

# אוניברסיטת בן-גוריון בנגב

בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן

# טקס הענקת התואר
# דוקטור לפילוסופיה

יוני 2014, כ"ה בסיון תשע"ד



# דבר הרקטור
# בטקס הענקת תארי דוקטורט לפילוסופיה

דוקטורים צעירים ומשפחות יקרות

היום אתם מסיימים באופן רשמי את לימודיכם הפורמאליים. אחרי שנים רבות של לימודים החל מגן הילדים, בתי הספר למיניהם, התארים השונים באוניברסיטה, אתם עומדים סוף סוף ברשות עצמכם, על רגליכם שלכם.

זהו, ללא ספק, אחד הרגעים המאושרים בחייכם, רגע שתזכרו לעד. אולם, זהו גם רגע מאושר לנו. אוניברסיטת בן גוריון גאה ומאושרת על כך שמחזור נוסף של דוקטורים יוצאים משורותיה לאקדמיה, לתעשייה ולשרות המדינה. האוניברסיטה גאה בכל הבוגרים שלה, אבל בעיקר במקבלי תואר הדוקטור שכן אחד הנדבכים העיקריים עליהם מושתתת האוניברסיטה הוא המחקר והדוקטורנטים הם אחד הפירות המובהקים והמתוקים של המחקר.

מחקרים כלכליים אין סוף הוכיחו את הקשר בין השכלה אקדמית משובחת לבין הצלחה כלכלית במדינה. אשר על כן, מדינות מתקדמות ומתפתחות הגדילו בעשורים האחרונים את ההשקעות בהשכלה הגבוהה. בישראל, לעומת זאת, קוצצו ההשקעות בעשור האחרון מידי שנה בשנה, ע"פ הסיפור הידוע על אותו איכר שניסה ללמד את סוסו לעבוד בלי לאכול. כמו אותו סוס, האקדמיה הישראלית הייתה על סף קריסה. אבא אבן, אמר פעם כי פוליטיקאים עושים את הדבר הנכון לאחר שניסו כל דבר אחר. אכן, סוף סוף החליטה ממשלת ישראל להגדיל את תקציבי ההשכלה הגבוהה.

היום מקבלים תואר ד"ר לפילוסופיה 208 איש ואישה המצטרפים למשפחה של 2224 שזכו בתואר זה מטעם אוניברסיטת בן גוריון. בשנות החמישים והשישים, רק הטובים המשיכו ללימודים תיכוניים. בשנות השבעים והשמונים כבר הבינו את הצורך בלימודים אקדמיים והיום רבים משקיעים בלימודי דוקטורט.

משנת 1900 ועד היום, מתוך מאה ממשלות ומשטרים שונים שרדו רק שניים. לעומת זאת, מתוך מאה אוניברסיטאות שהיו קיימות בשנת 1500, שרדו 75 עד היום. זה אומר לא מעט על חשיבות האקדמיה לעם ולמדינה, בתקופות שונות ובמשטרים שונים. המשטרים מתחלפים והאוניברסיטאות שורדות.

אם פעם בעל תואר דוקטור היה מצויד בידע שהספיק לו לכל חייו המקצועיים, היום קצב התחדשות והתפשטות המידע הוא מהיר כל כך שגם דוקטורים צעירים וותיקים חייבים להמשיך וללמוד כל הזמן כדי לא לפגר אחרי ההתפתחויות האחרונות. לעומת זאת, הכלים שרכשתם ואותם דברים שהביאו אתכם עד הנה, הרצון והמוטיבציה, יישארו אתכם לאורך כל הקריירה שלכם.

רבים מכם ימשיכו בהשתלמות בתר דוקטורט בחו"ל. באשר תלכו, תתקבלו בזרועות פתוחות. אוניברסיטת בן גוריון ידועה כיום בכל העולם כמוסד מחקר מעולה המכשיר חוקרים צעירים מן השורה הראשונה.

אני מאחל לכם המשך הצלחה בחו"ל אך אנא, אל תתפתו לפיתויי השכר ונוחות החיים בחו"ל. מניסיוני אוכל לומר לכם כי פיתויים אלה אכן קוסמים ואחרי שנים רבות של לימודים ומחקר בתנאים קשים, מתחשק ליהנות גם קצת מן החיים. אולם בסופו של דבר, המקום היחידי בו תוכלו להרגיש באמת בבית, המקום שהוא שלכם ובו אתם הבעלים ולא האורחים, הוא כאן בישראל.

ולכל אחד מכם, הרבה הצלחה ואושר בכל אשר תפנו. אנו גאים בכם ומקווים לשמוע על הצלחותיכם. שמרו על קשר. אוניברסיטת בן גוריון תמיד תהיה ביתכם השני.

פרופ' צבי הכהן



# דבר דיקנית בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים
# ע"ש קרייטמן לבוגרי דוקטורט תשע"א

אני מברכת אתכם היום על קבלת התואר דוקטור לפילוסופיה של אוניברסיטת בן-גוריון בנגב. היום אנו חוגגים את ההישג שלכם, ששאב מאתכם השקעה מירבית בשנים האחרונות. למדתם נושא לעומק והפכתם להיות מומחים בתחום המחקר שלכם. יותר מכך, רכשתם בתקופת הלימודים שלכם כלים - כלי ניתוח מחשבתיים, כלים אנליטים וכלים מקצועיים שישרתו איתכם בכל תחום בו תעסקו בעתיד. היום הוא גם יום חגם של המנחים שלכם, שנתנו מזמנם ומומחיותם להדריך, ללמד ולאתגר אתכם, כדי לשאול את השאלה הנכונה ולהניח את הנחת העבודה ששמשה כבסיס למחקר אותו בצעתם. כל זאת תוך שימוש בכלים הייחודיים לכל תחום, ופיתוח כלים חדשים. השותפות הזאת של מנחה ומונחה היא מיוחדת לאקדמיה ומהווה את אבן הבסיס ללמידה לתארים מתקדמים. אני מקווה שאתם יכולים להביט לאחור על התקופה ולראות את הקשיים ואת האתגרים יחד עם ההצלחות וההישגים.

ביום זה נשגר כולנו תודות גם לסביבה הקרובה לכל אחד מאתכם, הורים, בני זוג, ילדים, בני משפחה וחברים, שכולם ליוו אתכם בביצוע המחקר. טבעו של כל מחקר שהוא מלווה בעליות ומורדות, תסכולים כאשר המחקר אינו מתקדם, ושמחה אין קץ משמגיעים להישג מדעי, שמחה אותה קשה לתאר במילים. אין זה קל ללוות תלמיד לתואר שלישי, דרושה לכך הרבה סבלנות. לכן אנו מודים היום לכל מי שהעניק לכם תמיכה שעזרה לכם להגיע למעמד זה בו אתם מקבלים את התואר דוקטור לפילוסופיה. השמחה של יום זה צריכה להיות מלווה גם במבט מלא תקווה אל העתיד, בו תוכלו לממש את ההשכלה וכלי המחקר שרכשתם במוסד שלנו. אנו תולים בכם תקווה שתעצבו את דור העתיד העוסק במחקר, הוראה, יזמות ומנהיגות בחברה שלנו. אני גאה על הזדמנות שניתנה לי לברך אתכם היום ומקווה שתקחו אתכם מאוניברסיטת בן-גוריון את מסורת הלמידה והמחקר כדי שישרתו אתכם בעתיד. אנו רואים בכם שגרירים של האוניברסיטה שלנו בכל מקום אליו תגיעו, ומקווים שנוכל לראות אתכם מתקדמים ותופשים בעתיד מקום בהנהגה המדעית, החברתית והתרבותית בחברה בישראל.

עלו והצליחו !

פרופ' מיכל שפירא

דיקנית בי"ס קרייטמן ללימודי מחקר מתקדמים



# תואר דוקטור לפילוסופיה

לימודים בינתחומיים

הפקולטה לניהול

בית הספר ללימודי מדבר

הפקולטה למדעי הבריאות

הפקולטה למדעי הרוח והחברה

הפקולטה למדעי ההנדסה

הפקולטה למדעי הטבע



**בית הספר**
**ללימודי מדבר**

מר אדם אברמסון
מר אסיף אשפך חאן
גב׳ מרים בן-חמו
מר עודד ברגר-טל
מר שחם ברעם
מר יעקב מורגנשטרן
גב׳ לוסי מיכאלס
מר הרולדו סיסנרוס
מר רועי פוסמניק
מר אסא פלורנטין
מר חנוך פרידמן
גב׳ לידיה קוונסה
מר אורן שלף
מר אור שפרלינג





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

# Adam Abramson

# אדם אברמסון

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

**Decision Support System for Assessing Full Cost Recovery of Water Development in Rural Africa**

מערכת תומכת החלטה להערכה של החזר עלות מלא
מפיתוח מקורות מים באזורים כפריים באפריקה

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



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

# Asif Ashfaq Khan

למר

# אסיף אשפך חאן

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

**The Role of Arabidopsis DEAD-box RNA helicases, STRS1 and STRS2, in Regulating Response to Multiple Abiotic Stresses**

לאחר שאושר חיבורו

תפקידם של ה-**DEAD-box RNA helicases**, **STRS1** ו- **STRS2** בצמח תודרנית לבנה (***Arabidopsis thaliana***), בווסות תגובות הצמח לעקות אביוטיות מגוונות

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



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'

# Miriam Ben-Hamo

# מרים בן-חמו

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

**The Role of Cutaneous Water Loss as a Trigger for Periodic Arousal in Hibernating Bats**

לאחר שאושר חיבורה

התפקיד של איבוד מים באידוי דרך העור בהפעלת יקיצות מחזוריות אצל עטלפים במהלך תרדמת החורף

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר





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

# Oded Berger-Tal

למר

# עודד ברגר-טל

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

**Confronting Novel Environments: The Trade-Off between Exploration and Exploitation**

לאחר שאושר חיבורו

התמודדות עם סביבה לא מוכרת: היחס בין רכישה וניצול של ידע

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר





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

# Shahar Baram

# שחר ברעם

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

**Dairy Farm Effluents and Groundwater Contamination - Insights from the Vadose Zone**

שפכי רפתות וזיהום מי תהום - תובנות מהתווך הלא רווי

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר





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

# Yakov Morgenstern

למר

# יעקב מורגנשטרן

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

**Induced Genetic Variation during Cellular Dedifferentiation in Plants**

לאחר שאושר חיבורו

עירור שינויים גנטיים בתהליכי דהדיפרנציאציה בצמחים

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר





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'

# Lucy Michaels

# לוסי מיכאלס

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורה

**Israel and Climate Change: A National Portrait of Inaction**

ישראל ושינוי האקלים: דיוקן לאומי של אי-פעולה

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר





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

# Aroldo Cisneros

# הרולדו סיסנרוס

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

**Seed Development and Polyploidization Following Interspecific-Interploid Hybridization in Species of Vine-Cacti**

התפתחות זרעים ופוליפלואידיזציה בעקבות הכלאות בין מינים שונים בעלי פלואידיה שונה, במינים של קקטוסים 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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר





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

# Roy Posmanik

למר

# רועי פוסמניק

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

**Environmental Aspects Associated with Biowaste Management Reuse**

לאחר שאושר חיבורו

היבטים סביבתיים לטיפול ומחזור פסולת ביולוגית

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר





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

# Assa Florentin

למר

# אסא פלורנטין

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

**Stress-Induced Dedifferentiation Displays Epigenetic Independent Chromatin Reorganization**

לאחר שאושר חיבורו

דהדיפרנציאציה מושרת עקה מראה ארגון מחדש של הכרומטין אשר אינו תלוי במנגנונים אפיגנטיים

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



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

# Chanoch Friedman

# חנוך פרידמן

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

**Retrofit of Residential Buildings in Israel for Energy Conservation**

שיפוץ בנייני מגורים בישראל לשם חיסכון באנרגיה

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



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'

# Lydia Quansah

# לידיה קוונסה

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

**Natural Diversity in Wheat Response to Drought Stress: An Integrative Approach**

לאחר שאושר חיבורה

השונות הטבעית של חיטה בתגובה לעקת בצורת: גישה אינטגרטיבית

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



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

# Oren Shelef

# אורן שלף

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

**Physiological Aspects and Technological Applications of Xerophytes**

היבטים פיזיולוגים ויישומים טכנולוגים של הלופיטים מדבריים

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



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

# Or Sperling

# אור שפרלינג

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

**Water Relations in Date Palm Trees - a Combined Approach using Water, Plant, and Atmospheric Data**

לאחר שאושר חיבורו

מאזן המים בדקל התמר - גישה המשלבת מידע מהקרקע, הצמח והסביבה

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



# הפקולטה
# למדעי הרוח והחברה

גב׳ יעל ברק-לוי
גב׳ נועה גרון-סלע
מר יהונתן גרינברג
מר אלירן הלאלי
גב׳ ליאת יצחקי
גב׳ דפנה ישראל וינברג
גב׳ נוגה כהן
גב׳ לימור ליכטנשטיין-וידנה
גב׳ הילה מודיאנו-סגל
גב׳ לילך עקיבא - כבירי
גב׳ טלי פרביאש
גב׳ אביטל רותם
מר אברהם (אבי) שניידר
מר שחף ביתן
מר רפי גרוסגליק
גב׳ לאה דוד
מר אסא מרון
מר שימי פרידמן
מר דוד רטנר

מר דוד כהן-צמח
גב׳ מילנה גושיץ׳
גב׳ רונה וינטר-לבנה
גב׳ יעל בלבן
גב׳ מאירה טורצקי
גב׳ רתם פרגר-וגנר
גב׳ הדס שבת-נדיר
גב׳ שרון מפציר
מר דורון מצא
גב׳ נעמי אבנשפנגר
מר פיליפ אליהו טויטו
גב׳ לילך בר - בטלהיים
מר דן גרינברגר
גב׳ יהודית וייס
מר דוד צרי
מר יעקב קורצוייל
גב׳ עדי זלמן (רותם)
גב׳ עליזה דרורי
גב׳ שמרית ממן

גב׳ ורד פלפל - קיסר
מר ערן צין
גב׳ גפן רונן-אלירז
גב׳ רקפת שפרן-נתן
גב׳ רויטל אשר (סעדון)
גב׳ הילה ביזר
מר אליעזר וינוגרד
גב׳ מירית סיני
גב׳ דניאלה פלד
מר ארקדי ציפקין
מר אריק שגב
מר ניר פרידמן
גב׳ יעל קרימרמן נוה
גב׳ גילה הרן
גב׳ דפנה כהן בן שאול
מר עפר משה שפיר
גב׳ ג׳ואנה צ׳מנסקי-כהן
גב׳ ערגה קפולניק
מר אהרון שחר





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 Barak-Levy

# יעל ברק-לוי

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורה

**Parenting and Stress in Mothers and Fathers of Children with Developmental Delay**

הורות ולחץ אצל אימהות ואבות לילדים עם עיכוב התפתחותי

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



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 Gueron-Sela

# נועה גרון-סלע

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

**Paths to Early Cognitive and Social Deveolpment among Preterm and Full-term Infants: The Roles of Parental Distress, Dyadic and Triadic Family Interactions**

לאחר שאושר חיבורה

נתיבי התפתחות של יכולות קוגניטיביות וחברתיות מוקדמות בקרב תינוקות אשר נולדו פגים ובמועד: התפקיד של מצוקה רגשית הורית ואינטראקציות משפחתיות דיאדיות וטריאדיות

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר





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

# Jonathan Greenbreg

# יהונתן גרינברג

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

**Mindfulness Practice and its Relation to Cognitive Flexibility, Task Set Inhibition, and Emotional Engagement**

תרגול מדיטציית "קשיבות" והקשר שלו לגמישות מחשבתית, עכבה של תבניות חשיבה, ומעורבות רגשית

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר





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

# Eliran Halali

# אלירן הלאלי

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

**The Role of Cognitive-Control in Social Preferences**

לאחר שאושר חיבורו

התפקיד של בקרה קוגניטיבית בהעדפות חברתיות

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



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'

# Liat Itzhaky

# ליאת יצחקי

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

**Personality Vulnerability to Non-Suicidal Self-Injury: The Role of Dependency, Representations of Self and Others, Affect Regulation, and Social Context**

לאחר שאושר חיבורה

**פגיעות אישיותית לפגיעה עצמית: התפקיד של תלותיות, ייצוגי עצמי ואחר, ויסות רגשות וההקשר החברתי**

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר





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

# Dafna Israel Weinberg

לגב'

# דפנה ישראל וינברג

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION
**Self, Stress and Schizophrenia**

לאחר שאושר חיבורה
תפיסת העצמי, לחץ וסכיזופרניה

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



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'

# Noga Cohen

# נוגה כהן

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

**Can Emotion Modulate Attention or is it the Other Way Around?**

לאחר שאושר חיבורה

האם רגש יכול להשפיע על תהליכים קשביים או שמא תהליכים קשביים משפיעים על רגש?

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



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 Lichtenstein-Vidne

# לימור ליכטנשטיין-וידנה

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

**The Interactions between Selective Attention and Emotional Stimuli**

לאחר שאושר חיבורה

האינטראקציה בין קשב סלקטיבי וגירויים אמוציונאליים

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר





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 Modiano-Segal

# הילה מודיאנו-סגל

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

**The Influence of Emotion Regulation on Negotiation**

לאחר שאושר חיבורה

השפעת תהליכי ויסות רגשות על ניהול משא ומתן

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



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'

# Lilach Akiva-Kabiri

# לילך עקיבא - כבירי

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

**Absolute Pitch and Musical Pitch Synesthesia: When A is Red and C Sharp is On Your Left**

לאחר שאושר חיבורה

שמיעה אבסולוטית וסינסתזיה של צלילים: לה באדום ודו דיאז משמאל

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



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

# Tali Farbiash

לגב'

# טלי פרביאש

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

**A Behavioral and Electrophysiological Study of the Effects of Kindergartnes' Inhibitory Control During a Negative Emotional Experience**

לאחר שאושר חיבורה

השפעת חוויה רגשית שלילית על שליטה אינהיביטורית של ילדים בגיל הגן: מחקר התנהגותי ואלקטרופיזיולוגי

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



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'

# Avital Rotem

# אביטל רותם

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

**The Multiplication Development in Typical Achievers and in Children with Mathematic Learning Disabilities**

לאחר שאושר חיבורה

התפתחות הכפל בקרב ילדים עם הישגים תקינים וילדים עם לקות למידה מתמטית

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר





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 (Avi) Shnider

# אברהם (אבי) שניידר

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

**Organizational Culture without Organization? Division of Labor in a Post-Privatization Moshav**

לאחר שאושר חיבורו

תרבות ארגונית בלי ארגון? חלוקת עבודה במושב לאחר הפרטת האגודה השיתופית

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר





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

# Shachaf Bitan

# שחף ביתן

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

**A Philosophical and Psychoanalytical Development of Logic-of-Play: The Work of Winnicott and Derrida**

פיתוח פילוסופי ופסיכואנליטי של היגיון-משחק: הגותם של ויניקוט ודרידה

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר





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

# Rafi Grosglik

למר

# רפי גרוסגליק

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

**The Field of Organic Food in Israel: Globalization and Alter-Globalization**

לאחר שאושר חיבורו

שדה האוכל האורגני בישראל - גלובליזציה ואלטר-גלובליזציה

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



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'

# Lea David

# לאה דוד

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

**No-One's Memories and a Monument to No-One: The Process of Collective Memory Construction in Serbia after the Wars of the 1990s**

לאחר שאושר חיבורה

זיכרונות של אף אחד, אנדרטה של אף אחד: תהליך הבניית הזיכרון הקולקטיבי בסרביה לאחר מלחמות שנות ה-90

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר





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

# Asa Maron

# אסא מרון

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

**Striving for Domination and Liberalization in the Welfare State: State Actors, Private Agents and the Reconfiguration of Social Governance and Citizenship in Israel (1997-2010)**

לאחר שאושר חיבורו

מאבקים על שליטה וליברליזציה במדינת הרווחה: שחקנים מדינתיים, סוכני שינוי פרטיים ועיצוב מחדש של המשילות והאזרחות החברתית בישראל (1997-2010)

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר





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

# Shimi Friedman

# שימי פרידמן

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

**The Hilltop Youth : A Frontier Settler and Adolescence Rebel**

לאחר שאושר חיבורו

נוער הגבעות: בין מרד נעורים להתנחלות בספר

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר





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

# David Ratner

למר

# דוד רטנר

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

**Black Music and the Construction of Identity among Young Israeli – Ethiopians**

לאחר שאושר חיבורו

מוזיקה שחורה ותהליכי הבניית זהות בקרב נערים יוצאי אתיופיה 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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



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

# David Cohen-Zemach

למר

# דוד כהן-צמח

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

**The Temple Mount Vision (Isaiah 2: 1-4): Its Place in the Book of Isaiah and Its Relationship to Pentateuchal Literature**

לאחר שאושר חיבורו

חזון הר הבית (ישעיה ב' 1-4): מקומו בספר ישעיה ויחסו לספרות התורה

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר





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'

# Milena Gošić

# מילנה גושיץ'

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

**Metallurgy, Magic and Social Identities in the Ghassulian Culture of the Southern Levant (ca. 4000-4500 BC))**

לאחר שאושר חיבורה

מטלורגיה, מאגיה וזהויות חברתיות בתרבות הע'סולית
בדרום הלבנט (4000-4500 לפנה"ס לערך)

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



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'

# Rona Winter-Livneh

# רונה וינטר-לבנה

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

**The Impact of Environmental Conditions on Ghassulian Settlement (ca. 3,900-4,500 BC): A GIS-Based Spatial Analysis**

לאחר שאושר חיבורה

השפעת התנאים הסביבתיים על התיישבות הע'סולית (4,500-3,900 לפנה"ס): היבטים מרחביים תוך שימוש במערכות מידע גאוגרפיות

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר





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

**Yael Balaban**

לגב'

**יעל בלבן**

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

**Many Voices: Reading the Prose of Shulamith Hareven**

לאחר שאושר חיבורה

קולות רבים : קריאה בסיפורת של שולמית הראבן

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



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'

# Meira Turetzky

# מאירה טורצקי

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

**Journeys to the Back Yard: Socio-Political Documentary Literature in Israel (1982-2007)**

לאחר שאושר חיבורה

מסעות אל החצר האחורית:
ספרות תעודה חברתית-פוליטית, 1982-2007

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



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'

# Rotem Preger-Wagner

# רתם פרגר-וגנר

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

**"That Child is I and No Other"- The Emergence of Child Figure and the Idea of Childhood in Nineteenth Century Hebrew Fiction**

לאחר שאושר חיבורה

"הילד הלז אני הוא ולא אחר"- צמיחת דמות הילד ומושג הילדות בסיפורת העברית במאה התשע-עשרה

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



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'

# Hadas Shabat Nadir

# הדס שבת-נדיר

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

**""Royal Robe with Ample Folds"; Categories of Minority and Their Transgression in Israeli Discourse and Poetry ? Can we compare?**

לאחר שאושר חיבורה

"גלימת מלכות רחבת קפלים"; קטגוריות של שוליות ופריצתן בשירה ובשיח הישראלי - האם מותר להשוות?

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



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'

# Sharon Maftsir

# שרון מפציר

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

**Performing Gender : Sexuality, Marriage and the Family in Post-Colonial Egypt**

לאחר שאושר חיבורה

מופעים של מגדר: מיניות, נישואים והמשפחה במצרים הפוסט-קולוניאלית

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר





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

# Doron Matza

# דורון מצא

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

**The Hegemonic Discourse within Israel's Ruling Establishment Towards the Palestinian Minority 1966-1976**

לאחר שאושר חיבורו

מאפייני השיח הפוליטי ההגמוני בממסד השלטוני כלפי המיעוט הפלסטיני בישראל 1966-1976

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



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'

# Naomi Ebenspanger

# נעמי אבנשפנגר

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

**Does Study Lead to Results? The Contribution of the Pre-Army Mechina**

לאחר שאושר חיבורה

לימוד מוביל למעשה, האומנם? המכינות הקדם צבאיות ותרומתן

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר





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

# Philippe Eliahou Touitou

למר

# פיליפ אליהו טויטו

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

**A Rabbinic Figure in France at the Second Half of the 19th Century-Grand Rabbin Lazare Wogue 1817-1897**

לאחר שאושר חיבורו

דמות רבנית יהודית מהמחצית השנייה של המאה ה-19
בצרפת: הרב הכולל אלעזר וואג

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



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'

# Lilach Bar-Betttelheim

# לילך בר - בטלהיים

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

**The Concept of *Zimzum* in the Kabbalah of the Early Twentieth Century**

לאחר שאושר חיבורה

מושג הצמצום בקבלה של המחצית הראשונה של המאה העשרים

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר





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

# Dan Greenberger

למר

# דן גרינברגר

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

**Siddur Rav Saadia Gaaon: A Study of Version Structure and Instructions**

לאחר שאושר חיבורו

סידור רס"ג: עיונים בנוסח מבנה והוראות

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



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

# Judith Weiss

לגב'

# יהודית וייס

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION
**Guillaume Postel's First Latin Translation and Commentary on the Book of Zohar**

לאחר שאושר חיבורה
תרגומו ופירושו הלטיני הראשון של גיום פוסטל לספר הזוהר

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר





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

# David Zori

למר

# דוד צרי

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

**Divine Providence in the Thought of Three Disciples of Rabbi Israel Baal Shem Tov**

לאחר שאושר חיבורו

ההשגחה האלוהית בעיני ר' ישראל בעל-שם-טוב

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר





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

# Yaakov Korzvail

למר

# יעקב קורצוייל

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION
**Rabbi Daivid Cohen (Nazir) as Editor & Commentator on Rabbi Kooks Writings**

לאחר שאושר חיבורו
הרב דוד כהן 'הנזיר', כעורך וכפרשן של כתבי הראי"ה

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר





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'

# Adi Zalman( Rotem)

# עדי זלמן (רותם)

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

**African Politicians Accused: The Political Trials of Jomo Kenyatta and Nelson Mandela**

לאחר שאושר חיבורה

**הנהגה אפריקנית על ספסל הנאשמים: משפטיהם הפוליטיים של ג'ומו קניאטה ונלסון מנדלה**

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



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'

# Aliza Drory

# עליזה דרורי

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

**Study of Associations between Spatial Dispersions of Ischemic Heart, Respiratory and Neurological Diseases, and Meteorological, Air Pollution and Socio-Economic Factors in Israel Negev Desert**

לאחר שאושר חיבורה

חקר הקשר בין פיזור מרחבי של מחלות לב, דרכי נשימה ומחלות נוירולוגיות וגורמים מטאורולוגים, זיהום אוויר וגורמים סוציו-אקונומיים 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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר





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'

# Shimrit Maman

# שמרית ממן

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

**Mobility and Stability of the Central Asian Sand Seas (Karakum and Kyzylkum); A Study by Remote Sensing and GIS**

לאחר שאושר חיבורה

דינמיות והתייצבות של ימות החול במרכז אסיה (קרה-קום וקיזל קום); מחקר המבוסס על נתוני חישה מרחוק וממ"ג

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



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'

# Vered Pilpel- Keisar

# ורד פלפל - קיסר

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

**The Perceived Contribution of Industrial Parks to the Image and Potential Branding of Small and Medium Size Settlements in Peripheral Areas**

לאחר שאושר חיבורה

התרומה התודעתית של פארקי תעשייה לתדמית ולפוטנציאל המיתוג של יישובים בגודל קטן ובינוני באזורי פריפריה

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



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

# Eran Tzin

למר

# ערן צין

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

**Tel-Aviv-Jaffa Between the Global and the Local: Spatial Ragime, Social Division and Cultural Trends in a Global City in Israel**

לאחר שאושר חיבורו

תל- אביב-יפו בין הגלובלי והמקומי: שלטון מרחבי, פיצול חברתי ומגמות תרבותיות בעיר עולם 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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר





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'

# Gefen Ronen-Eliraz

# גפן רונן - אלירז

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורה

**The Recharge Potential from a Flood Event in an Arid Area: A Case Study of Nahal Paran**

פוטנציאל העשרת מי תהום משיטפונות באזורים מדבריים:
מקרה נחל פארן

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



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'

# Rakefet Shafran-Nathan

# רקפת שפרן - נתן

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

**The Impacts of Rainfall Fluctuations, Drought and Climate Change on Annual Vegetation Productivity in Dryland Ecosystems**

לאחר שאושר חיבורה

השפעת תנודות בכמויות הגשם, בצורות ושינויי אקלים על יצרנות ראשונית של צומח עשבוני חד-שנתי במערכות אקולוגיות באזור החצי-צחיח

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



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

upon

**Revital Asher (Sadon)**

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

**E-books (Electronic Books) and Printed Books: Their Contribution to Emergent Literacy of Kindergarten Children**

THE DEGREE OF

**DOCTOR OF PHILOSOPHY**

**Ph.D.**

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

Prof. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

**רקטור האוניברסיטה והסינאט מעניקים**

לגב'

**רויטל אשר (סעדון)**

לאחר שאושר חיבורה

הספר האלקטרוני והספר המודפס: תרומתם לקידום יכולות אורייניות של ילדי גן

**את התואר**

**דוקטור לפילוסופיה**

**ולראיה הוטבע בתעודה זו החותם**
**ובאנו על החתום**

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



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 Beiser

# הילה ביזר

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורה

**Social Diversity and Educatuonal Level as Potential Factors in Epistemological Thinking about Competing Knowledge Claims**

גיוון חברתי ושנות השכלה כגורמים פוטנציאליים בחשיבה האפיסטמולוגית על טענות ידע סותרות

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר





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

# Eliezer Winograd

למר

# אליעזר וינוגרד

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

**Teacher's and School's Attributes Promoting Autonomously Motivated Pro-Social Behavior**

לאחר שאושר חיבורו

אפיוני מורה ובית ספר המקדמים התנהגות פרו-חברתית
מתוך מוטיבציה אוטונומית

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר





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'

# Mirit Sinai

# מירית סיני

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

**Identity Exploration among Young Adolescents in School: The School Context and Personal Characteristics**

לאחר שאושר חיבורה

אקספלורציה של זהות בקרב מתבגרים צעירים בבית הספר:
מאפיינים אישיים וההקשר החינוכי

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר





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

# Daniella Peled

לגב'

# דניאלה פלד

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

**Community Variables (Community Perceptions and Type of Community) as Coping Resources Among Adolescents Living Under Rockets Fire: A Salutogenic-Ecological Approach**

לאחר שאושר חיבורה

מאפיינים קהילתיים (תפיסת הקהילה וסוג הקהילה )
כמשאבי התמודדות בקרב בני נוער במצב לחץ מתמשך
של ירי טילי קסאם בנגב: גישה סלוטוגנית-אקולוגית

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר





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

# Arkady Tsypkine

למר

# ארקדי ציפקין

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

**A Three - Leval Model for Conceptual Framing of the Educational Process as Knowledge Creation: A Critical Analysis of the Theories of L.Vygotsky, B.Bernstein and F.Varela**

לאחר שאושר חיבורו

מודל תלת- מימדי המתבסס על ניתוח תיאוריות של ל. ויגוצקי, ב.ברנשטיין ופ.ורלה: מסגרת מושגית לתהליך הלמידה כיצירת ידע

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



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

# Arik Segev

# אריק שגב

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

**Is Moral Education Possible in Open-Liberal Societies?**

לאחר שאושר חיבורו

הייתכן חינוך מוסרי בחברות ליברליות-פתוחות?

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



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

# Nir Friedman

# ניר פרידמן

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

**Kant on the Deduction of the Ideas of Reason**

לאחר שאושר חיבורו

קאנט על הדדוקציה של אידיאות התבונה

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



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 Krimarmann Naveh

# יעל קרימרמן נוה

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

**The Contribution of Martha C. Nussbaum and Plato to the Discussion of Education in Culturally Heterogeneous Societies**

לאחר שאושר חיבורה

תרומתם של מרתה ק' נוסבאום ואפלטון לדיון בחינוך בחברות מגוונות מבחינה תרבותית

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



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'

# Gila Haran

# גילה הרן

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורה

**The Analysis of Narratives of Children Who Are Raised by Two Mothers Family**

ניתוח סמיוטי של נרטיבים אצל ילדים הגדלים במשפחה חד-מינית (עם שתי אימהות)

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



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 Cohen Ben Shaul

# דפנה כהן בן שאול

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורה

**Syllabic Orthography and the Speaking Culture of Literate, Professional Israeli Hebrew (IH) - Speaking Adults**

אורתוגרפיה הברתית ותרבות הדבור בקרב בוגרים דוברי עברית ככלי מקצועי

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



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

# Offer Moshe Shapir

למר

# עפר משה שפיר

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

**Asset Pricing: Performance Ratings, Credit Ratings and Time Preferences**

לאחר שאושר חיבורו

תמחור נכסים: ביצועי קרנות נאמנות, דירוגי אשראי והעדפות זמן

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



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'

# Joanna Czananski-Cohen

# ג'ואנה צ'מנסקי-כהן

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

**The Effect of Cognitive Behavioral Interventions on Psychological Stress, Pregnancy Rates and Cell Free DNA among Women Undergoing In-Vitro Fertilization Treatments**

לאחר שאושר חיבורה

השפעת התערבויות התנהגותיות קוגניטיביות על דחק פסיכולוגי, שיעורי הריונות ודנ"א חופשי בדם אצל נשים העוברות טיפולי הפריה חוץ גופית

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



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'

# Erga Kapulnik

# ערגה קפולניק

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

**Adjustment Process to Separation and Divorce**

לאחר שאושר חיבורה

תהליך ההסתגלות לפרידה וגירושים

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



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

# Aharon Shachar

# אהרון שחר

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

**Fostering Self-Regulated Learning in Technological Projects**

לאחר שאושר חיבורו

טיפוח הכוונה עצמית בלמידה סביב פרויקטים בטכנולוגיה

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



# הפקולטה
# למדעי הטבע

מר מתן זיו-אב
מר יער סולומון
מר לירן שאול
מר אילן אורלוב
מר סבסטיאן בן דניאל
מר לאוניד ברנבוים
מר אלון גרובשטיין
מר דוד טולפין
מר אילן כדר
מר רפאל כהן
מר אליק מוקאיצב
מר עזאם מרעי
מר יאיר עדתו
מר דרור פריד
מר יונתן שמעון אלבז
גב׳ כרמית גבאי מדר
מר ברק גלבוע
מר רועי לוי
מר יאיר מאו

מר ניצן מיורקס
מר שמעון מכלוף
מר ניצן ממן
מר אורי נוקד
מר נרי אמארא
גב׳ הדס גנין
גב׳ זהבית דדון
גב׳ לובה דובינסקי
מר עופר זעירי
מר רועי משיח
מר פיטר סימעאן
גב׳ אינה פופיבקר
גב׳ אפרת קורין
גב׳ עינת שור
גב׳ מיכל שיימן-פיינשטיין
גב׳ מיכל שפירא
גב׳ ליאת שפסר
מר יוני גביש
מר חן גוטמן

גב׳ לילך גלזר
גב׳ נטלי זיתוני
גב׳ יקטרינה ירמנקו
גב׳ בלה לביטין
מר ניצן לוגסי
גב׳ שי נפרסטק
מר עומר פולק
מר אודי (אהוד) קולומבוס
גב׳ נורית קינן
גב׳ לינה קמינסקי
מר אהד רוזן
מר רון רוטקופף
מר גיא רותם
גב׳ דגנית ריכטר
גב׳ עלית וייל-שפרן
מר מנחם וינבוים-חפץ
גב׳ גוני יגודה-בירן



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

# Matan Ziv-Av

# מתן זיו-אב

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

**Interactions between Coherent Configurations and Some Classes of Objects in Extremal Combinatorics**

אינטראקציה בין קונפיגורציות קוהרנטיות למחלקות של עצמים בקומבינטוריקה קיצונית

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר





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

# Yaar Solomon

# יער סולומון

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

**Discrete Subsets and Tiling of Euclidean Spaces**

קבוצות דיסקרטיות וריצופים במרחבים אוקלידיים

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



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

# Liran Shaul

למר

# לירן שאול

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

**Rigid Dualizing Complexes over Commutative Adic Rings**

לאחר שאושר חיבורו

קומפלקסים דואליזנטים קשיחים מעל חוגים שלמים

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר





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

# Ilan Orlov

למר

# אילן אורלוב

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

**Fairness and Privacy in Secure Multiparty Computation**

לאחר שאושר חיבורו

הוגנות ופרטיות בחישוב בטוח מרובה משתתפים

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר





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

# Sebastian Ben Daniel

למר

# סבסטיאן בן דניאל

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

**The Complexity of Direct-Sum Questions**

לאחר שאושר חיבורו

הסיבוכיות של שאלות סכום ישר

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



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

# Leonid Barenboim

למר

# לאוניד ברנבוים

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

**Efficient Network Utilization in Locality-Sensitive Distributed Algorithms**

לאחר שאושר חיבורו

נצילות רשת יעילה באלגוריתמים מבוזרים רגישי מקומיות

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



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

# Alon Grubshtein

למר

# אלון גרובשטיין

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

**Distributed Search by Agents with Personal Preferences**

לאחר שאושר חיבורו

חיפוש מבוזר באמצעות סוכנים בעלי העדפות אישיות

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' צבי הכהן
רקטור

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר





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

# David Tolpin

למר

# דוד טולפין

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

**Rational Metareasoning in Problem-Solving Search**

לאחר שאושר חיבורו

הסק-על רציונלי בחיפוש לפתרון בעיות

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



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

# Ilan Kadar

למר

# אילן כדר

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

**From Perceptual Relations to Scene Gist Recognition**

לאחר שאושר חיבורו

מיחסים פרספטואלים לזיהוי "מהות ויזואלית" בסצינות טבעיות

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר





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

# Raphael Cohen

# רפאל כהן

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

**Towards Understanding of Medical Hebrew**

לאחר שאושר חיבורו

הבנה אוטומטית של עברית במסמכים רפואיים

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



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

# Alik Mokeichev

למר

# אליק מוקאיצב

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

**The Geometry of Color and its Interactions in Early and Mid-Level Vision**

לאחר שאושר חיבורו

הגיאומטריה והשפעות הגומלין של הצבע בשלבים המוקדמים ובשלבי הביניים של הראייה

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



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

# Azzam Maraee

# עזאם מרעי

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

**UML Class Diagrams - Semantics, Correctness and Quality**

תרשימי מחלקות של שפת המידול המאוחדת - סמנטיקה, נכונות ואיכות

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר





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 Adato

# יאיר עדתו

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

**From Specular Shape Reconstruction to Complex Mption Estimation**

משחזור המבנה הגאומטרי של גופים ספקולרים ועד להערכת שדות זרימה מורכבים

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר





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

# Dror Fried

למר

# דרור פריד

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

**Theoretical Aspects of the Generalized Canadian Traveler Problem**

לאחר שאושר חיבורו

נושאים תיאורטיים בבעיית הנוסע הקנדי המוכללת

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



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

# Yonatan Shimon Elbaz

למר

# יונתן שמעון אלבז

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

**The Effect of Initial Conditions on Rayleigh-Taylor and Richtmyer-Meshkov Instabilities and the Characteristics of their Asymptotic Self-Similar Behavior**

לאחר שאושר חיבורו

השפעת תנאי התחלה על אי יציבויות ריילי-טיילור וריכטמייר-משקוב ומאפייני התנהגותן הדמיותית האסימפטוטית

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



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 Gabay Mader

# כרמית גבאי מדר

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

**Physical Characteristics of mRNP Granules in Yeast**

לאחר שאושר חיבורה

מאפיינים פיסיקליים של גרנולות רנ"א שליח-חלבון בתאי שמר

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



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

# Barak Gilboa

# ברק גלבוע

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

**Elasticity in Actin Related Motors: From Stretched Formins to Contracting Actomyosin Rings**

לאחר שאושר חיבורו

אלסטיות במנועים מקושרי אקטין: מפורמין מתוח לטבעות אקטומיוזין מכווצות

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר





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

# Roi Levy

# רועי לוי

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

**Spontaneous Formation of Magnetic Moments and Dephasing in Two-Dimensional Disordered Systems**

היווצרות ספונטאנית של מומנטים מגנטים ואיבוד פאזה במערכות דו-מימדיות לא מסודרות

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



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

# Yair Mau

למר

# יאיר מאו

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

**Pattern Formation in Spatially Forced Systems: Application to Vegetation Restoration**

לאחר שאושר חיבורו

היווצרות תבניות במערכות בעלות אילוץ מרחבי: יישום לשיקום צמחיה

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר





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

# Nitzan Mayorkas

# ניצן מיורקס

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

**The Link between Spectral Signatures and the Shape of Flexible Molecules**

הקשר בין חתימות ספקטראליות לצורותיהן של מולקולות גמישות

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר





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

# Shimon Machluf

למר

# שמעון מכלוף

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

**Coherent Splitting of Matter-Waves on an Atom Chip Using a State-Dependent Magnetic Potential**

לאחר שאושר חיבורו

פיצול קוהרנטי של גלי חומר על ידי שבב אטומי באמצעות שדות מגנטים

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



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

# Nitzan Maman

למר

# ניצן ממן

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

**Interaction of RecA Protein with Double Stranded DNA (dsDNA), Using Optical Tweezers**

לאחר שאושר חיבורו

חקר האינטראקצייה של חלבון ה **RecA** עם מולקולת **dsDNA** בודדת בעזרת פינצטה אופטית

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר





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

# Ori Noked

למר

# אורי נוקד

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

**Amorphization of $Ln_{1/3}MO_3$ (Ln=*La, Pr, Nd,* M= *Nb, Ta*) under High Pressure**

לאחר שאושר חיבורו

**אמורפיזציה של $Ln_{1/3}MO_3$ (Ln=*La, Pr, Nd,* M= *Nb, Ta*) תחת לחץ גבוה**

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



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

# Neri Amara

# נרי אמארא

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

**Reactive Inhibition of Bacterial Quorum Sensing**

לאחר שאושר חיבורו

עיכוב פעיל של חישת מניין בחיידקים

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



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'

# Hadas Ganin

# הדס גנין

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

**Cross Species Communication Using Small Signaling Molecules among Bacteria**

לאחר שאושר חיבורה

תקשורת בין מיני חיידקים שונים באמצעות מולקולות סיגנל קטנות

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



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'

# Zehavit Dadon

# זהבית דדון

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

**Replication Processes in Peptide Based Dynamic Combinatorial Libraries**

לאחר שאושר חיבורה

תהליכי שיכפול הפיכים ברשתות מולקולריות דינמיות מבוססות פפטידים

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



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'

# Luba Dubinsky

# לובה דובינסקי

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

**Fishing for Eukaryotic Quorum Sensing Receptors**

לאחר שאושר חיבורה

חיפוש אחר רצפטורי חוש מניין יוקראוטיים

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר





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

# Offer Zeiri

למר

# עופר זעירי

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

**The Self -Assembly of Mixed-Ligand Shells on Gold Nonoparticles in Water**

לאחר שאושר חיבורו

התארגנות עצמית של קליפות ליגנדים מעורבים על ננו-חלקיקי זהב במים

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר





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

# Roi Mashiach

# רועי משיח

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

**Unraveling Links between Iron and Quorum Sensing in *Pseudomonas* aeruginosa**

חשיפת קשרים בין ברזל וחישת מניין *בפסאודומונס ארגינוזה*

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



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

**Peter Siman**

למר

**פיטר סימאן**

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

**New Tools for the Synthesis and Manipulations of Highly Aggregative Proteins**

לאחר שאושר חיבורו

כלים חדשים לסינתזה ומניפולציות של חלבונים אגרגטיביים

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר





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 Popivker

# אינה פופיבקר

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

**Reaction Mechanisms of Polyoxo(thio) Metallates and their Monomers with Radicals in Aqueous Solutions**

לאחר שאושר חיבורה

תגובות של פוליאוקסו(תיו)מטאלטים והמונומרים שלהם עם רדיקלים 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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



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

# Efrat Korin

לגב'

# אפרת קורין

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

**Novel Fluorescent Organic Compounds as Potential Chemosensors for Metal Cations**

לאחר שאושר חיבורה

חקירת חומרים אורגנים פלואורוסצנטים חדשים לשימוש כסנסורים לקביעת קטיונים של מתכות

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



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'

# Einat Schur

# עינת שור

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

**The Crystal Chemistry of Acridine**

לאחר שאושר חיבורה

המערכת הגבישית של אקרידין

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



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 Shaiman-Fainshtein

# מיכל שיימן-פיינשטיין

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

**The Investigation of Major Steps Leading to Significant Enhancement of Ciliary Beat Frequency in Supreme Animals and Humans**

לאחר שאושר חיבורה

חקירת השלבים המובילים להאצה משמעותית של התדר הציליארי בחיות עיליאות ובבני אדם

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



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 G. Shapira

# מיכל שפירא

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

**Investigation of Mechanisms Involved in Autophagy of Eukaryotic Cells**

לאחר שאושר חיבורה

חקר תהליכים המעורבים במנגנון האוטופג'י בתאים אאוקריוטים

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



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

**Liat Spasser**

לגב'

**ליאת שפסר**

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION
**Chemical Biology with Ubiquitin Chains**

לאחר שאושר חיבורה
כימיה ביולוגית עם שרשראות יוביקויטין

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



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

# Yoni Gavish

# יוני גביש

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

**Fragmentation *per-se* Effects on Diversity Patterns: Empirical and Theoretical Aspects**

השפעת קיטוע בתי גידול על תבניות מגוון מינים: היבטים יישומיים ותאורטיים

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר





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

# Chen Guttman

# חן גוטמן

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

**Structural Studies of *Bordetella* Type III Effector and Chaperone Proteins**

מחקרים מבניים של חלבוני השפעה וליווי מסוג 3 בזן ***Bordetella***

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר





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'

# Lilah Glazer

# לילך גלזר

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

**Gastrolith Matrix Formation in the Red Claw Crayfish *Cherax quadricarinatus* - Elucidation of Protein Contents and Functions**

לאחר שאושר חיבורה

**הווצרות מטריקס הגסטרוליט בסרטן הנחלים אדום הצבת- חקר התכולה והתפקוד החלבוניים**

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר





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

# Natalie Zeytuni

לגב'

# נטלי זיתוני

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

**Structure-Function Studies of the Magnetosome-Associated Protein, MamA**

לאחר שאושר חיבורה

חקר מבנה-תפקוד של החלבון המגנזומלי, **MamA**

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



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'

# Ekaterina Eremenko

# יקטרינה ירמנקו

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

**A Yeast Model for Amyloid Formation by S100A8/S100A9 Proteins**

לאחר שאושר חיבורה

מודל שמרי להיווצרות של סיבי עמילואיד על-ידי חלבוני **S100A8/9**

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



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'

# Bella Levitin

# בלה לביטין

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

**Characterization of the Activity and the Role of GDSL Lipases in *Arabidopsis* Petal Development and Function**

לאחר שאושר חיבורה

אפיון תפקידם ופעילותם של זרזים מפרקי ליפידים מסוג GDSL בהתפתחות ותפקוד עלי הכותרת בפרחי תודרנית לבנה (ארבידופסיס)

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר





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

# Nitsan Lugassi

למר

# ניצן לוגסי

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

**The Relationship between Meristem Organization and Flower Morphogenesis - Insights From the *fil-9* Mutant**

לאחר שאושר חיבורו

**היחסים בין ארגון מריסטמתי ומורפוגנזה של הפרח - תובנות מהמוטנט *fil-9***

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



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'

# Shai Naparstek

# שי נפרסטק

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

**Membrane Lipid Glycosylation in *Haloferax Volcanii***

לאחר שאושר חיבורה

*גליקוזילציה של ליפידים ממברנליים בהלופרקס וולקני*

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



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

# Omer Polak

# עומר פולק

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

**Ecological and Socio-aconomic Aspects of Artificial Reefs**

היבטים אקולוגיים וסוציו-אקונומיים של שוניות מלאכותיות

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר





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

# Udi (Ehud) Columbus

# אודי (אהוד) קולומבוס

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

**Ecological Restoration of the Sand Dune System at North-Western Negev: Restoring Aeolian Activity and Faunal Response**

שיקום המערכת האקולוגית באזור חולות הנגב המערבי:
החזרת פעילות אאולית והגדלת המגוון הביולוגי בדיונות הליניאריות

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



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'

# Nurit Keinan

# נורית קינן

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורה

**The Role of the Mitochondrial Protein VDAC1 in Apoptosis: Oligomeric Structure as an Intermediate in Apoptosis**

תפקוד החלבון המיטוכונדריאלי VDAC1 באפופטוזיס : ארגון אוליגומרי של החלבון כשלב מכריע באפופטוזיס

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



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'

# Lina Kaminski

# לינה קמינסקי

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

**Analysis of Agl Proteins: Components of the N-glycosylation Process in *Haloferax volcanii***

לאחר שאושר חיבורה

אנליזה של חלבוני **Agl**: מרכיבי תהליך ה-**N**-גליקוזילציה ב-***Haloferax volcanii***

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



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

# Ohad Rosen

למר

# אהד רוזן

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

**Androgenic Gland Uniquely Expressed Genes in Crayfish- Identification, Functional Determination, Regulation and Gene Interactions**

לאחר שאושר חיבורו

גנים המתבטאים ייחודית בבלוטה האנדרוגינית בסרטן
מסדרת מעשירי הרגליים - זיהוי, קביעת פונקציה, מנגנוני
בקרה ואינטראקציות בין-גניות

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



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

## Ron Rotkopf

למר

## רון רוטקופף

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

**Multi-Level Adaptations for Local Conditions and Responses to Stress along a Climatic Gradient in Two Species of Pit-Building Antlions**

לאחר שאושר חיבורו

התאמות מקומיות ותגובות לעקה לאורך מפל אקלימי בשני מיני ארינמלים חופרי-משפכים

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר





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

# Guy Rotem

# גיא רותם

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

**Scale Dependent Effects of a Fragmented Agro-Ecosystem on the Reptile Community**

השפעה תלוית סקאלה של מערכת אקולוגית חקלאית מקוטעת על חברת הזוחלים

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



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'

# Dganit Richter

# דגנית ריכטר

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

***AGP6* and *AGP11* Genes Involved in Pollen and Stamen Development and Function**

לאחר שאושר חיבורה

אפיון הגנים ***AGP6*** ו ***AGP11*** המעורבים בהתפתחות ותפקוד אבקנים וגרגרי אבקה

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



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

# Alit Wiel-Shafran

לגב'

# עלית וייל-שפרן

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

**The Role of Surfactants in Greywater-Irrigated Soils: Chemical Balance and the Effects on Soil Chemistry and Hydraulic Properties**

לאחר שאושר חיבורה

השפעת חומרים פעילי שטח על קרקעות מושקות מים אפורים: מאזן המסה וההשלכות על הכימיה ותכונותיה ההידראוליות של הקרקע

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר





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

# Menahem Weinbaum Hefetz

# מנחם וינבוים-חפץ

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

**Nannofossil Assemblages and Palaeoceanography of the Eocene Levant Margin of Israel**

לאחר שאושר חיבורו

מאספי הננומאובנים הגירניים והפליאוקיאנוגרפיה של שולי הלבנט האיאוקני 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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר





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'

# Gony Yagoda-Biran

# גוני יגודה-בירן

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

**Seismic Hazard Analysis Using the Numerical DDA Method**

לאחר שאושר חיבורה

ניתוח סכנה סייסמית באמצעות השיטה הספרתית DDA

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



# הפקולטה
# למדעי ההנדסה

מר יעקב בנטולילה
מר איגור גוטמן
גב׳ טטיאנה דנוב
מר אילן זוהר
מר יובל נחמדי
מר יותם פלד
מר נתן קריכלי
מר איתן רונן
מר יאיר ריבנסון
מר אדם תימן
מר אלון בריל
גב׳ בלה גורביץ׳
מר מיכאל ליברץ
מר אסף פורמוזה
מר ליאור פלח
מר אלון קפואה
גב׳ אורית מנדלסון
מר סלע סמין
גב׳ יעל זלצר
גב׳ ענת מאיר
מר יאיר ממן

מר לירון נחמדי
מר שלמה קרעי
גב׳ מיכל שאולי-אהרונוב
גב׳ עמית שלף
מר אילן ששון
מר אלכסנדר אופצ׳ר
גב׳ אילה וסרבלט
מר אנדריי ברויסמן
מר יהודה גרינבאום
מר שמעון צרויה
מר דן קוטליאר
גב׳ עירית גילן
גב׳ יעל ליבס-פאר
מר צחי בניה
מר מאיר גולדנברג
מר מיכאל פייר
מר יאיר קאופמן
מר אבנר ספרני
מר עאטף שלאבנה



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

**Jacob Bentolila**

למר

**יעקב בנטולילה**

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

**Matching and Structure from Affine Region Correspondences**

לאחר שאושר חיבורו

התאמות ומבנה מתוך קשרים אפיניים בין אזורים בתמונות

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



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

# Igor Gutman

למר

# איגור גוטמן

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

**Impact of Non-Linear Power Amplifier on Digital Communications, OFDM, Single Carrier**

לאחר שאושר חיבורו

**השפעת מגבר הספק על תקשורת ספרתית, OFDM, ו Single Carrier**

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



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'

# Tatiana Danov

# טטיאנה דנוב

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

**Applications of the Relativistic Plane-Wave Spectral Decomposition of Electromagnetic Waves**

לאחר שאושר חיבורה

פתרון יחסותי של בעיות פיזור של שדות אלקטרומגנטיים
באמצעות ספקטרום גלים מישוריים

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



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
**Ilan Zohar**

למר
**אילן זוהר**

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION
**Controllers for Unmanned Aerial Vehicles in Various Flight Scenarios: Theory and Design**

לאחר שאושר חיבורו
בקרים לכלי טיס אוטונומיים בעלי כושר המראה אנכית ונחיתה אנכית בתנאי טיסה שונים: תיאוריה ושיטות תכנון

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



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

# Youval Nehmadi

# יובל נחמדי

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

**Fusion of Stereo Vision and Time-of-Flight Information for 3D Imaging**

היתוך מידע מראיה סטראוסקופית ומד טווח לייזר לראייה תלת ממדית

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



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

# Yotam Peled

למר

# יותם פלד

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

**Speech Enhancement in Noisy and Reverberant Enclosures Using Spherical Microphone Arrays**

לאחר שאושר חיבורו

שיפור אותות דיבור בחדרים רועשים ומהדהדים בעזרת מערכי מיקרופונים כדוריים

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

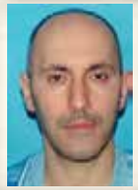
ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



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

# Natan Krihely

# נתן קריכלי

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

**Rectifiers with High Efficiency: Analysis, Models and Interfaces for AC Harvesters**

לאחר שאושר חיבורו

מיישרים בעלי נצילות גבוהה: ניתוח, מודלים וממשקים
למקורות אנרגיה מתחדשים

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



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

# Eitan Ronen

# איתן רונן

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

**Phase Locking of Large Laser Arrays**

לאחר שאושר חיבורו

נעילת פאזה של מערכי לייזר גדולים

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



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 Rivenson

# יאיר ריבנסון

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

**Advanced Computational Imaging Systems**

לאחר שאושר חיבורו

מערכות הדמאה ממוחשבת מתקדמות

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



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

# Adam S. Teman

# אדם תימן

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

**Low Power Integrated Circuit Arrays**

לאחר שאושר חיבורו

מערכי מעגלים משולבים בהספק נמוך

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



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

# Alon Brill

# אלון בריל

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

**Ground Blast Measurements**

לאחר שאושר חיבורו

מדידת גלי הדף בקרקע

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



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'

# Bella Gurevich

# בלה גורביץ'

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

**Investigation of Parallel Bubble Pumps Operating with a Binary Organic Working Fluid**

לאחר שאושר חיבורה

חקר משאבות בועות מקבילות הפועלות עם נוזל עבודה בינארי אורגני

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



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

# Michael Liverts

למר

# מיכאל ליברץ

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

**Shock Wave Interaction with Aqueous Particulate Foams**

לאחר שאושר חיבורו

אינטראקצית גלי הלם עם קצף נוזלי חלקיקי

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



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

# Asaf Formoza

למר

# אסף פורמוזה

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

**Experimental Investigation of Small Scales in Richtmyer-Meshkov Instability after Re-Shock**

לאחר שאושר חיבורו

חקירה ניסויית של התפתחות סקלות קטנות באי יציבות ריכטמאייר-משקוב לאחר מעבר גל הלם מוחזר

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



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

# Lior Falach

למר

# ליאור פלח

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

**Application of Geometric Measure Theory in Continuum Mechanics: The Configuration Space, Principle of Virtual Power and Cauchy's Stress Theory for Rough Bodies**

לאחר שאושר חיבורו

היישום של תורת המידה הגיאומטרית במכניקת הרצף:
מרחב הקונפיגורציה, עיקרון ההספק הוירטואלי ותורת
המאמצים עבור גופים לא רגולרים

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



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

**Alon Capua**

למר

**אלון קפואה**

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

**Nonlinear $H_\infty$ Control Methods**

לאחר שאושר חיבורו

שיטות $H_\infty$ בבקרה לא לינארית

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



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'

# Orit Mendelson

# אורית מנדלסון

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

**Translation of Actin Polymerization into Directed Force: Distinct Mechanisms**

לאחר שאושר חיבורה

המרה של פלמור אקטין לכוח: מנגנונים שונים

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



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

# Sela Samin

# סלע סמין

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

**Phase-Separation Transition in Liquid Mixtures in Electric Field Gradients**

הפרדת פאזות בתמיסות נוזליות בגרדיאנטים של שדה חשמלי

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



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 Salzer

# יעל זלצר

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

**Cognitive Control in the Tactile Simon Task: The Unique Role of Tactile Spatial Information**

לאחר שאושר חיבורה

בקרה קוגניטיבית במטלת סיימון חישתי ותפקידו הייחודי של מידע מרחבי בחוש המגע

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



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 Meir

# ענת מאיר

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורה

**Towards Developing a Hazard Perception (HP) Training Program for Enhancing Child-Pedestrians' Road-Crossing Abilities**

אל עבר פיתוח הדרכה לשיפור מיומנות תפיסת הסכנות של ילדים כהולכי-רגל

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



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 Maman

# יאיר ממן

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

**Development of an Optimization Method (GLOW) for the Resources Allocation Problem in Multi Field/Multi Echelon Environment**

פיתוח שיטת אופטימיזציה (GLOW) לפתרון כולל לבעיית משאבים במערכות אספקה מרובות אתרים ודרגים

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



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

# Liron Nehmadi

# לירון נחמדי

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

**A Model for Use and Acceptance of Security Systems in Mobile Devices**

מודל לחיזוי אופן השימוש ומידת הקבלה של מנגנוני אבטחה במכשירים ניידים

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



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

# Shlomo Karhi

# שלמה קרעי

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

**Scheduling on Multipurpose Machines**

לאחר שאושר חיבורו

תזמון בסביבת מכונות רב תכליתיות

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



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 Shauly-Aharonov

# מיכל שאולי-אהרונוב

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורה

**Investigating the Properties of Response Modeling Methodology (RMM) and a Comparative Evaluation of RMM as a Platform for Distribution Fitting and for Regression Modeling**

חקירת התכונות של מתודולוגית מידול תגובה (RMM) והערכה השוואתית של RMM כבסיס להתאמת התפלגויות וכמודל רגרסיה

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

תקציר

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד



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'

# Amit Shelef

# עמית שלף

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

**Statistical Analyses Based on Gini for Time Series Data**

לאחר שאושר חיבורה

ניתוח סטטיסטי של סדרות עתיות המבוסס על מדד הג'יני

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



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

# Elan Sasson

# אילן ששון

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

**Modeling Technology Assessment via Knowledge Maps: Text Mining and Temporal Trend Detection on the Internet**

מידול הערכה טכנולוגית באמצעות מפות ידע: כריית נתוני טקסט וגילוי מגמתיות עיתית באינטרנט

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



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 Upcher

# אלכסנדר אופצ'ר

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

**Properties of Polydiacetylene Langmuir Films and Their Application as Templates for Nanocrystalline Semiconductors**

תכונות של שכבות לנגמיר של פולידיאצטילן וישומן כמצע לננו-חלקיקים של מוליכים למחצה

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



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'

# Ayala Wasserblat

# אילה וסרבלט

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורה

**The Elastic Contribution to the Thermodynamics of Martensite Phase Transformations in Nickel Steel**

התרומה האלסטית לתרמודינמיקה של מעברי פאזות מרטנזיטיים בפלדת ניקל

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



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 Broisman

# אנדריי ברויסמן

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

**Protection of the Patient Against Ionizing Radiation in Medical Imaging in Israel - Measurement of the Radiation Dose and Assessment of the Risk-Benefit Relationship in Mammography Screening for Early Detection of Cancer of the Breast, in Israel**

הגנת המטופל מקרינה מיוננת בתהליכי דימות רפואי בישראל - מדידת מנת הקרינה והערכת יחסי סיכון-תועלת בבדיקות סריקה לגילוי מוקדם של סרטן השד 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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



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

# Yehuda Greenbaum

# יהודה גרינבאום

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

**Understanding the Effect of Strain Energy on the Processes of Nucleation and Growth of Hydrides on Surfaces of Metals**

הבנת השפעת אנרגית עיבורים על תהליכי נביטה וגידול של הידרידים בפני שטח של מתכות

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



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

# Shimon Tsroya

# שמעון צרויה

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

**Activity Determination of Beta Particles in Liquid Samples Using Cherenkov Counting, by Applying Color Quench Correction**

קביעת אקטיביות פולטי β בדוגמאות נוזליות באמצעות קרינת צ'רנקוב תוך תיקון יעילות המנייה כתלות בעכירות הצבע

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



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 Kotlyar

# דן קוטליאר

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

**Development of Advanced Burnup-Thermal Hydraulic Coupling Methods for Monte Carlo Codes**

פיתוח שיטות מתקדמות להצמדת משובי בעירה ותרמו-הידראוליקה לקודי מונטה-קרלו

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



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'

# Irit Gilan

# עירית גילן

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורה

**Characterization of the Biofilm of the Polyethylene Degrader *Rhodococcus ruber* C208**

איפיון הביופילם של החיידק מפרק הפוליאתילן
***Rhodococcus ruber* C208**

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



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 Liebes-Peer

# יעל ליבס-פאר

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורה

**Peptide Modified Nanopores for Biosensing Applications**

ננו-חורים מעוטרי פפטידים לאפליקציות ביו-סנסורים

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



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

# Zahy Bnaya

# צחי בניה

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

**Applications of Monte-Carlo Bandit Algorithms for Multi-Agent Settings**

יישומי אלגוריתמי מונטה-קרלו לסביבות מרובות 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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



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

# Meir Goldenberg

# מאיר גולדנברג

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

**Novel Memory-Based Techniques for Algorithms and Heuristics for Optimal Search**

טכניקות מבוססות זיכרון חדשות עבור אלגוריתמים ויוריסטיקות עבור חיפוש אופטימלי

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



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 Fire

# מיכאל פייר

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

**Social Network Data Analytics using Machine Learning and Graph Theory Algorithms**

לאחר שאושר חיבורו

ניתוח מידע ברשתות חברתיות על ידי שילוב אלגוריתמים מתורת הגרפים ואלגוריתמי למידת מכונה

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



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 Kaufman

# יאיר קאופמן

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

**Supported Bolaamphiphilic Membrane for Water Filtration in Microfluidic Device**

ממברנות ביולוגיות לסינון מים עבור התקני זרימה מיקרונית

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



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

# Avner Safrani

# אבנר ספרני

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

**A Study Towards an Improved Full Field Optical Coherence Tomography System**

מחקר לקראת מערכת משופרת של טומוגרפיה אופטית קוהרנטית בשדה מלא

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



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

# Atef Shalabney

# עאטף שלאבנה

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

**Optimization of Plasmonic and Nanophotonic Structures for Biosensing**

אופטימיזציה של מבנים ננו פוטוניים ופלזמוניים לשימוש כביו חיישנים

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



# הפקולטה למדעי הבריאות

מר אלכס אלטשולר
מר אורי אליהו
גב׳ יוספה בן משה
גב׳ שרית בן-שמואל
גב׳ נילי ברדוגו
גב׳ נטלי גבריאלוב-יוסים
גב׳ נורה גוטליב
גב׳ רחל גולן
גב׳ נופר גיפמן
גב׳ אורלי גרשוני-יהלום
גב׳ תמר וינשטוק
מר אורן וכט
גב׳ ז׳נט אוזר
גב׳ לילך טוקר
מר רובי-מרסל טקוטו

גב׳ ליודמילה יארמולינסקי
גב׳ מיכל ירון-מנדלסון
גב׳ רחל כפרי
מר גלעד להמן
מר יצחק לוי
גב׳ שירי לוי
גב׳ קרן מויאל
מר ברק מרקוס
מר אורי נוב
מר פולק ראנג׳אן נאט
גב׳ יוליה ניטה
גב׳ ולריה פיינשטיין
גב׳ מאיה קצף
מר אילון תיכון



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

# Alex Altshuler

# אלכס אלטשולר

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

**Are We Protected? Model for Predicting the Level of Perceived Secureness in the Face of a National Emergency in Israel**

האם אנחנו מוגנים? מודל לניבוי רמת המוגנות הנתפסת נוכח מצב חירום לאומי 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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



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 Eliyahu

# אורי אליהו

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

**Predicting Chronic Kidney Disease Deterioration to Renal Failure/Transplantation**

חיזוי הידרדרות תחלואת כליה כרונית לאי ספיקת כליות/ השתלה

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



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'

# Yosefa Ben Moshe

# יוספה בן משה

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורה

**Driving Patterns of Adaptation in Old Age - Relationship between Socio-Demographic, Resources, Losses, Needs Variables, Selective Optimization with Compensation and Subjective Well Being**

דפוסי הסתגלות לנהיגה בזקנה והזדקנות מוצלחת: הקשרים בין מאפיינים סוציו-דמוגרפיים, צרכים, משאבים, אבדנים, ושמוש באסטרטגיות מיצוי סלקטיבי עם פיצוי (SOC)

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



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'

# Sarit Ben-Shmuel

# שרית בן-שמואל

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

**The Role of Kinin in Regulation of Microglial Inflammation and the Inflammatory Response**

לאחר שאושר חיבורה

תפקידם של קינינים בוויסות שפעול תאי מיקרוגליה והתגובה הדלקתית

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



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'

# Nilly Berdugo

# נילי ברדוגו

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורה

**Growth Retardation Following Airway Loading in Rats: Interaction Between Sleep and the Somatotropin Axis**

כשל בגדילה בחולדות בעקבות חסימת דרכי הנשימה:
אינטראקציה בין שינה לציר הורמון הגדילה

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



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'

# Natalie Gavrielov-Yusim

# נטלי גבריאלוב-יוסים

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

**Varicella in Israel -The Disease and its Prevention**

לאחר שאושר חיבורה

אבעבועות רוח בישראל - המחלה ומניעתה

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

תקציר

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד



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'

# Nora Gottlieb

# נורה גוטליב

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורה

**State, Citizenship and Health in an Age of Global Mobility: A Comparative Study of Labor Migrants' Health Rights in Germany and Israel**

מדינה, אזרחות ובריאות בעידן של ניידות גלובלית : מחקר השוואתי על זכויות-בריאות של מהגרי עבודה בגרמניה ובישראל

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר





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 Golan

# רחל גולן

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורה

**Moderate Wine Consumption, Atherosclerosis, and Abdominal Fat Depots in Type 2 Diabetes: a 2-year Randomized Controlled Trial**

צריכה מתונה של אלכוהול, טרשת עורקים ופיזור שומן בטני בקרב חולי סוכרת מסוג 2 - מחקר קליני מבוקר

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



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'

# Nophar Geifman

# נופר גיפמן

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורה

**Age and Phenotype: Data Mining and Knowledge Representation**

גיל ופנוטיפ: כריית מידע וייצוג ידע

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



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 Gershoni-Yahalom

# אורלי גרשוני-יהלום

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורה

**Development of Anti-Viral Subunit Vaccines with an Emphasis on Novel Antigenic Epitopes Structured in Innovative Formulations**

פיתוח חיסוני תת-יחידה אנטי-ויראליים עם דגש על אפיטופים אנטיגניים חדשים המשולבים בפורמולציות חדשניות

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



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 Wainstock

# תמר וינשטוק

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורה

**The Impact of Stress on Pregnancy Outcome- The Case of Women Exposed to Rocket Fire in Sderot During Pregnancy**

השפעת דחק על תוצאים מילדותיים: המקרה של נשים הרות בשדרות בתקופת ירי הקסאמים

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



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

# Oren Wacht

# אורן וכט

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

**The Paramedic Profession in Israel: Status, Professional Perception and Future Directions**

מקצוע הפאראמדיק בישראל: מעמד, תפיסה מקצועית וכיוונים לעתיד

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



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'

# Janet Ozer

# ז'נט אוזר

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורה

***Nuphar lutea* Extracts Inhibit the Nuclear Factor kB Pathway, are Anti-Inflammatory, and Have Anti-Cancer Activity**

מצוי מצמח הנופר הצהוב ***Nuphar lutea*** מעכב את פקטור השעתוק **NF-kB** והינו בעל פעילות אנטי-דלקתית ואנטי-סרטנית

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



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'

# Lilach Toker

# לילך טוקר

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורה

**Pathways and processes involved in mood stabilization; Study in inositol metabolism-related knockout mice**

מסלולים ותהליכים הקשורים לייצוב מצב הרוח; מחקר בעכברים החסרים גנים הקשורים למטבוליזם של אינוזיטול

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

תקציר

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד



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

# Robi-Marcel Tacutu

# רובי-מרסל טקוטו

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

**Integrative Analysis of Longevity, Age-Related Diseases and Aging-Associated Processes: Construction of the NetAge Database**

ניתוח משולב של אריכות ימים, מחלות קשורות-גיל
ותהליכים משוייכים להזדקנות: בניה של מסד הנתונים
**NetAge**

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



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'

# Ludmila Yarmolinsky

# ליודמילה יארמולינסקי

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורה

**Anti-Viral Activities of *Ficus Binjamina* and *Lilium Candidum***

**פעולות אנטיוויראליות של *Ficus Binjamina* ו- *Lilium Candidum***

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



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 Jaron-Mendelson

# מיכל ירון-מנדלסון

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורה

**Characterization of Carbohydrate and Peptide Epitopes in the Interaction of NKp46 with Viral and Cellular Ligands**

אפיון אתרי סוכר ואפיטופים שונים המשתתפים בהכרה בין הקולטן **NKp46** לליגנדים תאיים ונגיפיים

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

תקציר

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד



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

# Rachel Kafri

לגב'

# רחל כפרי

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

**Urge Urinary Incontinence Syndrome in Women, What is the Most Effective Treatment in the Long Term?**

לאחר שאושר חיבורה

תסמונת דליפת שתן בדחיפות בנשים, מהו הטיפול היעיל ביותר בטווח הארוך?

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



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

# Gilad Lehmann

# גלעד להמן

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

**Mitochondrial Determinants of Longevity in Mammals**

לאחר שאושר חיבורו

דטרמיננטים מיטוכונדריאליים של אורך החיים ביונקים

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר





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

# Itzhak Levi

# יצחק לוי

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

**The Onset and Progression of Type 1 Diabetes Mellitus Influence the Activity and Expression of DNA Topoisomerase I Enzyme**

לאחר שאושר חיבורו

השפעת התפתחות והתמשכות מצב סוכרתי על פעילות וביטוי האנזים דנ"א טופואיזומראז 1 במודל חיות המדמה סוכרת מסוג 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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



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'

# Shiri Levy

# שירי לוי

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

**The Role of the $\beta_2$ Subunit in the Regulation of L-Type Calcium Channels by ZnT-1**

לאחר שאושר חיבורה

אפיון תפקידה של תת יחידה $\beta_2$ בבקרה של ה- L-Type Calcium Channels על ידי ZnT-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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



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 Moyal

# קרן מויאל

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורה

**Studies on the Involvement of PICOT in Lymphocytes Activation and Proliferation**

אפיון החלבון **PICOT** ומעורבותו באקטיבציה ופרוליפרציה של 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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



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

# Barak Markus

# ברק מרקוס

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

**Genetic Mapping in the Negev Bedouin Population - Methods and Applications**

מיפוי גנטי באוכלוסיית הבדואים בנגב - שיטות ויישומים

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר





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

# Ori Nov

# אורי נוב

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

**The Role of Interkeukin-1β in Para/endocrine Adipocytes-Hepatocytes Cross-talk in Obesity**

לאחר שאושר חיבורו

מעורבות אינטרלאוקין 1 ביטא בתקשורת
הפארא/אנדוקרינית בין תאי שומן לכבד בהשמנה

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



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

# Pulak Ranjan Nath

# פולק ראנג'אן נאט

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

**Involvement of Crk Adaptor Proteins in the Early Activation Events of T Lymphocytes**

מעורבות חלבוני תאום ממשפחת ה- **Crk** בתהליכי שפעול לימפוציטים מסוג **T**

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



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'

# Iulia Nita

# יוליה ניטה

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורה

**The Physiological Role of Mitochondrial $Na^+/Ca^{2+}$ Exchanger in Pancreatic β Cells**

תפקידו הפיזיולוגי של משחלף $Na^+/Ca^{2+}$ המיטוכונדריאלי בתאי בטא של הלבלב

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



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'

# Valeria Feinshtein

# ולריה פיינשטיין

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורה

**The Impact of Cannabidiol on MDR - P-gp and BCRP Transporters in the Human Placental Barrier**

השפעת קנבידיול על נשאי MDR BCRP ו- P-gp במחסום השלייתי האנושי

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



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 Ketzef

# מאיה קצף

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורה

**Age-Dependent Cortical Plasticity in Synapsin Triple Knockout Epileptic Mice**

פלסטיות תלוית גיל של קליפת המוח בעכברים אפילפטים חסרי חלבוני סינפסין

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



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

# Ailone Tichon

# אילון תיכון

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

**Novel Compounds Activate Telomerase, that Improves Therapeutic Potential of Stem Cells for Neurodegenerative Treatment**

חומרים משפעלי טלומראז, המשפר את הפוטנציאל של תאי הגזע בטיפול במחלות נוירודגנרטיביות

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



# הפקולטה לניהול


גב׳ מריה בלכר
גב׳ אסתרי גילעז-רן
מר יוסי דשתי



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

**Maria Blekher**

לגב'

**מריה בלכר**

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

**Good Deeds, Risky Bids: Accessible Pro-Social Behavior Increases Monetary Risk Taking**

לאחר שאושר חיבורה

השפעת הזמינות של התנהגות פרו-חברתית על העדפה לסיכון פיננסי

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ג בסיון תשע"ב

תקציר



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'

# Estery Giloz-Ran

# אסתרי גילעז-רן

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורה

**The Association between Financial and Tax Reporting Aggressiveness under Changing Book-Tax Conformity: The Israeli Case of IFRS Adoption**

הקשר בין אגרסיביות הדיווח החשבונאי והדיווח לצרכי מס תחת שינוי בקונפורמיות בין כללי הדיווח החשבונאי והדיווח לצורך מס: המקרה הישראלי של אימוץ ה-IFRS

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ג בסיון תשע"ב

תקציר



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 Dashti

# יוסי דשתי

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

**Network Alliances and the Success of Technology Ventures: The Role of Business Networks and their Contribution to Israeli High-Tech Startup Companies that Exited via M&A Transaction**

רשת בריתות והצלחת מיזמים טכנולוגיים: תפקידן של רשתות עסקיות ותרומתן למיזמי סטארט-אפ ישראלים שהגיעו למימוש בתהליך של מיזוג ורכישה

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ג בסיון תשע"ב

תקציר



## לימודים בינתחומיים

מר אלון אדלמן
גב׳ אלינור איתם
גב׳ בתיה בהט
מר מיכאל בורוכוביץ׳
גב׳ חיה במבג׳י-סספורטס
גב׳ עלידה הירשאוגה
גב׳ טלי ליבוביץ׳
גב׳ מאיה מאור
מר איתן מנחם
גב׳ תימאה ספיטקה



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

# Alon Edelman

# אלון אדלמן

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

**Sense of Coherence and Hope as Explanatory Factors of Stress Reactions Among Adolescents Exposed to Missile Fire: Chronic Stress vs. Acute-Chronic Stress**

תחושת קוהרנטיות ותקווה כמסבירות תגובות לחץ בקרב מתבגרים החשופים לירי טילים: מצב לחץ כרוני לעומת מצב לחץ כרוני-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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



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'

# Eleanor Eytam

# אלינור איתם

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורה

**The Paradox of Simplicity: Effects of Perceived User Interface Simplicity on Evaluation, Preference and Choice of Interactive Systems**

פרדוקס הפשטות: השפעת הפשטות הנתפסת של מנשק המשתמש על הערכה, העדפה ובחירה של מערכות אינטראקטיביות

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014

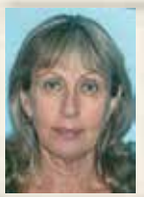
ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



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'

# Batia Bahat

# בתיה בהט

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

**How Can the Writings of Friedrich Nietzsche and Hannah Arendt Aid in the Understanding that History Must Be Intrinsic to the School Curriculum**

לאחר שאושר חיבורה

איך יכולים הכתבים של פרידריך ניטשה וחנה ארנדט לסייע להבין מדוע היסטוריה היא חלק אינטגרלי מן הלימודים בבית הספר

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר





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 Borokhovich

# מיכאל בורוכוביץ'

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

**Algebraic Algorithms for Information Spreading**

אלגוריתמים אלגבריים להפצת מידע

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



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'

# Haya Bambaji-Sasportas

# חיה במבג'י-סספורטס

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורה

**My Heart is in the West and I am in the Chains of East: Reviewing the Middle Eastern Canonical Historiography of Elie Kedourie**

ליבי במערב ואנוכי בכבל מזרח וערב: עיון בהיסטוריוגרפיה המזרח תיכונית הקאנונית של אלי כדורי

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014

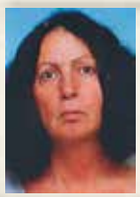
ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



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'

# Aliza Hirschauge

# עליזה הירשאוגה

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורה

**The State of Kitsch: Kitsch in Contemporay Israeli Art as Presented in Works by Roee Rosen, Zoya Charkassky and Nir Hod**

מעמדו של הקיטש באמנות הישראלית העכשווית: הופעתו בעבודתם של רועי רוזן, זויה צ'רקסקי וניר הוד

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר





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 Leibovich

# טלי ליבוביץ'

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

**What Do We Process When We Process Magnitudes?**

לאחר שאושר חיבורה

מה אנו מעבדים כשאנו מעבדים גודל?

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



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 Maor

# מאיה מאור

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורה

**More: Fat Women in Israel - Genres and Issues in Identity Construction and Resistance to Social Oppression**

יותר: נשים שמנות בישראל - סוגות וסוגיות בכינון זהות ובהתנגדות לדיכוי חברתי

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



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

# Eitan Menahem

# איתן מנחם

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורו

**Machine-Learning Techniques for Mitigating Cyber-Security Threats**

הפחתת איומים מקוונים על-ידי שימוש בטכניקות למידת מכונה

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר



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'

# Timea Spitka

# תימאה ספיטקה

HAVING SUCCESSFULLY COMPLETED THE DISSERTATION

לאחר שאושר חיבורה

**Identity and Conflict Transformation: The International Community's Efforts to Engage Identity Issues: The Case of Bosnia and Herzegovina, Israel/Palestine, and Northern Ireland**

זהות וטרנספורמציה של סכסוכים: מאמצי הקהילה הבינלאומית ליישב סכסוכים דרך טרנספורמציה של זהות קבוצתית: המקרים של בוסניה-הרצגובינה, צפון אירלנד, וישראל/פלסטין

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. Zvi Hacohen
Rector

Prof. Michal Shapira
Dean

פרופ' מיכל שפירא
דיקנית

פרופ' צבי הכהן
רקטור

**Awarded in Beer-Sheva, Israel, on the 23th day of June, 2014**

ניתן בבאר-שבע, ביום כ"ה בסיון תשע"ד

תקציר

**The Multiplication Development in Typical Achievers and in Children with Mathematics Learning Disabilities**

**Submitted by Avital Rotem**

**Advised by Prof. Avishai Henik**

## Abstract

This study examined the development of simple multiplication in typically achieving (TA) 2nd, 3rd, 4th and 6th graders and adults, and in 6th and 8th graders with mathematics learning disability (MLD; children with arithmetic deficiencies despite normal IQ and schooling). It focused on whether children with MLD develop a memory-based multiplication network with characteristics similar to the typical network, and whether they develop an accompanying number sense. A "number sense" is, essentially, sensitivity to numerical features and the ability to efficiently use these numerical features to make performance more efficient in difficult tasks.

To answer these questions, participants were asked to verify or reject multiplication equations (i.e., a verification task, e.g., 4 x 6 = 28 true or false?). Multiplication performance was examined based on responses to true proposed results (reported in Chapter 1) whereas number sense was examined based on responses to false proposed results. The false proposed results were manipulated based on the well-documented observations that (1) a typical multiplication error is related to one of the operands via a shared multiplication row, (2) is close in magnitude to and (3) is decade-consistent with the true result, and (4) shares its parity with the true result (e.g., 6 x 4 = 28). These errors are also hard to reject (in terms of accuracy and speed) in verification tasks. A typical multiplication error thus indicates that people are sensitive to numerical features such as whether a number is related to an operand via a shared multiplication row (the *relatedness effect*); sensitive to the distance of a presented number from a product's magnitude (the *distance effect*); sensitive to the exact product's digits and to whether a number shares a digit with the true product (the *decade-consistency effect*); and sensitive to the expected product's parity (the *parity effect*). The false proposed results in Experiment 1 (reported in Chapters 2 and 3) were manipulated according to their

relatedness to the operands (related, unrelated) and to their distance from the true result (close, far); in Experiment 2 (reported in Chapter 4) they were manipulated according to their relatedness to the operands and to their decade's consistency with the true result (consistent, inconsistent); and in Experiment 3 (reported in Chapter 5) they were manipulated according to their parity (even, odd).

The results showed that TA children attained the performance level seen in adults in 4th grade on easy problems (i.e., problems involving numbers smaller than 5, duplicate numbers and the number 5) and in 6th grade on difficult problems. They showed sensitivity to operand relatedness and to distance from the true result from 2nd grade onward, and the sensitivity to relatedness expanded with age from easy to difficult problems. Moreover, on difficult problems, they used their numerical sensitivity to check the plausibility of proposed results and thus to efficiently cope with difficult tasks. They were sensitive to decade consistency from 4th grade onward, but only by 6th grade was the pattern of this sensitivity similar to that of adults, namely, only on related false results. The observation that sensitivity to relatedness developmentally preceded the sensitivity to decade consistency was in accord with the processing order seen in adults in previous studies. They were sensitive to product parity from the beginning of 3rd grade, and this sensitivity expanded with age from even X even problems to even X odd (and odd X even) problems. It seems that children used the multiplication parity rule (i.e., if any multiplier is even, the result is even; otherwise, the result is odd) to check the results.

The performance of 6th graders with MLD was similar to that of TA 2nd graders. In 8th grade their performance improved only on easy problems, and even on easy problems they only attained the degree of accuracy and speed observed in TA 4th graders. Similar to TA 4th graders, 6th and 8th graders with MLD were sensitive to relatedness only on easy problems. In addition, their pattern of performance was partially atypical. They used their sensitivity to numerical features to check the plausibility of proposed results only from 8th grade onward, and this is also the age at which they developed sensitivity to product parity.

In sum, the current research demonstrated that children with MLD form a multiplication memory network with characteristics similar to those observed in the

networks of TA children, although their network is formed late in development, weak and is partial for easy problems. They showed sensitivity to various products' numerical features, indicating that they develop some aspects of number sense despite their arithmetic deficiency. Furthermore, they use this sensitivity to check product plausibility in order to cope with difficult tasks. However, number sense in children with MLD develops relatively late, is less efficient than number sense in TA children, and sometimes deviates from typical number sense. The implications of these findings are important for mathematics education of children with MLD because current curricula emphasize the importance of number sense in mathematics learning.

**התפתחות הכפל בקרב ילדים עם הישגים אופייניים וילדים עם לקות למידה מתמטית**

**מוגש על-ידי אביטל רותם**

**בהנחיית פרופ' אבישי הניק**

**תקציר**

המחקר הנוכחי בדק את התפתחות הכפל החד-ספרתי אצל ילדים עם הישגים אופייניים בכיתות ב', ג', ד' ו-ו' ואצל בוגרים וכן אצל ילדים עם לקות למידה מתמטית בכיתות ו' ו-ח' (כלומר, ילדים עם חסכים חשבוניים למרות יכולת שכלית תקינה וחינוך הולם). המחקר התמקד בשאלות האם ילדים עם לקות מתמטית מפתחים רשת-זיכרון של תרגילי כפל הדומה במאפייניה לרשת האופיינית, ואם הם מפתחים תחושת מספר נלווית. "תחושת מספר" במהותה היא רגישות למאפיינים מספריים והיכולת להשתמש במאפיינים מספריים כדי לייעל את הביצוע במשימות קשות.

כדי לענות על שאלות אלו, התבקשו משתתפי המחקר לאמת או לשלול משוואות כפל (משימת אימות, לדוגמא, 4 x 6 = 28 נכון או לא?). ביצוע הכפל נבדק באמצעות התגובות לתשובות הנכונות שהוצעו למשתתפים (דווח בפרק 1), בעוד שתחושת המספר נבדקה באמצעות התשובות השגויות שהוצעו למשתתפים. בתשובות השגויות נערכו מניפולציות שהתבססו על ממצאי מחקרים קודמים, כי שגיאות אופייניות לתרגילי כפל הן קשורות לאחד מגורמי התרגיל באמצעות שורת כפל משותפת, קרובות בגודלן לתשובה הנכונה, חולקות ספרת-עשרות עם התשובה הנכונה, ובעלות זוגיות זהה לזו של התשובה הנכונה (למשל, 4 x 6 = 28). שגיאות אלו גם קשות לדחייה (במונחי דיוק וקצב) במשימות אימות. מכאן, ששגיאות כפל אופייניות מצביעות על כך שאנשים רגישים לקיומו של קשר בין מספר המוצג לפניהם לבין גורם כפל, באמצעות שורת כפל משותפת (תופעת *הקשר*), למרחק בין מספר המוצג בפניהם לבין גודל של מכפלה (תופעת *המרחק*), לזהות הספרות במכפלות (תופעת *זהות ספרת העשרות*) ולזוגיות המצופה של מכפלות (תופעת *הזוגיות*). רגישות זו היא חלק מתחושת המספר. בתשובות השגויות בניסוי 1 (שדווחו בפרקים 2 ו-3) נערכו מניפולציות בקשר שלהן לגורמי התרגיל (קשורות, לא-קשורות) ובמרחק שלהן מהתשובה הנכונה (קרובות, רחוקות). בתשובות השגויות בניסוי 2 (עליו דווח בפרק 4) נערכו מניפולציות בקשר שלהן לגורמי התרגיל (קשורות, לא-קשורות) ובזהות ספרת העשרות שלהן לזו שבתשובה הנכונה (זהות, שונות). בתשובות השגויות בניסוי 3 (עליו דווח בפרק 5) נערכו מניפולציות בזוגיות (זוגיות, אי-זוגיות).

התוצאות הראו שילדים שהישגיהם אופייניים מגיעים לרמת הדיוק הקיימת אצל מבוגרים בכיתה ד' בתרגילים קלים (תרגילים ששני גורמיהם קטנים מ-5, ששני גורמיהם זהים, או שאחד מגורמיהם הוא המספר 5) ובכיתה ו' בתרגילים קשים. כבר מכיתה ב', ילדים עם הישגים אופייניים הראו רגישות לקשר לגורמים ולמרחק מהתשובה הנכונה. עם העלייה בגיל, התרחבה אצלם הרגישות לקשר לגורמים, מתרגילים קלים לתרגילים קשים. יותר מכך – בתרגילים קשים, כבר מכיתה ב' הם משתמשים ברגישות

שלהם למאפיינים מספריים, כדי לבדוק את ההסתברות של תשובות המוצעות להם, ובכך מייעלים את ביצועיהם במשימות קשות. הם רגישים לזהות של ספרת העשרות מכיתה ד', אך רק מכיתה ו' דפוס הרגישות דומה לדפוס הנצפה אצל מבוגרים, כלומר, רק בתוצאות הקשורות לגורמי התרגיל. הממצא שרגישות לקשר לגורמים מתפתחת לפני הרגישות לזהות ספרת העשרות תואם את רצף העיבוד שנמצא במחקרים קודמים אצל מבוגרים. ילדים שהישגיהם תקינים רגישים לזוגיות המכפלות מראשית כיתה ג' ואילך, ורגישות זו מתרחבת עם העלייה בגיל מתרגילים במספרים זוגי X זוגי לתרגילים במספרים זוגי X אי-זוגי (ואי-זוגי X זוגי). נראה כי ילדים משתמשים בחוק הזוגיות בכפל (כלומר, אם אחד מהגורמים הוא זוגי, המכפלה זוגית; אחרת, המכפלה אי-זוגית) כדי לבדוק את הסתברות התשובות המוצעות להם.

ביצועיהם של ילדים עם לקות מתמטית בכיתה ו' היו דומים לביצוע של ילדים עם הישגים אופייניים בכיתה ב'. בכיתה ח', ביצועיהם השתפרו, אך רק בתרגילים הקלים. גם בתרגילים אלה, הם הגיעו לרמת הדיוק והקצב שנצפתה אצל ילדים עם הישגים אופייניים בכיתה ד'. עם זאת, הממצא שאותם סוגי תרגילים היו קלים הן עבור ילדים עם הישגים אופייניים והן עבור ילדים עם לקות מתמטית, מעידה על כך שמאפייני רשת הכפל הם דומים בשתי קבוצות אלו. ילדים עם לקות מתמטית בכיתה ו' ו-ח' הראו רגישות לקשר ולמרחק רק בתרגילים קלים, זאת בדומה לילדים עם הישגים אופייניים בכיתה ד'. ילדים עם לקות מתמטית השתמשו באסטרטגיות לבדיקת ההסתברות של תשובות המוצעות להם, רק מכיתה ח' וזהו גם הגיל בו הם פיתחו רגישות לזוגיות של מכפלות.

לסיכום, המחקר הנוכחי הראה שילדים עם לקות מתמטית מפתחים רשת-זיכרון של תרגילי כפל, שמאפייניה דומים לרשת הזיכרון של ילדים שהישגיהם אופייניים. זאת למרות שהם מפתחים רשת חלשה, חלקית בלבד המוקדשת לתרגילים קלים, ובאיחור יחסית לילדים עם הישגים אופייניים. יותר מכך – הם רגישים למגוון מאפיינים מספריים, ממצא המעיד שהם מפתחים היבטים מסוימים של תחושת מספר, למרות מגבלות החישוב שלהם. הם אף משתמשים ברגישות זו למאפיינים מספריים כדי לבדוק את הסתברות התשובות המוצעות להם, וזאת כדי לתפקד ביעילות במשימות קשות. אבל, תחושת המספר מתפתחת אצל ילדים עם לקות מתמטית מאוחר יחסית לילדים שהישגיהם אופייניים, היא פחות יעילה מתחושת המספר של ילדים שהישגיהם אופייניים, ולעתים היא סוטה מתחושת המספר האופיינית. משמעויות ממצאים אלה חשובות לחינוך המתמטי של ילדים עם לקות מתמטית, מפני שתכניות לימודים עדכניות מדגישות את החשיבות של תחושת מספר בלימוד מתמטיקה.

# A Study towards an Improved Full Field Optical Coherence Tomography System

**By**

**Avner Safrani**

**Advisor:**

**Prof. Ibrahim Abdulhalim**

## Abstract

Optical coherence tomography (OCT) is a 3D imaging method mainly associated with the production of high resolution cross-sectional images of biological tissues. OCT development and applications in the biomedical optical imaging field are increasing every day. The method's main principles rely on light short temporal coherence and interference, matter reflectivity, and high sensitivity, which are used to measure micro-morphology of objects inside a turbid environment. Since its first appearance two decades ago [1], many technological schemes were suggested to fulfill its goal [2]. However, despite its great diversity, most OCT systems can be categorized into two main groups; time domain (TD) and frequency domain (FD) OCT. In principle, FD-OCT systems are faster, have higher signal to noise ratio (SNR), and better sensitivity [3], but due to the need of large depth of field hold lower lateral resolution and characteristic mirror image that either obscures the resulting images or cuts the available imaging depth by a factor of two.

The key parameters of all OCT systems are resolvability (axial and lateral/transverse resolution), penetration capability, sensitivity, and speed. Among all of the OCT techniques, the femto second pulse laser (fs-OCT) [4, 5] and full field OCT systems (FF-OCT) [6, 7] have been found to demonstrate the highest, sub-cellular resolution capabilities. Although state-of-the-art fs-OCT systems demonstrate a higher sensitivity, they are much more expensive and lack the extremely high lateral resolution and speed obtainable by FF-OCT systems.

This work concentrates on the FF-OCT method, with the ambition of further improving this imaging mode. In this research, my main objectives were i) to develop a highly sensitive, simple as possible, high speed TD-FF-OCT system with high resolution (both laterally and axially) and ii) to develop a method by which the characteristic mirror image problem in FD-FF-OCT is resolved, thereby enlarging the available depth of imaging.

In the first two and a half years of the current work I explored the so-called spatial coherence gating TD-FF-OCT imaging modality, both theoretically and experimentally; this research has yielded two published papers and a pending patent; this part of the thesis is presented in chapters 3 and 4. My study showed that the use of lenses with a high numerical aperture (NA) in TD-FF-OCT and a narrowband light source makes the longitudinal spatial coherence (LSC) length much shorter than the temporal coherence length, hence suggesting that high-resolution 3D images of biological and multilayered samples can be obtained based on the low LSC. A simplified model

was derived, supported by experimental results, which described the expected interference output signal of multilayered samples when high-NA objective lenses are used together with a narrowband light source. We have also found an expression for the correction factor of the layer thickness determination for this imaging mode. Following this research, I was able to explain why there is a contrast reduction in the FF-OCT interference output signal when imaging deep layers using high NA objectives together with large spectral bandwidth.

After presenting the theoretical study, I describe the development of an ultrahigh-resolution full-field optical coherence tomography (FF-OCT) microscope that is based on the spatial, rather than the temporal, coherence gating. This part of the research is summarized in chapter 4. The presented microscope is capable of observing three-dimensional microbiological structures as small as 0.4 μm × 0.4 μm × 1.0 μm (xyz) using quasi-monochromatic light and a liquid crystal retarder. Unlike traditional FF-OCT systems, the presented microscope can be operated in high resolution for any preferable wavelength with minimized defocusing and dispersion effects. High-resolution images of an onion cell, the system axial and lateral resolution characterization, and the optical system design are presented in this work.

In the last chapter of this work I present my research during the last one and a half years. Here I investigated the FD-FF-OCT modality and came up with an idea to overcome its most intrinsic problems, e.g., mirror image, coherent noise, and DC noise removal. The concept we have suggested for the FD-FF-OCT imaging is believed to also be very efficient for high resolution ultra-high speed TD-FF-OCT with real time enface imaging, as well as for real time surface profiling using a phase extraction algorithm. This combined system was theoretically studied and simulated for the expected interference output signals and for ray tracing using commercially available and customized optical components; my simulation results and the system design were summarized and a provisional patent application was submitted. According to the design, we purchased and characterized the system components. Dedicated software for handling all the hardware and for the processing algorithms of captured images was developed. The main building blocks of the system were very recently constructed and the system will be developed further under the support of the chief scientist of the Ministry of Trade and Industry.

# מחקר לקראת מערכת משופרת של טומוגרפיה אופטית קוהרנטית בשדה מלא

**מאת**

**אבנר ספרני**

**מנחה:**
**פרופ' אברהים עבדולחלים**

## תקציר

טומוגרפיה אופטית קוהרנטית (OCT) הינה שיטה המשמשת לדימות תלת ממדי (3D) ובאמצעותה ניתן לקבל תמונות חתך ותמונות פנים של עצמים בעלי שקיפות חלקש .תייטה זו משמשת בעיקר, אבל לא רק, לדימות של רקמות ביולוגיות. פיתוחן של מערכות OCT, והשקתן לשוק הביו-מד (biomedical), הולך ומתגבר בכל יום. עקרונות הפעולה המרכזים של OCT הן: קוהרנטיות זמנית של מקור האור, התאבכות, החזרה משכבות מפזרות, רגישות ויחס אות לרעש גבוהים. כל אלה מאפשרים לשיטה זו לאפיין את המבנה של עצמים הנמצאים בתוך תווך מפזר. מאז הופיעה השיטה לראשונה [1] הוצעו דרכים רבות ומגוונות למימושה [2]. יחד עם זאת, למרות המגוון הרב של מערכות OCT שהומצאו ניתן למיין את כולן בשתי קטגוריות עיקריות, מערכות במרחב הזמן (TD) ומערכות במרחב התדר (FD). באופן עקרוני, מערכות בתחום התדר FD-OCT הן מהירות יותר, בעלות יחס אות לרעש גדול יותר ורגישות טובה יותר [3] אבל אינן בעלות כושר הפרדה גבוה כמו מערכות בתחום הזמן והן סובלות מקיומה של דמות מראה אופיינית אשר מקשה על קריאה והבנה של הטומוגרמות המתקבלות מתהליך הדימות.

הפרמטרים העקרים בכל מערכות OCT הינם כושר הפרדה (אורכי ורוחבי), יכולת חדירה, רגישות ומהירות. מכל מערכות ה-OCT השונות, מערכות המבוססות על מקור אור מסוג לייזר בעל פולסים קצרים (fs-OCT) [4, 5] ומערכות OCT בשדה מלא (FF-OCT) [6, 7], הן שני סוגי המערכות אשר מגלים כושר הפרדה מרבי. למרות שמערכות fs-OCT הן בעלות רגישות גבוהה יותר ממערכות FF-OCT, הן הרבה יותר יקרות ואינן בעלות המהירות הגבוהה והרזולוציה הרוחבית הבלתי רגילה שמגלות מערכות FF-OCT.

עבודה זו מתרכזת בשיטה FF-OCT בשאיפה להמשיך ולשפר את שיטת הדימות הזו. המטרות העיקריות שלי בעבודה זו הן כדלהלן: 1) לפתח מערכת FF-OCT מהירה ופשוטה ככל שאפשר, עם כושר הפרדה גבוה ו- 2) למצוא שיטה שבאמצעותה ניתן יהיה להתגבר על דמות המראה האופיינית הקיימת בשיטה FD-FF-OCT וע"י כך להגדיל את עומק הדימות המרבי פי שניים.

בשנתיים וחצי הראשונות של העבודה הנוכחית חקרתי באופן תיאורטי ומעשי את הנושא של FF-OCT בהתבסס על קוהרנטיות מרחבית אורכית. תוצאות המחקר היו טובות ובעקבותן פרסמתי שני מאמרים ופטנט. המחקר שלי הראה שכאשר משתמשים בעדשות עם מפתח נומרי גבוה (NA) ב-FF-OCT ביחד עם מקור תאורה צר סרט, אורך הקוהרנטיות המרחבי קטן מאורך הקוהרנטיות הזמני, דבר המרמז על כך שניתן לקבל תמונות OCT תלת

ממדיות בעלות חדות גבוהה גם כאשר מתבססים רק על קוהרנטיות מרחבית אורכית. מסקנות אלה התבססו על מודל תיאורטי שאומת באופן ניסיוני. המודל נתן ביטוי לאות המוצא של המערכת FF-OCT כאשר עצמיות בעלות NA גדול משומשות ביחד עם מקור תאורה צר סרט. בנוסף לכך, אחד ממצאי המחקר היה גורם התיקון שיש להפעיל על עובי השכבות הנמדד בשיטה בכדי לקבל את העובי המדויק שלההחל .וק הזה של התזה מסוכם בפרק 3.

לאחר הצגת המחקר התיאורטי אני מתאר בפרק 4 את הפיתוח של מערכת FF-OCT אשר מתבססת על קוהרנטיות מרחבית אורכית ולא, כנהוג בדרך כלל, על קוהרנטיות זמנית. המערכת שפותחה מסוגלת להבחין במבנים תלת ממדיים קטנים בעלי ממדים של (xyz) 0.4 μm × 0.4 μm × 1.0 μm בשימוש באור מונוכרומטי ומאפנן אור מרחבי המבוסס על גביש נוזלי. שלא כמו מערכות FF-OCT סטנדרטיות, המערכת המוצגת בעבודה מסוגלת לפעול ברזולוציה גבוהה ובכל אורך גל כאשר אפקטים של דיספרסיה ואי-מיקוד נמוכים מהרגיל. תמונות בעלות כושר הפרדה גבוה של תאי בצל, כושר ההפרדה האורכי והמרחבי של המערכת, המערך האופטי, אפקט האי-מיקוד והתחרות בין קוהרנטיות זמנית לרוחביכולם ,ת מוצגים בעבודה זו.

בפרק האחרון של העבודה אני מציג את תוצאות המחקר שלי אשר התקבלו במהלך השנה וחצי האחרונות של עבודת התזה. בחלק זה חקרתי את הנושא של FF-OCT בתחום התדר (FD-FF-OCT). במהלך המחקר הגיתי רעיון שמאפשר להתגבר על חלק ניכר מהבעיות המהותיות הקיימות בשיטת הדימות הזו, כגון בעיית הדמות התאומה (דמות מראה), בעיית הרעש הקוהרנטי ורעש ה-DC. הרעיון שהצעתי עבור דימות בשיטת FD-FF-OCT נראה מאוד שימושי ויעיל גם ליישומים של TD-FF-OCT ברזולוציה גבוהה ובמהירות גבוהה עם קצב דימות של תמונות פנים בזמן אמת. המערכת המשולבת הזו נחקרה באופן תיאורטי ונעשתה הדמיה ממוחשבת עבור אות המוצא הצפוי שלה ועבור התפשטות הקרניים האופטיות דרכה; תוצאות המחקר הנוכחי סוכמו ופטנט הוגש על הנושא הזה. בהתאם לתכנון האופטי נרכשו ואופיינו הרכיבים האופטיים במערכת. בנוסף לכך, פיתחתי תוכנה ייעודית השולטת על כל אמצעי החומרה במערכת ועל עיבוד המידע (התמונות) והצגתן בהתבסס על האלגוריתמים השונים. המערכת הורכבה זה לא מכבר ואנו מקווים לקבל תוצאות מעניינות למדי כבר בחודשים הקרובים.

**נושא העבודה: תרבות ארגונית בלי ארגון? חלוקת עבודה במושב לאחר הפרטת האגודה השיתופית**

**מגיש: אברהם (אבי) שניידר**

**שמות המנחים: פרופ׳ אביעד רז; פרופ׳ דליה מור**

## תקציר

מחקר זה מתאר ומסביר תהליך עבודה משותף הממשיך להתקיים ללא מסגרת ארגונית במושב עובדים בערבה. מושב צין עלה על הקרקע בשנת 1971. עד שנת 1989 התנהל המושב כקואופרטיב פעיל אשר התווה למשקים החקלאים החברים בו את תחומי העיסוק החקלאיים. כמו כן ריכז הקואופרטיב, כארגון-על, רבים מתהליכי העבודה במושב; התהליכים של מיון תוצרת חקלאית, אחסנתה, הובלתה, שיווקה, מכירתה וגביית התמורה עבורה, בוצעו על ידי האגודה במרוכז. זאת ועוד, גם ניהול האשראי וההון של המושב כולו נעשה בצורה קולקטיבית. בשנת 1989 עבר המושב תהליך הפרטה רשמי שבמסגרתו הוחלט כי כל אותם תהליכים שנמנו לעיל, שהיו עד אותו היום באחריות האגודה, יופרטו. קרי, כל משק משפחתי יהיה אחראי מאותו יום על ניהול תהליכים אלה בדלת אמותיו. עשרים שנה מאוחר יותר חוזר המחקר לאותו מושב ומציג נתונים המלמדים כי האגודה אמנם הופרטה, אך העבודה במושב לא הופרטה; לנעליה של האגודה נכנסו פרקטיקות חברתיות ששבו ושזרו את תהליך העבודה של המשקים המשפחתיים לידי תהליך אָחוּד – תרבות ארגונית בלי ארגון.

על בסיס ניתוח תהליך העבודה הרווח כיום במושב צין, המלמד שעבודה משותפת מתקיימת ללא קיומה של מסגרת ארגונית, ולאורן של מגבלות ההסקה הנובעות מהשימוש באסטרטגיה של חקר מקרה, אני מבקש להציע יחידת ניתוח תרבותית-מרחבית להבנת תהליכי עבודה: **זירת עבודה (Work Ground)-שדה התַחוּם בגבולות מרחביים ותרבותיים, כאשר ניתן להבין את פעולות העבודה של הסוכנים הפועלים בתוכו כתהליך עבודה משותף גם בהיעדר ארגון**.

# Organizational Culture without Organization?
# Division of Labor in a Post-Privatization Moshav

Avraham (Avi) Shnider

This work was carried out under the supervision of:

Prof. Aviad Raz

Prof. Dahlia Moore

## Abstract

This research describes and analyzes a joint labor process that takes place without rr a iiz i i aaa a c cc cc c mccccc (ccc cœ cc ccccœccœcccc c c ccmœc) c œcœcc southern region, the Arava. From its establishment in 1971 until 1989, Moshav Tzin was managed as a cooperative with agricultural occupations outlined for its member cccc. .. . . .m... ... .. .. ..z . ..... ... . .... .. .... . ..... ... m.. y .. .. . m... . .. . work processes, including the sorting, storing, transportation and sale of agricultural produce. In 1989, Moshav Tzin and all of the aforementioned processes formerly managed by the association were formally privatized. Each familial agricultural unit became independently responsible for its own operations. This research revisits Moshav Tzin twenty years later. The findings demonstrate that while the association itself was privatized, its labor was not. Social practices re-amalgamated the working processes of each familial unit into a single unified process . organizational culture without an organization. Based on my findings, and in light of the limitations of deduction in case-based research, the research reveals the existence of joint labor devoid of a formal organizational structure. Therefore i propose the following cultural unit of analysis: **Work Ground - spatially and culturally bounded field wherein social agents enact shared labor in the absence of a formal organization** □ as a framework to understand joint labor process that takes place without organization.

**Decision Support System for Assessing Full Cost Recovery of Water Development in Rural Africa**

**Adam Abramson**

**Prof. Eilon Adar, Dr. Naftali Lazarovitch, Prof. Alon Tal**

Providing access to improved water sources in remote areas differs in important ways on several fronts from such efforts in more urban settings: low population densities, together with lack of centralized infrastructure, prohibit economies of scale associated with water networks from being achieved, and low income levels prohibit conventional cost recovery of water improvements with cash payments. Accordingly, remote areas experience lower water service levels than urban areas in every region of the world. This thesis explores several approaches to address this challenge, known formally as *economic water scarcity*, with a specific focus on rural Sub-Saharan Africa, where the convention across all of its 47 nations is to supply water service improvements as development aid. Community payments, at best for operation and maintenance, are far short of the full costs of such improvements—an important factor of the region's saliently slow progress on meeting water development goals.

There were two main approaches explored. The first approach explored addresses the low demand, or Willingness to Pay (WTP), associated with rural water improvements in developing countries. I introduce two alternative financing approaches: the first is a microfinance program coupled to water service improvements, for which participants may express Willingness to Borrow (WTB), and the second is a community work program, such as a community garden, which is organized in conjunction with water improvements, for which participants express Willingness to Work (WTW), instead of paying cash. These financing approaches and corresponding metrics of demand are investigated by several methods at a field site in rural Zambia. The first is a hypothetical, stated preference technique known as a Discrete Choice Experiment (DCE). The second is a similar, but less hypothetical, demand elicitation method based on actual water improvement technologies offered. The third is a study of the revealed, or actual payments made according to the choices stated in the second study. It was hypothesized that remote communities do in fact possess a high demand for improved water services, but are primarily constrained by ability to pay.

The second approach involved incorporating these demand estimates into a holistic framework to assess the economic outcomes associated with water improvements under varying technical, policy, environmental, and economic parameters. In order to conduct a systematic investigation of the decision process for rural water improvements, a Decision Support System (DSS) was developed. These demand metrics, together with all economic, technological, spatial, physical and policy-related parameters relevant to the development of improved water services in remote areas, were included in the DSS. After assessing its performance with synthetic data, real parameter values were input in order to: 1) determine the feasibility of achieving full cost recovery of water improvements across a range of scenarios; 2) quantify the importance of the parameters investigated on the economic outcome; and 3) delineate policy implications of the findings—in particular, conduct a Cost Benefit Analysis for reaching various water service goals in rural Africa. It was hypothesized that various alternatives—both technical, financial and policy-related—would outperform standard approaches across several economic fronts.

Results from the economic field studies indicate that demand for water improvements is boosted significantly by the two alternative approaches investigated. Households express higher WTB than WTP, and when work payments are converted to cash at the local wage rate, WTW is the highest of the three approaches. While the relative magnitude of these stated, hypothetical responses is consistent with actual behavior, the actual amount of revealed payments differs significantly between elicitation methods. In practice, out of the

households expressing intention to make cash payments for water improvements, virtually none (3 out of 163) did so. Actual work payments, however, were much more aligned with stated intentions, albeit of smaller amounts. Thus, households are significantly prone to 'hypothetical bias' when offered water service improvements for cash-based payments, and to a much lesser degree, with work-based payments.

These findings suggest that even carefully designed stated preference techniques, when conducted in remote communities, should not be used to inform policy, as they produce misleadingly high valuation estimates. As such, no evidence can be provided to reject the current assumption that rural households will not pay sufficient cash for meeting cost recovery of water improvements. Stated work payments, however, are less susceptible to this inflation, and under optimal management models, a 'water-for-work' program may prove capable of achieving cost recovery under a range of water improvement scenarios. This was explored in detail by the DSS.

In total, almost 18,000 unique parameter profiles were investigated by the DSS. An overview of the distribution of the economic outcomes from these profiles indicates the sensitivity of the costs of improvements to the technological array and water quantity supplied. Specifically, low-cost approaches (hand-drilled boreholes and low-cost hand pumps) outperform conventional boreholes fitted with handpumps and higher output electric pumps both in mean cost and in the lower level of variability around that cost. When demand is incorporated, results indicate that the financing approach significantly impacts the achievability of cost recovery, with WTW outperforming WTB, which further outperforms WTP metrics of demand. Surprisingly, under no approach does water quantity elicit higher demand than the costs of provision; the economically optimal approach is always to provide minimal water quantities.

Regression analysis provides further insights. When the cost, net WTP and net WTB for water improvements are regressed by the same parameters, results are similar. The most important determining factors include the technological approach, the water guideline imputed (minimum water quantity supplied and maximum allowed fetching time), hydrological parameters (pumping head and source yield) and population density. The regressions confirm the widespread advantages associated with low-cost technologies. However, net WTW, as applied to a community irrigation project, relates differently to the same parameters: hydrological yield, followed by irrigation management dimensions—market price of produce, number of growing seasons implemented—are the most important.

When specific profiles, defined according to the population expected across rural Africa, are investigated, a Cost Benefit Analysis may be conducted for water service improvements in the region. Results of this analysis demonstrate that 1) costs of reaching universal access in rural Africa with conventional approaches are roughly \$1.8 billion $yr^{-1}$ for fifteen years; 2) these costs vary significantly by the reach of service within a given community, with outlying households costing a high proportion of the total, and by the characteristics of each population profile, with the first 25% of the cost achieving half of all water service improvements for universal access; 3) alternative financing approaches are predicted to produce variable, but positive net benefit; and 4) while the highest net benefit (\$6 billion $yr^{-1}$) is achieved by promoting 'water-for-work' programs across all of rural Africa, there are obvious reasons, supported by work at the field site, to question the feasibility of such a policy. A more realistic approach would be to prioritize the highest gaining profiles within the population and create a cross-subsidy for financing water improvements in less profitable community layouts. Analysis of profiles indicates that this could be achieved with revenue from the 10% most profitable layouts, due partly to a strategic shift in profile rankings under this approach. These findings provide evidence that the economics of water improvements varies significantly both within and across communities. As such, the complexity of remote water service improvements should be incorporated into cost benefit analyses rather than relying on static unit cost assumptions.

In summary, as expected, economic demand for remote water services is expanded by alternative financial approaches. Somewhat surprisingly, cash-based approaches are highly sensitive to hypothetical bias, whereas work payments are less so. Thus, intention to pay for improved water services is indeed high, but only aligns with reality with non-cash (work) payments. When these findings are included in a holistic water development framework, the economic demand proves to be one of many parameters with a significant impact on the overall economic outcome of an intervention. Cost recovery is made more feasible by (1) alternative technologies and (2) under work, as opposed to cash, payments. Differences between parameters of importance with conventional and work financing approaches exist such that a strategic combination of the two approaches may be the most feasible and produce the highest net benefit.

**מערכת תומכת החלטה להערכה של החזר עלות מלא מפיתוח מקורות מים**

**באזורים כפריים באפריקה**

**אדם אברמסון**

**פרופ״ אילון אדר**

**ד״ר נפתלי לזרוביץ**

**פרופ״ אלון טל**

מתן גישה למקורות מים משופרים באזורים מרוחקים, שונה בתכלית ממאמצים דומים הנעשים באזורים עירוניים. באזורים מרוחקים צפיפות אוכלוסין נמוכה ובנוסף קיים מחסור בתשתית מרוכזת. כמו כן, רמות הכנסה נמוכות מונעות החזר הון להשקעות בשיפור מקורות מים. לפיכך, אזורים נידחים חווים רמות נמוכות יותר של שירותי מים מאשר אזורים עירוניים ברחבי העולם כולו. תזה זו חוקרת מספר גישות הבאות לענות על אתגר זה עם דגש מיוחד על אזורים באפריקה מדרום לסהרה. באזורים אלו, המוסכמה היא שאספקת שיפורים בשירותי מים מגיעים כסיוע חוץ ותשלומים קהילתיים, באם קיימים, מיועדים לתחזוקה שוטפת ורחוקים מהתשלום הריאלי של פיתוחים אלו. כתוצאה מכך כמעט ואין התקדמות בנושא השגת יעדים לפיתוח מקורות מים.

הגישה הראשונה, חוקרת הנכונות לשלם (Willingness To Pay, or WTP), עבור שיפורי מים באזורים כפריים. יוצגו שתי גישות תשלום חלופיות: הראשונה היא תוכנית מיקרו-פיננסית יחד עם שיפורים בשירותי המים, כאשר במסגרתה יכולים המשתתפים לבקש נכונות להלוואה (Willingness to Borrow, or WTB). הגישה השנייה היא תוכנית עבודה קהילתית, כמו גינה קהילתית, המאורגנת בסמיכות לשיפורי מים, שאליה משתתפים מביעים נכונות לעבוד (Willingness to Work, or WTW) במקום תשלום כספי. גישות פיננסיות אלו נחקרו בשיטות שונות בשדה מחקר בכפר בזמביה. הראשונה היא היפוטתית, על ידי הבעת טכניקה מועדפת, הידועה כניסוי בחירה בדיד (Discrete Choice Experiment, or DCE). השיטה השנייה דומה, אך פחות היפותטית, ומבוססת על תשאול הדרישה לשיפור הטכנולוגיות לאספקת מקורות מים המוצעות בפועל. השיטה השלישית, היא בדיקה של התשלומים בפועל שנעשו בהתאם לשיפורים שנבחרו בגישה השניה.

על מנת לבצע מחקר עקבי של התהליך לביצוע החלטות לשיפורי מים כפריים, פותחה מערכת תומכת החלטה (Decision Support System, or DSS) . ה- DSS כלל פרמטרים כלכליים, טכנולוגיים, מרחביים, פיזיים ואלו הקשורים למדיניות, הרלוונטיים לפיתוח של שרותי מים משופרים באזורים כפריים. לאחר ניתוח הרגישות של המערכת, בעזרת מידע מלאכותי, נעשה שימוש בערכי פרמטרים מציאותיים על מנת: 1) לקבוע את ההתכנות של השגת החזר כספי מלא של שיפורי מים לאורך מצבים שונים, 2) כימות החשיבות של הפרמטרים הנחקרים על התוצר הכלכלי, ו 3) זיהוי השלכות של הממצאים על המדיניות, ובפרט-ביצוע ניתוח עלות תועלת להשגת יעדים לשיפור שירותי מים שונים באפריקה הכפרית.

תוצאות כלכליות ממחקרי השדה, מראות כי הדרישה לשיפורי מים עולה משמעותית עם שתי הגישות החלופיות הנחקרות. בתי אב מראים WTB גבוה מאשר WTP, וכאשר תשלומי עבודה מומרים למזומן בתעריף המקומי המקובל, WTW הוא הגבוה ביותר מבין שלושת הגישות. בעוד שהשיעור היחסי של התגובות ההיפוטתיות עקבית עם התנהגות בפועל, הכמות בפועל של תשלומים שונה משמעותית בין שיטות התשאול השונות. מבין בתי אב אשר הביעו כוונה לבצע תשלומי מזומן לשיפורי מים, למעשה כמעט אף אחד מהם (3 בלבד מתוך 163 משתתפים) עשו זאת בפועל. לעומת זאת, תשלומים עבור עבודה היו בקנה מידה אחד עם כוונות מוצהרות של הנשאלים, אם כי בתשלומים נמוכים יותר בפועל. ניתן להסיק מכך שבתי אב מועדים בצורה משמעותית לנטייה היפותטית כאשר מוצעים להם שיפורים בשירותי מים בתשלומים מזומנים, ובצורה פחותה לתשלומים על בסיס עבודה.

ממצאים אלו רומזים כי אפילו טכניקות העדפה המעוצבות בצורה ייחודית, בכפרים נידחים, אל להם לעצב את המדיניות, שכן הן נותנות ערכים גבוהים בצורה מטעה. כמו כן, אין עדות היכולה לשלול את ההשערה הרווחת כי בתי אב כפריים לא ישלמו סכום מזומן מספק להשגת החזרה של העלות של שיפורי מים. תשלומי עבודה מוצהרים, לעומת זאת, מועדים פחות להטייה, ותחת חסותה של תוכנית ניהול אופטימלית, תוכנית "מים עבור עבודה" יכולה להקנות יעילות בהשגת החזר עלות תחת שלל מצבים שונים לשיפור מים.

הנחה זו נבדקה לעומק ב DSS. בסך הכול כמעט 18,000 נתוני פרמטרים ייחודיים נחקרו ע"י ה DSS. סקירה של החלוקה של תוצאות כלכליות מפרופילים אלו, מורה על הרגישות של העלות לשיפורים למערך הטכנולוגי וכמות מים מוצעת. באופן ייחודי, גישות בעלות נמוכה (בורות מים הנחפרים ידנית, ומשאבות מים בעלות נמוכה), עלו בביצוען על בורות מים קונבנציונאליים המותאמים עם משאבות ידניות בנוסף למשאבות חשמליות בעלות תפוקה גבוהה יותר במחירן הממוצע, כמו ברמה נמוכה יותר של השתנות סביב אותו עלות. כאשר הדרישה באה לידי ביטוי, ממצאים מראים כי הגישה הפיננסית משפיעה באופן משמעותי על השגת החזר העלות, כאשר WTW עולה בביצועו על WTB, אשר עולה הוא בביצועו על מידת הדרישה של WTP. באופן מפתיע, באף מקרה, כמות המים אינה מהווה משקל לדרישה גבוהה יותר מעלות האספקה. לפיכך, הגישה הכלכלית האופטימלית הינה לספק כמות מים מינימאלית.

ניתוח אקונומטרי מקנה תובנות נוספות. כאשר פרמטרים דומים עוברים רגרסיה של העלות, נטו WTP, ונטו WTB לשיפורי מים, התוצאות דומות. הגורמים המשפיעים החשובים ביותר כוללים את הגישה הטכנולוגית, הקו המנחה המיוחס (מינימום כמות מים מסופקת ומקסימום זמן הניתן לאיסוף המים), וצפיפות אוכלוסין. הרגרסיות מאמתות את התועלת הרווחת המקושרת לטכנולוגיות בעלות נמוכה. אם כך, נטו WTW, בפרוייקט השקיה קהילתי, מתנהג בצורה שונה לאותם פרמטרים כאשר תפוקה הידרולוגית, מחיר התוצר בשוק, ומספר עונות פעילות, הן החשובות ביותר.

כאשר פרופילים מסויימים, המוגדרים על פי האוכלוסיה הצפויה ברחבי אפריקה הכפרית נחקרים, ניתן לבצע ניתוח עלות תועלת לשיפורי שירותי מים באזור. תוצאות ניתוח זה מראות כי: 1) העלות להשגת נגישות אוניברסלית באפריקה הכפרית בעזרת גישות קונבנציונאליות הן באופן גס 1.8 מיליארד דולר לשנה לאורך 55 שנים. 2) עלויות אלו משתנות באופן משמעותי על ידי האוכלוסיה המקבלת שירות בתוך קהילה מסוימת, כאשר העלות של בתי אב מרוחקים מייצגים חלק ניכר מהכלל, ועל ידי תכונות הפרופיל של כל אוכלוסיה בפני עצמה, כאשר הרבע הראשון של העלות משיג מחצית מכל שיפורי שרותי המים לגישות אוניברסליות. 3) גישות פיננסיות חלופיות צפויות להקנות נטו-תועלת משתנה אך חיובית. 4) בעוד שהתועלת הגבוהה ביותר, 6 מיליארד דולר בשנה, מושגת על ידי עידוד תוכניות "מים עבור עבודה" ברחבי אפריקה הכפרית, ישנן סיבות חשובות, הנתמכות על ידי העבודה בשדה המחקר, המאתגרות את ההתכנות של מדיניות זו. גישה ריאליסטית יותר תהיה להעדיף את הפרופילים הרווחיים ביותר בתוך אוכלוסייה מסוימת וליצור תמיכה כספית מוצלבת לכלכלת שיפורי מים בקהילות פחות רווחיות. ניתוח של פרופילים רבים מעיד על כך שהדבר אכן בר השגה עם תשואה של 00% מהקהילות הרווחיות ביותר. הדבר ניתן בחלקו משינוי אסטרטגי בדירוג פרופילים תחת גישה זו. ממצאים אלו מקנים הוכחה לכך שהכלכלה של שיפורי מים משתנה באופן משמעותי בתוך ולאורך קהילות. גורמים אלו צריכים להיכלל בתוך ניתוחי עלות-תועלת.

לסיכום, כמצופה, הדרישה הכלכלית עבור שירותי מים כפריים גדלה בעזרת גישות כלכליות חלופיות. באופן מפתיע, גישות המבוססות על כסף מזומן רגישות לנטייה היפוטתית, בעוד שגישות המבוססות על תשלומי עבודה מועדים פחות להטייה. ניתן להסיק מכך כי הרצון לשלם עבור שירותי מים משופרים אכן גבוה, אך הדבר בא לידי ביטוי רק בעזרת תשלומי עבודה (לא מזומן). כאשר ממצאים אלו נלקחים בחשבון במסגרת פיתוח מים כוללני, הדרישה הכלכלית מהווה אחת מפרמטרים רבים בעלי השלכה משמעותית בהחלט על התוצאה הכלכלית של ההשקעה. החזר עלויות מיושם על ידי (1) טכנולוגיות חלופיות ו (2) תשלומי עבודה, בניגוד לתשלום מזומן. השפעת הפרמטרים משתנה כאשר לוקחים בחשבון גישות המבוססות על עבודה לעומת אלו המבוססות על מזומן. בהבדלים אלו טמון פוטנציאל להשתמש ביתרונות שתי הגישות על מנת להגיע לתוצאה אופטימלית כמו גם לממש תוכנית צמיחה.

מילות מפתח: מערכת תומכת החלטה, אספקת מי שתיה, אפריקה, החזר עלות, אמדן שלא על פי מחיר שוק, ניתוח עלות תועלת.

# Low Power Integrated Circuit Arrays

*Author: Adam Teman*

*Advisor: Prof. Alexander Fish*

*January 2014*

As Moore's Law continues to progress, low-power has overtaken high-performance as the primary focus of VLSI design. The continuous scaling of technology processes has led to a degradation of the $I_{on}/I_{off}$ currents of standard devices, which has resulted in unacceptable increases in leakage currents, and has given rise to static power as the major factor of power consumption in many of today's system. Due to their large area and number of devices, array based sub-systems, such as memories and pixel arrays, are often the primary consumer of overall system power. A large percentage of these blocks generally reside in a static "hold" or "integration" state during the majority of the clock cycles, so their main power contribution is due to static consumption. Accordingly, many research groups around the world have focused on developing low power techniques and methodologies for all types of arrays; in particular, for static power reduction.

The research of power reduction has been applied across several disciplines of array design for the first time in this thesis: particularly for several classes of memories and image sensors. In the process of this research, the characteristics, topologies, and architectures of each type of array have been studied and compared. For each discipline, novel techniques for low power operation have been developed: taking into consideration the particular challenges of each technology, as well as finding opportunities to adapt techniques common to one type of array for implementation on another. Each of these various design disciplines presented additional challenges that necessitated an in-depth understanding of their mechanisms in order to properly design robust solutions. In the realm of Static Random Access Memory (SRAM) design, stability issues have been thoroughly studied to ensure data integrity when integrating power reduction techniques, such as voltage scaling. In the field of Gain-Cell based embedded Dynamic Random Access Memory (GC-eDRAM) design, data retention has been considered and analyzed to ensure proper refresh frequencies and to calculate the overall power consumption. In order to properly operate an innovative low-cost Non-Volatile Memory (NVM) device, special analysis of non-standard leakage currents had to be carried out and a sizing methodology had to be developed in order to achieve low-power, robust control signal biasing. "Smart" image sensors were perfect candidates for the integration of several types of arrays together into a single system; and in the design and implementation of such a low-power sensor, component sharing was applied to optimize the power, area, and performance of the system.

This thesis presents a cross-discipline, multi-level approach for power reduction. Four different design fields were considered: SRAM, GC-eDRAM, Logic-compatible NVM, and "Smart" Image Sensors. Each of these fields was analyzed for power reduction opportunities, starting from the technology level, considering the effects of scaling and device types for the implementation of each type of sub-system, through the circuit level, which comprises the core of this work, and up to the architecture and algorithm level, which enable innovative methods for operating the underlying circuits for power reduction. At several points, an opportunity for power reduction was observed, and subsequently, a study was carried out to analyze, design, and implement a sub-system based on this technique or integrating several of these techniques. This approach has initiated a large number of sub-projects, several of which have resulted in the fabrication of test-chips, conclusion, and publication of the results. These publications comprise the body of this thesis.

The first subject presented is Low Voltage SRAM Design and Stability. As the major solution for embedded memories, SRAM often comprises over 50% of the silicon area of an integrated circuit chip, and its static power is often the major component in the system's power consumption. The most efficient method for static power reduction in SRAMs has been found to be the voltage supply reduction. However, as the power supply is reduced, the functionality of the SRAM is compromised, and is often presented as a reduction in data stability. In this research, three novel SRAM bitcells have been designed for low-voltage, and therefore ultra-low power, operation. In order to analyze and prove the data stability of these designs in light of the extreme process

variations inherent to technology scaling, these designs have been examined under advanced static and dynamic stability methods and metrics, several of which were developed as part of this research. Three published journal articles are presented herein, describing the proposed solutions, analyses, simulations, and measurements; in addition, several additional papers that extend these works, are provided in the appendices and references.

As an alternative low-power embedded memory solution, the GC-eDRAM design comprises the second part of this thesis. This dynamic memory circuit provides a reduced area solution for logic-compatible memory, as compared to standard SRAM arrays. In the framework of this research, the GC-eDRAM has been considered as a low-power solution, due to its inherently low leakage currents; however, the dynamic power required to periodically refresh these arrays must be taken into consideration when benchmarking the overall standby power consumption. This, in turn, has led to a deep analysis of the retention time of gain cell circuits and the development of methods for extending this retention time to minimize the refresh frequency. One of the outcomes of this research was the first attempt to operate a GC-eDRAM at subthreshold supply voltages, as well as an examination of the minimum feasible supply voltage for the operation of such circuits under technology scaling. The published journal article describing this analysis is provided in full. This research was carried out in collaboration with the Telecommunications Circuits Laboratory (TCL) at Ecole Polytechnique Federale De Lausanne (EPFL).

In the third part of this thesis, the core of a major multi-year research project that included the design and implementation of a low-cost passive Radio Frequency Identification (RFID) tag is summarized. The low-cost goal of this system is achieved through low power design and integration of the TowerJazz C-Flash NVM bitcell – a logic-compatible, single-poly floating gate memory. In the framework of this research, I led the group that designed the digital control and memory sub-system, ultimately responsible for full chip integration. This included designing the architecture and circuits required to operate the C-Flash cells, and the many innovations required to achieve this with a low power figure. A number of these circuits are described and analyzed in the published article, provided in the body of this thesis, and in Appendix D.

The final field that is discussed in the framework of this dissertation is that of "smart" image sensors. In contrast with a standard image sensor that comprises a pixel array and some or all of the peripherals required for its operation, a smart image sensor provides additional circuits and components on-chip for advanced functionality. One common component of a smart imager is an on-chip memory for uses such as storing data regarding past pixel readouts. As such, this system was a good candidate for applying cross-discipline methods, and was thus chosen for the application of peripheral sharing techniques. In this chapter a published article is provided, which describes an advanced bulk biasing control ($AB^2C$) scheme for power reduction in image sensors, as well as the integration of this technique with a wide-dynamic range imager. Several publications with more in-depth descriptions of this type of smart imager appear in [1, 2], and Appendix E describes a low-power autonomous tracking sensor, as an additional example of a low-power smart image sensor.

All of the proposed circuits, systems, algorithms, and methods have been analyzed theoretically and simulated with CAD tools, such as the Cadence Spectre. Several of these designs have been fabricated and tested in silicon. These included an 80nm test-chip for the smart imager, a 40nm test chip with low-voltage SRAMs, an 0.18µm test-chip with GC-eDRAM arrays, and several 0.18µm test-chips with various parts of the NVM array, culminating in a test chip which includes the complete RFID system. The various projects included collaborations with CSR, formerly Zoran, TowerJazz, formerly Tower Semiconductor, Altair, Tel Aviv University, and EPFL. A total of 10 articles were published in peer reviewed international journals and 13 papers were presented at IEEE conferences and published in the conference proceedings. The most important of these publications are included either in the body of the text or in the attached appendices.

# מערכי מעגלים משולבים בהספק נמוך

שם המגיש: אדם תימן

מנחה: פרופ' אלכסנדר פיש

תאריך הגשה סופית: ינואר 2014

תקציר העבודה:

עם המשך ההתקדמות של חוק מור, הספק נמוך החליף את שיפור הביצועים כמיקוד המרכזי של תכנון מעגלים משולבים (VLSI). המזעור המתמשך של הטכנולוגיה גרם להידרדרות ביחס זרמי הפעולה לזרמי הנתק ($I_{on}/I_{off}$) של ההתקנים הסטנדרטיים, וכתוצאה מכך, גדלו זרמי הזליגה כך שההפסק הסטטי הינו הגורם העיקרי בצריכת ההספק של הרבה מערכות מודרניות. בשל שטחם הגדול ומספר ההתקנים הרב שמרכיבים אותם, תתי-מערכות מבוססות על מערכים (כגון זיכרונות ומערכי פיקסלים) הינם תורמים עיקריים לצריכת ההספק בהרבה מהמערכות של היום. אחוז גבוה של הרכיבים האלו נמצא במצב סטטי של "אחזקת מידע" או "אינטגרציה" לאורך מרבית מחזורי השעון, כך שהתרומה העיקרית שלהם לצריכת ההספק הכוללת של המערכת הינה בעקבות הצריכה הסטטית. בהתאם לכך, קבוצות מחקר רבות מסביב לעולם התמקדו בפיתוח טכניקות ומתודולוגיות לחסכון הספק בכל סוגי המערכים ובייחוד להורדת ההספק הסטטי.

בעבודה הזו, בפעם הראשונה, בוצע איחוד המחקר של חסכון בהספק על גבי סוגים שונים של מערכים, ובפרט על מגוון של מערכי זיכרון וגלאי הדמאה. מחקר הזה כלל לימוד והשוואת המאפיינים, הטופולוגיות, והארכיטקטורות של כל סוג מערך ובהתאם לכך, פיתוח טכניקות חדשניות לעבודה בהספק נמוך. טכניקות אלו לוקחות בחשבון את האתגרים הייחודיים של כל תחום מערכים, ומנצלות הזדמנויות להתאים טכניקות מוכרות עבור סוג מערך אחד להפעלה עם סוג מערך אחר. כל אחד מדיסציפלינות התכנון העמידה אתגרים חדשים אשר דרשו הבנה מעמיקה של המכניזמים שלהן על מנת לתכנן פתרונות עמידים. בתחום תכנון הזיכרונות הסטטיים (SRAM), נושא היציבות נחקר באופן מעמיק על מנת להבטיח אמינות מידע כאשר משלבים שיטות לחיסכון בהספק, כדוגמת הורדת מתח ההפעלה. מחקר זה הניב רב של פירסומים, אשר שלושה מהם מובאים בגוף הטקסט הזה, אשר מציגים שלושה תאי SRAM חדשניים אשר מאפשרים עבודה בהספק נמוך ביותר ומשתמשים בשיטות בחינת היציבות הדינאמית שפותחו על מנת להוכיח את יעילות המעגלים שפותחו. בתחום תכנון תאי הגבר

הדינאמיים (Gain Cell embedded DRAM), אחזקת מידע נבחנה להבטיח תדרי ריענון מתאימים ולחשב את צריכת ההספק הכוללת של המערכת. עבודה זו בוצעה בשיתוף פעולה עם קבוצת מחקר מובילה באוניברסיטת EPFL בשווייץ, ועד כה הניבה ייצור שבב בדיקה ראשון, פירסום מאמר ז׳ורנל המצורף בגוף עבודה זו, ומספר פרסומים נוספים בכנסים ובז׳ורנלים (חלקם עדיין בתהליכי קבלה). בחלק השלישי של תיזה זו, מובא פרסום בז׳ורנל המוביל בתחום תכנון השבבים (JSSC) אשר מתאר חלק עיקרי מעבודת מחקר שערכה שנתיים, במסגרתה פותחה מערכת RFID במחיר ובהספק נמוכים. מערך הזיכרון הבלתי נדיף (NVM) הכלול בתוך מערכת זו, דרשה פיתוח שיטות הפעלה מיוחדות להשגת פעולה דלת הספק ואמינה והניחבה פיתוח מתודולוגיית תיכנון חדשנית למעגלים מסוג זה. התחום האחרון, בו מתמקדת תיזה זו, הינה תחום תיכנון גלאי ההדמאה ה״חכמים״ בהספק נמוך. במסגרת זו, פותח גלאי המשלב זיכרון מוטמע ומעגל $AB^2C$ חדשני להשגת חיסכון בהספק, אשר פורסם במאמר הכלול בגוף עבודה זו. גלאי זה כלל מימוש עיקרון שיתוף המרכיבים אשר הוצג לראשונה בפרסום נוסף, וכן פותחו עוד מספר גלאים חכמים אשר מוצגים בנספחים ובציטוטים.

כל המעגלים, מערכות, אלגוריתמים ושיטות נבחנו באופן תיאורטי וכן סומלצו בכלי CAD מתקדמים כגון סימולטור Spectre של חברת קיידנס. חלק מה תיכנונים האלה יוצרו בסיליקון ונבדקו במעבדה לאחר ייצור במסגרת ארבעה שבבי בדיקה עיקריים בטכנולוגיות 40 נ״מ, 80 נ״מ ו-180 נ״מ. עבודות אלו בוצעו בשיתוף פעולה פורה עם חברות צורן, טאוור, ואלטייר ועם קבוצות מחקר באוניברסיטת תל אביב וב-EPFL (שווייץ). סך כולל של 10 מאמרים פורסמו עד כה בז׳ורנלים בינלאומיים ו-13 מאמרים נוספים פורסמו במסגרת כנסים בינלאומיים של ארגון ה-IEEE. הפרסומים העיקריים, מרכיבים את גוף העבודה הזו או מצורפים בנספחים לעבודה.

**Subject:** Fostering self-regulated learning in technological projects
**Name:** Ahron Shachar
**Supervisor:** Prof. Moshe Barak

## Abstract

**Background**

In recent years, an increasing recognition can be observed of the school's role, on top of providing specific knowledge about content areas being taught, in developing students' learning abilities in general, and technological-scientific education in particular. Project-based learning is considered to be one of the best educational tools for achieving this goal. The technological area is especially applicable for implementing project-based learning since students gain experience in dealing with real-time problem solving, designing, building and improving systems and innovative products that respond to individual and societal needs. On the other hand, implementing project-based learning methods is challenging in schools due to the need to adopt new teaching techniques that differ significantly from conventional methods and in parallel to comply with school curricula according to which students must fulfill high school matriculation exam requirements. The objective of this research is to determine to what extent project-based learning contributes to developing students' learning and intellectual capabilities, while tapping the educational advantages of this method.

**Theoretical Framework**

This project proposed the Self-Regulated Learning in Technology (SRLT) model, which combines three main dimensions: the cognitive dimension, the meta-cognitive dimension and the motivational dimension. Over a period of four years, we examined teachers' and students' perceptions of these three dimensions, and the influence of the intervention program in the field, which was intended to improve project-based learning and teaching.

**Pilot Study**

During the first stage of the research, we examined the existing situation in schools by asking the following questions: (1) What are the teachers' and students' perceptions about studying electronics and preparation of the final technological project? (2) What are the teachers' and students' activity patterns that take place during the project preparation? (3) Which factors influence teachers' and students' success or difficulties while executing the project? A total of 53 students and nine teachers from four different schools participated in this pilot study.

Our findings, collected through questionnaires, interviews, observations and an analysis of students' project books show that most of the students who submitted a final project focused on 'doing' rather than 'thinking'. We also observed that many students successfully presented advanced projects technologically speaking that involved dealing with complex problems. On the other hand, both the teachers and the students ranked the complexity of these projects as being low. In addition, we observed that teachers having an engineering background were inclined to focus more on teaching the theoretical or technical aspects of building the project and less on the learning process.

**Comprehensive Research**

Based on the pilot study, an intervention program was developed by the research team and the electronics and computers supervision team, and a reform was proposed for final projects within the framework of high school matriculation exam requirements. The research, which comprised two stages – teacher training and program implementation, intended to examine the influence of the intervention program on: (1) the perspectives of the teachers and the supervision team regarding the objectives of technology studies and

executing a final technological project; (2) the teaching patterns and tutoring by teachers of the projects regarding cognitive, meta-cognitive aspect and motivation aspects; and (3) the students' work patterns during the project implementation, e.g., work content and documentation of the process with regard to the three above-mentioned aspects.

As part of the training stage, we developed the "Kelet" Program (in English, TSA – Technological Studies Advancement). The program's main objective was to enhance the study process through project-based learning, with an emphasis on fostering self-study. The program was implemented in the field through a) national in-service training courses held for teachers and b) amending supervision requirements regarding the execution of projects. A total of 155 teachers participated in three classes held in northern, southern and central Israel. The findings were collected using questionnaires, interviews and documentation of the course by video. It was found that the teachers acknowledged that they used mostly factual knowledge and procedural knowledge while teaching, and only rarely used conceptual knowledge. The technology instructors were also found to know little about concepts such as meta-cognition and reflection on learning. Gradually, the majority of teachers supported the implementation of the proposed reform and the newly determined requirements.

During the implementation stage, the practical influence of the proposed reform in schools was examined (N=232 students and 16 teachers from eight schools). Data were collected using questionnaires, interviews, observations and analyzing projects books. The findings showed an initial change in the field. Teachers encouraged their students to act on a meta-cognitive level and apply reflection by using, among other things, a website to document the educational process (ePortfolio) and preparing a written reflection. Several students video-recorded the learning process and the tests they ran. However, difficulties were encountered in introducing the reform; for example, several teachers who had implemented the proposed reform had done so in an incomplete fashion.

**Conclusions**

As a result of the teachers' training courses and a revision of supervision requirements, many teachers changed their perspectives about the objectives of technological education. They replaced the traditional view, which placed the product at the center of the process, with the view that placed the student at the center by fostering self-guided learning regarding technological projects, with an emphasis on cognitive, meta-cognitive and motivational levels.

Based on our findings, we proposed a developmental model for technological projects, which combines the traditional teaching method with the amended one. Students are exposed to this model over the three years in high school, from a 'mini' project in $10^{th}$ grade to a final advanced project in $12^{th}$ grade.

This research could contribute to the development of pedagogical knowledge and teaching patterns used by technology teachers in the following ways: integrating projects into different teaching subjects; developing self-study skills at cognitive, meta-cognitive and motivation levels; and implementing a wide reform in which teachers, supervisors and technological education experts from academia will combine forces.

**נושא העבודה: טיפוח הכוונה עצמית בלמידה סביב פרויקט טכנולוגי**

**שם המגיש: אהרון שחר**

**שם המנחה: פרופ' משה ברק**

**תקציר**

**רקע**: בשנים האחרונות גוברת ההכרה כי תפקיד בית הספר בכלל, והחינוך המדעי-טכנולוגי בפרט, הינו לפתח את כישורי הלמידה של התלמידים. זאת, מעבר להקניית ידע ספציפי בתחומי התוכן הנלמדים. לימוד סביב פרויקט (Project-based learning) הוא בין הכלים החינוכיים הטובים להשגת מטרה זאת. התחום הטכנולוגי מתאים במיוחד ליישום לימוד סביב פרויקט. מכיוון, שבלימודי טכנולוגיה התלמידים עוסקים ומתנסים בפתרון בעיות אמת, בתכנון, בנייה ושיפור של מערכות ומוצרים חדשניים העונים על צרכי הפרט והחברה. מצד שני, לימוד סביב פרויקטים קשה ליישום בבית הספר. זאת, בגלל הצורך לעבור לשיטות הוראה-למידה השונות מאוד מהמקובל בבית הספר המסורתי ובמקביל, לעמוד בתוכניות לימודים מחייבות שבסופם בחינות בגרות. מכאן, שמטרת המחקר הנוכחי הייתה לבחון עד כמה העבודה על הפרויקטים הטכנולוגיים תורמת לפיתוח מיומנויות למידה וכשרים אינטלקטואליים של התלמידים, תוך מיצוי היתרונות החינוכיים של שיטה זו.

**מסגרת תיאורטית:** במחקר הנוכחי הצענו מודל של הכוונה עצמית בלמידת טכנולוגיה - SRLT (Self-regulated learning in technology) המשלב שלושה מרכיבים ראשיים: **המישור הקוגניטיבי**, **המישור המטה-קוגניטיבי** ו**המישור המוטיבציוני**. לאורך המחקר, שנמשך כארבע שנים, בדקנו את תפיסות המורים והתלמידים בשלושת הנושאים הנ"ל, ואת השפעותיה של תכנית התערבות בשדה שנועדה לשפר את תהליכי ההוראה והלמידה בפרויקטים.

**מחקר החלוץ:** בשלב הראשון של המחקר בדקנו את תמונת המצב הראשונית בבתי הספר, בהתייחס לשאלות הבאות: (1) מהן התפיסות של המורים והתלמידים אודות לימודי אלקטרוניקה והכנת פרויקט גמר בטכנולוגיה המקנה 5 יח"ל? (2) מהן דפוסי הפעילות של המורים והתלמידים המתרחשים בהכנת פרויקט גמר? ו- (3) מהם הגורמים המשפיעים על הצלחה או על קשיים של המורים והתלמידים בביצוע הפרויקט?

בחלק זה השתתפו 53 תלמידים ותשעה מורים, בארבעה בתי ספר. הממצאים נאספו באמצעות שאלונים, ראיונות, תצפיות וניתוח חוברות הפרויקט. במחקר החלוץ נמצא כי רוב התלמידים שהגישו פרויקט גמר התמקדו בפעולות של "עשיה" ואך במעט בפעולות של "עשיה מתוך חשיבה". כמו כן, נראו תלמידים רבים שבנו פרויקטים מתקדמים למדי מבחינה טכנולוגית, דבר המחייב לכאורה התמודדות עם בעיות מורכבות. מצד שני, תלמידים ומורים דירגו באופן נמוך את רמת המורכבות של הפרויקט. בנוסף, מורים שהם בעלי רקע בהנדסה נטו להתרכז בהוראת התוכן התיאורטי או בצד הטכני של בניית הפרויקט ואך במעט בתהליך הלמידה.

**המחקר המקיף:** לאור הלקחים שהופקו ממחקר החלוץ, צוות המחקר בשיתוף צוות הפיקוח על מגמת אלקטרוניקה ומחשבים גיבש תכנית התערבות בשדה, ושינוי בדרישות הביצוע של פרויקטי הגמר במסגרת בחינות הבגרות. המחקר המקיף, שכלל **שלב הכשרה ושלב הטמעה,** נועד לבדוק את השפעת תכנית ההתערבות על: (1) התפיסות של המורים וצוות הפיקוח אודות המטרות של לימודי טכנולוגיה בבית הספר, וביצוע פרויקט גמר במקצוע זה; (2) דפוסי ההוראה והנחיית פרויקטים של המורים בהיבט של פיתוח הכוונה עצמית בלמידה, בהתייחס למישור הקוגניטיבי, מטה-קוגניטיבי והמוטיבציוני; ו- (3) דפוסי העבודה של התלמידים בביצוע הפרויקט, כגון תוכן העבודה ותהליך התיעוד בהקשר לשלושת המישורים הנ"ל.

**בשלב ההכשרה,** פותחה תכנית **קל"ט – קידום לימודים טכנולוגיים**, שעיקרה השבחת הלמידה של התלמידים בעבודה על הפרויקטים, בדגש על טיפוח הכוונה עצמית בלמידה. התוכנית הועברה לשדה דרך השתלמויות מורים ארציות ושינוי דרישות הפיקוח על ביצוע הפרויקט. בשלב זה בדקנו את התייחסות המורים לתוכן הפדגוגי תוכני שהועבר. בחלק זה השתתפו 155 מורים בשלוש השתלמויות מורים שנערכו בדרום, מרכז וצפון הארץ. הממצאים נאספו באמצעות שאלונים, ראיונות וצילום המפגשים בהשתלמויות. נמצא כי המורים שהשתתפו בהשתלמות הבינו כי הם מלמדים על פי רוב ברמת ידע עובדתי (Factual knowledge) ורמת ידע הליכי (Procedural knowledge) ואך במעט ברמת ידע מושגי (Conceptual knowledge). עוד עלה שהמורים לטכנולוגיה יודעים מעט מאוד על מושגים כמו מטה-קוגניציה ורפלקציה. בד בבד, רוב המורים תמכו ביישום הרפורמה בעבודה על הפרויקט והדרישות החדשות שנקבעו.

**בשלב ההטמעה,** בדקנו את מידת השינוי שהתרחש בבתי הספר הלכה למעשה, בעקבות הרפורמה. בחלק זה של המחקר השתתפו 232 תלמידים ו- 16 מורים משמונה בתי ספר. הממצאים נאספו באמצעות שאלונים, ראיונות, תצפיות וניתוח חוברות הפרויקט שהגישו התלמידים. הממצאים הראו ניצני שינוי בשדה. מורים עודדו את תלמידיהם לבצע פעולות בהיבט מטה-קוגניציה ורפלקציה כגון, תיעוד תהליך הלמידה באמצעות בניית אתר אלקטרוני (ePortfolio) וכתיבת רפלקציה. חלק מהתלמידים תיעודו את תהליך הלמידה באמצעות צילום המערכת בשלבי הבניה ואת הבדיקות שבצעו. מצד שני, נצפו גם קשיים בהכנסת הרפורמה והיו מורים שיישמו את השינוי בדרכי הביצוע של הפרויקטים באופן חלקי בלבד.

**מסקנות:** בעקבות השתלמויות המורים ושינוי דרישות הפיקוח, רבים מהמורים שהשתתפו בתכנית ההכשרה שינו את תפיסתם לגבי מטרות לימודי הטכנולוגיה, מתפיסה המציבה את המוצר במרכז העשייה, כחלק מהכשרת התלמיד לעבודה בתעשייה, לתפיסה המציבה את הלומד במרכז על ידי טיפוח הכוונה עצמית בלמידה סביב פרויקט טכנולוגי, בדגש על המישור הקוגניטיבי, מטה-קוגניטיבי והמוטיבציוני. בהתבסס על ממצאי המחקר, מוצע מודל לטיפוח הכוונה עצמית בלמידה סביב פרויקטים בתחום הטכנולוגי המשלב בין שיטת ההוראה המסורתית של לימוד התכנים העיוניים ולימוד סביב פרויקט, החל מביצוע "פרויקטון" בכתה י' ועד ביצוע פרויקט מתקדם בכתה י"ב.

המחקר הנוכחי עשוי לתרום לגוף הידע בנושאים הבאים: פיתוח ידע פדגוגי-תכני של מורים לטכנולוגיה ודפוסי ההוראה והנחייה שלהם, כולל דרכים לשילוב הולם של פרויקטים בלימוד הנושא; פיתוח הכוונה עצמית בלמידה, במישור הקוגניטיבי, מטה-קוגניטיבי ומוטיבציוני, בדגש על לימוד סביב פרויקטים; הטמעת תהליך רפורמה מקיף בו משולבים כוחות בעלי עניין – הפיקוח, המורים ומומחים לחינוך טכנולוגי באקדמיה.

**Scientific and Applicative Aspects of:**

# Ecological Restoration of the Sand Dune System at North-Western Negev: Restoring Aeolian Activity and Faunal Response

Submitted by: Udi Columbus

Advisors: prof. Yaron Ziv and prof. Haim Tsoar

In the face of the modern era's species diversity crisis, one major tool for conservationists is ecological restoration. This proactive approach advocates for a controlled, well-defined intervention in the degraded ecosystem in order to restore some key functions, processes or organisms. Such an intervention can be either stopping / removing a human-made disturbance or deleterious process; or reactivating a prolonged traditional practice, such as livestock grazing, which have ceased recently. When reactivation is not feasible, some mechanical action mimicking the traditional practice is often used. This was the case in the *Agur Sands Nature Reserve* (ASNR) – part of the north-western Negev sand dune system.

This system is experiencing an ongoing stabilization process of its dunes during the last three decades. Since grazing practice by Bedouins and their livestock had stopped, the dunes are gradually stabilizing: sand aeolian activity is reduced, vegetation cover is increasing, and biogenic soil-crust (BSC) is establishing on dunes' surface. This process is seemingly accompanied by some faunal changes, mainly a population decline of some psammophilic (sand-loving) species, and a concurrent increase of more generalist species. Conservation-wise, the greatest concern is for the rare and unique species, which can be found nowhere else in Israel except for this system – such as the horned viper or the Negev tortoise.

In order to 'turn the wheel back' and reverse the dune stabilization process along with its faunal implications, I have conducted an ecological restoration practice on eight dunes within the *ANSR*. On each of those dunes I had employed a manipulation that consisted of breaking up BSC *in situ* along the dune crest, with partial removal of vegetation cover. BSC breaking was done using a designated soft-tillage device towed by a light All-terrain-vehicle. On each dune a strip of 200 m x 50 m was tilled along the dune's crest. Two research plots were established on each dune: a manipulation-plot within the manipulated strip, and another plot ~100 m apart, along the same dune – as its paired control. Manipulation took place in June 2010 and approximately 1-year pre-manipulation records and 2-year post manipulation records were taken from the study site for most variables. Records were of both physical and

faunal attributes of the dune. Physical attributes: sand mobility (using erosion pins) and BSC cover (assessed both directly via visual assessment and indirectly via penetrometer). Faunal response was measured through monitoring three faunal communities: rodents, reptiles and ground beetles. Perennial vegetation cover was also recorded as an environmental variable.

Data of the different taxa were collected using Sherman traps for rodents, dry pitfall traps for beetles, and a combination of pitfall traps transects and track trails for reptiles. In addition, experiments of giving-up densities (GUD) were conducted aimed at detecting changes of gerbil foraging behavior. These experiments were done using the known and tested method of providing a sand-seed mixture in trays as an artificial food patches.

My main results are divided into the geomorphologic aspect of the dunes and the faunal responses by the 3 different taxa explored in this study. First and foremost, I found that aeolian activity was significantly higher on manipulated plots, and this difference between treatments was evident throughout the study period (after manipulation took place). However, the divergence between treatments decreased through time, and almost leveled-off after 16 months. In general, aeolian activity was higher in wintertime and lower in other seasons. The two other measures of dune stabilization: BSC cover and soil penetrability, were also affected by the manipulation. As BSC cover decreased on manipulated plots due to its breakage by the soft-tillage device, soil penetrability concurrently increased. Manipulated plots also had lower perennial vegetation cover, due to the manipulation practice, although no pre-manipulation measurements of vegetation cover were taken to establish cause and effect for that matter. Ground beetles were dominated by tenebrionidae and carabidae throughout this study. Total abundance was highly variable between seasons and between years. On average, manipulated plots showed a decrease in abundance compared to control. Species composition was slightly different between control and manipulation, and this difference increased over time for the fall community but not for the spring community. Two indicator species were found to significantly change their relative abundance following manipulation: *Blaps nitens* with a preference to control plots and *Erodius spp.* with a preference towards manipulated plots. Reptile community showed the highest divergence between treatments (PRC analysis) just following the manipulation practice, but in the next two sample sessions communities converged to a close similarity again. The species-specific response to manipulation was highly divergent among the reptiles. Rodents showed two main responses: 1. GA/GP ratio (initials for the 2 predominant species on the dunes) was 3.4 times higher on control plots which means that both species perceived the manipulation as a habitat change;

2. When *Gerbillus gerbillus* (a known indicator species for shifting sand) reappeared in the dune system, it had a clear preference towards manipulation. The main result of the GUD experiments was that *Gerbillus andersoni* had lower GUDs in manipulated plots in two out of three seasons. Another interesting finding was that *G. pyramidum* preferred the open habitat upon the bushy habitat, but only on control plots. Spatial analysis revealed that although the southernmost latitude (dunes 1, 2) had the highest shifting sand cover, as expected from the regional trend, there was no clear south-north gradient in the rest of the study area. It also showed that the distance from any plot to its nearest sizeable patch of shifting sand was highly variable, even within the same latitude.

To conclude the results we can see two main aspects of the manipulation: 1. Sand aeolian activity was significantly higher on manipulated plots. Breaking up BSC *in situ* with partial removal of perennial vegetation had triggered sand mobility on dune crests; 2. Faunal response as recorded for three ubiquitous and important communities in the study area (i.e. rodents, reptiles and beetles) was partial and complex. All three taxa had shown some kind of composition change following manipulation, either in their species identity or in the relative abundance of dominant species (which are also good indicator species in the case of beetles and rodents). High temporal variability and medium spatial variability in the recorded abundance, richness and composition within the study area, have potentially masked some subtle responses of the manipulation.

**שיקום המערכת האקולוגית באזור חותם העגב המערבי: החזרת פעילות אאולית והגדלת המלוון הביולוגי בדיונות הליניאריות**

**שם המגיש: אודי קולומבוס**

**מנחים: פרופ' ירון זיו ופרופ' חיים צוער**

בעידן המודרני אנו עדים לגידול אוכלוסין עולמי בקצב חסר תקדים המלווה בהתפתחות כלכלית גלובלית. דבר זה גורם ללחץ עצום על המערכות הטבעיות בעולמנו. הבט אחד משמעותי של לחץ זה, הוא משבר מגוון המינים. הקצב בו נכחדים מינים במהלך המאה ה-21 גבוה עשרות מונים מהקצב הטבעי של ההכחדה בתקופה בה השפעת האדם היתה זניחה. לאור משבר סביבתי זה, הגישה השמרנית של שמירת הטבע אינה מספקת עוד. בעבר, הקצאת שטחים לשמורות טבע היה הפן העיקרי בו נקטו האמונים על שמירת הטבע, אולם כיום נדרשת פעולה וגישה אקטיביות יותר. גישה פרו-אקטיבית שכזו הינה שיקום אקולוגי, לפיה יש להתערב (לנקוט פעולה) במערכות אקולוגיות שמצבן התדרדר, באופן מבוקר ומוגדר היטב. התערבות זו נועדה לשקם תהליכי מפתח, תפקודים או מינים שמצבם חמור. הפעולה שיש לנקוט יכולה להתבטא בעצירת / הסרת הגורם המפריע שהכניס האדם למערכת, או כל תהליך מזיק אחר, כמו גם החזרת פעילות-אדם מסורתית שנפסקה לאחרונה, כגון רעיית צאן ובקר. כאשר החזרת פעילות-אדם אינה אפשרית מכל סיבה שהיא, ניתן להפעיל אמצעים מכניים שיחקו את הפעילות המסורתית שאבדה. כזה הוא המקרה ב*שמורת חולות עגור* – חלק מרכזי במערכת החולית של צפון-מערב הנגב.

מערכת זו חווה תהליך מתמשך של התייצבות הדיונות במהלך שלושת העשורים האחרונים. לאחר שרעיית צאן בידי בדויים נפסקה, הדיונות מתייצבות באופן הדרגתי: פעילות חול איאולית מופחתת, כיסוי הצומח עולה, וקרומי קרקע ביולוגיים (קק״ב) מתהווים על-פני הדיונות. תהליך זה מלווה ככל הנראה בשינויים מסויימים של פאונת הדיונה. בעיקר נצפה לראות ירידה בצפיפות אוכלוסיותיהם של מינים פסמופיליים (חובבי חול) ועלייה מקבילה של מינים יותר ג׳נרליסטיים. מבחינת שמירת-טבע, החשש הגדול ביותר הוא לגורלם של מינים נדירים וייחודיים למערכת זו, שאין למוצאם במקומות אחרים בישראל – כגון עכן החרטומים וצב-יבשה מדברי.

במטרה ׳להחזיר את הגלגל לאחור׳ ולשפעל את הדיונות המיוצבות יחד עם הפאונה הייחודית להן, נקטתי בפעולה של שיקום אקולוגי על-פני 8 דיונות המצויות *בשמורת חולות עגור*. בכל אחת מהדיונות הללו ביצעתי מניפולציה שמהותה שבירת קרומי הקרקע לאורך רכס הדיונה, והסרה חלקית של כיסוי הצומח בהן. שבירת הקרומים נעשתה באמצעות משדדה יעודית שנגררה בידי טרקטורון. בכל דיונה רצועה של 200 מ׳ × 50 מ׳ עברה שידוד לאורך רכס הדיונה. שתי חלקות מחקר הוגדרו בכל דיונה: חלקת מניפולציה בתוך הרצועה המעובדת, וכמאה מ׳ ממנה, חלקה נוספת ששימשה כביקורת מזווגת. המניפולציה נערכה במהלך יוני 2010. כשנה לפניה ושנתיים לאחריה נאספו תצפיות באתר המחקר. נאספו נתונים הן של גורמים פיזיקליים והן של הפאונה על-פני הדיונה. המשתנים האביוטיים שנאספו כללו את תנועת החול (נמדדה בעזרת פיני ארוזיה) ואת כיסוי הקרומים (הערכה ויזואלית ובאמצעות פנטרומטר). תגובת החברה הפאוניסטית למניפולציה הוערכה באמצעות ניטור שלוש חברות בע״ח: מכרסמים, זוחלים וחיפושיות קרקע. נמדד גם כיסוי הצומח הרב-שנתי בכל חלקה ששימש כמשתנה סביבתי מסביר.

איסוף הנתונים עבור הקבוצות השונות נעשה בעזרת מלכודות שרמן לאוכלוסיית המכרסמים, מלכודות נפילה יבשות עבור החיפושיות, ושילוב של מלכודות נפילה, חתכי פעילות ושביל טשטוש עבור הזוחלים.

בנוסף, נערכו נסויי GUD (giving-up densities)במטרה לנטר שינויים בהתנהגות השיחור של הגרבילים על-פני הדיונה. ניסויים אלו בוצעו בשיטה המוכרת ומוכחת של אספקת תערובת של חול וגרעיני דוחן במגשים המדמים כתמי מזון בדיונה.

התוצאות העיקריות של מחקר זה נחלקות לפן הגיאומורפולוגי של הדיונה ולפן הפאוניסטי של תגובת שלוש קבוצות בעה״ח שנחקרו למניפולציה. ראשית כל, מצאתי כי פעילות החול האיאולית היתה גבוהה באופן משמעותי בחלקות המניפולציה ביחס לחלקות הביקורת לאורך כל תקופת המחקר (לאחר ביצוע המניפולציה). עם זאת, ההפרש בין הטיפול לביקורת הלך ודעך לאורך הזמן וכמעט שנעלם לאחר 16 חודשים. באופן כללי, הפעילות האיאולית היתה גבוהה יותר במהלך החורף ונמוכה יותר בשאר העונות. שני המדדים האחרים לרמת המיוצבות של הדיונה: כיסוי קק״ב ומידת חדירות פני הקרקע, הושפעו אף הם מהמניפולציה. כאשר אחוז כיסוי הקק״ב ירד בחלקות המניפולציה בעקבות שבירתם על-ידי המשדדה, חדירות פני-הקרקע עלתה בהתאמה באותן החלקות. בחלקות המניפולציה נמדד גם כיסוי נמוך יותר של צומח מעוצה בעקבות עבודת המשדדה, אם כי לא בוצעו מדידות של טרום-מניפולציה לביסוס טענה זו. קבוצת חיפושיות הקרקע נשלטה בידי משפחות השחרוריתיים והרצניתיים לאורך כל תקופת המחקר. שפע החיפושיות הכולל השתנה מאוד בין עונות ובין שנים. בממוצע, היתה ירידה בשפע בחלקות מניפולציה בהשוואה לביקורת. הרכב המינים בחברה היה מעט שונה בין הביקורת למניפולציה, והבדל זה גבר ככל שחלף הזמן עבור חברת הסתיו אך לא עבור חברת האביב. שני מיני מחוון של חיפושיות שינו באופן מובהק את שכיחותם היחסית בחלקות בעקבות המניפולציה: *Blaps nitens* עם העדפה לחלקות הביקורת (מין ג׳נרליסטי) ו- *Erodius spp*. (סוג פסמופילי) עם העדפה לחלקות שעברו מניפולציה. חברת הזוחלים הראתה את ההבדל הגדול ביותר בין הטיפול לביקורת (אנליזת PRC) מיד לאחר המניפולציה, אולם בשתי עונות המדידה הבאות החברות התכנסו למצב דומה, המרמז על השפעה דועכת של המניפולציה. היתה שונות גבוהה בין מיני הזוחלים ביחס לתגובתם למניפולציה. המכרסמים הראו שתי תגובות עיקריות: 1. היחס של GA/GP (שני מיני הגרבילים הנפוצים בדיונה) היה פי 3.4 גבוה יותר בחלקות הביקורת. משמעות נתון זה היא ששני המינים חוו את המניפולציה כשינוי בית הגידול עבורם; 2. כאשר גרביל דרומי (*Gerbillus gerbillus*), הידוע כחובב חול נייד, הופיע במערכת לאחר העדרות ממושכת, הוא הראה העדפה ברורה לחלקות המניפולציה. הממצאים העיקריים של ניסויי ה-GUD היו של-GA היו ערכי GUD נמוכים יותר בחלקות המניפולציה בשתיים מתוך שלוש עונות. בנוסף, נמצא כי GP העדיף בית גידול פתוח על-פני בית-גידול שיחי, אך רק בחלקות הביקורת (בהן הכיסוי הצמחי רב יותר). הניתוח המרחבי העלה שלמרות שסביב החלקות הדרומיות ביותר (חלקות 1,2) אחוז הכיסוי של חול נודד היה הגבוה ביותר (כפי שניתן לצפות בעקבות הגרדיאנט המרחבי בסקלה גדולה יותר), הרי שבשאר אתר המחקר לא נצפה גרדיאנט דרום-צפון של כיסוי חול נודד. כמו-כן הניתוח הראה שהמרחק מכל חלקה לכתם (בעל גודל משמעותי) של חול נודד הקרוב אליה ביותר הוא שונה ביותר מדיונה לדיונה, אפילו בקרב דיונות החולקות אותו קו-רוחב גיאוגרפי.

לסיכום התוצאות ניתן להבחין בשני היבטים שונים של השפעת המניפולציה על הדיונה: 1. פעילות חול איאולית היתה גבוהה משמעותית בחלקות המניפולציה. שבירת הקק״ב על-פני הדיונה תוך הסרה חלקית של הצומח המעוצה עוררו את פעילות החול האיאולית; 2. השינויים בחברה הפאוניסטית כפי שבאו לידי ביטוי בשלוש קבוצות נפוצות ובעלות חשיבות אקולוגית על פני-הדיונות (מכרסמים, זוחלים וחיפושיות)

היו חלקיים ומורכבים. כל שלוש הקבוצות הראו שינוי כלשהו בהרכב החברה בעקבות המניפולציה. שינוי זה היה בזהות המינים במאסף או בשכיחות היחסית של המינים הדומיננטיים בחברה (אשר במקרה של המכרסמים והחיפושיות מהווים גם מיני מחוון טובים). שונות עתית גבוהה ושונות מרחבית בינונית בשכיחות המינים, עושרם, והרכב החברות, היוו גורם ממסך ותרמו לכך שהשפעות עדינות של המניפולציה היו קשות לאיתור.

מחקר זה היה יישומי מאוד מטבעו. אחד מיעדיו המוצהרים היה לנסח המלצות ממשק ארוכות-טווח לאנשי רשות הטבע והגנים, האמונים על ניהול שמורת חולות עגור ושמורות נוספות במרחב חולות צפון-מערב הנגב. בהנחה שאנו חולקים אותן מטרות של שמירת-טבע, להלן המלצות הממשק שהייתי מציג בפניהם: 1. הגדלת השטח הרציף העובר מניפולציה כך שיכלול מספר דיונות לכל אורכן (אך המשך העיבוד על-פני הרכסים בלבד). באופן זה ייווצר שטח רציף גדול יותר של חול נודד עם כל היתרונות האקולוגיים הידועים ביחס לגודל ורציפות בית-גידול. לדוגמה צמצום השפעות שוליים, יכולת הפצה משופרת ועוד. 2. המשך ניטור של שינויים פאוניסטיים, תוך התמקדות במינים פסמופיליים ייחודיים ונדירים. מיקוד זה יאפשר לקבל הערכה משופרת של יחס עלות-תועלת של הפרויקט בכללותו. המטרה הסופית של ממשק שימור פעמים רבות מתמצה בשימור ועידוד אוכלוסיותיהם של אותם המינים. 3. יישום ממשק המניפולציה בתחום הביניים של קווי הרוחב הגיאוגרפיים ועד לצפונם (יחסית לשטחי המחקר שלי). באזור הדרומי יותר נצפתה פעילות איאולית מוגברת גם בחלקות הביקורת בעטיה של הבצורת הממושכת הפוקדת את האזור. 4. ניטור השפעת המניפולציה על הצומח החד-שנתי המהווה רכיב מפתח במערכת החולית כספק עיקרי של זרעים לחברת הגרניבורים ושל רקמה צמחית יבשה לחברת הדטריבורים (למשל מרבית השחרוריתיים).

ככלל, אני מאמין שלשבירת קק״ב על רכסי דיונה תוך הסרה חלקית של צומח מעוצה ישנה השפעה חיובית על חברות בעלי-החיים בדיונה באופן כללי, ועל המינים הפסמופיליים באופן מיוחד. עם זאת, אם הבצורת הממושכת באזור תמשך (ואולי יש להכיר בשינוי אקלימי לכיוון של היפר-אריזיות), התניידות / שפעול טבעי של הדיונות עשוי להתרחש מעצמו, כך שפעולות ממשק עתידות משאבים עשויות להתייתר.

**מושגי מפתח**: נגב, מערכת (אקולוגית) חולית, התייצבות דיונה, שיקום אקולוגי, GUD, פעילות חול איאולית, קרומי-קרקע ביולוגיים, אקו-גיאומורפולוגיה, חברת מכרסמים, חברת זוחלים, חברת חיפושיות-קרקע

# Water Relations in Date Palm Trees – a Combined Approach using Water, Plant, and Atmospheric Data

By *Or Sperling*
And under the supervision of *Dr. Naftali Lazarovitch* and *Prof. Amnon Schwartz*

The date palm (*Phoenix dactylifera L.*, cv. Medjool) is a widely cultivated crop, with high economic importance in arid Mediterranean regions, since this tree is well adapted to extreme environmental conditions. Nevertheless, for producing commercial fruit yields, date plantations require large amounts of irrigation water. As water is scarce in these regions, the share of low-quality (e.g of high salinity) water is large in date palm irrigation practices, leading in many cases to reduced growth and yields. Moreover, application of low-quality water entails a range of economic and environmental concerns, best addressed by high efficiency irrigation. Thus, irrigation of date palms should follow their actual water demands and allow sufficient leaching fraction in order to avoid salinization of the root zone. The monocotyledonous date palm lacks vascular cambium or renewal of xylem vessels and therefore cavitation of xylem vessels can cause significant reduction of water conductance. Under modern cultivation practices, the date palm root zone is continuously wetted. However, during summer midday, due to hydraulic constraints of soil and roots, transpiration could suppress the rate of water extraction from soil. In these times of extreme water demands additional intra-plant water exploitation strategies are essential for maintaining vital physiological activity. The aim of this dissertation is to present a thorough and comprehensive description of the soil-plant-atmosphere water continuum in date palms, and the effects of high salinity irrigation on plant physiological performances and water budget.

This work is based on the running hypothesis that the tolerance of date palms to high salinity irrigation-water entails inevitable losses in yields, inhibited growth, regulated water loss, and activation of protection strategies from photo and solute damage. Thus, a thorough investigation of the water continuum in date palms, comprising irrigation salinity, would exhibit the main physiological stresses date palms are exposed to under modern cultivation, and possibly lead to significant water saving. The common and practical Penman-Monteith equation was applied for

determination of water use requirements; this is an indirect-environmental approach integrating physiological and meteorological parameters. This method requires data accessible by common farmers but relies on empirical factors and therefore not applicable without extensive research. Also, data from direct water-balance measurements attained using weighing lysimeters, widely used in agricultural research, were collected and analyzed. Internal sensors for continuous water status and flow measurements, i.e., stem water content and sap flow sensors were constructed for the first time as part of this research. These sensors indicate water stress, define intra-flows, and possibly improve irrigation scheduling. Moreover, the sensors are inexpensive, easy to install, and require low maintenance while supplying all the relevant information for defining plant water status. Finally, date palms were treated with four irrigation salinities, 1.8, 4, 8, and 10 dS $m^{-1}$, and solute allocation in the date palm and its relation to irrigation salinity was defined. Tissue samples were analyzed for their mineral concentration, resulting in a complete description of solute transport in the date palm.

This research proves the major role of the date palm stem in maintaining the plant's water budget; it is a massive water reservoir, and can supply about 25% of the daily transpiring water. In irrigated trees, stem water is recharged at night as water is extracted by the roots from the soil, which is kept continuously wet. The proof found herein, of stem water use in cultivated date palms, is a novel finding - emphasizing the importance of developed stem capacitance and soil water availability. The date palm canopy resistance to water loss under various environmental conditions was defined and replaced the empirical factors in water use modeling. Water salinity was also integrated into the computations, thus accounting for practical issues in modern fields, another novelty of this work.

Stomatal conductivity exhibited a positive-exponential relationship to increased light intensities (saturation at ca. 2 MJ $m^{-2}$), a surprising positive response to air vapor deficits, and a linear decline with increased water salinity. Applying this modified model using only meteorological inputs proved practical ($r^2$=0.8) and resulted in a 20% decrease in water-use compared to conventional irrigation practice. The model produced weekly irrigation recommendations based on field water salinity (2.8 dS $m^{-1}$) and climatic forecasts. Nevertheless, the proposed application is highly adjustable to various environments and new cultivars. High salinity was found to decrease plant growth and increase Na+ accumulation in the roots and lower stem. Na+ however was mostly excluded from the sensitive photosynthetic tissues of the leaf. The reduction in $CO_2$

assimilation rate was mainly due to reduction of stomatal conductance. Analysis of the photosynthetic response to variable intercellular $CO_2$ concentrations (A/Ci curves) revealed that exposure of leaves to high irradiance did not lead to permanent damage of the photosynthetic apparatus, implying the presence of highly-developed photoprotection mechanisms. Regardless of salinity treatment, 80% of the energy absorbed by the leaf was directed to non-photochemical quenching, and ca. 70% of the total electron transport (ETR) was directed to $CO_2$ fixation. The remaining electron flow portion was directed to $O_2$-related processes, protecting the date palm from permanent photodamage.

To summarize, this work produced several scientific insights concerning the mass (water, $CO_2$, solutes) and energy balances in date palms:

There is an axial and vertical heterogeneity in sap flux densities along the tree trunk; the former emphasizing that only deep-wood sap flow measurements could represent transpiration, and the latter exhibiting internal allocation of water storage as a temporal drought resistance mechanism. However as internal water storage could not supply all the water omitted during peak transpiration periods, water loss is primarily controlled by stomatal closure. Introducing the additional solute stress through low quality irrigation water would not lead to ion intrusion and permanent damage, due to regulated solute uptake by the roots, but can result in additional osmotic stress. This would lead to reduced photosynthesis, growth, and yields. Nevertheless, permanent physiological damage is avoided and photosynthetic efficiency is maintained by activation of additional protection mechanisms; mainly photorespiration for avoiding excess irradiance impairment. Finally, introducing all this innovative scientific knowledge into water use computations for date palms would result in significant water saving for date palm cultivation.

# מאזן המים בדקל התמר - גישה המשלבת מידע מהקרקע, הצמח והסביבה

מאת אור שפרלינג

בהנחיית נפתלי לזרוביץ׳ ואמנון שוורץ

דקל התמר (Phoenix dactylifera L.) ממשפחת הדקליים הנו גידול נפוץ ובעל חשיבות כלכלית בחבלי אגן הים התיכון הצחיחים והמזרח הקרוב. כגידול חקלאי דקלי התמר מותאמים לתנאי מדבר קיצוניים אלא שבכדי להגיע לרווחיות כלכלית יש להשתמש בכמות גדולה של מי השקיה. בשל הזמינות הנמוכה של מים להשקיה באזורי הגידול, ישנה התרחבות בשימוש במים שוליים. שימוש במים המאופיינים במליחות גבוהה מפחית יבולים, מעכב את התפתחות של העצים, ומעלה תולאש כלכליות וסביבתיות לגבי יעילות השימוש בהם לגידול תמרים. מכאן, ששימוש במים אלו בגידול תמרים דורש ממשק השקיה יעיל ומדויק המפחית את אובדן המים והצטברות המלחים באזור בית השורשים. לכן, השקית תמרים צריכה להתאים לצריכת המים הממשית של העצים. דקל התמר הוא עץ חד-פסיגי חסר התעבות משנית ועל-כן מערכת ההובלה הראשונית צריכה לתפקד בהובלת מים ומוטמעים במשך כל חיי העץ. מכאן שדקל התמר עלול, בתנאי יובש קיצוני, להיות רגיש לחדירת אוויר למערכת העצה (קוויטציה) אשר בהכרח תפגע משמעותית ביכולת הולכת המים של העץ. לתמר ציצת שורשים אדוונטיבית החודרת לשכבות הקרקע העמוקות ויכולה לקלוט מים תחת מתחים גבוהים במיוחד, דבר התורם לשרידות הצמח אבל אינו מזוהה עם הממשק החקלאי. להפך, השקית תמרים מאופיינת בהרטבה רציפה כמעט של פני הקרקע ובית השורשים. אלא שבשל מגבלות הידראוליות של השורש והקרקע, קצב הדיות בשעות הצהריים עלול לעלות על קצב קליטת המים. בשעות אלה נדרש מקור מים נוסף על-מנת לשמר את מוליכות הפיוניות והפעילות הפוטוסינתטית של נוף התמר. מטרת המחקר הנוכחי לאפיין את רצף המים בגידול התמר, דרך הקרקע, העץ, והסביבה, ולזהות את ההשפעות של השקיה במים מליחים על משק המים והפעילות הפיסיולוגית של דקל התמר. מכאן שההנחות לעבודה זו הן שהשקיה במים מליחים גורמת לעיכוב בצימוח וירידה ביבולים של דקל התמר. עמידות התמר מלווה בצריכת מים מופחתת, הגנה מרעילות המלחים, והפחתת נזקי קרינה מוגברת. ולכן, בחינה מעמיקה של משק המים בתמר, המשלבת השפעות של מליחות מי ההשקיה, תאפיין את העקות המשמעותיות הנקשרות לגידול מודרני של תמרים. ממצאים אלו יכולים להוביל לחסכון במים, הפחתת זיהומים, ולהגדלת כלכליות הגידול.

המחקר כלל ניסויי שדה אשר בוצעו במו״פ ערבה דרומית (יוטבתה), במטע מסחרי (אשדות-יעקב), וניסויים בתנאי גידול מבוקרים אשר בוצעו בפקולטה לחקלאות (רחובות). לביצוע המחקר נדרשו מספר רב של שיטות מדידה לתכולת רטיבות, תנועת מים, פיזור מלחים, ודרישות אקלימיות. משוואת פנמן-מונטיט׳ (Penman-Monteith) יושמה בכדי לכמת את דרישות האידוי של האוויר באזורי הגידול. זו שיטה עקיפה המשלבת מדדים סביבתיים וצמחיים הנמצאת בשימוש נרחב בעולם החקלאות היות והיא דורשת מידע אקלימי הזמין להרבה חקלאים. אלא ששיטה זו, הנה אמפירית ולכן אינה ישימה באזורים או גידולים אשר לא בוצע בהם מחקר מקדים ומקיף. בנוסף, המחקר שילב מאזני מסה של עצי תמר בוגרים (גידול בליזימטרים) אשר סיפקו מידע ישיר על צריכת המים של הגידול. אלא שמתקנים

מתקדמים אלו, השכיחים בתחום המחקר החקלאי, דורשים השקעה כלכלית גדולה, תחזוקה, וכוח אדם מיומן. מכאן ששימוש בהם אינו נרחב בחקלאות, בהכרח לא בגידול של עצים גדולים כמו דקל התמר. ולכן, לאורך מחקר זה, פותחו גם שיטות מדידה ייעודיות המתאימות לתמר ואשר יוכלו להימצא בעתיד בשימוש חקלאי – חיישני גזע למדידה של קצב תנועת המים. החיישנים אינם הרסניים לעץ, מדויקים, בעלי כושר הפרדה גבוה, ואינם יקרים לבנייה או פיתוח. חיישני הזרימה הניבו תוצאות דומות לשיטות המקובלות ואף זיהו עקת מים בניסוי שדה של הפסקת השקיה. לבסוף, במהלך העבודה הושקו עצי תמר במים במליחות של 1.8, 4, 8, ו-10 ד״ס למטר ואופיין פיזור המלחים ברקמות הצמח השונות. הניסוי דרש גידול של מספר רב של שתילי תמר בנוסף לחלקות הניסוי הבוגרות ויישום השקיה זהה בין האתרים. לאחר עונת גידול מלאה של שתילי התמר (ששה חודשים) הם הופרדו לחלקי הצמח השונים, שורש, גזע, בסיס עלה, עלעלים, ולולב. מדידה של תכולת המלחים בכל אבר בצמח, ביחס למליחות מי ההשקיה, סיפקה תיאור מפורט של התפלגות המלחים שמקורם במי ההשקיה.

מחקר זה מוכיח את חשיבות אוגר המים הפנימי של דקל התמר במאזן המים היומי – גזע התמר יכול לספק כ-25% מהדיות היומית. בנוסף, זמינות מים בקרקע מאפשרת קליטת מים על-ידי מערכת השורשים לאורך הלילה ,מילוי חוזר של אוגר המים, וזמינות המים בגזע לאורך עונת הגידול. ממצא מקורי זה מדגיש את חשיבותם של גזע מפותח ומים זמינים בקרקע בגידול חקלאי של דקל התמר. קביעת ההתנגדות ההידראולית של עלי התמר כתלות בגורמי קרקע וסביבה החליפה ערכים אמפיריים בחישובי צריכת המים. בנוסף, התייחסות מקורית למליחות מי ההשקיה בסכמה של צריכת המים מספקת מענה מקיף לפרקטיקה הקיימת של השקית מטעי תמר. המדידות הראו שמוליכות הפיוניות גדלה באופן אקספונציאלי עם עלייה בעוצמת ההארה של העלים. במפתיע, המוליכות גם עלתה עם עלייה בגרעון לחץ האדים באוויר (VPD). ולבסוף מוליכות הפיוניות ירדה באופן לינארי עם עלייה במליחות מי ההשקיה. עדכון של הסכמה לחיזוי צריכת המים בתמר, המתבססת על נתוני סביבה ואיכות מי ההשקיה (2.8 ד״ס למטר) בלבד, נמצאה כשימושית, סיפקה המלצות השקיה שבועיות, והובילה לחסכון שנתי של 20% במי ההשקיה יחסית להשקיה המשקית. סכמה זו גמישה; היא אומנם פותחה והותאמה לאורך עבודה זו לגידול התמר, אלא שבעזרת פרוטוקול מדידות מוגדר היא יכולה לעבור התאמה מלאה לגידולים או תנאי גידול שונים. השקיה במים מליחים הובילה לריכוז גבוה של נתרן בשורש ובסיס הגזע של התמר ולעיכוב משמעותי בהתפתחות העץ. עם-זאת, לא נמצאו ריכוזי נתרן גבוהים ברקמות העלים הרגישות והמקור לירידה בקצב הפוטוסינתזה הוא בסגירת פיוניות. אפיון התגובה הפוטוסינתטית של התמר לריכוזי פחמן בחלל הבין-פיוניתי (ACI CURVE) הראה שאין פגיעה ממשית במערכת הפוטוסינטטית והצביע על קיום מנגנוני הגנה מנזקי קרינה. ועם-זאת, ללא תלות במליחות מי ההשקיה, כ-80% מהקרינה הנקלטת בעלה מוסטת למנגנונים שאינם פוטו-כימיים. יתרה מזאת, רק 70% משטף האלקטרונים הפוטו-כימי מכוון לקיבוע פחמן בעוד החלק הנותר של האלקטרונים מופנה גם הוא למנגנונים חליפיים של קיבוע חמצן ומונע נזקי קרינה.

לסיכום, עבודה זו הניבה מספר ממצאים חדשים בעלי חשיבות מדעית בנושא משק האנרגיה והמסה בדקל התמר:

ישנה שונות בקצב זרימת המים בגזע התמר: שונות אופקית המדגישה את הצורך במדידות זרימה בעומק הגזע על-מנת לאפיין ספיקה ודיות, ושונות אנכית החושפת מהלך יומי של ׳ריקון ומילוי׳ המים בגזע כמנגנון למניעת נזקי עקת מים. עם-זאת, אין באוגר המים בגזע התמר בכדי לפצות על המים החסרים לדיות ונדרשת סגירה של הפיוניות על-מנת לווסת את איבוד המים. הוספת עקת מלח שמקורה

באיכות מי ההשקיה לא מובילה לחדירה מאסיבית של מלחים או נזק בלתי-הפיך למערכת הפוטוסינטטית, בשל בקרה על כניסת מלחים בשורש. אלא שמליחות מי ההשקיה יכולה לגרור עקה אוסמוטית נוספת, ירידה בקצה הפוטוסינתזה, עיכוב בהתפתחות העץ, וירידה ביבולים. עם-זאת אין פגיעה פיסיולוגית תמידית ויעילות המערכת הפוטוסינתטית נשמרת על-ידי שפעול של מנגנוני הגנה, בראשם פוטורספירציה למניעת נזקי קרינה. לבסוף, שילוב ממצאים חדשניים אלו בחישובי השקיה בסיסיים מובילים לחסכון משמעותי במי השקיה ומניעת זיהומים הנגרמים בשל חלחול עודפי מים המכילים אגרוכימיכלים.

**Abstract:** Predicting Chronic Kidney Disease Deterioration to Renal Failure

**Student's name:** Uri Eliyahu

**Supervisors:** Prof. Ilana Shoham Vardi, Prof. Ran Balicer

**Background:** In recent decades chronic kidney disease has become more prevalent in the adult population, due to an increased prevalence of pre-existing diseases (hypertension and diabetes), which present a significant burden on the healthcare system. Kidney disease is associated with comprehensive cardiovascular morbidity, deterioration to insufficiency and the need for Renal Replacement Therapy (dialysis/kidney transplantation), and a sharp decline in the quality of life. There is evidence for the efficacy of intervention in the earlier stages of the disease, in delaying deterioration for many years. Therefore, early diagnosis is very significant in all the areas aforementioned. In Israel, a study to elucidate the extent of this phenomenon has not yet been performed, nor has an appropriate global model been set for predicting and identifying the risk for deterioration in the early stages of kidney disease. Furthermore among the existing medication treatments, the medication treatment with ACE I among stage 3 kidney disease patients has become in recent years the 'first line' therapy according to the nephrology global guidelines, despite the usage concerns with these medications in potentially harming the regulation of the kidney blood circulation. However, a comprehensive large size study (of over 100 thousand participants) has not yet been performed to determine the safety of treatment and possible effect on the deterioration of renal functioning.

**Objective:** To ascertain the morbidity rate of advanced chronic kidney disease (stages 3-5) in Israel and to create a prediction model for patients with stage 3 kidney disease, which may deteriorate to kidney insufficiency and require dialysis treatment. An additional objective is to examine and compare the deterioration rate of kidney insufficiency among stage 3 chronic kidney disease patients treated with the ACE I medication compared to untreated patients with this medication, while examining the variance in adherence levels of the treatment and differences in potential confounders.

**Methods:** Historical cohort study. Data reviewed from computerized medical records of approximately one million and a half patients aged 35+ covered by "Clalit health services" insurance. Study inclusion criterions were: men and women over 35 years old, covered by "Clalit health services" insurance for at least two consecutive years before the initiation of the study, and without evidence for a malignant disease. The first two years (2002-3) were used as the "testing period", in which creatinine blood tests were taken in order to calculate the level of renal functioning. The next four and a half years (2004-2008) were the "follow-up period", in which the results were monitored, namely measurements of the incidence rate of kidney insufficiency and required dialyses. The study reviewed the demographic and clinical variables (pre-existing diseases and common medication treatment). The singular variable statistical analysis included parametric tests for continuance variables, and non-parametric tests for categorical variables. In addition a multi-variable analysis was performed using logistic regression and COX regression. Advance analysis to examine the effect of medication treatment on the risk for deterioration included the use of propensity variables as a partial response to the confounding by indication phenomenon.

**Results:** The study results point to an incidence rate of 9% for kidney disease from stages 3-5 in the adult population (similar to the results reported in the Western countries). Amongst them an average of approximately 1% deteriorated within 4.5 years requiring dialysis. The prediction standard calculated using the C Statistics parametric demonstrated an improvement of over 9% compared to the basic model described in the literature. The demographic variables included in the final logistic model include: age (OR=0.932, 95% CI: 0.925-0.938), gender (OR=2.745, 95% CI: 2.319-3.250), sector (OR=1.772, 95% CI: 1.419-2.213). The clinical variables include: a parametric for the Glomerular Filtration Rate eGFR (OR=0.874, 95% CI: 0.865-0.882), hypertension (OR=1.393, 95% CI: 1.141-1.700), diabetes (OR=2.631, 95% CI: 2.217-3.122), and peripheral vascular disease (OR=1.618, 95% CI: 1.275-2.054). Medical treatment using ACE I presenting a higher risk affect (OR=1.604, 95% CI: 1.330-1.934) for deterioration of renal functioning in the population treated with these medications (within the testing period), taking into consideration the propensity score.

**Conclusions**: This proposed model includes 7 clinical demographic variables, and has good prediction for potential renal functioning deterioration. This is a significantly better model than relying on the eGFR data alone, therefore the proposal is to implement it as a model to direct prioritization of groups for clinical intervention. In addition, the medication treatment with ACE I for CKD patients stage 3 comprises statistically significant causal risk factor ($p<0.001$) for deterioration requiring dialysis or kidney transplantation. Continued assigned research studies are warranted to examine the effect of discontinuing medication from this family of medications on the progression of the disease.

**Key words:** chronic kidney disease, glomerular filtration rate, demographic and clinical risk factors for deterioration, kidney insufficiency, usage of ACE I medication, deterioration predicting model.

**תקציר העבודה:** חיזוי הידרדרות תחלואת כליה כרונית לאי ספיקת כליות

**מגיש העבודה:** אורי אליהו

**מנחים:** פרופ' אילנה שוהם ורדי, פרופ' רן בליצר

**רקע:** מחלת כליה כרונית הולכת הופכת בעשורים האחרונים לשכיחה בקרב האוכלוסייה הבוגרת וזאת כתוצאה מעליה בשכיחות מחלות הרקע (יתר לחץ דם וסוכרת), דבר המטיל עומס משמעותי על מערכות בריאות. מחלת כליה נקשרת גם לתחלואה קרדיווסקולרית נרחבת, הידרדרות לאי ספיקה וצורך בדיאליזה/השתלת כליה, וירידה חדה באיכות החיים. קיימות עדויות ליעילות ההתערבות בשלבים המוקדמים של המחלה בעיכוב הידרדרותם בשנים רבות. לפיכך, אבחון מוקדם הוא בעל משמעות רבה בכל המישורים שנזכרו לעיל. בארץ טרם נערכה עבודה לביאור מימדי התופעה, ובעולם טרם נקבע מודל ניבוי מתאים לזיהוי הסיכון להידרדרות בשלב מוקדם יחסית של מחלת הכליה. כמו כן, מבין הטיפולים התרופתיים הקיימים, הטיפול התרופתי ב ACE I בקרב חולי כליה בשלב 3 הפך בשנים האחרונות ל'קו הראשון' הטיפולי בהנחיות הנפרולוגיות העולמיות, וזאת על אף החשש שמא שימוש בתרופות אלו עשוי לפגוע במנגנון ויסות זרימת הדם הכליתי. אולם טרם נערכה עבודה מקפת בסדרי גודל גדולים (מעל 100 אלף איש) לקביעת בטיחות הטיפול והשפעתם האפשרית על הידרדרות התפקוד הכלייתי.

**מטרה:** לזהות את היקפי התחלואה בישראל במחלת כליה כרונית בשלבים מתקדמים (3-5), וליצור מודל ניבוי לחולים עם מחלת כליה בשלב 3 העלולים להידרדר לאי ספיקת כליה (וצורך בדיאליזה או השתלת כליה). מטרה נוספת היא לבחון ולהשוות את קצב ההידרדרות לאי ספיקת כליה בקרב חולי כליה כרוניים בשלב 3 הנוטלים ה ACE I בהשוואה לאלו שאינם נוטלים התרופה, תוך התמודדות עם הבדלים ברמות נטילת התרופה והבדלים בערפלנים פוטנציאלים.

**שיטות:** מחקר עוקבה היסטורי. נסקרו נתונים מרשומות רפואיות ממוחשבות של כמיליון וחצי בני 35+ מבוטחי "שירותי בריאות כללית". קריטריוני ההכללה במחקר היוו: גברים ונשים בני 35 ומעלה, מבוטחים ב"כללית" לפחות שנתיים רצופות לפני תחילת המחקר, וללא עדות למחלה ממארת פעילה. השנתיים הראשונות (3-2002) שמשו כ'תקופת הבדיקות', שבמהלכן נערכו בדיקות קריאטינין הדם לצורך חישוב רמת התפקוד הכלייתי. ארבע וחצי השנים הנוספות (2004-2008) היוו את 'תקופת המעקב', במהלכן נוטרו התוצאים, כלומר נמדד שיעור היארעות אי ספיקת כליה וצורך בדיאליזה. במחקר נסקרו משתנים דמוגרפיים וקליניים (מחלות רקע וטיפולים תרופתיים נפוצים). הניתוח הסטטיסטי החד משתני כלל מבחנים פרמטרים עבור משתנים רציפים, ומבחנים אפרמטרים עבור משתנים קטגוריאלים. בנוסף, נערכה אנליזה רב משתנית בעזרת רגרסיה לוגיסטית ורגרסית COX. ניתוחים מתקדמים לבחינת השפעת טיפול התרופתי על הסיכון להידרדרות כללו את השימוש במשתני ה Propensity, כמענה חלקי לתופעת ה confounding by indication.

**תוצאות:** תוצאות המחקר הצביעו על שיעור המצאות של 9% למחלת כליה משלבים 3-5 באוכלוסייה הבוגרת (בדומה לתוצאות המדווחות במערב). מתוכם בממוצע כ 1% הדרדר תוך 4.5 שנים לדיאליזה. טיב הניבוי אשר חושב בעזרת המדד C Statistic הדגים שיפור במעל 9% ביחס למודל הבסיסי שתואר בספרות. המשתנים הדמוגרפים שנכללו במודל הלוגיסטי הסופי כללו: גיל (OR=0.932, 95% CI: 0.925-0.938), מגדר (OR=2.745, 95% CI: 2.319-3.250), מגזר (OR=1.772, 95% CI: 1.419-2.213). המשתנים הקליניים כללו: מדד לדרגת הסינון הכלייתי eGFR (OR=0.874, 95% C.I:0.865-0.882),יתר לחץ דם (OR=1.393, 95% CI: 1.141-1.700), סוכרת (OR=2.631, 95% CI: 2.217-3.122), ומחלת כלי דם פריפריים (OR=1.618 , 95% CI: 1.275-2.054). טיפול במשפחת ה ACE I הציג אפקט סיכון מוגבר (OR=1.604, 95% CI: 1.330-1.934) להידרדרות כלייתית באוכלוסייה המטופלת (בתקופת הבדיקות) בתרופות אלו, גם תוך התחשבות ב propensity score.

**מסקנות:** המודל המוצע לעיל כולל כ 7 משתנים דמוגרפיים קליניים, ומנבא היטב הידרדרות כלייתית צפויה. מודל זה טוב משמעותית מהתבססות על נתוני eGFR בלבד, ולפיכך מוצע ליישמו כמודל המכוון קבוצות בתעדוף להתערבות קלינית. בנוסף, הטיפול התרופתי ב ACE I בחולי CKD שלב 3 מהווה גורם סיכון סיבתי מובהק סטטיסטית ($p<0.001$) להידרדרות לדיאליזה או השתלת כליה. יש להמשיך ולבחון במחקרים ייעודיים כיצד משפיעה הפסקת הטיפול התרופתי בתרופות ממשפחה זו על המשך התקדמות המחלה.

**מילות מפתח:** מחלת כליה כרונית, קצב הסינון הכלייתי, גורמי סיכון דמוגרפיים וקליניים להידרדרות, אי ספיקת כליה, שימוש ב ACE I, מודל חיזוי להידרדרות.

# שם הנושא: מעורבות אינטרלאוקין 1 ביטא בתקשורת הפארא/אנדוקרינית בין תאי שומן לכבד בהשמנה

שם המגיש: אורי נוב

מנחה: פרופ' אסף רודיך

## רקע

השמנה מרכזית נחשבת בשנים האחרונות, כגורם סיכון עיקרי להתפתחות תנגודת לאינסולין וסוכרת מסוג 2, בשל הופעתה יחד עם דלקת כרונית ברקמת שומן ועמידות לאינסולין בכבד. בהשמנה, הדלקת ברקמת השומן מאופיינת בכך שתאי השומן ההיפרטרופיים (גדלו בנפחם) הראו עלייה בהפרשת ציטוקינים פרו-דלקתיים וכמו-אטרקטנטיים. האחרונים מעודדים גיוס מקרופאגים לרקמת השומן וגורמים לירידה בתפקוד מטבולי של רקמות כפי שתואר במודלים של בעלי חיים, ואושר במחקרים בבני אדם. כמו כן נחשדים כגורמים לפגיעה מטבולית באיברים פריפראליים. בדלקת קלאסית, אחד מהציטוקינים המרכזיים שמפעיל את הקסקדה הדלקתית הוא IL-1β. ציטוקין זה, שפועל באופן מקומי/פאראקריני, מופרש בדרך כלל ממקרופאגים כתוצאה מהפעלה של צבר חלבונים המכונה "אינפלאמזום". האינפלאמזום נמצא בשנים האחרונות מעורב בהשמנת יתר ובפגיעה מטבולית במערכות גוף שונות וברקמת השומן, הן במודלים של חיות והן בבני אדם. התפקיד המטבולי הפתו-פיזיולוגי של IL-1β נחקר בעיקר בהקשר של הרס תאי בטא בלבלב בסוכרת מסוג 2, ובהשפעת הציטוקין על הכבד בהשמנת יתר. עדיין נותרה שאלה סביב תפקודו של IL-1β בהקשר של מטבוליזם של רקמת השומן בהשמנה, והאם הוא יכול לתווך את התקשורת בין רקמת השומן לכבד בהשמנת יתר.

## שיטות

השתמשנו במודל השמנה עבור עכברים על ידי הזנה עתירת שומן (60% מהקלוריות) לעומת דיאטה רגילה (15% מהקלוריות), של זני הבר (ביקורת) ועכברים בעלי חסר בכל התאים בגוף בגן המקודד ל--IL 1β (מחקר). במודל זה, נבחנו הערכות של כמות שומן ויצירת שומן, דלקת, כבד שומני ומטבוליזם של גלוקוז בגוף, על ידי בדיקות הדמיה, ביוכימיה ומערכת החיסון. על מנת ללמוד על התקשורת בין השומן לכבד במודל *in-vitro*, בדקנו האם מתן של הציטוקין הפרו-אינפלמטורי TNFα לאדיפוציטים מסוג 3T3-L1 גורם להפרשת ציטוקינים למדיום. הדגרת המדיום עם תאי כבד מסוג Fao או מתרבית ראשונית, איפשרה להעריך האם אותם ציטוקינים מתווכים תנגודת לאינסולין בתאים אלו, והאם ניתן למנוע תנגודת לאינסולין באמצעים פרמקולוגיים. כמו כן, הדגרנו דוגמאות רקמת שומן מאיברי גוף מחוץ לחיה, עם או ללא רקע גנטי של חסר ב-IL-1β בהשמנה, עם תאי כבד ממקורות שונים. על ידי כך הערכנו את הקשר הישיר בין גורמים המופרשים מרקמת שומן לתחלואה הכבדית. לבסוף השתמשנו גם ברקמות שומן אפידידמליות מעכברים בעלי רקע גנטי שונה על מנת להשתיל את אותן רקמות סביב המעי של חיות אחרות (מזנטריום). על ידי כך, יצרנו מודל בו

ישנו חסר ספציפי באנזים ברקמת השומן בלבד, ובדקנו את התגובה הכבדית לתוצרים המנוקזים מהרקמה המושתלת.

**תוצאות**

לאחר הזנה עתירת שומן במשך 14 שבועות הראתה רקמת השומן של עכברים שהשמינו עלייה משמעותית בביטוי הגנים המקודדים עבור IL-1β ו-caspase-1 (חלבון האחראי להתבגרות ושחרור IL-1β מהתא) לעומת עכברים שהוזנו בדיאטה רגילה. כאשר עכברים בעלי רקע גנטי זהה פרט לחוסר בגן ל-IL-1β, הואכלו בדיאטת עתירת שומן, הם הראו עלייה זהה במשקל לעכברי הביקורת, אך ירידה במשקל הכבד ובמידת השומנים בכבד. לעומת זאת, רקמת השומן של עכברים ללא IL-1β היתה גדולה יותר, ללא שינוי בגודל התאים, בהשוואה לעכברי הביקורת שהושמו על אותה דיאטה. הגנים האדיפוגנים- שגורמים להתבגרות תאי שומן ולייצור חלבונים האחראיים לסינטזת שומן- ברקמת השומן באו לידי ביטוי גבוה יותר בעכברים השמנים ללא IL-1β לעומת עכברי הביקורת. בנוסף, הדלקת הכרונית תלויית השמנה ברקמת השומן ירדה באופן משמעותי: הגנים לציטוקינים פרו-דלקתיים וכמות התאים המקרופגיים היתה נמוכה בכ-60-70% מהנתונים שהתקבלו ברקמת השומן של עכברי זן-הבר השמנים. המאקרופאגיים ברקמת השמן של עכברי הביקורת הראו נטייה לתכונות פרו-דלקתיות (M1), כפי שנבדק בשיטת RT-PCR, וכן הראו עלייה בצבירת ליפידים לעומת העכברים חסרי ה-IL-1β .

על מנת לתמוך בהיפותזה הגורסת כי IL-1β מתווך את התקשורת הלקוייה בין רקמת שומן לכבד בהשמנה, נערכו מספר ניסויים: תאי שומן טופלו בציטוקין פרו-אינפלמטורי TNFα, ולאחר מכן נאסף המדיום של אותם תאים (ללא TNFα) והודגר עם תאי כבד ממקורות שונים. כאשר תאים אלו עברו סטימולציה אקוטית על ידי אינסולין, התקבלה ירידה ממוצעת של כ-45% בזרחון על גבי חלבוני מפתח בקסקדת האינסולין לעומת תאים שנחשפו למדיום של תאי שומן שלא עבר סטימולציה מוקדמת עם הציטוקין הפרואינפלמטורי. לא רק הקסקדה לאינסולין נפגמה, אלא גם פעולות ביוכימיות כבדיות כמו אינקורפורציה של גלוקוז לגליקוגן לאחר מתן אינסולין כאשר תאי הכבד נחשפו לאותו המדיום. בדיקת RT-PCR הראתה עלייה של פי 3 בכמות ה- mRNA של IL-1β בתאי השומן שנחשפו ל-TNFα ובדיקת ELISA של המדיום הראתה עלייה של עד פי 10 בכמות בציטוקין (ולא בכמויות של ציטוקינים פרו-אינפלמטוריים אחרים). כמו כן, תאי כבד ממקורות שונים טופלו באופן ישיר בציטוקין עצמו, IL-1β, ונמצא כי הוא בעל פוטנציאל לדכא את השפעת האינסולין על קסקדת האינסולין. כאשר חסמנו את הקישור של IL-1β לרצפטור שלו על ידי מתן IL-1Ra (interleukin -1 receptor antagonist), קיבלנו שיקום של מעבר האותות לאינסולין בתאי הכבד באופן כמעט מלא. כמו כן חסימת הייצור של IL-1β על ידי חסימה פרמקולוגית של caspase-1 ומתן תרופה אנטי-סוכרתית (Rosiglitazone) לתאי השומן, הראתה מניעה משמעותית של העיכוב של IL-1β על מעבר האותות של חלבוני האינסולין בתאי הכבד.

עדות פיזיולוגית לכך ש-IL-1β הינו פקטור חשוב המופרש מריקמת שומן בהשמנה התקבלה ממדידת הציטוקין בתוך מדיום שהודגר עם חתיכות שומן שנלקחו ממטופלים שעברו ניתוחים בריאטריים. משקל המטופלים נמצא במתאם ישר לעלייה בכמות הציטוקין המופרש מרקמת השומן. הדגרת אותו מדיום עם תאי כבד הביאה לירידה בתגובה לאינסולין, שהשתפרה בעקבות טיפול מקדים ב-IL-1Ra. תוצאות אלו וודאו גם במודלים של רקמות מעכבר - הדגרה של תאי כבד עם רקמת שומן מעכברים שמנים ללא IL-1β לא הביאה לירידה במעבר האותות לאינסולין בתאי כבד לעומת בתאים שהודגרו עם רקמות שומן מעכברי ביקורת במשקל דומה. על מנת לבדוק את ההשפעה הפיזיולוגית in-vivo של IL-1β מרקמת השומן על הכבד, השתלנו רקמות שומן אפידידמליות מעכברי ביקורת או כאלה שהם חסרי IL-1β במעי של עכברי זן הבר, כך שהניקוז לכבד של המושתלים כלל תוצרים מרקמת השומן המושתלת. לאחר שווידאנו שאכן יש ירידה בכמות ה-IL-1β דרך הניקוז הפורטלי בעכברים שהושתלו בהם רקמות שומן מעכברים חסרי IL-1β, ביצענו מבחן העמסת פירווט ובחינת השטף הגלוקונאוגני של הכבד. מצאנו כי חסר ב-IL-1β ברקמה המתנקזת לכבד אכן מוריד את ייצור הגלוקוז מהכבד, והסקנו כי הדבר קשור בעלייה לרגישות לאינסולין והפוטנציאל המעכב שלו על גלוקונאוגנזה.

**מסקנות**

בבסיס המחקר שלפניכם ישנה חשיבה חדשנית בקשר להתפתחות התחלואה בהשמנה ואפשריות הטיפול בה, וכן בחינת עומק של קונספט ביולוגי בתיווך תקשורת דלקתית בין איברים. השימוש במגוון שיטות עבודה על מנת לענות על השאלות שהעלנו, אפשרו לנו למצוא יחודיות ומורכבות בפעילות של ציטוקינים דלקתיים ברקמת השומן, ולהבחין בתפקיד של IL-1β בהשמנה. אנו מציעים, כי IL-1β שמופרש מתאי שומן לאחר אינדוקציה דלקתית, משמש באופן ישיר כציטוקין, המוריד את הרגישות לאינסולין בתאי הכבד במערכת ה-*in-vitro*. שתי השיטות של השימוש בהשתלות שומן וכן ההדגרה המשותפת של דגימות שומן עם תאי כבד איפשרו לתת מענה פיזיולוגי לשאלה האם IL-1β מתווך את הפגיעה הכבדית באופן ישיר או על ידי אדפטציה ושינוי בתוך רקמת השומן באופן פאראקריני. על מנת לבדוק את ההשפעה של IL-1β בתוך רקמת השומן, השתמשנו במודל בו חסר ציטוקין באופן סיסטמי, וייחסנו לחסרונו של הציטוקין שתי תופעות חשובות. האחת - מרומזת בספרות - הורדה משמעותית של התגובה הפרו-אינפלמטורית של רקמת השומן במצב של השמנה. השנייה - ייחודית במחקר זה - מראה כי IL-1β הינו ציטוקין המגביל את היכולת של רקמת השומן להתרחב, ובכך מגדיל צבירה של שומניים במקומות אקטופיים. במצב של השמנה, חסר ב-IL-1βמעלה את הגנים האדיפוגנים ברקמת השומן ואת מספר תאי השומן. בכך יתכן ומונע תחלואות הקשורות בהשמנה ופגיעה באיברים פריפראליים כמו הכבד. לסיכום, שימוש באנטגוניסט ל-IL-1β יכל להוות פוטנציאל תרופתי להשמנה, לא רק למניעת הנזק הכבדי, אלא אף למניעת נזק דלקתי המשפיע על רקמות אחרות.

# Subject: The Role of Interkeukin-1β in Para/endocrine Adipocytes-Hepatocytes Cross-talk in obesity

Name: Ori Nov

Advisor: Prof. Assaf Rudich

**Background**

Central obesity is considered a primary risk factor for the development of insulin resistance and type 2 diabetes due to its association with adipose tissue low-grade, chronic inflammation and hepatic insulin resistance. Hypertrophied adipocytes were found to secret pro-inflammatory cytokines and chemoattractants that enhance macrophages' recruitment and tissue dysfunction as was described in animal models, and has been confirmed in human studies. One of the main initiators of inflammatory cascades – IL-1β, is highly expressed in inflammatory macrophages as a result of the inflammasome complex activation. The inflammasome has been recently implicated in obesity-associated dys-metabolism. However, of its products, IL-1β was clinically demonstrated to mediate mainly the pancreatic beta-cell demise in type 2 diabetes mellitus, and in mice mainly the intra-hepatic manifestations of obesity**. In this thesis we hypothesized** that IL-1β, a cytokine believed to mainly function locally, regulates dysfunctional inter-organ crosstalk in obesity, in particular, adipose tissue-liver crosstalk, and we set to investigate the potential underlying endocrine and auto-paracrine mechansims.

**Methodology/experimental approach**

We utilized the high-fat fed (HFF) mouse model comparing wild-type and IL-1β knockout mice to assess changes in adipose tissue and in the liver. In this model, we examined by dynamic tests, imaging, immunological and biochemistry assessments adipose tissue inflammation, lipid accumulation and whole-body glucose metabolism. To specifically investigate fat-liver crosstalk we utilized *in-vitro* systems and assessed if insulin resistance in liver cells could be induced by secreted products (conditioned medium) from adipocytes pre-exposed to an inflammatory stimulus. We complemented the in-vitro approach with co-culture of adipose tissue explants with primary hepatocytes

from wild-type and IL-1-receptor I knockout mice, and utilized *in-vivo* a unique portally-drained mesenteric transplantation of adipose tissue from wild-type or KO mice, followed by assessment of hepatic gluconeogenic flux.

**Findings**

*IL-1β* and *caspase1* mRNA were increased in adipose tissue of HFF model in WT mice. IL-1βKO-HFF mice gained body weight similarly to WT-HFF, but liver weight and degree of steatosis were decreased, whereas fat mass was significantly increased. Despite this increased adiposity, IL-1βKO-HFF were more insulin sensitive than WT-HFF. Adipocytes were similarly hypertrophied as in WT-HFF, but early (*pparg*, *cebpa*) and late (*fasb*, *glut4*) adipogenic markers that were decreased by HFF in WT mice were paradoxically elevated in IL-1βKOs, suggesting that IL-1β limits adipose expansion by adipogenesis in HFF. In addition, adipose tissue inflammation was markedly attenuated in HFF mice in the absence of IL-1β: Mac2-positive macrophages and crown-like structures were significantly less abundant in IL-1βKO-HFF, and stroma-vascular cells included 60-75% less CD45+ leucocytes or CD11b-F4/80-double-positive macrophages (by FACS). mRNA expression of M1 macrophage markers in adipose tissue were diminished, largely mirroring the expression of F4/80, whereas several M2 markers (*CD163*, *Mgl2*, *Retnla*, *Chi3l3*) were significantly increased. In addition, adipose tissue macrophages from IL-1βKO-HFF mice contained less neutral lipids compared to WT-HFF.

Supporting a role for adipose-derived IL-1β in mediated fat-liver crosstalk were the following findings: Fao cells exposed to conditioned medium from TNFα-pretreated adipocytes (CM-TNFα) exhibited ~45% diminution in insulin-stimulated phosphorylation of insulin receptor, IRS proteins, PKB and GSK3 as compared to cells exposed to control conditioned medium (CM). Consistently, insulin increased glycogenesis by 2-fold in CM-treated Fao cells, but not in cells exposed to CM-TNFα. Expression of IL-1β mRNA was elevated 3-fold in TNFα-pre-treated adipocytes, and CM-TNFα contained 10-fold higher concentrations of IL-1β, but not of TNFα or of IL-1α. IL-1β directly induced insulin resistance in Fao and HepG2 cells, and in primary rat heaptocytes. Moreover, when TNFα-induced secretion/production of IL-1β from adipocytes was inhibited by the

caspase-1 inhibitor YVAD, insulin resistance was prevented. Furthermore, liver-derived cells treated with IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra) were protected against insulin resistance induced by CM-TNFα. Moreover, IL-1β secretion from human omental fat explants correlated with body-mass-index, and this conditioned medium induced insulin resistance in HepG2 cells, that could be prevented by IL-1Ra. When we validated these findings also *by in-vivo/ex-vivo* approaches, we found: i. increased portal vein levels (over systemic blood) of the cytokine; ii. an increase in pyruvate-glucose flux only in mice receiving portally-drained adipose transplantation from wild-type, but not from from IL-1βKO mice; iii. Although hepatocytes from IL-1RIKO mice were not protected from insulin resistance induced by co-culture with adipose explants from WT-HFF mice, we showed improved insulin signaling of primary hepatcoytes incubated with adipose tissue explants from IL-1βKO-HFF compared to WT-HFF mice.

**Conclusions/significance**

The study uncovers both novel insights relevant to the pathogenesis and therapeutics of obesity, as well as highlights a biological concept, of inter-organ crosstalk regulated by a largely locally-acting inflammatory mediator. The use of several approaches and systems to address these questions allowed us to find unique and complementary modes of action for the cytokine in adipose tissue in obesity and also to increase the resolution of the crosstalk process between fat and liver. We suggest that in cell culture systems IL-1β can mediate directly the majority of the insulin de-sensitizing effect of CM-TNFα on liver cells in response to adipose inflammation. The *ex-vivo* and transplantation approaches revealed the role of IL-1β in regulating the endocrine function of adipose tissue, either as a direct endocrine mediator, but more likely, as a local autocrine/paracrine regulator of adipose inflammation. IL-1β-mediated aidpose tissue inflammation acts to limit adipose tissue expansion in the face of chronic caloric surplus, correlating with increased ectopic fat accumulation in adipose tissue macrophages and in hepatocytes, ultimately leading to hepatic insulin resistance. Our findings indicate that antagonizing IL-1β, beyond reducing pancreatic dysfunction, has the potential to prevent ectopic fat accumulation by expanding the ability of adipose tissue to store excess fat and by limiting adipose tissue inflammation.

Ph.D. Dissertation – Abstract

Title:

**Amorphization of $Ln_{1/3}MO_3$ (Ln=La,Pr,Nd, M=Nb,Ta) under High Pressure**

By

Ori Noked

Advisors:

Prof. Reuben Shuker

Prof. Daniel H. Rich

Dr. Eran Sterer

Abstract

This research study focuses on pressure-induced amorphization (PIA) in $Ln_{1/3}MO_3$ (Ln = La, Pr, Nd and M = Nb, Ta). The $Ln^{3+}$ and $M^{5+}$ ionic valences create a non- stoichiometric double perovskite structure with 2/3 A-site deficiency and Cmmm orthorhombic symmetry due to octahedral $MO_6$ tilting. This structure was found to be most suitable for Li insertion application, i.e. ion batteries and electrodes. Using Li insertion in different concentrations, the unoccupied sites were found to play a key role in the materials' pressure response. To the best of our knowledge, this is the largest group of materials exhibiting PIA.

The five significant results of this research are:

1. All the materials studied underwent irreversible PIA;
2. A different $P_{cryst\rightarrow amor}$ for $Ln_{1/3}NbO_3$ and $Ln_{1/3}TaO_3$ compounds was found and is accounted for;
3. All $Ln_{1/3}MO_3$ exhibited linear pressure-volume response. This linear pressure response disappeared when Li was introduced to the unoccupied A-sites.
4. The lithiated samples underwent PIA at the same transition pressure as $La_{1/3}NbO_3$.
5. A pressure induced Nb reduction mechanism was identified.

These materials were measured using synchrotron X-ray diffraction and Raman spectroscopy. It was found that all niobates ($Ln_{1/3}NbO_3$) undergo PIA around a transition pressure $P_{cryst\rightarrow amor}$ of around 14.5 GPa, while for all tantalates ($Ln_{1/3}TaO_3$) $P_{cryst\rightarrow amor}$ is around 18.5GPa. The difference between Nb and Ta is explained via their mass difference. The larger mass of Ta vs Nb lowers the frequencies of the Ta–O vibrations relative to those in Nb–O. These lower frequency contributions to the phonon density of states result in a decrease in the negative vibration free energy for the tantalates compared with the niobates and thus increase structural stability. This stability is manifested in the smaller octahedral tilting angles of the tantalate compounds compared to the niobate compounds, which in turn influences the transition pressure.

Linear pressure-volume response was found in the crystalline phase for all these materials. This is an unusual phenomenon, since the application of pressure usually reduces the inter-atomic distances and increases repulsion forces thus making the pressed material less compressible. A linear pressure-volume response means that the material becomes more compressible with pressure (bulk modulus $B=B_0-P$, where $B_0$ is the value of B at P=0, i.e., bulk modulus derivative $B_0'=B'=-1$).

The mechanism found to explain this behavior is an ever-growing tilting of the $MO_6$ (M=Nb, Ta) octahedral building blocks as a function of pressure. This tilting weakens the M-O-M $\pi$-bonding between the transition metal B-cations (M) and the oxygen anions (O). While in other perovskites this tilt is restricted by the repulsion forces of the A-site cations, the 2/3 fraction of unoccupied A-sites in $Ln_{1/3}MO_3$ enables larger tilts. This results in growing compressibility with growing pressure, accompanied by local strain build-up, until structural collapse occurs.

In order to study the effect of the concentration of unoccupied sites on the PIA, four different Li insertion concentration materials ($Li_xLa_{1/3}NbO_3$; x=1/6, 1/3, 1/2, 2/3) were prepared and studied. It is known that the Li ions fill the vacant A-sites, up to full occupancy. Irreversible pressure-induced amorphization around 14.5GPa regardless of the Li concentration was found. These materials exhibit a standard pressure response ($B_0'\sim4$) within the crystalline phase, in contrast to the linear response, i.e., $B_0'\sim(-1)$, of $La_{1/3}NbO_3$. This result negates the cation disorder scheme for structural collapse in this system and thus (B-site) Nb atoms should migrate to (A-site) vacancies. The pressure

response can be understood as resulting from increased A-site occupancy opposing the excessive tilting of the $NbO_6$ octahedra, in conjunction with Nb reduction from $Nb^{5+}$ to $Nb^{4+}$. The pressure increases the local strain, which is unevenly spread because of the different A-site occupancy, which, in turn, builds up until a structural instability forces a phase transition to an amorphous state.

The full description is more complex since lithiation also changes the Nb oxidation and induces octahedral tilting at ambient conditions, which influences pressure behavior as well. X-ray absorption spectroscopy (XAS) measurements of $La_{1/3}NbO_3$ validated the existence of a corresponding pressure induced Nb reduction mechanism complementary to Li concentration.

The exact interplay between A-site occupancy, B-cation reduction and octahedral tilting under pressure requires additional research, especially using complementary methods.

The results of this study were published in:


- O. Noked, S. Yakovlev, Y. Greenberg, G. Garbarino, R. Shuker, M. Avdeev, and E. Sterer, Pressure-induced amorphization of $La_{1/3}NbO_3$, J. Non-Crystalline Solids 357 (2011) 3334
- O. Noked, A. Melchior, R. Shuker, T. Livneh, R. Steininger, B. J. Kennedy, and E. Sterer, Pressure-induced amorphization of $La_{1/3}TaO_3$, J. Solid State Chemistry 202 (2013) 38.
- O. Noked, A. Melchior, R. Shuker, R. Steininger, B. J. Kennedy, and E. Sterer, Pressure-induced amorphization of A-site deficient double perovskite $Ln_{1/3}MO_3$ (Ln=Pr,Nd, M=Nb,Ta). Physics and Chemistry of Minerals (2013) 1.
- O. Noked, A. Melchior, R. Shuker, S. Chizawa, H. P. Liermann, M. Nakayama, and E. Sterer, High Pressure structural studies of LixLa1/3NbO3 (x=1/6,1/3,1/2,2/3). Physics and Chemistry of Minerals (2014) 1.

עבודת דוקטורט - תקציר

כותרת:

**אמורפיזציה של $Ln_{1/3}MO_3$ (Ln=La,Pr,Nd, M=Nb,Ta) תחת לחץ גבוה**

מאת

אורי נוקד

בהנחיית:

פרופ' עעבן שוקר

פרופ' דן ריץ'

דר' ערן שטרר

תקציר

כחקר זה מומקד בתופעת האמורפיזציה תחת לחץ ( Pressure-Induced Amorphization - PIA) במשפחט החומרים $Ln_{1/3}MO_3$ (Ln = La,Pr,Nd, M=Nb,Ta). ערמם מממם $Ln^{3+}$ ו- $M^{5+}$ יוצרת חומרים במבנה פרובסקייט כפול, בעלי אממם חלקי - רק 1/3 מהאתרי ה- A מאשכלסים ונם סממטריה אממממבית ככך הריה (tilt) של האקטהדרה ($MO_6$), אשר גורמת להכפלת פרמטרי תא היחידה והורדת הסימטריה של המבנה ל- Cmmm. מבנה זה נמצא כמתאים במיוחד ליישומים של הכנסת ליתיום, כלומר בטריות ואלקטרודות. באמצעות הכנסת ליתיום בריכוזים שונים נמצא כי לאתרים הלא מאוכלסים נן תפקיד מרזזי בתגובת הלוץ של חומרום מממט למיטב ידיעתנו, זהי משפחת החומרים הגדולה ביותר אי פעם בה נ ידדה התופעה של אמורפיזציה תחת לחץ.

למחקר זה חמש תוצאות מרכזיות:

1. כל החומרים שנחקרו עברו אמורפיזציה תחת לחץ.
2. נמדד $P_{cryst\rightarrow amor}$ שוכך עבור ניוביכים וטנטליטים ונמצא הסבר להבדל בניהם.
3. כל החומרכם שנמדדו, $Ln_{1/3}MO_3$, מציגים תגובה ליכיארית של הנפח ככחץ. תגובה ליניארית זו נעלמת כאשר מוכנס ליתיום לאתרי ה- A הלא מאוכלסים.
4. כל הדגמים שהוכנס אליהם ליתיום עברו אמורפיזציה תחת לחץ באותו לחץ מעבר פאזהי
5. זוהה מנגנון רדוקציה של ניוביום כתוצאה מלחץ.

החוככים נמדדו בדיפרקציית קרני X בסינכרוטרון ובספקטרוסקופיית ראמאן. נמצא כי כך הניוביטים ($Ln_{1/3}NbO_3$) עוברים מעבר פאזה בלחץ הפיך בלחץ 14.5 ג'יגה-פסקל, בעוד שכל הטנטליטים ($Ln_{1/3}TaO_3$) עוברים מעבר פאזה בלחץ 1..5 ג'יגה-פסקל. נראה כי הסיבה העיקרית

להבדל זה מקורה בהפרשי המסות של ניביום וטנטלוס מסתו הגדולה יזתר של הטנטלום לעומת הניוביום מפחיתה את תדירות הויברציות של Ta-O לעומת Nb-O. התרומה של אכלוס התדנרויות הנמוכות יותר בצפיפות המצבים הפונונית מפחיתה את האנרגיה החופשית השלילית של הטנטליטים לעומת נניובנטים ומגבירה את היציבות המבנית של תרכובות אלה ניתן לראות השפעת גורם זה בהטייה הקטנה יותר של אוקטהדרה $MO_6$ של תרכובות טנטלום מול תרכובות ניוביום עם אותו קטיון לנטנידי (Ln) באתר ה- A.

בכל החומרים שנמדדו נמצא התנהגות ליניארית של הנפח כתלות בלחץ זוהי תופעה יוצאת דופן, הכן כאשר מופעל לחץ המרחקים הבינאטומיים קטנים וכוחות הדחייה גדלים. שינויים אלובברמים לחומר להיות פחות דחיס תלעת ליניארית של הנפח בלחץ משמעה כי החומר הופך לדחיס יותר ככל שמופעלאותר לחץ ($B_0'<0$).

המנגנון שמסביר הענהגות זו מתרכז בהטייה ההולכת ואוברת של אבני הבניין של מבנה הפרובסקייט, אוקטהדרה $MO_6$, כתלות באחץ. הטייה זו מחעעעע עת קשרי ה- $\pi$ של עעע M-O-M בין קטיוני מתכת עמעער (M=Nb,Ta) והאניונים החמצנים (O) ביניהם. בעוד שבחומרים אחרים בעלי מבנה פרובסקייט הטייה זו מפוצה על ידי כוחות דחייה מהקטיונים באתרי ה- A, בחומרים שנחקרו ($Ln_{1/3}MO_3$) האכלוס החסר של 2/3 מאתרי ה- A מצמצם באופן משמעותי את הפיצוי הזה. חוסר איזון זה גורם לדחיסות מוגברת עם הלחץ היוצרת מעוותים מקומיים אשר מצטברים, עד אשר מתרחשת קריסה מבנית.

במטרה לבדוק את האפקט של ריכוז האתרים הלא מאוכלים על ההתנהגות תחת לחץ, הוכנו ונמדדו חומרים בעלי ריכוז משתנה של ליתיום שהוכנס בשיטות אלקטרוכימיות. נמדדה התנהגות תחת לחץ של $Li_xLa_{1/3}NbO_3$ (x=1/6,1/3,1/2,2/3) באמצעות דיפרקציית קרני X בסינכרוטרון. ידוע ממחקרים קודמים כי ליתיום המוכנס בשיטות אלקטרוכימיות ממלא את אתרי ה- A הלא מאוכלסים, מאכלוס חלקי ועד לאכלוס מלא. נמצא כי החומרים שנמדדו עוברים מעבר פאזה בלתי הפיך בלחץ של 14.5 ג'יגה-פסקל, בלי תלות בריכוז הליתיום. החומרים שהוכנס אליהם ליתיום הציגו תגובת לחץ סטנדרטית ($B_0'\sim4$) בפאזה הגבישית, בניגוד לתלות שנמדדה ב- $La_{1/3}NbO_3$ (($B_0'\sim(-1)$). תוצאה זו שוללת מודל האי-סדר הקטיוני, בו קטיון מאתר B נודד לאתר A לא מאוכלס, כהסבר אפשרי לקריסה המבנית של החומר.

הלחץ מגדיל את המעוות המקומי, המחולק בצורה לא אחידה בשל האכלוס החלקי באתרי ה- A. מעוות זה מצטבר עד אשר הוא מגיע לערך סף של יציבות מבנית הכופה על המערכת מעבר פאזה למצב אמורפי. תיאור מלא הינו יותר מורכב, שכן הכנסת ליתיום משנה את ערכיות הניוביום והטיית האוקטהדרה בתנאי חדר ולכן משפיעה גם על תגובת הלחץ. מדידת ספקטרוסקופית בליעת קרני X של $La_{1/3}NbO_3$ תחת לחץ איששה את קיומו של מנגנון רדוקציה, קרי שינוי ערכיות קטיון הניובים מ- $Nb^{5+}$ ל- $Nb^{4+}$.

האיזון ההדדי המדויק בין אכלוס אתרי ה- A, רדוקצית קטיון ה- B והטיית האוקטהדרה תחת לחץ מחייבים מחקר נוסף, במיוחד בשיטות משלימות.

ממסאאא אלחקא אאאסאא אאבעה מאממים:


- O. Noked, S. Yakovlev, Y. Greenberg, G. Garbarino, R. Shuker, M. Avdeev, and E. Sterer, Pressure-induced amorphization of $La_{1/3}NbO_3$, J. Non-Crystalline Solids 357 (2011) 3334
- O. Noked, A. Melchior, R. Shuker, T. Livneh, R. Steininger, B. J. Kennedy, and E. Sterer, Pressure-induced amorphization of $La_{1/3}TaO_3$, J. Solid State Chemistry 202 (2013) 38.
- O. Noked, A. Melchior, R. Shuker, R. Steininger, B. J. Kennedy, and E. Sterer, Pressure-induced amorphization of A-site deficient double perovskite $Ln_{1/3}MO_3$ (Ln=Pr,Nd, M=Nb,Ta). Physics and Chemistry of Minerals (2013) 1.
- O. Noked, A. Melchior, R. Shuker, S. Chizawa, H. P. Liermann, M. Nakayama, and E. Sterer, High Pressure structural studies of LixLa1/3NbO3 (x=1/6,1/3,1/2,2/3). Physics and Chemistry of Minerals (2014) 1.

# Translation of Actin Polymerization into Directed Force: Distinct Mechanisms

**Orit Mendelson**

**Prof. Anne Bernheim**

The cytoskeleton is comprised of an active network of filamentous proteins, such as F-actin and microtubules, which gives the cell its mechanical resistance and plays important roles in many cellular processes, such as motility, mitosis, and adhesion. The ability of the cytoskeleton to execute such a diversity of tasks depends on its ability to self-organize and to constantly remodel itself. This ability relies on the action of associated proteins, some of which affect the polymerization and depolymerization dynamics of the cytoskeletal filaments. As a result, the actin cytoskeleton forms a variety of structures, such as branched networks (lamellipodia) and finger-like protrusions (filopodia), which are essential for executing the different cellular tasks. In all these structures the actin cytoskeletal network is strongly coupled to the cell membrane.

Actin polymerization is initiated through the action of different types of nucleators, giving rise to the formation of branched and unbranched structures. Branched networks are formed by Arp2/3 complex activated by WASP, which is the best characterized nucleation promoting factor (NPF), while unbranched filaments are nucleated by VASP and formins.

Actin polymerization of branched actin networks plays a major role in many cellular processes, including cell motility and invasion, vesicle trafficking, and pathogen propulsion. In all of these processes the polymerization of actin is directed to the surface of the cell membrane or vesicles by localizing to the membrane WASP, which then activates the branching of the filaments using the Arp2/3 complex. The actin network that forms at the surface produces an elastic pushing force on the surface. However, the same WASP molecule that initiates the polymerization of actin, also inherently inhibits the translation of the protrusive force into motion, by binding to the same actin network. This is an inherent problem, as in order to localize the branching process to the membrane, the WASP molecule has to make contact with the network during the formation of the new branch. In this work we show that the protein cortactin is used by the cell to regulate WASP attachment and in this way it reduces the effect of the internal friction.

Cortactin also possesses NPF activity and links to a variety of cellular processes proteins such as Arp2/3 complex and hence to the dynamics of actin networks. Although

several mechanisms have been proposed to explain the role of cortactin in Arp2/3 complex-dependent actin polymerization, its direct role in cell movement remains unclear. Here, we use a biomimetic system to study the mechanism of cortactin-mediated regulation of actin-driven motility. We combined direct imaging of individual filament branching using TIRFM and bead motility assays to study the mechanism of cortactin-regulated actin-based movement. We tested the role of different cortactin variants that interact with the Arp2/3 complex and actin filaments distinctively: (1) WT cortactin that binds the Arp2/3 complex and F-actin, (2) the amino terminal acidic (NTA) fragment that interacts with Arp2/3 complex but is lacking the F-actin binding domain, and (3) a mutant lacking the acidic DDW motif that mediates binding to the Arp2/3 complex. Our findings show that WT cortactin significantly enhances the bead velocity at low concentrations, while it inhibits motility at large concentrations, which results in a non-monotonous velocity curve. We did not see such a significant effect on the velocity in the case of the non-F-actin binding NTA molecule; rather, the velocity was monotonously increasing with NTA concentration. For the mutant lacking the Arp2/3 complex binding motif (DDW mutant) we found that the velocity continuously decreases with the concentration. In contrast to the velocity, WT cortactin has no effect on the density of the actin comet behind the bead, while at higher concentration the density slightly decreases. Compared to the WT cortactin, we find that both variants (NTA fragment and the DDW mutant) induce a gel of lower density.

Single filament experiments conducted in TRIFM showed that WT cortactin had no significant effect on the rate of actin polymerization and branch stability. Yet, it strongly affected (non-monotonously) the branching rate driven by VCA-Arp2/3 complex: whereas at low concentrations, cortactin significantly increases the rate of branching, at large concentrations the situation is reversed. Repeating the experiments using the two variants showed that the NTA fragment is effective in increasing the branching rate, although less than WT cortactin, while the DDW mutant only interferes with the branching process.

These results lead us to propose that cortactin plays a critical role in translating actin polymerization at a bead surface into motion, by releasing WASP-VCA from the new branching site. This enhanced release has two major effects; it increases the turnover rate of branching per WASP molecule, and it decreases the friction-like force caused by the binding of the moving surface with respect to the growing actin network. Based on these assumptions, we developed a kinetic model of the mechanism of cortactin activity in Arp2/3 complex branching activated by WASP-VCA based on steady-state chemical reactions. This model

accounts for the dependence of the release rate of VCA from the branch site on the characteristic binding time, which is reduced in the presence of cortactin. This chemical model allows us to calculate the dependence of the measured branching rate per unit length on WT cortactin concentration and use it to estimate the density of the actin network behind the bead. In the following, we use this model to describe the effect of cortactin on the bead velocity. For low WT-cortactin concentrations, we included both the cortactin-induced reduction in the effective friction coefficient $\gamma(c)$ and the dependence of the gel density on cortactin, obtaining a good fit. At high WT-cortactin concentrations, assuming constant friction, the velocity depends only on the gel density, the same as the dependence of the DDW mutant. In the NTA fragment, the branching rate is approximately constant; the velocity is only modified by the reduction in the effective friction coefficient. Indeed we observed a perfect fitting.

In this work we also investigated actin-based processes of unbranched actin structures. Actin polymerization of unbranched filament gives the formation of filopodia, i.e., finger-like protrusions composed of parallel arrays of actin filaments, which elongate by actin nucleators localized at their tip. These highly dynamic structures seem to be used by many cell types as sensing organs to explore environmental cues and have been implicated in cell motility as well as in cell-substrate adhesion. Two key players for the formation of filopodia are formins and VASP. Formins were found to act as processive elongators associated with the barbed end of actin filaments. VASP was found to be active in many filopodia-based processes and in regulation of branched actin network structure and dynamics. Although there is considerable evidence that VASP acts as a bundling element and anti-capping protein, its precise function and mechanism of action remains controversial. In this study we investigated how VASP mediates actin polymerization and actin-based motility, focusing notably on the role of profilin. Here too, we combine bead motility assay and single molecule TIRFM experiments.

Although not classified as a classical actin nucleator, we find that wild type (WT) VASP functions as a potent actin nucleator, when immobilized either to the surface of beads or present in the bulk solution. We observed the growth of actin bundles from the WT-VASP-coated beads' surface, and above a certain thickness these bundles can even induce the movement of the beads. We tested the role of different VASP variants: (1) WT VASP that binds actin monomer, F-actin, and profilin; (2) VASP-ΔFAB that lacks the F-actin binding motif; (3) VASP-ΔPro lacking the Pro-rich region responsible for recruiting profilin-actin complexes; and (4) VASP-GAB, which includes mutations that disrupt the actin-profilin

binding site. The VASP-GAB mutant was found to be as active as the WT VASP, and even led to bead movement. In contrast, replacing WT-VASP with VASP-ΔPro almost totally abolished the polymerization activity, whereas replacing with VASP-ΔFAB led to the most poor polymerization activitity.

Combining single filament and bead assays led us to conclude that VASP functions as a chimera polymerase, between formins and WASP. VASP has the ability to promote actin-based movement by nucleating actin bundles and allowing their processive elongation. In contrast to formin, processive motion is achieved by the collective action of multiple VASP tetramers, which remains tethered to the actin filament/bundle via its FAB domain. As for the WASP-cortactin system, this attachment develops an internal friction, resulting in reduced velocity but persistent motion. Moreover, we show that the interaction of profilin-actin complexes with the Pro-rich region is crucial for the elongation mechanism. At the single filament level we show that VASP-mediated single filament elongation and anti-capping activity via profilin concentration. We propose that the variations in VASP anti-capping activity is associated with conformational changes induced by profilin-actin complex binding or profilin association with the Pro-rich region leading to loose or tight binding, respectively, of VASP to the filament barbed end. Finally, single filament elongation is sensitive to changes in profilin concentrations and is governed by multiple biochemical processes that compete at the molecular level. In contrast, collective dynamics (characteristic of bundle elongation from a surface) are less noisy and provide more regulated actin-based dynamic. Overall, profilin-actin complexes act as a "biologic signal" that determines the ability of VASP to protect the barbed end. Passing from unbinding to binding of profilin-actin turns VASP into a polymerization machine, but a less efficient capper.

To conclude, cells use different types of actin nucleators to control a variety of cellular processes. By using different types of regulatory proteins, control over the nucleation, elongation, and attachment of the growing networks from the surface they are generating helps in regulating specific actin-based dynamics. Yet, in all of these processes similar basic principles and tools are used: (i) nucleating proteins that are localized to a surface; (ii) a pushing force that is generated by the polymerizing filaments that are attached to the same surface, either to side or to tip of the growing filaments; and (iii) an opposing friction force that results from filaments attachment. In this work we tested two different systems, the WASP/Arp2/3 complex/cortactin and the VASP/profilin systems. We demonstrate that even

though these two systems generate different types of actin networks and their specific details are distinct, the same basic principles can be used to explain their functions.

***Keywords:*** actin polymerization; actin nucleation; anti capping; VASP; WASP; Arp2/3 complex; profilin; cortactin

# המרה של פלמור אקטין לכוח: מנגנונים שונים

**אורית מנדלסון**

**פרופ' אן ברנהיים**

שלד התא מורכב מרשת חלבונים אקטיבית הכוללת בעיקר פילמנטים של החלבון אקטין (actin) ומיקרוטובולין. רשת זו קובעת את התכונות המכניות של התא ובעלת תפקיד חיוני בתהליכים רבים בתא, כגון תנועה, חלוקה של התא והדבקה בין תאית. היכולת של שלד התא לאפשר לתא לבצע גיוון רחב זה של תהליכים הינה בזכות התארגנותו ויצירתו מחדש. יכולת זו נתמכת ע"י פעולתם של חלבונים נוספים בתא, אשר חלקם משפיעים על הדינמיקה של תהליכי הפלמור והדפלמור של הפילנטים בשלד התא. כתוצאה מפעולה זו, שלד הפילמנטים של האקטין מתארגן למבנים שונים בתא, כגון רשת מסועפת דו מימדית (lamellipodia) ומבנים ארוכים לא מסועפים (פילופודיה-filopodia), אשר נמצאו כחיוניים להשלמת משימות שונות של התא. בכול המבנים הללו, רשת האקטין צמודה לפני השטח של הממברנה התאית.

פלמור של אקטין מתחיל ע"י פעילות של סוגים שונים של נוקלאטורים, אשר מביאים ליצירת מבנים מסועפים ושאינם מסועפים. רשתות מסועפות מיוצרות ע"י הקומפלקס הקרוי Arp2/3, אשר מאוקטב ע"י חלבון הקרוי WASP, הנוקלאטור המאופיין ביותר בסוגו, בעוד שפילמנטים שאינם מסועפים עוברים תהליך של נוקלאציה ע"י חלבונים הקרויים formin ו-VASP.

פילמור של אקטין ליצירת רשתות מסועפות משחק תפקיד עיקרי בתהליכים רבים בתא, ביניהם תנועה של תא, חדירה אל לתוך התא, ודחיפה של מיקרואורגניזם. בכל התהליכים הללו פלמור האקטין מכוון אל פני השטח של ממברנת התא או הויסוקלות ע"י נוכחותו של הנוקלאטור על גבי הממברנה, אשר לאחר מכן מאקטב את יצירת רשת הפילמנטים בעזרת הקומפלקס Arp2/3. רשת האקטין הנוצרת על פני השטח מפעילה כוח אלסטי דוחף על פני השטח. יחד עם זאת, הנוקלאטור אשר איתחל את פילמור האקטין, אף מפריע להמרתו של הכוח הדוחף לתנועה ע"י קישורו שלו לרשת האקטין. בעיה זו הינה מהותית, שכן על מנת למקם את תהליך יצירת הרשת המסועפת בממברנה, מולקולות הנוקלאטור חייבות ליצור מגע עם הרשת במהלך ההיווצרות של ענף חדש ברשת. בעבודה זו נראה כי קורטאקטין (Cortactin) מנוצל ע"י התא לוויסות הקישור של הנוקלאטור, ובדרך זו מקטין את השפעת החיכוך הפנימי.

קורטאקטין מציג פעילות נוקלאציה וקשור במגוון של חלבונים הפעילים התהליכים שונים בתא, כגון הקומפלקס Arp2/3, ומכאן קישורו לדינמיקה של רשתות האקטין. על אף כי מנגנונים שונים הוצעו על מנת להסביר את תפקיד הקורטאקטין בפלמור אקטין המתבסס על הקומפלקס Arp2/3, תפקידו הישיר בתנועת התא טרם הובהר. בעבודה זו נעשה שימוש במערכת מודל על מנת ללמוד את מנגנון וויסות של תנועה המבוססת על פלמור אקטין, הנשלט ע"י קורטאקטין. שולבו הן מערכת ויזואליזיציה של פילמנטים בודדים תוך שימוש במיקרוסקופיית TIRF, והן ניסויים של תנועת מיקרוחלקיקים ספריים על מנת ללמוד על מנגנון וויסות התנועה ע"י קורטאקטין. נבחן תפקידם של נגזרות שונות של קורטאקטין, אשר נבדלים באופן הקישור לקומפלקס Arp2/3 ולפילמנטים של אקטין: (1) קורטאקטין, אשר קושר את הקומפקלס Arp2/3 ואת הפילמנט, (2) מקטע מחלבון

הקורטאקטין (NTA) אשר קושר את הקומפלקס Arp2/3, אך אינו מכיל את הרצף הקושר את פילמנט האקטין, ו- (3) מוטציה של החלבון אשר אינה מכילה את המקטע החומצי אשר קושר את הקומפלקס Arp2/3 (DDW). התוצאות הראו כי בריכוזים נמוכים קורטאקטין משפר באופן משמעותי את מהירות התנועה של החלקיק, בעוד שבריכוזים גבוהים הוא מעכב את התנועה, דבר המניב עקומת מהירות לא מונוטונית. השפעה משמעותית זו של המהירות אינה נצפתה עבור מקטע ה- NTA והמקטע שאינו קושר פילמנט של אקטין. במקרה זה, המהירות עלתה באופן מונוטוני עם העלייה בריכוז ה- NTA. עבור המוטציה אשר אינה קושרת את קומפלקס ה- Arp2/3, התקבל כי המהירת יורדת באופן רציף עם הריכוז. בניגוד למהירות, קורטאקטין אינו משפיע על צפיפות רשת האקטין הגודל מפני השטח של החלקיק, אך בריכוזים גבוהים הצפיפות מעט קטנה יותר. בהשוואה לקורטאקטין, נמצא כי שתי המוטציות של החלבון (NTA, DDW) מעודדים היווצרות של רשת בעלת צפיפות קטנה יותר.

ניסויים שבוצעו ברמת הפילמנט הבודד תוך שימוש במיקרוסקופית TIRF, הראו כי לקורטאקטין אין השפעה משמעותית על קצב פלמור האקטין ויציבות ההסתעפויות של הרשת. עם זאת, קורטאקטין משפיע באופן שאינו מנוטוני על קצב יצירת ההסתעפויות אשר נוצרות ע"י הקומפלקס Arp2/3 והנוקלאטור: בעוד שבריכוזים נמוכים קורטאקטין מוריד באופן משמעותי את קצב יצירת ההסתעפויות, בריכוזיו גבוהים המגמה מתהפכת. חזרה על ניסויים אלה תוך שימוש בשתי הנגזרות השונות של קורטאקטין הראו כי אמנם ביעילות הנמוכה מזו של קורטאקטין, מקטע ה- NTA יעיל בהעלאת קצב יצירת ההסתעפויות, אך מוטציית ה- DDW הפריעה בתהליך יצירת ההסתעפויות.

התוצאות שהתקבלו הובילו לחשוב שקורטאקטין משחק תפקיד קריטי בהמרה של פלמור האקטין על פני שטח החלקיק לתנועה, ע"י שחרור הנוקלאטור (WASP-VCA) מאתר הקישור בנקודת הסיעוף החדשה. השיפור בשחרור הינו בעל שני אפקטים עיקריים, ראשית, הוא מעלה את קצב יצירת ההסתעפויות למולקולת נוקלאטור, ושנית, הוא מוריד את כוח החיכוך הנגרם כתוצאה מקישור של פני השטח הנמצאים בתנועה יחסית לרשת האקטין המתפלמרת. בהתבסס על הנחות אלה, פותח מודל קינטי עבור מנגנון הפעולה של קורטאקטין ביצירתה של הרשת המסועפת ע"י קומפלקס ה- Arp2/3 המאוקטב ע"י הנוקלאטור (WASP-VCA), המבוסס על תגובות כימיות במצב עמיד. מודל זה לוקח בחשבון את התלות של קצב השחרור של הנוקלאטור מנקודת הסיעוף בזמן הקישור האופייני, אשר מתקצר בנוכחות קורטאקטין. מודל כימי זה מאפשר לחשב את התלות של קצב יצירת ההסתעפויות ליחידת אורך בריכוז הקורטאקטין, ולהשתמש בו על מנת להעריך את צפיפות רשת האקטין הנוצרת מפני השטח של החלקיק. בהמשך לכך, נעשה שימוש במודל זה על מנת לתאר את ההשפעה של קורטאקטין על מהירות החלקיק. עבור ריכוזים נמוכים של קורטאקטין, נלקחו בחשבון הן הירידה במקדם החיכוך האפקטיבי ($\gamma(c)$) בנוכחות קורטאקטין, והן התלות של צפיפות רשת האקטין בנוכחותו, ואלה הניבו התאמה טובה למודל. בריכוזים גבוהים של קורטאקטין, בהנחה כי החיכוך קבוע, המהירות תלויה אך ורק בצפיפות הרשת, בדומה לתלות שהתקבלה עבור המוטציה DDW. במקרה של מקטע ה-NTA, קצב יצירת ההסתעפויות הוא בקירוב קבוע, לכן המהירות משתנה אך ורק כתוצאה מכך שמקדם החיכוך האפקטיבי קטן. אכן התקבלה התאמה טובה מאוד למודל.

בעבודה זו נחקרו בנוסף תהליכים של יצירת מבנים של פילמנטים של אקטין שאינם מסועפים. פילמור של פילמנטים לא מסועפים מביאים להיווצרות של פילופודיה, כלומר, מבניים דמויי אצבע אשר מכילים מערכים של

פילמנטים מקבילים, אשר מתארכים ע"י נוקלאטורים אשר ממוקמים בקצה הפילופודיה. נראה כי הדינמיקה הגבוהה של מבנים אלה משמשת בסוגים רבים של תאים כחיישן שמזהה סיגנלים סביבתיים, מיושמת בתנועה של התא וכן בהדבקה של התא למצע. שני חלבוני המפתח ביצירת הפילופודיה הם Formin ו- VASP. פורמין פועל כנוקלאטור הקשור באופן מתמיד עם הקצה הקידמי של פילמנט האקטין. VASP פועל בתהליכים רבים המבוססים על הפילופודיה, כולל בוויסות מבנה רשת האקטין המסועפת והדינמיקה שלה. על אף כי ישנן עדויות בעלות חשיבות לכך שנוקלאטור זה פועל כאלמנט מאגד של פילמנטים וכחלבון המגן בפני חלבונים החוסמים את הקצה המתפלמר, התפקוד ומגנון הפעולה המדויקים הינם במחלוקת. בעבודה זו, נחקר כיצד VASP מווסת את פלמור האקטין ואת התנועה המבוססת על פלמור זה, תוך המתקדות על תפקיד הפרופילין (Profilin). גם במקרה זה שולבו ניסויים של תנועת מיקרוחלקיקים ספריים, וניסויים במערכת המאפשרת מעקב אחר פילמנטים בודדים באמצעות מיקרוסקופ (TIRFM).

למרות העובדה כי הוא אינו מסווג כנוקלאטור קלאסי של אקטין, נמצא במחקר זה כי VASP מתפקד באופן מובהק כנוקלאטור של אקטין, הן כאשר הוא ממוקמם על פני השטח של החלקיק והן בתמיסה. התקבלה גדילה של אגד של פילמנטים מפני שטח החלקיק, כאשר מעל עובי נתון של אגד פילמנטים, אגד זה גורם לתנועה של החלקיק. נבחן תפקידן של נגזרות שונות של חלבון ה-VASP: (1) הנוקלאטור אשר קושר מונומר של אקטין, פילמנט של אקטין ופרופילין. (2) מוטציה של החלבון אשר אינה מכילה את אתר הקישור לפילמנט של אקטין (VASP-ΔFAB). (3) מוטציה של החלבון אשר אינה מכילה את איזור האחראי לקישור של הקומפלקס פרופילין-אקטין (VASP-ΔPro), ו-(4) חלבון אשר מכיל מוטציות אשר משבש את אתר הקישור לקומפלקס אקטין-פרופילין (VASP-GAB). חלבון זה נראה כפעיל באותה מידה של החלבון הטיפוסי, ואף הוביל לתנועה של החלקיק. בניגוד לכך, החלפה של החלבון הטיפוסי במוטציה VASP-ΔPro ביטלה את פעילות הפילמור, וכן החלפה במוטציה VASP-ΔFAB היתה קטלנית עוד יותר.

שילוב של ניסויים על פילמנט בודד ועל מיקרוחלקיקים הוביל למסקנה כי אופן פעולת הפלמור של VASP היא הכלאה בין זו של ה-WASP לזו של פורמין. VASP הינו בעל יכולת לגרום לתנועה ע"י נוקלאציה של אגד פילמנטים ולאפשר את ההתארכותו המתמדת. בניגוד לפורמין, תנועה מתמדת מושגת ע"י פעילות קולקטיבית של מספר רב של טטרמים של VASP, אשר נשארים קשורים לאגד של הפילמנטים דרך המקטע שקושר פילמנטים (FAB). בדומה למערכת בה פועל הקורטאקטין, קישור זה מייצר חיכוך פנימי, אשר מוריד את המהירות, אך מאפשר תנועה מתמדת. יתרה מכך, הוכח כי האינטרקציה של הקומפלקס פרופילין-אקטין עם האיזור העשיר בפרולין (Pro-rich) הינה בעלת השפעה מכרעת על מנגנון ההתארכות של הפילמנט. ברמת הפילמנט הבודד, הראינו כי VASP משפיע על ההתארכות של פילמנט בודד ופועל כמגן על הקצה המתארך כתלות בריכוז הפרופילין. אנו מציעים כי השינוים החדים בפעילות ההגנה של ה-VASP קשורה בשינוי קונפורמציה הנגרמת ע"י הקישור של הקומפלקס פרופילין-אקטין או חיבור של פרופילין חופשי לאיזור העשיר בפרולין, אשר מוביל לקשר חלש או חזק של מולקולת ה VASP עם קצה הפילמנט, בהתאמה. לבסוף, התארכות של פילמנט בודד רגישה לשינויים בריכוזים של פרופילין ונשלטת ע"י מספר תהליכים ביוכימיים אשר מתחרים ברמה המולקולרית. לעומת זאת, הדינמיקה הקולקטיבית (אופיינית להתארכות של אגד מפני השטח) הינה פחות רועשת וקובעת דינמיקה יותר

מווסתת. באופן כללי, קומפלקסים של פרופילין-אקטין פועלים כ'אות ביולוגי' אשר קובע את היכולת של VASP להגן על קצה הפילמנט. המעבר ממצב של אי קישור למצב של קישור פרופילין-אקטין הופך את ה-VASP למעין מכונת פילמור, על חשבון היותו חלבון מגן פחות יעיל.

לסיכום, תאים משתמשים בסוגים שונים של נוקלאטורים על מנת לשלוט במגוון התהליכים התאיים. בעזרת שימוש בסוגים שונים של חלבוני וויסות, השולטים בפעילויות שונות כגון נוקלאציה, התארכות וחיבור של המבנים הנוצרים מפני השטח, הם עוזרים בוויסות של דינמיקה ספציפית. בכל התהליכים האלה נעשה שימוש בכלים ועקרונות בסיסיים זהים: (1) חלבוני נוקלאציה אשר ממוקמים על פני השטח, (2) כוח דוחף אשר מיוצר ע"י הפילמנטים המתפלמרים אשר נוגעים באותם פני שטח, דרך הצד של הפילמנט או הקצה המתארך, ו-(3) כוח חיכוך מתנגד אשר נובע מחיבור הפילמנטים לפני השטח. בעבודה זו נבחנו שתי מערכות שונות, מערכת המכילה קורטאקטין, הקומפלקס Arp2/3 והנוקלאטור WASP ומערכת של פרופילין ו- VASP. הוכחנו כי אף על פי ששתי מערכות אלה מייצרות סוגים שונים של מבנים של אקטין ונבדלות בפרטים הייחודיים להן, עקרונות בסיסיים זהים משמשים על מנת להסביר את אופן פעולתם.

***מילות מפתח:*** פילמור אקטין; נוקלאציה של אקטין; VASP; WASP; קומפלקס ה- Arp2/3; פרופילין; קורטאקטין.

# Development of anti-viral subunit vaccines with an emphasis on novel antigenic epitopes structured in innovative formulations

**Orly Gershoni-Yahalom**

This work was carried out under the supervision of Prof. Angel Porgador from the Shraga Segal Department of Microbiology, Immunology and Genetics, Faculty of Health Science

Emerging viruses give rise to the increasing need for vaccines to fight infectious diseases. A diverse range of novel strategies are underway to develop safe and effective human vaccines. The applications of subunit recombinant techniques are now dominating the search for ideal vaccines because they are safe, relatively cheap, easy to administer and capable of inducing a broad immune response with life-long memory.

The ultimate goal is to develop a synthetic subunit vaccine capable of inducing both humoral and cellular anti-viral immune responses. In order to do so, we focused on two aspects reflecting the two arms needed for an effective vaccine. Our first objective was to characterize novel viral antigenic B-cell epitopes, derived from the West Nile virus (WNV) or the influenza virus, which provide the antigenic specification. The second objective was to evaluate the efficacy of two vaccine formulation approaches, which are based on a T-cell driven antibody response and aim to induce a sturdy and long-lasting epitope-specific immune response.

The work presented in this study is divided into three main parts: a combination of a WNV-derived epitope with a T-cell carrier, the identification of potential influenza-derived antigenic B-cell epitopes and the co-application of a potent influenza derived-epitope with the immunemodulator AS101/SAS.

WNV, the etiologic agent of West Nile fever, has recently emerged in the Western hemisphere. The rapid spread of WNV throughout the American continent, as well as the constantly changing epidemiology, has raised major public health concerns. Currently, no effective drug or vaccine against WNV is available for human use. Antibodies play a major role in protection and recovery from WNV. We have recently shown that first-line therapy can be obtained using intravenous immunoglobulin IVIG therapy known to contain specific anti-WNV antibodies. Currently, this passive therapy is the only effective way to provide immediate resistance to WNV infection.

The protective efficacy and immunogenicity of a chimeric peptide against WNV was evaluated. We previously identified a novel, continuous B-cell epitope from domain III of the WNV envelope protein, termed Ep15. To test whether this epitope can protect against WNV infection, we synthesized a linear chimeric peptide composed of Ep15 and the HSP60 peptide, p458. The p458 peptide is an effective carrier peptide for subunit vaccines against other infectious agents. This study demonstrates that mice immunized with the chimeric peptide, p458-Ep15, were resistant to lethal challenges with three different WNV strains. Moreover, their brains were free of viral genome and infectious virus. Mice immunized with Ep15 alone or with p431-Ep15, a control conjugate, were not protected.

The chimeric p458-Ep15 peptide induced WNV-specific IgG antibodies that neutralized the virus and induced the secretion of cFNγ *in-vitro*. The challenge of chimeric peptide-immunized mice considerably enhanced WNV-specific neutralizing antibodies. We conclude that this chimeric peptide can be used for the formulation of a human vaccine against WNV.

Influenza is a serious health threat, in part, owing to its ability to evade immune surveillance through rapid genetic drift and reassortment. The efficacy of anti-influenza drugs is limited by the rapid emergence of drug-resistant strains. Hence, vaccination is the most effective way to combat influenza. The currently approved vaccine formulation is subject to annual revision of its virus composition and thus repeated immunizations are necessary. Therefore, alternative vaccine strategies that provide effective and long-term protection are required. Our goal is to develop a subunit vaccine against a broad spectrum of influenza strains. We focused on the hemagglutinin (HA) protein because the majority of anti-influenza neutralizing antibodies operate against it.

Over a thousand hemagglutinin sequences were used to identify homologous regions across different influenza strains via multiple sequence alignment. The consensus sequences of the most conserved regions were considered as possible epitopes. These were then screened by evaluating their predicted three-dimensional structure, solvent accessibility and B-cell antigenic propensity. Out of the resulting 82 epitope candidates only two, Ap15 and RO31, showed a humoral response against the immunized epitope and the virus. Ap15, in particular, yielded a promising outcome. Sera from Ap15 immunized mice inhibited the hemagglutination effect of both $H_1$ and $H_5$ viral subtypes. Moreover, a monoclonal antibody originating from an Ap15-immunized mouse recognized the $H_5$-antigen expressed on HEK293T cells. Since Ap15 is more than 90% buried in the protein's structure, we postulate that its exposure occurs due to the conformational change that HA undergoes during the fusion process with the target cell's membrane. Hence, it might be an example of an immunogenic epitope for which there is insufficient opportunity for the immune system to induce a humoral response, whereas vaccine-induced antibodies could provide immediate neutralization upon conformational change.

AS101 and SAS are synthetic, low molecular weight, non-toxic tellurium compounds. These compounds activate the $T_H1$ response leading to up-regulation of cellular immunity. It has been previously shown that AS101 acts as an immunomodulator and has beneficial effects against a variety of different diseases, including viral infections. In this study we aimed to characterize the immunogenicity and therapeutic effectiveness of AS101 or SAS in a vaccine formulation. Co-application of AS101/SAS with Ap15 did not lead to a humoral response. However, when co-applied with a mixture of Ap15 and p458, AS101 and especially SAS, increased and improved the specific antibody response. Consequently, a treatment combining AS101/SAS and p458 had a synergistic effect, which results in an enhanced humoral response. Thus, while AS101 and SAS do not have an adjuvant effect by themselves, they can significantly increase the immunomodulatory effects of other adjuvants, such as p458.

# פיתוח חיסוני תת-יחידה אנטי-ויראליים עם דגש על אפיטופים אנטיגניים חדשים המשולבים בפורמולציות חדשניות

**אורלי גרשוני-יהלום**

העבודה נעשתה בהדרכתו של פרופ׳ אנג׳ל פורגדור במחלקה למיקרוביולוגיה אימונולוגיה וגנטיקה ע״ש שרגא סגל ז״ל, הפקולטה למדעי הרפואה

התפרצויות ויראליות מעלות את הצורך, ההולך ומתגבר, בחיסונים כחלק ניכר מהמלחמה במחלות זיהומיות. לענף של פיתוח תרכיבי החיסון ישנה השפעה עצומה על בריאות המין האנושי. על-אף ההישגים המרשימים כנגד זיהומים ויראליים מסוימים, מחלות וירליות עדיין מהוות בעיה רצינית, הן במישור הרפואי-תברואתי והן במישור הכלכלי. בגישה הקלאסית, חיסונים פותחו ע״י חשיפת המאכסן לפתוגן מומת או מוחלש, ביחד עם אדג׳ובנט מתאים, על-מנת להוביל לתגובה חיסונית טובה כנגד הפתוגן, בתקווה להימנע מתופעות לוואי פתוגניות. אולם, כאשר נוקטים בגישה זו, נדיר למנוע תופעות לוואי לא רצויות שיכולות להוביל למחלה כתוצאה מהחדרת הפתוגן עצמו או לזיהום ע״י מרכיבים מזיקים הנגזרים מהפתוגן. נכון להיום, ישנו מגוון רחב של אסטרטגיות שמטרתן לפתח תרכיבי חיסון בטוחים ויעילים לבני-אדם. שלושת גישות החיסון המובילות הן : וירוס חי-מוחלש (או שעבר השבתה), חיסונים המבוססים על חומר גנטי וחיסוני תת-יחידה רקומביננטיים. היישום של חיסוני תת-יחידה הינו המוביל בחיפוש אחר חיסונים אידיאלים מכמה סיבות, הוא בטוח, זול יחסית, קל להחדרה ומסוגל לעורר תגובה חיסונית רחבה וארוכת טווח.

המטרה האולטימטיבית של המחקר הינה פיתוח חיסון תת-יחידה סינטטי אשר משרה תגובה חיסונית אנטי-ויראליות יעילה - הן תגובה הומורלית (ייצור נוגדנים) והן תגובה תאית (תאי T). על מנת להשיג את המטרה הנ״ל, התמקדנו בשני היבטים המשקפים את 2 הזרועות של מערכת החיסון הנרכשת, הנדרשות להשריית חיסון יעיל. היעד הראשון היה לאפיין אפיטופי תא B אנטיגניים חדשים, שנגזרו מנגיף מערב הנילוס (נמ״ה) או נגיף השפעת, ושמטרתם להקנות את הספציפיות האנטיגנית. היעד השני היה לבחון את היעילות שתי גישות שונות של פורמולציית חיסון, אשר מבוססות על תגובה הומורלית תלויית תאי T, ומטרתן להשרות תגובה חיסונית ספציפית וארוכת טווח כנגד אפיטופ תא ה- B הויראלי. העבודה המוצגת כאן מחולקת ל- 3 חלקים עיקריים : איחוי אפיטופ שנגזר מנמ״ה ביחד עם נשא תא T, זיהוי אפיטופ תא B אנטיגני שבודד מנגיף השפעת וטיפול משולב של האפיטופ הפוטנציאלי (שנגזר מוירוס השפעת) עם האימונומודולטור AS101.

נגיף מערב הנילוס (נמ״ה), הגורם האתיולוגי לקדחת מערב הנילוס, מהווה מחלה חדשה יחסית בארה״ב ובמקומות נוספים ברחבי עולם. ההתפשטות המהירה של נמ״ה ביבשת אמריקה, ביחד עם השינוי העקבי באפידמיולוגיה שלו, העלו חששות רציניות לבריאות הציבור. נכון להיום, אין תרופה או חיסון מאושר לשימוש בקרב בני-אדם ולכן קיים צורך מיידי בפיתוח חיסון יעיל כנגד נמ״ה ע״מ להגן על אוכלוסיות בסיכון. לנוגדנים יש תפקיד מרכזי בהגנה מפני נמ״ה וכן בתהליך ההחלמה ממנו. לאחרונה, הראנו שמתן טיפול, המכיל נוגדנים ספציפיים כנגד נמ״ה, דרך הוריד הינו יעיל ויכול להוות קו הגנה ראשון. טיפול פאסיבי זה הוא, נכון להיום, הדרך היעילה היחידה להתמודדות מיידית עם זיהום שנגרם מנמ״ה.

בעבודה קודמת שנעשתה במעבדתנו, זוהה אפיטופ תא B חדש, שנגזר מדומיין III של חלבון המעטפת של נמ״ה, המכונה Ep15. על-מנת לבחון האם חיסון עם האפיטופ הזה יכול להוביל להגנה מפני זיהום שנגרם ע״י נמ״ה, סינתזנו כפפטיד כימרי המורכב מ- Ep15 ומאפיטופ שנגזר מ- HSP60, ששמו p458. הכפפטיד p458 דווח בעבר כפפטיד נשא של תאי T יעיל בחיסוני תת-יחידה רקומביננטיים כנגד גורמים מזהמים אחרים (חיידקים וירוסים). תוצאות המחקר הזה מוכיחות את היעילות של גישת החיסון בה נקטנו במודל העכברי. עכברים שחוסנו עם p458-Ep15 וקיבלו הוקעה עם מינון קטלני

של נמ״ה הראו עמידות כנגד 3 זנים שונים של נמ״ה. יתרה על כך, לא נמצאה נוכחות של הנגיף או של הגנום שלו במוחות של העכברים הללו. עכברים שחוסנו עם Ep15 לבד, או עם p431-Ep15 (שימש כביקורת לפפטיד הכימרי), לא היו מוגנים. חיסון באמצעות הפפטיד הכימרי, p458-Ep15, הוביל לתגובה חיסונית ספציפית ויעילה כנגד נמ״ה, הכוללת הפרשה מוגברת של $\gamma\gamma$Ic ויצירת נוגדני IgG ספציפיים ומנטרלים כנגד הנגיף. הוקעה עם נמ״ה, של עכברים שחוסנו עם הפפטיד הכימרי, גרמה להגברה משמעותית בייצור הנוגדנים הספציפיים שהובילו לניטרול של הנגיף. לאור האמור לעיל, ניתן להסיק שניתן להשתמש בפפטיד הכימרי כפלטפורמה ליצירת פורמולציה חיסון יעילה ובטוחה, כנגד נמ״ה, עבור בני-אדם.

שפעת מהווה איום בריאותי משמעותי, הנובע בחלקו מהיכולת של הוירוס לחמוק מהפיקוח החיסוני על-ידי יצירת מוטציות גנטיות בקצב מהיר יחסית (תהליך המכונה drift) או על-ידי החלפת מקטעים של הגנום. היעילות של התרופות כנגד שפעת מוגבלת על-ידי היווצרות תכופה של זנים חדשים שעמידים אליהן. על כן, האסטרטגיה היעילה ביותר להילחם בשפעת הינה חיסון. נכון להיום, תרכיב החיסון המאושר מחייב רענון שנתי של הזנים המרכיבים אותו וכפועל יוצא הכרחי לעבור חיסון חדש בכל שנה. לכן, ישנו צורך במציאת אסטרטגיות חיסון אלטרנטיביות, כאלו שיקנו הגנה יעילה, בטוחה וארוכת טווח. המטרה שלנו היא לפתח חיסון תת-יחידה כנגד ספקטרום רחב של זני שפעת. התמקדנו בחלבון ההמאגלוטינין מכיוון שרוב הנוגדנים המנטרלים כנגד שפעת מכוונים אליו.

השוונו מעל לאלף רצפי המאגלוטינין בכדי לזהות אזורים הומולוגיים מזני שפעת שונים באמצעות תוכנה שמיועדת להשוואה בין רצפים רבים (MSA). רצפי ההסכמה (בעלי אחוז דמיון גבוה ביותר) של האזורים השמורים ביותר נחשבו כאפיטופים פוטנציאליים. רצפים אלו נותחו על-ידי הערכת המבנה השלישוני המנובא שלהם, נגישותם לממס ונטייתם להיות אפיטופי תא B אנטיגנים. מתוך 82 הרצפים שהתקבלו, רק שני מועמדים, Ap15 ו- RO31, הראו תגובה הומורלית, הן כנגד הפפטיד המחסן והן כנגד הוירוס. Ap15 הניב תוצאות מבטיחות במיוחד. סרום שנלקח מעכברים שחוסנו עם Ap15 גרם לעיכוב של אפקט ההמאגלוטינציה של 2 תת-משפחות שונות של נגיף השפעת, גם $H_1$ וגם $H_5$. יתרה על כך, נוגדן מונוקלונאלי שמקורו מעכבר שחוסן עם Ap15, הכיר שורת תאים שמבטאת על-פניה $H_5$. היות ו- Ap15 הינו יותר מ- 90% קבור במבנה החלבון, אנחנו משערים שאפיטופ זה נחשף בעקבות השינוי המבני שחלבון ההמאגלוטינין עובר, תוך כדי תהליך האיחוי עם ממברנת המאכסן. מכאן, ייתכן ו- Ap15 הינו אפיטופ אימונוגני שאין למערכת החיסון הזדמנות מספקת לייצר תגובה הומורלית כנגדו ולפיכך דווקא חיסון, שמוביל ליצירת נוגדנים ספציפיים כנגדו, יכול לגרום לניטרול מיידי בזמן השינוי המבני.

AS101 הינו חומר סינתטי, בעל משקל מולקולרי נמוך ולא רעיל, שמכיל מולקולת טלוריום (Te). SAS הינו חומר דומה, שמכיל שתי מולקולות Te. החומרים הללו מאקטבים תגובה של $T_H1$ שמובילה לעלייה החיסוניות התאית. דווח בעבר שמולקולת ה- AS101 מתפקד כאימונומודולטור ושיש לה השפעה מועילה כנגד מגוון רחב של מחלות, ביניהן גם מחלות ויראליות.

במחקר הנוכחי ניסינו לאפיין את האימונוגניות ואת היעילות הטיפולית של AS101 או SAS, כאשר הם משולבים בפורמולציית חיסון. מתן AS101/SAS במקביל לחיסון עם Ap15 לא הוביל לתגובה הומורלית. אולם, כאשר הטיפול היה משולב עם תערובת של Ap15 ביחד עם p458, AS101 ובמיוחד SAS, גרמו לעלייה בתגובה ההומורלית הספציפית ולשיפור איכותה. מהתוצאות שקיבלנו ניתן להסיק שלטיפול המשלב AS101/SAS עם p458 יש אפקט סינרגיסטי שמגביר את התגובה ההומורלית. לכן, למרות של- AS101 או SAS אין יכולות אדג׳ובנטיות בפני עצמם, הם בהחלט יכולים להגביר, באופן משמעותי, את התגובה החיסונית וכן את היכולת האימונומודולטורית של אדג׳ובנטים אחרים (כמו p458).

# נושא העבודה: מקצוע הפאראמדיק בישראל: מעמד, תפיסה מקצועית וכיוונים לעתיד

## שם המגיש: אורן וכט

## שם המנחה: פרופ' נדב דוידוביץ

## תקציר:


רקע:

מקצוע הפאראמדיק הוא מקצוע חדש יחסית למקצועות הפארא-רפואיים. המקצוע נוסד בארצות הברית בשנות השישים של המאה ה- 20 ובישראל בסוף שנות השבעים של המאה הקודמת. בשנים האחרונות קיים מחסור בכוח אדם בכל המקצועות הרפואיים בעולם בכלל ובישראל בפרט. פתרון חלקי למצוקת כוח האדם בעולם נמצא במקצועות פארא-רפואיים, כגון: Physician assistant, Nurse practitioner, Emergency care practitioner ובפאראמדיקים. בישראל, שלושת המקצועות הראשונים אינם קיימים כלל, והעסקת פאראמדיקים מוגבלת באופן בלעדי כמעט לטיפול באמבולנסים בטרום בית החולים. לאחרונה משרד הבריאות הקים ועדה הדנה בפיתוח מקצועות ה"עוזר רופא".

התפתחות מקצוע הפאראמדיק בישראל, המעמד החוקי של פאראמדיקים כמי שעוסקים בפעולות רפואיות מצילות חיים, התפיסה המקצועית שלהם וכוונות העזיבה, כמו גם אפשרויות הקידום והשילוב של מקצוע זה במערכת הבריאות, נחקרים לראשונה בהרחבה בעבודה זו.

מטרות המחקר:

1. סקירה של התפתחות מקצוע הפאראמדיק בישראל ובעולם.
2. בחינת המצב הקיים בישראל של שילוב הפאראמדיקים במערכת הבריאות מבחינת חקיקה, תכנון כוח אדם ומסגרות העסקה.
3. בחינת המעמד והתפיסה המקצועית בקרב הפאראמדיקים עצמם, בעלי המקצועות המשיקים (רופאים ואחיות) וקובעי מדיניות.
4. בחינת הקשר בין שביעות רצון בעבודה ובין שחיקה וכוונות עזיבה של פאראמדיקים פעילים.

שיטות:

המחקר הנוכחי משלב בתוכו מתודולוגיות איכותניות וכמותיות. מערך המחקר האיכותני כלל ניתוח מסמכים וראיונות עומק חצי-מובנים עם קובעי מדיניות.

מערך המחקר הכמותי כלל סקר מקוון בקרב 528 פאראמדיקים, שבדק פרטים דמוגרפיים, שאלון עמדות בנושא מקצוע הפאראמדיק, תפיסה עצמית מקצועית, כוונות עזיבה ושביעות רצון ממקום העבודה. כמו כן, נערך סקר בקרב 92 רופאים ו-102 אחיות העובדים במחלקות לרפואה דחופה בארבעה בתי חולים מרכזיים בישראל. השאלון כלל שאלות דמוגרפיות, שאלות הבודקות אינטראקציה עם פאראמדיקים, שאלות ידע על עבודת הפאראמדיק ועל עמדות כלפי שילוב פאראמדיקים במסגרות טיפול נוספות.

ממצאים:

מראיונות העומק עלה, כי על אף שמקצוע הפאראמדיק התפתח בשנים האחרונות, המקצוע לא השתלב במערכת הבריאות בדומה למקצועות משיקים. אקדמיזציה של המקצוע היא נושא שרוב

קובעי המדיניות הסכימו, כי הוא קריטי להתפתחות המקצוע. לדעת מרבית המרואיינים, סיבה נוספת שבגללה המקצוע לא התפתח לכיוונים חדשים היא ריבוי מאבקים בין פרופסיות, בייחוד בין הפאראמדיקים לבין הסיעוד. נושא נוסף שעלה במחקר הוא הסדרה חוקית חלקית והיעדר רגולציה מספקת של משרד הבריאות. חלק גדול מהמרואיינים חשבו שהמצב הנוכחי, שבו מד״א מכשיר, מסמיך ומעסיק פאראמדיקים הוא בעייתי ומהווה סתירה פנימית וניגוד עניינים. הפרדה של שלושת התחומים (הכשרה, רגולציה והעסקה), תוך העברת מנגנוני הרגולציה למשרד הבריאות, תשפר את המעמד המקצועי של המקצוע ותגרום לאחידות ברמה המקצועית.

בחלק הכמותי של המחקר נמצא, כי התפיסה העצמית המקצועית של הפאראמדיקים גבוהה, ושביעות הרצון הכללית מהעבודה גבוהה אף היא. לעומת זאת, רמת שביעות רצון מהתמלוגים ומהתנאים בעבודה הייתה נמוכה. מרבית הפאראמדיקים חשבו, כי היעדר מעמד חוקי ראוי פוגע במעמד המקצועי של הפאראמדיקים, שהציבור הרחב אינו מכיר את עבודת הפאראמדיק, ושלפאראמדיקים חסר איגוד מקצועי. קיימת הסכמה בין הפאראמדיקים, כי הם מסוגלים לעבוד בחדרי מיון לאחר הכשרה נוספת.

עוד נמצא במחקר, כי תוחלת החיים המקצועית של פאראמדיקים בישראל קצרה מאוד: מחציתם עושים הסבה מקצועית תוך שלוש שנים. שיעורים אלו גבוהים משמעותית ביחס לפאראמדיקים במקומות אחרים בעולם, וגבוהים במאות אחוזים משיעורי העזיבה של רופאים, אחיות ופיזיותרפיסטים בישראל. מסקר הרופאים והאחיות עלה, כי הערכתם לעבודת הפאראמדיקים גבוהה, והצוות מדרג פאראמדיקים במקום גבוה מבין אנשי המקצוע המתמחים ברפואה דחופה. הרופאים הביעו עמדה חיובית יותר מהאחיות לגבי שילוב פאראמדיקים בבתי חולים כעוזרי רופא ובצוותי החייאה.

<u>דיון</u>:

מקצוע הפאראמדיק בישראל חסר את הסממנים הקלאסיים של פרופסיה: איגוד מקצועי, רגולציה, אקדמיזציה מלאה ומעמד מקצועי מבוסס. מקצוע הפאראמדיק בישראל לא עבר אקדמיזציה מלאה, ומסגרת ההכשרה הדומיננטית בישראל נמצאת עדיין במערכת EMS, בניגוד למדינות כמו אוסטרליה או אנגליה, שבהן אקדמיזציה הינה דרך ההכשרה העיקרית. מכיוון שבישראל פאראמדיקים אינם מתוגמלים עבור השכלה אקדמית, ופאראמדיקים אקדמאים עוזבים יותר את המקצוע, למערכת EMS אין תמריץ לשנות את פני הדברים, אלא אם כן יידרשו לכך על ידי משרד הבריאות. חוסר ההסדרה החוקית של המקצוע, למרות ניסיונות חקיקה רבים, פוגע במעמד המקצועי של הפאראמדיקים ומונע מהם להשתלב במסגרות חדשות. נראה כי הסיבות לחוסר ההסדרה החוקית הן היעדר לובי פוליטי וייצוג במערכת הבריאות, היעדר איגוד מקצועי ואוכלוסייה מצומצמת יחסית. בהיעדר איגוד פאראמדיקים בישראל, אין גוף מקצועי אשר התפתח מתוך המקצוע עצמו המופקד לשמור על הרמה המקצועית של העוסקים במקצוע, מפקח עליו, ודואג לאינטרסים של המקצוע. במצב שבו רוב הפאראמדיקים עובדים אצל מעסיק אחד, למחסור בגוף כזה יש משמעות גדולה במיוחד, היוצרת חוסר איזון בתהליך ההתפתחות של מקצוע הפאראמדיק. שיעור הפאראמדיקים בישראל הנו מהנמוכים בעולם, ושיעורי העזיבה של פאראמדיקים בישראל הם הגבוהים המתועדים בעולם. לשיעורי עזיבה גבוהים יש השלכות קריטיות על מערכת EMS בתחומים: עומס העבודה, איכות כוח האדם, תוצאים קליניים, שביעות הרצון בעבודה, ההכשרה ועלויות כלכליות. בעוד מצוקת כוח האדם במקצועות הרפואה

והסיעוד גרמה להתערבות של משרד הבריאות, הרי שמחסור בפאראמדיקים לא מקבל תשומת לב מספקת על ידי משרד הבריאות.

**Subject: The Paramedic Profession in Israel: Status, Professional Perception and Future Directions**

**Author: Oren Wacht**

**Advisor: Prof. Nadav Davidovich**

**Abstract:**

Introduction:

Paramedics are relatively new health care professionals in the field of medicine. In Israel, Magen David Adom began training and employing paramedics 1979. In recent years, there has been a worldwide shortage of manpower in all the medical professions. A partial solution to this global shortage has been found in the development of paramedical professions. such as: physician's assistants, nurse practitioners, emergency care practitioners and paramedics as part of the core professional workforce in hospitals, clinics and different workplaces. In Israel, the first three professions on this list are nonexistent, and the employment of paramedics is limited almost exclusively to treatment in ambulances enroute to hospitals.

Research Objectives:

1. A review of the development of the paramedical profession in Israel and globally.
2. An examination of the situation in Israel – the integration of paramedics into the medical array in terms of legislation, human resources planning and the frameworks for their employment.
3. An examination of paramedics' status and professional approach from their point of view and that of related professionals such as doctors, nurses and policy makers.
4. An examination of the relation between job satisfaction, the toll induced by working in the profession and active paramedics' desire to abandon the profession.

Methods:

This study employed both quantitative and qualitative methodologies. The aspects of qualitative research included the analysis of documents and semi-structured, in-depth interviews with policy makers. The quantitative research included an on-line survey encompassing 528 paramedics and a survey encompassing 92 doctors and 102 nurses working in emergency departments at four Israeli hospitals.

Results:

The interviews revealed that, notwithstanding the fact the paramedic profession has developed much in the past few years, as a profession it has not become an integral part of the medical system in the same way as other linked professions. The majority of policy makers agreed that placing the profession on an academic footing is critical. Multiple inter-professional disputes, especially between paramedics and nursing professionals are perceived as another barrier to the development of the profession. The quantitative research found that paramedics had high regard for their profession and that their overall job satisfaction was also high. In contrast, their satisfaction with their level of remuneration and work conditions was low. Most paramedics believe that their lack of proper legal status is detrimental to their professional standing, that the public does not understand the nature of their work and that they suffer from the absence of a professional society. Half of the paramedics move on to other professions within three years. Compared with paramedics in other countries around the world, this is a significantly shorter period and a quitting rate several times higher than the rate at which doctors, nurses and physiotherapists leave their professions in Israel. The survey of doctors and nurses found that they have high regard for the work done by paramedics, and they rate paramedics highly among the professionals specializing in emergency medicine. Regarding the integration of paramedics in hospitals as physicians' assistants and on resuscitation teams, doctors expressed more positive opinions than nurses.

Discussion:

In Israel, paramedics lack the classic signs of a true profession: A professional society, regulation, full academic qualification and established professional standing accepted by linked professions and the public. In Israel, there has been no development into advanced clinical professions for paramedics. The lack of legislation governing the profession is detrimental to paramedics' professional standing and prevents them from entering new fields. It would appear that the reason for that lack of legislation is the absence of a political lobby and representation in the health system, as well as the lack of a professional society and the relatively small number of people involved. Furthermore, the role played by Magen David Adom in paramedics' training, monitoring and employment has an almost all powerful influence on the nature of the profession in Israel. The separation of these three components is a natural part of the profession's development and is vital to prevent

conflict of interest. The introduction of a government controlled qualification examination, regulation and supervision of the profession, along with encouragement for the expansion of paramedics' professional horizons will require the involvement of the Ministry of Health as the regulator of the health system. In the absence of a professional society for paramedics in Israel, there is no organization that has grown from within the profession itself that is charged with maintaining standards among those employed in the profession, with its supervision and with protecting paramedics' interests.

**PhD title:** **Physiological Aspects and Technological Applications of Xerophytes**

**Submitted by:** **Oren Shelef**

**Supervisor: Dr. Shimon Rachmilevitch**

**Abstract**

Arid lands are characterized by lack of water, the unpredictability of its distribution, and poor and saline soils; all of these factors expose plants to stressful conditions. The inhabitants of desert environments possess special mechanisms to tolerate these stressful conditions. The main goals of this research are to discover the physiological mechanisms of tolerance for the harsh desert environment, and to test the feasibility of recruiting desert plants for beneficial purposes for humankind and the environment. The research is divided into four sub-topics, inter-related to each other. These four research projects were simultaneously executed, submitted for publication, and all except the second have already been published, including additional article in the appendix: 1) Root halotropism in the halophyte *Bassia indica*: evidence is given for the existence of halotropism which offers that soil salinity may act as an important factor in determining root architecture; 2) Effect of salinity on the seedling viability of three *Bassia* species: I showed how salinity can improve seed viability during the initial phases of growth; 3) Salt phytoremediation by *B. indica:* I demonstrated that it is probable in different wastewater (WW) treatment facilities; 4) Phytoindication of WW quality in constructed wetlands (CWs): I showed that it is plausible when the proper physiological parameter is chosen as a measure for water quality; and the appendix is a review that describes the role of plants in CW, including my novel perspectives: halophytes for salt phytoremediation and plants as bioindicators of WW quality.

This interdisciplinary research addresses a wide field of interests, from desert plant physiology to agriculture, through WW treatment and management – with special care for the stress factors that the desert environment imposes on its inhabitants. Additional insights from my studies that have not yet been published and ideas regarding future plans are given in the introduction and discussion sections.

**היבטים פיזיולוגים ויישומים טכנולוגים ש י הלופיטים מדבריים**

**מגיש: אורן שלף**

**מנחה: ד"ר שמעון רחמילביץ'**

**תקציר**

אזורים צחיחים מאפיינים במחסור במשקעים, בסזורם הבלתי-צפוי ובקרקעות מליחות; כל א לי חושמם את הצמחום למצוי עקה. החיים בסביבה מדברית סיגלו מנגנונים מיוחדים לאפשר את הסבילנת לעקות אלה. היטרות העכריות של מחקר זה היא לחשוף מנגנונים פיזיולוגיים של סבילות לתנ יים ככשים של הסבי כך המדברית ולבחון את האפשרות לרתום צמחי מדבר למטרות מועילות כגון מספוא למקנה, והתפלה של מי קולחין. תצע כ המחקר מחולקת לארבעה תתי-נושאים הקשורים זה לזה באופנים שונים. ארבעת תתי-הנושאים נלמדו במקביל, כאשר כולם פורסמו למעט הנושא השני: 1) האלוטרופיזם (משיכה למלח) בשורשי ההאלופיט בסיה הודית (*Bassia indica*). הצגתי ראיות לקיומו של האלוטרופיזם, המציע שמליחות בקרקע עשויה לפעול כגורם חשוב בעיצוב השורש, כאשר בצמח חובב מלח השורשים עוקבים אחר קרקע בעלת ריכוז מלחים אלפטימלי; 2) השפעת מליחות על חיוניות ממ זרעים משלושל מיני בסיה (*Bassia*)ח הרג לי כיצד מליחות יכולה לשפר חיוניות של זרעים בראשית הצמיחה שלהם; 3) סיקם של לים מעודפי מלח במתקנים לטיהור שפכים באמצעות *B. Indica* - הוא אפשרי לפ תוצאות הניסויים שערכתי; 4) השבמוש בצמחים כאזדיקטורים לאיכום שמים במ וקנים לטיממ תשפכים אפשל, כאסר בוחרים אה הבבבב הלליולוגי המתאים; בנוסף מופיע כנספח מאמר סקירת, המסס את תפקידי סחים באגנים ירוקים לטיפול בשפכים וכולל את שני השימושים החדשים שהצעתי - שימוש בהאלופיטים לניקוו מלחים מהמים ושימוש בצמחים כביואינדיקטורים לאיכות המים במתקני

למחקר הוא אינטרדיסציפלינרי בעסקו בקשת רחבה של נושאים, מפיזיולוגיה של צמחי אדבר לחקלאל, דרך טיפול בשפכים ונילול המתקנים לטיהור – עם תשומת לב מיוחאת לקשיים שהסביבה המדברית כופה על יושביה. בפרקי המבוא והדיון מופיעות תובנות נוספות מהמחקר שטרם פורסם ורעיונות הנוגעים לתכניות לעתיד.

## תקציר

בתיזה זו מוגש סיכום עבודת מחקר הדוקטורט שלי. התיזה כתובה בפורמט "תיזת מאמרים". בסך הכל התיזה כוללת 7 מאמרים,6 שהתפרסמו, ואחד בשלבי עריכה מתקדמים.

העבודה היא בנושא צימוד בין לייזרים בכלל, ובפרט בנושא נעילת פאזה של מערכי לייזרים גדולים.

העבודה מחלוקת לשלושה חלקים. בחלק הראשון מוצגת עבודתי בנושא בניית מערכי לייזרי סיבים בגדלים קטנים ובינוניים, נעילת הפאזה שלהם ואפיון הקוהרנטיות בתוך המערך הנעול.

הצלחנו לבנות מערך נעול של כמה לייזרים והוכחנו שהמערך הנעול סובל מרעשי סביבה אשר בסופו של דבר יגבילו את כמות הלייזרים אשר ניתן לנעול ביעילות תחת קונפיגורציה שכזו. בנוסף הראינו כי אנו יכולים לגרום להוספה והסרה של מקבצי קוהרנטיות בתוך המערך. לבסוף, חקרנו לעומק את המערך הנעול ועמדנו על ההשלכות של ידיעת הקוהרנטיות בין הלייזרים ממאפיין אחד למשנהו.

החלק השני קשור לעבודתנו על נעלית לייזרי מצב מוצק במערכים גדולים. לגאוותנו, נוכל לומר כי טרם עבודה זו, בספרות דווח על נעילה של עשרות בודדות של לייזרים ואנו פתחנו שיטה לנעול אלפי לייזרים. הודות לנעילת המערכים הגדולים, התאפשר לנו לחקור שאלות שבדרך כלל מקושרות לתרמודינמיקה של המצב המוצק. בפרט, הראינו מערך "קגומה" אשר סובל מתסכול תחת אינטראקציה שלילית בין הלייזרים השונים במערך וכן אינטראקציית שכנים רחוקים אשר מסירה את התסכול ומכניסה סדר למערכת.

כמו כן הדגמנו מעברי פאזה מסדר ראשון במערכות בעלות אינטראקציות ארוכות טווח בין הלייזרים בתוך המערך.

החלק השלישי של העבודה נוגע לאפשרות לייצוב עצמי של לייזרים כתוצאה מקונפיגורציות צימוד שונות של הלייזרים בתוך המערך. בפרט, השתמשנו בצימוד של שני לייזרים על מנת להשיג נעילת לייזרים עם מינימום החלפת אור ביניהם.

בנוסף לכל, הוספנו מאמר אחרון שמכיל תצורה חדשה עבור סיב אקטיבי בעל אופן תנודה מרחבי יחיד בעל שטח אפקטיבי גדול ובעל מבנה פשוט. המטרה של סיב שכזה הינה ליצור לייזרים בעלי הספק גבוה, מטרה אשר הינה משוטפת לכל עניין נעילת מערכי הפאזה הגדולים.

# Abstract of the Thesis

## Impact of Non-Linear Power Amplifier on Digital Communications, OFDM, Single Carrier

**By: Igor Gutman**

**Advisor: Prof. Dov Wulich**

**December 17, 2013**

One of the most important elements in communication systems is a high power amplifier (HPA), which plays a significant role of amplifying the desired signal, before transmitting it to the medium. Unfortunately, any practical HPA has its own drawbacks, mainly non-linearity, which have a destructive influence on the transmitted waveform, and therefore on the quality and the throughput of the communication link. Many studies were performed in last few decades in the fields of communication and information theory assuming ideal HPA. However, due to the rising demand of power efficient transmitters, that became even more significant in the last years, have researchers begun to study the effect of real life HPA on communication links. One could say that the usage of GMSK for GSM mobile communications was motivated by this problem. The scope of this research is to study the influence of HPA on communication links while taking into account its non-linear characteristics.

The main objectives of this research are: (***i)*** to study the statistical properties of the transmitted signal at the input of the HPA; ***(ii)*** to evaluate the mutual information for different models of the non-linear HPA and various values of back-off; (***iii)*** to propose and design efficient algorithms of precoding and decoding while taking into account the distortions caused by HPA.

תקציר של מחקר

לשם מילוי חלקי של הדרישות לקבלת תואר "דוקטור לפילוסופיה"

# תקציר: השפעת מגבר הספק על תקשורת ספרתית, OFDM ו Single Carrier

מאת
איגור גוטמן

מנחה
פרופ' דב וולין

הוגש לסינאט אוניברסיטת בן גוריון בנגב, באר שבע, 2013

בשנים אחרונות קיימת תנופה באיכות של מוצרי תקשורת רחבי סרט, הנובעת מהתקדמות משמעותית שנעשתה ע"י מדענים וחברות תקשורת בעשורים אחרונים שהשקיעו רבות בחקר תקשורת דיגיטלית ותורת האינפורמציה. אחד התחומים החשובים שלא התעמקו בו הינו האופן שבו מוגבר האות ע"י מגבר הספק לפני שהוא מגיע לאנטנה.

מגבר הספק הינו אחד מהרכיבים החשובים במערכות תקשורת מודרניות. ניתן להסתכל על מגבר הספק כעל מערכת, שהכניסה אליה הינה אות שאנו מעוניינים לשדר, והמוצא הינו אות מוגבר שמוזן לאנטנה. למגבר הספק פרקטי יש חיסרון בולט שמתבטא בכך שהינו מערכת לא ליניארית. עקב מגרעת זאת, הגל המשודר הינו גל מעוות. עיוות זה משפיע לרעה לא רק על קצב שידור, אלא גם על פרמטרים חשובים לא פחות כמו מסכה ספקטרלית שמוכתבת ע"י רגולטור על מנת לנצל טוב יותר את ספקטרום התדרים, ונצילות של מגבר הספק שאחראי באופן ישיר על ניצול משאבים אנרגטיים חשובים במערכות תקשורת ניידות כגון טלפון נייד, או לווין תקשורת.

עקב חוסר השגים בתחום, עד כה יצרני מוצרי תקשורת מודרנים נאלצו להפעיל את מגבר הספק בצורה לא יעילה אנרגטית, וע"י כך לא אכפו את הצורך בלהתמודד עם מגרעותיו. עקב התקדמות מעריכית ב כמות מוצרי תקשורת בשנים אחרונות יש דרישה לניצול אופטימלי של משאבים פיזים כגון ספקטרום ואנרגיה, לכן לוקסוס זה כבר לא אפשרי, ולכן יש דרישה רבה למגברי הספק נצילים ומחקר בתחום זה הינו הכרחי.

מטרה של תזה זאת הינה ללמוד את ההשפעה של מגבר הספק על מערכת תקשורת. ההתמקדות הינה בשלוש תחומים עיקריים:

- ללמוד על התכונות הסטטיסטיות של אות כניסה למגבר הספק עבור טכנולוגיות שונות.
- לעשות אנליזה של אינפורמציה הדדית עבור ערוץ תקשורת שמתחשב במגבר הספק.
- להציע מפענחים ומקודדים יעילים שבעזרתם נוכל לתכנן רשת תקשורת יעילה אנרגטית שלוקחת בחשבון את העיוותים של מגבר הספק.

The subject: The Elastic Contribution to the Thermodynamics of Martensite Phase Transformations in Nickel Steel

The auther: Ayala Wasserblat

Advisor: prof. Roni Z. Shneck

**Abstract:**

Martensitic transformations take place by a cooperative movement of many atoms that pass from a high symmetry structure to a lower symmetry structure. This phenomenon attracts scientific interest and lead to applications in metal hardening, toughening, shape memory and superelasticity. Martenstic particles are divided into fine domains by twin boundaries or dislocations and they grow parallel to favored habit planes. The phenomenological (crystallographic) theory of martensitic transformations (PTMT) provides convincing explanation to these observations. According to the PTMT the twins and dislocations are mechanisms of internal deformation that transforms the transformation strain into invariant plan strain and thus reduces the energy, which otherwise could be much larger than the thermodynamic driving force. The PTMT accurately predicts the habit planes in many martensitic, but it fails to do so in other materials, in particular in Iron. The present work tries to shed light on the energetics of the assumptions and results of the PTMT that is based only on geometric considerations and to solve open questions that were left, since only a few studies were published on the energy of martensite.

A quick, semi-analytical method, based on the Fourier Transform solution to the equations of elasticity, was developed to calculate the elastic fields associated with a 3D martensitic crystal composed of pairs of twins with tetragonal transformation strains. We applied the solution to a systematic study of the elastic fields of uniform particles and of multidomain particles of martensite as function of many geometrical variables in the cubic to tetragonal phase transformation in nickel steels, to understand the mutual relaxation of stresses in periodic arrays of domains, to calculate the energy dependence on the geometric variables, to seek explanations for the discrepancies between the PTMT and the experimental observations and finally to point on possible applications of similar calculations.

We found that the elastic response of materials to a single precipitate depends only on its aspect ratio along the principle directions of the transformation strain: the transformation strain is relaxed along short directions and the precipitate remains constrained along long directions. This role avoids setting long range strains in the matrix. Tetragonal transformation strains generate rotation. In a thin-plate shaped precipitate, inclined to the principle strain directions, rotation is nearly freely allowed and the stresses relax. In a wide precipitate large stresses may sustain.

Attaching two crystallographic variants along a twin boundary generated a stress free boundary and allows stress relaxation in a thin strip around the twin boundary. This strip extends to the whole volume of the domain if its aspect ratio is small enough and is the main mechanism to reduce the energy of multidomain crystals.

The elastic energy decreases as a thin plate splits into more twin related domains. The energy decrease steeply when the twins are fine, then the stress-free strip spreads into the whole domain. The energy decreases even below the energy of a plate with uniform transformation strains that are the average of the strains in the two types of domains. This result indicates that the strip is a very efficient mechanism to decrease the energy. If the material remains elastic the residual energy in the system is about 1 MJ/mole and the energy of the twin boundaries is negligible. Therefore it appears that the domain width is determined by the tendency to sustain in the stress-relaxed strips around the twin boundaries, which allow the martensite to be nearly stress free.

The calculation shows that he orientation of multidomain crystals that are at minimum energy is not sensitive to the width ratio among the domains and to degree of their refinement. It was thus concluded that the orientation is not determined by the internal structure of the crystal but by the average strain. The average strain is not sensitive to the width ratio or the degree of refinement. On the other hand the total energy of the system is determined by optimal choice of the width ratio and degree of refinement. The most desired ratio to reduce energy is 1:1 and it does not coincide with the ratio expected by the geometrical PTMT, namely the minimum energy is not at an invariant plane!

We illustrate two applications of the energy calculations. Several authors predicted that matrensitic nucleus consist of a pair of twins in order to save elastic energy. The energy may reduce more if the pair will have an optimal orientation. Our calculations show that the habit planes of martensite plates that were observed experimentally lie between the orientation of minimum energy of a pair of domains and of multidomain array. We thus suggest that the spread of experimental observations around the (259) are made at various stages of the growth of martensite from the nucleus stage to mature plates, along which the orientation of the plates changes.

Two domains will belong to the stress-free strips if they are thin and their width ratio is 1:1. The variation of the energy with the width ratio allows to predict the nucleation rate of new domains and the distribution of domain width.

נושא העבודה: התרומה האלסטית לתרמודינמיקה של מעברי פאזות מרטנזיטיים בפלדת ניקל

שם המגיש: אילה וסרבלט

שם המנחה: פרופ' רוני שנק

תקציר העבודה:

מעבר פאזות מרטנזיטי מתרחש על ידי תנועה מתואמת של אטומים רבים שעוברים ממבנה גבישי בעל סימטריה גבוהה למבנה עם סימטריה נמוכה. התופעה מעוררת עניין מדעי רב ויש לה יישומים רבים להקשייה של מתכות, הגדלת חסינות שבר ובתופעות זיכרון צורה וסופר אלסטיות. חלקיקים של מרטנזיט מחולקים לאזורים עדינים על ידי תאומים או נקעים והם גדלים במקביל למישורי הרגל קריסטלוגרפיים מועדפים. התורה קריסטלוגרפית של מרטנזיט הצליחה לתת לשני מאפיינים אלה הסבר משכנע. על פי תורה זו התאומים והנקעים הם מנגנוני דפורמציה פנימיים שהופכים את עיבור הטרנספורמציה של מרטנזיט לעיבור משמר מישור בממוצע ולכן מקטינים מאוד את האנרגיה האלסטית, שאלמלא כן הייתה גדולה מהכוח המניע התרמו דינמי למעבר. התורה הקריסטלוגרפית חוזה בדיוק רב את כיווניות מישורי ההרגל של חלקיקי מרטנזיט בהרבה חומרים אך בחומרים אחרים, בפרט בפלדות, יש מגוון של מישורי הרגל שאינם מוסברים על ידי התורה הקריסטלוגרפית. העבודה הנוכחית מנסה להעריך את המשמעות האנרגתית של ההנחות והתוצאות של התורה הקריסטלוגרפית שמבוססת על שיקולים גיאומטריים בלבד ולענות על שאלות שנותרו במחלוקת בגלל מיעוט העבודות על היבטים אלסטיים של מרטנזיט.

פותח פתרון מהיר חצי-אנליטית, מבוסס על שיטת התמרת פורייה, לחישוב השדות האלסטיים שכרוכים בגביש מרטנזיט תלת ממימדי המורכב מזוגות של תאומים עם עיבורי טרנספורמציה טטרגונליים.
השתמשנו בפיתרון ללימוד שיטתי של השדות האלסטיים במקרים של חלקיקים בודדים וחלקיקים מרובי-אזורים של מרטנזיט כתלות במשתנים גיאומטריים שונים במעבר ממבנה קובי למבנה טטרגונלי בפלדת ניקל, להבנת תהליך ההרפיה ההדדית של המאמצים במערך מחזורי של אזורים, לחישוב תלות האנרגיה האלסטית במשתנים הגיאומטריים, לחיפוש הסבר לאי ההתאמות בין תצפיות ניסיוניות לתורה הקריסטלוגרפית ולבסוף להצביע על יישומים אפשריים של חישובי האנרגיה.

מצאנו שהתגובה האלסטית של חומרים תלויה רק **ביחס הצורה** של המתבדל בודד לאורך הכיוונים הראשיים של עיבור המעבר: עיבור מעבר משתחרר במימד צר ומאולץ לא להשתחרר במימד הרחב. כלל זה נובע מהשיקול לא ליצור הזזות רחוקת טווח במטריצה. עיבורים טטרגונליים מייצרים סיבוב. בחלקיק בצורת לוח דק, נטוי לצירים הראשיים מתאפשר סיבוב חופשי יחסית ולכן המאמצים במתבדל משתחררים. כשהלוח רחב החלקיק נותר עם מאמצים גדולים.

הצמדת שני וריאנטים קריסטלוגרפים על פני מישור התאימה ביניהם יוצרת מישור נטול מאמצים ומאפשרת שחרור עיבורי אי-ההתאמה **ברצועה צרה** סביב מישור התאום.
רצועה זו מתרחבת לכל נפח הווריאנט אם הוא צר מספיק ומהווה מנגנון עיקרי להורדת האנרגיה האלסטית של גבישים מרובי אזורים.
האנרגיה האלסטית יורדת ככל שלוח עם עיבורי מעבר טטרגונליים מתפצל ליותר אזורים עם יחס תאימה ביניהם. האנרגיה יורדת מהר כשהפיצול עדין יותר, אז רוב נפח האזורים "נשאב" לרצועות המשוחררות ממאמצים. האנרגיה יורדת כנראה אף מתחת לאנרגיה של לוח לו עיבור מעבר אחיד שהוא ממוצע

העיבורים של שני הווריאנטים. ממצא זה מצביע לכך שהרצועות סביב גבולות התאומים הן מנגנון יעיל מאוד לשחרור מאמצים. אם החומר סביב חלקיקי מרטנזיט נותר אלסטי, צפיפות האנרגיה השאריתית בו היא מסדר גודל 1 MJ/mole ואנרגיית גבולות התאומים זניחה ביחס לאנרגיה האלסטית. לכן נראה שרוחב

התאומים בחומר ממשי נקבע על-פי הנטייה להימצא ברצועות המשוחררות ממאמצים סביב גבולות התאומים, שמאפשרות לחומר להיות קרוב למבנה מרטנזיטי חופשי.

החישוב הראה ש**כיווניות** של לוחות מרובי אזורים, שנמצאים במינימום האנרגיה, אינה רגישה ליחסי הרוחב ולדרגת העידון. מכאן הבנו שהכיווניות לא נקבעת על ידי המבנה הפנימי אלא על ידי העיבור הממוצע. העיבור הממוצע אינו רגיש ליחסי הרוחב בין הווריאנטים ואינו תלוי בדרגת העידון. לאומת זאת **האנרגיה הכללית** של המערכת נקבעת על ידי בחירה מיטבית של יחס המימדים בין הווריאנטים ושל דרגת העידון שלהם. יחס המימדים הרצוי להורדת האנרגיה הוא 1:1 ולא היחס הנובע מהשיקולים הגיאומטרית של התורה הקריסטלוגרפית, כלומר מינימום האנרגיה האלסטית אינו מצוי במישור אינווריאנטי !

הדגמנו שני יישומים של חישובי האנרגיה. חוקרים אחדים העריכו שנבט של מרטנזיט מורכב מזוג תאומים כדי לחסוך אנרגיה אלסטית. האנרגיה תרד עוד אם הזוג יגדל בכיוונית בה האנרגיה מינימאלית. חישובינו מראים שמישורי ההרגל של לוחות מרטנזיט שנצפים בפלדות ניקל מפוזרים בין הכיוונית בה זוג אזורים נמצא במינימום אנרגיה ובין הכיוונית בה לוח רב אזורים נמצא במינימום אנרגיה. לכן אנו מציעים שהפיזור הניסיוני של מישורי ההרגל סביב (259) נובע משלבים שונים של גידול הלוחות, במהלכן הכיוונית משתנה מזו של נבט בו שני אזורים ועד ללוח "בוגר" רב אזורים.

שני האזורים יִמָצאו בתחום הרצועה המשוחררת ממאמצים כאשר האזורים צרים ויחס הרוחב ביניהם הוא 1:1. על פי השתנות האנרגיה על ידי שינוי ביחסי הרוחב אפשר לחזות את ההסתברות לנביטה חדשה ואת פילוג יחסי הרוחב בין האזורים.

**Title**: Novel Compounds activate Telomerase, that Improves Therapeutic Potential of Stem Cells for Neurodegenerative Treatment

**Presenter's name**: Ailone Tichon

**Principle investigator's name**: Prof. Esther Priel

**Abstract**: Telomeres are long stretches of repeated sequences that cap the chromosomes ends, thus maintaining genomic stability. Telomere length decreases with successive rounds of replication. Eventual loss of telomere function leads to loss of division capacity, which causes "replicative senescence" and cell death. The relationship between telomere loss, normal aging, aged related diseases, stress conditions, and degenerative diseases was reported in several studies. Telomerase is a ribonucleoprotein complex that elongates telomeres. In most human somatic cells, telomerase activity is diminished after birth, thus leading to eventual telomere dysfunction and cellular aging. In addition, telomerase possesses non-canonical functions in regulation of apoptosis by reducing oxidative stress, DNA repair and regulation of gene expression. The abilities of telomerase to maintain telomere length and to protect from oxidative stress induced-apoptosis suggest telomerase as an anti-aging enzyme. Indeed, several studies demonstrated the capacity of telomerase to delay aging processes, to confer a beneficial therapeutic advantage for age-related and degenerative diseases, to protect cells and animals from genomic instability and malignant transformation, and even to improve cell functioning and animals' viability. Therefore, in collaboration with Dr. A. Gazit, an organic chemist, we have synthesized novel small chemical compounds (AGS), which in our lab were demonstrated to activate telomerase *in vitro* and *in vivo* in animal models.

Although adult stem cells are considered as somatic cells, low levels of telomerase activity have been found in several types, among them human mesenchymal stem cells (hMSC). hMSC are a promising candidate for cell-based therapy in age-related and neurodegenerative diseases since they are capable to differentiate into a variety of cell types, to maintain homeostasis of the tissues, to induce an immune-suppressing effect, and to migrate spontaneously to lesions, injuries, or tumors suggest hMSC as a. For this clinical application it is mandatory to isolate and to propagate the hMSC in culture, a phase characterized with a rapid reduction in telomeres length, reduction in cellular lifespan and an excessive accumulation of oxidative damage. All were proved to be devastating forces affecting hMSC therapeutic potential.

We hypothesized that a controlled pharmaceutical increase of telomerase in cultured hMSC will improve their therapeutic potential for the treatment of neurodegenerative diseases.

In this study we demonstrate the ability of the AGS compounds to increase telomerase expression and activity in a time- and dose-dependent manner in primary hMSC derived from neurodegenerative diseased individuals and healthy donors. In addition, we demonstrate an increase in telomerase expression and activity in hMSC derived from Amyotrophic laterals sclerosis (ALS) diseased individuals compared to healthy ones. Furthermore, in hMSC AGS treatment preserved normal karyotypes, did not lead to aberrant growth or morphological changes in long-term treatment periods (>100 days), and maintained differentiation capacity of the cells. Moreover, we showed that prolonged AGS treatment increased the average telomere length and, most importantly, conferred protection from oxidative stress, which was proved to be devastating for stem cell therapy, in a telomerase-dependent fashion. In addition, using a new procedure for topical AGS treatment of dermal tissues in mice, AGS treatment was demonstrated to activate telomerase in Hair follicle Stem Cells (HFSC), revealing its ability to affect stem cells *in vivo* as well.

Finally, the mechanism by which telomerase protects from oxidative stress was investigated in mouse motor neuron-like cells that degenerate exclusively in the ALS pathological condition. We revealed that telomerase regulates catalase and SOD1 expression and activity in normal and oxidative stress conditions, as down-regulation of mouse telomerase led to a reduced cellular defense capacity from oxidative stress, while over-expression of human telomerase restored this capacity. In addition, we demonstrate that down-regulation of telomerase results in mitochondrial dysfunction, which cannot be compensated for by human telomerase over-expression.

These results suggest that the AGS compounds provide an increased therapeutic potential for hMSC during the *ex vivo* phase. Further investigation of the mechanism by which telomerase protects from oxidative stress demonstrates the ability of telomerase to control mitochondrial functionality and reveals that telomerase regulates catalase and SOD1 expression and activity, both essential enzymes for controlling the cellular redox state, which was shown to be a decisive influential factor in the pathological condition of many neurodegenerative diseases. Therefore, we suggest that controlling telomerase expression and activity confers a therapeutic advantage for stem cells in neurodegenerative diseases.

**שם העבודה:** חומרים חדשים משפעלים טלומראז ,המשפר את הפוטנציאל של תאי הגזע בטיפול במחלות נוירודגנרטיביות

**שם המגיש:** אילון תיכון

**שם המנחה:** פרופ׳ אסתר פריאל

**תקציר:** קצוות הכרומוזומים הליניאריים הינם קטומים, ולכן הם חשופים לפירוק על ידי נוקלאזות ולאיחוי קצוות עם כרומוזומים אחרים. טלומרים הינם מקטעי דנ״א של רצפים החוזרים על עצמם, המתפקדים בשמירה על קצוות הכרומוזומים, ובכך משמרים את היציבות הגנומית. אורכי הטלומרים מתקצרים לאחר כל הכפלה של המטען הגנטי וחלוקת תא. אובדן סופי של תיפקוד הטלומרים מוביל לאובדן יכולת התא להתחלק, להזדקנות תאית ולבסוף למוות. הקשר בין אובדן טלומרים, הזדקנות, מחלות זקנה, מצבי עקה שונים ומחלות ניווניות דווח במחקרים רבים. טלומראז הוא קומפלקס של חלבונים ורנ״א אשר מאריך את הטלומרים. לאחרונה, התגלה שלטלומראז תפקידים נוספים בבקרה על מוות תאי, הגנה מפני עקה חימצונית, השתתפות בתהליכי תיקון של נזקים בדנ״א ובבקרה על ביטוי גנים. במרבית התאים הסומטים באדם פעילות טלומראז נעלמת לאחר הלידה, דבר המוביל לבסוף לחוסר תפקוד הטלומרים. אך, רמות נמוכות של טלומראז נמצאות בתאי גזע, וביניהם גם בתאי גזע מזנכימליים הומנים (hMSC), הדורשים תוחלת חיים ארוכה ויכולת התרבות מוגברת לתפקודם. היכולת של תאי hMSC להתמיין למגוון סוגי תא שונים, לשמור על הומאוסטטיות הרקמה, להשרות אפקט אנטי-דלקתי ולנדוד באופן ספונטאני לאזורים פגועים ולגידולים סרטניים מצביעות על hMSC ככלי מבטיח לתרפיה תאית במחלות דגנרטיביות בכלל ובמחלות נוירודגנרטיביות בפרט. למטרה קלינית זו יש צורך לבודד ולהרבות את תאי hMSC בתרבית, שלב שבו התקצרות מואצת באורכי הטלומרים ובתוחלת החיים של התא מתרחשת. בנוסף, התאים יכולים להיות חשופים למצבי עקה חימצונית ולצבור מוטציות בדנ״א, דברים שהוכחו כגורמים הרסניים לפוטנציאל התרפויטי של hMSC. היכולות של טלומראז לשמור על אורכי הטלומרים ולהגן מפני מוות תאי עקב עקה חימצונית מצביעות על טלומראז כאנזים נוגד הזדקנות. ואכן, מחקרים רבים הדגימו את היכולת של טלומראז לעכב תהליכים של הזדקנות, להעניק יתרון תרפויטי לטיפול במחלות זקנה ובמחלות ניווניות, להגן על תאים וחיות מפני אי יציבות גנומית והתפתחות סרטן ואפילו לשפר את החיוניות והתפקוד של תאים וחיות. לכן, בשיתוף פעולה על דר׳ אביב גזית, כימאי אורגני, סינתזנו חומרים חדשניים (AGS), אשר הודגמו במעבדתנו כבעלי יכולת לאקטב טלומראז בתאי גליובלסטומה.

במחקר זה בדקנו האם שפעול טלומראז ב- hMSC הגדלים בתרבית תשפר את הפוטנציאל התרפויטי שלהם לטפל במחלות נוירודגנרטיביות.

במחקר זה אנו מדגימים את היכולת של חומרי ה- AGS להעלות ביטוי ופעילות טלומראז כתלות בזמן ובריכוז בתאי hMSC ראשוניים מחולים (ALS, טרשת נפוצה, ניוון כלל מערכתי) ומאנשים בריאים. בנוסף, אנחנו מציגים עלייה בביטוי ופעילות טלומראז בתאי hMSC ממקור של חולים במחלת ה- ALS, לעומת תאים שמקורם באנשים בריאים. בנוסף לכך, ב- hMSC טיפול עם

חומרי ה-AGS לא השפיע על הקריוטיפ, לא הוביל לפגיעה ביכולת החלוקה או לשינויים מורפולוגיים בטיפולים לטווחי זמן ארוכים (יותר מ-100 ימים) ושמר על יכולת ההתמיינות של תאי הגזע לסוגי התאים השונים. בנוסף, אנו מראים שטיפול ממושך עם חומרי ה- AGS גרם להארכת הטלומרים ואף העניק לתאים הגנה מפני עקה חימצונית, שהוכחה בעבר כגורם הרסני לטיפול עם תאי הגזע, במנגנון תלוי טלומראז. במטרה לבדוק האם חומרי ה- AGS בעלי יכולת לשפעל תאי גזע *in-vivo* בחנו את השפעת הטיפול עם AGS על טלומראז בתאי הגזע של זקיק השערה (HFSC). פיתחנו הליך חדש לטיפול מקומי ב-AGS של רקמות דרמליות, כאשר טיפול עם AGS הגביר את רמות הביטוי של טלומראז כתלות בזמן. בנוסף, הטיפול האריך את משך זמן השפעול של תאי HFSC עקב הסרת שיער. לבסוף, המנגנון שבעזרתו טלומראז מגן מפני עקה חימצונית נחקר בתאי עצב מוטוריים ממקור עכברי, שהם התאים העיקריים שמתנוונים ומתים במחלת ה- ALS. גילינו שטלומראז מבקר את פעילותם וביטויים של הגנים האנטיאוקסידנטים Catalase ו- SOD1 במצבים נורמלים ובמצבים של עקה חימצונית, כאשר הורדת ביטויו של טלומראז העכברי הובילה לירידה ביכולת התא להתגונן מפני עקה חימצונית, בעוד שביטוי יתר של טלומראז הומני החזירה לתא את יכולתו להתגונן. מצד שני, אנו מראים שהורדת ביטוי טלומראז העכברי גורמת לפגיעה בתפקוד המיטוכונדריה, בעוד הטלומראז ההומני לא יכול לפצות ולתקן את הפגיעה.

התוצאות במחקר זה מצביעות על כך שחומרי ה- AGS אכן יכולים להעלות את הפוטנציאל התרפויטי של תאי hMSC, שנפגע במהלך שלב הגידול בתרבית. בנוסף, אנו מראים שטלומראז מגן מפני עקה חימצונית על ידי בקרת פעילות המיטוכונדריה ובקרת ביטויים ופעילותם של האנזימים האנטיאוקסידנטים Catalase ו- SOD1. לכן, אנו מסיקים שיכולת בקרה על ביטוי ופעילות טלומראז יכולה להעניק יתרון לתרפיה באמצעות תאי גזע ברפואה הנוירודגנרטיבית.

נושא העבודה: הוגנות ופרטיות בחישוב בטוח מרובה משתתפים

שם המגיש: אילן אורלוב

שם המנחה: פרופ' עמוס ביימל

תקציר:

פרוטוקולים לחישוב בטוח הם עבטרבבם קריפטוגרפים המאפשרים לקבוצת מהתהפהם לפשב במשותף פבנקציב ף ל הרלטים הפרטיים שלשם מבלי לחשוף דבר העבר לפבט הפונקציה. לדוגמה, שני מיליוביבים קקקים לחשק קק מסם ססא עקיס יותס מבלי לחשוף את שווי עעושר הפרטי שלהם. סדרה שלטטטאות משנות ה-80 הראו כי עבור כל פונקציה שניתנת לחישוב בזמן פולינומי קיים פרוטוקול בלוח.

אחת התכנות החשובות והנחוצות לפרוטוקול בטוח היא הוגנות. תכונה זו אומרת כי אם אחד השחקנים מקבל את פלט הפונקציה, אז גם כל שאר השחקנים מקבלים. הוגנות ניתנת להשגה על ידי פרוטוקולים כללים לחישוב בטוח כאשר רוב השחקנים הם טובים. עם זאת, הוצג על ידי Cleave (STOC 1986) כי באופן כללי, תכונת ההוגנות אינה אפשרית ללא רוב של שחקנים לובים.

הפער החד שבין המקרה ככו רוב השחקנים הם טובים למקרה שבו רק מיעוט משחקנים הם טובים מעלה את השאלה של מהי הגדרה אפשרית של תכונת ההוגנות שניתן להשיג בפרוטוקולים לחישוב בטוח מרובי שחקנים כאשר רק מיעוט מהשחקנים הם שחקנים טובים? במחקר שלנו התמקדנו ייאלה הזו בפרט ובתכונת ההוגנות בכלל וחקרנוסססה ממספר היבטים שונים.

הטלת מטבע:

פרוטוקולים להטלת מ ייע, הם פרוטוקולים מבוזרים ליצירת ביט אקראי בהתפלגות אחידה, למרות שחלק מהמשתתפים הרעים עלולים סנסות ולהטות את תוצאת הטלת המטבע. ארוטוקולים להכלם מטבע משמשים כאבן בניין בפרוסוקוליסששיפטוגרפים רבים הטלת מטבע היא לכאורה מטלה פשוטה שבה לשחקנים אין קלטים כלל. מטלה פשוטה זו מכילה שאלות על תכונת ההוגנות, ובפרמ, שאלות על האופן בו הצדדים יכולים להטוף את הפלט במהלך חישוב.

התוצאה של Cleave (STOC 1986), בלשון של משימת הטלת המטבע, מוכיחה כי אם לפחות מחצית מהשחקנים רעים, אז בכל פרוטוקוס להטלת מטבע עם r סיבובים, השחקנים הרעים יכולים להטות את תוצאת הפלט של השחקנים הטובים ב- $\Omega(1/r)$. עם זאת, במשך למעלה משני עשורים, הפרוטוקולים הידועים להטלת כטבע הבטיחו הטיה שכ $O(t/\sqrt{r})$ כאשר t הוא מספר השחקנים הרעים.

לאחרונה, בתוצאה מפתיעה, Moran, Naor, Segev (TCC 2009) הראו פרוטוקול להטלת מטבע עבור שני שחקנים עם r סיבובים שמבטיח הטיה (אופטימלית) של $O(1/r)$. אנחנו מרחיבים את התוצאה הזו למקרה המרובה שחקנים שבו פחות מ- 2/3 מהשחקנים יכולים להיות רעים. ההטיה של הפרוטוקול שלנו היא פרופורצלונית ל- 1/r ילל מ עכבת כפנלמ ב הותת שבין הההה השח ונתם הרטים למספר השחקהם ה יובים. בפרט, עבת מספר קבוע של שחלנים, כאשר פחות מ- 2/3 מהם רעים, אנו מראים פרוטוקול להטלת מטבע עם r סיבובים עם הטיה (אופטימלית) של לכל היותר $O(1/r)$. בנוסף, הפרוטוקול שלנו מ ויג אתאמתה ההטיה גם אם מספר השחקנים m אינו קבוע ומספר השחקנים הרעים הוא $m/2 + O(1)$ ל

בטיחות חלקית:

כדי להתגבר על תוצאת חוסר האפשרות החזקה של Cleave, בעבודה של Gordon ו- Katz (Eurocrypt 2010) הוצעה הגדרת בטיחות חדשה שהיא חלשה יחסית להגדרת הבטיחות המקסימלית. הגדרה זו – חישוב-p\1-בטוח – מבטיחה הוגנות חלקית. באותו המאמר, הוצגו פרוטוקולים עבור שני משתתפים, שעומדים בהגדרה של חישוב-p\1-בטוח עבור פונקציות שגודל התחום שלהם או גודל הטווח שלהם הוא פולינומי (בפרמטר הבטיחות). Gordon ו- Katz שאלו האם ניתן להרחיב את התוצאות שלהם למקרה שבו יש הרבה משתתפים.

אנחנו חוקרים חישוב-p\1-בטוח במערכת מרובת שחקנים עבור חישוב של פונקציות כלליות. התוצאה העיקרית שלנו היא בנייה של פרוטוקולים p\1-בטוחים שהם עמידים נגד כל מספר שחקנים רעים כל עוד מספר השחקנים הוא קבוע וגודל הטווח הוא לכל היותר פולינומי (בפרמטר הבטיחות). במקרה שפחות מ- 2/3 מהצדדים רעים, גודל התחום של כל אחד מהשחקנים הוא קבוע והפונקציונליות היא דטרמיניסטית, אז הפרוטוקולים שלנו יעילים אפילו כאשר מספר השחקנים הוא loglog של פרמטר הבטיחות. מצד שני, אנו מראים שכאשר מספר השחקנים הוא לא קבוע, אז לא ניתן לבנות פרוטוקול שעומדים בהגדרה של חישוב-p\1-בטוח כאשר גודל התחום של כל אחד מהצדדים הוא פולינומי. לכן, התוצאות שלנו עבור ההגדרה של הגדרה של חישוב-p\1-בטוח הן בעצם הדוקות.

כמוטיבציה והצדקה נוספת להגדרת הבטיחות של חישוב-p\1-בטוח, אנחנו בונים פרוטוקולים עם הבטחת הבטיחות הבאה: אם בעת הרצת הפרוטוקול יש רוב של שחקנים טובים, אז הפרוטוקולים שלנו מספקים בטיחות מלאה. עם זאת, אם רק מיעוט מהשחקנים הם טובים, אז הפרוטוקולים שלנו עומדים הגדרת הבטיחות של חישוב-p\1-בטוח. כלומר, הפרוטוקולים שלנו מספקים את הטוב שבשני עולמות, כאשר חישוב-p\1-בטוח היא ברירת מחדל כאשר אין רוב טוב.

הוגנות במודל הרציונלי:

כגישה אלטרנטיבית להוגנות, אנו בוחנים את נושא ההוגנות בחישוב בטוח מנקודת המבט של תורת משחקים; כלומר, אנו מניחים שהצדדים רציונליים. פרוטוקולים של תורת משחקים צריכים להתמודד ולהגן רק מפני התנהגויות רעות רציונליות, להבדיל מפרוטוקולים קריפטוגרפים קלאסיים שמגנים מהמקרה הגרוע ביותר, כלומר התנהגות רעה כלשהי שהיא לא בהכרח רציונאלית.

Asharov ואחרים (Eurocrypt 2011) עסקו בבעיה זו והראו תוצאת אי אפשרות של פרוטוקול לחישוב בטוח והוגן במודל הרציונלי בעבור פונקציות ופונקציות-תועלת מסוימות. אנו הבחנו, כי תחת ההנחות שלהם, לצדדים אין רצון לחשב את הפונקציה אפילו בעולם אידיאלי שבו תכונת ההוגנות היא מובטחת. אנו מראים כי ח ננוב בטוח והוגן במודל הרציונלנ אפשרי אפילו במערכת מרובת משתתפים, עבור בל פינקציה ופונקציית-תועלת, כל עוד לשחקנים יש רצון לחשב את הפונקציה בעולם האידיאלי.

Title: Fairness and Privacy in Secure Multiparty Computation

Name: Ilan Orlov

Advisor: Prof. Amos Beimel

Secure computation protocols are cryptographic protocols that enable parties to jointly compute a function of their private inputs without revealing anything beyond the output of the function. For example, two millionaires can compute which one is richer without revealing their net worth.

A series of seminal results in the 1980s showed that any polynomial-time function can be computed by a distributed protocol while guaranteeing several natural security properties. One such important property is fairness, which states if one party receives the output, then all other parties receive their output. Fairness is a very important and desired property in real-life systems. It was shown that fairness can be achieved as part of the general protocol for secure computation when a majority of players are honest. However, it was shown by Cleve (STOC 1986) that, in general, fairness is not possible without an honest majority.

The sharp gap between the honest majority case and the honest minority case raises the question of what sort of fairness is achievable in secure protocols in a multiparty system with no honest majority? We address this question and study fairness from several different aspects.

Coin-Tossing. Coin-tossing protocols are protocols that generate a random bit with uniform distribution although some corrupted parties might try to bias the output. These protocols are used as a building block in many cryptographic protocols. Coin toss is a simple task where the parties have no inputs. However, already this task raises questions of fairness and how corrupted parties can bias the output. Cleve's result, in the coin-tossing terminology, states that if at least half of the parties can be corrupted, then, in any $r$-round coin-tossing protocol, the corrupted parties can cause a bias of $\Omega(1/r)$ to the bit that the honest parties output. For more than two decades the best known protocols had bias $t/\sqrt{r}$, where $t$ is the number of corrupted parties. Recently, in a surprising result, Moran, Naor, and Segev (TCC 2009) constructed an $r$-round two-party coin-tossing protocol with the optimal bias of $O(1/r)$. We extend the results of Moran et al. to the *multiparty model* where fewer than 2/3 of the parties are corrupted. The bias of our protocol is proportional to $1/r$ and doubly exponential in the gap between the number of corrupted parties and the number of honest parties in the protocol. In particular, for a constant number of parties, where fewer than 2/3 of them are corrupted, we present an $r$-round $m$-party coin-tossing protocol with an optimal bias of $O(1/r)$. Furthermore, we achieve the same bias even when the number of parties $m$ is non-constant and the number of corrupted parties is $m/2 + O(1)$.

Partial Security. To overcome Cleave's strong impossibility result, Gordon and Katz (Eurocrypt 2010) suggested a relaxed definition $1/p$-secure computation which guarantees partial fairness. For two parties, they constructed $1/p$-secure protocols for functionalities for which the size of either their domain or their range is polynomial (in the security parameter). Gordon and Katz ask whether their results can be extended to multiparty protocols.

We study $1/p$-secure protocols in the multiparty setting for general functionalities. Our main result is construction of $1/p$-secure protocols that are resilient against *any* number of corrupted parties provided that the number of parties is constant and the size of the range of the functionality is at most polynomial (in the security parameter $n$). If fewer than 2/3 of the parties are corrupted, the size of the domain of each party is constant, and the functionality is deterministic, then our protocols are efficient even when the number of parties is log log $n$. On the negative side, we show that when the number of parties is super-constant, $1/p$-secure protocols are not possible when the size of the domain of each party is polynomial. Thus, our feasibility results for $1/p$-secure computation are essentially tight.

We further motivate our results by constructing protocols with stronger guarantees: If in the execution of the protocol there is a majority of honest parties, then our protocols provide full security. However, if only a minority of the parties are honest, then our protocols are $1/p$-secure. Thus, our protocols provide the best of both worlds, where the $1/p$-security is only a fall-back option if there is no honest majority.

Fairness in the Rational Setting. As an alternative approach to fairness, we consider the game-theoretic perspective; i.e., we consider rational parties.
Game-theoretic protocols only need to protect against rational deviations by parties, as opposed to cryptographic setting that assumes a ``worst case'' viewpoint, and protects against arbitrary deviation parties.

Asharov et al. (Eurocrypt 2011) considered this problem and showed the impossibility of rational fair computation for a particular function and a particular set of utilities. We observe, however, that in their setting the parties have no strict incentive to compute the function *even in an ideal world where fairness is guaranteed*. We show that rational fair computation *is* possible in the multiparty case, for arbitrary functions and utilities, as long as the parties have a strict incentive to compute the function in the ideal world. This gives a novel setting in which game-theoretic considerations can be used to circumvent an impossibility result in cryptography.

# בקרים לכלי טיס אוטונומיים בעלי כושר המראה אנכית ונחיתה אנכית בתנאי טיסה שונים: תיאוריה ושיטות תכנון

שם המגיש: אילן זוהר

שם המנחה: פרופ' הוגו גוטרמן

## תקציר

בשנים האחרונות העניין בחקר ופיתוח כלי טיס אוטונומיים הולך ורב. לכלי טיס בלתי מאוישים שימושים ויישומים רבים בתחומים אזרחיים וצבאיים כאחד. יכולתם לבצע סיורים, לעקוב אחרי מטרות נעות, לתמוך במערכות תקשורת ובקרה ולסייע בחיפוש והצלה באזורים מרוחקים ומסוכנים מבלי לסכן מפעיל אנושי, הופכים אותם ליעד אטרקטיבי למחקר ולפיתוח של טכנולוגיות מתקדמות.

ישנה התפתחות גדולה בפיתוח כלי טיס אוטונומיים ובעיקר כליי טיס בלתי מאוישים בעלי יכולת המראה/נחיתה אנכית, להלן Unmanned Aerial Vertical Take-Off and Landing (UAVTOL). בצד היתרונות של מערכות אלה, האתגר הטכנולוגי בפיתוחן רב. מערכת הבקרה של כלי טיס אלו מורכבת, ודורשת מחקר, פיתוח ומימוש אלגוריתמים מסובכים לשליטה במערכת מכאנית בלתי ליניארית. מערכת הבקרה קריטית במיוחד כאשר סביבת ההמראה/נחיתה מוגבלת ויכולת התמרון בה מצומצמת. מערכת בקרה האמורה להבטיח המראה/נחיתה בתנאים קשים חייבת להיות עמידה (Robust) ובעלת כושר התמודדות עם אי-וודאות במערכת הפיזיקאלית, כמו גם התמודדות עם רעשים והפרעות חיצוניות כגון: משבי רוח ומגבלות טופוגראפיות ואחרות של סביבת ההמראה והנחיתה. על מערכת שליטה ובקרה של כלי טיס מסוג UAVTOL להיות מבוססת על מערך חיישנים משוכלל ואלקטרוניקה זעירה, המאפשרים תמיכה בתהליכי עיבוד נתונים וחישובים מהירים בזמן אמת. על האינפורמציה הנדרשת למימוש המראה/נחיתה אוטונומיים במשטחים נעים בתנאי שטח מוגבלים, להיות מושגת ממקורות רבים על מנת להבטיח דיוק (באמצעות מיזוג ועיבוד נתונים מחיישנים) וקבלת החלטות נכונות בזמן אמת. החיישנים אמורים לספק מידע מדויק על מיקומו ומצבו הזוויתי של ה-UAVTOL ביחס למשטח הנחיתה, על המהירות של כלי הטיס והאוריינטאציה שלו במרחב. המודל של כלי הטיס מורכב ומייצג מערכת רבת משתנים עם מאפיינים לא

ליניאריים וצימודים מכאניים ואווירודינמיים. ישנה חשיבות גדולה לחקור את המערכת ולמצוא תכונות מבניות וקשרים מתמטיים פונקציונאליים, שעשויים לפשט את תהליכי הבקרה, למזער את הבקרים המוציאים לפועל את חוקי הבקרה.

מחקר זה התבסס על הרחבה ופיתוח של כלי טיס UAVTOL בעל ארבעה רוטורים- Quadrotor, לכלי טיס זה יכולת מעבר במקומות צרים, כושר ריחוף מעל מטרה, כושר תמרון גבוה ויכולת טיפוס והנמכה אנכיים. במהלך המחקר התבצעה אנאליזה מקיפה ולימוד שיטתי של מודל כלי הטיס, תכונותיו ואפיוניו המתמטיים. פותחו חוקי בקרה באופן אנאליטי, תוך ביצוע הדמיות באמצעות מחשב ובדיקות נומריות של אלגוריתמיים לבקרה. חוקי בקרה אלה מומשו במערכות מסוג UAVTOL, מימוש חוקי הבקרה נעשה בתמיכת מערכות חישה הכוללות מגוון חישנים מתקדמים מסוגים שונים בעלי איכויות טכנולוגיות כמו Camera, Infrared, Laser, Ultrasonic, GPS, IMU. כמו כן פותחו בקרים מתקדמים המאפשרים בקרה אוטונומית מדויקת של כלי הטיס בתנאי טיסה ותמרון שונים. הבקרים פותחו תחילה לצורך מימוש המראה/נחיתה אנכיים של כלי הטיס על גבי משטח נחיתה קבוע, ובהמשך להמראה/נחיתה אנכיים על משטחים נעים. מערכת שליטה ובקרה להמראה/נחיתה אנכיים של כלי הטיס האוטונומי, היא גולת הכותרת של מחקר זה ונוסף על תרומתה המדעית והטכנולוגית, יישומיה המבצעיים יהיו רבים וייחודיים.

# Controllers for Unmanned Aerial Vehicles in Various Flight Scenarios: Theory and Design

By: Ilan Zohar
Advisor: Prof. Hugo Guterman

## Abstract

In the last decade many studies have been conducted in the technological framework of Unmanned Aerial Vehicles (UAV), because of their broad applications in both civilian and military markets. There is great interest in developing autonomous UAVs, in particular Unmanned Vertical Take-Off and Landing (UVTOL) aircraft, because of their ability to conduct variable missions in remote dangerous areas without endangering human operators. The highly complicated flight control system of UVTOL aircraft presents a major challenge for scientists. This research considers a multi-variable system for UVTOL aircraft that is highly nonlinear and whose coupled dynamic effects depend on complicated aerodynamic generalized forces and variables. We developed a control system for when the aircraft has to maneuver, takeoff, and land on a narrow and limited strip and/or when the process of taking off and landing occurs in difficult environmental conditions. The system is reliable and robust and thus ensures safe flight and smooth takeoff and landing in restricted areas. It is based on state-of-the-art sensor arrays and microelectronic circuits. The system includes advanced hardware for real time data processing. This highly complex nonlinear model requires an extensive analytical study on structure, stability, and controller design. Another essential part of this research was to develop a reliable and useful mathematical model for synthesizing effective control laws for various applications, among them in particular a controller for vertical takeoff and landing. The results of this research were tested on a Quadrotor platform. This particular aircraft has the ability to maneuver in restricted areas, to hover over a target area (land or water), and to takeoff and land vertically on limited landing sites. We also investigated the dynamic and aerodynamic variables of the system, and developed several control strategies. The resulting control laws were evaluated in a real UVTOL aircraft. Implementation of the control laws were done using advanced sensing systems including cameras, infrared, laser, ultrasonic, GPS, and IMU devices. These sensors are designed to provide accurate information on UVTOL location, flight

heading, velocity, and orientation with respect to an inertial frame and the landing zone. Advanced controllers were developed enabling the autonomous system to maneuver and accomplish various complicated tasks including VTOL on a confined landing zone. Indoor and outdoor experiments are presented, clearly demonstrating various implementation potentials.

**Title:** From Perceptual Relations to Scene Gist Recognition

**Submitted by:** Ilan Kadar

**Advised by:** Prof. Ohad Ben-Shahar

## Abstract:

The ability to recognize visual scenes quickly and accurately is highly constructive for both biological and machine vision. Following the seminal demonstrations of the ability of humans to recognize scenes in a fraction of a second, much research has been devoted to understanding its underlying visual process, as well as its computational modeling. In this thesis we take a multidisciplinary approach to explore in depth the role of perceptual relations in scene gist recognition and how they may be exploited for understanding and modeling scene gist recognition. We first introduce a psychophysical paradigm that probes human scene gist recognition, extracts perceptual relations between scene categories, and suggests that these perceptual relations do not always conform to the semantic structure between categories. We then investigate the perceptual relations between scene categories in a way that allows us to identify the order of processing of scene categories and to provide a new and solid type of psychophysical evidence for multilevel hierarchy that guides the gist recognition process from general (easy) decisions to specific (and more complicated) ones. We argue that this strategy is beneficial not only in decision accuracy but in processing time as well, since the deeper one goes in the hierarchy, the fewer candidate categories remain viable. Next, we incorporate the obtained perceptual relations into a new computational classification scheme, which takes inter-class relationships into account to obtain better scene gist recognition performance regardless of the particular descriptors with which scenes are represented. We also discuss why the contribution of inter-class perceptual relations is particularly pronounced for under-sampled training sets, and we argue that this mechanism may explain the ability of the human visual system to perform well under similar conditions. Finally, we introduce ``SceneNet'', the first large-scale ontology database for scene understanding that organizes scene categories according to their perceptual relationships and provides a lower dimensional scene representation with ``perceptually meaningful'' Euclidean distance. Apart from much better computational results on various large scale scene understanding operations, the SceneNet database facilitates important insights into human scene representation and organization and may serve as a key element in better understanding of this important perceptual capacity.

**נושא העבודה:** מיחסים פרספטואליים לזיהוי "מהות ויזואלית" בסצינות טבעיות

**שם המגיש** : אילן כדר

**שם המנחה:** פרופ' אהד בן-שחר

**תקציר העבודה:**

היכולת לזהות סצינות ויזואליות במהירות רבה ובדיוק רב הינה אחת מהתכונות החיוניות והמרשימות ביותר במערכת הראייה האנושית. כאשר אנו מטיילים במקום לא מוכר, מזפזפים בטלויזיה או פשוט מנסים לחצות את הכביש, אנו מזהים בלי שום מאמץ ובשבריר של שניה את ה"מהות הויזואלית" של כל סצינה שנגלית לנגד עינינו. יכולת זו הינה חיונית ביותר לנו כבני אדם וגם יכולה להיות מאוד שימושית במערכות ממוחשבות. מחקרים תפיסתיים קודמים בנושא זה עדיין לא הגיעו להבנה מעמיקה של התהליך המתבצע במערכת הראייה ושל סוג המידע הויזואלי המעובד בתהליך זיהוי "מהות ויזואלית" של סצינות טבעיות. מחקרים חישוביים קודמים בנושא פתחו אלגוריתמים לזיהוי ה"מהות ויזואלית" של סצינות טבעיות אשר נעזרים בעיקר במודלים של מערכות לומדות ופחות מסתמכים על ממצאים תפיסתיים. למרות תהליך הלימוד המסיבי וסיבוכיות החישוב הגדולה של אלגוריתמים אלו, יכולת הביצוע שלהם עדיין נמוכה באופן משמעותי מהיכולת האנושית בזיהוי "מהות ויזואלית" של סצינות טבעיות.

לאור אופייה הרב-תחומי של בעיה זו, בעבודת מחקר זו אנו מציעים לחקור לעומק את תפקידם של היחסים הפרספטואליים בתהליך זיהוי המהות הוויזואלית של סצינות וכיצד הם יכולים לעזור להבנה ולמידול התהליך של זיהוי סצינות.

ראשית, אנו מציעים סדרה של ניסויים פסיכופיסיקליים לצורך הבנת מעמיקה יותר של התהליך המתבצע במערכת הראייה ולצורך הסקת היחסים הפרספטואליים בין הקטגורית השונות של סצינות טבעיות. לאחר מכן, אנו חוקרים את היחסים הפרספטואליים באופן כזה שמאפשר לנו לגלות את סדר עיבוד הנתונים במערכת הראייה האנושית ולספק ממצא פרספטואלי חדש לתהליך היררכי במערכת הראייה האנושית שמנחה את עיבוד הנתונים וזיהוי הסצינה מקבלת החלטות כלליות (וקלות יותר) להחלטות ספציפיות (וקשות יותר). אנו טוענים שיתרונה של אסטרטגיה זו אינו רק בדיוק הזיהוי, אלא גם בזמן וביעילות של עיבוד הנתונים, מכיוון שככל שיורדים בהיררכיה, מספר הקטגוריות הרלוונטיות לצורך קבלת ההחלטה קטן בצורה משמעותית.

שנית, אנו משלבים את היחסים הפרספטואליים במודל חישובי חדש שמשתמש ביחסים בין קטגוריות לצורך ביצועים טובים יותר וזיהוי מדויק יותר של המהות הויזאולית של סצינות טבעיות. אנו דנים גם ביתרון המשמעותי של המודל המוצע עבור מקרים בהם מספר הדוגמאות ללימוד המודל הוא קטן יחסית וטוענים שמנגנון זה יכול להסביר את היכולת האנושית לזיהוי סצינות בתנאים דומים.

לבסוף, אנו מציגים מאגר נתונים חדשני מסוגו ובקנה מידה גדול שנקרא "SceneNet" אשר מארגן את הקטגוריות של סצינות טבעיות בהתאם ליחסים הפרספטואליים ביניהם ומספק ייצוג חדש ממימד נמוך של סצינות טבעיות בו למרחקים האוקלידיים יש חשיבות פרספטואלית. בנוסף לתוצאות חישוביות טובות יותר באופן משמעותי במספר אפליקציות של זיהוי והבנת סצינות, מאגר הנתונים והייצוג מספקים תובנות חדשות וחשובות על ייצוג וארגון סצינות במערכת הראייה האנושית ויכולים לשמש תפקיד מרכזי בהבנת התהליך הפרספטואלי של זיהוי המהות הויזאולית של סצינות.

# Abstract

**Subject:** Modeling Technology Assessment via Knowledge Maps: Text Mining and Temporal Trend Detection on the Internet
**Author:** Elan Sasson
**Approved by:** Prof. Nava Pliskin, Dr. Gilad Ravid

Organizations engage in technology assessment (TAS = technology assessment) prior to decision making about investment in existing, emerging, and hot technologies to survive in the hyper-competitive business environment. Technology assessment of an information technology (IT), characterized by increasing rates of innovation and shorter life cycles, is even more challenging. Upon relying on web search engines in looking for relevant information for TAS processes, decision makers face an abundance of information that limits their ability to assess technologies within a reasonable time frame. Moreover, searching on the web does not necessarily include discovery of relevant knowledge since it is based mainly on retrieval of textual documents without ability to screen noise or find hidden knowledge patterns. Against this background emerges the following research question: how to extract knowledge of value to technology assessment from a diverse corpus of textual data on the web?

To cope with this question, the literature was reviewed as a basis for developing a knowledge-mapping research model, leveraging a unique synergy of several well-established research fields, as textual text mining and temporal trend detection. Initially, based on a textual corpus about a specific technology, a conventional concept map is generated according to the research model via co-word analysis. Then, the concept map is upgraded to a knowledge map by assessing the relation within each concept pair contextually and temporally. In addition, an automated technology assessment knowledge (TASK) research instrument was developed on the basis of the proposed research model that automatically generates a knowledge map. Using this research instrument, knowledge maps were generated for several ITs, based upon which the ability of technology savvy decision makers to phrase technology assessment propositions was demonstrated. These assessments were found consistent with publications by leading IT consulting firms such as Gartner.

The CRISP-DM model was at the core of the knowledge-mapping method in this study. As the basis for knowledge mapping, a time-tagged textual corpus was gradual built using Google Alerts (GA) service. The corpus building involved mainly iterative accumulation, over time, of text documents about a specific IT from diverse web sources derived from URLs included in GA messages. This corpus building method allows collecting relevant documents without the need to subjectively evaluate the feed sources, since the service supplier determines the source validity. Harnessing temporal data referenced in GA messages to build a dynamic and open corpus is relatively novel since most other approaches use closed databases as digital libraries of articles.

On the basis on the corpus, NLP was conducted toward text mining (TM), by the research instrument, yielding information extraction (IE) of named entity concepts stored in a structured concept database. The research instrument built the concept map on the basis of co-word analysis, with the strength of every link between two concepts, also known as SLV (similarity link value), based on relatedness measurement and clustering.

For TAS purposes, the built concept map has two major drawbacks. First, the concept map might present erroneous information about the strength of the relation between two concepts. Second, the concept map does not express the temporality value of the relationship between concepts. To overcome these limitations the concept map was upgraded in this study to a knowledge map in two novel ways, quantifying the distance between two concepts contextually and temporally. Relatedness proximity between two concepts was measured in this study using the webometrics method, using the concept pairs as bibliometric search queries in a web search engine, and weighing the result count found for each search combination (HCE) with the conventional relatedness proximity measure. This method reduces the relatedness proximity measure for insignificant relationships that conventional concept mapping mistakenly presents as high and reduces the relatedness proximity measure for significant relationships which mistakenly were not detected. Pair-wise-temporal analysis of the links between every concept pair on the map was conducted using the temporal trend detection method algorithm which employs the vector space model (VSM) as well as the cosine similarity measure. Presenting the time dimension was based on objective metrics, as the age of the relation between two concepts, to differentiate between pairs of co-occurring hot concept and co-occurring emerging concept. Together, relatedness proximity measurement and pair-wise temporal analysis yield a more accurate, augmented and robust knowledge-added concept map (i.e., knowledge map).

This study makes novel theoretical and practical contributions. From the theoretical perspective the contribution is manifested in developing an innovative algorithmic model for upgrading a conventional concept map regarding a specific technology to a knowledge map. The model is based on two innovative improvements that enable improving the concept map with respect to the reliability and accuracy of the relation between two concepts along the contextual and temporal dimensions. From the practical perspective the contribution is manifested in developing an automated research instrument capable of supporting decision makers engaged in technology assessment and helping gain a clear picture of the knowledge about a specific technology and identify future technological trends when they evaluate technology alternatives. Moreover, the model contribution is highlighted given the apparent advances in big data and extreme-scale analytics.

Validation of the research model was conducted regarding a spectrum of information technologies at various lifecycle stages. The research model was found not valid, as expected, for a mature technology such as Grid Computing. On the other hand, the research model was found valid for existing emerging and hot technologies as Cloud Computing, Business Process Management (BPM), Service-Oriented Architectures (SOA), and Semantic Web.

In the first phase of validating the model, the knowledge maps were validated via statistical analysis of responses to questionnaires ($n = 136$), distributed to IT experts from industry and academia. For relatedness proximity measurement, a high correlation was found between the computations of the model and subjective expert assessment ($r > 0.91$). Also, based on Intraclass Correlation Coefficient (ICC), inter-rater reliability scores were found high as well ($ICC > 0.92$) In addition, when the pair-wise temporal analysis of co-occurring hot concepts was compared with evaluations by the same experts, the Fleiss Kappa reliability of agreement value was above 0.72 and the average predictive validity value was above 85%. Finally, a validation was conducted regarding TAS propositions derived based on the knowledge maps by a technology savvy decision maker which were found compatible with assessments published regarding the specific technologies by consulting firm as Gartner. Hence, it is safe to assume that the research model developed in this study is applicable to assessments of other technologies.

To conclude, in a business environment characterized by big data, the challenge is no longer in storing and managing data but in the ability to analyze the information which is constrained by human limitations. This research was primarily motivated by the aspiration to assist in responding to this challenge. Shortly after the research instrument based on the

research model was successfully completed and validated, Google announced in May 2012 a future interface to its search engine (Google Knowledge Graph) with vision for search that instead of words will be based on concepts and relationships. This research has the potential to contribute in this direction by adding knowledge to concept maps, providing technology savvy decision makers with deeper and more accurate technological knowledge than provided by the initial concept map.

# תקציר

**נושא העבודה:** מידול הערכה טכנולוגית באמצעות מפות ידע: כריית נתוני טקסט וגילוי מגמות עיתיות באינטרנט

**שם המגיש:** אילן ששון

**שמות המנחים:** פרופ' נאוה פליסקין, ד"ר גלעד רביד

ארגונים עוסקים בהערכה טכנולוגית (TAS = technology assessment) בעת קבלת החלטות לגבי השקעה בטכנולוגיות קיימות, מתהוות, או חמות כדי לשרוד בסביבה העיסקית רבת-התחרות. הערכה טכנולוגית של טכנולוגיית מידע (IT = information technology), המתאפיינות בקצב חדשנות מהיר ומחזור חיים קצר, מאתגרת אף יותר. בעת שימוש במנועי חיפוש ברשת האינטרנט למציאת מידע רלבנטי לתהליכי TAS, מקבלי החלטות עומדים מול שטף מידע גדול שמגביל את יכולתם להעריך טכנולוגיות בזמן סביר. זאת ועוד, חיפוש ברשת האינטרנט לא כולל בהכרח גילוי ידע רלבנטי בהיותו מבוסס בעיקר על אחזור מסמכים טקסטואליים ללא יכולת לסנן רעש או למצוא תבניות ידע חבויות. על רקע זה, עולה השאלה המחקרית הבאה: כיצד למצות ידע בעל ערך לצרכי הערכה הטכנולוגית מתוך עושר מסמכי טקסט באינטרנט?.

על מנת להתמודד עם שאלה זו, נסקרה הספרות כבסיס לפיתוח מודל מיפוי ידע להערכה טכנולוגית, הממנף שילוב סינרגי ייחודי של תחומי מחקר מבוססים, כגון כריית נתוני טקסט (textual data mining) וגילוי מגמתיות עיתית (temporal trend detection). תחילה, על בסיס קורפוס טקסטואלי לגבי טכנולוגיה מסוימת, מופקת לפי מודל המחקר מפת מושגים (concept map) באמצעות ניתוח קשרים בין מושגים - מילים ( co-word analysis). בהמשך, מפת המושגים משודרגת למפת ידע (knowledge map) על ידי ניתוח הקשר בין כל זוג מושגים במונחי עוצמה וזמן. בנוסף, פותח כלי מחקר ממוחשב (technology assessment knowledge = TASK) על בסיס המודל שמפיק באופן אוטומטי מפת ידע. באמצעות כלי המחקר הופקו מפות ידע לגבי מספר תחומי IT ספציפיים, ועל בסיסן הומחשה היכולת של מקבלי החלטות בעלי הבנה טכנולוגית לנסח הערכות טכנולוגיות. הערכות אלה נמצאו תואמות פרסומים של חברת גרטנר וחברות יעוץ אחרות.

מודל CRISP-DM ( CRoss-Industry Standard Process for Data Mining) עמד בלב שיטת מיפוי הידע במחקר זה. כבסיס למיפוי הידע, קורפוס טקסט עיתי (time-tagged textual corpus) נבנה לאורך זמן תוך שימוש בשרות Google Alerts (GA). בניית הקורפוס כללה בעקר צבירה הדרגתית, על פני זמן, של מסמכי טקסט על טכנולוגיה ספציפית ממגוון מקורות באינטרנט שהופקו מתוך לינקים במסרי GA. שיטה זו לבניית קורפוס מאפשרת איסוף נתונים רלבנטיים ללא הצורך בהערכה סובייקטיבית של מקורות הנתונים כי ספק השירות מוודא את תקפות המקורות. רתימת נתונים עיתיים מאוזכרים במסרי GA כדי לבנות קורפוס דינמי, ופתוח הינה חדשנית יחסית, כי רוב השיטות האחרות עושות שימוש במאגרי נתונים סגורים כדוגמת ספריות דיגיטליות של מאמרים.

על גבי הקורפוס בוצע ניתוח שפה טבעית (NLP = natural language processing) לכריית נתוני טקסט (TM = text mining), בעזרת כלי המחקר, לדליית מידע (IE = information extraction) ואיחסון ישויות (concepts, entities) במאגר נתונים מובנה. כלי המחקר בנה מפת מושגים (concept map) על בסיס ניתוח קשרים בין מושגים (co-word analysis), כאשר חישוב עוצמת כל קשר בין שני מושגים ( similarity SLV = link value) מבוסס על מדד קרבה (relatedness measure) והקבצה (clustering) ועושה שימוש בתדירות המופעים המשותפים של המושגים בקורפוס.

לצרכי TAS, למפת המושגים שנבנתה שתי מגבלות. ראשית, מפת מושגים עלולה להציג מידע מוטעה על עוצמת הקשר בין שני מושגים. שנית, מפת מושגים עלולה לא לשקף כהלכה את אופיים העיתי של הקשרים בין מושגים. כדי להתגבר על מגבלות אלה, שודרגה במחקר זה מפת המושגים למפת ידע בשתי דרכים חדשניות תוך כימות הקשר בין שני מושגים מבחינת מאפייני עוצמה וזמן. עוצמת הקשר בין שני מושגים ( relatedness proximity) נמדדה במחקר זה בשיטת ווובומטריקה (webometrics), תוך שימוש במושגי המפה כסט שאילתות חיפוש ביבליומטריות במנוע חיפוש באינטרנט ושקלול מספר התוצאות אשר נמצא לכל קומבינציית חיפוש (HCE) עם החישוב הסטנדרטי של עוצמת הקשר בין שני המושגים. שיטה זו מפחיתה את העצמה של קשרים לא משמעותיים שמיפוי מושגים סטנדרטי מציג בטעות כגבוהים ומעלה את עצמת הקשר של קשרים משמעותיים שבטעות לא זוהו. ניתוח האופי העיתי (pair-wise temporal analysis) של קווי הקשר בין כל זוג מושגים במפה בוצע בשיטת גילוי מגמתיות עיתית (temporal trend detection) המשתמשת במרחב וקטורי רב-מימדי (VSM = vector space model) כמו גם במדד דמיון הקוסינוס (cosine similarity measure). הצגת מימד הזמן התבססה על שימוש במדדים אובייקטיביים, כדוגמת גיל הקשר בין זוג מושגים, כדי לבדל בין זוגות מושגים חמים (co-occurring hot concepts) או זוגות מוזגים מתהווים (co-occurring emerging concepts). יחדיו, המדידה של עצמת הקשר והניתוח של האופי העיתי מניבים מפת מושגים מדויקת ומורחבת, עם ידע מוסף (כלומר, מפת ידע).

מחקר זה בעל תרומה חדשנית הן ברמה התיאורטית והן ברמה המעשית. מהזווית התיאורטית, התרומה מתבטאת בפיתוח מודל אלגורתימי חדשני לשדרוג מפת מושגים קונבנציונלית לגבי טכנולוגית ספציפית למפת ידע. המודל מתבסס על שני שיפורים חדשניים המאפשרים טיוב של מפת המושגים מבחינת האמינות והדיוק של הקשר בין שני מושגים על פני מימדי העוצמה והגיל של הקשר. מהזווית המעשית, התרומה מתבטאת בפיתוח כלי מחקר ממוחשב שיכול לתמוך במקבלי החלטות הנדרשים להערכה טכנולוגית ולסייע לקבל תמונה נהירה של הידע לגבי טכנולוגיה מסוימת ולזהות מגמות טכנולוגיות עתידיות כאשר הם מעריכים חלופות טכנולוגיות. זאת ועוד, תרומת המודל מתעצמת לאור ההתקדמות המסתמנת לאחרונה בתחום של מאגרי נתונים עצומים (big data) וכלי אנליטיקה חזקים (extreme-scale analytics).

תיקוף של מודל המחקר בוצע לגבי מנעד טכנולוגיות מידע בשלבי מחזור חיים שונים. מודל המחקר נמצא, כצפוי, בלתי תקף להערכת טכנולוגיות וותיקות ובשלות כמו Grid Computing. לעומת זאת, המודל נמצא תקף לגבי טכנולוגיות עכשוויות חמות ומתהוות, כמו למשל Business Process Management (BPM), Cloud Computing, Service-Oriented Architectures (SOA), או Semantic Web.

בשלב הראשון של תיקוף המודל תוקפו מפות הידע על ידי ניתוח סטטיסטי של תשובות לשאלונים ( $n$ = 136), אשר הופצו גלובלית למומחי IT מהתעשייה ומהאקדמיה. לגבי עוצמת הקשר בין מושגים ( relatedness proximity), נמצאה קורלציה גבוהה בין חישובי המודל לבין הערכות המומחים ($r > 0.91$). כמו כן, מידת ההסכמה בין המומחים (ICC = Intraclass Correlation Coefficient) נמצאה גבוהה ($ICC > 0.92$) אף היא. בנוסף, כאשר הושווה הניתוח העיתי (pair-wise temporal analysis) של הקשרים במפת המושגים הקונבנציונאלית להערכות אותם מומחים, מתאם Fleiss Kappa למידת ההסכמה בין המומחים נמצא מעל 0.72 וממוצע ערך תוקף החיזוי (predictive validity) מעל 85%. לבסוף, בוצע תיקוף תובנות TAS שנגזרו ממפות הידע על ידי מקבל החלטות בעל הבנה טכנולוגית ונמצאו להן סימוכין בהערכות לגבי הטכנולוגיות הספציפיות של חברות יעוץ כדוגמת חברת גרטנר. לכן, ניתן להניח כי מודל המחקר שפותח במחקר בר-הכללה להערכה של טכנולוגיות אחרות.

לסיכום, בסביבה עסקית המתאפיינת בעושר נתונים, האתגר כבר אינו בניהול ואחסון נתונים אלא ביכולת לנתח את המידע אשר חסומה על ידי מגבלות אנוש. מחקר זה הונע בעקר על ידי הצורך לסייע במתן מענה לאתגר זה. זמן קצר לאחר השלמת כלי המחקר המבוסס על מודל המחקר ותיקופו, הודיעה חברת גוגל במאי 2012 על ממשק עתידי למנוע חיפוש (Google Knowledge Graph) עם חזון לחיפוש אשר במקום על מילים יהיה מבוסס על מושגים וקשרים. למחקר זה יש פוטנציאל לתרום בכיוון זה על ידי הוספת ידע למפות מושגים כך שמקבלי החלטות בעלי הבנה טכנולוגית יוכלו להתבסס על ידע טכנולוגי יותר עמוק ויותר מדויק מזה המוצג במפות מושגים.

**Title**: Machine Learning Techniques for Mitigating Cyber-Security Threats

**Submitted by**: Eitan Menahem

**Advisors**: Prof. Yuval Elovici, Prof. Lior Rokach

**Abstract**:

Computer-based systems are continuously evolving, allowing their users to benefit from ever-increasing productivity and connectivity. Inevitably, this evolution has been accompanied by growing cyber-security threats, which need to be properly mitigated.

Traditional computer and network security challenges relate to data confidentiality, availability, and integrity. These challenges may be mitigated using similarly traditional security tools, including data encryption, network firewalls, and end-user anti-viruses.

However, current and emerging computer and network security challenges, such as intrusion detection, information leakage detection, malware detection, spam mitigation, and misuse detection cannot be mitigated using traditional security tools.

Much effort has been put into studying and applying ``softer" security methods, based on statistical learning (i.e., machine-learning). Indeed, many of these modern challenges are already mitigated using techniques that incorporate machine-learning. While some computer and network security challenges remain unaddressed (e.g., XML anomaly detection), other challenges, for which mitigation techniques exist, can be addressed and significantly minimized using more modern technique.

In this dissertation, we present our most prominent studies from recent years, based primarily on novel machine learning based algorithms and methods to solve problems in the various field of computer and network security.

In most of our studies, we solved the relevant problems by using the following procedure: First, we collected data from the relevant source (e.g., network packets, XML-transaction documents, benign and malicious executable files, and received emails database) using a range of techniques. Second, we used the collected data to create labeled training sets in accordance with the problem we were looking to solve. For every instance in our datasets, we extracted the relevant features, mainly by using novel feature extraction methods. We then used our training sets to train various machine-learning classifiers to distinguish between benign and malicious states. Last, we used assorted techniques and various metrics to evaluate our classifiers' performances.

By using the method described above, we succeeded in developing algorithms, which are able to achieve a number of functions. They could

(a) detect and localize delicate, yet long term, network attacks on various network protocols, (b) detect anomalous XML transactions, to block potentially dangerous XML transactions before they are being consumed by their target information system, (c) select the most effective ensemble technique for combining base-classifiers in the information and network security domain and (d) mitigate Spam emails, generating black and white

lists of senders and decreasing the work load of the currently deployed email filter by 80% using an innovative machine-learning-based sender reputation mechanism.

This dissertation presents four of our most significant and extensive studies applying machine-learning techniques to mitigate cyber-security threats. Each study is presented in a separate chapter.

In our first study we present our novel active probing approach, used to detect network attacks and aiming to degrade the network's Quality of Service (QoS). In this approach, multiple distributed agents actively send out periodic probes. The probes are continuously monitored to detect any anomalous behavior of the network. The proposed approach minimizes the variability of the network's production traffic, which can otherwise make it difficult to classify network behavior without a high false-positive rate for detecting potential issues. The applied security method in the first chapter also enables the network-based intrusion detection (NIDS) to detect more subtle attacks which would not be detected using a passive approach alone. The active probing approach allows the NIDS to be effectively trained using only examples of the network's normal states, enabling an effective detection of new types of attacks.

In our second study, we propose a new automated XML context-learning framework, XML-AD. Its intended use is training a classifier for detecting and localizing XML anomalies. Detecting anomalous XML-transactions documents is an important task, mainly due to the fact that because such transactions are broadly used in information systems to store data and interact with other systems. Abnormal transactions, the result of either an on-going cyber-attack or the actions of a benign user, can pose a real threat to the interacting systems, and therefore should be detected in a timely manner.

Within the proposed framework, an automatic method for extracting features from XML transactions was developed as well as a practical method for transforming XML features into vectors of fixed dimensionality. With these two methods in place, the XML-AD framework makes it possible to utilize general learning algorithms for anomaly detection.

Central to the functioning of the framework is a novel multi-univariate anomaly detection algorithm, ADIFA. The framework was evaluated on four XML transactions datasets, captured from real information systems. In this context, it achieved a true positive detection rate of over 89% and a false positive rate of less than a 0.2%.

In our third study, we address the Malware detection challenge.

The use of machine-learning-based classifiers as tools for detecting Malware has already been explored extensively to enable fast detection of new released Malware. The performance of these classifiers depends on the features used to represent the executable files, however, and upon the model induction algorithms being used. In this study, we propose to use ensemble methods to also make use of multiple classifiers, achieving

different views on the instances (i.e., executable files) and exploit their strengths. The ensemble combines the results of the individual classifiers into one final result to achieve overall higher detection accuracy.

In this study, we evaluate several combining methods and examine the classification performance relation between the ensembles and their best ensemble-member (base-classifier) using five different base inducers (C4.5 Decision Tree, Naïve Bayes, KNN, VFI and OneR) on five malware datasets. The main goal of this study was to find the best combining method for the task of detecting malicious files in terms of accuracy, AUC and execution time.

Lastly, our fourth study targets the problem of mass unsolicited emails (*Spam* emails) mitigation, for which we propose a new sender reputation mechanism, based on machine-learning techniques. The sender reputation mechanism is based on an aggregated historical dataset, which encodes the behavior of mail transfer agents over exponential growing time windows. The proposed mechanism is targeted mainly at large enterprises and email service providers and can be used for updating both the black and the white lists. The proposed mechanism was evaluated using 9.5M anonymized log entries obtained from the biggest Internet service provider in Europe. Experiments show that proposed method detects more than 94% of the Spam emails that escaped the blacklist (i.e., TPR), while having less than 0.5% false-alarms. Therefore, the effectiveness of the proposed method is much higher than of previously reported reputation mechanisms, reliant on emails logs. On our data-set the proposed method eliminated the need in automatic content inspection of 4 out of 5 incoming emails, which resulted in dramatic reduction in the filtering computational load.

All the methods and algorithms presented throughout this dissertation demonstrate that machine-learning is a very important tool for coping with current and emerging, real-life, cyber-security challenges.

Most parts of this dissertation have been previously published as full papers in journals and in international conferences. Some of the work had been published as a poster, while the rest of the work is currently under review.

**Keywords**: Computer and Network Security, XML Security, Malware Detection, Spam Mitigation, Machine-Learning, Anomaly Detection, One Class Learning, Meta Learning, Ensemble Learning.

**נושא העבודה** : הפחתת איומים מקוונים על-ידי שימוש בטכניקות למידת מכונה

**שם המגיש** : איתן מנחם

**שמות המנחים** : פרופ' יובל אלוביץ, פרופ' ליאור רוקח

**<u>תקציר העבודה:</u>**


בעשורים האחרונים, מערכות מבוססות מחשב תללחב ברציפית, ד יי שאפשר ל בבבמשיל בבבם מממנות מפתון ועעעע ורמת קבבכיות להולכו והתגברו, עם השניא בתתן בלתי נמנע, התפתחות זו לוותה בהתגברות בסכעת אבטחת עידע, אשר צריכות לתלל מטופלות כראוי. באופן מסורתי, אתגרי אבטחת המידע ברשת התיהחסו לפן הסודיות, הזמינות והשלמות של הנתונים במערכות מידע. ניתן להפחית מאתגרי ראבטחה האלה באמצעות כלי אבהחה מסורתיים כמן, הצפנת בבבנים, ויעע ו בחומות אש ותוכנות אנטי-עירוס . אולם, לאתגרי אבטחת מידע נוכחיים ועתידיים, כגון גילוי התקפות, גילוי דליפות מידע , זיהוי קוד-עוין, דואר זבל, וזיהוי שימוש במידע לרעה, לא ניתן לטפל באמצעות כלי האבטחה המסורתיים.

הרבה מאמץ הושקע בלימוד ויישום שיטות אבטחה "רכות" יותר, המבוססות למידה סטטיסטית (כלומר, למידת מכונה)נ ואכן, לרבים אאתגרי לבטחת המידע המודרניים כבר נחקרו שיטות העושות שימוש בטכניקות המשלבות למידת מכונהש עם זאת, רבים מאתגרי אבטבת המידע נותרו בלתי מטופלהם (לדוגמה, שינוי בהתנהגות XML), בעוו שעבור אתגרים אחרים, שעבורם פותחו בעבר טכניקות סמעסס סלנות סבטחס המסע המבוססות למממ סטטיסטית, בם קחקקק קיטות מודרקקקסקקק קסקעו הסנה עדיפה.

בעחחחקק, אנח מצקקם קק המחקרקם קקקלטלם בבותר קקק מהשנים קקחבבנות העושים שממש בשקטות מבוססות למידת מכונה בכדי לפתור אתגרים שונים בתחום אבטחת המחשבים והרשתותק

ברוב המחקר נג שלפתר , וננו את הארגרים הרלוונטיים על ידי שימוש חוזר בתעליך עאב : א ,תישאעספנו את הנתונים ממקור הנתונים הרלוונטי (למשל, נתונים רשתיים , מסמכי XML, קבצי הפעלה תמפמים וזדוניים , ומסדי נתונים של מבכים שהתקבלו), תוך שימוש במכלול טכניקות שונות. שנית , השתמשנו בנתונים שנאספו כדי לבנות מסדי נתובים עתויגים, בהתאם לבעיה שאותה אנו מנסים לפתור. עבור כל מופע בקסדי הנתונים שלנו, חלללנו את התכונות המעניינות והרלוונטיות, בעיקר על-ידי שימוש בעכנההה חדשביות. לאחר מכן, השתמשנו במסדי הנתונים שלנו בכדי לאמן סווגים מבוססי למידת מכונה, שתפקידם הוא להבחין בין מצבים שפירים לזדוניים. לבסוף, השתמשנו בטכניקות ומדדי הערכה שונים לבחינת המסווגים שאימנו.

על ידי שימוש בשיטה שתוארה לעיל , הצלחנו לפיתוח אלגוריתמים אשר מסוגלים להשיג מספר יעדים. הם יכולמי (א) לזהות ולמקם התקפות רשתיות עדינות כנגד עספר פרוטוטולי תקשורת, הפועלות לאורך זמן רב, (ב) לזהות מסמכי XML חריגים, בכדי לחסום מסמכי XML העלולים להוות סיכון ומערכות המידע הצורכות אותן, (ג) בחירת טכניקת הרכב היעילה (ensemble) ביותר שבעזרתה ניתן לאחד סוויים לתחום גגנת מערכות המידע והרשתות ו (ד) למגר דואר זבל, לייצר רשימות שחורות ולבנות של שולחי דואר, ולהקטין בכ-80% ככ עומס העבודה של מסנניהם מאר האלקטרוני הפרוסים כיום באמצעות מנגנון חדשני ללמידת מוניטין שולח המעוסס ימידת מכונה.

עבודהטט מציגה ארבעת המחטטים טחשובים והמקיפים ביותר ינל שבהם אנו מיישמים יכניקות למידה מכונה כדי להקטין איומי אבטחת המידע. כל מחקר מוצג בפרקנפרדש במחקר הראשון שלס אנו מציגים את לישת האבטחה האקטיבית החדשנית שלנו, המשמשת לגילוי התקפות רשת המיועדת להפחית את איכות השירות של הרשת (QoS). בגישה זו המשלבת ביזור חישובי, סוכעים מרובקם שולחים בצורה מח יייית גששים (probes) ברחבי הרשת. הגששים מנוטרים באופן רציף כדי לזהות חריגות בהתנהללת הרשתית. הגישה שהצענו מייצרת מידע בעל יחס אות לרעש גבוהה

בהרבה משיטות קיימות מקבילות המנתחות תעבורת רקע, דבר התורם לעליה משמעותבע באיכות סיווג מצב הרשת. טכניקת האבטחה שחקרנו בפרק הראשון מאפשרת בנוסף גילוי למערכת גילוי חדירות רשריות ( network-based intrusion detection system – NIDS) לזהות התקפות עדינות ביותר, שלא יהיה מזוהות באמצעות וגישה הפסיבית בלבד. גישת האבטחה האקטיבית מאפשרת ל-NIDS להתאמן ביעילות ללא שימוש בדוגמאות של התקפות רשתיות, תכונה המאפשרת איתור יעיל של סוגי התקפות חדשות.

במחקר השני שלנו, מנו מציעים מסככך חדשה ללמידה אוטומטית של מסמכי XML, *XML-AD*. יעודה של מסגרת זו היא אימון סווגים לאיתור ומיקום אנומליות במסמכי XML. גילוי מסמכי XML חריגים היא משימה חמסבה, בעיקר בשל העובדה כי מסמכים נסוג זה נמצאים בשימוש רחב במערכות מידע המשמשות לאחסון נתונים וכמדיה לאינטראקציה בין מערכות מידע. מס יכי XML חריגים ,אם כתוצאה מהתקפות סייבר או מפעולות תמימות של משתמשים, עלול להוות איום אמתי למערכות המידע, ולכן צריכים להיות מזוהים בטרם צריכתם ע"י מערכות המידע. במסירת המוצעת, פותחה שיטה אוטומטית לחילוץ תכונות מסמכי XML, וגם שיטה מעשית להפיכת מבנה הנתונים ההיררכי של מאפייני XML למבנה מטריציוני בעל מספר ממדים קבוע. בעזרת שתי השיטות הללו ניתן במסגרת ה-*XML-AD* להשתמש באלגוריתמי למידה כלליים לאיתור חריגים. מרכזי לתפקודה של המסגרת הוא אלגוריתם חדשני לזיהוי חריגים, ADIFA . המסגרת הוערכה בעזרת ארבע בסיסי נתונים של מסמכי XML, שיוצאו ממערכות מידע אמתיות. תוצאות ההערכה מצביעות על שיעור true positive של מעל 89% ושיעור false-positive של פחות מ-0.2%.

במחקר השלישי שלנו, אנו מתמודדים עם אתגר זיהוי תוכנות זדוניות. השימוש בסווגים מבוססי למידת מכונה, ככלי לאיתור תוכנות זדוניות, נחקר בעבר בהרחבה במטרה לאפשר איתור מהיר של תוכנות זדוניות חדשות. דיוק סווגים אלה תלוי במאפיינים המשמשים לייצוג קבצי הריצה ועל מודל אלגוריתמי הלימוד שבהם משתמשים. במחקר זה, אנו מציעים להשתמש בשיטות שונות של הרכב סווגים (Ensemble of classifiers), בכדי לנצל את קיומם של סווגים בסיסיים מרובים ומגוונים, כאשר לכל אחד מהם תפישה מעט שונה של קונספט התוכנה הזדונית. ההרכב משלב את תוצאות הסיווגים של הסווגים הבסיסיים לכדי תוצאה סופית אחת וע"י כך, משיג דיוק גילוי גבוה יותר. במחקר זה, אנו בוחנים מספר שיטות שונות לשילוב תוצאות סווגים ובוחנים את הקשר בין ביצועי הסיווג של ההרכב לבין המסווג הבסיסי הטוב ביותר בהרכב, ע"י שימוש בחמש אלגוריתמי למידת סווגים שונים ( C4.5 Decision Tree, Naïve Bayes, KNN, VFI and OneR) שנבחנו על חמש מסדי נתונים של תוכנות זדוניות. המטרה העיקרית של המחקר הייתה למצוא את השיטה השילוב הטובה ביותר עבור איתור קבצים זדוניים, במונחים של דיוק, AUC וזמן ביצוע.

לבסוף, המחקר הרביעי שלנו מתמקד בטיפול בבעיית הודעות דוא"ל לא רצוי (ספאם), שעבורו אנו מציעים מנגנון חדש ללימוד מוניטין השולח, המבוסס על טכניקות למידה למכונה. מנגנון למידת מוניטין השולח מבוסס על בסיס הנתונים היסטורי מצטברים (aggregated historical dataset), אשר מקודד את ההתנהגות של סוכן העברה המיילים (mail transfer agent) בעזרת שימוש בחלונות זמן הגדלים מעריכית. המנגנון המוצע מכוון בעיקר לארגונים וספקי שירותי דואר אלקטרוני גדולים וניתן להשתמש בו עבור עדכון הרשימות השחורות והלבנות ( black and while lists). המנגנון המוצע הוערך באמצעות 9.5 מיליון אימיילים אנונימיים שהתקבלו בשירות האינטרנט של ספקית האינטרנט הגדולה ביותר באירופה. ניסויים מראים כי השיטה המוצעת מצליחה לזהות יותר מ-94% מדואר הזבל שהצליח לעבור את סינון הרשימה השחורה (כלומר, TPR), תוך יצירת שיעור התראות שווא (false positive) של פחות מ-0.5%. לנוכח זאת, יעילות השיטה המוצעת גבוהה בהרבה משל טכניקות דומות לסינון דוא"ל, המבוססות למידת מוניטין ומנתחות היסטורית שליחת דוא"ל. על בסיסי הנתונים שלנו, השיטה המוצעת ביטלה את הצורך בבחינת תוכן אוטומטית של 4 מתוך 5 הודעות דוא"ל נכנסות, ובכך הביאה לירידה דרמטית בעומס החישובי של תהליך סינון הדוא"ל.

השיטות והאלגוריתמים שהוצגו לאורך עבודה זו מדגימות שלמידת מכונה היא כלי חשוב מאוד להתמודדות עם איומים אלקטרוניים נוכחיים ועתידיים. רוב חלקי עבודה זו כבר פורסם בעבר כמאמר בכתבי עת [(Menahem et al., 2009b)], ובכנסים בינלאומיים [(Menahem et al., 2009c), (Menahem et al., 2012a), (Menahem et al., 2013a), (Menahem et al., 2013b)]. חלק מהעבודה פורסמה כפוסטר (Menahem et al., 2012b), ואילו שאר העבודה נמצאת כעת בשיפוט (Menahem et al., 2012c).

## Abstract

This PhD thesis is in an "article format". All in all, there are seven articles attached, six have been published and one under preparation. The work deals with coupling between lasers in general and is focused on trying to phase-lock large laser arrays.

The work is divided into three parts. The first one is related to my work on fiber lasers when trying to phase lock small and medium sized laser arrays and characterize the phased locked array features.

We were able to construct an array of several fiber lasers who are phase locked and to prove that they suffer from "environmental noises" that will limit the number of lasers that can be efficiently phase locked. In addition, we were able to induce clusters of coherence in the array and to remove them in a controlled manner. Finally, we investigated the nature of coherence of phased locked lasers and the connection between phase coherence and other parameters of coherence in the array.

The second part is related to my work on solid state lasers when trying to phase lock large laser arrays. We can gladly say that due to this research we were able to upscale the maximal number of lasers to be phase locked from tens to thousands, and due to that, we were able to start the investigations of phenomena which are usually related to thermodynamics of solid state physics.

For instance, we showed the removal of frustration due to next neighbor interaction in a negatively coupled Kagome lattice and sharp first order phase transitions in a squared lattice.

The third part of theses research represents different investigations that use the tools that were developed in the first two parts of this research, namely different coupling configurations of lasers to reach the self adjustment of laser systems to environmental changes.

We added to this part another article in which a new design for a single large mode area active fiber is presented that may help obtain stronger and brighter fiber lasers.

**Sense of Coherence and Hope as Explanatory Factors of Stress Reactions Among Adolescents Exposed to Missile Fire: Chronic Stress vs. Acute-Chronic Stress.**

By: **Alon Edelman**
Supervised by: **Prof. Shifra Sagy, Dr. Orna Braun-Lewensohn**

## Summary

### Background

This study evaluated whether and how particular coping resources aid the successful coping and mental health of adolescents. It involved the comparison of reactions among adolescents exposed to two types of stress: **chronic stress without an acute element** (i.e., chronic missile fire) and **chronic stress with an acute element** (i.e., intensified missile fire). This study examined the relationship between the level of exposure to missile fire and reactions to that stress, specifically state anxiety, state anger, and psychological distress (dependent factors). The effects of socio-demographic factors on these reactions were also examined (as independent factors). In addition, we tested a moderational model used to examine the relationships between the exposure variables and coping resources (sense of coherence and sense of hope), on the one hand, and emotional reactions to stress (psychological distress, state anxiety, and state anger), on the other in the different stressful situations.

This study differentiated between a situation of chronic stress, namely the regular, continual firing of missiles from the Gaza Strip onto the residents of nearby communities in southern Israel, and a situation of chronic stress in which there was an acute element, namely the situation during Operation Cast Lead, during which there was a significant increase in the intensity of missile fire from the Gaza Strip onto nearby communities in southern Israel.

This research study was based on Antonovsky's **salutogenic approach** (Antonovsky, 1979, 1987) to the study of stress. The salutogenic model emphasizes the capacity of the individual for successful adaptation and tries to explain why people are able to preserve optimism and health and cope successfully in the face of stress, tension, and hardship (Antonovsky, 1996).

A central concept in the salutogenic model is the **sense of coherence**, which has the following components: comprehensibility, manageability, and meaningfulness. Antonovsky (1987) described people with a strong sense of coherence as those who are able to control the destructive effects of emotions as they cope.

Another coping resource examined in this study was the **sense of hope**. Hope refers to the cognitive understanding of the probability of the occurrence of unwanted events in the future and is related to positive feelings. Hope can be viewed as the interaction between wishes and the estimation of whether these wishes will indeed come true (Staats, 1989).

This study addressed different types of exposure to events that can elicit anxiety among adolescents. **Objective exposure:** refer to geographic proximity to the threat of attack and to damage caused by the missiles. Objective exposure refers to physical exposure to political violence. That exposure includes personal physical injury or injury to family members or friends. **Subjective exposure:** Beyond objective exposure, the critical component that transforms a particular event into a traumatic event is the individual's personal explc tion of the level of latent threat present in the event.

This study examined **emotional reactions** among adolescents who were exposed to missile fire over an extended period of time. The presented research relates to three dimensions that are accepted indicators of psychological stress: psychological distress, state anxiety, and state anger; we evaluated the levels of the reactions of the adolescents in these areas. The research literature describes a number of socio-demographic factors, such as age, gender, and socioeconomic status (SES), as variables that contribute differentially to the emotional responses of adolescents to stressful situations. In light of that literature, socio-demographic variables (age, gender, and SES) were examined in this work.

### Hypotheses and the Research Model

This comparative evaluation was conducted using data collected among adolescents living in communities in southern Israel that border the Gaza Strip, who were exposed to chronic stress without an acute element (i.e., ongoing missile fire), as well as the acute-chronic stress of intensified missile

fire. The goal of this research was to examine the coping resources sense of coherence and sense of hope as variables that might explain emotional reactions (anxiety, anger, and psychological distress) to extended exposure to missile fire. In addition, a moderational model was constructed to differentiate between the stressful situations. This study also examined several socio-demographic variables (gender, age, and SES) as possible explanatory factors for the reactions to stress observed among adolescents exposed to the stressful situations.

Specifically, this work examined six hypotheses. **First hypothesis**: We hypothesized that the contributions of the situational and personal coping resources (i.e., sense of coherence and sense of hope) to reactions to stress would differ for the different types of stress. That is, a moderational model. **Second hypothesis:** We hypothesized that differences would be observed between the different years for the different variables. **Third hypothesis**: We hypothesized that, for the two types of stress, we would observe a negative correlation between senses of coherence and hope, on the one hand, and psychological distress and levels of anxiety and anger, on the other. **Fourth hypothesis:** We hypothesized that, for the two types of stressful situations, we would find a positive correlation between objective and subjective exposure to missile fire, on the one hand, and psychological distress and levels of anxiety and anger, on the other. **Fifth hypothesis:** We hypothesized that we would find that gender, age, and SES each affect sense of coherence, sense of hope and exposure, to both chronic stress and acute-chronic stress. **Sixth hypothesis:** We hypothesized that we would find that gender, age, and SES each affect emotional reactions to both chronic stress and acute-chronic stress.

## Method

This study had a repeat cross-sectional design. Data were collected using anonymous questionnaires that the participants completed themselves. The questionnaires were presented to 398 participants between 2006 and 2009. The questionnaires included demographic questions (gender, age, and SES/parents' level of education), as well as measures of sense of coherence, sense of hope, level of exposure (objective and subjective) and emotional reactions to stress (state anxiety, state anger, and psychological distress).

## Results

The findings of this study point toward a moderational model, in which personal coping resources contribute to effective coping and the differential development of emotional reactions to chronic as opposed to acute-chronic stress. Under conditions of chronic stress, we can observe the contributions of socio-demographic variables and coping resources to effective coping. In contrast, when the stress becomes acute, the situational variables (i.e., objective and subjective exposure) are the significant variables. Congruent with the research hypothesis, examination of the relationships among the study variables revealed that under conditions of chronic stress, there was a significant inverse relationship between sense of coherence and the emotional reactions to stress. As the stressful conditions became more acute, the intensity of the relationship between sense of coherence and the emotional reactions to stress decreased. As expected, we observed significant relationships between objective and subjective exposure, on the one hand, and emotional reactions to stress, on the other. As the situation became more acute, the relationship between the types of exposure and the majority of emotional stress reactions intensified. A review of the differences between the variables over the years of the study revealed that, for the majority of these variables, there were significant differences between the different stressful situations. In the chronic-stress situation (2006), objective exposure was relatively low and an increase in the level of exposure was reported in later years. Similarly and congruent with the research hypothesis, extended exposure to stress was associated with an increase in the reactions to the different stressful situations. A review of the data collected over the years of the study revealed differences in the relationships between the socio-demographic variables (gender, age, and SES) and sense of hope, sense of coherence, and stress-reaction outcomes only in the chronic-stress situation.

## Discussion

The research described in this paper is anchored in the salutogenic approach. The central goal of this research was to expand our knowledge and understanding of different stressful conditions and the relationships between those stressful conditions and emotional reactions among adolescents. The

discussion of the research findings includes a comprehensive treatment of the significance of the differences between the different variables over the years of the study. The discussion pays special attention to the findings that relate to differences between a situation of chronic stress and a situation of chronic stress with an acute element.

The research findings demonstrate differences in reactions to stress and in the contributions of the coping resources under the two different types of stressful conditions over the years of the experiment. These results indicate that coping resources and situational variables (i.e., objective and subjective resources) contribute differently to the explanation of emotional reactions to the different stressful conditions (i.e., chronic stress and chronic stress with an acute element). The results of this study confirm the Hypothesis that under chronic-stress conditions, coping resources account for effective coping and emotional reactions among adolescents. However, in the face of acute stress, the factors that calm the emotional reactions of adolescents are related to the situation and the adolescent's understanding of the situation, as opposed to personal characteristics. When the stressful situation is chronic, its chronic nature leads to habituation and the development of effective resources for coping with the now-familiar situation. However, when the situation is one of acute-chronic stress, the scope and extent of the stressful situation do not allow for habituation and overwhelm the individual's coping resources. This helps explain why the situational factors accounted for a greater part of the explanation of the emotional reactions to acute-chronic stress.

The discussion mentions several limitations that could have influenced the results of this study and their interpretation. These include the fact that this study had a repeat cross-sectional design that did not allow the researcher to know whether or how many of the participants completed the questionnaires once or more than once over the course of the study.

Later in the discussion, several ideas for future research are raised. The discussion chapter ends with practical recommendations based on the research findings.

**Keywords:** chronic stress without an acute element, chronic stress with an acute element, salutogenic approach, objective exposure, subjective exposure, coping resources, sense of coherence, sense of hope, emotional reactions to stress.

נושא העבודה: **תחושת קוהרנטיות ותקווה כמסבירות תגובות לחץ בקרב מתבגרים החשופים לירי טילים: מצב לחץ כרוני לעומת מצב לחץ כרוני-אקוטי.**

שם המגיש: **אלון אדלמן**

שם המנחה/ים: **פרופ' שפרה שגיא, ד"ר ארנה בראון-לבינסון**

## תקציר

**רקע**

המחקר בחן האם וכיצד משאבי התמודדות אישיותיים מסייעים להתמודדות מוצלחת ולבריאותם הנפשית של מתבגרים מתוך השוואה בין שני מצבי לחץ: **מצב לחץ כרוני** (ללא אלמנט אקוטי) ו**מצב לחץ כרוני עם אלמנט אקוטי** של נפילת טילים. המחקר בחן את הקשר בין רמת חשיפה לנפילת טילים, כמו גם משתנים סוציו-דמוגרפיים (כמשתנים בלתי תלויים) לבין תגובות הלחץ: חרדה מצבית, כעס מצבי ומצוקה פסיכולוגית (משתנים תלויים).

בנוסף, בחנו את הקשרים בין משתני החשיפה ומשאבי ההתמודדות אישיותיים (תחושת קוהרנטיות ותקווה) לבין התגובות הרגשיות למצב לחץ (מצוקה פסיכולוגית, חרדה מצבית וכעס מצבי) במצבי הלחץ השונים. לבסוף, נבחן מודל של מיתון שבדק האם משאבי ההתמודדות האישיותיים ומשתנה החשיפה תורמים באופן שונה להסבר ההתמודדות בשני מצבי הלחץ השונים.

המחקר הנוכחי מבחין בין מצב לחץ כרוני - ירי טילים באופן קבוע ומתמשך מרצועת עזה לעבר תושבי יישובים סביב עוטף עזה בדרום, לבין מצב לחץ כרוני עם אלמנט אקוטי - המצב במהלך מבצע עופרת יצוקה בו הגבירו באופן משמעותי את ירי הטילים מרצועת עזה לעבר יישובי עוטף עזה בדרום.

המחקר הנוכחי מתבסס על **הגישה הסלוטוגנית** של אנטונובסקי (Antonovsky, 1979, 1987) לחקר לחץ. המודל הסלוטוגני מדגיש את הכוחות של הפרט להסתגלות/ התאמה מוצלחת ומנסה להסביר מדוע אנשים מצליחים לשמור על מיטביות, בריאות והתמודדות מוצלחת מול חשיפה ללחץ, מתח וקשיים (Antonovsky, 1996).

מושג מרכזי במודל הסלוטוגני הוא '**תחושת קוהרנטיות**' המורכבת ממובנות, נהילות ומשמעותיות. תחושת הקוהרנטיות משקפת את יכולתו של הפרט להבין את האירועים המתרחשים בחייו; היכולת לצפות שהדרישות אשר מעמידים גורמי הלחץ ניתנות לטיפול באמצעות המשאבים העומדים לרשותו; והנטייה לראות את החיים כבעלי משמעות, אשר מספקת את הדחף המוטיבציוני להתמודד עם המציאות.

משאב התמודדות נוסף אשר נבדק במחקר הנוכחי הוא **תחושת התקווה**. התקווה מיוחסת לתפיסה הקוגניטיבית באשר להסתברות התרחשותם של אירועים עתידיים שאנו מייחלים להם, והיא כרוכה ברגשות חיוביים. התקווה מתייחסת הן לראיית התקווה כאינטראקציה של משאלות והן למידת ההערכה כי משאלות אלה אכן יתממשו (Staats, 1989).

במחקר הנוכחי התייחסנו לסוגים שונים של חשיפה לאירועים שעשויים להיות מעוררי חרדה בקרב מתבגרים. **חשיפה אובייקטיבית:** מתייחסת לקרבה אזורית לאיום התקיפה וגם לקרבה לנזק שנגרם בעקבות הטילים במונחים של מרחק גיאוגרפי. החשיפה כוללת בתוכה פגיעה פיזית אישית, או פגיעה בקרובים (בני משפחה וחברים). **חשיפה סובייקטיבית:** מעבר לחשיפה האובייקטיבית, מרכיב מכריע אשר הופך אירוע מסוים לאירוע טראומתי הנו הפרשנות האישית של האדם למידת האיום הטמון באירוע.

המחקר הנוכחי בחן את **התגובות הרגשיות** בקרב מתבגרים שנחשפו לירי טילים במשך תקופת זמן ממושכת. המחקר המוצג מתייחס לשלושה מדדים המקובלים בספרות המחקרית כאינדיקטורים ללחץ פסיכולוגי: מצוקה פסיכולוגית, חרדה מצבית וכעס מצבי, ובוחן את רמת התגובות של המתבגרים במדדים אלו. בספרות המחקרית מתוארים מספר גורמים סוציו-דמוגרפיים כגון גיל, מגדר ורמה סוציו-אקונומית כמשתנים בעלי תרומה דיפרנציאלית על תגובות רגשיות בקרב מתבגרים במצב לחץ. משתנים סוציו-דמוגרפיים אלו (גיל, מגדר ומצב סוציו-אקונומי) נבדקו במחקר המוצג.

**השערות ומודל המחקר**

בדיקה השוואתית זו נערכה על סמך נתונים שנאספו בקרב מתבגרים המתגוררים ביישובי עוטף עזה בדרום הארץ, אשר נחשפו למצב לחץ כרוני ללא אלמנט אקוטי וכן למצב לחץ כרוני-אקוטי של נפילת טילים. מטרת המחקר היא לבדוק את משאבי ההתמודדות, תחושת קוהרנטיות ותחושת תקווה כמשתנים המסבירים תגובות רגשיות (חרדה, כעס ומצוקה פסיכולוגית) נוכח חשיפה מתמשכת לנפילת טילים. בנוסף, נבנה מודל של מיתון אשר הבחין בין מצבי הלחץ. המחקר בדק גם את המשתנים

הסוציו-דמוגרפיים: מגדר, גיל ומצב סוציו-אקונומי כמסבירים פוטנציאליים של תגובות לחץ בקרב המתבגרים החשופים למצב הלחץ.
אופן מפורט יותר, היו שש השערות במחקר: **בהשערה הראשונה** שיערנו כי יימצא הבדל בתרומתם של המשתנה החשיפה והמשאבים האישיותיים בהסבר התגובות הרגשיות ללחץ, בהתאם לסוג מצב הלחץ- מודל מיתון. **בהשערה השנייה** שיערנו כי יימצאו הבדלים בין השנים (2006,2007,2008 ו-2009) במשתני המחקר (משאבים אישיותיים, משתנה החשיפה ותגובות רגשיות ללחץ). **בהשערה השלישית** שיערנו כי יימצאו מתאמים בין המשאבים האישיותיים (תחושת קוהרנטיות ותחושת תקווה) למשתנים התלויים (תגובות רגשיות ללחץ- מצוקה פסיכולוגית, חרדה מצבית וכעס מצבי). **בהשערה הרביעית** שיערנו כי יימצאו מתאמים בין משתני החשיפה (חשיפה אובייקטיבית וסובייקטיבית) לבין המשתנים התלויים (תגובות רגשיות ללחץ- מצוקה פסיכולוגית, חרדה מצבית וכעס מצבי). **בהשערה החמישית** שיערנו כי יימצא קשר בין משתנים סוציו-דמוגרפיים (מגדר, גיל ומצב סוציואקונומי) למשתנים הבלתי תלויים (תחושת קוהרנטיות, תחושת תקווה וחשיפה) מעבר לשנים. **בהשערתנו השישית** שיערנו כי יימצא קשר בין משתנים סוציו-דמוגרפיים (מגדר, גיל ומצב סוציואקונומי) למשתנים התלויים (תגובות רגשיות ללחץ- מצוקה פסיכולוגית, חרדה מצבית וכעס מצבי), מעבר לשנים.

## שיטה

המחקר הנוכחי הנו מחקר רוחב חוזר. הנתונים נאספו באמצעות שאלונים אנונימיים למילוי עצמי. השאלונים הועברו ל-398 נבדקים במהלך השנים 2009- 2006. השאלונים שהועברו לנבדקים כללו נתונים דמוגרפיים (מגדר, גיל ומצב סוציו-אקונומי/ רמת ההשכלה של ההורים), תחושת הקוהרנטיות, תחושת התקווה, מידת החשיפה (אובייקטיבית וסובייקטיבית) ותגובות רגשיות ללחץ (חרדה מצבית, כעס מצבי ומצוקה פסיכולוגית).

## תוצאות

ממצאי המחקר מצביעים על מודל של מיתון, כלומר משאבי ההתמודדות תורמים להתמודדות יעילה ולהפחתת תגובות רגשיות ללחץ באופן שונה במצב לחץ כרוני לעומת במצב לחץ אקוטי. במצב הכרוני ניתן לראות את תרומתם של המשתנים הסוציו-דמוגרפיים ומשאבי ההתמודדות כתורמים להתמודדות יעילה. לעומת זאת, משתני החשיפה הם המשתנים המשמעותיים כשמצב הלחץ הופך לאקוטי.
בחינת הקשרים בין המשתנים במחקר העלתה בהתאם להשערת המחקר קשר הפוך מובהק בין תחושת קוהרנטיות לבין התגובות הרגשיות ללחץ, כך עוצמת הקשר שבין תחושת קוהרנטיות לבין התגובות הרגשיות ללחץ נחלשת. בהתאם למשוער, נמצאו קשרים מובהקים בין חשיפה אובייקטיבית וחשיפה סובייקטיבית לבין התגובות הרגשיות ללחץ. עם זאת, ניתן לראות כי נמצא כי ככל שהמצב הופך לאקוטי יותר, כך מתחזקת עוצמת הקשר בין החשיפה לבין מרבית התגובות הרגשיות ללחץ.
מסקירת ההבדלים בין המשתנים לאורך שנות המחקר עולה כי במרבית משתני המחקר נמצאו הבדלים מובהקים בין המצבים השונים. בהתאם להשערת המחקר, נמצא כי במצב הלחץ הכרוני (שנת 2006) החשיפה האובייקטיבית הייתה הנמוכה ביותר ובהמשך, דווחה עלייה ברמת החשיפה. כמו כן, בהתאם להשערת המחקר, נמצא כי החשיפה למצב לחץ מתמשך הראתה עלייה בתגובות הלחץ השונות.
סקירת ההבדלים במשתנים הסוציו-דמוגרפים השונים (מגדר, גיל ומצב סוציו-אקונומי) לאורך שנות המחקר העלתה הבדלים מובהקים במשתני המחקר

## דיון

המחקר בעבודה זו מעוגן בגישה הסלוטוגנית ומטרתו המרכזית הייתה הרחבת הידע והאבחנה לגבי מצבי הלחץ השונים והקשר שלהם לתגובות רגשיות בקרב מתבגרים. הדיון בממצאי המחקר כולל התייחסות נרחבת למשמעות ההבדלים בין המשתנים השונים לאורך שנות המחקר. באופן מיוחד, מתייחס הדיון לממצאים ביחס להבדלים בין מצבי הלחץ השונים: מצב לחץ כרוני ומצב לחץ כרוני עם אלמנט אקוטי.
ממצאי המחקר מלמדים כי משאבי התמודדות אישיותיים ומשתני החשיפה תורמים באופן שונה להסבר התגובות הרגשיות במצבי הלחץ השונים: מצב כרוני ומצב כרוני עם אלמנט אקוטי. ממצאי המחקר הנוכחי מאששים את ההשערה ומלמדים כי במצבי לחץ כרוניים, התרומה להתמודדות יעילה ולתגובות רגשיות בקרב המתבגרים באה ממקורות אישיותיים. לעומת זאת, במצבי לחץ אקוטיים הגורמים המקלים על התגובות ללחץ קשורים בסיטואציה ובתפיסת הסיטואציה על ידי המתבגרים

יותר מאשר במשאבים האישיותיים. מהמחקר הנוכחי עולה כי מצבי לחץ שונים נבדלים זה מזה בדפוסי ההתמודדות הנדרשים בהם.
הדיון מעלה כמה מגבלות שעשויות להשפיע על ממצאי המחקר ופירושם, ביניהן היותו מחקר רוחב חוזר שאינו מאפשר לחוקר לדעת האם וכמה נבדקים מילאו השאלונים פעם אחת או מספר פעמים במהלך שנות עריכת המחקר.
בהמשך הדיון נסקרות כמה הצעות למחקרים עתידיים. פרק הדיון מסתיים בהמלצות יישומיות הנובעות מתוך מסקנות המחקר.

**מילות מפתח:** מצב לחץ כרוני, מצב לחץ כרוני עם אלמנט אקוטי, הגישה הסלוטוגנית, חשיפה אובייקטיבית, חשיפה סובייקטיבית, משאבי התמודדות, תחושת קוהרנטיות, תחושת תקווה, תגובות רגשיות למצב לחץ.

**Submitted by**: Alon Brill

**Advisors:** Prof. Gabi Ben-Dor, Prof. Oren Sadot, Dr. Yoav Me-Bar

**Title:** Ground Blast Measurements

## Abstract

The present work includes an experimental and theoretical investigation of the propagation of blast waves through homogeneous soil and their interactions with underground structures. The novelty of the present research lies in the performance of under-ground instrumented blast experiments, accompanied by an extensive analysis. The research spans several new fields having to do with the propagation of blast waves through the ground following an explosion, development of an experimental methodology and measurement methodology which overcomes the problem of coupling between the ground and the gauge. The results of the experiments were used for calibrating constitutive relations for numerical analysis which is later used in understanding the phenomenon and for its parametric investigation. The experiments and the analysis shall provide tools for development of a simplified and controlled numerical and experimental method aimed at evaluating the resistance of underground structures in the homogeneous medium.

Measurements of pressures in air following an explosion have been studied extensively, the research work in this subject has begun in the 1940s, and still continues. In the present research it was decided to investigate the possibility of measuring the dynamic impulse of the blast wave by measuring the central deflection of a thin circular metal diaphragm. It was assumed that such diaphragms can be used to determine the impulse acting on a buried structures as well. This assumption was tested experimentally. An analytical model was developed which ties together the central deflection obtained in the diaphragm, the thickness of the diaphragm and the reflected impulse acting upon it. Such a gauge can be used as a passive gauge, or by adding a strain gauge on its back of it as a combined passive and electronic gauge

The mechanical properties of copper, from which the diaphragms are made, have been testes under different strain rates for the purpose of calibrating numerical simulations. The simulations reconstructed and predicted very well the results of the experiments. It was demonstrated and proven that after calibrating the constitutive constants; sand mechanical properties were calibrated using Geological Cap Model MAT025, which gives results that are close to the experimental results.

Instrumented diaphragm gauges had been incorporated in three large scale explosion tests carried out in IDF test site:

- MGI 1, in the summer, August 2009, with a weight equivalent to 82 tons of high explosive.
- MGI 2, in the winter, February 2011, with a weight equivalent to 100 tons of high explosive.

In these experiments, pressure gauges were on the surface at different distances from the locus of the explosion and right below them instrumented diaphragms were installed on concrete cubes in order to measure the loads acting upon buried structures in two underground modes (roof and side) and at different distances from the charge.

In addition, during January 2008 a series of tests "Hashmonaim 4" was conducted by the IDF homeland command. In these tests hardened structural elements integrated in a three-story building built especially for this series of tests were investigated. These elements were tested against explosion of hemispherical TNT charges initiated at different distances from the structure. During the construction of the structure dedicated housings for the measurement diaphragms were prepared under the ground surface in the foundations of the structure. In the tests the pressure developing on the structure above the ground, the final deflection of the diaphragms and their strain were measured, in order to find the loads developing under these conditions on the foundations of the structure underground, at a depth of about 45 cm.

In summary, an experimental and theoretical investigation of the propagation of blast waves in homogeneous dry sand and their interaction with underground structures was carried out. As part of the investigation, instrumented explosion tests were carried out, with underground measurements accompanied by extensive simulations. The research spanned several new fields having to do with the propagation of blast waves through the ground following an explosion. Testing methods and measurement methods were developed which overcome the problem of coupling between the ground and the gauge. The results of the experiments were used for calibrating constitutive relations for numerical analysis, which was used to understand the phenomenon and for investigating it parametrically.

These experiments and analyses provide simplified and controlled tools for investigating the interaction of explosion loads and underground structures.

**נושא העבודה:** מדידת גלי הדף בקרקע

**שם המגיש:** אלון בריל

**שמות המנחים:** פרופ׳ גבי בן-דור, פרופ׳ אורן שדות, דר׳ יואב מי-בר

**<u>תקציר העבודה</u>**

עבודה זו מכילה חקירה ניסויית ועיונית של התקדמות גלי הדף בקרקע הומוגנית והאינטראקציה שלהם עם מבנים תת-קרקעיים. החדשנות שבמחקר זה טמונה בביצוע ניסויי פיצוץ עם מדידות תת-קרקעיות המלווים באנליזה מקיפה. המחקר מתפרש על פני מספר תחומים חדשים הקשורים במעבר גלי הלם בקרקע הנוצרים בעקבות פיצוץ, פיתוח שיטת ניסוי ושיטת מדידה שמתגברת על בעיית הצימוד בין הקרקע למדיד. תוצאות הניסויים שימשו לכיול קשר קונסטיטוטיבי לאנליזה נומרית שתשמש להבנת התופעה וחקירה פרמטרית שלה. הניסויים והאנליזה יספקו כלים לפיתוח שיטה נומרית וניסויית מפושטת ומבוקרת בכדי להעריך את עמידותם של מבנים תת-קרקעיים בתווך הומוגני בפני גלי הדף.

מדידת לחצים המתפתחים באוויר בעקבות פיצוץ נחקרה רבות, העבודות המחקריות בנושא התחילו בשנות הארבעים ועדין נמשכות. במחקר הנוכחי הוחלט לחקור את האפשרות למדידת האימפולס הדינאמי על ידי מדידת השקיעה המרכזית של דיאפרגמה מתכתית עגולה ודקה. נחקרה ההתנהגות הדינאמית של דיאפרגמות עשויות נחושת בעוביי דופן שונים תחת עומסי הדף באוויר. כמו כן, פותח מודל אנליטי הקושר בין השקיעה המרכזית המתקבלת בדיאפרגמה, עובי הדיאפרגמה והאימפולס המוחזר הפועל עליה. המדיד יכול לשמש כמדיד פסיבי או בהוספת מדיד עיבור בגבו כמדיד משולב פסיבי ואלקטרוני.

התכונות המכאניות של הנחושת ממנה עשויה הדיאפרגמה נבחנו תחת קצבי עיבור שונים לצורך כיול סימולציות נומריות. הסימולציות שחזרו וחזו באופן טוב את תוצאות הניסויים. תואר תהליך הכולל ניסויים וחישובים נומריים לכיול התכונות המכאניות של חול. פרמטרי החול הוזנו וכוילו במודל נומרי בתוכנת Ls-Dyna בעזרת המודל הקונסטיטוטיבי Geological Cap Model MAT025 ותוצאות החישובים הנומריים הושוו לתוצאות ניסויי לחיצה חד-צירייים ותלת-צירייים. הוכח והוצג כי מודל Geological Cap Model MAT025, לאחר כיול הקבועים הקונסטיטוטיביים נותן תוצאות קרובות לתוצאות הניסויים.

נבדקו והורחבו שיטות המדידה של הדף באוויר למדידה מתחת לפני החול. זאת, תוך כדי חקירה ניסויית ועיונית של התקדמות גלי הדף בקרקע והאינטראקציה שלהם עם מבנים תת-קרקעיים. כיול המודל האמפירי לחישוב אימפולס על פי שקיעה סופית של הדיאפרגמה באוויר החופשי הורחב למדידה מתחת לפני החול. לצורך כך בוצעה סידרה של סימולציות נומריות במגוון עוביי חול, עוביי דיאפרגמות ומשקלי מטען שונים. בנוסף לניסויי פיצוץ ממוכשרים בזירה בוצעו שני ניסויי פיצוץ גדולים בשדה ניסויים של צה״ל:

- מג״י 1, באוגוסט 2009, חנ״מ במשקל שווה ערך ל- 82 טון חנ״מ
- מג״י 2, בפברואר 2011, חנ״מ במשקל שווה ערך ל- 100 טון חנ״מ

בניסויים הוצבו מדידי לחץ על פני הקרקע במרחקים שונים ממוקד הפיצוץ ובכדי למדוד את העומסים הפועלים על מבנים טמונים (גג ודופן) במספר מרחקים מהמטען, הוצבו מתחתם מדידי דיאפרגמה ממוכשרים, על קוביות בטון.

בנוסף, במהלך ינואר 2008 בוצעה סדרת ניסויי "חשמונאים 4" בהובלת צה"ל, פיקוד העורף. בניסויים אלה נבחנו אלמנטים מבניים ממוגנים ששולבו בבניין בן 3 קומות שנבנה במיוחד לצורך סדרת ניסוי זו. אלמנטים אלה נבחנו אל מול פיצוץ מטעני TNT חצי כדורים שיוזמו במרחקים שונים מהמבנה. במהלך בניית המבנה הוכנו בעומק 45 ס"מ מתחת לפני הקרקע ביסודות המבנה בתים ייעודיים לדיאפרגמות מדידה.

בניסויים נמדדו הלחץ הפועל על המבנה מעל פני הקרקע, שקיעת הדיאפרגמות הסופית והמעוות שלהן במטרה לעמוד על העומסים המתפתחים בתנאים אלו על יסודות המבנה מתחת לפני הקרקע.

לסיכום, בוצעה חקירה ניסויית ועיונית של התקדמות גלי הדף בקרקע הומוגנית והאינטראקציה שלהם עם מבנים תת-קרקעיים. במסגרת המחקר בוצעו ניסויי פיצוץ תת-קרקעיים ממוכשרים ומדודים אשר לוו באנליזות מקיפות. המחקר התפרש על פני מספר תחומים חדשים הקשורים במעבר גלי הדף בקרקע הנוצרים בעקבות פיצוץ, פותחו שיטות ניסוי ושיטת מדידה שמתגברת על בעיית הצימוד בין הקרקע למדיד. תוצאות הניסויים שימשו לכיול קשרים קונסטיטוטיביים לאנליזה נומרית שימשה להבנת התופעה וחקירה פרמטרית שלה.

ניסויים ואנליזות אלה מאפשרים להעריך את העומסים הפועלים על מבנים תת-קרקעיים ולשפר את תכנונם ועמידותם.

# Distributed Search by Agents with Personal Preferences

**Alon Grubshtein**
**Department of Computer Science**
**Ben Gurion University of the Negev**

Distributed Constraint Reasoning (DCR) is a well-established framework often applied to Multi Agent Systems (MAS). The framework allows for a concise and detailed representation of many real world problems over which numerous algorithms may be applied.

The DCR framework is formally defined by a set of agents, variables, value domains, and constraints. Each DCR variable is controlled by a single agent and can take on value assignments from a finite set that comprise its domain. The outcomes of different variable – value combinations, are specified by the problem's constraints that map joint actions to local outcomes, or costs.

The present dissertation focuses on the application of DCR models to distributed multi agents problems where the agents have private and personal preferences over outcomes. That is, each agent associates a private cost to the outcomes of its action and the action taken by the agents constrained with it. In these problems, it is assumed that agents are unwilling to or incapable of sharing their entire personal preference structure despite their otherwise cooperative nature.

The work includes three parts. The first deals with the representation of MAS problems where agents are cooperative but have personal and private preferences. The second part re-examines the agents' joint and personal objectives and proposes different solution concepts to such MAS. The last part, discusses interaction models where agents cooperate with one another to a limited extent. In these partial

cooperation models the agents avoid solutions that incur costs greater than some personal threshold.

**Part 1 – Representation**

Distributed Constraint Reasoning primarily addresses two problem classes – the satisfaction problem (DCSPs) and the optimization problem (DCOPs). The two problem types are often used to represent and solve multi agent problems.

The first part of this work surveys existing models and different formulation of MAS problems where agents are cooperative on the one hand, but have personal preferences on the other. It discusses the shortcomings of existing formulations and presents a new *asymmetric* constraints model, the Asymmetric Distributed Constraint Problem (ADCOP).

**Part 2 – Personal preferences and cooperative solution concepts**

The second part of this work focuses on the implications of personal preferences on the optimization objective of agents. It explores different solution concepts for problems where agents are cooperative but have personal preferences.

It begins by introducing Asynchronous Nash backTracking (ANT) – a distributed constraint algorithm for ADCOPs that is capable of finding approximate stable solutions. The ANT algorithm is built upon the Asynchronous Back Tracking (ABT) algorithm and its extension for the Partially Known Constraint Model.

ANT adopts an economic interpretation to MAS problems and is guaranteed to find an approximate stable solution where agents cannot gain more than a pre-defined value by deviating from ANT's proposed solution. Another important aspect of ANT is that it does not require any specific knowledge of the problem other than that provided by others throughout its execution.

Although Nash Equilibrium is the de facto solution concept of game theory it has also been subject to much criticism over the years. Its shortcomings provide a strong motivation for exploring other solution concepts that are more adequate to the problems of cooperative search by agents with personal preferences.

The Cost of Cooperation (CoC) that is presented next is one such approach, attempting to leverage the cooperative nature of agents. The approach attempts to quantify the agents' perceived degradation from a cooperative solution, with respect

to the quality of their worst equilibrium outcome. Finding solutions where all agents have non-positive CoC enables agents to direct their search towards outcomes that improve the overall gain without lowering personal gains below the equilibrium outcome.

**Part 3 – Partial Cooperation**

The last part of this dissertation examines modes of partial cooperation. Specifically, it attempts to refine the models which leverage the agents' cooperation to improve upon the stable solutions. Based on the difference between the agents' end gain and the agents' initial gain, three cooperation classes are defined: Non Cooperative, Guaranteed Personal Benefit and λ-cooperation.

The models enable agents to specify their levels of trust in others and define the limits of their cooperation based on it. Furthermore, they enable one to capture real life situations where agents' actions benefit the entire agent population but also themselves (e.g., a factory where the agents gain depend on its success but none are willing to work for more than five shifts in a week).

Finally, the last chapter in this dissertation re-examines massive multi agent settings where complete search algorithms such as Sync. Branch and Bound, are inapplicable and local search algorithms are commonly employed.

The simple, short sighted view, agents are assumed to possess in local search settings, enables one to search for high quality solutions in large scale problems. However, due to the agents local mode of operations providing a gain guarantee in the partial cooperation mode of operation becomes non trivial.

Two approaches to solve this problem are presented and evaluated. In the first, an anytime mechanism which uses the messaging infrastructure of the algorithms is used. This mechanism can be combined with any local search algorithm and still guarantee that the end result maintains the partial cooperation gain guarantees. In the second, a local search algorithm is devised so that at no point the models' guarantees are breached.

# חיפוש מבוזר באמצעות סוכנים בעלי העדפות אישיות

**אלון גרובשטיין**

**המחלקה למדעי המחשב**

**אוניברסיטת בן גוריון בנגב**

**מנחה: פרופ' אמנון מייזלס**

חיפוש מבוזר בבעיות אילוצים (Distributed Constraint Reasoning) הינו תחום מחקר מבוסס המשמש לעיתים קרובות בפתרון בעיות מרובות סוכנים (Multi Agent Systems). תחום מחקר זה מתמקד בתשתית המתמטית והאלגוריתמית המאפשרת ייצוג מדוקדק של בעיות מציאותיות ופתירתן.

בעיית אילוצים מבוזרת מוגדרת בצורה פורמאלית באמצעות קבוצת סוכנים, משתנים, ערכים ואילוצים. כל משתנה מוחזק על ידי סוכן יחיד האחראי להציב לו ערך מבין קבוצת ערכים מוגדרת (השמה). התוצר המתקבל משילוב מספר זוגות של משתנים וערכים מוכתב על ידי אילוצים. אלו ממפים השמות משותפות למספרים המייצגים את עלותן.

העבודה הנוכחית מתמקדת ביישומים של מודל האילוצים המבוזרים לבעיות מרובות סוכנים בעלי העדפות אישיות ופרטיות. בבעיות אלו, לכל סוכן ישנן העדפות אישיות על ההשמות המשותפות לו ולכל שכניו המתבטאות במחיר אישי הידוע רק לסוכן. כלומר, במקרה של שני סוכנים, עלות השמה משותפת עבור כל אחד משני הסוכנים הינה אישית, ואינה מושפעת מהעלות עבור המשתתף השני באילוץ. חשוב לציין שההנחה המקובלת לבעיות אלו גורסת שלמרות שהסוכנים משתפי פעולה מטבעם, הם אינם מסוגלים או אינם מעוניינים בשיתוף מלא של מבנה ההעדפות האישי שלהם עם שכניהם.

ניתן לחלק עבודה זו לשלושה חלקים. החלק הראשון דן בייצוג בעיות מרובות סוכנים בהם הסוכנים משתפים פעולה מחד אך בעלי העדפות אישיות ופרטיות מאידך. בחלקה השני של העבודה, נבחנת מחדש ההנחה הבסיסית המגדירה את פונקציית המטרה המשותפת לכלל הסוכנים. מספר חלופות לגישות הקיימות המניחות שיתוף פעולה מלא או תחרותיות מוחלטת מוצגות בחלק זה. לבסוף, החלק האחרון מציג מודלים בהם הסוכנים משתפים פעולה בצורה חלקית בלבד. במקרים אלו הסוכנים מנסים להימנע מפתרונות העלולים להגדיל את המחיר האישי המוטל על סוכן (לחליפין, אינן רצויות מבחינתו) מעבר לרף אישי הנקבע על ידי כל סוכן בנפרד.

**חלק ראשון – ייצוג בעיות מרובות סוכנים משתפי פעולה ובעלי העדפות אישיות**

אלגוריתם לפתרון בעיית אילוצים מבוזרת מתאר פרוטוקול התקשרות של סוכנים ברשת המאפשר מציאת השמה משותפת בעלה תכונה רצויה. על מנת להפעיל אלגוריתם שכזה, ראשית יש לתאר את הבעיה בעזרת מודל אילוצים מבוזר. הסוכנים צריכים להיות מוגדרים כישויות חישוב עצמאיות ומשתני ההחלטה שלהם והערכים האפשריים לכל משתנה צריכים להיות מתוארים בפרוטרוט. אילוצים המתארים את ההשפעה ההדדית של הסוכנים אחד על השני משלימים את המודל.

החלק הראשון בעבודה זו סוקר מודלים קיימים לייצוג בעיות מרובות סוכנים באמצעות מודלים שונים של אילוצים מבוזרים. הסוכנים משתפים פעולה אחד עם השני ועוקבים אחר הפרוטוקול מבלי לשנותו, וזאת למרות ההעדפות האישיות של כל אחד מהם. בסקירה זו נידונים החסרונות של המודלים הקיימים ומבנה חדש של אילוצים א-סימטריים (Asymmetric Distributed Constrain Optimization Problem), מוצג. מודל זה מכליל את המודלים הקיימים באמצעות אילוצים הממפים השמות משותפת לווקטור של ערכים. אלו מייצגים את ההעדפות של כל סוכן בנפרד ומאפשרות לו להעריך את איכות ההשמה המשותפת לו ולאוסף הסוכנים הבאים איתו במגע.

בבעיות מציאותיות רבות בהן נעשה שימוש באילוצים א-סימטריים לא ניתן להפעיל אלגוריתמי חיפוש שלמים של אילוצים מבוזרים. עם זאת, עדיין ניתן להפעיל אלגוריתמי חיפוש מקומיים שאינם שלמים (Local Search Algorithms), בהם כל סוכן מבצע אוסף פעולות פשוטות בכל רגע על סמך המידע הזמין לו. ההשלכות של הפעלת אלגוריתמי חיפוש כאלו על בעיות אילוצים א-סימטריות נידונות בהרחבה וכמו כן ניתנות מספר דוגמאות בהן לא נשמרות חלק מהתכונות הפורמליות של האלגוריתמים.

**חלק שני – העדפות אישיות ופתרונות שיתופיים אפשריים**

חלקה השני של עבודה זו מתמקד בהשלכות של ההעדפות האישיות של הסוכנים על תהליך האופטימיזציה המבוזר. חלק זה מתמקד במציאת חלופות לפונקציית המטרה המשותפת לכלל הסוכנים עבור בעיות בהן סוכנים בעלי העדפות אישיות משתפים פעולה.

ראשית מוצג אלגוריתם Asynchronous Nash Backtracking (ANT). זהו אלגוריתם לפתרון בעיות אילוצים א-סימטריות המסוגל למצוא פתרונות המקרבים שיווי משקל של נאש (Nash Equilibrium – NE). האלגוריתם בנוי על בסיס אלגוריתם Asynchronous BackTracking (ABT) ואלגוריתם ABT-1ph שהוצג עבור מודל של אילוצים ידועים חלקית (Partially Known Constraints).

ניתן לומר שאלגוריתם ANT מאמץ גישה כלכלית לפתרון בעיות מרובות סוכנים. האלגוריתם מסוגל למצוא פתרונות יציבים בקירוב כך שלא יתכן מצב שבו סוכן יחליט לסטות מהפתרון המוצע על ידי האלגוריתם ולהרוויח מכך יותר מאשר ערך קבוע הניתן להגדרה לפני ריצת האלגוריתם. בנוסף, חשוב לציין כי הסוכנים המפעילים את האלגוריתם לא נדרשים למידע רב ויכולים להסתפק רק במידע העובר במערכת במהלך ריצת האלגוריתם.

שיווי משקל נאש הינו רעיון בסיסי בתורת המשחקים ונעשה בו שימוש רב בתחומים מגוונים. אף על פי כן, בשנים האחרונות גוברת הביקורת על השימוש שנעשה בו במסגרות שונות. במקרה של בעיות בהן הסוכנים מתאמים מהלכים ומשתפים פעולה זה עם זה ניתן לחשוב על אלטרנטיבות הולמות יותר.

מחיר שיתוף הפעולה (the Cost of Cooperation (CoC)) מנסה לתת חלופה שכזו ולמנף את האופי השיתופי של הסוכנים. בגישה זו נעשה ניסיון להעריך את הירידה באיכות הפתרון בעת מעבר מחיפוש אחר מטרה אישית (קרי שיווי משקל) לחיפוש שיתופי. כלומר, ההפסד של סוכן הנובע מהסכמתו לשיתוף פעולה עם כל יתר הסוכנים. באמצעות מדד זה ניתן לכוון את תהליך החיפוש עד שימצא פתרון בו מחיר שיתוף הפעולה אינו חיובי עבור אף אחד מן הסוכנים. במצב שכזה, *כל הסוכנים מרוויחים* משיתוף הפעולה (ביחס לרווח הצפוי להם במצב שיווי משקל).

גישה זו מוצגת תחילה על בעיות תיאום יומנים (Meeting Scheduling Problems) מופשטות.

בבעיות אלו מוצג ניתוח של מספר תרחישים אפשרי עבור מספר מצומצם של סוכנים ואפשרויות תיאום. בהמשך, מוקדש פרק 6 להפעלת הגישה על משפחה של בעיות ידועות מתחום הכלכלה בהם סוכנים באים במגע רק עם שכניהם הקרובים.

עבור בעיות אלו, מוצג תיאור מלא של בעיות אילוצים א-סימטרית שפתרונן מתאים למצב בו מחיר שיתוף הפעולה אינו חיובי עבור כל הסוכנים. זאת אומרת, מוכח כי הפתרון המיטבי לבעיה הא-סימטרית הינו פתרון בו מחיר שיתוף הפעולה עבור כלל הסוכנים אינו חיובי. יתרה מכך, מוכח גם כי הפתרון המיטבי לבעיה הא-סימטרית הינו פתרון המאפשר למספר הגדול ביותר של סוכנים למצות את העדפותיהם תוך שאף סוכן לא מסתכן בהפסד בהשוואה לפתרון שיווי המשקל.

**חלק שלישי – שיתוף פעולה חלקי**

החלק האחרון של עבודה זו בוחן מצבים בהם הסוכנים משתפים פעולה באופן חלקי בלבד. שלושה מודלים המבוססים על ההפרשים בתועלות האישיות של כל סוכן בתחילת החיפוש ובסיומו מובאים. המודל הראשון הינו מודל של העדר שיתוף פעולה (Non Cooperative). השני הינו מודל המבטיח תועלת אישית מינימלית (Guaranteed Personal Benefit), והשלישי מגדיר שיתוף פעולה תלוי פרמטר (λ-cooperation).

מודלים אלו מאפשרים לסוכנים לציין את המידה בה הם סומכים על סוכנים אחרים במערכת ובכך להגביל את שיתוף הפעולה על סמך מדד זה. בנוסף, באמצעות מודלים אלו ניתן לתאר מצבים מציאותיים בהם פעולותיהם של הסוכנים מיטיבות עם כלל המערכת אך יכולות להיות בעלות השפעה רבה על מצבו של כל סוכן (לדוגמא סוכנים המייצגים עובדים במפעל. הצלחת המפעל הינה מטרה כללית שהשפעתה על הסוכנים ברורה. עם זאת, אין בכך בכדי לרמוז שחלק מהסוכנים יסכימו לעבוד במספר משמרות ברציפות לשם השגת המטרה וההחלטה המשותפת לכלל הסוכנים איננה מובנת מאליה).

לאחר הצגת המודלים, הקשר בינם ובין תהליך החיפוש המבוזר ומרחב החיפוש של הבעיה נבדק.

מוצגות שלוש גרסאות לאלגוריתם סינכרוני לחיתוך והסתעפות (Synchronous Branch and Bound) הנבדלות זו מזו על פי היכולת הבסיסית של כל סוכן לדחות פתרונות חלקיים המוצעים לו. מרחב החיפוש הנפרש נבחן באמצעות הפעלת גרסאות אלו של אלגוריתם החיפוש על מקבץ של בעיות סינטטיות.

לבסוף, הפרק האחרון שב ובודק בעיות מרובות סוכנים בהם לא ניתן להפעיל אלגוריתם חיפוש שלם כמו אלגוריתם החיתוך וההסתעפות הסינכרוני. בבעיות אלו ניתן להשתמש באלגוריתמי חיפוש מקומי המסוגלים למצוא פתרון איכותי אך לא מיטבי. חמור מכך, היכולות המוגבלות של סוכנים לקבל תמונה מלאה על כלל המערכת מקשות על מתן הערובות הנדרשות לסוכנים במודלים של שיתוף חלקי.

שתי גישות לפתרון בעיה זו מוצעות. בגישה הראשונה נעשה שימוש במנגנון "כל-רגע" (Any-Time) לאלגוריתמי חיפוש מקומי. מנגנון שכזה מבטיח לשמר את הפתרון הטוב ביותר שנמצא עד כה באמצעות שימוש בהודעות העוברות במערכת ממילא. שינוי המנגנון מאפשר הפעלת כל אלגוריתם חיפוש מקומי מבלי לחשוש מכך שבסיומם מצב הסוכן יוגדר כלא תקין בשל פקיעת הערבות. בגישה השנייה מוצע אלגוריתם חיפוש מקומי המסוגל לשמר את הערבות הנדרשת למודל בכל רגע נתון ועל כן הוא אינו דורש מנגנונים נוספים.

***נושא העבודה:*** *שיטות $H_\infty$ בבקרה לא לינארית*

***הם המגיש:*** *אלון קפואה*

***שם הלנחה:*** *פרופ' נדב ברמן ז'ל, ד'ר אמיר שפירא*


**תקציר**

מחקר זה עוסק בתחום של בקרה לא ליניארית בגישת $H_\infty$ עבור מערכות פולינומיאליותי מישת בקרת ה-$H_\infty$ עוסקת במזעור השפעת הפרעות ואי ודאות של המערכת מה שהופך בקרה זו לבקרה מאוד רובסטית. מאחר וכמעט כל המערכות הפיסיקליות הקיימות בעולמנו הנן לא ליניאריות עולה הצורך לפתח חוק בקרה רובסטי עבור מערכות לא לינ ווויותה אך הבעיה המרכזית העולה מתוך פתרון בעיית ה-$H_\infty$ הלא ליניארית הנו מציאת פונ ייית ליאפונוב אשר תהייה חיגבית לתקיים את משוואת המילטון ה'אקובי. לכן, נהוג לבחור פונקציה רימועית מסדר שני אשר עונה על אדרישה הראשונה אך לא ת ייד אותה הפונקציה עונה על הדרישה השנייה. לכן, איום לא תמיד ניתן למצוא פתרון לבעיית ה-$H_\infty$ הלא ליניארית.

במחקר זה אצע מכפים ככתח אלכככיתמעם אשר יעבכב כככעען בעיפפ ה- $H_\infty$ הלא לנניארימ עבור פונקצננת ליאפונוב כשהן לא מסדר שני בהכרח. בכך, מצד אחל למצוא פתרון עבור בעיית ה- $H_\infty$, ומצד שני לאפשר פתרון רובסטי יותר עבור בעיית בקרה זו. פתרון זה יאפשר, בחלק מן טמקרים, מזעור נוסף של השפעת ההפרעות על המערכת. בכך, לנסות ולתת כענהכשמם יותר למציאת פתרון בעיית בקרת ה-$H_\infty$ ילא הליניאריתם במחקר זה אטט מטפלים בבעיית משוב המצב, כאשר קיימת אי ודאות בפרמללים וכן במודל הדינמי. כמו סן, פיתוח אלגוריתמים לפתרון בעיית המסנן הלא לינארי בגישת ה- $H_\infty$, קקק גם הוא מתחשב באיסססס המיוחסע לפרמטרים וכן במודל ססינמי. בנוסף אנו מציגים אלגורללמים לפתרון בעיית משוב היציאה, כאשר קיימת אי ודאות החסומה בנורמה. לבסוף אנו מממשים חלק מהאלגוריתמים עבור בעיית הייצוב והבקרה של לוין.

**Topic:** Nonlinear $H_\infty$ control methods

**Name of author:** Alon Capua

**Name of supervisors:** Prof. Nadav Berman, Dr. Amir Shapiro

## Abstract

This thesis studies the nonlinear robust control and filter problems for continuous time nonlinear systems with polynomial vector fields. Several novel approaches are proposed to overcome the non-convex nature and numerical difficulty of robust nonlinear system design. Several design problems are addressed, including H∞ synthesis and state-feedback, the H∞ filter problem and the H∞ dynamic output-feedback design. These designs are based on convex optimization and in particular on the new sum of squares programming technique. Sufficient conditions guaranteeing the existence of robust nonlinear controllers and filters are formulated as sum of squares based optimization problems. The Sum of Squares (SOS) programming techniques are applied to obtain computationally tractable solutions. The robust nonlinear controllers and filters obtained by the approaches proposed in this thesis guarantee the closed-loop stability, robustness and H∞ performance of polynomial nonlinear systems with structured and unstructured uncertainties. The non-convex nonlinear robust design problems are transformed and reformulated into convex optimization problems, and computationally tractable solutions are obtained via semidefinite programming. The main contribution of this work is the introduction of a solution, via State Dependent Linear Matrix Inequalities (SDLMI) methods, to the robust H∞ filter and robust H∞ dynamic output-feedback problem for nonlinear polynomial systems. For illustrative purposes, the algorithms are applied to a spacecraft attitude control problem.

# The Paradox of Simplicity: Effects of Perceived User Interface Simplicity on Evaluation, Preference and Choice of Interactive Systems

By: Eleanor Eytam
Supervisors: Prof. Noam Tractinsky Prof. Oded Lowengart

## Abstract

As technology advances, it becomes easier to add more functionality to products. Software and hardware solutions enable simple designs to be made more functional, while automation simplifies complex processes. The challenge that manufacturers and designers of interactive systems still face is in understanding what it is that people want. Human Computer Interaction experts suggest that people prefer simplicity. They say that simple designs help people achieve their goal efficiently and effectively because they are clear, and because they filter out the unnecessary features from those that are needed. Still, anecdotal evidence suggests that complex designs sell better. This research is aimed at understanding this *Paradox of Simplicity*: while simplicity supposedly enhances performance and helps people achieve their goals, there is considerable evidence that many people prefer complex designs.

Four possible resolutions are suggested to aid understanding of the paradox. The first argues that "simplicity," when associated with interactive systems is an ambiguous term. From a structural viewpoint, a small number of controls signals ease of use and high functionality through automation. From a system behaviour viewpoint, multiple controls can signal both high functionality and high usability (because each control is mapped to one feature). The second possible resolution suggests that there is a trade-off between usability and functionality, and that users weigh functionality as a more important attribute than usability. The third possible resolution suggests that the paradox may be resolved by the moderating effect of role (i.e., whether the person involved is in the capacity of a user or of a purchaser). The fourth possible resolution suggests that the paradox may be resolved by the effect of individual differences.

We analysed the perception of designs of interactive systems according to instrumental and hedonic attributes. The model presented in this research states that preference and choice are determined by the product of the importance of hedonic and

instrumental system attributes and how they are perceived, and that the importance of the attributes is moderated by role and individual differences.

In order to identify constructs of the model explaining the paradox of simplicity, and in order to test the first resolution of the paradox, we conducted a qualitative pilot study. Sixteen people were interviewed about their attitudes and preferences regarding simple/complex design attributes. These interviews served as a basis for understanding how simplicity or complexity of designs is perceived. The data analysis was based on the qualitative methodology of grounded theory (Strauss and Corbin, 1990) and helped constructing the research model. Subsequently, we conducted a series of pilot studies to construct and validate research tools to be used in three studies.

The three studies examined the other resolutions to the productivity paradox by testing the model's hypotheses. In Study 1 we tested the second resolution of the paradox of simplicity, suggesting there is a trade-off between usability and functionality. The results reveal that participants rate functionality as high for complex designs but low for simple designs. In simple designs they rate usability as high and functionality as low. These findings are in line with previous finding reported in the literature.

In Study 2 we tested H2 to examine the third resolution to the paradox of simplicity, which states that in their role as users, people are mostly driven by utilitarian motivations. In their role as consumers, people are mostly driven by hedonic motivations. Results revealed a more complicated reality: although users relate to usability and functionality as important attributes in some cases, they consistently relied on hedonic attributes to rate their preferences. When the design is complex, users and consumers relate to usability as important. Differences between users and consumers were evident in simple and medium designs. At these levels of complexity users and consumers had different predictors explaining their preference. While users relied more on functionality, consumers relied more on usability. Still, both groups relied consistently on the hedonic aspects of the system's interface. Segmentation to demographic variables (age and gender) only slightly changed this trend. When segmented to age groups, participants over the age of thirty-one in the role of users, judging simple designs, relied solely on functionality, while participants in the same cohort in the role of consumers relied solely on usability. Still, in all other groups,

including men, women, and young participants under the age of twenty six, the hedonic attribute was a strong and often the sole predictor for preference variance.

In Study 3 we tested H3, which followed the fourth resolution to the paradox of simplicity, which suggested that individual differences moderate preference and choice. Segmenting participants to demographic variables (age and gender) and to individual differences (e.g., Personal Innovativeness in the Domain of IT, Centrality of Visual Product Aesthetics, Computer Self-Efficacy, Social Comparison Orientation, and Maximization) influenced considerations given by respondents in rating their preference of different designs. People with high scores on the Social Comparison Orientation scale rated functionality and the hedonic attribute significantly higher than people with low scores. Maximizers rated all design attributes as significantly higher than non-maximizers (i.e., satisfiers). Predictors of preference in the two groups were slightly different, especially in simple and mid-level complexity designs.

Finally, the contribution of this work lies within its analysis of how the simple to complex continuum of interface design communicates information regarding system attributes, which in turn influence preference and choice. A major determinant of simplicity or complexity is the number of controls the design presents. A small number of controls is perceived as simple. A large number of controls is perceived as complex. The simplicity or complexity of the design serves as a cue for concluding system usability, functionality, aesthetics, and symbolism, which in turn serve as predictors of system preference and choice. Simple interfaces are perceived as more usable than complex interfaces. Complex interfaces are perceived as more functional than simple interfaces. Medium interfaces are perceived as being slightly more aesthetic than both simple and complex designs, and with having a slightly greater symbolic value. Preference is determined based on the importance of these attributes and is moderated by role and individual characteristics.

*Key words: Simplicity, complexity, human-computer interaction, interface design, usability, functionality, aesthetics, symbolism, preference, choice, individual differences.*

# פרדוקס הפשטות: השפעת הפשטות הנתפסת של מנשק המשתמש על הערכה, העדפה ובחירה של מערכות אינטראקטיביות

**שם: אלינור איתם**
**מנחים: פרופ׳ נעם טרקטינסקי , פרופ׳ עודד לוונגרט**

## תקציר

עם התקדמות הטכנולוגיה נעשה קל יותר להוסיף פונקציונליות למוצרים. פתרונות חומרה ותוכנה מאפשרים להוסיף יותר פונקציות למוצרים פשוטים ואילו אוטומציה מאפשרת להפוך תהליכים מורכבים לפשוטים. האתגר מולו ניצבים כעת מעצבים ויצרני מערכות אינטראקטיביות הינו בהבנת העדפותיהם של קהל המשתמשים. מומחי אינטראקציית אדם – מחשב טוענים כי אנשים מעדיפים מנשקים פשוטים. עיצוב פשוט, לגרסתם, מסייע לאנשים להשיג את מטרותיהם בעזרת המערכת בדרך המהירה ביותר ומבלי לעשות טעויות. מערכות פשוטות הן ברורות ונהירות משום שהן מסננות פונקציות מיותרות מהמערכת ומותירות רק את אלה הנדרשות להשלמת המשימה לשמה נועדה המערכת. למרות זאת ראיות אנקדוטיות מצביעות על כך שעיצובים מורכבים נמכרים טוב יותר. עבודת המחקר הנוכחית מתעמקת בהבנת *פרדוקס הפשטות* - בעוד מערכות פשוטות לכאורה מסייעות לאנשים להשיג את מטרותיהם, אנשים מעדיפים לבחור במערכות מורכבות.

ארבעה פתרונות מוצעים להסבר פרדוקס הפשטות. הפתרון הראשון טוען כי מערכת אינטראקטיבית פשוטה הינה מושג בעל משמעות כפולה. כאשר מנתחים את העצוב מנקודת מבט מבנית, מספר מועט של פקדים מסמן נוחות שימוש ופונקציונליות המושגת באמצעות אוטומציה. כאשר מנתחים את המערכת מבחינת אופן הפעלתה, מערכת מרובת פקדים היא נוחה לשימוש ובעלת פונקציונליות גבוהה (משום שכל פקד ממופה לפונקציה אחת). הפתרון השני לפרדוקס מתבסס על יחסי הגומלין בין שימושיות לפונקציונליות וכי משתמשים מייחסים יותר חשיבות לפונקציונליות מאשר לשימושיות. הפתרון השלישי והרביעי טוענים כי הפרדוקס נוצר בשל השפעה ממתנת של תפקיד הבוחר (כלומר, האם הוא בתפקיד משתמש או צרכן) ותכונותיו.

אנו מנתחים את תפיסת מערכות אינטראקטיביות על פי תכונות אינסטרומנטליות והדוניות. המודל המוצג בעבודה זו מציע כי העדפה ובחירה של כל משתמש נקבעות על פי הערכתו את איכות תכונות העיצוב בשילוב עם דירוגו לחשיבותה של כל תכונה. חשיבות התכונות מושפעת מתפקיד הבוחר (היותו צרכן או משתמש) ומתכונותיו האישיותיות. כלומר ההבדלים בבחירת מנשקים פשוטים, בינוניים או מורכבים ובהעדפתם, הינם תוצר של תפיסותיו של הבוחר ועמדותיו. לפיכך קיימת שונות רבה בבחירת מנשקים ברמות מורכבות שונות.

כדי לזהות את אבני הבניין של המודל המסביר את פרדוקס הפשטות וכדי לבחון את הפתרון הראשון שהצענו להסבר הפרדוקס, התחלנו את עבודת המחקר בעריכת מחקר פיילוט במתודולוגיה איכותנית. שישה עשר משתתפים התראיינו לגבי אופן בחירתם במנשק של מערכת אינטראקטיבית. התובנות שהם סיפקו לגבי צורת הבחירה שלהם ואופן דירוג העדפותיהם לגבי רמת מורכבות מנשק, סיפקו בסיס להבנה כיצד פשטות או מורכבות של מנשק נתפסות בעיני

אנשים. הממצאים נותחו בשיטת התיאוריה המעוגנת בשדה, ומתוכם זוהו אבני הבניין שהרכיבו את מודל המחקר. לאחר מכן ערכנו סדרת מחקרי פיילוט כדי לבנות את כלי המחקר ולתקף אותם. כלי המחקר הללו שימשו אותנו בשלושה מחקרים.

שלושת המחקרים בחנו את הפתרונות האחרים שהוצעו עבור פרדוקס הפשטות. במחקר הראשון בחנו את הפתרון השני שהוצע בעבודה זו לפתרון פרדוקס הפשטות המתבסס על יחסי הגומלין בין שימושיות ופונקציונליות ומניח כי ככל שמנשק הוא שימושי יותר כך יש בו פחות פונקציות ולהפך. תוצאות מחקר זה מראות כי משתתפים דרגו את שימושיות המנשק כגבוהה במנשקים פשוטים אך כנמוכה במנשקים מורכבים. באופן דומה, משתתפים דרגו את פונקציונליות המנשק כגבוהה במנשקים מורכבים אך כנמוכה במנשקים פשוטים. ממצאים אלה תואמים לממצאים קודמים.

במחקר השני בחנו את השערת המחקר השנייה שבדקה את הפתרון השלישי שהוצע בעבודה זו לפתרון פרדוקס הפשטות לפיו כאשר אנשים הם בתפקיד משתמשים המוטיבציה שלהם לשימוש במערכת מוכוונת להשגת מטרה. כאשר הם בתפקיד צרכנים המוטיבציה שלהם לשימוש מוכוונת למטרות הדוניות. ממצאי מחקר זה מראים כי המציאות מורכבת יותר. למרות שמשתמשים מסתמכים מדי פעם על שימושיות ופונקציונליות בהערכות ההעדפה שלהם למנשקים השונים, הם באופן עקבי מסתמכים דווקא בעיקר על תכונותיו ההדוניות של המנשק כשהם מעריכים את העדפתם למנשק. כאשר המנשק מורכב, משתמשים וצרכנים מתייחסים לתכונת השימושיות כתכונה חשובה. עיקר ההבדלים בין חשיבות התכונות ההדוניות והאינסטרומנטליות בא לידי ביטוי במנשקים פשוטים או בעלי רמת מורכבות בינונית. ברמות מורכבות אלה מנבאי ההעדפה היו שונים עבור משתמשים ועבור צרכנים. בעוד משתמשים מסתמכים יותר על תכונת הפונקציונליות של המנשק בהעדפתם, צרכנים מתייחסים יותר לתכונת השימושיות. שתי הקבוצות הסתמכו באופן עקבי בעיקר על התכונה ההדונית שהינה שילוב של היגדים לדירוג תכונת האסתטיקה ותכונת הסימבוליות לכדי גורם אחד. פילוח על פי משתנים דמוגרפיים (מין וגיל) לא שינה את הממצאים הללו באופן משמעותי. בקבוצת המשתתפים המבוגרים, משתמשים הסתמכו בשיפוטי המנשקים הפשוטים רק על תכונת הפונקציונליות. צרכנים הסתמכו רק על תכונת השימושיות. יחד עם זאת כל שאר הקבוצות: נשים, גברים וצעירים הסתמכו בעיקר על הערכות התכונה ההדונית לשם קביעת העדפתם למנשק.

במחקר השלישי בחנו את השערת המחקר השלישית לפיה להבדלים בין אישיים ישנה השפעה ממתנת על חשיבות תכונות המנשק. השערת מחקר זו באה בעקבות הפתרון הרביעי שהוצע בעבודה זו לפתרון פרדוקס הפשטות. על פי פתרון זה אנשים שונים מדרגים אחרת את חשיבות תכונות המנשק בשל מאפיינים אישיים. הממצאים שנתקבלו לאחר פילוח המדגם במחקר זה על פי משתנים דמוגרפיים (מין וגיל) ותכונות אישיות (חדשנות אישית בתחום הטכנולוגיה, מרכזיות חשיבות האסתטיקה, מסוגלות עצמית במחשבים, הנטייה להשוואה חברתית ותכונת המקסימיזציה) הצביעו על כך שלמשתנים אלה יש משקל בעת בחינת העדפת משתמשים למנשקים בעלי רמות מורכבות שונות. אנשים בעלי נטייה רבה להשוואה חברתית דרגו את תכונת הפונקציונליות והתכונה ההדונית כגבוהות יותר באופן מובהק מאנשים בעלי נטייה מועטה להשוואה חברתית. ממקסמים דרגו את כל התכונות באופן מובהק כגבוהות יותר בהשוואה למי

שאינם ממקסמים (כלומר, מרצים). שתי הקבוצות נבדלו גם בחשיבות שהעניקו לתכונות השונות בבואם לשקול העדפה למנשקים ברמות מורכבות שונות בעיקר בשיפוטי מנשקים פשוטים ובינוניים.

לסיכום, תרומתו של המחקר הזה היא בניתוח המשמעות הנלווית למורכבותם או פשטותם של מנשקים. משמעות זו משפיעה על תפיסת תכונות העיצוב ובסופו של דבר יש לה השפעה על העדפה ובחירה במערכות אינטראקטיביות. עוד מראים ממצאי מחקר זה כי למספר הפקדים ישנה השפעה מכרעת על תפיסת הפשטות והמורכבות שלו. ככל שמספר הפקדים נמוך יותר כך המנשק נתפס כפשוט יותר. ככל שמספר הפקדים גבוה יותר כך המנשק נתפס כמורכב יותר. למספר הפקדים ישנה גם השפעה על תפיסת השימושיות, הפונקציונליות, האסתטיקה והסימבוליות של המנשק. מנשקים פשוטים נתפסים כשימושיים ממנשקים מורכבים. ממנשקים מורכבים נתפסים כפונקציונליים יותר ממנשקים פשוטים. הערכות האסתטיקה והסימבוליות מראות כי מנשקים בינוניים נתפסים בדרך כלל אסתטיים יותר ובעלי ערך סימבולי גבוה יותר. העדפה נקבעת על פי הערכת חשיבות התכונות הללו ולתפקיד כמו גם להבדלים בין אישיים ישנה השפעה ממתנת עליה.

*מילות מפתח: פשטות, מורכבות, אינטראקציית אדם מחשב, עיצוב מנשק, שימושיות, פונקציונליות, אסתטיקה, סימבוליות, העדפה, בחירה, הבדלים בינאישיים, משתנים דמוגרפיים*

Title of Dissertation : "Teacher's and School's Attributes Promoting Autonomously Motivated Pro-Social Behavior"

Name of Writer: Eliezer Winograd

Name of Advisor: Prof. Avi Assor

## Abstract

The present research focused on autonomously motivated pro-social behavior (Assor, 2003; Ryan & Deci, 2000a, b). Pro-social behavior is an important value in every human society (Schwartz, 1992), and has been emphasized by the Israeli educational system for many years.

While there have been many studies of parenting, emotional and cognitive processes promoting children's pro – social behavior (Eisenberg, 2003; Thompson, 1999), there is very little research on what schools can do to promote pro - social behavior (e.g., Battistich, Solomon, Watson, & Schaps, 1997), especially when it refers to pro-social behavior rooted in autonomous motivation. The main objective of this study was to examine teacher and school characteristics promoting autonomously motivated pro - social behavior. The identification of such school factors is particularly important in light of changes in Western society and in the Israeli society, that reduce parents' ability to promote their children's inclination to show caring and consideration towards others (Alpert, 2005). Additionally, altruism and empathy are important because they were found to help prevent violence (Eisenberg, Valiente & Champion, 2004; Gutierrez, Escarti & Pascual, 2011; Kestenbaum , Farber & Sroufe, 1989; Schonert-Reichl, Smith, Zaidman-Zait & Hertzman, 2012).

The current study was based mainly on the Self Determination Theory - SDT (Deci & Ryan, 2000a, b; Ryan & Deci, 2000a, b). SDT emphasizes the importance of autonomous motivation and views the satisfaction of the needs for autonomy, competence and relatedness as major determinants of autonomous motivation. Another theoretical foundation of the study is the Attachment Theory (Bowlby 1973, 1982[1969]). This theory emphasizes the importance of supporting the student's need for security and protection (e.g., Ainsworth, 1989; Pianta, 1994 ). Based on the two theories, I focused on two school aspects that are expected to promote autonomous pro-social behavior: (a) Students' perception of the school as providing general need

support, and (b) Students' perception of the teacher as supporting their needs in the tutoring process.

In this study, the term " students' perception of the school as providing general need support " refers to the extent to which students perceive the school as supporting their basic needs for autonomy, relatedness and security. As school support in the need of competence has been highlighted in many studies, this research focused on school supporting other needs.

The term "students' perception of the teacher as supporting their needs in the tutoring process" refers to students' perception that the teacher helps them to experience the tutoring process as supporting their basic needs in autonomy, competence and relatedness. For example, they feel that the teacher: (1) allows them to shape the tutoring in ways that fit their preferences and interests (autonomy), (2) helps them to develop a warm relationship with the child they tutor (relatedness), and (3) helps them to succeed in the work of tutoring (competence). It should be noted that the notion of "teacher support for tutor's basic psychological needs" is an innovative concept that hasn't been tested so far.

To promote the possibility of a deeper understanding of the processes that promote autonomous pro-social behavior in schools, the present study examined the following double-mediation process model: (A) two school/teacher characteristics - students' perception of the teacher as supporting their needs in the tutoring process, and students' perception of the school as providing general need support - strengthen (B) students' empathic response towards their classmates, and students' belief that helping others is satisfying, which then (C) strengthen students' pro-social autonomous motivation, which in turn (D) promotes students' pro-social behavior. The two first mediating variables - empathic response and belief that helping others is satisfying - are expected to promote autonomous motivation, as they help students to understand and feel the value of pro-social behavior.

It should be noted that on the methodological level, most studies examining pro- social behavior in school performed simultaneous correlational tests, but did not examine over-time improvement in pro-social behavior, relative to the level of the student's initial pro- social behavior. In contrast, in this study we examined the question: **Can teacher behavior and school attributes during the school year enhance students' pro-social behavior over and above the level of pro-social behavior exhibited by students at the beginning of the year?** We assume that

because pro-social behavior often rewards emotionally and socially, it also promotes an empathic response to students in distress and strengthens the belief that helping others is satisfying, which then promote autonomous pro-social behavior.

The contribution of the independent and mediating variables mentioned above to autonomous pro-social behavior has not been examined directly so far in a longitudinal study. The purpose of this study is to conduct such an examination. Specifically, the study examined the two following hypotheses:

1. Students' perception of the teacher as supporting their needs in the tutoring process (perceived tutor need support) and students' perception of the school as providing general need support (perceived school need support) predict pro-social students' behavior at the end of the school year, over and above their pro- social behavior at the beginning of the year.

2. Student-perceived tutor need-support and student-perceived school need-support predict an empathic response to students in distress in the classroom (a more emotional component) and a belief that helping others is satisfying (a more cognitive component), and both predict autonomous motivation, which in turn predicts pro-social behavior.

To examine these hypotheses two studies were conducted: A preliminary study and a main study.

The preliminary research was conducted with 261 fifth graders from three schools in the Southern District of Israel. The main purpose of this study was to validate measures based on students' self-reports constructed especially for this study. These variables are: (1) empathic response to students in distress in the classroom, (2) students' perception of the teacher as supporting their needs in the tutoring process, and (3) students' belief that helping others is satisfying. In addition, the preliminary study included the other variables on which the hypotheses focused. The findings indicated satisfactory discriminant and convergent validity.

The main study included 952 students who studied in 31 classes in 12 schools of the State Education Stream (not religious). Study variables were tested using questionnaires completed mainly by the students. All the questionnaires were validated in the preliminary study, and most of them in other studies as well. The questionnaires were administered at three different points in time. The first measurement took place at the beginning of the school year (October - November), the second measurement took place at the middle of the school year (January -

February), and the third measurement took place at the end of the school year (May - June). The first measurement assessed student's pro-social behavior at the beginning of the year and two control variables: social desirability and neuroticism. The second measurement assessed the independent variables in our model: student-perceived tutor support and student-perceived school need-support. Also assessed was teacher rating of the student's reading comprehension. Reading comprehension was tested to control the possibility that students' scores on the study variables do not also reflect their reading comprehension. The third measurement assessed three mediating variables: empathic response to students in distress in the classroom, belief that helping others is satisfying, and autonomous motivation to pro-social behavior. Students' pro-social behavior toward the end of the year (the model's dependent variable) was also assessed.

To check whether there is a classroom effect, I performed hierarchical linear analysis using the HLM procedure (Hierarchical Linear Modeling, Bryk & Raudenbusch, 1992), which separates the effects at the class level and at the student's level. Findings showed that the class effect is very marginal and does not justify further analysis, so I focused on the student's level.

Hypotheses were examined mainly via Structural Equation Modeling (SEM) analyses using AMOS 7 software (Arbuckle, 2006), followed by bootstrapping tests to examine the hypothesized mediation processes (Preacher and Hayes, 2004, 2008).

Results supported the first hypothesis: student-perceived tutor need-support and student-perceived school need-support predicted students' pro-social behavior at the end of the school year, over and above their pro- social behavior at the beginning of the year.

The second hypothesis – the mediation hypothesis – was confirmed largely, but not fully. Two sets of the following links were specifically confirmed:

A. Student-perceived tutor need-support, student-perceived school need-support and student's pro-social behavior at the beginning of the year, predicted the belief that helping others is satisfying, which predicted autonomous motivation, and consequent pro-social behavior at the end of the year.

B. Student-perceived tutor need-support and student's pro-social behavior at the beginning of the year, predicted emotional empathic response to students in distress in the classroom, which in turn predicted autonomous motivation, and consequent pro-social behavior at the end of the year.

C. Contrary to the hypothesis, there was no confirmation to the prediction that the relations between student-perceived school need-support and autonomous motivation leading student's pro-social behavior at the end of the school year, is mediated by an empathic response to students in distress in the classroom. However, it should be noted that when the two additional independent variables were not held constant, empathetic response did serve as a moderator of the relations between student-perceived school need-support and autonomous motivation leading to pro-social behavior.

The study supports the view that school and teachers can promote autonomous pro-social behavior, relatively in a short time (about ten months), despite the existence of a large impact of students' initial pro-social behavior before exposure to the teacher and the current environment at school. The process model confirmed in this study can help identify teacher's actions and school's characteristics, as well as emotional, cognitive and motivational processes in the student that promote student's pro-social behavior. Therefore, the study provides valuable information for schools wishing to foster pro social-behavior in their students. In addition, the findings of this study can help develop tutoring programs supporting students' needs and promoting autonomous consideration towards others. Finally, the study points to the importance of promoting empathy and understanding of the satisfying value of helping others as key means to promote autonomous pro-social behavior.

Keywords: Pro-social behavior, autonomous motivation, needs support, tutoring, empathy.

נושא העבודה: **"אפיוני מורה ובית ספר המקדמים התנהגות פרו-חברתית מתוך מוטיבציה אוטונומית"**

שם המגיש: אליעזר וינוגרד

שם המנחה: פרופ' אבי עשור

**תקציר**


המחקר הנוכחי עסק בהתנהגות פרו-חברתית מתוך נטייה פנימית ולא כדי לרצות או לזכות בפרס. כלומר, מוטיבציה אוטונומית להתחשבות באחר. (Ryan & Deci, 2000a,b ; עשור, 2003). התנהגות פרו חברתית היא ערך חשוב בכל חברה אנושית (Schwartz, 1992), המודגש גם על- ידי המערכת החינוכית הישראלית במשך שנים.

בעוד שקיימים מחקרים רבים על גורמי הורות ותהליכים רגשיים וקוגניטיביים המקדמים התנהגות פרו-חברתית אצל ילדים, (Eisenberg, 2003; Thompson, 1999), יש מעט מאוד מחקרים על מה בתי ספר יכולים לעשות כדי לקדם התנהגות פרו-חברתית ( Battistich, Solomon, Watson & Schaps, 1997), במיוחד כאשר מדובר על התנהגות פרו חברתית שיסודה במוטיבציה אוטונומית. המטרה העיקרית של מחקר זה הייתה לבדוק אפיונים ופעולות של מורה ובית ספר המקדמים התנהגות פרו-חברתית בכלל ומתוך מוטיבציה אוטונומית בפרט. התרומה המרכזית של המחקר היא אפוא בזיהוי של גורמים בית ספריים המקדמים התנהגות ומוטיבציה פרו-חברתית אצל ילדים. איתור גורמים בית ספריים חשוב במיוחד לנוכח שינויים המתרחשים בחברה המערבית בכלל ובחברה הישראלית בפרט, המצמצמים את יכולת ההורים לחנך להתחשבות באחר ולפרו- חברתיות (אלפרט, 2005). אלטרואיזם ואמפתיה חשובים גם מעבר להיותם ערכים בפני עצמם גם מאחר שנמצאו כמסייעים במניעתה של אלימות ( Eisenberg, Valiente & Champion, 2004; Gutierrez, Escarti & Pascual, 2011;Kestenbaum , Farber & Sroufe, 1989; Schonert-Reichl, Smith, Zaidman-Zait & Hertzman, 2012 ).

המחקר הנוכחי התבסס בעיקר על תאוריית ה- SDT ( Deci and Ryan, 2000a, b; Ryan and Deci, 2000a, b) המדגישה את חשיבות המוטיבציה האוטונומית ורואה בסיפוק הצרכים באוטונומיה, ביכולת ובקשר גורם מרכזי של מוטיבציה אוטונומית. תיאוריה נוספת העומדת בבסיס המחקר היא תיאוריית ההתקשרות. תיאוריה זו מדגישה את חשיבות התמיכה בצורך של התלמיד בביטחון ומוגנות (לדוגמא Pianta, 1994, Ainsworth, 1989 ). בהתבסס על שתי התיאוריות, התמקדתי בשני היבטים בית ספריים שאמורים לקדם התנהגות פרו חברתית אוטונומית: הראשון- תפיסת ביה"ס כתומך בצרכיו הפסיכולוגיים הבסיסיים של התלמיד והשני- תפיסת המורה כתומך בצרכיו הפסיכולוגיים הבסיסיים של החונך.

במחקר הנוכחי, המושג "תפיסת המורה כתומך בצרכיו הפסיכולוגיים הבסיסיים של החונך" מתייחס לתפיסת התלמיד כי במהלך החונכות, המורה מאפשרת ומסייעת לו לחוות את תהליך החונכות כתומך בצרכיו הבסיסיים במסוגלות, בקשר ובאוטונומיה. לדוגמא, הוא חש כי המורה מאפשרת לו לבנות את החונכות בדרך שנראית לו (אוטונומיה), למצוא חניך שנעים לחונך להיות איתו (קשר), ואף מדריכה ומסייעת באופן שעוזר לו להצליח בעבודת החונכות (מסוגלות).

יש לציין כי "תפיסת המורה כתומך בצרכיו הפסיכולוגיים הבסיסיים של החונך" הוא מושג חדשני שלא נבדק עד כה.

המושג "תפיסת ביה"ס כתומך בצרכיו הפסיכולוגיים הבסיסיים של התלמיד" מתייחס במחקר זה למידה בה התלמיד תופס את בית הספר כתומך בצרכיו הפסיכולוגיים הבסיסיים באוטונומיה, בקשר ובביטחון. מאחר שתמיכת בית ספר בצורך המסוגלות מודגשת במחקר רב, התרכז המחקר בתמיכת בית הספר בצרכים האחרים.

כדי לקדם אפשרות של הבנה עמוקה יותר של התהליכים המחזקים התנהגות פרו חברתית אוטונומית בבית הספר, בדק המחקר הנוכחי את המודל התהליכי הבא: (א) שני אפיוני בית ספר ומורה - תפיסת המורה כתומך בצורכי החונך ותפיסת ביה"ס כתומך בצרכיו של התלמיד, מחזקים את (ב) - התגובה האמפתית של התלמיד כלפי חבריו לכיתה, ואת אמונתו שסיוע לאחר מספק, אשר מחזקים את (ג) - המוטיבציה הפרו-חברתית האוטונומית של התלמיד; אשר בתורה (ד), מקדמת התנהגות פרו חברתית של התלמיד. שני המשתנים המתווכים הראשונים - תגובה אמפתית ואמונה שסיוע לאחר מספק - אמורים לקדם מוטיבציה אוטונומית, מאחר והם מסייעים **להבין ולהרגיש** את הערך של ההתנהגות הפרו חברתית. רגש והבנה כאלה הם הבסיס למוטיבציה אוטונומית.

יש לציין כי ברמה המתודולוגית רוב המחקרים המנבאים התנהגות פרו חברתית בבית הספר ביצעו בדיקות מתאמיות בו זמניות, אך לא בדקו שיפור לאורך זמן בהתנהגות פרו חברתית, יחסית לרמת ההתנהגות הפרו חברתית ההתחלתית של התלמיד. במחקר זה בדקנו את השאלה: **האם יכולים האפיונים והפעולות של בית הספר והמורה, אליהם נחשף התלמיד במהלך מספר חודשים, לחזק את רמת ההתנהגות הפרו חברתית שהתלמיד דיווח עליה בתחילת השנה?**

בהקשר להתנהגות הפרו חברתית של התלמיד בתחילת השנה, נצא מההנחה כי עצם קיומה של התנהגות כזו בדרך כלל מתגמלת רגשית וחברתית, לכן גם תקדם תגובה אמפתית רגשית כלפי תלמידים במצוקה בכיתה ואמונה שסיוע לאחר מספק ובאמצעותם התנהגות פרו חברתית אוטונומית. במילים אחרות, ההתנהגות הפרו חברתית מספקת את הצרכים ולכן במצב של סיפוק צרכים, האדם אמפתי יותר ויש לו יותר מוטיבציה להמשיך עם ההתנהגות הפרו חברתית, ומעוררת את האמונה בערך של חשיבות העזרה וההתחשבות באחר.

התרומה של הגורמים המנבאים והמתווכים שהוזכרו לעיל לקידום התנהגות פרו חברתית אוטונומית לא נבדקה עד כה באופן ישיר במחקר אורך. מטרתו של המחקר הנוכחי להתחיל ולמלא את הפער הקיים בידע בתחום זה. באופן ספציפי בדק המחקר את שתי ההשערות הבאות:

1. תפיסת המורה כתומך בצורכי החונך ותפיסת ביה"ס כתומך בצורכי התלמיד ינבאו התנהגות פרו חברתית של התלמיד בסוף שנת הלימודים, מעל ומעבר להתנהגותו הפרו חברתית בתחילת השנה.
2. תפיסת המורה כתומך בצורכי החונך, תפיסת ביה"ס כתומך בצורכי התלמיד והתנהגות פרו חברתית של התלמיד בתחילת השנה, ינבאו תגובה אמפתית רגשית כלפי תלמידים במצוקה בכיתה (מרכיב רגשי יותר) ואמונה שסיוע לאחר מספק (מרכיב קוגניטיבי יותר), ושני אלה ינבאו מוטיבציה אוטונומית, אשר בתורה תנבא התנהגות פרו חברתית.

כדי לבדוק את ההשערות הנ"ל נערכו שני מחקרים: מחקר מקדים ומחקר מרכזי. המחקר המקדים נערך בקרב 261 תלמידי כיתות ה' משלושה בתי ספר במחוז דרום. מטרת

המחקר הייתה לתקף מדדי דווח עצמי (התלמיד על עצמו) שנבנו לצורך המחקר להערכת שלושה משתנים, לגביהם לא היו כלים ידועים ותקפים. המשתנים הם: (1) תגובה אמפתית רגשית כלפי תלמידים במצוקה בכיתה, (2) תפיסת המורה כתומך בצורכי החונך, ו - (3) אמונה שסיוע לאחר מספק. כמו כן כלל המחקר המקדים את המשתנים האחרים שבהם מתמקדות ההשערות. הממצאים העידו על תוקף מבחין ותוקף מתכנס מספק.

במחקר המרכזי השתתפו 952 תלמידים, הלומדים ב-31 כיתות ה' מ-12 בתי ספר מזרם החינוך הממלכתי (לא דתי). משתני המחקר נבדקו באמצעות שאלונים שמילאו התלמידים על עצמם, על מוריהם ועל בית הספר. כל השאלונים תוקפו במחקר המקדים, ורובם גם במחקרים אחרים. כדי לבדוק את ההשערה ביחס לגורמים המנבאים שיפור בהתנהגות הפרו חברתית של התלמיד לאורך זמן, הועברו שאלונים בשלוש נקודות זמן. המדידה הראשונה נערכה בתחילת שנת הלימודים (חודשים אוקטובר-נובמבר), המדידה השנייה נערכה באמצע שנת הלימודים (ינואר-פברואר), והמדידה השלישית נערכה בסוף שנת הלימודים (מאי-יוני) . במדידה הראשונה נבדקה ההתנהגות הפרו חברתית של התלמיד בפעם הראשונה ושני משתני בקרה: רצייה חברתית ונוירוטיות. במדידה השנייה נבדקו המשתנים המנבאים: תפיסת המורה כתומך בצורכי החונך ותפיסת ביה"ס כתומך בצורכי התלמיד, וכמו כן הבנת הנקרא של התלמיד כמשתנה בקרה. הבנת הנקרא נבדקה כדי לפקח על האפשרות שציוני הנבדקים במשתני המחקר לא משקפים את יכולת הבנת הנקרא שלהם. במדידה השלישית נבדקו שלושת המשתנים המתווכים: תגובה אמפתית רגשית כלפי תלמידים במצוקה בכיתה, אמונה שסיוע לאחר מספק, ומוטיבציה אוטונומית להתנהגות פרו חברתית; כמו כן נבדקה שוב ההתנהגות הפרו חברתית של התלמיד, הפעם כמשתנה המנובא של המחקר.

כדי לבדוק האם קיים אפקט לכיתה, הנתונים נבדקו על ידי ביצוע ניתוח ליניארי היררכי באמצעות פרוצדורת HLM - Hierarchical Linear Model (Bryk & Raudenbusch, 1992), המפרידה בין אפקטים ברמת הכיתה וברמת התלמיד. הממצאים הראו שלאפקט הכיתה יש אפקט שולי בלבד שלא מצדיק המשך ניתוח, על כן התמקדתי ברמת תלמיד בלבד.

הניתוח המרכזי של ההשערות נעשה באמצעות משוואות מבניות (SEM) ובוצע בתוכנת AMOS (גרסה Arbuckle, 2006;7), וכאשר שוער מנגנון תיווך בוצעו בדיקות באמצעות פרוצדורת bootstrapping (Preacher and Hayes, 2004, 2008), לגבי מובהקות הקשר הבלתי ישיר.

ממצאי המחקר תמכו בהשערה הראשונה: תפיסת המורה כתומך בצורכי החונך ותפיסת ביה"ס כתומך בצורכי התלמיד ניבאו התנהגות פרו חברתית של התלמיד בסוף שנת הלימודים, מעל ומעבר להתנהגותו הפרו חברתית בתחילת השנה.

ההשערה השנייה- השערת התיווך-אוששה ברובה, אך לא במלואה. ספציפית אוששו שני מערכי הקשרים הבאים:

א. תפיסת המורה כתומך בצורכי החונך, תפיסת ביה"ס כתומך בצורכי התלמיד וההתנהגות הפרו חברתית של התלמיד בתחילת השנה ניבאו אמונה שסיוע לאחר מספק, אשר ניבאה מוטיבציה אוטונומית, ובעקבותיה התנהגות פרו חברתית בסוף השנה.

ב. תפיסת המורה כתומך בצורכי החונך והתנהגות פרו חברתית של התלמיד בתחילת השנה ניבאו תגובה אמפתית כלפי תלמידים במצוקה בכיתה, אשר בתורה ניבאה מוטיבציה אוטונומית ובעקבותיה התנהגות פרו חברתית בסוף השנה.

ג. בניגוד למשוער, לא התקבל אישוש לניבוי לפיו הקשר בין תפיסת ביה"ס כתומך בצורכי התלמיד ומוטיבציה אוטונומית המובילה להתנהגות פרו חברתית של התלמיד בסוף השנה, מתווך על ידי תגובה אמפתית כלפי תלמידים במצוקה בכיתה. כלומר, בעוד שאמונה שסיוע לאחר מספק נמצאה כגורם מתווך הן עבור תפיסת המורה כתומך בצורכי החונך והן עבור תפיסת ביה"ס כתומך בצורכי התלמיד, הרי שתגובה אמפתית כלפי תלמידים במצוקה בכיתה שימשה כמתווך רק עבור תפיסת המורה כתומך בצורכי החונך. יחד עם זאת, יש לציין כי בלי החזקת שני המשתנים הבלתי תלויים הנוספים כקבועים, תגובה אמפתית כלפי תלמידים במצוקה בכיתה נמצאה גם כמתווכת של הקשר בין תפיסת ביה"ס כתומך בצורכי התלמיד לבין מוטיבציה אוטונומית המובילה להתנהגות פרו חברתית.

המחקר תומך בתפיסה לפיה בית הספר ומוריו יכולים לקדם התנהגות פרו חברתית אוטונומית, בזמן יחסית קצר (כעשרה חודשים), למרות קיומה של השפעה גדולה של דפוס התנהגות פרו חברתית שכבר קיים אצל התלמיד לפני החשיפה אל המורה ואל הסביבה העכשווית של בית הספר. המודל התהליכי אשר אושש במחקר יכול לסייע בזיהוי פעולות מורה ואפיוני בית הספר, וכן בזיהוי תהליכים רגשיים, קוגניטיביים ומוטיבציוניים בתלמיד המקדמים התנהגות תלמיד פרו-חברתית. בכך, מספק המחקר מידע בעל ערך לבתי ספר המעוניינים לטפח התנהגות פרו-חברתית בתלמידיהם. בנוסף, ממצאי המחקר הנוכחי יכולים לסייע בפיתוח תכניות חונכות תומכות צרכים המקדמות התחשבות אוטונומית באחר. ולבסוף, המחקר מצביע על החשיבות של קידום אמפתיה והכרה בערך המספק של סיוע לאחר כאמצעים מרכזיים לקידום התנהגות פרו-חברתית אוטונומית.

מילות מפתח: התנהגות פרו חברתית, מוטיבציה אוטונומית, תמיכה בצרכים, חונכות, אמפתיה.

**Thesis subject: The geometry of color and its interactions in early and mid-level vision**

**Author: Alik Mokeichev**

**Supervisor: Prof. Ohad Ben-Shahar**

## Summary

Why do we see colors? And why do we see them as we do? In an attempt to answer such questions, the approach taken in this thesis is primarily an ecological one which assumes that through an evolutionary pressure organisms are being specifically adapted to those aspects of their environment which are crucial to their survival. Based on the analysis of natural scene statistics and psychophysical experiments we study the geometry of color as expressed in physiological and perceptual color spaces with the attempt of explaining the various color space transformations occurring through the visual hierarchy as a specific adaptation of humans for efficient processing of visual information.

We begin by addressing the relations between the global first and second order statistics of natural stimuli and physiological processes and perception. Unlike many of the previous studies which examined either first order or second order statistics separately, we consider them *jointly* and explore the additional information provided by their mutual constraints. For this purpose we develop methods for the synthesis of randomized versions of natural images which preserve their original first and second statistics *simultaneously*. Applying our scheme we observe that the joint first and second order statistics of natural images predict their coarse spa-

tial structure and in many cases their fine detail as well. Our observations suggest that the perceptual information content of first and second order statistics of natural images, when considered jointly, is greater than has been previously appreciated.

Continuing to our main subject of study, we then generalize the scheme developed for the synthesis and analysis of *achromatic* images to provide a similar treatment of *color* images. The computational scheme we develop is flexible enough to allow the incorporation of various representations of color which correspond to various stages of processing through the visual hierarchy. In particular, we consider recent physiological findings that suggest that at various cortical levels hue is being represented explicitly by narrowly tuned hue selective neurons. Hue, unlike other dimensions of the various color spaces, specifies a *direction* in the chromatic plane and thus is a circular quantity rather than a linear one. To adapt our scheme for the statistical modeling of hue we resort to a polar coordinate system in which hue is represented as a complex-valued variable of a unit modulus and provide a theoretical basis for the statistical analysis of complex-valued spatial data. We have used our scheme to synthesize color images with prescribed first and second order statistics, (e.g those measured from a large collection of calibrated natural images) and obtain the unexpected results that the joint first and second order statistics of color of natural images, in many instances predict not only their coarse spatial structure but their fine details as well.

The rich information content of the chromatic component, revealed by our analysis of natural images, raises natural questions regarding possible differences between the statistical properties of achromatic and chromatic sources of information and their significance to visual perception. To probe this further, next we consider the local statistics of chromatic and achromatic edge orientations and found that they exhibit a substantial statistical independence which grows higher by the neural transfor-

mation of color space representation through the visual hierarchy. Chromatic and achromatic information have been traditionally considered as belonging to separate neural pathways where object boundaries and their orientations are processed primarily by luminance contrast information, while chromatic information is used for the representation of surfaces. Therefore, whether purely chromatic edge orientations might be exploited by the visual system as independent sources information is unclear. To explore this possibility we have introduced a novel experimental design which makes possible testing for interactions between chromatic and achromatic orientations in the processing of orientation saliency and found highly significant effects. Saliency-based processing is a fundamental mechanism for efficient low level pre-attentive visual processing that facilitates fast deployment of attention to meaningful stimuli crucial to organisms survival. Therefore, it is reasonable to assume that it is a targeted feature,highly optimized through evolutionary processes , rather being a byproduct of architecture of the visual system .
Taken together, our studies suggest that purely chromatic sources of information provide important clues about images' spatial structure and geometry beyond those that are provided by luminance variations alone and that these independent sources of chromatic information are being utilized by the human visual system for efficient processing and representation of natural scenes.

**keywords:** vision, color space, retina, cortex, physiological processes, perception, psychophysics, natural image statistics, luminance, chroma, hue, orientation, orientation saliency, power-spectra, distribution, complex-valued analysis.

**נושא העבודה: הגיאומטריה והשפעות הגומלין של הצבע בשלבים המוקדמים ובשלבי הביניים של הראייה**

**שם המגיש: אליק מוקאיצב**

**שם המנחה: פרופ׳ אוהד בן-שחר**

# תקציר

מדוע אנו רואים צבעים? ומדוע אנו רואים אותם כפי שרואים?

עיבוד מידע ראייתי מתחיל בכך שאנרגיית אור ניקלטת על-ידי עיננו ומגרה שלשה סוגים שונים של קולטני אור המצויים ברישתית. אותות אלה מותמרים על-ידי תאי הגנגליון שברישתית ותאי ה-LGN שבתלמוס ואז מותמרים שוב בשלבים מאוחרים יותר של עיבוד המידע הראייתי בקליפת המח. המטרה העקירית של המחקר המתואר בחיבור זה היא רכישה של הבנה טובה יותר של הייצוג ושל עיבוד צבע על-ידי מערכת הראייה האנושית, ובמיוחד אנו מעוניינים להסביר את התמרות הצבע השונות שנעשות לאורך שלבי העיבוד במערכת הראייה ולהעריך את תרומתן וחשיבותן לתפיסה ראייתית.

מחקרי מספק שתי תשובות משכנעות לשתי שאלות קשורות זו בזו ביחס להתמרות ממרחב צבע אחד לאחר לאורך שלבי העיבוד הראייתי באזורי המח השונים. השאלה הראשונה היא ביחס למטרה שלשמה נעשית ההתמרה של ייצוג הצבע, מהמרחב הקוטבי של הקנים (cone opponent color space) למרחב ה-Lab האחיד מבחינה תפיסתית (perceptually uniform color space). השאלה השנייה קשורה ליחס שביו מרחב ה-Lab האחיד תפיסתית והייצוג העיצבי האפשרי המתאים לו. מחקרים רבים מהתקופה האחרונה מראים שבקליפת המח מצויים תאי עצב רבים שרגישים לתחומים צרים של מאפייני צבע כמו גוון (hue) ורוויה (saturation). בהנחה שתאי עצב אלה, המעבדים גוון ורביה הם התואמים העיצביים לתפיסת הצבע האנושית כפי שמתוארת ע״י מרחב הצבע Lab, האחיד תפיסתית, שאלתנו היתה מדוע ברמה העיצבית מרחב צבע זה מייוצג ע״י המימידים של גוון ורוויה ולא אפשרות אחרת אולי, כמו הצירים הקוטביים a ו-b שמגדירים גם הם את מרחב הצבע הזה. הגישה בה אנו נוקטים הינה גישה אקולוגית מעיקרה שמניחה כי לחץ אבולוציוני דוחף יצורים להיתאקלם באופן המיוחד לתנאים של הסביבה בה הם חיים ולהיבטים של הסביבה שחיוניים להישרדותם. בהיתבסס על ניתוח כמותי של תמונות טבע ובעזרת ניסויים פסיכופיזיים חקרנו את הגאומטריה של הצבע כפי שזו מיתבטאת במרחבי צבע פיזיולוגיים ותפיסתיים בניסיון להסביר את התמרות הצבע בין המרחבים השונים כצורת היסתגלות של המערכת האנושית לצורך עיבוד יעיל של המידע הראייתי.

מחקרנו מתחיל בבחינה של הקשר שבין הסטטיסקות הגלובאליות מסדר ראשון ושני של גירויים טבעיים לבין תהליכים פיזיולוגיים ותפיסה. מחקרים קודמים הראו קשרים מרובים בין סטטיסטיקות מסדרים

נמוכים של גירויים טבעיים לבין המבנה האנטומי של מערכת העצבים ותפקודה . אולם, בניגוד למחקרים קודמים שהתמקדו או בסטטיסטיקות מסדר ראשון או מסדר שני בניפרד, אנו חוקרים סטטיסטיקות אלה יחד, ובוחנים את המידע הנוסף הנובע מהאילוצים ההדדיים של אלה. לצורך זה פיתחנו שיטות שונות לסינטיזה של תמונות שהן גירסאות אקראיות של תמונות טיבעיות אולם משמרות את הסטטיסטיקות המקוריות מסדר ראשון ושני בו-זמנית. שיטות חדשניות אלה מהוות ואריאציה של שיטה נפוצה בשימוש ,המבוססת על ערבול אקראי של הפאזות של התמונה (phase randomization),כאשר זו מיוצגת במרחב התדר. שיטה מסורתית זו משמשת ליצירת גרסאות אקראיות של תמונות טבעיות שמשמרות את הסטטיסטיקה המקורית מסדר שני בלבד. למרות השימוש הנפוץ בשיטה, קיימים לה חסרונות רבים, עליהם אנו דנים בהרחבה. השיטות שפיתחנו מתגברות על חסרונות אלה ובנוסף מאפשרות שימור בו זמני גם של הסטטיסטיקה מסדר ראשון. ע״י שימוש בשיטות שפיתחנו גילינו כי הסטטיסטיקות מסדר ראשון ושני, כאשר אלה נילקחות בחשבון יחדיו, מנבאות את המבנה המרחבי הגס (coarse) של תמונות טיבעיות ובמיקרים רבים אף את הפרטים הקטנים של התמונה. מתוך מימצאים אלה עולה שהסטטיסטיקות של תמונות מסדר ראשון ושני, יחד מכילות מידע רב הרבה יותר משההעריכו עד כה ,והשיטות שפיתחנו מספקות כלים לבחון את השימוש והניצול של מידע זה במערכות ביולוגיות של ראייה וכן מציעות יישומים בראייה ממוחשבת.

בשלב הבא אנו עוברים ליבחון את התכונות הסטטיסטיות של תמונות טבע, כאשר אלה מייוצגות במרחבי צבע המהווים הפשטה של ייצוגים ראייתיים בשלבים המתקדמים של עיבוד מידע בקליפת המח. מספר מחקרים מן הזמן האחרון מדווחים על ייצוג מפורש של גוון ורוויה בקליפת המח הראייתית ויכולים להוות את הבסיס העיצבי של מרחב הצבע האחיד תפיסתית (Lab). באופן טיבעי, מימצאים אלה מעלים שאלות לגבי התכונות הסטטיסטיות של גוון ורוויה בתמונות טיבעיות. אולם, הניתוח הסטטיסטי של גוון הינו מאתגר כיוון שגוון הינו תכונה מחזורית ואילו רוב הכלים הסטטיסטיים פותחו עבור גדלים הנימדדים במימד לינארי. לצורך כך, אנו מאמצים ייצוג מבוסס מיספרים מרוכבים ומרחיבים את הכלים שפיתחנו לצורך ניתוח של גוונים ומספקים גם את הבסיס התאורטי הנידרש לייצוג ופירוש של של סטטיסטיקות מסדר שני של מספרים מרוכבים. בעזרת כלים אלה גילינו כי גם כשלוקחים בחשבון את הגוונים בלבד, הסטיסטיקות הגובאליות שלהם מסדר ראשון ושני יחד ,מספיקות לניבוי של פירטי תמונות טבעיות *בדיוק רב*. מימצאים אלה מספקים הסבר אפשרי להתמרות הלא-לינאריות של ייצוג מרחב הצבע הקורות בין איזורים ראשוניים ומאוחרים יותר של עיבוד מידע ראייתי במח.

כמות המידע הרב המצוי ברכיב הכרומטי (המוגדר על ידי רכיבי הגוון והרוויה בלבד) של תמונות טבעיות, שנתגלה במחקרנו, מעלה תהיות לגבי ההבדלים אפשריים בין התכונות הסטטיסטיות של מקורות כרומטיים ואכרומטיים (המוגדרים על ידי רכיב הבהירות בלבד) של מידע ויזואלי ומשמעותם לתפיסה ראייתית. לבחינה ממוקדת יותר של שאלה זו, בשלב הבא ניתחנו את הסטטיסטיקות *הלוקאליות* המשותפות של *כיווני* גבולות כרומטיים וגבולות א-כרומטיים (המוגדרים על ידי רכיב הבהירות בלבד). בהקשר זה, במחקר שהתפרסם לאחרונה נטען כי *חוזק* הגבולות (של אובייקטים) הכרומטיים והאכרומטיים בתמונות טבע הינם בלתי תלויים סטטיסטית ונטען כי צירוף לינארי שלהם הינו אופטימלי

לצורך גילוי מהימן של גבולות אובייקטים. מודל לינארי, בכל אופן, מניח שכיווני הגבולות הכרומטיים והאכרומטיים תמיד חופפים. ממצאנו, לעומת זאת, מראים דרגה משמעותית של אי תלות סטטיסטית בין שני סוגי הגבולות. יתרה מכך, רמת אי התלות הסטטיסטית גדלה בעזרת ההתמרה מייצוג מרחב הצבע בתאי הגנגליון שברשתית למרחב הצבע התפיסתי והייצוגים הפיזיולוגיים המשוערים שמתאימים לו בקליפת המח. העלייה באי התלות הסטטיסטית לאורך שלבי העיבוד במערכת הראייה, מחזק את ההשערה שמערכת הראייה משקיעה משאבים מכוונים לצורך גישה בלתי תלויה ל מידע אודות גבולות כרומטיים של אובייקטים. תמיכה נוספת לכך מתקבלת מתוך מחקרים פיזיולוגיים עדכניים שמראים שבקליפת המח קיימים תאי עצב המגיבים היטב לגבולות כרומטיים ובמידה פחותה לגבולות אכרומטיים.

בכדי להמשיך ולבחון האם מערכת הראייה האנושית מנצלת מקורות מידע בלתי תלויים אלה לגבי כיווני גבולות, שלעיתים יכולים אף לספק מידע סותר, יצרנו ניסוי פסיכו-פיזי לבדיקת קיומן של אינטראקציות בין מקורות מידע כרומטיים וא-כרומטיים במהלך עיבוד של בולטות תפיסתית של כיוונים (orientation saliency). גילנו אפקט בולטות תפיסתית בעל מובהקות סטטיסטית גבוהה. המוטיבציה שלנו לבחון אפקטים הקשורים לבולטות תפיסתית, היא שתהליכי עיבוד של בולטות הם אוטומטיים ונעשים בשלבים מוקדמים של העיבוד הראיתי, ומשמשים את מערכת הראיה לצורך קבלת החלטות להיכן יש להפנות את הקשב ומשאבים יקרים נוספים לצורך עיבוד מתקדם ומפורט יותר. מקובל שתהליכים אלה (המעבדים בולטות תפיסתית) הם קריטיים לשרידותם של בעלי חיים ובמהלך האבולוציה מנגנונים אלה השתכללו עד כמה שניתן בכדי לאפשר עיבוד מהיר ויעיל של מידע תפיסתי . בהינתן ריבוי הגבולות הכרומטיים והאכרומטיים (בסביבות טבעיות) בעלי כיוונים מנוגדים, יהיה זה בלתי סביר אם אפקט הבולטות התפיסתית שמצאנו אינו "מכוון" ע"י מערכת הראייה והינו תוצר לוואי של הארכיטקטורה של מערכת הראייה. ממצאנו, על כן, מעידים גם כאן, על כך שגבולות כרומטיים הם מקור מידע ראייתי חשוב עבור ראיה אנושית ושמערכת הראיה התפתחה באופן המכוון לניצול מקורות מידע בלתי תלויים אלה.

לסיכום, אנו מסיקים שסטטיסטיקות מסדרים נמוכים של הרכיב הכרומטי (שאינו מכיל מידע על בהירות) בתמונות טבעיות מספקות מידע חשוב על המבנה המרחבי והגאומטרי של התמונה מעבר למידע ברמת ייצוג דומה המצוי בשינויי הבהירות ושמקורות מידע בלתי תלויים אלה אכן מנוצלים ע"י מערכת הראייה האנושית לייצוג ועיבוד יעיל של סביבות טבעיות.

מילות מפתח: ראיה, מרחב צבע, רישתית, קליפת המח, תהיליכים פיזיולוגיים, תפיסה, פסיכופיזיקה, סטטיסטיקות של תמונות טבע, בהירות, כרומה, גוון, כיוון, בולטות תפיסתית של כיוון, מיספרים מרוכבים.

**מחלקה: פסיכולוגיה**

**שם הסטודנט: אלירן הלאלי**

**שם המנחה: פרופסור יואלה ברבי-מאיר**

**שם העבודה: התפקיד של בקרה קוגניטיבית בהעדפות חברתיות**

בסיטואציות רבות של חליפין חברתי, המוטיבציה למקסם רווחים אישיים הינה בקונפליקט עם ההעדפות החברתיות שלנו להוגנות והדדיות. בעבודת הדוקטורט בחנתי האם בסיטואציות עם מוטיבים מנוגדים כאלו, התנהגות בהתאם לנורמות של הוגנות והדדיות היא החלטה מבוקרת שדורשת משאבי שליטה עצמית, או החלטה המוצאת לפועל באופן אוטומטי, ללא צורך במשאבים כאלו. כיום, התשובה לשאלה זו אינה חד משמעית. בעבר הוצע כי החלטות הוגנות הן תוצאה של תהליכים מבוקרים הכוללים דיכוי של מוטיבציות אנוכיות המשרתות את העצמי (לדוגמא, Knoch & Fehr, 2007). בניגוד לכך, בהינתן ההיבט הרגשי של הוגנות והדדיות (לדוגמא, Pillutla & Murnighan, 1996), סביר שהעדפות אלו יבואו לידי ביטוי באופן אוטומטי יותר מאשר שיקולים רציונאליים של מקסום רווחים אישיים.

כדי להכריע בין שתי גישות מנוגדות אלו להעדפות חברתיות, בפרק הראשון של עבודת הדוקטורט, מדדתי זמני תגובה על סמך ההסכמה הרחבה שקיימת שתהליכים מבוקרים איטיים יותר מאשר תהליכים אוטומטיים (לדוגמא, Schneider & Shiffrin, 1977). מצאתי עדות ראשונה לאוטומטיות של הוגנות והדדיות שלילית. ספציפית, מגיבים ב"משחק האולטימאטום" (Guth et al., 1982), פרדיגמה מקובלת ונפוצה למחקר על הוגנות והדדיות שלילית, דחו הצעות לא הוגנות מהר יותר מאשר קבלו אותם (Halali et al., submitted). בפרקים 2 ו- 3, בצעתי מניפולציה לזמינות משאבי בקרה קוגניטיבית (כלומר, "דילול האיגו"; Baumeister et al., 1998) כדי לגרום לעלייה בהתנהגות אוטומטית (לדוגמא, Vohs, 2006). בפרק 2, שחזרתי קונספטואלית את האוטומטיות של הדדיות שלילית שנמצאה פרק 1. בנוסף, הרחבתי תוצאות אלו להדדיות חיובית תוך שימוש ב"משחק האמון" (Berg et al., 1995), אשר נחקר רבות בהקשר זה. מצאתי שמגיבים מדוללים, לעומת לא מדוללים, במשחק האולטימאטום דחו הצעות לא הוגנות בתדירות גבוהה יותר באופן מובהק. בדומה לכך, במשחק האמון מגיבים מדוללים, לעומת לא מדוללים, החזירו במובהק יותר כסף בתגובה להשקעות שביטאו אמון גבוה מאוד (Halali et al., in press). לבסוף, בפרק 3, מצאתי שההתנהגות האוטומטית של מחלקים במשחק האולטימאטום תואמת את ההתנהגות האוטומטית של מגיבים במשחק זה. כלומר, במשחק האולטימאטום מגיבים מדוללים, לעומת לא מדוללים, הציעו בתדירות גבוהה יותר באופן

מובהק הצעות הוגנות. אולם, התנהגות זו עשויה להיות תוצאה של פחד מוגבר מדחיית ההצעה, אשר יהיה תואם לתגובה המונעת מאינטרס אישי בלבד. כדי לבחון זאת, עשיתי שימוש ב"משחק הדיקטאטור" (Forsythe et al., 1994), בו המגיב לא יכול לדחות את ההצעה. מצאתי שמחלקים מדוללים, לעומת לא מדוללים, במשחק הדיקטאטור בחרו את ההצעה ההוגנת בתדירות נמוכה יותר באופן מובהק (Halali et al., 2013).

לסיכום, עבודתי הדגימה אספקט חברתי חיובי נדיר יחסית לכישלון בהפעלת שליטה עצמית. על-פיו, אנשים מונעים באופן אוטומטי לתגמל התנהגות שיתופית של אחרים, גם כאשר התנהגות זו כרוכה במחיר מבחינתם ולא מניבה רווח חומרי מיידי או עתידי. אולם, חלקים אחרים של העבודה מציעים שבסיטואציות מסוימות, ההעדפה ההתנהגותית להוגנות והדדיות עשויה לבטא אינטרס אישי.

מילות מפתח: *העדפות חברתיות; הוגנות; הדדיות; תהליכים דואליים; בקרה קוגניטיבית; שליטה עצמית; זמני תגובה; דילול האיגו*

**Department: Psychology**

**Student name: Eliran Halali**

**Advisor name: Professor Yoella Bereby-Meyer**

**Dissertation's name: The role of cognitive-control in social preferences**

In many real-life social exchange situations, the selfish motive to maximize own gains conflicts with our social preferences such as fairness and reciprocity. In my thesis I examined whether in such mixed motives situations, behaving according to fairness and reciprocity norms is a deliberate act that requires self-control resources, or whether it evokes automatically. At present, evidence regarding this question is unclear. It has been suggested that fair decisions result from deliberation processes which involve the suppression of egoistic self-interest motives (e.g., Knoch & Fehr, 2007). In contrast, given the affective aspect of fairness and reciprocity (e.g., Pillutla & Murnighan, 1996), it also makes sense that these preferences operate more automatically than rational considerations.

To decide between these two aforementioned contradictory propositions for social preferences, In Chapter 1 of my dissertation, I measured reaction time given the wide agreement that deliberate processes are slower than automatic processes (e.g., Schneider & Shiffrin, 1977). I found a first evidence for the automaticity of fairness and reciprocity preferences. Specifically, responders in the ultimatum game (UG; Guth et al., 1982), a customarily used paradigm to study fairness and negative reciprocity, rejected unfair offers faster than they accepted them (Halali et al., submitted). In Chapters 2 and 3, I manipulated the availability of cognitive controlled resources (i.e., ego-depletion; Baumeister et al., 1998) in order to increase automatic behavior (e.g., Vohs, 2006). In Chapters 2, I conceptually replicated the automaticity of negative reciprocity found in Chapter 1. Further, I extended these results to positive reciprocity using the trust game (TG; Berg et al., 1995), which has been studied extensively in this context. I found that, depleted, compared to nondepleted, UG responders rejected unfair offers significantly more often. Similarly, depleted, compared to nondepleted, TG responders returned significantly more money in response to highly trusting investments (Halali et al., in press). Lastly, in Chapter 3, I found that the automatic behavior of UG proposers matches the automatic behavior of UG responders. Namely,

depleted, compared to nondepleted, UG proposers made fair offers significantly more often. This behavior, however, could be the result of a greater fear of rejection, which would be in line with a purely self-interested response. To test that, I conducted a dictator game (DG; Forsythe et al., 1994), in which the responder cannot reject the offer. I found that depleted, compared to nondepleted, DG allocators chose the equal split significantly less often (Halali et al., 2013).

Taking together, my work demonstrated an exceptional rare social bright side for self-control failure. Namely, people are automatically driven to reward other cooperative behaviors, even when it incurs costs and provides no present or future material rewards. On the other hand, evidence also seems to suggest that in some situations, preferences for fairness and reciprocity may reflect self-interest.

Key words: *social preferences; fairness; reciprocity; dual process; cognitive-control; self-control; reaction time; ego-depletion*

Topic of the dissertation: Are We Protected? Model for Predicting the Level of Perceived Secureness in the Face of a National Emergency in Israel

Name of the author: Alex Altshuler

Names of the supervisors: Prof. Jochanan Peiser, Prof. Zeev Kaplan, Prof. Herman B. ("Dutch") Leonard.

The current study set a goal of consolidating models for more coherent and comprehensive understanding of human perceptions of national emergencies at the pre-disaster stage. It's true that that there exist various distinct measures of human perceptions in the face of emergencies but a single measure, consolidated and integrated one, is still missing. My research is trying to answer to the need described in the literature for the development of causative models aimed to deal with the pre-emergency phase, including human perceptions of emergencies prior to their occurrence (see, for example, Rodriguez, Quarantelli & Dynes, 2007) and in line with the major effort carried out in that direction by the Comprehensive Risk Management Framework of Leonard and Howitt (2009). That framework proposed a strategic comprehensive approach to emergency preparedness and the current study added to this approach, among others, the comparative examination of various types of national emergencies (earthquake and war), as well as parallel examination of emergency preparedness and risk perception through conceptual and empirical consolidation of the concept of perceived secureness. Even so, the question may arise "*What is the added value of perceived secureness, in theory and in practice?"*

The concept of perceived secureness in the context of emergencies was defined in the current research as a mathematical proportion of perceived preparedness and risk perception. It has an important trait that it is calculated indirectly, namely, via its components – perceived preparedness, which unites the aspects of 'perceived strengths' in the face of emergencies and risk perceptions that characterizes the existing "problem". Perceived secureness encompasses various aspects of perceived preparedness and risk perception that the respondents assess through a more complex, multi-dimensional integrative and comprehensive theoretical idea and practical indicator. The reality of emergency preparedness embodies contradictory influences, having promoting influences and destructing forces, and perceived secureness monitors them and provides a comprehensive perspective. The implementation of

perceived secureness does not require creating any additional overload for the respondents, but proposes an alternative way for the researcher to see a big picture. Thus, it boosts the effectiveness and decreases overload of the public policy processes in risk and disaster management.

In terms of methodology, the research population was the entire Israeli population aged eighteen years or older. The research sample used in my pilot study was comprised by randomly collecting the data of 51 Israeli citizens. The data were collected personally by the researcher through the telephone interviews with the respondents. The data collection process was based on phone numbers of the Israeli residents randomly picked up from the national landline phone directory. The research questionnaire was based both on items that appeared previously in the literature and new items that were essential for the current study. The process of consolidation of the final version of the questionnaire that composed of 106 items was accompanied by continuous consultations with 12 leading experts in the fields of emergency management and public opinion. The research questionnaire appeared in the three languages: Hebrew, English and Russian.

In general, the current study proposed and examined a novel framework for strategic systematic analysis of human perceptions of national emergencies at the pre-disaster stage. This stage is the "golden era" for preparing for national emergencies, and understanding of human perceptions is a vital element for achieving better preparation. The research developed conceptually and examined empirically a novel concept of perceived secureness which provides a comprehensive understanding and summary of the situation as a whole while carefully encompassing a series of measures of specific aspects of perceived preparedness and risk perception.

The current empirical examination viewed in parallel the national, local and household dimensions regarding war and earthquake risk in the Israeli context and was based on a small nationwide random sample. The integrity of the research results presented here indicates that it should be fruitful, to move forward with larger samples and a wider variety of types of national emergencies and geographic locations.

Keywords: perceived secureness, perceived preparedness, risk perception, earthquake, war, emergency preparedness.

נושא העבודה: האם אנחנו מוגנים? מודל לניבוי רמת המוגנות הנתפסת נוכח מצב חירום לאומי בישראל

שם המגיש: אלכס אלטשולר

שם המנחה/ים: פרופ' יוחנן פייזר, פרופ' זאב קפלן, פרופ' הרמן ב. (״דאצ״) לאונרד.

אחת ממטרותיו המרכזיות של המחקר הנוכחי הייתה לגבש מודלים מחקריים לשם הבנה מקיפה ומשוכללת יותר באשר לתפיסה האנושית של מצבי חירום לאומיים בשלב ההיערכות. קיימים מדדים שונים המתייחסים להיבט זה או אחר של התפיסה האנושית נוכח מצבי חירום, ואולם לא קיים מדד מגובש ואינטגרטיבי אחד. מחקר זה ניסה לענות על הצורך המחקרי, אשר תואר בהרחבה בספרות, בדבר פיתוח מודלים סיבתיים, אשר יעסקו בשלב ההיערכות, כולל התפיסה האנושית של מצבי חירום טרם התרחשותם (ראה למשל את Rodriguez, Quarantelli & Dynes, 2007) והוא ממשיך את הכיוון המשמעותי שהותווה בהקשר זה על-ידי ״המסגרת הכוללת לניהול סיכונים״ (Leonard & Howitt, 2009). מסגרת זו הציעה גישה אסטרטגית כוללת בתחום ההיערכות למצבי חירום והמחקר הנוכחי הוסיף למסגרת זו, בין היתר, את הבחינה ההשוואתית של סוגים שונים של מצבי חירום (מלחמה ורעידת אדמה) וכן בחינה מקיפה של המוכנות הנתפסת ותפיסת הסיכון, תוך גיבוש מושגי ואמפירי של מושג ״המוגנות הנתפסת״.

בהקשר זה, חשוב ומוצדק לשאול ״מהו הערך המוסף של מושג ״המוגנות הנתפסת״ בתיאוריה ובפרקטיקה?״.

מושג ״המוגנות הנתפסת״ בהקשר של מצבי חירום הוגדר במחקר הנוכחי כיחס מתמטי בין המוכנות הנתפסת (מונה) לבין תפיסת הסיכון (מכנה). אחת התכונות החשובות המאפיינות מושג קשורה לעובדה כי הוא מחושב באופן עקיף, דהיינו באמצעות רכיביו – המוכנות הנתפסת, אשר מאגדת את ההיבטים של ״נקודות החוזק״ לנוכח מצבי חירום ולצדה תפיסת הסיכון, אשר מתארת את ״הבעיה״ הקיימת. מוגנות נתפסת מקיפה היבטים שונים של מוכנות נתפסת ותפיסת סיכון, אשר אותם מעריכים המשיבים במישרין, תוך גיבוש רעיון תיאורטי ומדד פרקטי, שהינו מורכב, רב-ממדי ואינטגרטיבי יותר. מושג זה אינו קורא לבטל מושגים קיימים או שמא לשאול את המשיבים במישרין שאלות כלליות ורחבות יותר במקום שאלות ממוקדות וספציפיות. ואולם, המוגנות הנתפסת מספקת מנגנון פרקטי לשם ניתוח הוליסטי ורב-ממדי של התשומות המרובות מתוך מכלול הערכותיהם של המשיבים לכדי תפוקה אינטגרטיבית אחת – המוגנות הנתפסת – המשמשת כברומטר. תהליך ההיערכות לקראת מצבי חירום טומן בחובו הן כוחות מקדמים (המגולמים על-ידי המוכנות הנתפסת) והן כחות מאיימים או הרסניים (המגולמים על-ידי תפיסת הסיכון), כאשר המוגנות הנתפסת מנטרת את עצמתם היחסית ומציגה מבט כולל. השימוש במוגנות נתפסת אינו כרוך ביצירת עומס נוסף על המשיבים אלא מציע חלופה מחקרית לגבי ראיית ״התמונה הגדולה״, תוך שהדבר עשוי להגביר את האפקטיביות של המדיניות הציבורית בתחום ההיערכות למצבי חירום. מונח זה מבוסס על היבטים ספציפיים וממוקדים של תפיסת הסיכון והמוכנות הנתפסת, אשר אינם נעלמים אלא ממשיכים להיות זמינים לכל צורך מחקרי או יישומי, אך במקביל נוצר מדד המבטא ראייה אסטרטגית, כאשר ״השלם הינו יותר מסכום חלקיו, דבר אשר עשוי לשפר את הבסיס לתהליכי קבלת ההחלטות בתחום.

מבחינת המתודולוגיה, אוכלוסיית המחקר הייתה אוכלוסיית ישראל מעל גיל 18. המדגם שבו נעשה שימוש במחקר פיילוט זה התבסס על דגימה אקראית של 51 אזרחים ישראלים. נתוני המחקר נאספו באופן אישי על-ידי עורך המחקר באמצעות ראיונות טלפוניים עם המשיבים. תהליך איסוף הנתונים התבסס על מספרי טלפון של אזרחי ישראל, אשר נשלפו באופן אקראי ממאגר ארצי של מספרי טלפון קוויים. שאלון המחקר הכיל הן פריטים שנבחנו במחקרים קודמים והן פריטים חדשים, אשר היו חיוניים למחקר הנוכחי. הגרסה הסופית של שאלון המחקר כללה 106 פריטים וגובשה תוך התייעצות מתמשכת עם שנים-עשר מומחים בתחומי ההיערכות לחירום ודעת-קהל. שאלון המחקר נבנה בשלוש שפות: עברית, רוסית ואנגלית.

באופן כללי, ניתן לציין כי במסגרת המחקר הנוכחי הוצעה ונבחנה מסגרת אנליטית חדשנית לניתוח אסטרטגי שיטתי של התפיסה האנושית של מצבי חירום לאומיים בשלב ההיערכות. שלב זה מהווה את "תור הזהב" להתכוננות למצבי חירום והבנת התפיסות האנושיות בהקשר זה מהווה מרכבי חיוני לשיפור ההיערכות. המחקר הנוכחי פיתח מבחינה קונספטואלית ובחן באופן אמפירי את המושג החדש "המוגנות הנתפסת", אשר מספק הבנה כוללת ומקיפה לגבי המצב בכללותו, תוך שהוא מכיל סדרה של מדדים ספציפיים, אשר בוחנים כל אחד היבט זה או אחר של מוכנות נתפסת או תפיסת הסיכון. במסגרת מחקר זה, נבחנו באופן אמפירי במקביל הממד הארצי, המקומי וממד משק הבית הן בהקשר של מלחמה והן בהקשר של רעידת אדמה, וזאת באמצעות מדגם ארצי אקראי קטן בישראל. נראה כי מכלול תוצאות המחקר מצביע על כך שישנו בסיס מוצק להמשך ההתקדמות המחקרית באמצעות מדגמים גדולים יותר, מצבי חירום לאומיים מסוגים שונים ואזורים גיאוגרפיים שונים ברחבי העולם.

מילות מפתח: מוגנות נתפסת, מוכנות נתפסת, תפיסת סיכון, רעידת אדמה, מלחמה, היערכות לחירום.

**Title:** Properties of Polydiacetylene Langmuir Films and Their Application as Templates for Nanocrystalline Semiconductors

**Name of the Submitter**: Alexander Upcher

**Name of the Advisors**: Prof. Yuval Golan and Dr. Amir Berman

**Abstract**

Polydiacetylene Langmuir films (PDA LFs) are ultra-thin organic layers with linear conjugated polymer backbone formed by surface compression at the air-liquid interface. Upon external stimulation these films exhibit chromatic transitions from monomer to blue, and finally to a red polymer phase. As a result, robust, crystalline polymeric LF is formed with well-defined linear strand morphology, good mechanical and chemical stability and attractive optical properties in the visible range. Due to their optical transitions and sensing properties, as well as their use as effective templates for nucleation of biomimetic relevant minerals and semiconductor nanocrystals (NCs) PDA LFs are subject of intense investigation.

The properties of PDA LFs are strongly affected by the presence of metal cations in the aqueous subphase of the film due to their interaction with the carboxylic head groups of the polymer. The influence of divalent cadmium, barium, copper, lead and zinc cations on the structural, morphological and optical properties of PDA LFs were investigated by means of $\pi$-$A$ isotherms, atomic force microscopy, optical absorbance and Raman spectroscopy. The threshold concentrations for the influence of metal cations on the film structure, stability and phase transformation were determined by $\pi$-$A$ analyses. It was found that each of the investigated cations has a unique influence on the PDA LFs properties. Cadmium cations induce moderate phase transition kinetics with reduced domain size and fragmented morphology. Barium cations contribute to stabilization of the PDA blue phase and enhanced linear strand morphology. Zinc cations were found to stabilize the blue PDA phase and give rise to appearance of a new, transient purple phase before the final red phase stage. On the other hand, copper cations promote rapid formation of the PDA red phase and cause fragmented morphology of the film, while presence of lead cations results in severe perturbation of the film and only a small area of the film could be effectively polymerized. The influence of the metal cations was

correlated with the solubility product ($K_{sp}$), association strength and ionic-covalent bond nature between the metal cations and the PDA carboxylic head groups.

PDA LFs are found to be effective templates for oriented nucleation of semiconductor NCs at the air-solution interface. The organic template induce crystal nucleation of a particular crystal face, and further direct the growth of nanomaterials into arrays of co-aligned crystals on a single PDA domain. We have shown that by directing the NCs nucleation on well-defined PDA LF chromatic templates, ordered linear arrays of 5-8 nm CdS NCs are formed. These NCs align with the PDA template and show size-confinement related properties. Selected area electron diffraction micrographs showed spot patterns which are attributed to well-defined orientations of cubic zinc blende (ZB) and the hexagonal wurtzite (WZ) polymorphs of CdS. We present a unique growth mechanism where oriented nucleation of CdS on the PDA template initially takes place in the ZB phase. Beyond a certain size threshold, growth proceeds in the more stable WZ phase. This transformation keeps the stacking direction of the close packed planes, while altering only their stacking sequence. Notably, size-confinement effects were observed in electron diffraction patterns from the WZ phase. These effects originated from off-axis planes that do not fulfill the Bragg condition, yet their elongated reciprocal lattice rods intersect with the Ewald sphere, giving rise to unexpected reflections.

In addition, nucleation of ZnS and solid solution $(Cd_xZn_{1-x})S$ semiconductor NCs on PDA LF templates was investigated in detail. It was found that the 3-5 nm nanocrystals form ordered linear arrays aligned at a constant 27° angle with respect to the conjugated direction of the polydiacetylene film, as derived from the optimal alignment between the two phases. ZnS nanocrystals were found to nucleate specifically from the ZB (001) face. Due to closely matched interfacial relations, twinning defects were induced on the {111} planes. These nm-size twin crystals exhibit extra {111} electron diffraction reflections due to elongation of reciprocal space spots into rod-like reflections, despite their non-axial orientation. The composition of solid solution (Cd,Zn)S nanocrystals depends on the $Zn^{2+}/Cd^{2+}$ ratio in the aqueous subphase. Their crystalline structures respond to the template mismatch both by twinning, as is the case for ZnS for which continuous compositional shift is observed, and by phase shift to hexagonal WZ, with pure CdS composition. The nanocrystals exhibited a continuous energy-gap shift, reflecting the

Zn/Cd ratio in the solid solution. We demonstrated control over the NCs crystal structure, defect structure, orientation and composition, providing a potentially effective tool for band gap engineering in organic-inorganic hybrid assemblies.

**נושא העבודה**: תכונות של שכבות לנגמיר של פולידיאצטילן וישומן כמצע לננו-חלקיקים של מוליכים למחצה

**שם המגיש**: אלכסנדר אופצ'ר

**שם המנחים**: פרופ' יובל גולן וד"ר אמיר ברמן

**תקציר העבודה**

שכבות לנגמיר של פולידיאצטילן (PDA) הן שכבות אורגניות תלת-שכבתיות, בעלות שלד פולימרי קשיח מצומד אשר נוצר בממשק אויר-נוזל. עירור חיצוני של שכבות אלו גורם למעבר ממונומר לפאזה כחולה של הפולימר ובסופו של דבר לפאזה אדומה, שהיא הפאזה היציבה של השכבה. כתוצאה מכך, נוצרת שכבה פולימרית קשיחה, גבישית, בעלת יציבות מכאנית וכימית ותכונות אופטיות אטרקטיביות בתחום האור הנראה. הודות לתכונות האופטיות הייחודיות, יישומן כגלאים לסביבה כימית או ביולוגית כמו גם שימושן כמצעים יעילים לנוקלאציה של גבישים אי-אורגנים שונים, בהם ננו-גבישים מוליכים למחצה. שכבות לנגמיר של פולידיאצטילן הן נושא לפעילות מחקרית ענפה בקהילה המדעית.

תכונותיהן של שכבות לנגמיר של פולידיאצטילן מושפעות במידה ניכרת מנוכחות של קטיונים מתכתיים במצע המימי של השכבות, הודות לאינטראקציה שלהם עם קבוצות הראש הקרבוקסיליות של הפולימר. השפעתם של קטיונים דו-ערכיים של קדמיום, בריום, נחושת, עופרת ואבץ על התכונות המבניות, המורפולוגיות, והאופטיות של השכבות נחקרו באמצעות איזותרמות הדחיסה $\pi$-$A$, מיקרוסקופיית כוח אטומי, בליעה אופטית וספקטרוסקופית Raman. ריכוזי הסף להשפעה של הקטיונים המתכתיים על המבנה, היציבות ומעברי הפאזה בשכבה נקבעו על ידי אנאליזה של השטח למולקולה ולחץ השטח של המעבר למבנה תלת-שכבתי מתוך איזותרמות הדחיסה. נמצא שלכל קטיון מתכתי יש השפעה ייחודית על תכונות השכבות. קטיונים של קדמיום גורמים לקינטיקה מתונה של מעברי פאזות בשכבה ולמורפולוגיה מקוטעת. קטיונים של בריום מייצבים את הפאזה הכחולה ומחזקים את המורפולוגיה הליניארית של השכבה. קטיונים של אבץ מייצבים את הפאזה הכחולה וגורמים להופעה של פאזה "סגולה" לפני המעבר הסופי לפאזה האדומה של השכבה. מאידך, קטיונים של נחושת מקדמים מעבר מהיר לפאזה האדומה עם מורפולוגיה מקוטעת, בעוד נוכחות של קטיוני עופרת הורסים את סידור השכבה כך שרק חלק קטן ממנה יכול להתפלמר. השפעתם של הקטיונים המתכתיים עולה בקנה אחד עם קבוע המסיסות ($K_{sp}$), חוזק הקשר ודרגת אופי הקשר (יוני-קוולנטי) בין הקטיון המתכתי לקבוצת ראש הקרבוקסילית של המולקולות.

שכבות לנגמיר של פולידיאצטילן יכולות לשמש כמצעים יעילים לנוקלאציה מכוונת של ננו-גבישים מוליכים למחצה בממשק אויר-נוזל. בשל ההתאמה המבנית עם מישורים גבישיים מסויימים, המצע האורגני מוריד את סף האנרגיה לנוקלאציה של גבישים מפאה ספציפית ומכוון את גידולם למערכים מסודרים של חלקיקים מכוונים. עבודה זו מראה שנוקלאציה מכוונת של ננו-גבישים של CdS על מצע מוגדר מבחינת הפאזה הכרומטית של פולידיאצטילן יוצרת מערכים ליניאריים מסודרים של גבישים

מסדר גודל של 5-8 nm המסודרים ביחס של כ- 27° כלפי השלד המצומד של פולידיאצטילן ובנוסף מראים תכונות הנגזרות מגודלם הננומטרי. דיפרקציית אלקטרונים ממערכים נרחבים של הננו-גבישים מראה תבניות של נקודות כשל גבישים יחידים אשר מדגימות יחסי אוריינטציה מוגדרים בין שני פולימורפים של CdS: הפאזה הקובית (zinc blende) והפאזה ההקסגונלית (wurtzite) ובינם לבין מצע ה-PDA. נמצא מנגנון גידול ייחודי שבו נוקלאציה מכוונת של CdS על מצע של פולידיאצטילן מתחילה מפאזה קובית עקב התאמה אופטימלית בין הפאזה האורגנית והאי אורגנית, וכאשר הגביש מגיע לגודל קריטי, הגידול ממשיך בפאזה ההקסגונלית, היציבה במקרה של CdS. מעבר זה שומר על כיוון המישורים הצפופים ומשנה רק את סדר אריזתם במבנה. חשוב לציין שתבנית דיפרקציית האלקטרונים הראתה החזרות אשר נגזרות ישירות מגודלם הננומטרי של הגבישים. מקורן של החזרות אלה נובע ממישורים אשר לא נמצאים בציר האזור של הגביש ולכן אינם עונים על תנאי בראג (Bragg). בגלל היחס ההופכי, החזרות מננו-גבישים הנן מאורכות (Bragg rods) ולכן הן חותכות את ספירת Ewald בשריג ההופכי. מכאן ההסבר לכך ש"החזרות אסורות" לציר האזור מופיעות בתבנית הדיפרקציה.

בנוסף, נחקרה נוקלאציית ננו-גבישים מוליכים למחצה של ZnS ותמיסה מוצקה של $(Cd_xZn_{1-x})S$ על מצע PDA. בדומה לממצאים עבור CdS, נמצא שננו-גבישים בגודל של 3-5 nm יוצרים מערכים ליניאריים אשר מכוונים ביחס של כ- 27° כלפי השלד המצומד של פולידיאצטילן, כפי שנגזר מההתאמה האופטימלית בין המבנים של הפאזה האורגנית ואי אורגנית. ננו-גבישים של ZnS גדלים בפאזה קובית על הפאה של (001). עקב הצטברות של אי-התאמה מבנית בין הממשקים, פגמים של תאומים נוצרו על המישורים מסוג {111}. מעניין וחשוב לציין שננו-גבישים בעלי פגמי תאומים מראים החזרות נוספות בתבנית דיפרקציית אלקטרונים ממשפחת {111}, אשר אינן מתאימות לציר האזור של הגביש. החזרות "אסורות" אלה נצפות הודות להתארכות של הנקודות בשריג ההופכי הנגרמת עקב הגודל הננומטרי של החלקיקים. הרכב התמיסה המוצקה של $(Cd_xZn_{1-x})S$ מושפע מיחס הקטיונים $Zn^{2+}/Cd^{2+}$ בתמיסה המימית. המבנה שלהם מגיב לחוסר התאמה הבין ממשקי על ידי תאומים במקרה של הרכב העשיר ב- Zn, או על ידי מעבר לפאזה הקסגונלית טהורה של CdS במקרה של הרכב העשיר ב- Cd. אותם ננו-גבישים מציגים שינוי רציף בפער האנרגטי ובכך משקפים את היחס Zn/Cd בתמיסה המוצקה. עבודה זו מציגה שליטה על המבנה וההרכב של הננו-גבישים, ובנוסף גם במבנה הפגמים וכך מספקת כלי יעיל לתכנון הפער האסור בחומרים היברידים אורגנים-אי אורגנים.

Thesis topic: Protection of the Patient Against Ionizing Radiation in Medical Imaging in Israel - Measurement of the Radiation Dose and Assessment of the Risk-Benefit Relationship in Screening Mammography for Early Detection of Cancer of the Breast, in Israel

Presenter's name: Andrey Broisman

Advisors: Prof. Tuvia Schlesinger, Dr. Itzhak Orion, Dr. Miri Sklair-Levy.

Abstract:

Breast cancer is the most common cancer among women in developed countries, including Israel. The authors of the BEIR VII (NAS 2006) report estimated that, despite the surgical and oncologic treatment roughly a quarter of women suffering from breast cancer will die from the disease. The mortality rate (currently 25%) was much higher four decades ago. It is the opinion of most researchers that the method that has played the greatest part in reducing mortality is the implementation of screening programs for early detection of the disease. Screening mammography programs have reduced mortality by approximately 10-30%, compared with previous values. The exact reduction depends on the type of the program (age at entering and the frequency of the screening).

Mammography is a breast imaging technique that employs a purpose-built x-ray machine. Until about seven years ago, most mammography systems used the analog conventional film-screen method. In recent years most mammography systems were replaced to digital systems, such as Computed Radiography (CR) and Digital Radiography (DR).

Despite the great efficiency of mammography as an early detection method, there is also some health risk involved due to the exposure to ionizing radiation. The radiation dose received during the mammogram is relatively low, but ionizing radiation is now considered to be a carcinogenic agent at any dose. The model accepted by most experts for evaluating dose-risk relation of the carcinogenic effects of exposure to ionizing radiation is the Linear No Threshold (LNT) model. According to this model, the number of cancer cases caused by the exposure is linearly proportionate to the dose within the low dose range, from zero to tens and even hundreds of times the doses received during a mammogram.

The radiation risk is proportionate to the radiation dose. In the case of radiating the female breast, the risk to the examined population is proportional to the mean glandular dose

(MGD). Therefore, a prerequisite for estimating the radiation risk to a population of women undergoing screening is the collection of data regarding the average glandular dose for the examined patient population. Field studies to determine the MGD were conducted in most countries in which the health authorities initiated mass screening programs for early detection of breast cancer. According to NCRP report no. 149 (NCRP 2004), the mean glandular dose of the screening mammography performed in the USA is 4 mGy (two projections are taken of each breast: a craniocaudal view and a mediolateral oblique view). To date, the data collected in Israel regarding mean glandular doses in screening mammography (which have been introduced in Israel about twenty years ago) are incomplete. In particular, information is lacking of the dose received when using the new digital mammography systems.

In the introduction to our thesis we presented a literature review of the morbidity and mortality rates of breast cancer, in different ethnic groups and the effect of various parameters, biological, physical (e.g. exposing of the breasts to ionizing radiation) on breast cancer morbidity. We reviewed the effects of early detection on mortality, and of the effects of imaging parameters on the efficiency and reliability of diagnosis.

To enable the implementation of systematic mass field measurements to determine the average MGD to women participating in the national mammography screening program, carried out by more than 50 mammography clinics in Israel, we had to obtain permission from each individual institute, as well as to get authorization from the Ministry of Health and the HMOs (Health Maintenance Organization) that own the facilities. We negotiated with each individual institute (hospital, private clinic, HMO), with the purpose of convincing the management of each institute to take part in our study and to authorize measurement in their facility. Meetings were held several times at each institute all across the country before measurements were taken. The study was not funded externally, and all travel expenses were paid directly by the investigator.

In this thesis we report the results of our assessment of the glandular dose received by patients screened for early detection of breast cancer in 51 mammography clinics in Israel (In Israel 63 mammography clinics were operating (as of 2012). Most but not all mammography clinics agreed to participate in the research). These data are required for risk-benefit assessments for national screening program in Israel.

We calculated the expected glandular dose for a “standard breast” from the measured values of the air kerma K, which were measured in a standard breast phantom, which was

imaged in each of the systems according to the formula taken from IPEM report no. 89 (IPEM 2005). According to the estimates calculated based on the basis of the results of our measurements, the mean glandular dose to woman screened in Israel is around 3.5 mGy. The results of the study show that the actual individual glandular dose in a typical 5.3 cm thick breast is within the range of 0.73 mGy to 4.31 mGy depending on the specific mammography clinic and the mammography system used. This means that there is a factor of 5 between dose values under the same conditions when the test is conducted in different mammography clinic/system.

We measured the glandular dose received during tommosynthesis and in comparison with the glandular dose received during conventional screening mammography we found that the radiation dose in tommosynthesis is similar to that of a single craniocaudal view.

We calculated the added risk of cancer occurrence and death from it for the Israeli woman population (average mean glandular dose of 3.5 mGy) using the method and formulae presented in the NCRP 2004 report. The benefit assessment (decrease in breast cancer mortality in women who undergo mammographic screening, compared with women who do not undergo such screening) which we present in this thesis is based on data and calculations in the NCRP 2004 report.

In this thesis we present recommendations for quality control tests for digital mammography systems using a computerized method which we developed. This method may be appropriate for use in field conditions. The computer software we developed performs Contrast Noise Ratio, Modulation Transfer Functions and Detector ghosting tests automatically and without requiring the tester to hold any knowledge of image interpretation.

Good quality control of mammographic devices and improvement of the devices' abilities can reduce the radiation dose to the patient and, in correlation, reduce the risk of added cancer morbidity and mortality. No such study has been conducted previously in Israel.

נושא העבודה: הגנת המטופל מקרינה מיוננת בתהליכי דימות רפואי בישראל - מדידת מנת הקרינה והערכת יחסי סיכון-תועלת בבדיקות סריקה לגילוי מוקדם של סרטן השד בישראל.

שם המגיש: אנדריי ברויסמן

שם המנחים: פרופ׳ טוביה שלזינגר, ד״ר יצחק אוריון, ד״ר מירי סקלייר-לוי.

תקציר

סרטן השד הוא הסרטן הנפוץ ביותר בקרב נשים ברוב מדינות העולם וגם בישראל. מחברי דוח BEIR VII (NAS 2006) העריכו כי למרות הטיפול הכירורגי והאונקולוגי שהמטופלות מקבלות, כרבע מתוך הנשים שחלו בסרטן השד צפויות למות מהמחלה. לפני ארבעה עשורים שיעור התמותה היה גבוה הרבה יותר, ואילו היום שיעור התמותה מהמחלה עומד על כ-25%. לדעת רוב החוקרים, הגורם שסייע להפחית את שיעור התמותה היא תכנית הסריקה (screening) לגילוי מוקדם של המחלה באמצעות ממוגרפיה. עד כה תכניות סריקה אלה הקטינו את שיעורי התמותה בכ-10%–30% ביחס לערכים הקודמים בהתאם לתדירות הסריקה.

ממוגרפיה היא טכניקה של דימות (imaging) השד באמצעות קרני X תוך שימוש במכונת רנטגן ייעודית. עד לפני שבע שנים רוב מערכות הממוגרפיה פעלו בשיטה הקונבנציונלית של שימוש בלוחות צילום וסריגים (שיטת ה-film-screen). בשנים האחרונות הולך וגובר השימוש בשיטות הדימות המודרניות כמו רדיוגרפיה ממוחשבת (CR) ורדיוגרפיה דיגיטלית (DR).

למרות התועלת הגדולה בגילוי מוקדם באמצעות ממוגרפיה, יש סיכון בבדיקות אלה בגלל חשיפת השד לקרינה מיוננת. מנת הקרינה לשד בבדיקת ממוגרפיה היא נמוכה יחסית, אך קרינה מיוננת נחשבת לגורם מסרטן בכל מנה. בהקשר להשפעות סרטניות (carcinogenic effects) של החשיפה לקרינה מיוננת, המודל המקובל על רוב החוקרים ליחסי מנה-נזק הוא המודל הליניארי ללא סף – מודל ה-LNT (Threshold Linear No). לפי מודל זה מספר מקרי הסרטן הנגרמים על ידי החשיפה הוא יחסי ליניארי למנה בטווח המנות הנמוכות, מאפס ועד פי עשרות ומאות מהמנות המקובלות בבדיקות ממוגרפיה.

הסיכון הקרינתי הוא יחסי למנת הקרינה. במקרה של הקרנת השד הנשי הסיכון של אוכלוסיית הנשים הנבדקות יחסי למנת הקרינה הממוצעת לבלוטות החלב (mean glandular dose). לכן תנאי מוקדם להערכת הסיכון הקרינתי לאוכלוסיית נשים הנבדקת בבדיקות סריקה הוא איסוף מידע על אודות מנת הקרינה הממוצעת לאישה הנבדקת. סקרי שדה למדידת המנה נעשו ברוב המדינות שבהן רשויות הבריאות יזמו בדיקות סריקה המוניות לגילוי מוקדם של סרטן השד. לפי פרסום מס׳ 149 של המועצה הלאומית האמריקאית משנת 2004 (NCRP 2004), מנת הקרינה הממוצעת האופיינית לבלוטות החלב בבדיקות הסריקה המבוצעות בארצות הברית היא 4 mGy (לכל שד שני צילומים: אחד אנכי ואחד זוויתי). בישראל עד היום לא נאספו נתונים מלאים על מנת הקרינה הממוצעת לבלוטות החלב בבדיקות הסריקה באמצעות ממוגרפיה (בדיקות הנהוגות בישראל זה כעשרים שנה). במיוחד חסרים נתונים על המנה המתקבלת כשמשתמשים במערכות הממוגרפיה הדיגיטליות החדשות. סקר השדה שתוצאותיו מוצגות במחקר הנוכחי בא לענות על חסר זה.

במבוא למחקר מוצגת סקירת ספרות על שכיחות התחלואה והתמותה מסרטן השד כתלות בפרמטרים שונים, אפקטים ביולוגיים: השפעות סרטניות של חשיפת השדיים לקרינה מיוננת, השפעה של גילוי מוקדם על התמותה מסרטן השד, השפעה של נתוני הדימות על היעילות של האבחון ואמינותו.

ביצוע המדידות במכוני ממוגרפיה בארץ הצריך קבלת הסכמה מכל מכון, נוסף על הסכמת משרד הבריאות וקופות החולים, על כן התנהל משא ומתן עם מכוני הממוגרפיה הפזורים ברחבי הארץ (בבתי חולים, במכונים פרטיים ובמכונים הנמצאים בקופות החולים) במטרה לשכנע אותם להסכים להשתתף במחקר ולאשר מדידות במכון.

במחקר דיווחנו על תוצאות של הערכת מנת הקרינה לרקמה הבלוטית של נשים הנבדקות בבדיקות סריקה לגילוי מוקדם של סרטן השד ב-51 מכוני ממוגרפיה בישראל (נכון לשנת 2012 פעלו בארץ 63 מכוני ממוגרפיה, לא כולם הסכימו להשתתף במחקר). נתונים אלה נחוצים על מנת לבצע הערכות של סיכון-תועלת בסריקות כאלה בישראל. זהו סקר ראשון מסוגו בארץ.

את מנת הקרינה הצפויה לרקמה הבלוטית (glandular dose) של "שד סטנדרטי" חישבנו מהערכים המדודים של הקרמה K, אשר נמדדו בפנטום השד הסטנדרטי שעבר דימות בכל אחת מן המערכות על פי הנוסחה הלקוחה מדוח מס' 89 של IPEM (IPEM 2005). לפי ההערכות שגובשו על סמך המדידות, מנת הקרינה הממוצעת לרקמה הבלוטית של השדיים של אישה הנבדקת בבדיקות סריקה בישראל היא כ- 3.5 mGy. בתוצאות המחקר רואים כי בפועל מנת הקרינה לרקמה הבלוטית לעובי שד אופייני של 5.3 ס"מ משתנה בין 0.73 mGy ל-4.31 mGy. כלומר, פי 5 בין ערכי המנה באותם תנאים, כשהבדיקה מתבצעת במערכות ממוגרפיה שונות.

בנוסף להערכת מנת הקרינה המתקבלת במערכות ממוגרפיה רגילות ביצענו הערכה של מנת הקרינה לרקמה הבלוטית של מטופלות הנבדקות במערכת Tomosynthesis. מצאנו כי מנת הקרינה לרקמה בלוטית של נשים הנבדקות ב-Tomosynthesis דומה למנת הקרינה בצילום אנכי בודד בממוגרפיה קונבנציונלית.

חישבנו את תוספת הסיכון לתחלואה בסרטן ולמוות ממנו על פי השיטה והנוסחאות המוצגות בדוח NCRP 2004 למנת הקרינה הממוצעת בארץ (3.5 mGy). הערכת התועלת (ירידה בתמותה מסרטן השד באוכלוסיית הנשים הנבדקות בסריקה באמצעות ממוגרפיה לעומת נשים שאינן נבדקות בסריקה) שהצגנו בעבודה זאת מבוססת על נתונים וחישובים של דוח NCRP 2004.

בנוסף לעיסוק במנת הקרינה והערכת הסיכונים הבריאותיים הכרוכים בבדיקות הסריקה לגילוי מוקדם של סרטן השד, הצגנו בעבודה זו המלצות לבדיקות בקרת איכות למערכות ממוגרפיה דיגיטליות בשיטה ממוחשבת שפיתחנו. השיטה עשויה להיות מתאימה לשימוש בתנאי שטח. תוכנת המחשב שנכתבה מבצעת את הבדיקות האלה: Contrast Noise Ratio, Modulation transfer function ו-Detector ghosting בצורה אוטומטית ללא דרישה ממבצע הבדיקה לידע בעיבוד תמונה. בקרה טובה על מכשירי ממוגרפיה ושיפור יכולת המכשירים עשויים להפחית הן את מנת הקרינה לנבדקת והן את הסיכון להתפתחות סרטן ותמותה ממנו עקב הבדיקה. המחקר שלנו הוא ראשון מסוגו בישראל. עד כה לא בוצע בארץ מחקר בנושא הזה.

Title: “Striving for Domination and Liberalization in the Welfare State: State Actors, Private Agents and the Reconfiguration of Social Governance and Citizenship in Israel (1997-2010)”

Author: Asa Maron

Supervisor: Dr. Sara Helman

The dissertation centers on changes in the institutional architecture of the welfare state, the main agents behind these changes and its repercussions and consequences for the delivery of social programs and services. In more specific terms, my argument is that welfare state reform, in its neo-liberal variant, requires a new administrative apparatus as well as new institutional rules. Within this new architecture, certain state actors gain ascendancy and power vis-à-vis others, and bureaucratic conflicts over the adequate definition and resolutions of social problems become paramount. This is the context in which novel social interventions are designed and implemented. I demonstrate how state actors mobilize new non-state agents in order to establish new apparatuses to regulate the behavior of citizens. The research focuses on two case studies: (1) The introduction and implementation of Israel's welfare-to-work program (known as ‘Wisconsin plan’), and (2) the changing regime of services for children and teens at risk.

The research is based on a multi-level methodology in order to understand different yet interconnected arenas of institutional change: macro level bureaucratic politics and struggles, meso level administrative changes, and micro street-level relations between citizens and innovative service provisioning agencies. I establish this by merging historical and institutional methods with street-level ethnographic methods. Rather than embracing the notion of the ‘hollowed-out’ state where governing authorities shift away from the state, the research demonstrates the centrality of entrepreneurial state actors in welfare reform. The research shows how new state architectures and strategies of governance reconfigure the power of the state, and change state-society relations by redefining the duties and rights of social citizenship.

In the first case study, the introduction and implementation of ‘Wisconsin plan’ took place in the context of a profound institutional conflict between the MOF and the Public Employment Service (PES) over the adequate resolution for the problem of rising unemployment in Israel. At the end of the 1990’s, the PES resisted the MOF’s attempts to delegate its authorities to private human-resources agencies, and put into practice a rough eligibility test for the Income Maintenance and Unemployment Allowances. As a result, the MOF used a private consultant

agency in order to assemble the support of different bureaucratic actors (e.g. Ministry of Welfare) and put forward an innovative "international" model for the resolution of the problem. Ultimately, the MOF borrowed a radical Workfare program in order to implement stringent measures, remove unemployed citizens from welfare payrolls and divert them into the secondary labour market. To facilitate this radical change in the relations between the state and its unemployed citizens, the MOF created an autonomous apparatus based on private job-centers and circumvented the opposing PES. The private job centers constructed stringent personal contracts with the unemployed; this was the result of a centralist mode of statutory regulation, and the ideological effort by job centers' personnel to discipline participating citizens and constitute responsible, resilient and proactive subjects. Ultimately, this new apparatus reconfigured the 'social-contract' between the state and its unemployed citizens via intensive intimacies: a conflicted micro-space governed with little discretion and imbued with a reformative vision of state-society relations.

In the second case study, changes to the longstanding regime of services for children and teens at risk were propelled by a bureaucratic coalition between the MOF and the Ministry of Welfare, which was facilitated "outside" the state by a 'social partner' at the end of the 1990's. During the 90's, the issue of children and teens at risk was reframed as a pressing social problem in the Israeli public sphere, and the state had to provide an answer for these unmet social needs. Until the 90's, solutions for these target groups were by and large limited to public out-of-home care in the form of residential service (pnimiyot), which became the historically dominant form of state solution for the problem. However, during an era of financial austerity the MOF demanded that new efficient and cost-effective services will be introduced. The partnership between the MOF, the Ministry of Welfare, and JDC-Israel (the 'Joint') enabled the state to produce new 'community services': a previously inapplicable endeavour due to bureaucratic constraints and distrust. These services were developed by the public-private partnership and implemented by local NGO's in order to replace the expensive and "inefficient" out-of-home residential services in which the providers are "old" partners of the state. These new services promote a different type of responsible and proactive parenthood and family management among at risk families. By utilizing empowering technologies, this new policy entails a shift of both authority and responsibility to the community: first and foremost the family, but also local welfare departments and grassroots organizations.

נושא העבודה: "מאבקים על שליטה ולגיטימציה במדינת הרווחה: שחקנים מדינתיים, סוכני שינוי פרטיים ועיצוב מחדש של המשילות והאזרחות החברתית בישראל (1997-2010)"

שם המגיש: אסא מרון

שם המנחה: ד"ר שרה הלמן

עבודה זו עוסקת בשינויים שהתחוללו במדינת הרווחה הישראלית בין השנים 1997-2010 ובהשלכותיהם על יחסי מדינה-חברה באמצעות שני מקרים: (1) "תוכנית ויסקונסין" (מרווחה-לעבודה) (2) מערך השירותים לילדים ונוער בסיכון. העבודה מנתחת את השינויים מנקודת מבט היסטורית-מוסדית בדגש על האופן שבו שחקנים מדינתיים קידמו ועיצבו דפוסים חדשים של התערבות מדינתית על ידי הטמעת מכשירי מדיניות ועקרונות פעולה חדשים במדינת הרווחה, בעזרתם של שחקנים לא-מדינתיים (ארגונים פרטיים למטרות רווח, עמותות, יועצים פרטיים ושותפויות). כמו כן, המחקר כולל מימד אתנוגראפי שאפשר לבחון השלכות שינויים שהתרחשו ברמת המאקרו של מדינת הרווחה על עיצוב היחסים בין אזרחים לבין סוכנויות רווחה חדשות ברמת המיקרו (street-level). באמצעות ניתוח המשלב בין רמות וזירות מובחנות, אך שלובות, ברפורמה של מדינת הרווחה (מדיונים בועדות בירוקרטיות ועד התנהלות יומיומית של סוכנויות קצה [street-level organizations]) העבודה חושפת כיצד השתנה ונוסח מחדש ה"חוזה החברתי" בין המדינה, השוק ואזרחים מוחלשים בישראל.

העבודה מציגה ניתוח מעמיק של התנהלות המדינה בעידן ניאו-ליברלי של צנע תקציבי, במסגרתו, בניגוד לטענה הרווחת, אין נסיגה במעורבות המדינה בחברה, אלא שינוי במטרות ההתערבות ובצורות ההתערבות של המדינה בחברה. העבודה טוענת כי ראוי להבין את המדינה כשדה בו שחקנים מדינתיים פועלים לאור אינטרסים מנוגדים והבנה שונה של בעיות חברתיות, ומדגימה כיצד ניתוח מעין זה מסייע להבין את אופי השינויים החלים במדינת הרווחה ואת השלכותיהם, במיוחד בכל הנוגע לתפקיד של שחקנים לא מדינתיים בשינוי הסדרי רווחה קיימים; שילוב שחקנים אלה במדינת הרווחה אינו מעיד בהכרח על "הפרטה" ועשוי לשמש כאסטרטגיה של שחקנים מדינתיים הפועלים לקידום רפורמה נוכח אילוצים שונים. זאת ועוד, העבודה מצביעה על האופן שבו נוצרו אפיקים שונים בתהליך הניאו-ליברליזציה של מדינת הרווחה הישראלית: אפיקים המבוססים על כפייה מצד שחקני מדינה כלכליים, כמו משרד האוצר, ואפיקים המבוססים על הסכמה ושיתוף פעולה בין משרד האוצר לבין המשרדים החברתיים (למשל משרד הרווחה) הכפופים לו מבחינה תקציבית. הניתוח מראה כיצד תהליכים שונים הובילו להגדלת תפקידם של השוק, הקהילה והמשפחה בניהול הרווחה של הפרט, תוך שאיפה של המדינה לעצב אזרחים חסרי אמצעים כסובייקטים עצמאיים ואקטיביים האחראיים למצבם ולגורלם.

המקרה הראשון בוחן את האופן שבו יובאה ויושמה בישראל תוכנית "מרווחה-לעבודה" המבוססת על התוכנית Wisconsin Works בארה"ב, על רקע קונפליקט עמוק בין שירות התעסוקה ומשרד האוצר בנוגע לפיתרון בעיית האבטלה המתמשכת. משרד האוצר קבע כי התנהלות שירות התעסוקה מחוללת את הבעיה ולכן ראוי להחליפו באמצעים חדשים. במטרה לעקוף את התנגדות השירות לשינוי הכפוי, משרד האוצר קידם רפורמה מהפכנית באמצעות "מרכזי תעסוקה" חדשים שהוקמו ונוהלו על ידי ארגונים פרטיים למטרות רווח. אסטרטגיה זו שירתה את האוצר כדי להדיר את שירות התעסוקה ומשרד הרווחה מיישום הרפורמה ואפשרה

לו ולנהלה ללא הפרעות. ניתוח מקיף של יישום הרפורמה בפועל, ברמת הביניים של אסדרת התוכנית ורמת המיקרו של הפעלתה היומיומית, מצביע על כך שהתוכנית שמשה את המדינה לעצב חוזה חברתי ממשמע ומעניש עם משתתפי התוכנית, תוצאה של יישום בירוקרטי נוקשה ונקיטת גישה פטרונית ומאשימה כלפי חסרי עבודה עניים.

המקרה השני מתמקד בניסיון לשנות את צורת הטיפול של המדינה בבעיה החברתית של ילדים ובני נוער בסיכון ומשפחותיהם, אשר התבססה מסיבות היסטוריות על טיפול חוץ-ביתי באמצעות פנימיות. מגבלות לשינוי שנבעו מחוסר אמון בין משרדי האוצר והרווחה הוסרו רק לאחר ששותפות חדשה בין שני המשרדים הוקמה "מחוץ" למדינה, במסגרת עמותת "אשלים" בג'וינט-ישראל. שיתוף הפעולה במסגרת אשלים אפשר לפתח חלופה לטיפול הפנימייתי היקר והארוך, על ידי פיתוח תוכניות ושירותים קהילתיים, זולים ו"יעילים" אשר יופעלו בידי עמותות. במסגרת אשלים התפתחה מדיניות שאפשרה למחלקות רווחה מקומיות להגמיש תקציבים ולאמץ את השירותים החדשים, וכך לטפל באוכלוסיה גדולה יותר מבלי להרחיב את התקציב. השירותים החדשים שאפו לעצב הורות אחראית ופרואקטיבית אשר תפעל, בסיוע גורמים מקומיים, לניהול הסיכונים של נוער וילדים חסרי אמצעים.

# Stress-induced dedifferentiation displays epigenetic independent chromatin reorganization

By: Assa Florentin
Advisor: Prof Gideon Grafi

Dedifferentiation signifies that differentiated cells retain developmental potentialities and, under certain conditions (e.g., stress conditions), can undergo reprogramming and acquire a stem-cell-like state. This process is hypothesized to precede a switch in cell fate, including reentry into the cell cycle and cell death. In plants, dedifferentiation characterizes the transition of differentiated leaf cells to protoplasts (plant cells devoid of cell walls) and is accompanied by global chromatin decondensation and extensive changes in gene expression profile. The analysis of the transcriptome profile of dedifferentiating cells revealed a significant increase in the expression of genes encoding transcription factors from specific families, which are often induced in plant cells responding to various stress conditions, including pathogen infection, senescence, and multiple abiotic stresses.

Previous data support the idea that a plant's response to acute stress features dedifferentiation, that is, acquisition of a stem-cell-like state. The main goal of my thesis was to further explore the link between stress response and dedifferentiation. To this end, I generated an efficient tool for tracking dedifferentiation events during normal plant development and in response to various stress conditions.

The specific aims were as follows: i) Establishing a tool that will allow us to follow dedifferentiation events *in situ*. This tool is based on transgenic plants (*Arabidopsis* and tobacco) whereby the expression of a reporter gene (GFP fused to the nuclear protein AtMBD6) is driven by a dedifferentiation/meristem/stress-responsive promoter derived from the *ANAC2* gene (At1g01720). ii) Analyzing dedifferentiation signature marks, such as chromatin decondensation, during normal growth and under stress conditions in transgenic *Arabidopsis*. iii) Studying the epigenetic mechanisms,

underlying chromatin reorganization, associated with stress-induced dedifferentiation.

To achieve specific aim 1, I generated transgenic plants expressing a reporter AtMBD6-GFP under the control of the *ANAC2* promoter.

I found that the *ANAC2* promoter is essentially active in the shoot and the root apical meristems; its activity encompasses the peripheral zone of the shoot apical meristem, including leaf primordia. *ANAC2* promoter was activated in mature leaves following exposure to various stress conditions, including protoplasting, wounding, heat and exposure to dark.

Using Fluorescence *in situ* Hybridization (FISH), I analyzed the chromatin conformation of pericentric chromatin that is normally in condensed conformation, and found that the pericentric regions of all chromosomes undergo transient decondensation during the transition from leaf cells to protoplasts, followed by recondensation. Pericentric chromatin decondensation was also observed in nuclei prepared from plants exposed to dark for five days, as well as following long exposure to heat stress (37°C, 20h). I found that reorganization of chromatin is selective inasmuch as centromeric regions, characterized by the centromeric 180 bp repeats, retained their compact conformation upon protoplasting, concomitant with apparent changes in the distribution of the 18S rRNA within the nucleolus.

In order to assess the importance of epigenetics, namely, DNA and histone methylation, for selective chromatin reorganization, I used DNA and histone methylation mutant plants. The *ddm1* mutant carries a mutation in the *DDM1* (*DECREASE IN DNA METHYLATION1)* gene encoding a SWI/SNF chromatin remodeling factor, resulting in a 70% reduction in cytosine methylation, and the *kyp2* mutant carries a mutation in the *KRYPTONITE/SUVH4* gene encoding histone H3K9 methyltransferase that results in a significant reduction in H3K9 dimethylation. FISH analysis showed that the chromatin conformation of CEN180 in both mutants remains compact upon protoplasting, as in wild-type *Arabidopsis* plants, despite a significant reduction in DNA and histone methylation. Similarly, in both mutants, the 18S rDNA underwent reorganization following protoplast preparation as in wild-

type plants. This suggests that chromatin reorganization in dedifferentiating protoplasts can occur independently of DNA and histone methylation.

By using methylation sensitive restriction enzymes, I showed that the DNA methylation pattern did not change significantly during the transition from leaves to protoplasts. A Chromatin Immunoprecipitation (ChIP) assay showed notable changes in histone methylation during the transition to protoplasts, in which several pericentric genes acquired methylation of histone H3 at lysine 4, a modification that is likely to be associated with gene transcription rather than chromatin reorganization.

Thus, these results provide evidence for the linkage between stress and dedifferentiation and suggest that mechanisms independent of epigenetic marks may be involved in stress-induced selective chromatin reorganization.

**דהדיפרנציאציה מושרת עקה מראה ארגון מחדש של הכרומטין אשר אינו תלוי במנגנונים אפיגנטיים**

ע"י: אסא פלורנטין
מנחה: פרופ' גדעון גרפי

דהדיפרנציאציה מציינת את יכולתם של תאים ממוינים לשמר את הפוטנציאל ההתפתחותי שלהם ובמצבים מסוימים (לדוגמא מצבי עקה) יכולים לעבור "תכנות מחדש" ולרכוש יכולת הדומה לתאי גזע. תהליך זה הינו ככל הנראה שלב מעבר המקדים כל שינוי בתפקודי התא, כולל כניסה מחדש למחזור התא ומוות. בצמחים, תהליך הדהדיפרנציאציה מאופיין במעבר של תאי עלה ממוינים לפרוטופלסטים (תאי צמח ללא דופן התא) והוא מלווה בפתיחה כללית של מבנה הכרומטין ושינויים נרחבים בפרופיל הביטוי הגנטי. ניתוח של פרופיל ביטוי הגנים בפרוטופלסטים הראה עלייה משמעותית בביטוי הגנים המקודדים לפקטורי שעתוק ממשפחות ספציפיות, אשר לעיתים קרובות משופעלים בתאי צמח בתגובה לעקות שונות, כמו הדבקה בפתוגן, הזדקנות ועקות אביוטיות מרובות.

מידע קודם תומך ברעיון שתאי צמח מגיבים לעקה קיצונית בדהדיפרנציאציה, כלומר, רכישת מצב הדומה לתאי גזע. המטרה העיקרית של העבודה היא לחקור את הקשר בין תגובה לעקה לדהדיפרנציאציה. לצורך זה יצרתי כלי למעקב אחר אירועים של דהדיפרנציאציה במהלך התפתחות הצמח וכתגובה למצבי עקה.

המטרות הספציפיות היו: i) יצירה של כלי שיאפשר מעקב אחרי אירועי דהדיפרנציאציה בצמח (in situ). כלי זה מבוסס על צמחים טרנסגניים (ארבידופסיס וטבק) שבהם ביטוי של גן מדווח (GFP מחובר לחלבון גרעיני AtMBD6) נשלט ע"י פרומוטור המבוטא בדהדיפרנציאציה/מריסטמות/תגובה לעקה של ANAC2 (At1g01720). ii) ניתוח של סימני ההיכר של הדהדיפרנציאציה כמו פתיחת כרומטין, במהלך התפתחות הצמח וכתגובה לעקה. iii) בדיקה של המנגנונים האפיגנטים החשובים לצורך ארגון מחדש של הכרומטין במצבי דהדיפרנציאציה הנגרמים בעקבות עקה.

לצורך השגת המטרה הראשונה יצרתי צמחים טרנסגניים המבטאים את הגן המדווח AtMBD6-GFP תחת בקרה של הפרומוטור של ANAC2.

מצאתי שהפרומוטור של ANAC2 פעיל במריסטמות של הנצר והשורש, כולל באזור המקיף את מריסטמת הנצר ובפרימודיות העלים. הפרומוטור של ANAC2 הופעל בעלים בוגרים בעקבות חשיפה למגוון מצבי עקה כולל יצירת פרוטופלסטים, פציעה וחשיפה לחום ולחושך.

באמצעות FISH (Fluorescence in situ hybridization) ניתחתי את מבנה הכרומטין הפריצנטרי (pericentric chromatin) אשר נמצא בדרך כלל במצב סגור, ומצאתי שהאזורים הפריצנטריים בכל הכרומוזומים עוברים פתיחה זמנית ולאחריה סגירה, במעבר מתאי עלה לפרוטופלסטים. פתיחה של האזורים הפריצנטריים נצפתה גם בגרעינים מצמחים שנחשפו לחושך למשך 5 ימים, וגם בעקבות חשיפה ממושכת לעקת חום (20 שעות 37°C). מצאתי שהארגון מחדש של הכרומטין הוא בררני ואינו כולל את אזור הצנטרומר (centromere) המכיל רצפים חוזרים (180bp repeats), אשר נשאר במצב קומפקטי בזמן יצירת פרוטופלסטים.

על מנת להעריך את חשיבות האפיגנטיקה, שהיא, מתילציה של DNA והיסטונים בפתיחה הבררנית של הכרומטין, השתמשתי בצמחים מוטנטים. המוטנט *ddm1* אשר פגוע בגן DDM1 (DECREASE IN DNA METHYLATION1) אשר מקודד לחלבון SWI/SNF ומראה 70% ירידה במתילציה של ציטוזין, ובמוטנט kyp2 הנושא מוטציה בגן KRYPTONITE/SUV4 המקודד ל H3K9 methyltransferase ומראה ירידה משמעותית במתילציה של ליזין מספר 9 בהיסטון H3. אנליזת FISH הראתה שמבנה הכרומטין באזור הצנטרומרי בשני המוטנטים נשאר במצב קומפקטי בזמן יצירת פרוטופלסטים, כמו בארבידופסיס מזן הבר למרות הירידה המשמעותית במתילציה של DNA ושל היסטונים. מכאן נובע שההתארגנות מחדש של הכרומטין בפרוטופלסטים שעברו דהדיפרנציאציה יכולה להתרחש ללא תלות במתילציה של DNA והיסטונים.

בעזרת שימוש באנזימי רסטריקציה הרגישים למתילציה, הראתי שדפוס המתילציה של ה DNA לא השתנה באופן משמעותי במעבר מעלים לפרוטופלסטים. אנליזת Chromatin immunoprecipitation (ChIP) הראתה שינויים מסוימים במתילציה של היסטונים בזמן המעבר מעלים לפרוטופלסטים, ובהם מספר גנים באזור הפריצנטרי שהראו עליה במתילצה של H3K4, מודיפיקציה אשר כנראה קשורה לשעתוק הגנים ולא לארגון הכרומטין.

תוצאות אלו מספקות ראיה לקשר שבין עקה לדהדיפרנציאציה, ומציעות מנגנונים שאינם תלויים בסמנים אפיגנטים אשר מעורבים בהתארגנות הכרומטין הבררנית.

# תפקיד של *Arabidopsis* DEAD-box RNA helicases, STRS1 and STRS2
# בוויסות תגובות למספר עקות אביוטיות

מחבר: אסיף אשפך קהאן

מנחה: ד״ר סיימון ברק

DEAD-box RNA helicases מעורבים באספקטים רבים של מטבוליזם של RNA ובתהליכים ביולוגיים שונים בצמחים. מוטנטים של ארבידופסיס טאליאנה של שני DEAD-box RNA helicases ,
STRESS RESPONSE SUPPRESSOR1 (STRS1) ו- STRS2 הראו במחקר קודם עמידות לעקות אביוטיות ועליה בביטוי של גנים המגיבים לעקה. במחקר זה אנו מראים שקווים של *Arabidopsis STRS*-overexpressors היו רגישים לעקות וכן הראו ירידה בביטוי של גנים המגיבים לעקה, ובכך מאשרים שה-STRSs הם ווסתים שליליים של תגובות של ארבידופסיס לעקות.
ה-*GUS* fusions *STRS* promoter:*GUS* הראה פעילות של GUS רק באבקנים, בניגוד למה שראינו בעבודה הקודמת בה התקבלה פעילות של *STRS* QPCR-based בכל האברים שנבדקו. אולם, כאשר *GUS* הוצמד לגן *STRS* גנומי והופעל ע״י הפרומוטר הטבעי של *STRS*, פעילות GUS אובחנה בכל האברים, דבר המרמז על כך שאזורי וויסות upstream ו- transcribed regulatory regions קובעים את הביטוי של *STRS1* and *STRS2* באברים. חלבוני איחוי של GFP ו-STRS הראו לוקליזציה לנוקלאוס, נוקלאופלסמה וכרומוסנרים והראו רה-לוקליזציה בתגובה לטיפול ב- ABA וכן בתגובה לעקות שונות. רה-לוקליזציה זאת הייתה הפיכה כאשר העקות הוסרו. חלבוני STRS הראו מיסלוקליזציה במוטנטים של גנים המקודדים לחלבונים המעורבים בהשתקת גנים ופעילות של RNA-dependent ATPase ו- RNA-unwinding. במיוחד, STRS2 הראה מיסלוקליזציה בשלושה מתוך ארבעה מוטנטים של ה- RNA-directed DNA methylation (RdDM) pathway, בעוד ש- STRS1 הראה מיסלוקליזציה במוטנט *hd2c* הפגום בפעילות היסטון דהאצטילז. יתר על כן, heterochromatic RdDM target loci הראו מטילציה מופחתת של DNA וביטוי מוגבר במוטנטים של *strs*. בסיכומו של דבר, הממצאים שלנו מציעים שחלבוני STRS מעורבים בבקרה אפיגנטית של ביטוי של גנים כדי לדכא תגובה של ארבידופסיס לעקות.

**Title-**The role of *Arabidopsis* DEAD-box RNA helicases, STRS1 and STRS2, in regulating response to multiple abiotic stresses

**Author-** Asif Ashfaq Khan

**Advisor-**Dr. Simon Barak

DEAD-box RNA helicases are involved in many aspects of RNA metabolism and in diverse biological processes in plants. *Arabidopsis thaliana* mutants of two DEAD-box RNA helicases, STRESS RESPONSE SUPPRESSOR1 (STRS1) and STRS2 were previously shown to exhibit tolerance to abiotic stresses and up-regulated stress-responsive gene expression. Here, we show that *Arabidopsis STRS*-overexpressing lines displayed a stress-sensitive phenotype and down-regulated stress-responsive gene expression confirming the STRSs as negative regulators of *Arabidopsis* stress responses. *STRS* promoter:*GUS* fusions only exhibited GUS activity in the anthers as opposed to previous work showing QPCR-based *STRS* expression in all organs examined. However, when *GUS* was fused to the genomic *STRS* gene and driven by the native *STRS* promoter, GUS activity was observed in all organs suggesting that upstream and transcribed regulatory regions determine organ-specific *STRS1* and *STRS2* expression. GFP-STRS fusion proteins exhibited localization to the nucleolus, nucleoplasm and chromocenters and exhibited relocalization in response to ABA treatment and various stresses. This relocalization was reversed when stress treatments were removed. The STRS proteins displayed mis-localization in specific gene-silencing mutants and exhibited RNA-dependent ATPase and RNA-unwinding activities. In particular, STRS2 showed mislocalization in three out of four mutants of the RNA-directed DNA methylation (RdDM) pathway while STRS1 was mis-localized in the *hd2c* mutant that is defective in histone deacetylase activity. Furthermore, heterochromatic RdDM target loci displayed reduced DNA methylation and increased expression in the *strs* mutants. Taken together, our findings suggest that the STRS proteins are involved in epigenetic control of gene expression to bring about suppression of the *Arabidopsis* stress response.

Work topic: **Experimental investigation of Small Scales in Richtmyer-Meshkov Instability after Re-Shock**

Submitted by: Asaf Formoza

Advisors: Prof. Gabi Ben-Dor ; Doctor Oren Sadot

## Abstract

When an interface between two fluids of different densities is impulsively accelerated, for example by a shock wave, the fluids will mix as a result of a hydrodynamic instability called the Richtmyer-Meshkov Instability (RMI).

RMI has important physical and engineering roles in many science applications. In inertial containment fusion (ICF), RMI leads to mixing of the capsule material surrounding the nuclear fuel, resulting in a reduced ability to achieve fuel fusion and reaction. In the final stage of massive star evolution, the star collapses towards its center and explodes (supernova). The process is accompanied by shock waves moving to and from the center of the star. As a result, RMI is created, causing mixing between different star layers. In addition, in supersonic engines RMI promotes the mixing between the fuel and its oxidizer.

These processes and many others with RMI are accompanied by a series of accelerations; in all of them multi-mode initial conditions are imposed. So far, many studies have been conducted on RMI. Most of them have been two-dimensional investigations (image analyses) of three-dimensional mixing zones. This technique enables measurements of the development of the mixing zone width only. As a result of these studies, there are accurate models, which correctly describe the RMI throughout all its stages for the case of a single-mode perturbation with a single acceleration. In the case of a multi-mode perturbation, there are some models that describe well the stages of the instability until the arrival of a reflected shock wave (re-shock). It is בnown that the development of instability is controlled by a "bubble competition" process. This process was first recorded by Sadot (1998). In this process, neighboring bubbles compete; a bubble with a longer wavelength pushes a bubble with a shorter wavelength downstream and eventually takes its place. As a result, a new bubble is formed with a wavelength equal to the sum of the wavelengths of the two bubbles. The new bubble moves upstream more rapidly. Existing theoretical models based on the "bubble . ompetition" process fail to predict the development of instability after the re-shock.

Until now, most of the studies have been two-dimensional investigations, i.e., investigations of three-dimensional phenomena using two-dimensional images. These studies do not allow the investigation of the basic physical phenomena that drive the instability process. The purpose of the present study was to experimentally investigate the small structures, namely, wavelengths and amplitudes, of the perturbation and the factors that affect their development. In order to investigate these structures, one has

to look at the flow cross-sections and create a two-dimensional perturbation flow. This study focused on the investigation of small perturbation structures after the re-shock. The effect of contact surface initial conditions (before the re-shock) on the perturbation development after the re-shock has been investigated, as has the development of the mixing zone width after the re-shock.

In the present study, the development of the mixing zone between air and $SF_6$ was investigated. Two-dimensional flow experiments were conducted in a vertical shock-tube where air was placed above $SF_6$. The development of instability during the experiment was investigated by capturing multiple images of the flow cross-sections. This was made possible by a combination of three factors. A high-speed camera with a photo rate of 20,000fps enabled a large number of images to be captured during a single experiment (about 1ms). The two-dimensional initial conditions were achieved by employing a unique technique, namely, locating stationary cylinders above the fluid interface. The incident shock wave was distorted after passing the cylinders. The disordered shock wave continued to move toward the interface, passed it (beginning of the experiment), and created the initial conditions of the experiment. Using a Mie Scattering Visualization, two-dimensional flow images were recorded in the center of the test chamber. In this technique, one of the gases (air) was mixed before the experiment with cigarette smoke particles, which were used as a tracer. A thin laser sheet with a thickness of about 1mm was transmitted through the center of the chamber and across its length. When this laser sheet hit the tracer, the laser light was scattered. The camera captured the scattered light, revealing the position of the air, which was mixed with the tracer. The dark area in the picture represented the position of the second gas ($SF_6$) that participated in the experiment. This technique allowed the documentation of flow cross-sections and the measurement of small structures of the perturbation.

In the present study, . new phenom. non, “ ubble merging,” was o. served for the first time. This phenomenon occurs after the arrival of the re-shock at the interface. As a result, bubbles of different and similar sizes merged more rapidly than in the known “bubble competition” process. The “bubble merginמ” process accelerated the mixing process after the re-shock’s arrivalל

The main results of this work are as follows:

• In all the experiments, after the arrival of the re-shock, a rapid linear growth rate of the mixing zone width was observed. An interface from one of the experiments was sampled before the re-shock arrival and served as an initial condition for a two-dimensional numerical simulation conducted by Malamud (2011). A good match between the experimental results and the simulation calculations was obtained.

• A “bubble merging” phenomenon was observed for the first time. “Bubble merging” is a physical phenomenon that occurs due to a process of ‘erosion’ of the spike, which separates two adjacent bubbles of similar size. This phenomenon was observed in

addition to the known “bubble competition” phenomenon in all the experiments. “Bubble merging” occurs more rapidly than “bubble competition.” “Bubble merging” occurs immediately after the arrival of the re-shock and accelerates the development of the perturbation. This is similar to the numerical results of Malamud (2011), who noted that the development of the perturbation after the re-shock was controlled by a rapid mechanism that he referred to as “multimode bubble merging process.”

• It was observed that the development of the interface after the re-shock, which is controlled by the “bubble merging” mechanism, depends on the initial conditions (shape of the interface) before the re-shock, similar to the results of the numerical work of Malamud (2011). “Bubble merging” depends on the initial perturbation conditions before the appearance of the re-shock and on the length ratio of adjacent spikes before the re-shock. After the re-shock, a process takes place in which spikes undergo phase inversion to bubbles and vice versa. As a result, similar bubbles with different velocities evolve, where longer spikes (before the re-shock) undergo phase inversion to bubbles that move more rapidly. The reason for this is higher vorticity fields (induced by the re-shock) inside these bubbles. The vorticity field enhances the RMI and increases the bubble velocity; these bubbles move faster than adjacent bubbles. The difference in the velocity between these neighboring bubbles (after the phase inversion) leads to the ‘erosion’ of the spike that separates them, resulting in “bubble merging,” i.e., creation of a single bubble with a wavelength equal to the sum of the wavelengths of the two original bubbles.

• It was observed that long wavelength perturbation structures before the re-shock are the dominant structures in the development of the RMI after the re-shock.

The “bubble merging” phenomenon is a physical phenomenon that drives the development of RMI. This phenomenon occurs more rapidly than the familiar “bubble competition” process. It increases the mixing zone width growth rate and explains its rapid growth rate after the re-shock. Taking into account this phenomenon in existing models (which do not accurately predict the RMI development after the re-shock) will most likely increase their accuracy.

**Keywords**: Richtmyer-Meshkov instability, re-shock, small structures, bubble competition, bubble merging

נושא העבודה: **חקירה ניסויית של התפתחות סקלות קטנות באי יציבות ריכטמאייר - משקוב לאחר מעבר גל הלם מוחזר.**

שם המגיש: אסף פורמוזה

שם המנחים: פרופסור גבי בן-דור ; דוקטור אורן שדות

## תקציר

במקרה בו משטח מגע המפריד בין שני זורמים בעלי צפיפות שונה מואץ בצורה פתאומית, לדוגמא על ידי גל הלם, הזורמים יתערבבו כתוצאה מאי יציבות הנקראת אי יציבות-Richtmyer Meshkov (RM).

לאי יציבות RM ישנה חשיבות פיזיקלית והנדסית בתחומי מדע רבים: לדוגמא בהיתוך בהכלה אינרציאלית (ICF – Inertial Confinement Fusion) אי יציבות RM גורמת לערבוב של חומר הקפסולה העוטפת את הדלק עם הדלק הגרעיני וכתוצאה מכך מופחתת היכולת להשגת היתוך של הדלק ולהיווצרות תגובה. דוגמא בסקלה אחרת, בשלב הסיום באבולוציית כוכב מסיבי, הכוכב קורס לתוך עצמו ומתפוצץ (סופרנובה). תהליך הפיצוץ מלווה בגלי הלם ההולכים ומוחזרים אל עבר וממרכז הכוכב. כתוצאה מכך, כחלק מתהליך היווצרות הסופרנובה נוצרת אי יציבות RM הגורמת לערבוב בין השכבות השונות. קיימות דוגמאות רבות אחרות כגון במנועי שריפה בהם אי יציבות RM מקדמת ערבוב בין הדלק למחמצן.

תהליכים אלה ותהליכים רבים אחרים בהם מתרחשת אי יציבות RM מלווים בסדרת האצות פתאומיות ובכולם תנאי ההתחלה של אזור הערבוב המפריד בין הזורמים הינם מרובי סקלות. עד כה נערכו מחקרים רבים בנושא אי היציבות. רוב המחקרים התמקדו בחקירה דו-ממדית (ניתוח תמונות) של אזור ערבוב תלת-ממדי. כך מתאפשרת מדידת התפתחות רוחב אזור הערבוב בלבד. בעקבות מחקרים אלו נבנו מודלים המתארים במדויק את אי יציבות RM לאורך כל שלבי אי היציבות בתהליכים בהם קיימת האצה בודדת של הפרעה בעלת אופן יחיד. במקרה של הפרעה המורכבת ממספר אורכי גל קיימים מודלים המתארים בצורה טובה את אי היציבות לאורך שלביה עד להופעת גל הלם מוחזר. ידוע כי התפתחות אי היציבות נשלטת על ידי תהליך "תחרות בועות" כאשר בועה הינה חדירה של זורם קל אל תוך זורם כבד. תהליך זה נצפה לראשונה בצורה עיונית על ידי Alon et al. (1995) וכן בצורה ניסויית על ידי Sadot (1998), בתהליך זה "בועות" שכנות "מתחרות" ביניהן, כאשר בועה בעלת אורך גל ארוך דוחקת במורד הזרימה בועה בעלת אורך גל קצר ובסופו של התהליך תופסת את מקומה. כך מתקבלת בועה בעלת אורך גל השווה לסכום אורכי הגל של הבועות ונעה מהר יותר במעלה הזרימה. קיימים מודלים עיוניים המבוססים על תהליך "תחרות בועות" לחיזוי התפתחות אי היציבות אך מודלים אלו לא חוזים בצורה מדויקת את התפתחות אי היציבות לאחר מעבר גל הלם מוחזר.

רוב המחקרים שנעשו עד כה היו דו-ממדיים אינטגרליים, קרי צילומים דו-ממדיים של תופעה תלת-ממדית. מחקרים אלו לא מאפשרים חקירת תופעות פיזיקליות בסיסיות המניעות את תהליך אי היציבות. מטרת עבודה זו הייתה לחקור ניסויית את המבנים הקטנים, קרי אורכי הגל והאמפליטודות, המרכיבים את ההפרעה ואת הגורמים המשפיעים על התפתחותם. על מנת לחקור

מבנים אלו יש להתבונן בחתכים של הזרימה ובנוסף ליצור הפרעה בעלת אופן דו-ממדי. עבודת מחקר זו התמקדה בחקירת המבנים הקטנים המרכיבים את ההפרעה לאחר מעבר גל ההלם המוחזר. נבדקה השפעת תנאי ההתחלה של משטח המגע לפני הגעת גל ההלם המוחזר על התפתחות ההפרעה לאחר מעבר גל ההלם. בנוסף נחקרה התפתחות רוחב אזור הערבוב בזמן לאחר מעבר גל ההלם המוחזר.

בעבודה זו נחקרה אמפירית התפתחות אזור הערבוב המפריד בין אוויר ל- $SF_6$. ניסויים בעלי אופי זרימה דו-ממדי בוצעו בניקבת הלם אנכית כאשר האוויר מוקם מעל ל- $SF_6$. חקירת התפתחות אי היציבות במהלך הניסוי נעשתה על ידי צילום מספר רב של תמונות מחתכים של הזרימה. דבר זה התאפשר באמצעות צירוף של שלושה גורמים: מצלמה מהירה, בעלת קצב צילום של עשרים אלף תמונות בשניה (20,000fps). כך ניתן לקבל מספר רב של תמונות בפרק זמן קצר (כ-1ms) בו מתרחש הניסוי. תנאי התחלה דו-ממדיים התאפשרו באמצעות טכניקה חדישה – גלילים נייחים הממוקמים מעל ההפרעה. גל ההלם מתעוות בעוברו את הגלילים. גל ההלם ממשיך להתקדם לכיוון ההפרעה, עובר אותה (תחילת הניסוי) ויוצר את תנאי ההתחלה של הניסוי. באמצעות וויזואליזציה המבוססת על פיזור Mie צולמו חתכים של הזרימה במרכז תא הניסוי. בטכניקת זו אחד הגזים המשתתף בניסוי (אוויר) עורבב לפני תחילת הניסוי עם חלקיקי עשן סיגריות המשמשים סמן שלו בניסוי. יריעת לייזר דקה בעובי של כ- 1mm הועברה במרכז תא הניסוי ולכל אורכו. כאשר יריעה זו פגעה בסמן, אור הלייזר התפזר. המצלמה אספה את האור המתפזר וכך התקבלה תמונה בה מיקום האוויר אשר עורבב עם הסמן. באזור החשוך בתמונה מצוי הגז השני ($SF_6$) המשתתף בניסוי. טכניקה זו מאפשרת תיעוד חתכים של הזרימה, באמצעותם ניתן למדוד מבנים המרכיבים את אזור הערבוב.

בעבודה זו נצפתה ניסויית לראשונה תופעת "מיזוג בועות" שהתרחשה לאחר מעבר גל ההלם המוחזר, ואשר בה בועות בגדלים דומים ושונים התמזגו בקצב מהיר מהתהליך המוכר של "תחרות בועות", כתוצאה, תופעת "מיזוג הבועות" מאיצה את תהליך הערבוב לאחר מעבר גל ההלם.

התוצאות העיקריות של עבודה זו הן:

- לאחר מעבר גל ההלם המוחזר התקבל בכל הניסויים קצב גידול לינארי מהיר של רוחב אזור הערבוב. אזור הערבוב מאחד הניסויים נדגם לפני הגעת גל ההלם המוחזר ושימש כתנאי התחלה עבור סימולציה נומרית דו-ממדית שנערכה על ידי Malamud (2010). התקבלה התאמה טובה בין תוצאות הניסויים לחישובי הסימולציה.

נצפתה לראשונה ניסויית תופעה של "מיזוג בועות". תופעת "מיזוג בועות" הנה תופעה פיזיקלית המתרחשת עקב תהליך של התדקקות והיעלמות הספייק המפריד בין שתי בועות סמוכות. תופעת "מיזוג בועות" נצפתה בכל הניסויים ובמקביל אליה נצפתה גם תופעת "תחרות בועות". תופעת "מיזוג בועות" מתרחשת בקצב מהיר מתופעת "תחרות בועות" המוכרת. תופעת "מיזוג בועות" מתרחשת בשלב התפתחות ההפרעה מיד לאחר מעבר גל ההלם המוחזר ומאיצה את התפתחות ההפרעה. זאת בדומה לתוצאותיו

הנומריות של Malamud (2011) שציין כי התפתחות ההפרעה לאחר מעבר גל ההלם המוחזר נשלטת על ידי מנגנון מהיר של "איחודים בין בועות".

- הובחן כי התפתחות משטח המגע לאחר מעבר גל ההלם, הנשלטת על ידי מנגנון "מיזוג בועות", תלויה בתנאי ההתחלה (צורת המשטח) לפני הגעת הגל המוחזר, זאת בדומה לתוצאות עבודתו הנומרית של Malamud (2011). תופעת "מיזוג בועות" תלויה ביחס האורכים של ספייקים סמוכים לפני הופעת גל ההלם המוחזר. לאחר מעבר גל ההלם המוחזר ספייקים סמוכים הופכים לבועות בעלות מהירות שונה כאשר מהירות הבועות תלויה בתנאי ההתחלה שלהן (באורכי הספייקים) לפני מעבר גל ההלם. ספייק ארוך יותר (לפני היפוך הפאזה) הופך לבועה מהירה יותר. הסיבה לכך נובעת משדה ערבוליות בעוצמה גבוהה יותר (המושרה לאחר מעבר גל ההלם) בתוך בועה זו. שדה הערבוליות מניע את אי היציבות וגורם לבועה זו לנוע במהירות גבוהה יותר מהבועה הסמוכה לה. הפרש המהירויות בין הבועות הסמוכות (לאחר היפוך הפאזה) גורר את התדקקות הספייק המפריד ביניהן עד להיעלמותו וכתוצאה מכך ל"מיזוג הבועות" - מתקבלת בועה אחת בעלת אורך גל השווה לסכום אורכי הגל של שתי הבועות שהתמזגו.

הובחן כי אורכי הגל הארוכים המרכיבים את משטח המגע לפני הגעת גל ההלם המוחזר אליו הם אורכי הגל הדומיננטיים בהתפתחות אי יציבות RM לאחר מעבר גל ההלם.

תופעת "מיזוג בועות" הנה תופעה פיזיקלית המניעה את התפתחות אי יציבות RM. תופעה זו מתרחשת בקצב מהיר מהתהליך הפיזיקלי המוכר "תחרות בועות". תופעה זו מגבירה את קצב הגידול של רוחב אזור הערבוב ומסבירה את קצב הגידול המהיר שלו לאחר מעבר גל ההלם המוחזר. ייתכן והתחשבות בתופעת "מיזוג בועות" במודלים קיימים (אשר לא חוזים נכונה את התפתחות אי היציבות לאחר מעבר גל ההלם המוחזר) תשפר את דיוקם.

**מילות מפתח:** אי יציבות Richtmyer-Meshkov, גל הלם מוחזר, מבנים קטנים, תחרות בועות, מיזוג בועות.

**שם העבודה:** הקשר בין אגרסיביות הדיווח החשבונאי והדיווח לצרכי מס תחת שינוי בקונפורמיות בין כללי הדיווח החשבונאי והדיווח לצורך מס: המקרה הישראלי של אימוץ ה-IFRS

**שם המגישה:** אסתרי גילעז-רן
**שמות המנחים:** ד"ר אילנית גביוס ופרופ' שמואל האוזר

## תקציר

חשיפתן של הונאות חשבונאיות ותכנוני מס אגרסיביים בחברות גדולות (למשל אנרון וורלדקום בארה"ב) והפער ההולך וגדל בין ההכנסות לצרכי הדיווח הכספי להכנסה החייבת במס, הובילו את החוקרים לקריאה לבחינת ההשפעה של השינוי בקונפורמיות/אי קונפורמיות בין כללי החשבונאות וכללי הדיווח לצרכי מס. Atwood et al. (2010) קוראים למחקרים, שיבחנו את ההשפעה של שינוי ברמת הקונפורמיות בין כללי החשבונאות וכללי הדיווח לצרכי מס במדינה מסוימת, בניגוד להבדלים ברמת הקונפורמיות בין כללי החשבונאות וכללי הדיווח לצרכי מס, בין מדינות. על פי Atwood et al. (2010) הסביבה הטובה ביותר למחקר מסוג זה, עשויה להיות מדינה שרמת הקונפורמיות בה השתנתה. ישראל מספקת את הסביבה האידיאלית למחקר זה, עקב השינוי המשמעותי ברמת הקונפורמיות כתוצאה מאימוץ תקני IFRS. מחקר מסוג זה לא יכול להתבצע בארה"ב, משום שהיא לא עברה שינוי ברמת הקונפורמיות/אי קונפורמיות בין כללי החשבונאות וכללי הדיווח לצרכי מס.

בשנת 2008, חברות ציבוריות ישראליות אמצו רשמית את ה IFRS, למרות שרוב החברות החלו לדווח לפי תקני ה IFRS כבר בשנת 2007. מלכתחילה, רשות המסים בישראל (ITA) לא החילה את תקני ה IFRS בקביעת ההכנסה החייבת לצרכי מס. לפיכך, חברות ציבוריות אמצו את ה IFRS לצורכי הדיווח החשבונאי, אך לצרכי הדיווח למס המשיכו לדווח על פי כללי חשבונאות מקובלים בישראל. באופן זה, רשויות המס למעשה נתנו אישור רשמי לשימוש בשני סטים של כללי חשבונאות לדיווח, סט אחד למטרות הדיווח בספרים וסט שני למטרות הדיווח לצרכי מס. מבחינה היסטורית, ישראל תמיד הייתה ברמת "ביניים" של קונפורמיות בין כללי החשבונאות וכללי הדיווח לצרכי מס. עם זאת, לאחר אימוץ תקני ה IFRS, ישראל עברה שינוי משמעותי מרמת קונפורמיות בינונית לרמת קונפורמיות נמוכה בין הדיווח החשבונאי והדיווח לצרכי מס. ההבדלים בין שתי התקופות הללו – טרם אימוץ ה IFRS לעומת אחרי אימוץ ה IFRS - מספקים הזדמנות נדירה לבחון את ההשפעות של השינוי ברמת הקונפורמיות בין כללי החשבונאות וכללי הדיווח לצרכי מס בתוך מדינה אחת.

חששות הנובעים מגידול בהבדלים בין הרווח המדווח בספרים לעומת הרווח לצרכי מס, כמו גם השינויים האחרונים בסביבה החשבונאית, הנובעים מאימוץ תקני דיווח כספיים הבינלאומיים (IFRS), הם בין הגורמים המניעים מאחורי מחקר זה. השאלות הבאות הובאו בחשבון:

כיצד העלייה באי הקונפורמיות בין כללי החשבונאות וכללי הדיווח לצרכי מס, אשר נבעה מאימוץ תקני IFRS, משפיעה על יכולת החברות לעסוק במניפולציה בדיווח הרווח בספרים כמו גם במניפולציה בדיווח הרווח לצרכי מס?

האם אימוץ תקני חשבונאות בסטנדרטים באיכות גבוהה יובילו להספקת מידע איכותי?

מהו הקשר בין אגרסיביות בדיווח לצרכי מס ואגרסיביות בדיווח הכספי, ואיך קשר זה השתנה מאז אימוץ התקינה הבינלאומית?

האם IFRS מספיק כדי להתמודד עם תמריצי המנהלים לעסוק במניפולציות בדיווח הרווחים בדוחות הכספיים ובדיווח הרווחים לצרכי מס?

הניתוחים שלנו מתבצעים על מדגם של 508 חברות ציבוריות ישראליות הנסחרות בבורסה לניירות הערך בתל אביב שאימצו באופן מלא את תקני ה IFRS החל משנת 2007. אנו עושים שימוש גם במדגם של קבוצת ביקורת המונה 41 חברות ישראליות, אשר לא אימצו את תקני ה-IFRS בשנת 2007, משום היותן חברות דואליות הנסחרות הן בבורסה לניירות הערך בתל אביב והן בבורסה בארה״ב. חברות אלו ערכו את הדוחות הכספיים שלהן על פי תקני ה US-GAAP הן בתקופה שלפני אימוץ תקני ה IFRS בישראל והן בתקופה שאחרי האימוץ. בניתוחים שלנו, חברות אלו מהוות ״מדגם שליטה״ להשוואת ׳התנהגות׳ הדיווח החשבונאי והדיווח לצרכי מס של חברות ישראליות, אשר לא נדרשו לאמץ את תקני ה IFRS. עשינו שימוש במספר מדדי ניהול רווחים ומדדי הימנעות ממס מהספרות. אנו מכירים בכך שעצם בחירה במדד עלולה להשפיע על מסקנותיו של מחקר; מחקר המבוסס על מדד אחד עשוי לספק תוצאות שונות ממחקר המבוסס על מדד אחר. על ידי שימוש במגוון רחב של מדדים מקובלים שונים, אנו מתגברים על הסיכון שבהסקת מסקנות המוטות על ידי שימוש במדד מסוים. יתר על כן, ניסינו באופן ספציפי להדגיש נושאים בהם שימוש במדד מסוים המשמש לאמידת מידת ההימנעות ממס או לניהול רווחים יכול להשפיע או להגביל את הפרשנות של התוצאות.

אנו מוצאים עדות לכך שמדדי ניהול הרווחים השונים כמו גם מדדי ההימנעות המס מצביעים על כך שהן הדיווח הכספי והן הדיווח לצרכי מס הפכו פחות אגרסיביים או לא השתנו באופן משמעותי לאחר אימוץ ה IFRS שהביא לירידה בקונפורמיות בין כללי החשבונאות וכללי הדיווח לצרכי מס. אנחנו גם חוקרים את הקשר בין ניהול רווחים חשבונאיים והימנעות ממס, והאם היא השתנתה בעקבות אימוץ תקני ה IFRS. העדות הכוללת המבוססת על ניתוחים שונים מראה כי ניהול רווחים והימנעות ממס לא היו קשורים בתקופה טרם אימוץ ה- IFRS, במהלכה הייתה רמה ׳בינונית׳ של קונפורמיות בין כללי הדיווח החשבונאי וכללי הדיווח לצרכי מס, או בתקופה שלאחר אימוץ ה IFRS, כאשר הקונפורמיות בין כללי הדיווח החשבונאי וכללי הדיווח לצרכי מס היו נמוכים באופן משמעותי.

המחקר שלנו רלוונטי למשקיעים, רואי חשבון, אנליסטים, רשויות המס ורגולטורים. כל הגופים הללו מעוניינים בזיהוי המניעים של פירמות למעורבות במניפולציה ברווחים.

**Thesis name:** The Association between Financial and Tax Reporting Aggressiveness under Changing Book-Tax conformity: the Israeli Case of IFRS Adoption

**Students name:** Estery Giloz-Ran.

**Under the supervision of**: Dr. Ilanit Gavious and Professor Shmuel Hauser.

## Abstract

Revelations of high-profile accounting frauds and aggressive tax planning in large firms (e.g. Enron and WorldCom in the U.S.) and the growing gap between financial and taxable income, have led researchers to call for an examination of the impact of change in book-tax conformity/nonconformity. Atwood et al. (2010) call for research on the impact of change in book-tax conformity *within* a particular country as opposed to differences in book-tax conformity *between* countries. According to Atwood et al., the best setting would be a country where conformity has undergone change. Israel provides the ideal setting for this research due to the significant change in conformity resulting from the adoption of the IFRS. This research design could not be employed in the U.S. because it has not undergone a change in book-tax (non) conformity.

In 2008, Israeli public companies formally adopted the IFRS, even though most of the companies had begun reporting according to the IFRS already in 2007. From the very onset, the Israeli Tax Authority (ITA) did not accept the use of IFRS for tax purposes. Hence, publicly-traded companies adopted the IFRS for accounting purposes, but for tax purposes continued to report according to the Israeli Generally Accepted Accounting Principles (known as Israeli GAAP). As such, the ITA actually gave formal approval to the use of two sets of accounting rules for reporting, one for book purposes and the other for tax purposes. Historically, Israel has always had a moderate degree of book-tax conformity. However, after the adoption of the IFRS, it underwent a transition towards an extreme nonconformity position. The differences between these two periods, the pre-IFRS adoption versus the post-IFRS adoption, provide a rare opportunity to examine the effects of this transition in book-tax conformity within a single country.

Concerns arising from the increase in book-tax differences, as well as recent changes in the accounting environment resulting from the adoption of International Financial Reporting Standards (IFRS) are the motivating factors behind this study. The

following questions are considered:

How does an increase in book-tax nonconformity resulting from the adoption of the IFRS affect the ability of companies to engage in book- earnings manipulation as well as tax manipulation?

Will adopting high-quality standards lend itself to providing high-quality information?

What is the association between aggressive tax and financial reporting, and how has it changed since the adoption of the IFRS?

Our tests are performed on a sample of 508 Israeli public companies listed on the Tel-Aviv Stock Exchange which had been fully compliant with the IFRS since 2007. We also use a control sample of 41 Israeli companies which did not adopt the IFRS in 2007, as they were dually listed on both the TASE and the U.S. Stock Exchanges. These companies were fully compliant with US-GAAP in the periods before and after the adoption of the IFRS. In our analyses, these companies provide a benchmark for the tax and financial reporting behavior of Israeli firms' that were not required to adopt the IFRS.

We have drawn upon a number of tax- avoidance and earnings- management measures from the literature. We acknowledge that the very choice of a measure may affect the conclusions of a study. By employing a *variety* of differenty- accepted measures, we overcome the risk of a measure-drawn conclusion. Furthermore, we have attempted to specifically highlight areas where a certain measure used for tax avoidance or earnings management may somehow influence or limit the interpretation of the results.

The various earnings management and tax avoidance measures indicate that both financial reporting and tax reporting either became less aggressive or did not significantly change after the adoption of the IFRS. We also explore that earnings management and tax avoidance were not related in the pre-IFRS period, during which time there was a moderate level of book-tax conformity, or in the post-IFRS period when book-tax conformity was significantly lower.

Our research is of direct relevance to investors, auditors, financial analysts, tax authorities and regulators. All of these parties are interested in the detection of firms' motives for engagement in earnings manipulation.

# Novel Fluorescent Organic Compounds as Potential Chemosensors for Metal Cations

By Efrat Korin

This work was carried out under the supervision of Prof. James Y. Becker & Dr. Beny Cohen

## Abstract

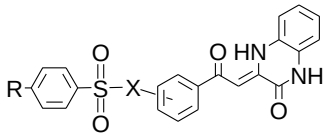
The selective and sensitive determination of metal cations such as $Ca^{2+}$, $Mg^{2+}$, $Cd^{2+}$, $Mn^{2+}$, $Pb^{2+}$, $Cu^{2+}$ and $Zn^{2+}$ has important environmental, biological and medical applications. Of practical interest are the hazardous transition metal ions when they are present in uncontrolled amounts, although at the same time, some of them (e.g., $Cu^{2+}$, $Co^{2+}$ and $Zn^{2+}$), are essential elements in biological systems.

As part of the search for methods that allow direct determination of metal ions for biological and environmental applications; research has been focused on the development of new fluorescent chemosensors for cations, which offer distinct advantages in terms of sensitivity, selectivity, response time, and local observations (by imaging spectroscopy). One heavy metal that has received considerable attention in the field of fluorescent chemosensor design is copper. It is an essential trace element in biological systems, with implication of $Cu^{2+}$ in a number of neurodegenerative diseases. $Cu^{2+}$ is also a significant environmental pollutant.

Recently, a new series of fluorogenic chelating reagents based on sulfonamido-substituted phenylethylidene-3,4-dihydro-1H-quinoxalin-2-one were designed and synthesized as potential HIV integrase inhibitors (Figure I). The main objective of the present research was to investigate these new fluorescent compounds (named ***Type I***) as potential chemosensors for cations of biological interest, such as $Ca^{2+}$, $Mg^{2+}$, $Cu^{2+}$ and $Zn^{2+}$. Herein we report the results obtained for ***1b*** and ***2b*** derivatives as representative examples of sulfonamido-substituted phenylethylidene-3,4-dihydro-1H-quinoxalin-2-one, that differ only in the position of the substituted sulfonamide moiety, namely *meta* vs. *para* substitution. Thus, the results obtained for this couple also allow us to assess

the influence of the sulfonamiade moiety at the central phenyl ring on the binding properties.

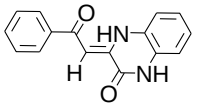
**Type I Compunds:**



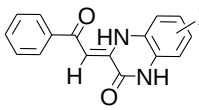
**a**: R=H
**b**: R=Cl
**c**: R=$CH_3$
**d**: R=$OCH_3$
**e**: R=$NO_2$

**1a-e**, X= *m*-NH
**2a-e**, X= *p*-NH

**Type II Compunds:**

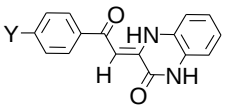


**3**



**4a-c**

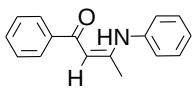
**4a**: X = $OCH_3$
**4b**: X = Cl
**4c**: X = $CF_3$



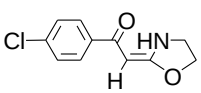
**5a-c**

**5a**: Y = $OCH_3$
**5b**: Y = Cl
**5c**: Y = $NO_2$

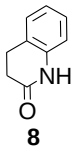
**Type III Compunds:**



**6**



**7**



**8**

**Figure I.** Chemical structure of phenylethylidene-3,4-dihydro-1H-quinoxalin-2-one based derivatives (***Type I*** and ***Type II*** compounds) that were investigated as possible fluorescent chemosensor for metal cations and their fragments (***Type III*** compounds)**.**

The binding properties of ***Type I*** compounds with metal ions of biological interest were examined by UV-Vis and fluorescence spectroscopies. Due to low solubility of these derivatives in water, experiments were carried out in ethanol (EtOH) solutions. The selectivity of these chemosensors toward various metal ions was examined in the absence and presence of 100 equiv of $Cu^{2+}$, $Zn^{2+}$, $Mg^{2+}$, $Co^{2+}$, $Ni^{2+}$, $Mn^{2+}$, $Ca^{2+}$ and $Ag^{+}$. The UV-Vis spectra obtained for the free chemosensor in EtOH exhibited two significant absorption bands around 417-423 and 440-445 nm. Upon adding 100 equiv of $Cu^{2+}$, $Zn^{2+}$, $Mg^{2+}$, $Co^{2+}$, $Ni^{2+}$, $Mn^{2+}$, $Ca^{2+}$ or $Ag^{+}$, an insignificant change was observed in the spectrum. However, adding 100 equiv $Cu^{2+}$ resulted in a red shift of about ~24 nm due to the formation of a reversible complex between $Cu^{2+}$ and ***Type I*** compounds. Since $Cu^{2+}$ does not absorb above 320 nm, the absorption band of the "$Cu^{2+}$– ligand" complex at 465 nm could be used to monitor $Cu^{2+}$ concentration in EtOH. Furthermore, the high selectivity of ***Type I*** compounds toward $Cu^{2+}$ was also observed in fluorescence studies, when only the addition of $Cu^{2+}$ resulted in quenching.

Furthermore, comparing the results obtained for *meta*- and *para*- substituted ***Type I*** compounds showed that the binding constants can be tuned by modifying the position of the sulfonamide moiety attached to the central benzene ring.

To test solvent effect on the selectivity of ***Type I*** compounds toward metal ions, measurements in acetonitrile (AN) were also conducted. Selective losses in absorbance and fluorescence were detected due to the oxidation-decomposition of ***1b*** by $Cu^{2+}$ in AN.

Thus, it can be concluded that ***Type I*** compounds are highly selective towards $Cu^{2+}$. In EtOH ***Type I*** compounds can be used to detect and quantify $Cu^{2+}$ either by UV-Vis (from the peak at 460-470nm) or by fluorescence, as "On-Off" switchers. On the other hand, in AN, since the loss in absorbance occurs only in the presence of $Cu^{2+}$, they may be used to detect $Cu^{2+}$ as “naked eye” sensorsg

In the second part of the thesis a new series of fluorogenic chelating reagents based on a building block of ***Type I*** derivatives with different substituents on the quinoxaline-2-one ring (***3***) or phenyl ring (***4***) (and no sulfonamide on the phenyl ring), named ***Type II*** (Figure I), were used to examine the effect of the substituent (nature/position) on the spectral properties and on the response towards $Cu^{2+}$. All examined ligands exhibited a pronounced response to $Cu^{2+}$ that resulted in a red-shift in the UV-Vis spectra and strong quenching in the fluorescence spectra. It appeared that in general, ***Type II*** ligands lose the high selectivity towards $Cu^{2+}$ that was observed for ***Type I*** compounds. The best selectivity response towards a $Cu^{2+}$ ion was obtained by either EDG in ***3*** or EWG in ***4***.

The third part of the thesis describes an elaborate investigation of the binding mechanism between phenylethylidene-3,4-dihydro-1H-quinoxalin-2-one (***3***) and $Cu^{2+}$ ions in EtOH. Preliminary findings by UV-Vis, fluorescence and EPR titration experiments suggest that initially 3:1 and 2:1 (***3***/$Cu^{2+}$) complexes are formed at low $Cu^{2+}$ concentration, and upon adding more $Cu^{2+}$, 1:1 (preferred) and 1:2 complexes are generated. However, the lack of X-ray structures, and since other techniques (including FTIR spectroscopy) were unable to clearly specify the exact binding site in ***3,*** encouraged us to conduct a more extensive investigation of the binding mechanism. Therefore, fragments of ***3*** such as β-enaminoketone derivatives (***6***–***7***) and quinoxaline-2-one (***8***) were tested for their binding ability to $Cu^{2+}$ ions. In addition calculations of thermodynamic parameters of the reaction between ***3*** and $Cu^{2+}$ in EtOH were

performed, including optimized geometries of the possible complexes, and estimation of stability constants and stoichiometries. Based on the spectroscopic findings reported here and the theoretical calculations, a step-by-step binding mechanism is suggested for the complexes suggested between ***3*** and $Cu^{2+}$ (Chapter III).

In the fourth part of the thesis, the ability of 3,4-dihydro-3-(2-oxo-2-phenylethylidene)-quinoxalin-2(1H)-one (***4a***, as a model for ***Type I*** and ***Type II*** derivatives) to recognize $Cu^{2+}$ was tested in aqueous-alcoholic solutions ($H_2O$:EtOH and $H_2O$:MeOH). The findings suggest that while water disrupts the recognition of $Cu^{2+}$ by ***4a***, the presence of EtOH appears to be essential for the complex solubility, and therefore its detection and quantification.

# חקירת חומרים אורגנים פלואורוסצנטים חדשים לשימוש כסנסורים לקביעת קטיונים של מתכות

מאת אפרת קורין

העבודה נעשתה בהדרכת פרופ׳ ג׳מס בקר וד״ר בני כהן

## תקציר

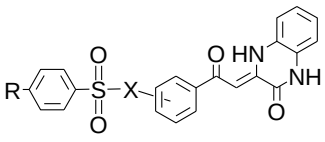
פיתוח שיטות לקביעה מהירה, רגישה וסלקטיבית, של קטיוני מתכת כגון $Ca^{2+}$ ,$Mg^{2+}$, $Cd^{2+}$ ,$Mn^{2+}$, $Pb^{2+}$, $Cu^{2+}$ ו-$Zn^{2+}$ עדיין ממשיך לעורר עניין רב בשל חשיבותם במערכות ביולוגיות, רפואיות, ואיכות הסביבה. תשומת לב רבה מוקדשת בפרט לפיתוח שיטות לקביעת קטיונים של מתכות מעבר כבדות (כגון $Co^{2+}$, $Pb^{2+}$, $Cu^{2+}$, ו- $Zn^{2+}$) שנוכחותם בריכוזים נמוכים מאוד חיונית למערכות ביולוגיות.לעומת זאת, להימצאותם בריכוזים גבוהים יש השפעה מזיקה על הסביבה ועל בריאות האדם.

בהשוואה לשיטות האנליטיות הקימות לקביעת קטיונים, השיטה המבוססת על חיישנים כימיים פלואורסצנטיים נחשבת למתאימה ביותר למטרה הזו, וזאת בשל היתרונות הבאים: רגישות, סלקטיביות, משך זמן תגובה, ו- local observations (על ידי הדמיה ספקטרוסקופיות). אחת המתכות הכבדות שקיבלה תשומת לב רבה בתחום של פיתוח חיישנים כימיים פלואורסצנטים היא הנחושת, שרק קורט ממנה נחוץ למערכות ביולוגיות, כאשר רמת ריכוז גבוהה גורמת הן למחלות נוירולוגיות והן לזיהום סביבתי.

לאחרונה, הוכנה סדרה חדשה של קלטורים פלואורוצנטיים שהן נגזרות של phenylethylidene-3,4-dihydro-1H-quinoxalin-2-one כדי לשמש HIV integrase inhibitors (איור I). המטרה העיקרית של המחקר הנוכחי היה לחקור את הפוטנציאל של החומרים הפלואורסצנטיים האלו (להלן, יקראו ***Type I***) לשמש כחיישנים כימיים לקטיונים בעלי חשיבות ביולוגית, כגון $Cu^{2+}$ ,$Mg^{2+}$ ,$Ca^{2+}$ ו-$Zn^{2+}$.

מדידות ראשוניות של פלואורסצנטיה ובליעה בתחום הנראה עבור חומרים ***Type I*** נחקרו בממסים שונים (אתנול, ואצטוניטריל). בעבודה זו, מובאות התוצאות שהתקבלו עבור נגזרות ***1b*** ו- ***2b*** כדוגמאות מייצגות לנגזרות phenylethylidene-3,4-dihydro-1H-quinoxalin-2-one אשר נבדלות זו מזו במיקום קבוצת ה-sulfonamide הקשורה לטבעת הפנילית (*מטא* כנגד *פארא*). התוצאות שמוצגות עבור זוג חומרים אלו מאפשרות לבחון את השפעת המיקום של קבוצת המתמיר על תכונות הקישור, בנוסף לאפיניות של חומרים אלה לקשור קטיונים של מתכות.

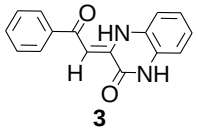
**Type I Compunds:**



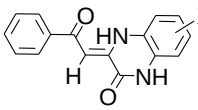
**a**: R=H
**b**: R=Cl
**c**: R=$CH_3$
**d**: R=$OCH_3$
**e**: R=$NO_2$

**1a-e**, X= *m*-NH
**2a-e**, X= *p*-NH

**Type II Compunds:**

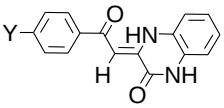


**3**



**4a-c**

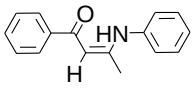
**4a**: X = $OCH_3$
**4b**: X = Cl
**4c**: X = $CF_3$



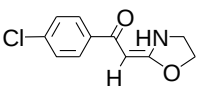
**5a-c**

**5a**: Y = $OCH_3$
**5b**: Y = Cl
**5c**: Y = $NO_2$

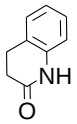
**Type III Compunds:**



**6**



**7**



**8**

**איור I** . המבנה הכימי של נגזרות ה-phenylethylidene-3,4-dihydro-1H-quinoxalin-2-one (תרכובות ***Type I*** ו- ***Type II***) שנחקרו במסגרת עבודת המאסטר ככימוסנסורים פלואורסצנטיים פוטנציאלים לזיהוי יוני קטיונים, והפרגמנטים שלהם (תרכובות ***Type III***).

אפיון תכונות הקישור של נגזרות ה- phenylethylidene-3,4-dihydro-1H-quinoxalin-2-one כלפי יוני מתכות בעלי חשיבות ביולוגית נעשה באמצעות פלואורסנציה וספקטרוסקופית UV-Vis. אתנול (EtOH) שימש כממס בגלל המסיסות הנמוכה של חומרים אלו במים. ספקטרה הבליעה של תמיסות ***Type I*** באתנול מאופניים ע"י 2 פסי בליעה חזקים באזור של 417-423 ו- 440-445 nm. הוספת 100 אקוויוולנטיים של יוני מתכות ($Ca^{2+}$, $Mn^{2+}$, $Ni^{2+}$, $Co^{2+}$, $Mg^{2+}$, $Zn^{2+}$, $Cu^{2+}$ ו- $Ag^{+}$) לתמיסות אלו לא גרמה לשינוי משמעותי בספקטרום. לעומת זאת, הוספה של 100 אקוויוולנטיים של $Cu^{2+}$ לתמיסה של הליגנד באתנול גרמה ל- red shift של כ-24 nm.

כמו כן, נמצא שעוצמת הבליעה של יוני $Cu^{2+}$ ושל הליגנד החופשי באתנול (כל אחד בנפרד) בסביבות 465 nm זניחה ביחס לבליעה של הקומפלקס. עובדה זה הינה בעלת חשיבות מבחינת השימוש הפוטנציאלי במערכת זו לקביעת ריכוז יוני $Cu^{2+}$ באתנול באזור זה.

יתרה מכך, הסלקטיביות הגבוהה של תרכובות ***Type I*** ליוני נחושת נצפתה גם במדידות הפלואורסנציה כאשר רק הוספת יוני $Cu^{2+}$ הובילה לדעיכה בעוצמת הפלואורסנציה. בנוסף לכך, השוואת התוצאות שהתקבלו עבור הנגזרות של תרכובות ***Type I*** המותמרות בעמדה מטא לאלו שהותמרו בעמדה פארא הראתה שקבועי הקישור ניתנים לשינוי על ידי החלפת מיקום ה-sulfonamide הקשורה לטבעת הפנילית.

כדי לבחון את השפעת הממס על הסלקטיביות של תרכובות ***Type I*** כלפי יוני מתכות בוצעו מדידות גם באצטוניטריל (AN). מהתוצאות שהתקבלו התגלה כי הוספת יוני הנחושת לתמיסה של תרכובות ***Type I*** באצטונטריל הובילה להיעלמות בעוצמת הבליעה בספקטרום ה- UV-Vis וכן לירידה בעוצמת הפלואורסצנטיה, דבר הנובע מפירוק עקב חמצון של ***1b*** על ידי יוני $Cu^{2+}$.

לפיכך, ניתן להסיק כי תרכובות ***Type I*** הן בעלות סלקטיביות גבוהה במיוחד כלפי יוני $Cu^{2+}$. באתנול, תרכובות ***Type I*** יכולות לשמש לזיהוי וכימות של יוני $Cu^{2+}$ באמצעות ספקטרום הבליעה שלהן (על ידי הפיק ב 460-470 nm) או באמצעות פלואורסנציה כמתגי "On-Off". מאידך, באצטוניטריל, מכיוון שהיעלמות הבליעה מתרחשת רק בנוכחות יוני $Cu^{2+}$ ניתן להשתמש בשינוי העז בצבע התמיסה כמדד ויזואלי לזיהוי נוכחות יוני $Cu^{2+}$ בדוגמא.

בחלק השני של התיזה נבחנה סדרה חדשה של ליגנדים פלואורסצנטיים המבוססת על 'יחידת הבניין' של תרכובות ***Type I*** עם מתמירים שונים על טבעת ה- quinoxaline-2-one (***3***) או על טבעת הפניל (***4***) (ללא קבוצת sulfonamide על טבעת הפניל). נגזרות אלו מכונות כאן תרכובות ***Type II*** (איור I) ואתן נבחנה השפעת (סוג/מיקום) המתמיר על התכונות הספקטראליות והאפיניות ליוני $Cu^{2+}$. נמצא כי כל תרכובות ה- ***Type II*** הגיבו להוספת יוני נחושת, דבר שהתבטא ב- red shift בספקטרום ה UV-Vis ובדעיכה חזקה בספקטרום הפלואורסנציה. כללית, תרכובות ה- ***Type II*** איבדו את הסלקטיביות הגבוהה שנצפתה בתרכובות ***Type I*** כלפי יוני $Cu^{2+}$'. נמצא שהסלקטיביות הגבוהה ביותר ליוני נחושת מבין הליגנדות האלו נצפתה על ידי ליגנד ***3*** עם מתמיר דוחף אלקטרונים, או ***4*** עם מתמיר מושך אלקטרונים.

בחלק השלישי של התזה מתוארת חקירה נרחבת של מנגנון הקישור בין תרכובת ***3*** ויוני $Cu^{2+}$ באתנול. ממצאים ראשונים שהתקבלו באמצעות שיטות שונות, כמו טיטרציה ספקטרופוטומטרית, פלורוסצנטית ו- EPR מרמזים שבתחילת התגובה, כאשר הוסף ריכוז נמוך של יוני $Cu^{2+}$' נוצרו קומפלקסים של $Cu^{2+}$:***3*** ביחס 3:1 ו- 2:1, וכאשר הוספו עוד יוני $Cu^{2+}$ נוצרו קומפלקסים ביחס של 1:1 (מועדף) ו-1:2. בהיעדר מבנה קריסטלוגרפי לקומפלקסים אלו ומכיוון שבאף אחת מהשיטות הנבדקות (כמו ספקטרוסקופיית אינפרא אדום), לא ניתן היה לקבוע באופן ברור את אתר הקישור של יוני $Cu^{2+}$ לליגנד ***3***. לפיכך, בוצעה חקירה נרחבת על ידי בדיקת יכולת הקישור של יוני $Cu^{2+}$ לפרגמנטים של ליגנד ***3*** כמו נגזרות β-enaminoketone (***6***–***7***) ו- quinoxaline-2-one (***8***), וכן על ידי חישוב פרמטרים תרמודינמיים של תגובת הקישור בין ליגנד ***3*** ויוני $Cu^{2+}$ באתנול, אופטימיזציה גיאומטרית של מבני הקומפלקסים האפשריים, והערכת קבועי קישור והיחסים הסטוכיומטרים בקומפלקסים השונים. בהסתמך על הממצאים הספקטרוסקופים המפורטים בתיזה זו ובהתבסס על החישובים התיאורטיים שבוצעו, הצענו מנגנון רב-שלבי ליצירת הקומפלקסים האפשריים בין ליגנד ***3*** ליוני $Cu^{2+}$ (פרק III).

לבסוף, בחלק הרביעי של התזה נבחנה היכולת של הכימוסנסורים שחקרנו לזהות ולכמת יוני נחושת בתערובת כהל-מים (עקב אי מסיסותם במים). במדידות אלו נעשה שימוש בליגנד ***4a*** שהפגין המסיסות היחסית הטובה ביותר במים בין כל הליגנדות האחרות (תרכובות ***Type I*** ו ***Type II***). הממצאים שנאספו מרמזים שנוכחות מים בתערובת הממסים פוגעת ביכולת הזיהוי של יוני $Cu^{2+}$ על ידי ***4a***, בעוד שנוכחות אתנול חיונית להמסת הקומפלקס בתערובת.

***Thesis Topic:*** **Seed Development and Polyploidization Following Interspecific-Interploid Hybridization in Species of Vine-Cacti**

***Author:*** Aroldo Cisneros

***Supervisions:*** Dr. Noemi Tel-Zur and Prof. Gideon Grafi

French Associates Institute for Agriculture and Biotechnology of Drylands, The Jacob Blaustein Institutes for Desert Research

## Summary

*Hylocereus megalanthus* has a chromosome number of $2n = 4x = 44$, in contrast to other cytologically documented species of *Hylocereus*, which are $2n = 2x = 22$, a number typical of the diploid Cactaceae. Reciprocal crosses between different diploids *Hylocereus* species and the tetraploid *H. megalanthus* produce fertile or partially fertile hybrids with a range of ploidy levels ($3x$, $5x$, $6x$ and aneuploids). The present study was undertaken to investigate seed development and polyploidization among *Hylocereus* species. To this end, histological, *in-vitro* developmental studies and molecular tools were integrated to: (1) study megagametogenesis in the tetraploid *H. megalanthus* and embryogenesis following homoploid ($2x$ or $4x$) and reciprocal interspecific-interploid crosses; (2) elucidate the effect of the seed parent on seed development following reciprocal interspecific-interploid crosses; and (3) study the cytological mechanisms that lead to unexpectedly high ploidy levels by investigating the process of spontaneous chromosome doubling and the formation of unreduced (female or male) gametes.

Indeed, pre-embryonic and embryonic stages and seed developments were compared in the diploids *Hylocereus monacanthus* and *H. undatus* against the tetraploid *H. megalanthus*. The ovule morphology was similar among the three species studied, except for the micropyle entrance. Embryo developmental time, measured from fertilization to maturity, was significantly more prolonged in *H. megalanthus*. Typical to Cactaceae, the seed coat was formed by one layer of sclerenchymatous cells, but was more lignified in *H. megalanthus*. Few morphological features common to all species were observed.

The rescue of embryos following interspecific-interploid crosses between *H. megalanthus* × *H. monacanthus* or *H. undatus* on different days after pollination (DAP) and in aborted seeds was carried out. The best ovule response was recorded at 30 DAP, and the most prolific callus

formation was observed at 10 DAP. Embryo development was significantly affected by the sucrose concentration. Only from the globular stage was impossible to regenerate plantlets, probably due to the low viability of the embryo to survive at this very early developmental stage. Ploidy level analyses of the putative hybrids showed diploid, triploid, tetraploid, pentaploid, hexaploid and heptaploid levels. These results indicated that the embryo rescue technique allowed the development of triploid hybrids, those that aborted under normal seed development. This progeny was included in the further genetic analysis performed.

I investigated the genomic and genetic characteristics of 18 accessions belonging to three *Hylocereus* species, from which were produced eight progeny from self-pollination and 51 interspecific-homoploid and -interploid hybrids. Each primer combination used in this work amplified different sets of restriction fragments ranging from 74 to 102 bands. Among the total number of bands observed for the *Hylocereus* accessions and their progeny, 97.5% and 98.1%, respectively, were polymorphic. The variability of PIC between primers, species and hybrids suggested high heterozygosity and gene flow between them. On the other hand, the analysis of four highly polymorphic SSR loci allowed me to investigate the level of genetic diversity and to confirm that the hybrids originated from the fecundation process involving a female unreduced gamete with a normal haploid male gamete. In addition, the chromosome duplication following a triploid zygote was identified with the markers in the hybrids.

In conclusion, viable interspecific-interploid hybrid seeds developed normally when the ploidy of the embryo was equal to or higher than that of the maternal parent (e.g., when the ploidy level of the hybrid embryo was lower than that of the ploidy of the maternal parent); otherwise, the seed aborted. Also, I confirmed the phenomenon of spontaneous somatic chromosome doubling after interspecific-interploid hybridization, and verified the occurrence of hexaploid (rather than the expected triploid) hybrids derived from zygotic (or postzygotic) duplication following crosses in which a tetraploid species was the female parent and a diploid species was the male parent.

**Keywords:** Embryo – Endosperm – Endothelium – Seed abortion – Ovule culture – Flow cytometry – Amplified Fragment Length Polymorphism – Simple Sequence Repeat – Allele frequency – Paternity – Molecular markers – First division restitution – Second division restitution

Subject: Is Moral Education Possible in Open-Liberal Societies?

Submitted by: Arik Segev

Advisor: Roni Aviram

**Abstract**

In recent generations in open liberal societies there has been a discussion that attempts to examine the causes for a number of undesirable phenomena in the field of educational at various levels—formal, informal, and familial. Among these trends, we can observe the sense of disconnection between the ethical educational purposes and the curriculum that supposed to lead to them; the sense that these curricula are arbitrary and that the requirement to follow them is dogmatic, since there is no special value to learning one particular subject rather than another one; the absence of a debate on the goals of education on the one hand, and the high status of measurable standards on the other hand; the confusion of parents and educators regarding the question of the good life; the special status of exams and the instrumental relation to learning in general, and the like. A central assumption in this analysis is that the factors that create these negative effects are not technical limitations that exist in the system, and which are sometimes perceived as responsible for its failures, such as the quality of teachers and their salary, the ratio of students to teachers, the nature of curricula, and so on. The premise of this study is that the source of these phenomena lies in a deep inner tension between the idea of education on the one hand and the culture or state of mind of open liberal societies on the other. While education requires a common perception of what constitutes a good life, the open liberal consciousness refutes the existence of this concept, beyond the individual's decisions. Thus, I assume that this conceptual tension is a central cause of the cultural confusion and the existing educational crisis. This brings us to the central riddle this study examines: is moral education possible in open liberal societies?

In order to settle this conceptual question, we must first examine the origins of the consciousness prevailing in open liberal societies and characterize the overall crisis that exists in them, which is responsible for the educational crisis. I will perform this critical analysis using the work of philosopher Alasdair MacIntyre. MacIntyre is one of open liberalism's strongest critics. Therefore, as a continuation to the aforementioned description of the crisis in education, I will begin by clarifying its causes through MacIntyre's critical model. Next, using the same model, I will propose a method for finding a logical and established conceptual framework, which will (as opposed to the framework

previously discussed) enable the very idea of moral education in open liberal societies. Thus, the foundation for the process that will rescue these societies from their present crisis will be created.

It is at this point that I depart from MacIntyre, because, unlike MacIntyre's work, this study is committed to a solution for open liberal societies that suffer, whether consciously or not, from the crisis in education. Thus, after reassessing the concept of tradition the question of what the moral content, the *telos*, of the open liberal tradition actually is arises. The question at this point is whether the open liberal tradition has substantive content from which it is possible to develop a comprehensive life program.

This study examines three alternatives to open liberalism's substantive content: the civic approach, the notion of authenticity, and the notion of freedom and autonomy. It finds crucial limits in each one of them considering MacIntyre's model and the need to solve the educational crisis.

In light of the above-mentioned limitations of substantive alternatives to the open liberal tradition from which we can establish a comprehensive theory of life, I would like to offer a fourth alternative, and this is the thesis that I wish to substantiate here. This alternative holds that the substantive content of the open liberal tradition is philosophy as tradition and as practice.

The educational implications of this conclusion are that open liberal societies, which perceive themselves as free from any obligation to any context of belonging, are wrong and are therefore committed to changing their self-perception. This change will resolve the internal contradiction mentioned above, and will reinstate, as required in any culture that wants to continue to exist, the central position of education in it. The change will be reflected in that they see themselves morally obligated to teaching their children the philosophical tradition and practice, and above all its birth, as described in the story of the life and death of Socrates as it appears in Plato's writings. These studies should be part of liberal "religious teachings".

Keywords: Open Liberal Societies; Moral Education; Educational Crisis; Relativism; Alasdair MacIntyre; Rony Aviram; Hanan Alexander; Communitarianism; Enlightenment; Liberalism; Rawls; Liberalism as a Comprehensive Life Theory; Political Liberalism; Civics Education; Education for Authenticity; Education for Autonomy; Charles Taylor; Philosophy; metaphilosophy; Plato; Wittgenstein; Philosophy for children; Collaborative Philosophical Inquiry – CPI.

נושא העבודה: הייתכן חינוך מוסרי בחברות ליברליות-פתוחות?

שם המגיש: אריק שגב

שם המנחה: רוני אבירם

**תקציר**

בדורות האחרונים מתקיים בחברות ליברליות-פתוחות דיון המנסה לבחון את הגורמים למספר תופעות בלתי רצויות המתגלות בשדה החינוך על רמותיו השונות, הפורמלית, הלא-פורמלית והמשפחתית. בין התופעות הללו ניתן למצוא את תחושת הנתק בין תכניות הלימודים למטרות החינוכיות (הערכיות) ולתכניות החינוכיות שאמורות להוביל אליהן; את התחושה שתכניות הלימודים הן שרירותיות וכי הדרישה לעמוד בהן היא דוגמטית, שכן אין ערך מיוחד בלימוד של נושא מסוים על פני נושא אחר; את היעדר הדיון במטרות החינוך מחד, ואת המעמד הגבוה שיש לסטנדרטים מדידים מאידך; את הבלבול של הורים ומורים ביחס לשאלת החיים הטובים; את המעמד המיוחד שיש לבחינות והיחס האינסטרומנטלי ללמידה בכלל ועוד כיו"ב. הנחה עבודה מרכזית במחקר זה היא שהגורם לתופעות שליליות אלו אינן המגבלות הטכניות הקיימות במערכת אשר, לעתים, נוהגים לראותן כאחראיות למחדליה, דוגמת שכר המורים ואיכותם, היחס בין מספר התלמידים למורים, אופי תכניות הלימוד וכד', אלא שמקורן של התופעות המשבריות הללו נעוץ במתח פנימי ועמוק בין, מצד אחד, עצם הרעיון של חינוך, לבין, מצד שני, עקרון יסודי בתרבות או הלכי הרוח של חברות ליברליות-פתוחות. בעוד שחינוך מחייב תפיסה משותפת של חיים טובים, הרי שהתודעה הליברלית-פתוחה שוללת את קיומה של תפיסה כזו מעבר להכרעות של היחיד. הנחת המוצא של המחקר היא שהמתח המושגי הזה הוא גורם מרכזי לבלבול התרבותי ולמציאות המשברית בחינוך. ומכאן נובעת החידה המרכזית בה עוסק המחקר: הייתכן בכלל חינוך מוסרי בחברות ליברליות-פתוחות?

על מנת להתמודד עם שאלה מושגית זו יש לבחון תחילה את מקורותיה של התודעה השלטת בחברות הליברליות-פתוחות ולאפיין את המשבר הכולל הקיים בהן, אשר אחראי למשבר החינוכי. בחינה ביקורתית זו אעשה באמצעות המהלך של הפילוסוף אליסטייר מקינטייר. לאחר מכן, באמצעות אותו מודל ביקורתי, אציע דרך בה ניתן יהיה למצוא מסגרת מושגית הגיונית ומבוססת, אשר תאפשר (בניגוד למסגרת המושגית שאופיינה למעלה) את עצם הרעיון של חינוך מוסרי בחברות ליברליות פתוחות. כך ייווצר המסד ותיפתח הדלת לתהליך שיחלץ חברות אלו מן המשבר בו הן מצויות.

בנקודה זו נפרדת דרכי מדרכו של מקינטייר, שכן, בניגוד למקינטייר, עבודה זו מחויבת למתן פתרון בעבור החברות הליברליות-פתוחות, הסובלות, בין במודע ובין שלא, מן המשבר בחינוך. וכך, לאחר הבהרה מחודשת של מושג המסורת, מתעוררת השאלה מהו התוכן המוסרי, *הטלוס*, של המסורת הליברלית הפתוחה, והאם יש למסורת זו תוכן סובסטנטיבי שניתן לפתח ממנו תורת חיים מקיפה.

אני בוחן באופן ביקורתי בשלוש חלופות הקיימות בספרות, למתן תוכן סובסטנטיבי לליברליזם הפתוח: הגישה האזרחותית, רעיון האותנטיות ומושג החירות והאוטונומיה. העבודה מציגה את המגבלות של כל אחת מהן לתפקד במסגרת התנאים שמציב המודל של מקינטייר ולנוכח המציאות המשברית.

לנוכח המגבלות של החלופות אני מבקש להציע חלופה רביעית, הגורסת כי התוכן הסובסטנטיבי של המסורת הליברלית-פתוחה הוא הפילוסופיה כמסורת וכפרקטיקה. לאחר התמודדות עם הביקורות השונות על מושג הפילוסופיה ואפיונו כפרקטיקה וכמסורת, אני טוען כי יש ערך מיוחד לקאנון הפילוסופי הקיים בפיתוח המידות הטובות בחברה ליברלית פתוחה. הניסיונות להעמיד את "החשיבה הביקורתית" או את "השיח הדיאלוגי" כפעילות כללית יותר מהפילוסופיה, ולבטל בכך את המסורת הפילוסופית והחשיבות שבלמידתה, נבחנים באופן ביקורתי והמסקנה היא שלמידה מעמיקה של המסורת והקאנון הפילוסופי והיכרות עמם, הנן הכרחיות לאיכות החשיבה ולמידות הנדרשות בחברה ליברלית-פתוחה.

מעבר לכך, הפילוסופיה קשורה באופן פנימי להיסטוריה של הליברליזם הפתוח. הן המוסדות שהליברליזם הפתוח יצר כמו המדינה הדמוקרטית והפרלמנט, הן מקורם של רעיונותיו הבסיסיים והן ההיסטוריה הקלאסית שלו הנטועה ביוון העתיקה – כולם מחזקים ותומכים בתזת הקשר הפנימי והעמוק שבין הליברליזם-הפתוח והפילוסופיה כפרקטיקה וכמסורת. המסקנה היא, אם כן, שהמסורת והפרקטיקה הפילוסופית הן התוכן הטלאולוגי של חברות ליברליות-פתוחות ומהוות את המקור לתורת החיים המקיפה בחברות אלו.

ההשלכות החינוכיות של מסקנה זו הן שחברות ליברליות-פתוחות שוגות בכך שתופסות את עצמן כמשוחררות מכל מחויבות להקשר שייכות כלשהו. עליהן לשנות את תפיסתן העצמית. שינוי כזה יפתור את הסתירה הפנימית שהוצגה למעלה, ויחזיר לחינוך, כמתבקש בכל תרבות חפצת חיים, מקום מרכזי בה. השינוי יתבטא בכך שחברות אלה יראו את עצמן מחויבות מוסרית ללמד את ילדיהן את המסורת והפרקטיקה הפילוסופית, ובראש ובראשונה את לידתה כפי שהיא מתוארת בסיפור חייו ומותו של סוקרטס המופיע בכתבי אפלטון. לימודים אלה צריכים להיות חלק מ"לימודי קודש" ליברליים.

מילות מפתח: חברות ליברליות-פתוחות, חינוך-מוסרי, משבר בחינוך, רלטיביזם, אליסטייר מקינטייר, רוני אבירם, חנן אלכסנדר, קהילתנות, נאורות, ליברליזם, רולס, ליברליזם כתורת חיים מקיפה, ליברליזם פוליטי, חינוך לאזרחות, חינוך לאותנטיות, חינוך לאוטונומיה, צ'ארלס טיילור, פילוסופיה, אפלטון, ויטנגשטיין, פילוסופיה לילדים, חקירה פילוסופית משותפת.

**Subject of the Thesis: A Three-Level Model for Conceptual Framing of the Educational Process as Knowledge Creation: A Critical Analysis of the Theories of L. Vygotsky, B. Bernstein and F. Varela**

**Submitted by: Arkady Tsypkine**

**Supervisors: Prof. Haim Marantz; Prof. David Gordon, of blessed memory, and Dr. Shoshana Keiny, of blessed memory**

## Abstract

In my thesis I try to make sense of my rich personal experience as a student and as a teacher in drastically different cultures of Russia and Israel in diverse settings, and to provide a frame for rational thinking about learning and teaching.

In chapter 1 I state my focal question: Why do different individuals learn different lessons while attending the same class and participating in the same activities in the same place and at the same time? I explain that statistical research cannot answer it as differences within sample groups are usually more significant than those between the groups. I explain also that I am dissatisfied by answers supplied by psychological theories that assume that that the educational process drags after an individual's "natural" development and only supplies the content (specific knowledge) to "storage shelves" of psychological structures after these structures become developed. Such theories essentially propose different ways to "match" teaching to "objective" abilities of students, and end up suggesting that students who deviate from the standard follow less enriched teaching programs. I emphasize that an acceptable answer to my focal question must point to a way that students' failures can be overcome and this implies that it must not assume that in-born factors predetermine educational career of individuals. Then, in chapters 2—5 I attempt to answer my focal question with the help of psychological theory of Lev Vygotsky, sociological theory of Basil Bernstein, Complexity Theory and the theory of Autopoietic Systems developed by Humberto Maturana and Francisco Varela. I show that, while each of these theories gives partial insights into the matter at hand, yet none, taken separately, supplies a satisfactory answer to my focal question.

Consequently, in chapters 6—9, on the basis of the three presented theories, I adumbrate a three-level model of learning (which is understood as creation and development of knowledge of an individual in ontogeny) and of teaching (which is understood as a form of purposeful external influence that affects the development of

an individual's knowledge). More specifically, my model comprises physiological, phenomenological and societal levels. I explain how it is possible to conceive of processes within a single level in terms of fitness and to frame the relationships of mutual specification between the levels. The levels are irreducible to one another; they are inseparable, though clearly distinguishable; they mutually influence one another and superiority can be assigned to neither of them.

In chapter 10 I consider the implications that my model bears for educational theory and practice. I point to the conceptual changes implied by my model; namely the change of paradigm from knowledge transmission to that of knowledge creation; the change of metaphor of knowledge development from collection to that of guided growth; and the shift from straightforward causation to circular mutual specification. This view implies that the proper understanding of educational process is that of creation of knowledge by students, under guiding influence of teachers. The role of a teacher is seen hereto be that of a mediator in the process of knowledge creation that involves his or her holistic personality, which, thus, becomes an essential part of curriculum. Then I argue that the focal question, which was formulated in terms of the paradigm of knowledge transmission, is meaningless in terms of the paradigm of personal knowledge creation. Here, the new real question is: How is it possible to induce students to create a non-accidental coordinated knowledge which was intended by the teacher? I show how the intentional teaching and learning, seen as specific kinds of intentional acting (in specific understanding in which the term "intention" is used in my model) are important for the educational process, and I contrast them to the development by the "natural drift". Then I consider some of special possibilities provided by formal educational settings for developmental activities.

I argue that educational process of the kind presupposed by my model can foster amongst students a view of themselves as independent actors and researchers who create knowledge and personal meaning, and who decide, on the basis of rational considerations and their personal values, and who acts intentionally in order to realize his or her decisions. My model entails ethical decision making on behalf of both teachers and students on the action-to-action basis. I argue that, as processes pertaining to one level influence those pertaining to others, ethical relations across levels must be taken into consideration when making a decision concerning any aspect of educational process. In conclusion I summarize the contribution of my model and point to further research implied by it.

**נושא העבודה: מודל תלת-מימדי המתבסס על ניתוח תיאוריות של ל. ויגוצקי, ב. ברנשטיין ופ. ורלה:**
**מסגרת מושגית לתהליך הלמידה כיצירת ידע**

**שם המגיש: ארקדי ציפקין**

**שמות המנחים: פרופ׳ חיים מרנץ; פרופ׳ דוד גורדון, ז״ל ודר׳ שושנה קיני, ז״ל**

**תקציר העבודה**

במחקרי הנוכחי הנני משתדל ליצור משמעות מניסיוני העשיר ומגוון כתלמיד וכמורה בתרבויות שונות של רוסיה וישראל, בקשת רחבה של מסגרות פורמאליות, ולספק מסגרת מושגית לחשיבה רציונאלית על הוראה ולמידה.

במבוא אני מציג את שאלת המחקר שלי: מדוע תלמידים שונים לומדים דברים שונים כשהם נוכחים באותם שיעורים ומשתתפים באותן פעילויות באותו מקום ואותו זמן?

אני מסביר מדוע אינני מרוצה מהתשובות הניתנות היום לשאלה הזאת,ע״י מחקרים סטטיסטיים, כי הבדלים בתוך קבוצות המדגם נמצאו בדרך כלל יותר משמעותיים מאשר ההבדלים בין הקבוצות. אינני מרוצה גם מתיאוריות פסיכולוגיות המבוססות על הבדלים מולדים בין אנשים בהנחה שהפרט מתפתח בעצמו ותהליך הלמידה נגרר אחריו וממלא תוכן (דהיינו, ידע מסוים) למבנים הפסיכולוגיים שכבר נוצרו. מן ההשקפה זו משתמעת יצירת מסלולים פחות מועשרים לתלמידים הסוטים מן הסטנדרד, כגון תלמידים איטיים. אני ממשיך ודן בסוגיה איך אמורה להראות התשובה לשאלת המחקר שלי, והדגש שלי שאין לקבל את ההשערה שתלמידים נולדים עם כישרונות שקובעים מראש הצלחתם או כישלונם במערכת החינוך, ושאני מחפש דרך להתגבר על כישלונות התלמידים.

בפרקים 2—5 אני משתדל לענות על שאלתי בעזרת התיאוריה הפסיכולוגית של לב ויגוצקי, התיאוריה הסוציולוגית של בזיל ברנשטיין, תורת המורכבות, ותיאוריה של מערכות אוטופואטיות (autopoietic systems) המפותחת על ידיי הומברטו מטורנה ופרנסיסקו ורלה. בעוד שכל אחת מתיאוריות הללו נותנת תובנות חלקיות לגבי הבעיה הנידונה, אך אף אחת אינה מספקת תשובה משביעת רצון לשאלת המחקר שלי.

לכן בפרקים 6—9 אני מציע מודל תלת-מימדי ללמידה כיצירה והתפתחות הידע של הפרט ולהוראה כהשפעה חיצונית תכליתית על תהליך זה, ששני הגורמים הללו מרכיבים את התהליך החינוכי. המודל שלי מורכבת משלושה מימדים: פיזיולוגי, פנומנולוגי והחברתי. אני מראה איך המודל שלי מאפשר לשלב את שלושת התיאוריות המוצגות לעיל בעזרת שפה משותפת במונחים של התאמה (fitness values) ומסביר את יחסי השפעת גומלין בין המימדים. לא ניתן לצמצם מימדים אחד לשני; ניתן להבחין בין המימדים, אך לא ניתן להפריד בינם; אין עליונות לאיזה מימד, אך הם ביחד, בפעולות גומלין, מגדירים אחד את השני ואת הדינאמיקה הכללית.

בפרק העשירי אני ניגש לענות לשאלת המחקר שלי במונחי המודל שלי ולהתייחס להשלכותיו הלכה למעשה. תחילה אני מצביע על השינוי התפיסתי העיקרי שהמודל שלי מחדד, דהיינו מפרדיגמה של העברת ידע לזו של יצירת ידע, על שינוי המטאפורה להתפתחות הידע

כצבירתו להתפתחות כצמיחה ( בגן מתופח), ומסיבתיות ליניארית לסיבתיות מעגלית של יחסי גומלין בהגדרה הדדית (mutual specification). מנקודת ראות זו משתמע שהבנה נכונה לתהליך הלמידה הינה יצירת ידע על ידי תלמידים בהשפעה מווסתת של מורים. תפקידו של מורה הוא של מתווך בין התלמיד לבין מטלתו בתהליך יצירת הידע, מתווך המערב את האישיות ההוליסטית שלו, שאי לזאת הופכת לחלק חשוב של תכנית הלימודים. ואז אני טוען ששאלת המחקר שלי, שהייתה מנוסחת במונחים של הפרדיגמה של העברת ידע, הינה חסרת משמעות במונחיו של המודל שלי המבוסס על הפרדיגמה של יצירת ידע, ואילו השאלה הממשית הינה: איך אפשר לגרום לתלמידים ליצור ידע מסוים הלא-מקרי והמתואם שאליו התכוון המורה. אני מדגיש את הלמידה וההוראה הרצוניות בניגוד להתפתחות בצמיחה בלתי מבוקרת (היסחפות טבעית natural drift), ואני בוחן את האפשרויות המיוחדות שהמסגרת החינוכית הפורמאלית מספקות לפעילויות אלה.

לטענתי, תהליך הלמידה המוצע יפחית ניכורם של תלמידים מהמתרחש בבית הספר, יפחית את הערכתם העצמית הנמוכה, וידרבן ויפתח את התלמיד כחוקר עצמאי היוצר ידע אישי משמעותי, המקבל החלטות על בסיס השיקולים הרציונאליים והערכיים שלו והפועל באופן רצוני להוצאתם מן הכוח אך הפועל. אני מדגיש שהמודל שלי מחייב קבלת החלטות על בסיס שיקולים ערכיים (אתיים) הן מצד המורים והן מצד התלמידים. אני טוען שכל תהליך שלכאורה מתרחש בגבולות של מימד בודד בפועל משפיע על תהליכים בכל המימדים האחרים, בין אם אנשים מודעים לכך לבין אם לא. לכן אני טוען שלהחלטות אתיות הנעשות במימד אחד יש השלכות על כל המימדים האחרים, ולכן יחסים אתיים בין המימדים חייבים להיבחן בקבלת החלטות לגבי כל היבט של תהליך למידה והתהליך החינוכי. לסיום אני מסכם את תרומתו של המודל שלי להבנת תהליך הלמידה ואיך הוא יכול לסייע למורה בכיתה, ואני גם מצביע על המחקרים העתידיים המרומזים על ידי המודל שלי.

**Thesis title: Investigation of Parallel Bubble Pumps Operating with a Binary Organic Working Fluid**

**Submitted by: Bella Gurevich**

**Supervisors: Prof. Avi Levy**

**Prof. Irene Borde**

**Abstract**

A diffusion absorption refrigeration (DAR) cycle is driven by heat and has no moving parts. It is based on refrigerant and absorbent as the working fluid together with hydrogen as an auxiliary inert gas. To circulate the working fluid without a mechanical pump, the diffusion absorption cycle relies on a bubble pump. The bubble pump is a heated tube (length L and diameter d) communicating between a reservoir and a separating unit. It uses heat for circulating the binary working fluid (refrigerant which has a lower boiling temperature than the organic solvent). Heat is applied at the bottom of the bubble pump at a rate sufficient to evaporate some of the refrigerant from the binary solution. The resulting vapor bubbles of the refrigerant rise in the tube carrying the liquid, poor solution, (which contains the solvent and the refrigerant that was not evaporated) to the higher reservoir. The desorbed gas is separated from the absorbent and flows to the condenser where it exchanges latent heat with the cold environment.

These systems are reliable, quiet and portable. Waste heat or solar radiation can be used in order to operate the system. The disadvantage of these systems is the low coefficient of performance (COP) and the small cooling capacities, due to low flow rates through the bubble pump. In order to increase the COP, it must utilize minimum heat source as possible and to separate as much refrigerant as possible from the solution.

One of the causes for the low cooling capacities values of such systems is the relatively small amounts of the separated refrigerant from the rich solution (mixture of solvent with high concentration of refrigerant). The bubble pump performance is determined by the amount of the separated refrigerant leaving the bubble pump and circulating ratio (i.e. the ration between the mass flow rate of the separated refrigerant and the mass flow rate of the rich solution).

This work is aimed to investigate increasing the bubble pump performance by utilizing a configuration of a modular set of parallel bubble pump pipes. The geometrical

configuration of the traditional single bubble pump pipe, which was commonly used in many previous works (Delano (1998), White (2001), Koyfman et al. (2003) etc.), is replaced by a modular set of parallel bubble pump pipes. It was found that slug flow pattern is the most suitable for optimal operation of the bubble pump, yet, it is limited by the diameter size of the tube where evaporation occurs (Delano(1998)). The change in the geometry of the bubble pump is expected to increase the overall flow rate of refrigerant separated from the bubble pump unit while keeping small diameter bubble pump tubes (where evaporation takes place).

An experimental continuously operating system was designed to characterize the performance of several bubble pump parallel tubes. This is not a complete cooling system since units such as evaporator and condenser are not presented. In addition auxiliary inert gas is not used. The chosen working fluids are R134a (1,1,1,2-Tetrafluoroethane)–DMAC (Dimethylacetamide), which are considered to be environmental friendly as well as thermodynamically suitable. The design of the system enabled measurement of system pressure, volumetric flow rates of the rich solution and the poor solution, pressure drops and temperatures at relevant points along the system. Dependence of the number of the bubble pump pipes and various operation conditions (i.e system pressure, motive head and heat input), refrigerant mass concentration between the amount of the desorbed refrigerant was examined. Control volume analysis was applied on steady state results for calculation of the mass flow rates. In addition, distribution of the rich solution into the parallel pipes was examined to avoid mal distributions and the time it takes the system to reach steady state was investigated.

The analysis of the experimental results showed that in order to achieve steady state in shorter time, high heat inputs should be applied. However at high heat inputs, the flow regime is more likely to be churn flow rather that slug flow and more heat is lost leading to less refrigerant that is separated. Optimal heat inputs are within the range of 150-200 Watts per pipe.

Three refrigerant mass concentrations solutions were examined. The results showed that for concentrations of 30% and 40% more refrigerant is desorbed in comparison to 20% concentration. Higher concentrations were problematic to use because the system was not designed to work at high pressures.

The system operated at 600mm (of solution) and 650mm motive heads. For higher motive head, more refrigerant was separated from each one of the parallel pipes. For a case of flow in a single pipe a change in the motive head was not noticeable. Previous works showed an influence of the motive head on the results, however wider ranges of the motive head were set.

The experimental results showed that for a range of concentrations of 30% and 40%, the amount of the separated refrigerant was almost doubled for a case of two parallel pipes and tripled for a case of three pipes.

The experimental results were compared with a model developed by Delano (1998) for a one component fluid. The results showed that the model doesn't fit for a case of a binary solution where back absorption occurs.

The results of the experimental work provided the optimal conditions for operating a bubble pump unit with parallel pipes. The results of the study can be applied by engineers for a better design of DAR system with better cooling capacities and wider industrial utilization.

Key words: bubble pump, DAR cycle, binary solution, two phase flow, motive head.

**נושא העבודה : חקר משאבות בועות מקבילות הפועלות**
**עם נוזל עבודה בינארי אורגני**

**שם המגיש: בלה גורביץ'**

**שם המנחה/ים: פרופ' אבי לוי**

**פרופ' אירנה בורדה**

**תקציר**

מערכות קירור ספיגה בדיפוזיה, הינן מערכות שקטות, ללא חלקים נעים (כגון המדחס במחזורי קירור רגילים) ואמינות. הן בעלות עקרון פעולה הדומה למחזורי קירור ספיגה סטנדרטיים. במערכת קירור ספיגה בדיפוזיה, המדחס מוחלף במשאבת בועות האחראית על תהליך הסחרור של הקרר. זורם העבודה הוא תערובת של ממס אורגני ,קרר וגז אינרטי.

במערכות המסחריות, תערובת בינארית של קרר וממס מחוממת במייצר (בד"כ על ידי גופי חימום חשמליים, אם כי ניתן להשתמש בחום הנפלט מתהליך אחר או בקרינת שמש). עקב הוספת החום, הקרר רותח ואילו הממס נשאר בפאזה הנוזלית וזאת הודות להבדל הניכר בטמפרטורות הרתיחה של שני החומרים (טמפרטורת הרתיחה של הקרר נמוכה בהרבה מזו של הממס). בועות הקרר עולות כלפי מעלה תוך כדי "משיכה" של התערובת הענייה (המכילה את הממס האורגני ואת הקרר שלא הופרד) במעלה צינור משאבת הבועות. כשהתערובת הבינארית הדו פאזית מגיעה למיכל ההפרדה, חלה הפרדה בין הקרר (הממשיך למחזור קירור) הנתון בפאזה הגזית שלו לבין התערובת הענייה. מערכות אלו הינן שקטות, אינן צורכות חשמל וניידות. מערכות קירור בספיגה מיועדות לקירור בעומסים נמוכים. למרות יתרונותיה של מערכת ספיגה בדיפוזיה, החיסרון הבולט של מחזורי ספיגה בדיפוזיה הנו מקדם ביצוע נמוך ולכן על מנת לקבל הספקי קירור גבוהים יותר יש צורך בהגדלת ספיקת הקרר המסוחרר. "צוואר הבקבוק" של המחזור המדובר הנו משאבת הבועות, בה מקיימת הרתיחה והפרדה בין הפאזות הנוזלית והגזית. על מנת להתגבר על בעיה זו יש להגדיל את כמות הקרר הנבדל מהתערובת העשירה (המכילה קרר+ממס אורגני) או את הספיקות שעוברות דרך המשאבה.

מטרת העבודה היא לנתח מערכת הכוללת מספר משאבות בועה הפועלות במקביל ולבדוק את תנאי ההפעלה האופטימאליים לקונפיגורציה זו. משאבת הבועות הסטנדרטית בעלת צינור אחד, שנחקרה בעבר ע"י.Delano (1998), White(2001), Koyfman et al. (2003) ועוד, הוחלפה במערכת מודולרית בעלת מספר צינורות שאיבה מקבילים עם הזנה משותפת וזאת במטרה להגדיל את ספיקות הזורמים. תצורת הזרימה האופטימאלית להפעלת משאבת הבועות הינה זרימת קליעים (Chisholm (1987)), אולם תצורה זו אינה יכולה להתקיים בצינורות בקטרים גדולים. מסיבה זו, הרתיחה של התערובת תתבצע במערך צינורות מקבילים בעלי קוטר קטן. בנוסף, תבחין ההשפעה ההדדית של הקונפיגורציה הגיאומטרית החדשה על ביצועי המערכת הכללית.
על מנת לאפיין את ביצועי מערכת משאבת בועות עם מערך צינורות מקבילים, מערכת ניסוי רציפה תוכננה. המערכת אינה מערכת קירור מלאה, מאחר וחסרים לה המעבה, המאייד ואין ערבוב עם גז אינרטי. זורמי העבודה הנבחרים הם–R134a (1,1,1,2-Tetrafluoroethane)

DMAC (Dimethylacetamide) אשר נחשבים לידידותיים לסביבה ובעלי תאימות תרמודינמית. התכנון מאפשר מדידת לחץ המערכת, הספיקות הנפחיות של התמיסה העשירה והענייה, מפלי לחץ וטמפרטורות בנקודות שונות במערכת.

בעבודה זו נבחנה ההשפעה של מספר צינורות השאיבה ותנאי ההפעלה השונים, דהינו לחץ המערכת, העומד המניע וריכוז התמיסה על כמות הקרר המופרד מהתמיסה העשירה. כמו כן נעשה שימוש באנליזת נפחי בקרה במצב מתמיד לחישוב ספיקת הקרר. בנוסף נבחנה האחידות בחלוקה של הספיקות העשירות במערכת צינורות מקבילים והזמן הנדרש עד להתייצבות המערכת.

אנליזת תוצאות הניסוי הראתה שעל מנת להגיע למצב בפרק הזמן הקצר ביותר, יש להפעיל כמות חום גבוהה יותר. אך עם זאת, עבור כמויות חום גבוהות, קיימת סבירות כי משטר הזרימה יעבור מזרימת קליעים לזרימה רועשת (churn flow) מה שיקטין כמות הקרר המופרד מהתמיסה. כמויות החום האופטימאליות היו בין 150 ל-200 וואט.

נבחנו שלושה ריכוזים של התמיסה העשירה, 20%, 30% ו-40%. עבור ריכוזים של 30% ו-40% מהתוצאות ניכר כי יותר קרר מופרד מאשר ב-20%. לא ניתן היה לעבוד בריכוזים יותר גבוהים מאחר ומערכת הניסוי לא תוכננה לעמוד בלחצים גבוהים.

המערכת נבדקה עבור עומדים מניעים של 600 מ״מ ו- 650 מ״מ. עבור עומד מניע גבוה יותר התקבל כי יותר קרר הופרד. עבור מקרה של צינור בודד לעומד המניע בטווחים אלו לא הייתה השפעה ניכרת.

עבור הריכוזים הגבוהים של 30% ו-40% ניתן לראות כי ספיקת הקרר המופרד הייתה בערך קרוב לכפול מספר הצינורות.

תוצאות הניסוי הושוו לתוצאות של Delano (1998). ניתן להבחין כי לא הייתה התאמה טובה בין התוצאות למודל שפותח עבור תמיסה חד מרכיבית.

תוצאות הניסוי מלמדות אודות תנאי ההפעלה האופטימאליים עבור משאבת בועות עם מערך של שלושה צינורות שאיבה מקבילים. תוצאות אלו יהוו רקע לפיתוח ומחקר של מערכות קירור בספיגה יעילות יותר.

מילות מפתח: משאבת בועות, מערכת קירור ספיגה בדיפוזיה, תמיסה בינארית, זרימה דו פאזית, עומד מניע.

*נושא העבודה*

**אפיון תפקידם ופעילותם של זרזים מפרקי ליפידים מסוג GDSL בהתפתחות ותפקוד עלי הכותרת בפרחי תודרנית לבנה (ארבידופסיס).**

*שם המגישה*

**בלה לביטין**

*שם המנחות*

**דר' מוריה זיק, דר' מישל זכאי**

## תקציר

GDSL-ליפאזות הם תת-משפחה של ליפאזות – אנזימים הידרוליטיים המזרזים פירוק של ליפידים מורכבים. משפחת ה- *GDSL-ליפאזות* היא משפחה גדולה של גנים בצמחים, אולם עד כה הובהר תפקידם של גנים בודדים בלבד מתוך משפחה זו. microarray וניתוחים ביואינפורמתיים חשפו כי GDSL-ליפאזות מתבטאים באופן דיפרנציאלי באיברים שונים של הצמח, כולל גנים אשר מתבטאים באופן ניכר או ספציפי בעלי כותרת של ארבידופסיס. ממצאים אלה מצביעים על מעורבותם האפשרית בהתפתחות ו/או תפקוד של עלי כותרת. מצטברות עדויות כי לפחות אחד התפקידים המרכזיים של GDSL-ליפאזות בצמח הוא כחלק מהמטאבוליזם של הקוטיקולה. העדויות כוללות, ביטוי מוגבל של ה- *GDSL-ליפאזות* באפידרמיס וביטוים המוגבר או המופחת בצמחים מוטנטים אשר מראים פגיעות במבנה הקוטיקולה ומרכיביה.

מטרתה של עבודה זו הייתה ללמוד על תפקידם ותפקודם של GDSL-ליפאזות המתבטאים באופן ניכר בעלי כותרת של ארבידופסיס. ההיפותיזה שלנו, אשר התבססה על הספרות ותוצאות ראשוניות מתוך מחקרינו הייתה, כי ל - GDSL-ליפאזות עשוי להיות תפקיד במטבוליזם של הקוטיקולה בתאים של רקמת עלי כותרת.

הגישה המחקרית שילבה שיטות ביוכימיות וגנטיות יחד. ראשית, נבחנה הפעילות הקטליטית של GDSL-ליפאזות *in vitro*, על-מנת לוודא את תפקודם כליפאזות או אסטראזות. שני נציגים של GDSL-ליפאזות של עלי כותרת שובטו ובוטאו ב- *E.coli*. החלבונים הרקומבינננטים אותרו בתוך inclusion bodies בכל התנאים שנבדקו. במצב זה, החלבונים לא הראו פעילות קטליטית כלשהי כפי שנבדק *in vitro* עם שני סובסטרטים שונים.

שנית, נבחנה, באמצעות GC-MS, ההשפעה האפשרית של ה- GDSL-ליפאזות על הרכב הקוטיקולה. הונח בסיס למפוי הפרופיל הליפידי של הקוטיקולה של הפרח, על-מנת לאפשר השוואה בין צמחי זן הבר לבין צמחים מוטנטים. נעשה שימוש במספר פרוטוקולים על-מנת לבודד וקס מתוך פרחי ארבידופסיס. בנוסף, נעשה ניתוח של מרכיבי הוקס באמצעות GC-MS.

שלישית, על-מנת להעמיק את המחקר על תפקידם של ה- GDSL-ליפאזות, נותח מיקומם התוך-תאי של חמישה GDSL-ליפאזות באמצעות ביטוי של חלבונים מאוחים לחלבון דווח פלורוסנטי באפידרמיס של עלי טבק באופן חולף ואנליזה על ידי מיקרוסקופיה קונפוקלית. השוואת מיקומם התוך תאי של החלבונים למרקרים ידועים, הראתה כי שלושה מתוך החלבונים ממוקמים בממברנה וכן בתוך מבנים דמויי וסיקולות ובמבנים נקודתיים בעלי מקור ממברנלי. בנוסף, אחד מחלבונים אלו נמצא באינווגינציות ממברנליות. ארבעה חלבונים נמצאו בתוך מבנים דמויי וקואולה ושניים בוקואולה. ממצאים אלה, יחד עם מידע מחקרי קודם על כך שהגנים המקודדים ל- *GDSL-ליפאזות* אלו מתבטאים בשלבים מאוחרים של התפתחות הפרח ועדויות מתוך הספרות, מציעים כי לחלבונים הנלמדים תפקיד בעיבוד הממברנה בתהליך ההזדקנות של רקמות הפרח. למרות זאת, עבודה זו אינה מבטלת עדויות חזקות המעידות על תפקידם של GDSL-ליפאזות במטבוליזם של הקוטיקולה.

בנוסף, באמצעות Real Time PCR בוצע ניתוח תבנית הביטוי של *At4g26790*. גן זה נבחר לאנליזה מעמיקה היות וקיים גן (*At4g26795*) המקודד ל- *antisense* טבעי שלו. דבר זה מרמז כי ייתכן שביטויו של גן *GDSL-ליפאז* זה מבוקר בבקרה ייחודית. בכדי להבין את תפקידם והיחסים בין ה- *GDSL-ליפאז At4g26790* וה- *antisense* הטבעי שלו *At4g26795*, נבדק ביטוים ברקמות שונות של הצמח באמצעות Real Time PCR. גם ל- *sense* וגם ל- *antisense* ישנם שני תעתיקים תוצרי alternative splicing. מבין כל ארבעת התעתיקים, אחד הראה ביטוי נמוך מאוד לאורך כל הניסויים. ביטוי ניכר של הגנים נמצא ברקמות הפרח. ביטוי גבוה יותר של הגנים נצפה בפרחים שגדלו תחת תנאים רגילים בהשוואה לביטוים בפרחים של צמחים אשר נחשפו לעקת יובש. מבין שלושה קווים מוטנטים שנושאים מחדרים בתעתיקי ה- *sense* ו/או ה- *antisense*, קו אחד היה צפוי להראות ביטוי מופחת של תעתיקי ה- *antisense* בלבד. אף על פי כן, אותרה ירידה משמעותית של הביטוי גם בתעתיקי ה- *sense*. תוצאה זו מציעה כי קיימת בקרה חיובית של גן ה- *antisense* על גן ה- *sense*.

*title of the thesis*

**Characterization of the Activity and the Role of GDSL Lipases in *Arabidopsis* Petal Development and Function.**

*submitter's name:*

**Bella Levitin**

*supervisors' names:*

**Dr. Moriyah Zik & Dr. Michele Zaccai**

## Abstract

GDSL-lipases are a subfamily of lipases – hydrolytical enzymes catalyzing the processing of complex lipids. The *GDSL-lipase* family is a very large gene family in plants, however, thus far, the function of only a few family members has been suggested. Microarray and bioinformatical analyses revealed that different members are differentially expressed in various organs of the plant, including genes that are predominantly or specifically expressed in *Arabidopsis* petals. These findings indicate their possible involvement in petal development and/or function. Accumulating evidence suggest that at least one of the major roles of GDSL-lipases in plants is in cuticle metabolism. The evidence include the epidermal restricted expression of *GDSL-lipases* genes and their reduced or elevated expression in mutant plants exhibiting distortions in cuticle structure and composition.

The objective of this work was to study the role and function of *GDSL lipases* predominantly expressed in petals of *Arabidopsis thaliana*. Our hypothesis, based on the literature and preliminary results from our research, was that petal GDSL lipases may have a role in cuticle metabolism in the cells of petal tissues.

The research approach combined both biochemical and genetic methods. First, GDSL lipases were tested for their catalytical activity *in vitro* in order to confirm their function as lipases or esterases. Two representatives of petal GDSL lipases were cloned and expressed in *E. coli*. The recombinant proteins were found in inclusion bodies in all growth conditions tested. Under these circumstances the proteins did not exhibit any catalytic activity as tested *in vitro* with two different substrates.

Second, the GDSL lipases possible effect on cuticle composition was tested using GC-MS. A basis for the lipid profiling of flower cuticle, to enable the comparison between wild-type and mutant plants, was established. Several protocols were used in order to isolate wax from Arabidopsis flowers. Also, the wax was analyzed for its ingredients using GC-MS.

Third, in order to further investigate the likely functions of petal GDSL lipases, sub-cellular localization of five of them was studied by transient expression of the proteins fused to fluorescent reporter proteins in epidermis of tobacco leaves and analyzed using confocal microscopy. Comparison of the sub-cellular localization of the studied proteins to known markers demonstrated that three of the proteins have membranal localization and were also localized in vesicle-like and dotted structures of membranal origin. Additionally, one of these proteins was found in membranal invaginations. Four proteins were also localized in vacuolar-like structures and two proteins were found in the vacuole itself. These findings, together with previous research data on several *GDSL lipases* expression at late stages of flower development and indications from literature, suggest a role for the studied proteins in membrane processing during floral senescence. Nevertheless, the strong indications for the role of GDSL lipases in cuticle metabolism are not excluded by this work.

The petal *GDSL-lipase At4g26790* gene is of particular interests since it has a natural *antisense* gene, *At4g26795*, which suggests a possible unique expression control of this *GDSL-lipase*. In order to understand the role/s and the relationship between *GDSL lipase At4g26790* and its natural *antisense At4g26795*, their expression in various tissues of the plant was tested using Real-Time PCR. Both the *sense* and the *antisense* genes have two alternatively spliced transcripts. Among these four transcripts, one had a very low expression in all tissues and growth conditions examined. High expression of the genes was detected in flower tissue. A higher expression of the genes was found in flowers grown under normal condition versus their expression in flowers of plants exposed to drought stress. Among three mutant lines which harbor insertions in the *sense* and/or *antisense* genes, one line was expected to show reduced expression only of the *antisense* transcripts. Nonetheless, a significant reduction was also detected in the *sense* transcripts. This result suggests positive regulation of the *sense* gene by its *antisense* transcript.

# אלסטיות במנועים מקושרי אקטין:

# מפורמין מתוח לטבעות אקטומיוזין מכווצות

**מגיש: ברק גלבוע**

**מנחים: אן ברנהיים ואולג קריצ'בסקי**

העבודה כוללת מספר נושאים שמנסים לאפיין את המכניזם של תהליכים שבעזרתם שלד התא מבוסס האקטין משנה את מבנה התא. לתאים חיים יש תכונות מכניות יוצאות דופן. בנוסף לתגובה פסיבית ללחצים מכנים, תאים אאוקריוטיים מסוגלים לשנות את מבנם ולייצר כח ותנועה כתגובה לאותות חיצוניים. תכונות אלו מיוחסות בעיקר ליכולות המכניות והדינמיות של שלד התא. שלד התא הוא מערכת תלת ממדית הנמצאת מחוץ לשיווי משקל תרמו דינמי. הוא מורכב מרשת של פולימרים קוטביים ואלסטיים (בעיקר אקטין ומיקרוטובולין) שמשתנה כל הזמן בעזרת מגוון גדול של חלבוני עזר (לדוגמא, חלבונים יוצרי גרעין של אקטין, חלבוני מנוע, מצלבים וחלבונים שעוזרים לדפולימריזציה). התאים משתמשים בחלבוני עזר אלו כדי לשלוט על הגודל, הצורה וקצב הגידול של החלבונים הפולימריים בשלד התא, על מנת לבצע תהליכים הכוללים תנועה של התא, הדבקות לפני השטח החיצוניים וחלוקה תאית בין השאר. פולימריזציה של אקטין בתא מתחילה בעזרת חלבונים תומכי גרעין שמייצבים גרעין ממנו יכול תהליך הפילמור להמשיך. פורמינים הם משפחה של חלבונים החולקים מספר תחומים שמורים מאוד במבנה שלהם. פורמינים מייצבים גרעיני אקטין מהקצה ה-barbed שלהם ונשארים קשורים לפולימר הגדל לאורך זמנים ארוכים תוך כדי שהם מונעים מחלבוני כסוי לעצור את הפילמור, ועל ידי כך יוצרים פולימרים לא מסועפים וארוכים. המכניזם שבעזרתו מסוגל הפורמין להישאר קשור לקצה של פולימר האקטין בזמן הגדילה נקרא "עליה במדרגות", והוא כרוך בתנועה של פורמין סביב הסליל של האקטין כשהוא משתנה ממצב "פתוח" למצב "סגור" תוך כדי. הוצע שפורמין יכול לשנות את קצב הפילמור של האקטין אליו הוא קשור בעזרת כח שיופעל על הפורמין. מנגנון כזה יכול להיות חשוב לנקודות אחיזה פוקליות אשר ידוע שמסוגלות להגיב ללחץ חיצוני ושפורמין משחק בהן תפקיד חשוב. אלמנט חשוב נוסף בארגון מחדש של אקטין הוא מיוזין 2. מיוזין 2 הוא חלבון מנוע שנע בכיוון הקצה ה-barbed של האקטין. מיוזין 2 אינו יכול לבדו להישאר קשור לאקטין לאורך זמן ולכן הוא יוצר סיב הבנוי מחלבונים רבים כדי להפעיל כח בתא. הוא בעל תפקידים חשובים בתנועה, אחיזה וחלוקה של התא כמו בתהליכים רבים אחרים.

עבדנו לקראת ביצוע ניסויים במולקולות בודדות עם פורמין. למטרה זו הקמנו מערכת מלקחיים אופטיות הכוללת לייזר אינפרא אדום, מיקרוסקופ אופטי, מעמד פייזואלקטרי ופוטודיודה. המכשור שולב בתוכנה שנכתבה בסביבת LabVIEW ושמאפשרת שליטה על כל האלמנטים במערכת. התוכנה גם כוללת פרוצדורה לכיול הכח שמפעילים המלקחיים וכיול מקדם ההמרה ממתח למיקום של הפוטודיודה. ניסויים ראשוניים הראו שספירות מכוסות פורמין מסוגלות לפלמר אקטין בקצבים גבוהים מאוד אפילו כאשר ריכוז המונומרים של האקטין בתמיסה נמוך יחסית. ייתכן שתופעה זו קשורה למשיכה שמרגישים הפולימרים כתוצאה מתהליך ה"רוכסן" שגורם לפולימרים להתחבר ביחד. אם אכן הכח של תהליך זה הוא המוביל לקצב הפילמור הגבוה אזי מדובר בהוכחה לכך שכח חיצוני על פורמין יכול לגרום לקצבי פילמור גבוהים של אקטין.

ניסויים נוספים נועדו כדי למצוא את התנאים שבהם ניתן לבצע ניסויי מולקולות בודדות עם המערכת. מצאנו שבעזרת עבודה עם ריכוזים נמוכים של אקטין וע״י בניית תא זרימה מיוחד שמגביל את קצב הזרימה של התמיסה, יכולים לאפשר החלפה איטית של תמיסה בזמן שספירה מוחזקת במלקחיים האופטיות, מה שמהווה תנאי הכרחי לניסויים.

בחנו את תנועת האקטין בניסוי תנועתיות מותאם. אלומות אקטין נעו על גבי משטח של מיוזין פעיל. עם הזמן ראינו הליכי איחוי בהם שתי אלומות נעו אחת אל השניה והתאחו ליצור אלומה גדולה יותר ופחות קוטבית. שמנו לב שתהליך האיחוי החל במעבר חד מתנועה דו כיוונית לתנועה כיוונית מהירה שהחלה במרחק אופייני כלשהו. ברבים מן המקרים תהליך האיחוי קרה בין אלומה קטנה ששינתה את התנועה שלה לחד כיוונית לאלומה גדולה יותר שלא הפגינה שינויים מהותיים בהתנהגות. התנועה החד כיוונית הייתה בשני סדרי גודל גבוהה יותר מאשר התנועה הדו כיוונית של אותן אלומות. הניתוח שלנו הראה שהמרחק בו התבצע המעבר מתנועה חד כיוונית לדו כיוונית, כמו גם המהירות החד כיוונית המקסימלית היו מתאמיים לגודל של האלומה הסטטית יותר. התוצאות מרמזות על כך שלאלומות גדולות יותר יש השפעה רבה יותר על הסביבה בה הן פועלות. לתנועה הדו כיוונית היו תכונות ייחודיות משל עצמה. התפלגות הזמנים בהם האלומה נעה בכיוון ספציפי הראתה דעיכה אקספוננציאלית שאופיינית לתהליכים עם הקורים בקצב ממוצע קבוע ושאינם תלויים אחד בשני. כמו כן מצאנו שמקדם הדעיכה בזמן שהוצאנו מההתאמה של ההתפלגות לא הראה כל קשר לגודל של האלומה, כלומר למספר המנועים הפועלים. תוצאה זו עומדת בניגוד ישיר למודל קודם שטען שמקדם הדעיכה אמור לגדול אקספוננציאלית עם מספר המנועים הפועלים. כדי להסביר תוצאה זו הצענו מודל חדש הלוקח בחשבון את הלחצים האלסטיים שנוצרים באלומה עם הזמן. ביצענו סימולציות שהראו שבמודל שלנו אין עליה אקספוננציאלית במקדם הדעיכה כפונקציה של מספר המנועים. בכדי לעזור בניתוחים עתידיים של ניסויים מסוג זה פיתחנו תוכנת עקיבה חדשה שמאפשרת לעקוב אחרי הקצה המוביל של פולימר הנע על מצע של מנועים. התוכנה משלבת שתי שיטות עקיבה. הראשונה שבהן לוקחת בחשבון את הכיוון הכללי של הפולימר ואת הפרופיל הגאוסיאני של העוצמה הפלואורסנטית כדי למצוא את הקצה. השנייה מוצאת את הכיוון ע״י עקיבה של השדרה של הפולימר קרוב לקצה ומציאת הכיוון הכללי בעזרתה. הראינו ששילוב השיטות מאפשר לקבל תוצאות הדומות לאלו של עקיבה ידנית אפילו בתנאי אות לרעש גרועים בהם שיטות אחרות דיווחו על טעויות גדולות בעקיבה. חקרנו גם את ההתכווצות של מערכת המורכבת מג׳ל של אקטין עם מצלבים שסיבי מיוזין פועלים עליו. בחלק מהמקרים הופיעו טבעות שהתכווצו בזמן ארוך הרבה יותר מהתכווצות הג׳ל עצמו. התכווצות הטבעת הסתיימה בדרך כלל בהיעלמות הטבעת, כאשר לעתים היא השאירה גוש מרוכז של אקטין מאחוריה. באופן כללי ניכר שטבעות התכווצו בקצב גבוה יותר בשלבים מאוחרים יותר של התהליך. מעקב אחרי עוצמת ההארה של הפלואורסנציה עבור אקטין ו/או מיוזין הראתה שהעוצמה יורדת בקצב גבוה יותר מקצב הכיווץ של הטבעת. תופעה זו מלמדת שגם הריכוז של החלבונים בטבעת ירד עם הזמן. עם זאת, בניסוי יחיד בו התאפשר המעקב אחרי אקטין ומיוזין בו זמנית ניכר שעוצמת ההארה של המיוזין התחילה לרדת בשלב מאוחר יותר מזו של האקטין וכמו כן קצב הירידה היה נמוך יותר. הראינו שהתוצאות בניסוי זה דומות לתוצאות שהתקבלו בניסויים בתאים חיים, ולכן שהמערכת הזו תוכל לשמש כדי להאיר אספקטים נוספים בתהליך הכיווץ של מערכות מבוססות אקטין ומיוזין בצורה מבוקרת.

# Elasticity in Actin Related Motors: From Stretched Formins to Contracting Actomyosin Rings

**Submitted by: Barak Gilboa**

**Supervised by: Anne Bernheim & Oleg Krichevsky**

This work focuses on elucidating several mechanisms by which the actin cytoskeleton helps remodel the cell structure. The cytoskeleton is an out-of-equilibrium 3D protein network of polar elastic filaments (essentially, actin filaments (F-actin) and microtubules (MT)) constantly remodeling via a large number of associated proteins (e.g., actin nucleators, cross-linkers, depolymerizing agents, and molecular motors). Formins can nucleate actin filaments from their barbed ends, and remain associated with them for a considerable time while inhibiting capping proteins' interaction with the barbed end, thus enabling the creation of long, unbranched, actin filaments. It has been suggested that formin can change the rate of polymerization in response to mechanical forces acting upon it. This behavior can be important for focal adhesions, which are known to respond to external stresses; formin plays an important part in their creation. Another important factor in actin remodeling is myosin II. Myosin II is a molecular motor that moves toward the barbed end of actin filaments. Being non-processive in nature it usually forms filaments combining many individual motors to produce force. It plays important roles in cell motility, stress fiber formation and maintenance, and cytokinesis to name a few. We worked towards performing single molecule experiments using formin covered beads in an optical tweezers. The instruments were integrated in custom written LabVIEW software, which also included procedures to calibrate the optical trap strength and measure nanometer size deviations from the trap. Initial experiments have shown that formin covered beads can achieve remarkable rates of polymerization even with relatively low free actin monomers, and the rates might be related to the zippering effect induced by MC (Methylcellulose) on actin bundles. These results can suggest that the pulling force from the zippering effect can induce very fast polymerization of the formin covered beads. Additional experiments allowed us to find better conditions for single molecule experiments by greatly reducing actin concentration, and by developing a custom flow cell to allow for a slow transfer of fluid while a bead is held in the trap. We have studied the motion of actin bundles in a modified motility assay. Actin bundles were transferred along the surface by the active myosin motors that were present there.

Most of the bundles exhibited bidirectional motion. Within time we saw fusion events where bundles fused to create larger, more a-polar, bundles. We observed that the fusion process was initiated by a sharp change in behavior from bidirectional motion to fast directional motion that occurred at some typical distance. Usually in these events a small bundle moved directionally towards a larger bundle that did not change its behavior. The velocity of directional motion was about two orders of magnitude larger than that of bidirectional motion. Our analysis revealed that the distance in which the transitions from bidirectional to directional motion and the maximum velocity of the directional bundles were both correlated to the size of the larger, more static bundle. This suggests that the larger bundles are able to influence their medium for longer distances. The bidirectional behavior had distinct features itself. The distribution of time spent in a specific direction shows an exponential decay typical of events that occur with constant average rate, and are independent of each other. We also found that the typical reversal time we extracted from the exponential fit to the distribution was independent of size, i.e., not related to the number of motors working on the bundle. This result stands in direct contradiction to a model who proposed that the typical reversal time should be exponentially dependent on the number of working motors. We conducted simulations showing that the addition of elastic strain in the system can eliminate the exponential dependence of the system on the number of working motors. To help in analyzing future motility assays we developed a tracking method that follows the leading tip of an advancing polymer. We show that our algorithm can produce comparable results to manual tracking even in low SNR (Signal to Noise Ratio) where other tracking methods produce significant errors. We also studied contractility of a crosslinked actin network by myosin II mini-filaments. Rings formed spontaneously in this system, which contracted with a different mechanism than the gel. The rings contracted slowly, continuing to contract many minutes after the gel had ceased contracting. In general, rings seemed to contract faster in later stages of the process than in the beginning. By observing the fluorescence of actin and/or myosin in the ring we were able to show that the intensity, and therefore the quantity, of the proteins in the ring declined at a faster rate than the rate of contraction. We showed that the behavior observed in our experiments is similar to that observed in contractile rings *in vivo*, and therefore our system could provide additional information in a controlled fashion about the process of cytokinesis in cells.

Thesis Title: **Genetic mapping in the Negev Bedouin population – Methods and Applications**

Submitted by: **Barak Markus**

Advisor: **Prof. Ohad Birk**

## Abstract

**Background and Motivation**: Recent advances in high-throughput genotyping and sequencing technologies, and the extensive annotation from genome projects are revolutionizing the approaches for genetic mapping of Mendelian traits. As opposed to traditional mapping in large pedigrees, the advent of high-throughput genomic data enables the search for candidate causal variants with just a handful of individuals. This approach holds the promise to address extremely rare disorders for which no pedigree data or large case-control samples are available. However, such analyses are challenging as they are usually statistically underpowered and often contain many noise factors that hinder the detection of causal genes. Novel methodologies for genetic mapping are thus essential for the detection of causal variants in such underpowered studies.

Identical By Descent (IBD) inference is the main approach used for the detection of relatedness and for linkage analysis in pedigrees. In this study we revise the standard method for IBD inference. We introduce novel models that tackle major noise factors inherent in a typical dataset of distantly related individuals. We also suggest novel methodologies for the study of sub-structures in isolated populations and apply our methodology to the study of population structure in the Bedouin community of the Negev. Finally, we apply our methods to the mapping of a rare disorder prevalent in the Bedouin community, using only 4 unrelated cases from 4 different tribes.

**Methods:** We introduced two models that extend the standard model for IBD inference. The first model deals with IBD inference when error rates are not negligible. We showed that our model outperforms existing methods and can recover lost signals within and between pedigrees. The second model is an optimization procedure that allows the inference of relatedness between distantly related individuals. Both models were incorporated into the popular PLINK tool and used for IBD inference of both related and seemingly unrelated individuals. We have also incorporated and used our model for the analysis of nuclear pedigrees and for homozygosity mapping.

We further extended our models to infer tribal relatedness and used it for the study of tribal interactions in the Bedouin community. This was accomplished by differentiating between recent and ancient co-

ancestry, establishing the kinship matrix of a given sample, and clustering the individuals into groups based on kinship values.

**Results:** Using our improved IBD inference framework, we analyzed two samples from the Negev Bedouins, one from our lab and the other from the human diversity genome project, searching for a population structure. The relationships inferred between the tribes show remarkable consistency with the known oral history of these tribes. We were able to identify the major clans (federation of tribes) from genetic data and show that tribes within clans are characterized with common ancestry. We were also able to detect the more subtle signals of interaction between sporadic tribes, and to delineate the complex social restriction patterns between clans and sporadic tribes.

Finally we describe the analysis of sporadic cases diagnosed with Lethal Congenital Contracture Syndrome (LCCS), a rare disorder prevalent in the Negev Bedouin population. The lack of pedigree data, the unknown shared ancestry between these cases and the presence of genetic heterogeneity had made the finding of causative genes difficult, and despite previous attempts with homozygosity analysis, the genes could not be located. Using the tools developed in this study and the population structure analysis, we were able to cluster the cases into groups with related ancestry, find common shared segments in each group, and pinpoint the causative mutations.

**Discussion:** We generated improved models for the inference of shared segments and built a framework for the analysis of population structure. We combined two models that address two different noise factors in our data: genotyping errors and unknown ancestry. We showed that, although these factors are not governed by the same generating process, they do interfere in the statistical inference models. Current tools that do not address these factors simultaneously may fall short in analyzing noisy or non-homogeneous datasets.

Using our methodology, we analyzed the fine-structure of tribal ancestry in the Negev Bedouin population. Our analysis delineated the complex social interaction between different tribes and clans. The emergent pattern is well correlated with the prevalence of rare mutations in the different tribes. Tribes that do not interact hold private mutations not found outside the hosting clan, whereas tribes that do interact provide a genetic flow of mutations between them. The successful mapping for the LCCS cases serves as an example for the application of our suggested framework to genetic mapping in structured isolated populations. It is the result of combining the suggested IBD models for signal detection with a population study that delineates the sharing within and between sub-structures existing in the population. Based on our findings, there is much motivation to delineate relatedness between all Bedouin tribes coming for genetic counseling. Screening for common mutations in related tribes may facilitate future genetic testing and accelerate the finding of mutations in tribes for which pedigree data is not available.

נושא העבודה: מיפוי גנטי באוכלוסיית הבדואים בנגב – שיטות ויישומים

שם המגיש: ברק מרקוס

שם המנחה: פרופסור אוהד בירק

## תקציר העבודה

המחקר הגנטי באדם נמצא בחזית המחקר הביולוגי, החישובי והטכנולוגי. למרות התקדמות משמעותית במאגרי הידע הביולוגים ובפרויקט הגנום האנושי, רב המידע החדש בחקר הגנטיקה של מחלות נובע מהמקרים הפשוטים יותר, מחלות מנדליות. בשיטות המסורתיות למיפוי גנטי, מציאת תאחיזה לאזור מסוים בגנום נעשתה על בסיס משפחות גדולות עם כחצי תריסר חולים לפחות. השימוש במשפחות גדולות מאפשר גמישות רבה בניתוח הנתונים. בפרט, הרגישות לשגיאות מדידה אינה גבוהה, הסיכון להטרוגניות (מס גנים שגורמים לאותו פנוטיפ) נמוך, ואין כלל רגישות לפרמטרים של האוכלוסייה (גודל האוכלוסייה, ההיסטוריה שלה וכדומה). בעשור האחרון חלו מספר ההתפתחויות טכנולוגיות בתחום הריצוף הגנטי אשר חוללו מהפיכה בתחום המיפוי הגנטי. בעקבות התפתחויות אלו, פותחו שיטות למיפוי גנטי אשר עושות שימוש במספר קטן של נבדקים שהקשר ביניהם איננו ידוע בהכרח. גישה זו למיפוי גנטי מהווה פתרון אפשרי למחלות נדירות מאוד עבורן אין בנמצא משפחות עם מספיק חולים למציאת תאחיזה. מצד שני, ללא מידע ממשפחות או ללא קבוצות גדולות של חולים וביקורת, המיפוי הגנטי אינו יכול להגיע לעוצמה סטטיסטית מספקת והרגישות להנחות היסוד ולמקורות רעש אפשריים היא גבוהה. על מנת למזער מקורות רעש אפשריים ולהגיע לאזורים חשודים גם במקרים אלו, יש צורך לפתח שיטות נוספות ולשלב מקורות מידע נוספים.

בעבודה זו פותחו שיטות למיפוי גנטי של מחלות נדירות אשר הותאמו לניתוח אוכלוסיית הבדואים בנגב. לאוכלוסייה הבדואית בנגב מבנה חברתי היראכי נוקשה, שבו קשרי נישואין בין שבטים מסוימים אסורים. למבנה זה יש השלכות על שכיחות מחלות נדירות בשבטים השונים. בנוסף, שכיחות מחלות גנטיות נדירות בשבטי הבדואים היא מהגבוהות בעולם עקב ריבוי קשרי נישואין של בני דודים. בעקבות כך, המיפוי הגנטי באוכלוסיית זו נמצא בהאצה ויש צורך לפתח שיטות ניתוח מתאימות אשר משלבות את מבנה האוכלוסייה. במחקר זה מוצעים מודלים לשערוך של קירבת משפחה בין זוגות נבדקים ומציאת מקטעים משותפים ממידע גנטי בלבד. המודלים פותחו על מנת להתמודד עם כמה גורמי רעש שנמצאו מרכזיים בנתונים שבידינו. בעזרת מודלים אלו אנו מנתחים את הקשרים הקיימים בין שבטים שונים באוכלוסייה הבדואית בנגב. בעזרת מידע שהצטבר עד כה במכון הגנטי, אנו מראים שיש מתאם בין ניתוח הנתונים הגנטיים ושכיחות מחלות נדירות בשבטים השונים. בעקבות הממצאים, אנו מציעים מתודולוגיה למיפוי גנטי של מיקרים ספוראדיים ומדגימים אותה בעזרת פענוח של מחלה נדירה, הנפוצה בארבעה שבטים שונים תוך שימוש בחולה בודד מכל שבט.

המודל הראשון שאנו מציעים מתייחס לשגיאות המדידה ומשולב בתוך המודל הסטנדרטי למציאת תאחיזה. בפרט, המודל נותן פתרון לניתוח של נבדקים ללא קשר משפחתי ידוע, מקרה הידוע כרגיש מאד לשגיאות מדידה. במודל השני אנו מציעים תהליך של אופטימיזציה למציאת קירבת משפחה רחוקה בין זוגות אנשים בצורה של נראות מקסימאלית (Maximum Likelihood). מודל זה פותח על מנת לנתח את הקשרים בין משפחות מאותה אוכלוסיה. שילוב של שני המודלים נמצא כהכרחי לניתוח הנתונים שבידינו, חלקם רועשים למדי עקב דנא פגום. כמוכן, אנו משפרים מאוד את היכולת של אחד הכלים המרכזיים בתחום המיפוי הגנטי (PLINK).

המודל שאנו מציעים למציאת קירבת משפחה רחוקה משמש כבסיס לניתוח הקשר בין שבטים שונים באוכלוסייה הבדואית בנגב. אנו מראים כי ניתן להתייחס לשבטים מסויימים כמעין משפחה מורחבת מבחינה גנטית, ועל כן קל

לזהות שייכות לשבט או למטה (פדרציה של שבטים) מניתוח גנטי. בנוסף, אנו מראים כי ניתן לזהות אם הקשר בין שבטים נוצר רק לאחרונה או שהקשר היסטורי ומקושר לאבות קדומים משותפים. לידע זה יש חשיבות עליונה כאשר מנתחים נבדקים משבטים שונים. שבטים להם יש אב קדמון משותף מכילים מידע גנטי משותף, שחלקו יהיה נדיר מאד בשבטים מאב קדמון אחר. לכן, כאשר מנתחים נבדקים משבטים שונים אשר אובחנו באותה מחלה, יש סבירות גבוהה למצוא את אותו פגם גנטי בשבטים הקשורים לאותו אב קדמון. מידע זה מפשט מאד את תהליך החיפוש אחר פגמים גנטים כאשר מנתחים נבדקים משבטים שונים, שהם לכאורה בלתי קשורים.

אנו מדגימים מתודולוגיה זו של מיפוי גנטי בניתוח מיקרים ספוראדיים לכאורה של ארתרוגריפוזיס, מחלה נדירה וקשה הנפוצה בכמה שבטים. למחלה נמצאו שלושה גנים הקשורים לאותם מסלולים גנטיים, כאשר שניים מהגנים נמצאו פגומים בשבטים שונים בנגב. יחד עם זאת, לפחות בארבעה שבטים שונים בהם אובחנה המחלה, המקור הגנטי לא אותר. מכיוון שבשבטים אותרו מיקרים בודדים בלבד של חולים לא הייתה אפשרות לבצע ניתוח תאחיזה. בנוסף, קיומה של הטרוגניות במחלה זו מקשה מאוד על חיפוש הפגמים, שכן ישנה אפשרות שכל שבט מכיל פגם ייחודי לו. מכל שבט נילקח דנא מעובר בודד ונשלח לריצוף. מניתוח הנתונים הגנטיים הצלחנו לסווג זוג נבדקים כקרובי משפחה רחוקים. הצלבה עם מאגר נתונים גנטיים פנימי גילה שהנבדקים בזוג זה שייכים למטה קטן יחסית של שבטים אשר מקורם מעזה. בריצוף של אזורים משותפים לזוג התגלתה מוטציה נדירה שגורמת למחלה מאד דומה לארתרוגריפוזיס. הזוג השני לא סווג כקרובי משפחה אך התגלה בו מקטע משותף קטן ועתיק מאד המכיל מוטציה נדירה. שתי המוטציות שנמצאו שופכות אור על מנגנונים נוספים אשר גורמים לאותה מחלה.

הניתוח המוצלח של מיקרי הארתרוגריפוזיס מדגיש את החשיבות של הנחות היסוד במיפוי גנטי של מיקרים ספוראדיים. בפרט, מידע מוקדם על מבנים באוכלוסייה מאפשר לאמוד את המובהקות של קירבת משפחה המחושבת מנתונים גנטיים. על ידי קיבוץ החולים בהתאם להיסטוריה משותפת ואבות קדומים, ניתן לאחד דגימות למשפחות מורחבות בהן הסיכוי למצוא מוטציות זהות גבוה משמעותית מזוג חולים אקראי. גם בתקופה זו, שבה ריצוף כלל גנומי הוא זמין ומאפשר לבחון את רב המוטציות הקיימות בנבדק, ישנה חשיבות למציאת חולים נוספים מהמשפחה המורחבת. בהרבה מיקרים ואריאנט נדיר יכול ליצור רושם מוטעה שהוא הגורם למחלה, בעיקר בגלל הקושי לבדוק את ההיגיון הביולוגי מאחורי כל ממצא. מציאת מיקרים נוספים מהמשפחה המורחבת מאפשרת חזרתיות חשובה המחקה את תהליך מציאת תאחיזה המסורתי במשפחות, ומעלה את הביטחון שהממצא הוא סיבתי.

Title: How Can the Writings of Friedrich Nietzsche and Hannah Arendt Aid in the Understanding of Why History is and should be A Necessary Component of the School Curriculum

Author: Batia bahat

Advisor: Prof. Haim Marantz

**Summary**

The study of history is an integral part of the school curriculum. My aim in this thesis is to show that it is justified that it is so. More specifically my aim is to show that what Nietzsche and Hannah Arendt have written about history and action can contribute to a justification of the accepted practice of teaching history. The justification for history being an integral part of the school curriculum is that through studying it pupils and students come to learn not just about the past but also more about whom they are.

In my first chapter I lay out both the background in which the discussion about the justification of history being part of school curriculum takes place as well as clarifying what I mean by "historical education" and show how different conceptions of "history" and "education" can lead to different justification for teaching it in school. In order to do this I distinguish three different uses of the word "history". Also in this chapter I critically examined what the Israeli Ministry of Education claims are the aims of the teaching of history. This lead me to enter into a summary discussion of different views about the nature of education. I explain why the views of R. S. Peters seem to me to be the most cogent. I then critically survey different views as to the nature of history and what is involved in explaining historical events. I come down in the end on a version of the "narrative" approach to history and show why in my view it is to be preferred to other views. I then show how the different views play out in different historical accounts of the Arab/Israeli conflict.

In my second chapter I discuss Nietzsche views on history as he adumbrated them in his essay "On The Use And Abuse Of History For Life". In this chapter I stress primarily two things: (1) the centrality of memory in Nietzsche's views both for history and for life; and (2) that for Nietzsche although one can distinguish between history and life it is impossible to separate them in the sense that one can distinguish between two sides of the same coin but one cannot separate them. In this chapter I also show Nietzsche's perspectival view of human knowledge. I look at the

relationship between memory and history as well as to the differences between them. I examine also the academic discussion of 'Memory versus History' as well as the 'Politics of Memory'. My discussions of Nietzsche's views on Monumental History lead me into a discussion what "great individuals" {or Heroes} can contribute to history. I follow this by analyzing Nietzsche's views about what he refers to as Antiquarian History and Critical History. While doing this I defend a critical approach to history while pointing out the limited use that the concept of objectivity can play in historical discussion. I end with a defense of Nietzschian perspectival view of history as narrative.

In my third chapter after outlining Hannah Arendt's views on action, I defend the centrality she assigns to it in the place of human life. In fact only in what she calls" action" do human beings fully display their humanity. For Arendt "action" which she distinguishes from both "labor" and "work", involves the creation of something new and the need of an audience. For her only those people who act, are truly free. I critically examine her tripartite division of labor, work and action while emphasizing the centrality she ascribes to human judgment. In this chapter I draw attention to her views that while politics is influenced by sociological, psychological and economics factors one cannot simply reduce politics to nothing but, sociology, and/or psychology and/or economics. Those who attempted to study politics by adoption such an approach must miss what is most important about politics; namely that it is a human activity which takes place in the arena of freedom. In this chapter I also show how her views on politics overlap with her views about history.

In my fourth chapter I draw the conclusions of my previous chapters together in a discussion about the narrative view of history. I argue that the narrative view of history mirrors the way ordinary people talk about their lives and the lives of others. That is to say we, human beings, explain our actions and the actions of others, by telling stories, i.e. narratives. In this sense our lives are narratives and lived largely in the way we understand them. We both understand and explain ourselves to others and differentiate ourselves from them by the stories we tell. It's the study of history that contributes to our coming to know more about ourselves. If this is not a justification for something appearing in school curriculum it is difficult to know what could be.

**נושא העבודה**: איך יכולים הכתבים של פרידריך ניטשה וחנה ארנדט לסייע להבין מדוע היסטוריה היא בהכרח חלק בתוכנית הלימודים בבית הספר

**שם המגישה**: בתיה בהט

**שם המנחה**: פרופסור חיים מרנץ

## תקציר


כדי לבצר הצדקה להוראת היסטוריה בתזה זו מטרתי היא להציע חשיבה חדשה על חשיבותה באמצעות הצדקה פילוסופית. באופן ספציפי יותר, מטרתי היא להראות שהדברים שכתבו פרידריך ניטשה וחנה ארנדט על היסטוריה תורמים להצדקת הדרישה להורות היסטוריה בבתי הספר התיכונים. בנוסף, מטרתי להראות שהאופי הרצוי של הוראת היסטוריה קשור באופי הרצוי של חקר ההיסטוריה באמצעות התייחסות למתח שבין תפיסה נרטיבית של ההיסטוריה לבין שאלת האמת ההיסטורית.

בפרק הראשון בתזה אני פורשת את הרקע להצדקה של הוראת היסטוריה כחלק בלתי-נפרד מן הקוריקולום של בתי-הספר התיכונים. לשם כך אני מבהירה למה הכוונה במושגים "היסטוריה" ו"חינוך" ואני מראה איך הגדרה שונה של המושגים האלה מובילה להצדקה שונה של הוראת היסטוריה בבית-הספר. בחינה ביקורתית של המסמך המייצג את העמדה הרשמית של משרד החינוך בנוגע ללימוד היסטוריה בבית-הספר התיכון מוליכה אותי לדיון קצר בהשקפות על מהותו של החינוך, ובו אני מבהירה מדוע אני מקבלת את גישתו של חוקר החינוך ר. ס. פיטרס. בהמשך אני סוקרת באופן ביקורתי את הגישות השונות באשר למהותה של היסטוריה ומראה במה כרוכה השאיפה להסביר אירועים היסטוריים. בסופו של דבר אני מגיעה אל הגישה הנרטיבית להיסטוריה ומנמקת מדוע לדעתי היא עדיפה על הגישות האחרות. אני מדגימה את טענותיה של הגישה הנרטיבית באמצעות דיווחים היסטוריים שונים על הסכסוך הערבי-ישראלי.

בפרק השני בתזה אני דנה בגישתו של פרידריך ניטשה להיסטוריה בעיקר כפי שהיא מנוסחת במסתו "כיצד מועילה ומזיקה ההיסטוריה לחיים". בפרק זה אני מדגישה שני רעיונות: 1. את מרכזיותו של הזיכרון אצל ניטשה בשביל ההיסטוריה וגם בשביל החיים. 2. את הרעיון של ניטשה שההיסטוריה והחיים הם שני צדדים של אותה מטבע – ניתן להבחין ביניהם אך לא להפרידם. בתוך כך אני עוקבת אחר האופן שניטשה מציג את הדיאלקטיקה בין התועלת והנזק של חיים עם ידיעת העבר דרך המתח בין מה שהוא מנסח כ"קיום היסטורי" ו"קיום לא-היסטורי", דהיינו בין זכירה לבין שיכחה, ודרך שלושה "אופני הזדקקות להיסטוריה": הדרך המונומנטאלית, הדרך האנטיקווארית והדרך הביקורתית. אני מראה ששלושת אופני ההזדקקות לידיעת ההיסטוריה הם חלק בלתי-נפרד מן הגישה הפרספקטיבית של ניטשה בנוגע לידע של האנושות. גישה זו דוחה את אפשרות קיומה של אמת אחת תקפה בשביל כל אופני הקיום ובשביל כל אירועי העבר. בפרק זה אני מתייחסת גם לזיקה בין זיכרון והיסטוריה כשאני בוחנת את הדיון האקדמי בשאלת ההיסטוריה לעומת הזיכרון כשני אופנים לשימור העבר בתודעתנו וגם את שאלת "הפוליטיקה של הזיכרון". אני מסיימת את הפרק בהצבעה על תמיכתה של הפרספקטיביות של ניטשה בהיסטוריוגרפיה הנרטיבית.

בפרק השלישי של התזה אני תומכת במרכזיות ה"פעולה" כמצב אנושי לפי השקפתה של חנה ארנדט ובאפשרויות הקיומיות המזומנות בחיי פעולה, תוך שאני תומכת אותן בדוגמאות היסטוריות. ארנדט מנסחת שתי תמות מרכזיות לתפיסתה ההיסטוריוגרפית: התמה האחת היא

שהיסטוריה חשובה בשביל פוליטיקה, התמה האחרת היא שהיסטוריה מספרים כסיפור. ארנדט טוענת שרק באמצעות מה שהיא מגדירה כ"פעולה" בני-אדם מממשים את אנושיותם וחיים את חירותם במלואה. לגישתה התחום המובהק להתגלות בפעולה הוא התחום הפוליטי. עם אריסטו היא חולקת את הרעיון שפעולה היא דבר ראוי כשלעצמו, ואילו מקאנט היא שואבת את הרעיון של פעולה כפעילות אנושית ייחודית העומדת בפני עצמה ואינה נגזרת משום דבר אחר. כשהיא טוענת ש"פעולה" היא הבאת דבר חדש לעולם ארנדט מדגישה שהאמנות והפוליטיקה הן שתי פעילויות הניצבות בפסגת הפעילות האנושית והן התגלות מובהקת של חיי פעולה. בכך היא מסמנת שיצירה והתחלה הן כיוון שאליו עלינו להפנות את המאמץ הקיומי והאינטלקטואלי. בשביל המאמץ הזה אני בוחנת באופן ביקורתי את ההפרדה שארנדט מציעה בין שלוש פעילויות - "עמל", "עבודה" ו"פעולה", ובין שלושה תחומי-חיים - הפרטי, החברתי והפוליטי. כשאני מתארת את האופן שארנדט מנסחת את טבעה של קהילה פוליטית אידיאלית לאור הפרדיגמה של הפוליס אני מבהירה מדוע גישתה של ארנדט לפוליטיקה מוליכה לזיהויה כהוגה פוליטית התומכת בדמוקרטיה ומדוע זה חשוב בהוראת היסטוריה. אני דנה גם בהצבעתה של ארנדט על הזיקה בין פעולה, הבנה ושיפוט. זיקה זו מקשרת בין פוליטיקה והיסטוריה מפני שכאשר רוצים להבין את פעולותיהם של בני-אדם צריך לערוך שיפוטים שיעניקו לפעולות אלה משמעות ופשר. פוליטיקה והיסטוריה מחייבות חשיבה רפלקטיבית, עם מבט לאחור. המבט לאחור מנוסח כנרטיב ונוטע את הסיפורים על אודות פעולות בתוך הֶקשר שמעניק לפעולות את משמעותן. לפי השקפתה של ארנדט היסטוריה היא סיפור של פעולות. בפרק זה אני גם מפנה את תשומת-הלב להשקפתה של ארנדט כי אף על פי שפוליטיקה מושפעת מגורמים סוציולוגיים, פסיכולוגיים וכלכליים, לא נכון לצמצמה לתחומים אלה. מי שחוקרים פוליטיקה באמצעות אימוצם של מדעי-החברה מחמיצים את מה שמהותי לפוליטיקה - שזהו תחום החירות האנושית.

בפרק הרביעי אני מכנסת את מסקנות הפרקים הקודמים לדיון בהיסטוריוגרפיה הנרטיבית. אני תומכת בגישה הנרטיבית כהולמת כתיבת היסטוריה מפני שהיא משקפת את האופן בו אנשים משוחחים על חייהם ועל חיי אחרים. שני התנאים של המצב האנושי, זיכרון ופעולה, הם הטווים את חיינו לנרטיב, שכן פעולות הן התוכן האצור בזיכרון והופך להיסטוריה. כיוון אחר מצביע על כך שאנחנו חיים נרטיב. כלומר, חיי אנוש אינם רק עבר כפי שהוא מגיח כלפינו מן העובדות אלא הם טקסט פרשני: אנחנו חיים את חיינו כפי שאנחנו מבינים אותם וכפי שאנחנו מסבירים אותם לעצמנו ולאחרים. לימוד ההיסטוריה הוא שמספק לנו את הסיפורים האלה ותורם להבנתנו מי אנחנו ואיך הגענו למקומנו. כשאני מסכמת את המסקנות העולות מהדיון בתזה זו אני טוענת שעיקר חשיבותה של עמידה במקומו של הזולת בכך שכאשר אנחנו לומדים על חיים של אחרים אנו לומדים על עצמנו. מניטשה אני מסיקה שהאופן בו אנחנו חושבים על החיים שלנו, האופן בו אנחנו מנהלים את חיינו, כרוכים באופן הדוק במה שאנחנו יודעים וחושבים על חיים בעבר. מארנדט אני שואבת את הרעיון שהיסטוריה מעניקה קיום לפועלם של בני-אדם לכן אני מסיקה שלדעת היסטוריה זה לחשוב על חיינו שלנו וגם חייהם של אחרים, בראש ובראשונה במונחים פוליטיים. מסקנתי היא שידיעה של היסטוריה פוליטית עשויה לפתח אצל תלמידים יכולת לחשיבה ביקורתית ולראייה של מורכבת המתחשבת בהיבטים השונים של המצב ההיסטורי. מסקנות אלה מוליכות אותי לטעון להצדקה של הוראת היסטוריה מהטעם שהיסטוריה היא תחום הדעת שעשוי להבהיר לתלמידים באופן הטוב ביותר מי הם ומה יש ומה אין באפשרותם לעשות.

**Title:** **The Effect of Cognitive Behavioral Interventions on Psychological Stress, Pregnancy Rates and Cell Free DNA among Women Undergoing In-Vitro Fertilization Treatments**

**Name of author:** **Johanna Czamanski-Cohen**

**Advisors:** **Prof. Julie Cwikel, Dr. Orly Sarid and Dr. Iris Har-Vardi.**

## ABSTRACT

**Introduction:** Women undergoing in vitro fertilization (IVF) suffer from chronic and acute psychological stress. Infertility affects women's ability to fulfill social and biological roles which causes distress. In addition, the IVF treatment is both physically and psychologically invasive. The psychological stress of infertility has both emotional and biological consequences that are related to normal stress reactions. Researchers in the field of reproductive medicine have done work that both support and negate the notion that psychological stress and stress reduction affect chances of conception in women undergoing IVF treatment. Cognitive Behavioral Interventions (CBI) are tailored to address and reduce psychological stress and have been demonstrated in research to effectively reduce symptoms of depressive symptoms and anxiety as well as assist individuals in successfully coping with stress.

**Aims of the study:** 1. To examine the psychological effect of CBI in women undergoing IVF; 2. To examine the effect of CBI on plasma cortisol and cell free DNA (CFD); 3. To examine the effect of CBI on pregnancy rates of women undergoing IVF; 4. To examine whether there are unique psychological and biological characteristics in women undergoing IVF.

**Method:** Fifty women participated in a randomized controlled trial with repeated measures in order to determine whether CBI are effective in reducing psychological stress which was measured by standardized psychological tests. In addition, plasma cortisol were measured as biological expressions of psychological stress and cell free DNA (CFD) as an indication of apoptosis that have been shown to be related to several disease processes. We measured

psychological variables at two time points, at the beginning and end of the IVF cycle. In addition, we measured plasma cortisol and CFD at 3 time points, the beginning, middle and end of the IVF treatment cycle. A comparison to the psychological and biological parameters of a healthy control group of 10 women with no known infertility problems was conducted to examine unique characteristics of women undergoing IVF and suffering from infertility.

**Tools:** All research participants filled out a demographics questionnaire and a questionnaire asking about health behaviors, such as smoking status and exercise. Perceived stress was measure with the Perceived Stress Scale (PSS), Depressive symptoms were measured by the Center of Epidemology Short Depression scale (CESD), The World Health Organization Quality of Life (WHOQOL BREF) questionnaire measured quality of life. IVF patients also filled out the Compenhagen Multicenter Psychosocial Infertiltiy Scales that measured fertility specific stress, coping and communication. Plasma cortisol and CFD were examined using the ELISA method.

**Results:** Women undergoing IVF suffer from increased levels of depressive symptoms, plasma cortisol and CFD in comparison to a healthy control group. Women suffering from increased psychological stress before IVF treatment are less likely to conceive. CBI are effective in reducing perceived stress, and when women practiced CBI at home demonstrated improved pregnancy rates. We found that practicing relaxation techniques during invasive medical procedures were potentially effective in normalizing the HPA axis' response to acute stress. Further research is required to examine the mechanisms related to increased plasma CFD in non-conceiving women undergoing IVF and to determine if this is related to psychological stress or another underlying physiological pathology. CBI are effective for women undergoing IVF, who chose to actively engage in these practices, however other stress reduction methods may be better suited for those who do not practice.

**Conclusions:** It is beneficial for women who present with increased perceived stress to engage in a stress reduction program before beginning IVF treatment. In addition stress reduction during medical procedures is beneficial and should be administered to all IVF patients. CBI may not be suitable for all patients as they are beneficial mainly if practiced.

Other programs for stress reduction should be tailored to suit patients who do not wish to practice or do not feel CBI is helpful for them.

**Key words:** Cognitive Behavioral Interventions, Infertility, In-Vitro Fertilization, Psychological Stress, Cortisol, Cell Free DNA.

**נושא העבודה:** השפעת התערבויות התנהגותיות קוגניטיביות על דחק פסיכולוגי, שיעורי הריונות ודנ״א חופשי בדם אצל נשים העוברות טיפולי הפריה חוץ-גופית

**שם המגישה:** ג׳ואנה צ׳מנסקי-כהן
**שם המנחות:** פרופ׳ ג׳ולי צוויקל, ד״ר אורלי שריד וד״ר איריס הר-ורדי

## תקציר העבודה

**מבוא:** נשים העוברות טיפולי הפרייה חוץ-גופית סובלות מדחק פסיכולוגי, אקוטי וכרוני. מקור סיבלן של נשים אלו הוא אי הפוריות שמלווה בכשל במילוי תפקידים חברתיים וביולוגיים יחד עם טיפול ההפריה עצמו שהינו חודרני מבחינה פסיכולוגית ופיזיולוגית גם יחד. הדחק הפסיכולוגי המלווה אי-פוריות הינו בעל ביטויים רגשיים וביולוגים הקשורים לתגובת דחק נורמלית. חוקרים בתחום רפואת פיריון עשו מחקרים, שחלקם תומכים וחלקם מתנגדים לרעיון שדחק פסיכולוגי משפיע על סיכויי הכניסה להריון בטיפולי הפרייה חוץ גופית. מטרת התערבויות התנהגותיות קוגניטיביות לעזור בהפחתת תסמינים של דיכאון וחרדה וכמו כן לסייע לאנשים להתמודד בהצלחה עם מצבי דחק.

**מטרת המחקר:** 1. לבדוק את ההשפעה הפסיכולוגית של התערבויות התנהגותיות-קוגניטיביות על נשים שעוברות טיפולי הפריה חוץ-גופית. 2. לבדוק את ההשפעה של התערבויות התנהגותיות-קוגניטיביות על רמות קורטיזול ודנא חופשי בדם. 3. לבדוק את ההשפעה של התערבויות התנהגותיות-קוגניטיביות על שיעורי הריון של נשים העוברות הפריה חוץ-גופית. 4. לבדוק האם יש מאפיינים פסיכולוגים וביולוגים ייחודיים לנשים העוברות הפריה חוץ-גופית.

**שיטה:** חמישים נשים העוברות טיפולי הפריה חוץ-גופית השתתפו בניסוי קליני עם מדדים חוזרים. בקרב נשים אלו נבדקה השפעת התערבויות התנהגותיות קוגנטיביות ויעילותן בהפחתת דחק פסיכולוגי שנמדד על ידי שאלונים מתוקפים. בנוסף, רמות קורטיזול היוו מדדים לביטוי פיזולוגי של דחק פסיכולוגי ודנא חופשי בדם נמדד כביטוי לאפופטוזיס הקשור לתהליכים פתולוגים במחלות שונות. המדדים הפסיכולוגים נמדדו בשתי נקודות זמן, בתחילת טיפול ההפריה החוץ גופית ובסופו. דמים למדידת קורטיזול ודנא חופשי נלקחו בתחילה, אמצע וסוף הטיפול. בנוסף, קבוצת ביקורת של 10 נשים בריאות ללא בעיות פוריות נבחרה כדי לבדוק האם יש מאפיינים פסיכולוגים ופיזיולוגים יחודיים לנשים העוברות הפריה חוץ גופית. קבוצה זו ענתה על שאלונים ונתנה דמים בשתי נקודות זמן, פעם בשלב הלוטאלי ופעם בשלב הפוליקולארי של המחזור החדשי.

**כלים:** כלל הנבדקות מילאו שאלון דמוגרפי, שאלות על התנהגויות בריאות כגון הרגלי עישון והתעמלות.דחק פסיכולוגי נמדד על ידי שאלון הדחק הנתפש (PSS), דכאון נמדד על ידי שאלון הדכאון המקוצר של המרכז האפידימיולגי (CESD) איכות חיים נמדדה על ידי שאלון של אירגון הבריאות העולמי (WHOQOL BREF). מטופלות פוריות בנוסף מילאו שאלון קופנהגן למדדים פסיכו-סוציאלים של פוריות (COMPI). רמות קורטיזול ודנא חופשי בדם נבדקו תוך שימוש בשיטת האליזה.

**תוצאות המחקר:** נשים שסבלו מרמה גבוהה של דחק פסיכולוגי לפני תחילת טיפולי הפריה חוץ גופית נמצאו כבעלות סיכויים נמוכים יותר להרות. התערבויות התנהגותיות קוגניטיביות הוכחו כיעילות בהפחתת דחק פסיכולוגי ונשים שהתאמנו על הטכניקות בבית היו בעלות אחוזי הריון גבוהים יותר. נמצא גם כי שימוש בטכניקות הרפיה והרגעה בזמן התערבויות רפואיות חודרניות הראו פוטנציאל לנירמול תגובת הציר ההיפתלמוס-היפופיזה-אדרנל לדחק אקוטי: נשים העוברות טיפולי הפריה חוץ-גופית סובלות מרמות גבוהות יותר של דכאון, דנא חופשי וקורטיזול בדם בהשוואה לקבוצת ביקורת בריאה.

**מסקנות:** נשים הסובלות מדחק פסיכולוגי תהנינה מהפחתת רמות הדחק לפני התחלת טיפולי הפריה חוץ-גופית. בנוסף, תרגול התערבויות התנהגותיות קוגניטיביות במהלך פעולות רפואיות יעילה לכלל מטופלות ההפריה חוץ גופית. התערבויות התנהגותיות קוגניטיביות יעילות במיוחד עבור מטופלות הבוחרות להתאמן בטכניקות השונות, כגון הרפיה, נשימות דיאפרגמטיות, דימיון מודרך ושינויים קוגניטיביים על בסיס יום יומי. יתכן וכדאי לשקול בנית תכנית טיפול אישית להפחתת הדחק לנשים המתקשות להתאמן בבית. יש צורך במחקר נוסף כדי לבחון את המנגנונים האחראים להעלאת רמות הדנא החופשי בדם של נשים שלא הרו מטיפולי הפריה חוץ-גופית ולקבוע האם זה קשור לדחק פסיכולוגי או לפתולוגיה פיזיולוגית נפרדת או לחילופין ייתכן שההריון משפיע על הפחתה בהפרשת דנא חופשי לדם.

**מילות מפתח:** התערבויות התנהגותיות-קוגניטיביות, אי-פיריון, הפריה חוץ- גופית, דחק פסיכולוגי, קורטיזול, דנ״א חופשי בדם.

Ph.D. title: Seismic Hazard Analysis using the Numerical DDA Method

By: Gony Yagoda-Biran

Ph.D. advisor: Prof. Yossef H. Hatzor

## Abstract

This dissertation focuses on seismic hazard analysis through different aspects of the response of both natural and man-made structures to earthquake induced ground motions, as strong ground motions are recognized as one of the most significant damage-causing seismic hazards. The ground motions a particular site would experience during an earthquake are a function of primarily three variables: the source of the seismic waves, the path through which the waves travel, and the specific condition of the site they reach. The research presented in this thesis focuses on the last link in this chain: the site response. The numerical, discrete element, Discontinuous Deformation Analysis (DDA) method, is used in this research for both backward as well as forward analyses.

Throughout this dissertation the DDA method is used as a dynamic computational tool, both in its two-dimensional (2D) as well as three-dimensional (3D) formulation. Since mesh generation in DDA is a challenging task, particularly in 3D simulations due to the lack of a graphic interface in the original software package developed by Dr. Shi, a procedure for creating both 2D and 3D meshes in the DDA, using a computer aided design (CAD) software as a pre-processor, is developed here. The validity and accuracy of the 3D-DDA code were successfully verified with two analytical solutions. Still, many unsuccessful forward modeling trials with the 3D-DDA imply that the 3D-DDA in its current version is still immature for forward modeling of dynamic problems involving complex, multi-block systems.

First, the capability of the numerical 2D-DDA method to perform site response analysis is tested, for the first time. The resonance frequencies obtained for a multi-drum column modeled with DDA are compared to resonance frequencies measured in an experimental site response survey of the column. When the numerical control parameters are properly selected, good agreement is obtained between DDA and the geophysical site response survey in the field. It is found that the choice of the contact spring stiffness, or the numerical penalty, is directly related to the obtained resonance frequency mode as obtained with DDA. The best agreement with the geophysical test is obtained with a relatively soft contact spring stiffness of $k = (1/25)\ E^*L$, where $E$ is the Young's modulus of the blocks and $L$ is the average block diameter. This optimal $k$ value falls within the range of acceptable $k$ values obtained in preliminary calibration tests performed independently of the field data. The obtained resonance frequency is found to be independent of the time step interval selected. Furthermore, DDA returns only a single resonance mode, whereas the geophysical test results indicate two modes. This discrepancy can be explained by the fixed base used in the DDA model which inhibits soil structure interactions.

Natural rock slopes subjected to seismic excitations can be modeled in some cases by the model of a block on an inclined plane, subjected to a pseudo-static force. A failure mode chart for a block resting on an inclined plane and subjected to gravitational loading with the analytical solutions for limiting equilibrium were published long ago and are currently used routinely in rock slope stability investigations. The failure mode of a block on an incline is a function of three angles: the block angle $\delta$, defining the geometry of the block, the slope inclination angle $\alpha$, and the interface friction angle $\phi$. In this dissertation a new failure mode chart is presented, that incorporates a pseudo-static horizontal force *F*, simulating the seismic forces that act upon a block during an earthquake. In the new chart, the failure mode of a block is a function of three angles as well, with $\delta$ and $\phi$ remaining the same, but a new angle is introduced, $\psi = \alpha + \beta$, with $\beta$ being the angle between the resultant of the block's weight *W* and *F*, and the vertical direction. Analytical derivations of the newly suggested mode boundaries are presented, along with 2D and 3D numerical simulations that confirm the analytical basis for the proposed stability and mode chart.

Finally, paleo peak ground accelerations (*PGA*) are estimated for an ancient earthquake that caused damage in the Western Wall Tunnels in the old city of Jerusalem. The importance of such paleo-seismic approach is greatly acknowledged, as recorded data of strong earthquakes in the region are scarce, down to non-existing, and paelo-seismic research can better constrain the seismic risk of the region. Evidence of seismically induced damages can be readily observed at the Western Wall Tunnels. The tunnels are composed of buildings from about 500 BC up until the modern period. One of the interesting findings is a 100 m long bridge, composed of two floors of barrel vaults. In one of the vaults, namely vault 21, one block is displaced downwards by 7 cm relative to its neighbors. The 2D –DDA is utilized for numerical simulations of the vault, both under gravity and earthquake excitations, with different friction angles and different overburden schemes. Interpretation of results leads to the conclusion that the damage to vault 21 was seismically induced, while the bridge was still serving its purpose, i.e. before it was buried by later constructions and fill materials. The estimated *PGA* required for causing the observed damage is rather high: between 1.5 and 2 *g*. The *PGA* calculated using attenuation relationship for Jerusalem, caused by ancient earthquakes for the relevant time period, is about one order of magnitude smaller: 0.14 and 0.5 *g*, for the earthquakes of 362 and 746 AD, respectively. This requires amplification of the seismic waves beneath the bridge. It is reasonable to assume amplifications can occur at the site, since beneath the bridge there is a layer of between 6 and 12 meters of archaeological fill, with geo-mechanical properties similar to alluvium. The contrast of properties between the fill and the hard bedrock beneath it can readily produce amplification ratios of 10 and higher. In light of these findings, we suggest that the seismic risk map provided by the Israeli Building Code 413 is found wanting, as we show here the local amplifications play a very significant role in structural deformation during shaking in the old city of Jerusalem.

נושא העבודה: ניתוח סכנה סייסמית באמצעות השיטה הספרתית DDA

מאת: גוני יגודה-בירן

מנחה: פרופ' יוסף ח. חצור

**תקציר**

עבודת מחקר זו עוסקת בניתוח סכנה הסייסמית בעזרת השיטה הספרתית DDA, ומתמקדת בהיבטים שונים של תגובת מבנים, טבעיים וכן מעשה ידי אדם, לתנודות קרקע הנגרמות בעת רעידת אדמה. תנודות קרקע בעת רעידת אדמה הן בין הסכנות הסייסמיות המסבות את הנזקים החמורים ביותר. הן גורמות להתמוטטות של בניינים, גשרים, כבישים, מערכות חשמל וכד', להתנזלות של הקרקע, לגלישות קרקע ועוד.

במחקר בעבודה זו נעשה שימוש בשיטה ספרתית הנקראת DDA ומיועדת לניתוח דינמי דו-ממדי ותלת-ממדי של מעוות בתווך בלתי רציף. בניית הדגם ב- DDA היא מלאכה לא פשוטה, כיוון של- DDA אין ממשק גרפי. כיוון שכך, פותח בעבודה זו נוהל לבניית דגם ב- DDA תוך שימוש מקדים בתכנה לשרטוט (CAD), וייצוא הנתונים מתכנת השרטוט בתבנית המתאימה כקלט ל-DDA. כמו כן בעבודה זו נבחנו בהצלחה היכולת של הקוד התלת-ממדי של DDA ודיוקו בפתרון בעיות להן קיימים פתרונות אנליטיים. יחד עם זאת, בניסיונות מחקר רבים שאינם מוצגים כאן נמצא שהקוד התלת-ממדי של ה-DDA בגרסתו הנוכחית עדיין אינו בשל דיו לפתרון בעיות דינמיות הכוללות מספר רב של בלוקים.

תחילה נבחנו יכולותיה של הגרסה הדו-ממדית של ה- DDA לבצע ניתוח של תגובת אתר. התדר הטבעי של דגם של עמוד אבן הבנוי ממספר חוליות נבדק ונמצא בשיטה ספרתית, וערך זה הושווה לתדר הטבעי שנמצא במדידות שבוצעו במהלך סקר גיאופיסי של תגובת אתר על העמוד עצמו בשדה. התאמה טובה בין ערך התדר שנמצא בשיטה הספרתית לבין הערך שנמצא בשיטה הניסויית התקבלה לאחר בחירה מחושבת של המשתנים הספרתיים המוגדרים ב-DDA. אחד מאותם משתנים ספרתיים הוא ערך קשיחות הקפיצים המדומים המושמים במגעים בין הבלוקים בדגם ה-DDA. נמצא כי ערך קשיחות הקפיצים משפיע בצורה רבה על ערך התדירות הטבעית המתקבלת של העמוד. משתנה ספרתי אחר, שנמצא שאינו משפיע על התדירות הטבעית המתקבלת הוא גודל צעד הזמן בהדמיה הספרתית.

בהמשך, נוגעת עבודה זו בנושא של יציבות מדרונות סלע טבעיים. כאשר רוצים לבחון תגובה של מדרונות סלע טבעיים לרעידת אדמה, נוח ונכון לעתים לדגם את מדרון הסלע כבלוק על מדרון אינסופי, הנתון תחת כוח פסיאודו-סטטי אופקי. מיפוי סגנון הכשל הצפוי לבלוק על מדרון תחת כוחות גוף בלבד פורסם בעבר וכיום נמצא בשימוש שגרתי בניתוח יציבותם של מדרונות. בעבודה זו נערך מיפוי של סגנונות הכשל של בלוק על מדרון הנתון תחת כוחות גוף וכוח פסיאודו-סטטי, המדמה את הכוחות המופעלים ברעידת אדמה, הכוללים: החלקה, רוטציה לפנים, החלקה ורוטציה לפנים בו זמנית, ומצב יציב . המיפוי החדש של סגנונות

הכשל, אשר פותח בצורה אנליטית, אומת בצורה ספרתית על ידי הגרסה הדו-ממדית והתלת ממדית של ה-DDA.

לבסוף, הוערכה תאוצת הקרקע שהייתה דרושה לגרימת תזוזה אנכית אשר נצפתה באבן אחת בתוך אחד מקמרונות מנהרות הכותל בעיר העתיקה בירושלים. במבנים רבים במנהרות הכותל, השייכים לתקופה המשתרעת משנת 500 לפנה"ס בקירוב ועד העת החדשה, ישנן עדויות לפגיעה ברעידות אדמה. אחד מהמבנים המדוברים הוא גשר באורך של כמאה מטרים, הבנוי משתי שורות של קמרונות חבית. באחד מן הקמרונות, הנקרא קמרון 21, אחת מאבני הקמרון הסמוכה לראשו ירדה כ-7 ס"מ ביחס לשכנותיה. בעזרת הגרסה הדו-ממדית של ה-DDA בוצעו מאות הדמיות של הקמרון תחת תנאים שונים: תנאי עומס עליון שונים, תחת רעידת אדמה בעוצמות שונות, ומקדם חיכוך שונה בין אבני הקמרון. תאוצת הקרקע שנמצא כי הייתה הסבירה ביותר לגרימת הנזק הנצפה כיום היא גבוהה, פי 1.5 עד 2 מתאוצת הכובד. עוד נמצא, בעזרת משוואות ניחות, כי שתי רעידות האדמה שיכלו ליצור את הערכים הגבוהים ביותר של תאוצות קרקע בירושלים בתקופות בהן הגשר יכול היה להיות בשימוש הן רעידת האדמה שהתרחשה ב- 362 לספירה, במזרח ים- המלח, וזו שהתרחשה ב- 746 בעמק הירדן. יחד עם זאת, גם שתי רעידות אלו לא מצליחות לייצר תאוצת קרקע גבוהה כזו הדרושה ליצירת הנזק לקמרון 21. על כן הוסק כי הגשר הגדול, באזור של קמרון 21 לכל הפחות, נתון תחת השפעה של הגברות סיסמיות, הנובעות מכך שהגשר לא בנוי ישירות על סלע, אלא נמצא מעל מספר מטרים של מילוי ארכיאולוגי. הימצאותן של הגברות אלו מוכיחה כי מפת הסיכונים הסייסמיים, כפי שמוצגת כיום בתקן הישראלי לבניה 413, אינה שלמה, כיוון שאינה מביאה בחשבון הגברות מקומיות אשר מהוות גורם מרכזי בגרימת נזקים בעיר העתיקה בירושלים.

Title: Scale-Dependent Effects of a Fragmented Agro-Ecosystem on a Reptile Community

Submitted by: Guy Rotem

Supervised by: Prof. Yaron Ziv and Prof. Amos Bouskila

## Abstract

Processes that affect ecological community measurements, such as abundance, species richness or species diversity, form the framework of ecology. For years these processes were investigated by examining local factors (explanatory variables) that may affect the relationship between individuals or species on a local scale. Over the last two decades, due to the rise of advanced scientific theory and practice, new computational and statistical approaches have been developed, allowing ecologists to examine community structure and measurements using several scale-dependent variables and processes. Despite much research conducted in this field, reptiles as a biological group have been somewhat neglected compared to other groups (e.g. birds, insects, rockpools).

Over the years, various studies have been conducted on the structure of ecological communities within agricultural systems, using diverse approaches, including advanced methods of spatial ecology. However, contiguous farmland is rarely spread over a sharp climatic gradient, so the effect of such a gradient on community structure within an agricultural system is currently understudied. In addition, in cases where a climatic gradient exists, it is usually accompanied by changes in elevation, ground composition, and geology, and, as expected, in the agricultural activity itself.

The study area for this thesis, the Southern Judea Lowlands, is characterized by a very sharp climatic gradient over a short distance, with no significant change in elevation, soil, geology, human history or agricultural activities. This PhD thesis examines scale-dependent variables that affect the reptile community within natural patches in the fragmented agricultural system of the Southern Judea Lowlands.

The first chapter addresses the effect of different spatial scale variables on the reptile community located in natural patches within an agricultural matrix. Three 3.2×4 km

land units were chosen, located from north to south – Galon, Lachish and Dvir. These land-units reflect the north-south climatic gradient that exists at the landscape scale. Patches of varying size, shape and spatial configuration were identified within the land-units. Within these patches, I marked 100×50 m equal-sized plots which were used for sampling reptiles. This sampling method allowed me to examine how a series of variables (e.g. plot heterogeneity, patch size and spatial configuration), which operate at different spatial scales and may be related to different ecological processes, affect the reptile community. By using an AICc-based (Akaike Information Criterion with correction for finite sample sizes) model selection approach, I examined which variables most affect community structure. The models that offered the best explanation for the three community measurements – abundance, species richness and species diversity – were all multiple scale models. However, all three community measures were strongly affected by local scale variables which suggested a strong influence of local hetrogeneity on reptile communities. Moreover, for all three community measures, both grazing and climatic gradients together were found to be an important variable, which indicates the significance of this combined environmental phenomenon.

The second chapter deals with one of the most common agricultural activities within my research area -- seasonal grazing of sheep (*Ovis aries*) and cattle (*Bos primigenius*). Grazing takes place mainly in the stubble after harvest, but herds also find natural patches located within the agricultural matrix. Previous studies have examined the effect of domestic animal grazing on reptile communities, but few of these have examined the integrated effects of grazing and climate, especially within a similar area. In Chapter 2, I examine the combined effect of grazing and climatic gradient on the reptile community of the Southern Judea Lowlands with an additional site to the south – Rahat. I list the proportion of species according to their biogeographical origin. The results indicate a decrease in the percentage and relative abundance of Mediterranean species and an increase in the percentage and abundance of desert species with decreasing precipitation. The effect of grazing itself also changed according to the location of the plot along the climatic gradient. Within the Galon land-unit, which belongs to the Mediterranean climate, grazing was found to increase plot heterogeneity and species richness. In contrast, in the southern area, near Dvir, a negative effect of grazing on plot heterogeneity and species richness was

found. At Dvir, grazing was also found to affect community composition. Mediterranean-oriented species richness was negatively affected by grazing intensity. In contrast, arid-oriented species richness was positively related to grazing intensity at Dvir.

Apart from grazing, the study area is also characterized by the presence of vast wheat fields. In the third chapter of the work I address the effect of wheat fields on the reptile communities. I chose to focus on plots located in the center of wheat fields which were all concentrated in the northern land-unit Galon, in order to avoid in this analysis the impact of the climatic gradient. In addition, due to the paucity of observations of other species, this part of the study focused on the lizard Bridled Mabuya (*Trachylepis vittata*) only. Arthropod abundance found in the early spring within the wheat fields was significantly higher than in natural patches. In addition, I found a significant movement of reptiles from natural patches to the wheat fields, but very little in the opposite direction. The physical condition of the individuals who left the natural patches for the fields was significantly better than that of the individuals who remained in the natural patches. Finally, no individuals were found within the wheat fields after the harvest in contrast to the natural patches. These results indicate that wheat fields act as an ecological trap for *T. vittata*. This third chapter has been accepted for publication in the journal *Biological Conservation*.

In conclusion, the results of this work suggest that the reptile community within a fragmented agro-ecosystem is affected by many scale-dependent ecological processes. The results also suggest that the presence of a reptile community within an agricultural area is affected by the type of agricultural crop and other agricultural practices. My research highlights the need to consider various scale-dependent ecological variables, as well as the type of agricultural activity, when investigating ecological communities within an agricultural area.

נושא העבודה: השפעה תלוית סקאלה של מערכת אקולוגית חקלאית מקוטעת על חברת הזוחלים

שם המגיש: גיא רותם

שם המנחים: פרופ' ירון זיו ופרופ' עמוס בוסקילה

**תקציר**

מאפייני חברה אקולוגית כמו: שפע פרטים, עושר מינים ומגוון מינים והתהליכים המשפיעים עליהם- מהווים חלק משמעותי מאבני היסוד של האקולוגיה. במשך שנים מקובל היה לבחון תהליכים אלו דרך גורמים (משתנים מסבירים) מקומיים המשפיעים על מערכת יחסי הגומלין בין פרטים או מינים בסקאלה המקומית. בעשורים האחרונים, הודות להתפתחות תיאורטית מדעית, חישובית וסטטיסטית התגבשה גישה הבוחנת את מאפייני ומבנה החברה באמצעות שימוש במגוון משתנים ותהליכים תלויי-סקאלה. אולם, למרות המחקר הרב שנעשה בתחום הרי שקבוצת הזוחלים הוזנחה באופן יחסי לקבוצות ביולוגיות אחרות והמחקרים הבוחנים השפעה מרובת סקאלות על טקסה זו מעטים.

במהלך השנים נעשו מחקרים לא מעטים על מבנה חברה בתוך מערכות חקלאיות תוך שימוש בגישות שונות, כולל שיטות מתקדמות של אקולוגיה מרחבית. אולם, לעיתים רחוקות שטחים חקלאים פרושים לאורך מפלים אקלימיים חדים, כך שהשפעה של מפל אקלימי חד על מבנה החברה האקולוגית בתוך השטח החקלאי הינה תחום בו חסר כיום ידע מחקרי. בנוסף, במקרים בהם ישנו מפל אקלימי לרוב הוא מלווה בשינוי בגובה הטופוגרפי או בהרכב הקרקע, בגיאולוגיה וכמובן בפעילות החקלאית עצמה. שטח המחקר שלי, שפלת יהודה הדרומית, מתאפיין במפל אקלימי חד ביותר על פני מרחק קצר וזאת ללא שינוי מהותי בגובה הטופוגרפי, בקרקע, במסלע, בהיסטוריה האנושית ובפעילות החקלאית. עבודת הדוקטורט שלי בחנה בסקאלות מרחביות שונות מהם המשתנים המשפיעים על חברת הזוחלים המתקיימת בכתמים טבעיים בתוך המערכת החקלאית המקוטעת של שפלת יהודה הדרומית.

בפרק הראשון בחנתי כיצד משתנים מרחביים מסקאלות שונות משפיעים על חברת הזוחלים המתקיימת בכתמים הטבעיים המצויים במערכת החקלאית. לשם כך בחרתי שלושה שטחים (מצפון לדרום – גלאון, לכיש ודביר) בגודל 4×3.2 קילומטר כל אחד. ארבעת השטחים הללו מיצגים את המפל האקלימי הפועל בסקאלת הנוף. בתוך שטחים אלו בחרתי כתמים השונים זה מזה בגודלם, בצורתם ובקונפיגורציה המרחבית שלהם. בתוך כתמים אלו סימנתי חלקות קבועות בגודל 100×50 מטרים בהם בצעתי את דיגום הזוחלים. בחירה זו של מערך דיגום אפשרה לי לבחון כיצד סדרה ארוכה של

משתנים (דוגמת: הטרוגניות הכתם, גודל הכתם והקונפיגורציה המרחבית של הכתמים) הפועלים בסקאלות מרחביות שונות וקשורים לתהליכים ביולוגים / אקולוגים שונים משפיעים על מבנה חברת הזוחלים.

באמצעות שימוש בתהליך בחירת מודלים (Model selection method) המבוססים AICc בחנתי מהם המשתנים המשפיעים ביותר על מבנה החברה. המודלים שהציעו את ההסבר הטוב ביותר עבור שלושת המאפיינים של מבנה חברה - שפע פרטים עושר ומגוון מינים - היו כולם מרובי סקאלות. אולם בחינה של מידת ההשפעה שיש למשתנים השונים על כל אחד משלושת מאפייניי החברה מצביעה על כך שכל אחד מהם מושפע בצורה חזקה ממשתנים מרחביים אחרים.

המודלים הציעו ששלות המרכיבים של חברת הזוחלים ( כלומר שפע, עושר ומגוון) מושפעים ממשתנים הפועלים בסקאלה המקומית כדוגמת: הטרוגניות החלקה, אבניות ועוד. עוד מציעים המודלים שחברת הזוחלים מושפעת מהמיקום לאורך הגרדינט האקלימי מרעיית צאן ובקר ומהאניטראקציה בין הגורמים הללו.

אחת הפעילויות החקלאיות הנפוצות ביותר בשטח המחקר הינה רעייה עונתית של צאן ובקר. הרעייה מתבצעת בשטחי השלף לאחר הקציר. במהלך תקופת הרעייה רועים העדרים גם בכתמים הטבעיים המצויים בלב השטח החקלאי. מחקרים קודמים כבר בדקו בעבר את השפעת הרעייה על חברת הזוחלים, אולם בפרק השני של העבודה, בחנתי את ההשפעה המשולבת של מפל אקלימי ורעייה על מבנה חברת הזוחלים. מעטים המחקרים הקודמים שבחנו השפעה משולבת כזו בתאי שטח דומים.

לצורך בחינת השפעת המפל האקלימי על הרכב החברה בחנתי את פרופורציית המינים בהתאם למוצא הביוגיאוגרפי שלהם. התוצאות העידו על ירידה באחוז המינים (והשפע היחסי) של מינים ים-תיכוניים עם הירידה בכמות המשקעים. במקביל לכך נמצאה עליה באחוז המינים (ובשפע היחסי) של מינים ממוצא מדברי.

גם השפעת הרעייה עצמה השתנתה בהתאם למיקום החלקות לאורך המפל האקלימי. בשטחים הסמוכים לגלאון, השייכים לאקלים ים תיכוני, מצאתי שהרעייה מעלה את הטרוגניות החלקות ואת עושר המינים. בניגוד לכך, בשטחים הדרומיים, בקרבת דביר, מצאתי השפעה שלילית של הרעייה על הטרוגניות החלקות ועושר המינים. בדביר מצאתי גם שהרעייה משפיעה על הרכב החברה. עושר המינים ממוצא ים תיכוני נמצא בדביר בהתאמה שלילית עם עוצמת הרעייה. בניגוד לכך עושר המינים ממוצא מדברי נמצא בדביר בהתאמה חיובית עם עוצמת הרעייה.

מלבד רעייה, שטח המחקר מתאפיין גם בשדות חיטה נרחבים. בפרק השלישי של העבודה בחנתי את השפעת שדות החיטה על חברת הזוחלים. לשם כך, בחרתי להתמקד בחלקות המצויות במרכז שדות החיטה ואשר היו מרוכזות כולן בשטח הצפוני, גלאון, זאת בכדי להימנע מההשפעה האקלימית. בנוסף, עקב מיעוט תצפיות על מינים אחרים המחקר התמקד במין 'חומט פסים'.

תוצאות פרק זה של העבודה הצביעו על כך ששפע פרוקי הרגליים המצוי בשדות החיטה בראשית האביב גבוה מאשר בכתמים הטבעיים. בנוסף, התוצאות מצביעות על תנועה משמעותית של זוחלים מתוך הכתמים הטבעיים אל שדות החיטה, אך מועטה מאוד בכיוון ההפוך. בנוסף, המצב הגופני של הפרטים שנעו מהכתמים לשדות היה, באופן מובהק, טוב יותר משל פרטים שנשארו בכתמים הטבעיים. לבסוף, לאחר הקציר לא נמצאו יותר פרטים בתוך שדות החיטה וזאת בניגוד לכתמים

הטבעיים. תוצאות אלו מצביעות על כך ששדות החיטה מהוות מלכודת אקולוגית עבור המין 'חומט פסים'.

תוצאות העבודה מצביעות שחברת הזוחלים החיה במערכת חקלאית מקוטעת מושפעת מתהליכים אקולוגים שונים המתרחשים בסקאלות מרחביות שונות. בנוסף, העבודה תומכת בכך שחברת הזוחלים המתקיימת בכתמים הטבעיים המצויים במערכת החקלאית מושפעת מהפעילות החקלאית המרחשת במטריקס. גורמים אלו תורמים להבנה שישנה השפעה הדדית של השדה על הכתם ולהפך. מכאן נובע שמחקר העוסק בחברות אקולוגיות במערכות אגרו-אקולוגיות צריך להתייחס למשתנים אקולוגים מסקאלות שונות ולבחון את השפעת הפעילות החקלאית עצמה.

**The Analysis of Narratives of Children Who Are Raised by Two Mothers Family**

**by**
**Gila Haran**

**Supervisors**: **Prof. Yishai Tobin & Prof. Lea Kacen**

## Abstract

The subject of this research is a semiotic analysis of the narratives of children raised in same-gender families (two mothers).
Research on these children began in the 1980s and was limited in various aspects. A few studies were conducted in Israel that investigated the lesbian mothers' experience
(Ben-Ari & Livni, 2006; Schechner et al., 2010). However, no study has as yet been carried out examining the way these Israeli children perceive and experience growing up in a family that is distinctive and conspicuously different in Israeli society.
This research relates for the first time to Israeli children raised in a lesbian family with two mothers and investigates how their personal and familial world perception and contact with the outside world is reflected in their use of language.
The present study examines the inner world of these children by means of a unique approach to text analysis, the semiotic method, which until now has only been used to examine adult texts (Tobin, 1990). The semiotic-linguistic approach to textual analysis is based on Tobin's research model, the interpretation of sign theory, is based on Tobin's contemporary interpretation (Tobin, 1990,1993, 1995) of the semiotic-linguistic approach of Ferdinand De Saussure, the "father of modern linguistics" (De Saussure, 1916,1959,1983) and others. This research combines the linguistic semiotic tradition with the constructive descriptive qualitative method –as a way of obtaining and analyzing the data. Incorporating both these systematic and objective methods in this study has contributed to the validity of the study's findings and narrowed the error and less systematic outcome that might occur in a study that depends upon the impressionistic postulation of subjective meaning.
The present study presents four innovations:
First, the research population: young Israeli children (age 5-10).
Second, with regard to its direct approach in investigation of the various emotional aspects (the participants are the children themselves in contrast to former studies).
Third, with regard to the methodology chosen to observe and understand these children's inner world, the semiotic text analysis that until now was only used for adults.
Finally, the combination of the semiotic and constructive descriptive approaches.
Twenty six children participated in this study, boys and girls aged 4.6 - 10.6 years old; half were raised in a two mothers family (the research group) – eight boys and five girls; and half were raised in a heterosexual family (the comparison group) -nine boys and four girls.
All together four groups participated in the study: boys from a two mothers family, girls from a two mothers family, boys from a heterosexual family and girls from a heterosexual family.
The 33 stories collected within the framework of this research were related to the researcher by the children, during the course of symbolic play with toys which were placed in front of them.
The criterion for participation in the research group was for children who grew up with two mothers, one of whom being their biological mother.
The families live in the Jerusalem area and all but one are secular. They are of middle socio-economic status and the children study in one of two selected schools. The mothers are academics.

The control group all studied in the same school and shared similar characteristics.
Thus the general similarity of the children's' ethnographic background was preserved.
The semiotic method examines the text from a psycho-linguistic and socio-linguistic point of view while analyzing the creative use of linguistic signs by the writer or speaker in his language, through a word system (repetitive leading words in the text, a *leitmotiv*, in which the text's message is included and around which it revolves), and speaking strategies (techniques referring to ways of conveying the message between the encoder, the speaker or writer, and the decoder, the listener or reader). Through this model the text's extra-linguistic written or spoken message is revealed. Linguistic analysis of the text by this semiotic method refers to the non-random distribution of the linguistic signs and their signifie's and signifiants in order to understand the text's extra-linguistic message and the motivation behind the speaker or writer's choice of one sign over another.
Employing these methods of text analysis this research study showed that children also make use of their language to convey an extra-linguistic message. For this purpose they use a diverse and varied system of words in their stories and speaking strategies.
The linguistic analysis was carried out from the sign to the text and vice versa thus exposing the extra-linguistic message in the children's texts. The findings show that these messages highlight the children's subjective point of view within a diverse range of linguistic and situational contexts. They show repeated and non-random use of the word system that the children apply to their stories, similar to that used in many other existing texts that have been analyzed, and in formal and informal discourse research too, including poetry, literature, journalism, political discourse on the radio, television and cinema (Ofek & Tobin, 1988, 1989; Tobin, 1988, 1989,1990,1993,1994/1995).
The second approach used in this study is the narrative-constructive approach.
Incorporation of both these methods, the semiotic and the constructive interpretation, permitted exposure to the naiveté and the different narratives that surfaced in the stories of the children who participated in this study, from which one learns of the unique significance of growing up in the care of two mothers in a process of gender socialization with special characteristics. In addition socio-psychological elements arise, that influence self-perception and self-environment perception.
The comparison between the children's stories in both groups demonstrates the shared and the diverse in themes which engage the children of each group, against a backdrop of the values, opinions and attitudes of the society in which they are growing up.
The discussion of these findings produced a structured theory encompassing three themes that impact the inner experience, personal world view and extra-domestic relations of Israeli children raised in lesbian families. This theory was named the "Triple *M*' Theory" (based upon its three Hebrew initial letters) and refers to the **M**ispaha (postmodern family) motif, the **M**ioot (minority) motif and the **M**igdar (gender) motif.
As stated these three themes explain and demonstrate the distinctive inner worlds and personal experiences of children brought up in lesbian families.
The first theme portrays the characteristics of coping behavior, levels of inner autonomy and these children's sense of security, attributed to postmodern family life of which a lesbian family is just one expression.
The second theme deals with the link between belonging to a minority group and the way in which the perception of their relationship with the environment and family is formed amongst children raised in a two mothers families.
The third theme deals with the gender influences (feminine) that shape the world view and influence the self-expression and emotional expression of children brought up by two mothers.
These three interwoven themes complement one another and allow us to examine the similarities and differences between these children's world view and experience and that of

children growing up in heterosexual families. The fact that these children grow up in Israeli society colors their experiences in special hues and on this the research is based for the very first time.
Before adopting these new discoveries the study's limitations should be taken into account.

**ניתוח סמיוטי של נרטיבים אצל ילדים הגדלים במשפחה חד-מינית**
**(עם שתי אימהות)**

**מאת**
**גילה הרן**

**בהנחיית: פרופסור ישי טובין ופרופסור לאה קסן**

**תקציר**

במחקר זה מנותחים ניתוח סמיוטי נרטיבים של ילדים הגדלים במשפחה חד-מינית שבה שתי אימהות. בארץ נערכו כמה מחקרים שבהם נבדקה חוויית האימהות הלסביות. עם זאת, טרם נערך מחקר שבו נבדקה התפיסה העצמית והחוויה הפנימית של ילדים ישראלים אלה, בהקשר לגדילתם במשפחה ייחודית הבולטת בשונותה בחברה הישראלית.

במחקר זה יש התייחסות ראשונה לאוכלוסיית ילדים זו, והוא נערך כדי לבדוק כיצד משתקפת תפיסת עולמם האישי והמשפחתי בלשון ובשפה וכיצד משתקפים מגעיהם של ילדים ישראלים הגדלים במשפחה עם שתי אימהות, עם הסביבה החוץ-ביתית.

בדיקת עולמם הפנימי של הילדים במחקר זה נערכת באמצעות שימוש בגישה ייחודית לניתוח טקסטים. המדובר ב**גישה הסמיוטית**, אשר עד כה שימשה לניתוח טקסטים של מבוגרים בלבד (Tobin, 1990a ואילך). במחקר זה, למסורת הסמיוטית-לינגוויסטית חוברת ה**שיטה האיכותנית** בגישתה הפרשנית-קונסטרוקטיבית כדרך להגיע לנתונים ולניתוחם. הצלבה בין שתי שיטות מחקר אלו, תרמה לתיקוף ממצאי המחקר ולצמצום אפקטים של הטעיה ושל חוסר שיטתיות, העלולים להתרחש בהליך מחקר הנשען על מתן משמעויות סובייקטיביות.

מחקר זה הוא בגדר חידוש מארבע בחינות:

- האוכלוסייה שבה הוא עוסק: ילדים ישראלים צעירים (בני 5-10 שנים);
- התייחסות ישירה לבדיקת האספקטים האמוציונליים השונים (משתתפי המחקר הם הילדים עצמם שלא כמו במחקרים קודמים);
- שיטת המחקר שנבחרה להתבוננות בעולמם הפנימי של ילדים אלה ולהבנתו, היא הגישה הסמיוטית לניתוח טקסטים, שעד כה השתמשו בה לניתוח טקסטים של מבוגרים בלבד;
- השילוב בין הגישה הסמיוטית לבין הגישה הפרשנית-קונסטרוקטיבית.

במחקר השתתפו 26 ילדים, בנים ובנות בגילאי 4 וחצי עד 10 וחצי שנים, מחציתם (להלן – קבוצת המחקר), ילדים הגדלים במשפחה עם שתי אימהות ובהם 8 בנים ו-5 בנות, ומחציתם (להלן – קבוצת ההשוואה), ילדים הגדלים במשפחה שבה ההורים הם בני שני המינים (להלן – משפחה הטרוסקסואלית) 9 בנים ו-4 בנות. סך הכול השתתפו במחקר ארבע קבוצות: בנים ממשפחה עם שתי אימהות, בנות ממשפחה עם שתי אימהות, בנים ממשפחה הטרוסקסואלית ובנות ממשפחה הטרוסקסואלית.

קריטריון ההשתתפות בקבוצת המחקר היה שהילדים יהיו ילדים הגדלים אצל שתי אימהות, שאחת מהן היא אמם הביולוגית. המשפחות מתגוררות באזור ירושלים רבתי וסמוך לה והן, למעט משפחה אחת, חילוניות. כל המשפחות מצויות במעמד סוציו-אקונומי בינוני, והילדים לומדים באחד מתוך שני בתי ספר

שנבחרו. האימהות אקדמאיות ועובדות. ילדי קבוצת ההשוואה למדו כולם באותו בית הספר והיו בעלי נתונים דומים. כך נשמר דמיון ברקע האתנוגרפי של כלל הילדים במחקר זה.

במסגרת המחקר נאספו 33 סיפורים, שסיפרו הילדים לחוקרת במהלך משחקם הסימבולי עם חפצי משחק שהונחו לפניהם.

הגישה הסמיוטית בוחנת את הטקסט מנקודת מבט פסיכו-לינגוויסטית וסוציו-לינגוויסטית, תוך ניתוח השימוש היצירתי מצד הכותב או הדובר בסימנים הלשוניים של שפתם, באמצעות מערכות מילים (מילים מובילות החוזרות על עצמן בטקסט (Leitmotiv) כאשר המסר של הטקסט סובב סביבן וכלול בהן), ואסטרטגיות דיבור (טכניקות המתייחסות לאופני העברת המסר המתרחשים בין המקדד, הדובר או הכותב, לבין המפענח, המאזין או הקורא). באמצעות מודל זה נחשף המסר החוץ-לשוני של הטקסט, הכתוב או המדובר. ניתוח בלשני של טקסט בגישה הסמיוטית מתייחס לתפוצה הבלתי אקראית של המסמנים והמסומנים (צורה ותוכן), לשם הבנת המסר בטקסט והבנת המניע שמאחורי הבחירה שבוחרים הדובר או הכותב.

בהתאם לעקרונות הגישה הסמיוטית, נערך הניתוח של סיפורי הילדים וזאת בתוך מסגרת ההתייחסות הרחבה יותר של הגישה הסמיוטית לתיאוריית הסימן, ניתוח המתייחס לצורה ולתוכן של האסכולה הבלשנית של אוניברסיטת קולומביה. בניתוח זה אפשר היה לעמוד על השימוש שעשו הילדים בטקסטים שלהם ביחסי מסמן-מסומן לצורך העברת מסר חוץ-לשוני. ניתוח הטקסטים במחקר על פי גישות אלו העלה כי גם ילדים משתמשים בלשונם כדי להעביר מסר חוץ-לשוני. לצורך כך, הם משתמשים בסיפוריהם במערכות מילים שונות ומגוונות ובאסטרטגיות דיבור.

הגישה השנייה שנעשה בה שימוש במחקר זה היא, כאמור, הגישה הנרטיבית-קונסטרוקטיבית.

השילוב בין שתי גישות אלו, הסמיוטית והפרשנית-קונסטרוקטיבית, אפשר לחשוף את התמות ואת הנרטיבים השונים אשר עלו בסיפורי הילדים שהשתתפו במחקר זה, סיפורים שמהם אפשר ללמוד על המשמעות הייחודית שיש לגדילה תחת חסות שתי אימהות בתהליך סוציאליזציה מגדרית בעלת מאפיינים ייחודיים. נוסף לזה, עולים מרכיבים סוציו-פסיכולוגיים, שיש להם השפעה על תפיסת העצמי ותפיסת יחסי עצמי-סביבה.

ההשוואה בין סיפורי ילדי שתי הקבוצות, מציגה את המשותף והשונה בתמות שבהן עסוקים הילדים מכל אחת מהקבוצות על רקע הערכים, התפיסות והעמדות של החברה הישראלית שבה הם גדלים.

הדיון בממצאים אלה הביא להבניית תאוריה הכוללת שלוש תמות המשפיעות על החוויה הפנימית, תפיסת העולם האישית והמגעים עם הסביבה החוץ-ביתית של ילדים ישראליים הגדלים במשפחה עם שתי אימהות. תאוריה זו כונתה: תאוריית שלוש ה**מ**'. תאוריה זו מתייחסת למוטיב ה**מ**שפחה הפוסט-מודרנית, למוטיב ה**מ**יעוט ולמוטיב ה**מ**גדר.

שלוש תמות אלו מסבירות ומדגימות את ייחודיותו של העולם הפנימי ואת מאפייני החוויה האישית של ילדים הגדלים במשפחה עם שתי אימהות.

התמה הראשונה עוסקת במאפיינים של דפוסי ההתמודדות, רמות האוטונומיה הפנימית ותחושת הביטחון של ילדים אלה ומשייכת אותם לחיים בתוך ה**מ**שפחה הפוסט-מודרנית, אשר המשפחה הלסבית היא אחת ממייצגיה. התמה השנייה עוסקת בקשר בין השתייכות לקבוצת **מ**יעוט לבין אופן עיצוב תפיסת היחסים עם הסביבה והמשפחה בקרב הילדים הגדלים במשפחה עם שתי אימהות. התמה השלישית עוסקת בהשפעות ה**מ**גדריות (הנשיות) המעצבות את תפיסת העולם ומשפיעות על מאפייני הביטוי העצמי והביטוי הרגשי של הילדים הגדלים לצד שתי אימהות.

שלוש תמות אלו קשורות זו בזו, מרחיבות זו את זו ומאפשרות לעמוד על ההבדלים והדמיון בחוויה ובתפיסת העולם של הילדים הגדלים במשפחה עם שתי אימהות נוכח זו של ילדים הגדלים במשפחה הטרוסקסואלית. העובדה שהילדים גדלים בחברה הישראלית צובעת חוויות שלהם בגוונים מיוחדים שעליהם עומד, לראשונה, מחקר זה.

יצוין עוד טרם הפנמת חידושים אלה, יש להביא בחשבון כמובן, גם את מגבלות המחקר.

**Name: Gilad Lehmann**

**Advisor: Prof. Vadim E. Fraifeld**

# Mitochondrial Determinants of Longevity in Mammals

## Abstract

In mammals, association of aging, longevity and age-related diseases with mitochondria have long been established and intensively discussed. Although the contribution or even relevance of mitochondrial dysfunctions to organismal aging has been a subject for continuous debates, an increasing body of evidence indicates that mitochondria and mitochondrial DNA (mtDNA) in particular could be a limiting subsystem among those ensuring cellular viability and ultimately the longevity of an organism. Based on this general paradigm, we analyzed the relationships between the mammalian longevity (estimated as maximal lifespan, MLS) and the variables directly related to mitochondria — mtDNA size and mtDNA compositional features, metabolic rate (RMR), metabolic capacity (metabolic scope, MMR/RMR) and body temperature ($T_b$).

In doing this, we took advantage of a great body of data accumulated in the field and organized in publicly available databases as well as of the tools developed for their analysis. In the course of this study, over 750,000 entries related to mammalian longevity, various mtDNA and metabolic characteristics have been collected and/or generated and part of them have been included in the HAGR–AnAge database updates (builds 11 and 12). Also, while analyzing the mtDNA sequences, we found a number of errors in their annotations which were reported to NCBI and subsequently corrected.

We showed for the first time significant correlative links between mtDNA size and base composition and mammalian longevity, in which guanine content ($G_H$) in the mtDNA heavy strand (H-strand) or mtDNA GC content plays a leading role. The models based on mtDNA GC content, metabolic rate (RMR) or metabolic scope (MMR/RMR) and $T_b$ explained between 70 and 80% of variation in mammalian

MLS, unprecedentedly high values of MLS determination coefficients that have ever been reported for a comparable sample size.

What could be a possible scenario of the $G_H$ impact on mammalian longevity? The simplest but not the only possible explanation is that an increase in $G_H$ content with the subsequent accumulation of thermodynamically more stable G–C pairs would result in a higher stability of mtDNA, thus ensuring a higher resistance of mtDNA against denaturizing factors (for example, temperature fluctuations). This could be particularly relevant for endothermic organisms whose typical $T_b$ is quite close to a lethal level. In support of this, we found a significant positive correlation between the mtDNA GC content and typical $T_b$ in mammals, which was even more evident when birds were also included in the analysis. Indeed, a clear trend in A-to-G substitution on H-strand (and, accordingly, T-to-C substitution on L-strand and in codons) was observed from short-lived to long-lived mammals.

We placed a particular emphasis on relationships between the mtDNA base composition, metabolic rate and $T_b$, primarily to answer the principal question whether they complement each other in determination of the mammalian MLS. The remarkable finding of this study is that the two mitochondria-associated parameters, the mtDNA $G_H$ or GC content and RMR, explain more than 70% of the variation in the mammalian MLS. Because estimations of MLS and RMR are inevitably associated with certain errors (technical component of variation), the remaining “free pool” of variation could be restricted by some additional 5–15%. It could mean that the $G_H$ or GC and RMR explain most of the MLS biological variation in mammals. If so, other putative players in MLS determination should have relatively small contribution or their effects should be realized via the same “channels” as RMR and $G_H$ or GC. The latter could to some extent be the case for $T_b$ which is intimately coupled with metabolic rate and, as we showed here, also associated with mtDNA GC content. Nevertheless, in another model based on the concept of metabolic scope (MS), $T_b$ has an independent (though not so high as MS and mtDNA GC) impact on mammalian longevity. This model, which includes mtDNA GC content $T_b$ and allometric values of MS, displays even higher predictive power than the RMR–mtDNA GC model, explaining 80% of the variation in the mammalian MLS.

To our knowledge, it is the highest coefficient of MLS determination that has ever been reported for a comparable sample size.

The results obtained could be integrated into a model which considers two main and independent pathways of mammalian longevity. One of these pathways is linked to thermodynamic stability of mtDNA associated with accumulation of G on H-strand. The other is linked to metabolic stability associated with a lower RMR and higher respiratory reserves (MS), both of which are in allometric relations with BM. In this model, there is also a place for $T_b$ which effects on mammalian MLS are mediated mainly through the above mentioned longevity pathways. Although we cannot rule out other targets involved in MLS determination, the results obtained suggest that the mitochondria could be a challenging object for exploration of longevity-associated mechanisms.

**שם: גלעד להמן**

**מנחה:** פרופ׳ ואדים פרייפלד

# דטרמיננטים מיטוכונדריאליים של אורך החיים ביונקים

## תקציר

ביונקים, קשר בין מיטוכונדריה להזדקנות ואריכות חיים הינו מושא מחקר נפוץ וקיימים עליו מחקרים ודיונים ענפים. על אף מחלוקות בקרב חוקרים, התמונה המצטיירת מצביעה על האפשרות שהמיטוכונדריה והדנא המיטוכונריאלי הינם ״חוליות חלשות״ המעורבות במחלות הקשורות בגיל ובקביעת המגבלה על אורך החיים המרבי. כדי לבחון אפשרות זו, ניתחנו בעבודה זו את הקשרים בין אורך החיים המרבי של יונקים לפרמטרים הקשורים למיטוכונדריה ובהם גודל והרכב בסיסי הדנא המיטוכונדריאלי, קצב חילוף חומרים במנוחה, טווח קצב חילוף חומרים (קצב מרבי מחולק בקצב שבמנוחה) וטמפרטורת גוף טיפוסית.

בעת עבודתנו, נעזרנו בכמות מידע עצומה מהספרות וממאגרי מידע אשר פועלים כל העת על מנת לארגן את המידע הקיים ולהופכו לנגיש ומסודר. במהלך המחקר נאספו או חושבו למעלה מ 750,000 נתונים הקשורים לאריכות חיים, דנא מיטוכונדריאלי ומטבוליזם, וחלק מהם הוסף למאגר המידע AnAge (גרסאות 11 ו- 12). בנוסף, במהלך העבודה עם רצפי דנא מיטוכונריאלי, נמצאו שגיאות בתיוג הרצפים. שגיאות אלה דווחו ולרוב תוקנו במאגרי המידע.

במחקר שמנו דגש על השאלה האם תכולת בסיסי דנא מיטוכונדריאלי, קצב חילוף חומרים וטמפרטורת הגוף משלימים זה את זה בהסברת אורך החיים המרבי של יונקים. הממצא העקרי של המחקר הוא ששני הפרמטרים הקשורים במיטוכונדריה, תכולת GC בדנא המיטוכונדריאלי וקצב חילוף החומרים, מסבירים למעלה מ 70% מההבדלים באורך החיים המרבי של היונקים. בנתונים על אורך החיים המרבי וקצב חילוף החומרים ישנו טווח של טעות מדידה, ועל כן ניתן להחסיר כ 5-15% מהשונות הנותרת. המסקנה הינה שתכולת GC בדנא המיטוכונדריאלי וקצב חילוף החומרים מסבירים את רוב ההבדלים באורך החיים המרבי של היונקים. נראה שלפקטורים אחרים המעורבים בקביעת אורך החיים המרבי השפעה יחסית קטנה או שהשפעתם היא דרך המסלולים המיוצגים על ידי GC בדנא המיטוכונדריאלי וקצב חילוף החומרים. דוגמא לפקטור כזה היא טמפרטורת הגוף אשר נמצאת בקשר עם קצב חילוף החומרים וכפי שמראה המחקר, קשורה גם לתכולת GC בדנא המיטוכונדריאלי. יחד עם זאת, במודל המבוסס על טווח קצב חילוף החומרים, לטמפרטורה ישנה גם השפעה נפרדת על אורך החיים המרבי (אך לא גבוהה כמו ל GC בדנא מיטוכונדריאלי או לטווח קצב חילוף חומרים). למודל שמבוסס על GC, טמפרטורה ואלומטריה של טווח קצב חילוף החומרים יש כוח חיזוי גבוה יותר מזה של GC וקצב חילוף החומרים במנוחה והוא מסביר 80% מהשונות

באורך החיים של היונקים. למיטב ידיעתנו זהו כוח החיזוי החזק ביותר שאי פעם דווח למדגם בעל סדר גודל דומה.

כדי להציג את תוצאות המחקר נבנה מודל ובו שני מסלולים נפרדים לקביעת אורך החיים ביונקים. מסלול אחד מיוצג על ידי תכולת GC בדנא המיטוכונדריאלי והמסלול השני על ידי קצב או טווח חילוף החומרים. במודל גם מקום לטמפרטורה שהשפעתה על אורך החיים מתווכת על ידי שני המסלולים. תוצאות המחקר מוסיפות פיסה לתמונה הכללית ומחזקות את הכיוון לפיו המיטוכונדריה מעורבת עמוקות בקביעת אורך החיים המרבי ביונקים.

הישגי המחקר ותגליותיו הם: **א)** גילויה של קורלציה בין אורך החיים המרבי ביונקים לגודל והרכב בסיסי הדנא המיטוכונדריאלי **ב)** זיהוי העובדה שתכולת G או GC בגדיל הכבד של הדנא המיטוכונדריאלי היא המובילה ביצירת קשרי הקורלציה עם אורך החיים **ג)** בניית שני מודלים לחיזוי אורך החיים ביונקים שמתבססים על GC בדנא המיטוכונדריאלי, קצב חילוף חומרים או טווח קצב חילוף חומרים וטמפרטורת גוף. המודלים שנבנו מסבירים בין 70% ל 80% מהשונות באורך החיים המרבי של יונקים, הישג חסר תקדים וגבוה בהרבה מכל דיווח קודם המתבסס על גודל מדגם דומה של מיני יונקים.

לאחר שנמצאו הגורמים העקריים להזדקנות ובנינו מודלים המאפשרים חיזוי של אורך החיים המרבי של מיני בעלי חיים שונים, נשאלה השאלה כיצד ניתן להסביר את הממצאים. כיצד עשויה תכולת G או GC בגדיל הכבד של הדנא המיטוכונדריאלי להיות קשורה לאורך החיים המרבי של יונקים? אחד ההסברים האפשריים הוא בעליה ביציבות תרמודינמית של הדנא ועמידות ופני גורמי דנטורציה (כגון תנודות בטמפרטורה). זאת כיוון שעליה בתכולת G או GC כרוכה בהוספת קשרי מימן בין הגדילים. דבר זה יכול להיות חשוב במיוחד ביונקים שלהם טמפרטורת גוף קבועה קרובה לרמה קטלנית. כתימוכין לכך מצאנו קורלציה חיובית מובהקת בין תכולת GC בדנא המיטוכונדריאלי לטמפרטורת הגוף ביונקים.

Subject: The Recharge Potential from a Flood Event in an Arid Area: A Case Study of Nahal Paran

Submitted by: Gefen Ronen-Eliraz

Approved by the advisors: Prof. Dan G. Blumberg, Prof. Dody Avraham, Dr. Hanan Ginat

Abstract:

Floods in deserts are a source for groundwater replenishment. This is a complex system driven by physical forces varying in time and space. The system's complexity and dynamics make it difficult to model, and most existing facilities and methods examine it only in a limited spatial or temporal scope. Moreover, the remoteness of desert areas increase the difficulty of maintaining a measuring station or measuring events in real time, and therefore, data-bases are very limited.

This study examines the contribution of flood events in a large arid drainage basin, and their influence on groundwater level, with the focus on the lower segment of Nahal Paran as a case study. Nahal Paran is the largest basin draining to the Arava from the western side. Three hydrometric stations have been situated along the stream for several decades. In addition, the Nahal Paran's database is relatively rich, because many studies were conducted along its stream throughout the years.

The hydrometric stations used in this study were "Western Border" station, the "Bottleneck Station" station and the "Arava Road" station. The height of the flood was measured and the water discharge was calculated by conventional methods at the hydrometric stations. The transmission losses were calculated using the data from the hydrometric stations. Changes at groundwater level were recorded continuously by pressure divers located at observation wells: "Paran 121" and "Girafi 8". During the research period, two floods were documented including all measurements at the surface level and continuous monitoring of the groundwater level. In addition, in order to examine a new method presented at this research, the wet areas were measured at four different sections along the stream using manual GPS. An additional flood was added to the research data base, despite not including wet area measurements: since the entire stream was flooded, it was still possible to identify the maximum level of flood a year later and therefore to refer it as well.

A model was developed to describe the changes of the different variables. As it appears from the database and is known from the literature, the descent of the flood wave is exponential to the time axis. For simplicity, the model is based on a geometric progression equation, knowing that based on two stations data, it will be possible to calculate a descent coefficient (which is the descent of the flood wave).

While analyzing the transmission losses based on the model and two stations, the resemblance between the q parameters calculated for the different floods in the Paran was high. We therefore assume that it is possible to characterize a stream with a common coefficient. The advantage of defining a typical q parameter for a stream is that while it is given, it is possible to calculate transmission losses for a length unit, using data collected from one station only.

The correlation coefficients between measured values and calculated values by the model were high. The algorithm representing the model is not a physical one but apparently compromises the physical processes of the hydrologic system in a good manner. There are many applicable consequences from the above, beginning with the ability to calculate transmission losses based on tidal volume of one station only along a stream, and continuing with the possibility to calculate groundwater level changes in a response to a flood event. In addition it is possible to calculate the changes of the wetted area along a flood event, and to conclude the extent of that flood and its recharge.

נושא העבודה: פוטנציאל העשרת מי תהום משיטפונות באזורים מדבריים: מקרה נחל פארן

שם המגיש: גפן רונן-אלירז

שמות המנחים: פרופ' דן בלומברג, פרופ' אברהם דודי, ד"ר חנן גינת

תקציר:

שיטפונות באזורים מדבריים מוכרים כאחד המקורות העיקריים לחידוש מי התהום. חלק מהמים הזורמים בערוצים מחלחלים ומעשירים את מי התהום. המערכת ההידרולוגית הינה מערכת פיזיקלית רבת משתנים תלויי זמן ומרחב. בשל מורכבותה, יש קושי רב במידול מרכיביה. קושי נוסף הוא באזורים מדבריים בשל ריחוקם, קושי בתחזוקה של תחנות מדידה ובסיסי נתונים מוגבלים וחסרים.

מחקר זה בוחן את תרומתם של שיטפונות באגני ניקוז מדבריים גדולים ואת השפעתם על מפלסי מי התהום, אגב התמקדות בקטע מתוך נחל פארן כמקרה בוחן. נחל פארן הוא הגדול מבין האגנים המתנקזים לבקע הערבה מצד מערב. לאורכו ממוקמות שלוש תחנות הידרומטריות של השירות ההידרולוגי הפועלות עשרות שנים. כמו כן, בהיותו אגן גדול היווה נחל פארן אזור למחקרים רבים ושונים, ולפיכך בסיס הנתונים הנוגע לאגן זה הינו גדול יחסית.

התחנות ההידרומטריות שעליהן התבססו נתוני מחקר זה כללו את תחנת הגבול המערבי, את תחנת צוואר הבקבוק ואת תחנת כביש הערבה. בתחנה נמדד גובה הזרימה וחושבה הספיקה על ידי השיטות המקובלות במדידת נתונים כגון אלו. אבדני התמסורת חושבו מתוך נתוני תחנות המדידה. השינויים במי התהום תועדו באופן רציף על ידי מדי לחץ בשני קידוחי תצפית לאקוויפר הממוקמים מתחת ובסמוך לערוץ נחל פארן: פארן 121 וג'ירפי 8. שני שיטפונות תועדו במהלך תקופת המחקר כולל מדידות מעל פני השטח וניטור רציף במי התהום. בנוסף, כדי לבחון שיטה חדשה המוצגת בעבודה זו, תועדו שטחים רטובים לזמן באמצעות GPS ידני בארבעה מקטעים שונים לאורך הנחל. לבסיס נתוני המחקר נוסף שיטפון אחד שבו לא נמדדו שטחים רטובים לזמן, אולם מאחר שהשיטפון הרטיב את רוחב הערוץ במלואו, היה ניתן להשתמש גם בו בבסיס הנתונים.

במסגרת עבודה זו פותח מודל לתיאור השינויים במשתנים השונים הקשורים לשיטפון והמתוארים להלן. כפי שעולה מבסיס הנתונים וכפי שמוכר גם בספרות, דעיכת גל השיטפון הינה סדרה מעריכית על ציר הזמן. למען הפשטות נבחרה סדרה הנדסית יורדת או עולה כבסיס למודל. על פי המודל, יש לחשב את המקדם q, שהוא מבחינה מתמטית מנה של שני איברים עוקבים בסדרה הנדסית יורדת ומאפיין של דעיכת גל השיטפון. כך ניתן לחשב את אופן הדעיכה של גל השיטפון מעבר לתחנת המדידה. באופן דומה המודל מאפשר לחשב את אבדני התמסורת המתרחשים ליחידת אורך, מתוך שתי תחנות הידרומטריות המרוחקות זו מזו ובתנאי שלא הייתה תרומת מים מנחלים המתנקזים לערוץ המרכזי בין שתי תחנות המדידה.

בניתוח חישובי אבדני התמסורת על בסיס המודל ושתי תחנות, בלט הדמיון של המקדם q בין כל השיטפונות בנחל פארן. לפיכך אנו סבורים שניתן להתאים מקדם q לנחל. היתרון הבולט במציאת מקדם q אופייני לנחל הוא בכך שכאשר המקדם מצוי, ניתן להשתמש בנתוני תחנה אחת בלבד לחישוב אבדני התמסורת ליחידת אורך במקום בשתי תחנות כפי שמקובל. את המודל הזה ניתן ליישם בנחלים מדבריים אחרים לאחר תהליך כיול ואופטימיזציה של המקדם q.

השינויים במשתני הספיקות, גובה המפלס, השטח הרטוב ואבדני התמסורת שחושבו על ידי המודל, והתאמתם לאותם משתנים מדודים הייתה גבוהה. האלגוריתם המייצג את המודל איננו פיזיקלי, אך ממצע בצורה טובה את התהליכים הפיזיקליים של המערכת ההידרולוגית. ההשלכות היישומיות העולות מן האמור לעיל הינן רבות. החל מחישוב אבדני תמסורת לשיטפון בהינתן נפח גאות מנקודה אחת בלבד בנחל, וכלה בחישוב השינויים הצפויים במפלסי מי התהום כתגובה לשיטפון. זאת ועוד, ניתן לחשב את השינויים בשטח הרטוב לאורך השיטפון בהינתן שטח רטוב בשתי נקודות זמן, ומתוך כך להסיק באשר לגודל השיטפון ובאשר לפוטנציאל המים שנתרמו לאקוויפר.

נושא העבודה : **אפיון הגנים *AGP6* ו *AGP11* המעורבים בהתפתחות ותפקוד אבקנים וגרגרי אבקה**

שם המגיש : דגנית ריכטר
שם המנחים : ד״ר מוריה זיק
ד״ר מישל זכאי

תקציר העבודה :

יכולת הרבייה הזכרית בצמחים תלויה בהתפתחות ותפקוד תקינים של אבקנים וגרגירי האבקה הנוצרים בהם. מסלול התפתחות האבקן החל מפרימורדיית הפרח ועד לשחרור גרגרי האבקה, מבוקר באופן הדוק על ידי גנים רבים. בידודם של גנים המעורבים בתהליך זה מהווה מפתח לשליטה בפוריות הפרח. שליטה כזו יכולה להוות כלי משמעותי בחקר הצומח ובשימוש החקלאי.

חלבוני ארבינוגלקטאן (AGPs) הנם משפחה גדולה של גליקופרוטאינים מורכבים מאד, הנפוצים מאוד בממלכת הצמחים. חברי המשפחה מעורבים בתהליכי התפתחות רבים בצמח, כגון, התארכות תאים, בניית דופן התא, הישרדות תאים, אמבריוגנזה, ורביה. AGPs מסונתזים על ממברנת הER, מעוגנים על שייר ליפידי glycosylphosphatidylinositol (GPI) ומופרשים דרך מערכת הגולג׳י אל מחוץ לתא. שם הם נשארים מעוגנים לממברנה, או יכולים לעבור ביקוע מהשייר הליפידי ולהיות מופרשים למרווח הבין תאי.

AGP6 וAGP11 הינם חלבונים הומולוגיים ממשפחת AGPs, החולקים ביניהם 67% זהות. הגנים המקודדים לחלבונים אלו זוהו במספר עבודות microarray, אשר נועדו לאתר קבוצות גנים בעלי ביטוי בלעדי באברים ספציפיים בפרח, כבעלי ביטוי ספציפי באבקנים. *AGP6* ו *AGP11*, ממוקמים על כרומוזום 5 וכרומוזום 3 של גנום הארבידופסיס, בהתאמה. מאנליזות ביואינפורמטיות עלה שמקורה של הומולוגיה זו נעוץ בהכפלה של האזור הגנומי בשלבים אבולוציוניים מוקדמים.

אנליזת תבנית הביטוי של הגנים *AGP6* ו *AGP11*, ע״י ביטוי חלבון מדווח תחת בקרת הפרומוטור של כל אחד מהגנים, הראתה כי לשני הגנים תבנית ביטוי זהה. תבנית הביטוי שנמצאה הייתה ספציפית לאבקנים, גרגרי אבקה, ולנחשון המתפתח מגרגרי האבקה. הזהות בביטוי הגנים בזמן ובמרחב והדמיון הרב בין רצפי החלבונים, מעלים את ההשערה כי ישנה יתרות (redundancy) בפעילות הגנים.

במטרה ללמוד את תפקיד/י הגנים *AGP6* ו*AGP11* בהתפתחות ותפקוד אבקנים וגרגרי אבקה, עקבנו אחר צמחים מקווים בעלי פגיעה ספציפית בחלבונים אלו, בחיפוש אחר שינויים בהתפתחות ובתפקוד האיברים הללו לעומת צמחי זן הבר. מספר סוגי מוטנטים שימשו להשלמת מטרה זו. ראשית, קווים שהכילו מחדר ב *AGP6* או ב *AGP11* ומוטנט כפול שלהם, בהם הייתה השתקה של אחד הגנים או שניהם, בהתאמה. קווי השתקה נוספים היו קווי RNAi, אשר תוכננו להשתיק את שני הגנים בו זמנית. בנוסף לקווי ההשתקה נבחנו גם מספר קווים הנושאים מוטציות נקודתיות שונות, שהובילו לשינויים באתרים ספציפיים ברצף החלבון AGP6. במרבית הקווים נצפה פנוטיפ מוטנטי שהתבטא בירידה בפוריות, למעט מוטנט החסר בגן *AGP11* , אשר היה זהה לזן הבר. אפיון הפנוטיפ בקווים השונים התבצע תוך סקירה מדוקדקת של אספקטים שונים. מעקב אחר התפתחות האבקן התבצע ע״י השוואה מורפולוגית של האבקן ברמת האיבר השלם ובחתכים, בין המוטנט לזן הבר. אפיון חיוניות ותפקוד גרגרי האבקה נמדד לפי אורכי התרמילים ומספר הזרעים המתפתחים בהאבקות מבוקרות, יכולת נביטת גרגר האבקה והתארכות הנחשון על צלקת נטיבית, ועל מדיום נביטה מלאכותי, וכן צביעות המאבחנות את מצב התא וחיוניותו. באופן מעניין במוטנטים השונים הפנוטיפ בא לידי ביטוי באספקטים שונים של תפקוד האבקן וגרגר האבקה, החל

מהבשלה לקויה של המאבק ופגיעה בשחרור גרגרי אבקה וכלה בפגיעה בהתארכות הנחשון המתפתח מגרגר האבקה. תוצאה זו נעוצה ככל הנראה באופייה השונה של הפגיעה בחלבון, חסר מוחלט, ירידה כמותית או פגיעה מבנית בחלבון. בקווים בהם הייתה מוטציה נקודתית הפוגעת במבנה החלבון, מצאנו כי הפגיעה בפוריות נובעת מפגיעה בהתארכות הנחשון הבאה לידי ביטוי בנחשונים קצרים הכושלים מלהגיע ולהפרות את הביצית. גם בקווי RNAi בהם הייתה ירידה כמותית בביטוי החלבון נצפתה פגיעה בהתארכות הנחשונים. בנוסף באחד הקווים בו רמת ביטוי ה-mRNA של *AGP6* ו *AGP11* הייתה הנמוכה ביותר (על פי אנליזות Real-Time RT-PCR), מצאנו גם פגיעה בשחרור גרגרי האבקה מהמאבק. לעומת זאת, בקווי החסר הכפולים וכן בזה הבודד של *agp6*, הפגיעה באה לידי ביטוי בכשל בהבשלת המאבק ובשחרור גרגרי אבקה מהמאבק. בקווים אלו בהם לא היה ביטוי חלבון כלל, לא נצפתה כל פגיעה בנביטת הנחשון. מכלול התוצאות מלמד כי ל AGP6, ואולי באופן חלקי גם ל AGP11, תפקידים משמעותיים הן בהתארכות הנחשון והן בשחרור גרגרי האבקה מהמאבק.

ערך מוסף למגוון המוטנטים שאופיינו בעבודה זו, הינו הפוטנציאל הטמון בהם לשמש ככלי לחקירת היחס מבנה-תפקוד של גליקופרוטאינים מורכבים. המבנה המורכב של חלבוני ארבינוגלקטאן וגליקופרוטאינים נוספים מקשה על אפיונם בכלים ביוכימיים נפוצים. במהלך עבודה זו, נבנתה מערכת המתבססת על הצמחים המוטנטים שתוכל לשמש לבחינת יכולת ההצלה (rescue) של פנוטיפ פגוע ע״י ביטוי של עותקי חלבון AGP6, הנושאים מוטציות באתרים שונים על פני החלבון. בכך ניתן יהיה ללמוד על חשיבותן של חומצות אמינו ספציפיות או דומיינים מסויימים, כגון אתרי גליקוזילציה, לתפקודו התקין של החלבון. בנוסף, המערכת מאפשרת לבחון את החשיבות של אתרים ספציפיים על פני החלבון למיקומו התוך-תאי של החלבון והאם יש למיקום זה של החלבון משמעות לגבי תפקודו.

the tesis subject: ***AGP6* and *AGP11* Genes are Involved in Pollen and Stamen Development and Function**

Submitted by: Dganit Richter
Mentored by: Dr. Moriyah Zik
Dr. Michele zaccai

Summary:
Successful male reproduction depends on the proper development and function of the stamens, the male reproductive organs, giving rise to the pollen grains. The process of stamen development starts in the flower primordia and is completed at anthesis. This process is tightly regulated by many genes, whose isolation is crucial in order to enable the control of flower fertility. Such control would in turn provide a major tool, both for plant research and for applied goals in agriculture.
Arabinogalactan proteins (AGPs) compose a large family of highly complex glycoproteins, widely distributed in the plant kingdom. Members of this family participate in many processes in the plant, including cell elongation and expansion, cell wall assembly, programmed cell death, embryogenesis and reproduction. AGPs synthesis occurs on the ER membrane, where it is also anchored to a lipidic glycosylphosphatidylinositol (GPI) anchor. AGPs are then secreted through the *Golgi* apparatus to the cell membrane. The protein can stay attached to the membrane, or undergo cleavage from the GPI anchor and be released to the extracellular matrix.
AGP6 and AGP11 are two homologous proteins belonging to the AGPs family, sharing 67% percentage identity in the amino acids sequence. Bioinformatics analysis revealed the origin of this homology as a duplication of a genomic region that occurred during evolution. The genes encoding these proteins were first identified in several microarray analyses aimed to identify genes predominantly expressed in specific floral organs. *AGP6* and *AGP11* are located on chromosome 5 and chromosome 3 of the *Arabidopsis* genome, respectively.

Analyses performed with a reporter protein under the control of the native promoter of each gene, demonstrated that AGP6 and AGP11 share the same expression pattern. Specific expression was detected in stamens, pollen grains, and in the pollen tubes developing from the pollen grains. This spatial and temporal identity in the expression of both genes coupled with the high similarity of their protein sequence, suggests a redundancy in the function of AGP6 and AGP11.
In order to study the role of *AGP6* and *AGP11* in plant male reproduction, the development and function of stamens and pollen were analyzed in several types of *agp6* and *agp11* mutant lines. The first group of mutant, consisted of plants harboring an insertion in the coding region of *AGP6* or *AGP11*, leading to a loss of function of the corresponding gene. A double *agp6agp11* mutant was also created by crossing the two single mutants. The second kind of mutants produced were RNAi lines, aimed to silence simultaneously both *AGP6* and *AGP11*.

The third type of mutants studied were TILLING lines, *i.e.*, plants carrying point mutations leading to a change of specific amino acids within the AGP6 protein sequence.

The majority of the mutant lines displayed a mutated phenotype that resulted in reduction of plant fertility. In contrast, the *agp11* loss of function single mutant showed a completely normal phenotype. The phenotype characterization of the different mutant lines was carried out by careful examination of various parameters. Stamen development was studied by comparing the morphology of the whole organ, as well as tissue sections, between the mutants and wild type plants. Viability and functionality of the pollen grains were assessed by measuring the length of the siliques and the number of seeds they contained following controlled pollination. The ability of pollen grains to germinate on stigmatic tissue or on artificial germination medium was tested as well. Interestingly, the various mutant lines expressed different features of mutant stamen and pollen functions. These ranged from incomplete anther maturation at anthesis, to hampered elongation of the pollen tube. The differences in the mutant phenotype of the different lines might be the result of the diverse nature of the mutations, *i.e.*, total loss of function, reduction, but not loss, of protein expression, or structural change of the protein. In mutant lines carrying point mutations that effected protein structure, low fertility was due to insufficient pollen tube elongation. This resulted in the development of short pollen tubes that failed to reach and fertilize the egg cell. RNAi lines in which *AGP6* and *AGP11* mRNA levels were reduced also showed hampered pollen tube elongation. In addition, the RNAi lines with the lowest *AGP6* and *AGP11* mRNA expression levels (as measured by Real-Time RT-PCR analysis), also showed defective anther opening and lack of pollen release during anthesis. This defect in anther opening was the main characteristic of mutant phenotype, expressed in the double as well as the *agp6* single loss-of-function mutants. In these lines, pollen grain germination and pollen tube elongation were not affected. Overall, our results indicate that AGP6 and possibly AGP11 to some extend carry out a significant role in pollen tube elongation and anther maturation during anthesis.

An additional outcome of the current research is that the *agp* loss-of-function mutants, produced and/or characterized, can serve as an *in vivo* biological model system to study the structure-function relationship in AGPs. The highly complex structure of Arabinogalactan proteins and other glycoproteins prevent the investigation of these proteins by biochemical tools alone. On the other hand, the proposed system enables to assess the importance of specific amino acids or domains, such as glycosylation sites, for protein function. This assessment is based on the ability of specifically altered protein versions of AGP6 (*i.e.*, proteins in which specific amino acids have been changed) to rescue the mutant phenotype of *agp* loss-of-function plants. Furthermore, the system is designed to test whether specific sites/domains are important for the sub-cellular localization of the protein and to analyze its correlation with protein function.

**Title:** Rational Metareasoning in Problem-Solving Search
**Submitted by:** David Tolpin
**Advisor:** Professor Solomon Eyal Shimony

# Abstract

Search is an important field of Artificial Intelligence. In problem-solving search, a single agent acts in a neutral environment to reach goals. Many problems, such as routing and path-finding problems, finite-domain constraint satisfaction, and function optimization, fit within the problem-solving search abstraction. General search algorithms capable of solving large sets of search problems are well known. Algorithm performance can be significantly improved by tuning the algorithm to a particular problem domain; however, such fine-tuned algorithms exhibit good performance only on small sets of search problems, and the effort invested in the algorithm design cannot be reused in other problem domains.

Specialized versions of general search algorithms are often created by combination and selective application of search heuristics. A human expert decides which heuristics to use with the problem domain, and specifies how the search algorithm should apply the heuristics to solve a particular problem instance. A search algorithm that rationally selects and applies heuristics would decrease the need for costly human expertise. Principles of rational metareasoning can be used to design rational search agents.

Some rational search algorithms were designed and shown to compare to or even outperform manually tuned algorithms. However, wide adoption of rational metareasoning algorithms for problem solving search is hindered both by theoretical difficulties and by lack of problem domain specific case studies. As a result, the rational metareasoning theory has seen relatively little application to real search problems. This research aims at lifting some of the theoretical difficulties in applying the rational methodology.

In particular, the *problem of efficiency estimating the value of information* (VOI) of computational actions is considered. Computing value of information is a crucial task in meta-reasoning for search. Numerous VOI computations during a single run are typically required, and it is essential that VOI be computed efficiently. The research proposes an extension to the known greedy algorithm. The extended algorithm estimates VOI selectively, based on principles of rational metareasoning, flexibly exploiting the tradeoff between the accuracy of estimating the VOI and the computational resources used for the estimation. As a case study, VOI estimation in the measurement selection problem is examined. Empirical evaluation of the proposed extension in this domain shows that computational resources can indeed be significantly reduced, at little cost in expected rewards achieved in the overall decision problem.

The focus of the major part of this research is on rational metareasoning versions of algorithms for constraint satisfaction, Monte-Carlo tree search, and optimal planning.

For *constraint satisfaction problems*, this study proposes a model for adaptive deployment of value ordering heuristics in algorithms. The approach presented here does not attempt to introduce new heuristics; rather, an ``off the shelf'' heuristic is deployed selectively based on value of information, thereby significantly reducing the heuristic's ``effective'' computational overhead, with an improvement in performance for problems of different size and hardness. As a case study, the model was applied to a value-ordering heuristic based on solution count estimates, and a stable improvement in the overall algorithm performance was achieved compared to always computing the estimates.

*Monte-Carlo tree search* lies at the foundation of UCT, a state-of-the-art algorithm for Markov decision processes and adversarial games. Optimizing the sampling scheme is thus of interest in numerous search applications. Although UCT is already very efficient, one can do better if the sampling scheme is considered from a metareasoning perspective of value of information. Here, a sampling policy based on upper bounds on the value of information is proposed. In the empricial evaluation, the new sampling policy outperformed UCT on random problem instances as well as in playing Computer Go.

Variants of the A* algorithm are often employed to tackle *optimal planning* in numerous domains. In the presence of multiple admissible heuristics algorithms such as Lazy A* or Selective MAX are used to combine the heuristics while minimizing the computational overhead. In this study, an improvement to Lazy A* is proposed in which the decision on whether to evaluate the more expensive heuristic is made according to the value of information of the evaluation. The improved algorithm, Rational Lazy A*, despite being less informed, achieves the best overall performance in a wide range of planning domains. In addition, Rational Lazy A* is simpler to implement than its direct competitor, Selective MAX.

As a whole, the research advances the use of rational metareasoning in search algorithms. Applications of rational metareasoning in the case studies serve as examples to help researchers employ the methodology in solutions for other problems. Advances in rational computation and estimation of VOI increase performance and applicability of existing and new search algorithms, and alleviate dependence of algorithm performance on manual fine-tuning.

**נושא העבודה**: הסק־על רציונלי בחיפוש לפתרון בעיות

**שם המגיש**: דוד טולפין

**מנחה**: פרופסור אייל שלמה שמעוני

# תקציר

חיפוש הוא אחד מן התחומים החשובים בבינה מלאכותית. בחיפוש לפתרון בעיות סוכן בודד פועל בסביבה ניטרלית כדי להגיע למטרה. בעיות רבות, כמו ניווט ומציאת מסלול, סיפוק אילוצים, אופטימיזציה של פונקציות, ניתן לייצג כבעיות חיפוש. ידועים אלגוריתמי חיפוש כלליים שמיועדים לשימוש עם מגוון רחב של בעיות שונות. מחד גיסא, ניתן לשפר משמעותית את הביצועים של אלגוריתם נתון בידי התאמתו לסוג בעיות מסוים. מאידך גיסא, הגרסה המותאמת של האלגוריתם עלולה להיות יעילה רק על אותו הסוג של בעיות שעבורו פותחה, והמאמץ הרב שהושקע בתכנון האלגוריתם לא יבוא לידי שימוש בתחומים אחרים.

גרסאות מיוחדות של אלגוריתמים כלליים נוצרות לעתים קרובות באמצעות שילוב והפעלה סלקטיבית של היוריסטיקות. בדרך כלל, המומחה שמפתח את האלגוריתם מחליט באילו היוריסטיקות להשתמש עם סוג בעיות מסוים וכיצד להפעיל היוריסטיקות על כל בעיה ובעיה. עקרונות הסק-על רציונלי (rational metareasoning) מסייעים בהתאמה אוטומטית של היוריסטיקות לבעיות שונות.

ידועות דוגמאות של אלגוריתמים רציונליים שעולים בביצועיהם על אלגוריתמים שהותאמו בידי מומחה, אבל גם מכשולים תאורטיים וגם חוסר ניסיון יישומי מעכבים שימוש נרחב יותר של שיטות הסק-על רציונלי בבעיות חיפוש. כיוצא מזה, הסק־על רציונלי לא ראה עד לא מזמן שימוש משמעותי בבעיות חיפוש חיוניות. מחקר זה נועד לקדם את התאוריה של הסק-על רציונלי, כמו כן לנתח סוגיות אחדות ביישום אלגוריתמי חיפוש הרציונליים.

בפרט, נבחנת סוגית אומדן יעיל של ערך מידע (VOI) של פעולות חישוביות. חישוב של VOI תופס מקום מרכזי בהסק־על, וחישובי VOI רבים מתבצעים לעתים קרובות בכל צעד של אלגוריתם. אי לכך, חשוב ביותר שחישוב VOI יהיה יעיל. מחקר זה מציע שיפור לאלגוריתם חמדן ידוע. לעומת החישוב הגורף של VOI באלגוריתם הבסיסי, באלגוריתם המשופר VOI מחושב רק במקרים מסוימים, וההחלטה האם לחשב VOI בכל מקרה מתקבלת לפי העקרונות של הסק־על רציונלי, תוך איזון בין דיוק האומדן של ה־VOI לבין עלות המשאבים החישוביים הנדרשים. האלגוריתם המשופר נבדק על בעיית בחירת מדידות ונמצא יעיל, כשיתרונו בולט ביותר במקרים בהם עלות חישובים של VOI גבוהה, וחישוב רציונלי מעלה משמעותית את הרווח הכולל.

חלק עיקרי מחקר זה מציע גרסאות רציונליות של אלגוריתמי חיפוש בתחומים של סיפוק אילוצים, דגימת מונטה־קרלו בעצים, ותכנון אופטימלי.

בסיפוק אילוצים מציע המחקר מודל להפעלה גמישה של היוריסטיקות לסידור ערכים. הגישה המוצגת כאן לא מציעה היוריסטיקות חדשות; היוריסטיקות קיימות מופעלות באופן סלקטיבי, בהתאם לערך המידע שלהן. ניסויים בוצעו על היוריסטיקה מבוססת על אומדן מספר פתרונות, ושיפור מובהק אובחן בהשוואה לאלגוריתם שמחשב את ההיוריסטיקה תמיד.

דגימת מונטה־קרלו בעצים מהווה בסיס לאלגוריתמים מתקדמים לתהליכי מרקוב ומשחקים, לכן שיפור במדיניות דגימה יוביל לשיפור בביצועי האלגוריתמים בתחומי יישום שונים. מדיניות דגימה טובה יותר יכולה להתקבל אם ננצל את העקרונות של הסק־על רציונלי. במחקר זה, מוצעת מדיניות עם קבלת החלטות על סמך חסמים עליונים על VOI של דגימות. בניסויים, אלגוריתם מבוסס על המדיניות החדשה ניצח אלגוריתמים קיימים גם בבעיות אקראיות, גם במשחק גו.

בבעיות תכנון בתחומים שונים משתמשים לעתים קרובות בגרסאות של אלגוריתם A*. במקרה של יותר מהיורסטיקה אחת קיימים אלגוריתמים, כמו Selective MAX ו־Lazy A*, שמנסים לשלב את ההיוריסטיקות על מנת ליעל את החיפוש. מחקר זה מציע שיפור לאלגוריתם Lazy A*, כשבאלגוריתם המשופר ההחלטה האם לחשב את ההיוריסטיקה היקרה יותר מתקבלת על סמך ערך המידע של החישוב. האלגוריתם המשופר, Rational Lazy A*, מפגין יעילות גבוהה יותר על מגוון רחב של בעיות תכנון. בנוסף, Rational Lazy A* יותר קל למימוש מאשר המתחרה הישיר שלו, Selective MAX.

המחקר בכללותו קידם שימוש של הסק־על רציונלי באלגוריתמי חיפוש לפתרון בעיות. יישומי העקרונות של הסק־על רציונלי בסוגיות שונות מהווים דוגמאות שעשויות לעזור לחוקרים להפעיל את המתודולוגיה גם בתחומים נוספים. הישגים בחישוב רציונלי של ערך מידע מועילים לשיפור של אלגוריתמים קיימים ופוטרים מפתחים של אלגוריתמים חדשים מצורך בכוונון ידני חוזר.

נושא העבודה: חזון הר הבית (ישעיה ב' 1 – 4): מקומו בספר ישעיה ויחסו לספרות התורה.

שם המגיש: דוד כהן-צמח

שמות המנחים: פרופ' מאיר גרובר וד"ר שמיר יונה

**תקציר העבודה**


המסקנה העיקרית העולה מעבודה זו היא, כי קיימת הקבלה בין היחידה הפותחת את ספר ישעיה, ישׁ' א' 1 – ב' 4, לבין סיפור הבריאה הראשון בספר בראשית (א' 1 – ב' 4א). בעיקרו של דבר, חזון הר הבית (ישׁ' ב' 1 – 4) הוא שיאה של היחידה הפותחת את ספר ישעיה, כשם שתיאור היום השביעי (בר' ב' 1 – 3) הוא שיאה של היחידה הפותחת את ספר בראשית. נמצא, רעיון אחרית הימים הגלום בחזון הר הבית משקף את רעיון השבת העולה מתוך סיפור הבריאה בספר בראשית. יתרה מזאת, חזון הר הבית מהווה גם ביטוי לרעיון עץ החיים המתואר בסיפור גן עדן (בר' ב' 4ב – ג' 24). הדרך למסקנה זו כרוכה הייתה בהתמודדות עם כתובים רבים הן מספר ישעיה והן מהתורה (בעיקר מהספרים בראשית ודברים). בעבודה הועלו הצעות פירוש חדשות לכתובים אלה והוצעה בחינה מחודשת של זיקות בין כתובים שונים.

השיטה המחקרית שננקטה בעבודה זו היא השיטה הספרותית-בלשנית. השימוש בכלים ספרותיים איננו שולל בהכרח יסודות היסטוריים המוצגים בטקסט. אשר על כן, לצד הניתוח הספרותי-בלשני, לא נמנעתי מהתייחסות לעובדות היסטוריות אשר הטקסט מזמן ואשר נמצאו חיוניות להעברת המסרים הרעיוניים. לעניין ספר ישעיה א' – ס"ו, הנחת היסוד המקובלת עלי היא ההנחה בדבר "אחדות הספר". תפיסה זו הולכת ומתפשטת בקרב החוקרים בעולם, ואף אני בדרכי ניסיתי להביא לה תימוכין. בנקודה זו אציין, שאף כי השיטה הסינכרונית תופסת מקום חשוב במחקר שלפנינו, עם זאת השיטה הדיאכרונית קבלה אף היא ביטוי בעבודה. השילוב בין שתי השיטות נראה לי מודל ראוי לשימוש במחקר.

מהלכו של הספר הוא: פתיחה בנקודת הגובה שלאחריה באה נפילה ולאחר מכן חתירה מתמדת אל אותה נקודת גובה. מהלך זה מוצג לאורך ספר ישעיה באמצעות כמה ציוני דרך: הספר פותח בתיאור של מלחמה ובחזון של שלום עולמי מוחלט (א' 1 – ב' 4). בשלב הבא בא חזון של שלום, אך הוא משולב באלימות המכוונת להשמיד את הרשעים: "והכה ארץ בשבט פיו וברוח שפתיו **ימית רשע**". השמדת הרשעים היא תנאי לשלום. בסוף החטיבה א' – ל"ט באה משאלתו של חזקיהו: "...כי יהיה **שלום ואמת בימי**" (ל"ט 8). משאלה זו נמשכת לתוך חטיבת הפרקים הבאה (מ' – ס"ו), ועולה בסוף פרק מ"ח: "**אין שלום** אמר ה' **לרשעים**", ונשנית בסוף פרק נ"ז: "...שלום שלום לרחוק ולקרוב... והרשעים כים נגרש... **אין שלום** אמר אלהי **לרשעים**". הספר מסיים בחזון של שלום: "והיה מדי חדש בחדשו ומדי שבת בשבתו יבוא כל בשר להשתחוות לפני..." (ס"ו 23) – השבת מסמלת, כאמור, מצב של שלום. אך לצד אמירה זו נאמר: "ויצאו וראו בפגרי האנשים הפושעים בי כי תולעתם לא תמות ואשם לא תכבה..." (ס"ו 24) – המצב האידיאלי עדיין רחוק הוא, שכן הרשע קיים עדיין, ואתו קיימת הציפייה ליום בו יכלה הרשע ויהיה שלום (השׁ' סופו של מזמור ק"ד: "יתמו חטאים מן הארץ ורשעים עוד אינם"). תקוותו של חזקיהו בסוף החלק הראשון: "... טוב **דבר ה'** ... כי יהיה שלום ואמת בימי" ניצבת כנגד האמירה: "**הדבר** אשר

חזה ישעיהו בן אמוץ והיה באחרית הימים...״ (ב׳ 1 – 2). ציפייתו של חזקיה לשלום בימיו היא ציפייה הנמשכת לאורך ימים רבים, עד אחרית הימים.

ציר הזמן הנמשך בספר ישעיה מימיו של בן אמוץ ועד ימי בית שני גורם למושגים אשר נזכרו בתחילת הספר במשמעות אחת לקבל משמעות חדשה בסופו של הספר. כך, למשל, ״ארצכם שממה עריכם שרפות אש״ (א׳ 7) נתפס בתחילת הספר כרומז למסע סנחריב ליהודה, אך עם סיום קריאת הספר, ניתן לחשוב על חורבן יהודה בימי צדקיהו. או: המושגים תורה ודבר ה׳ בפתח הספר (א׳ 10, ב׳ 3) יתפרשו באופן ספונטני כתורה נבואית, אך לאחר סיום הספר, מתוך אווירת בית שני אפשר כבר לחשוב על תורת משה. וכן: המושג ״אחרית הימים״ (ב׳ 1) בקריאה ראשונה יתפרש: הימים שיבואו אחר כך, בעתיד, ואולם באווירה האסכטולוגית - המשיחית של ימי שיבת ציון ובית שני, ניתן לחשוב על קץ הימים (השוו דנ׳ י״ב 4 – 13).

Subject: The Temple Mount Vision (Isaiah 2: 1-4): Its Place in the Book of Isaiah and Its Relationship to Pentateuchal Literature

By: David Cohen-Zemach

Advisors: Prof. Mayer Gruber, Dr. Shamir Yona

Abstract

This study focused on the Temple Mount prophecy in the opening unit of the book of Isaiah (1:1–2:4), both within the Isaian context and in relation to the pentateuchal literature. Its major finding was the existence of strong parallels between this unit and the first creation story in Genesis (1:1–2:4a). Essentially, this study showed that just as the description of the seventh day of the Creation constitutes the apex of the opening unit of the book of Genesis, so too the Temple prophecy in Isa 2:1–4 comprises the apex of the opening unit of the book of Isaiah. Additional significant parallels include a reflection of the idea of the Sabbath that emerges from the creation account in the notion of the end of days implicit in the prophecy of the Temple Mount, and a manifestation of the concept of the Tree of Knowledge from the paradise narrative (Gen 2:4b–3:24) in the Isaian prophecy.

Grounded mainly in literary-linguistic methodology, this did not rule out examination of historical elements in the text. Therefore, in addition to the literary-linguistic analysis, where the text invited examination of historical events that conveyed essential conceptual messages I did not refrain from their consideration. Accordingly, notwithstanding the prominence of synchronic methodology in this study, the place of diachronic research is not missing. I further suggest that an integrated approach utilizing

both methods is the correct model for the scholarship. Regarding the question of the unity of the book of Isaiah, I espoused, and even provided some backing for, the viewpoint of "the unity of the book," which is being adopted by various scholars of Bible worldwide.

This process of starting at the highest point which is followed by decline and by incessant seeking to return to the original high point is markedly apparent throughout the book of Isaiah: the book opens with a description of war and a vision of total world peace (1:1–2:4). This is followed by a prophecy of peace, which incorporates violence directed at destroying the wicked: והכה ארץ בשבט פיו וברוח שפתיו **ימית רשע** ("He shall strike down a land with the rod of his mouth and slay the wicked with the breath of his lips"—Isa 11:4)**.** Destruction of the wicked is a condition for peace. At the end of the unit comprising Isa 1–39 comes Hezekiah's wish: כי יהיה **שלום ואמת בימי**... ("Safety is assured for my time"—Isa 39:8). This wish continues into the next cluster of chapters (40–66) and appears at the end of chapter 48: אמר ה' **אין שלום לרשעים** ("there is no safety—said the Lord—for the wicked"—v. 22)**,** and is reiterated at the end of chapter 57: ...שלום שלום לרחוק ולקרוב... והרשעים כים נגרש... **אין שלום** אמר אלהי **לרשעים** ("It will be well, well with the far and the near … But the wicked are like a troubled sea … there is no safety—said my God—for the wicked"—vv. 19–21)**.** The book concludes with a prophecy of peace: והיה מדי חדש בחדשו ומדי שבת בשבתו יבוא כל בשר להשתחוות לפני... ("And new moon after new moon, and sabbath after sabbath, all flesh shall come to worship me"—66:23) and, as noted, the Sabbath is the symbol of a state of peace. Alongside this statement we find: ויצאו וראו בפגרי האנשים הפושעים בי כי תולעתם לא תמות ואשם לא תכבה... ("They shall go out and gaze on the corpses of the men who rebelled against Me: their worms shall not die, nor their fire be quenched"—66:24)—the ideal situation is far distant for evil still exists, but the hope

for the annihilation of evil and the coming of peace still remains (cf. to Ps 104:35: יתמו חטאים מן הארץ ורשעים עוד אינם—"May sinners disappear from the earth, and the wicked be no more"). Hezekiah's hope as expressed at the end of part one of Isaiah: כי ... טוב **דבר ה'** יהיה שלום ואמת בימי is opposed to the statement אשר חזה ישעיהו בן אמוץ והיה באחרית **הדבר** הימים ("The word that Isaiah son of Amoz prophesied concerning Judah and Jerusalem. In the days to come…"—2:1–2). In the book of Isaiah, Hezekiah's expectation of peace in his day extends throughout a lengthy period, until the end-time.

Title of dissertation: Divine Providence in the Thought of Three Disciples of Rabbi Israel Baal Shem Tov

Submits: David Zori

Moderator: Zeev Gries


## Abstract

Hasidic sources often give the impression that Hasidic masters believed in an absolute, individual divine providence. Both the heirs of the Hasidic masters and the academic community of scholars consider this to be "the Hassidic view." It is the purpose of the present work to challenge this accepted opinion, and to show the early Hasidic view of divine providence to be much more nuanced.

The present study focuses on Hasidic masters of the second and third generation, that is the generation of disciples of the Ba'al Shem Tov and that of the disciples of the Magid of Miedzyrzec. Particular attention is paid to the writings of the Magid R. Dov Ber of Miedzyrzec, who established a circle of scholars, and thus opened the way to the formation and spread of a Hasidic movement; R. Jacob Joseph, the rabbi of Polona, and R. Menahem Nahum Twersky of Chernobyl.

The early Hasidic texts we have are for the most part sermons, that is texts which were presented orally in the context of public instruction at assemblages of various sorts. Awareness of this fact entails careful reading of these texts with a eye to determining the intended audience in each case. It appears that the disciples of the Baal Shem Tov invested efforts in bringing their teachings to various groups, and with this in mind occasionally spoke in language deliberately ambiguous, or composed sermons for specific audiences. Some sermons were phrased in a "popular" manner; others were intended to perform kabalistic operations directly or to induce their hearers to do so, consciously or not.

In the thought of these Hasidic masters one discerns the notion, associated with the school of Maimonides, that divine providence for each individual person is in proportion to his perfection, with the purpose of uniting the upper worlds and thus drawing the flow of

*shefa* to the human world. To the extraordinary person, the Tzadik who cleaves to the deity and is not moved by egocentric motivations, has the ability to influence and direct the human world, and indeed all worlds, by force of his thought and speech—Torah and prayer.

Magic-theurgic power is attributed to the simple man, and especially to the masses seen as a body, as well. The Hasidic masters, by their belief in the power of faith and speech to work in the world, instructed the common people, from whom conscious kabalistic-theurgic operations could not be expected, to believe that all is subject to divine providence, and thus create such a reality. The way to harness the masses to the task of uniting the bride with her beloved was to bring them to *devekut*, each person according to his level. Part of this was to teach them to believe in individual providence. The idea is that the very belief in providence would bring it about and thus redeem the *shekhina* from the would of nature and unite it with the spheres above it.

Each of the masters named above interacted with a different sort of audience, which accounts for some of the differences in what each said on our subject. We learn from this that great care must be taken when studying the views of Hasidic masters, not always to follow the simple meaning of what is said, for often the purpose of the speech is not to present the masters' thought fully, but to create bring the masses to theurgically effective beliefs.

נושא העבודה: ההשגחה האלהית בעיני תלמידי ר' ישראל בעל-שם-טוב

מגיש: דוד צרי

מנחה: זאב גריס

## תקציר

מכמה מקורות מתקבל הרושם שגדולי החסידות החזיקו בתפיסה של השגחה פרטית מוחלטת, ונראה שכך נתפסת "עמדת החסידות", הן אצל ממשיכיה כיום והן במחקר.

עבודה זו מבקשת להראות שאין זה פני הדברים. המחקר מתמקד בחכמים מן הדור השני והשלישי של החסידות, דור תלמידי הבעל שם טוב ודור תלמידי המגיד ממעזריטש. נבדקו דבריו של המגיד ר' דב בער ממעזריטש, מי שייסד בית ועד לחכמים, ובכך פתח את הפתח להיווצרותה ולהתפשטותה של תנועה חסידית. אחריו, בא ניתוח דרושיו של ר' יעקב יוסף כ"ץ, הרב מפולנאה. שלישי להם ר' מנחם נחום מטשרנוביל.

היצירות שבידנו מראשית החסידות הן, בעיקרן, דרושים, כלומר טקסטים שנאמרו בהקשרים של הוראה לציבורים מאופי זה או אחר. המודעות לעובדה זו מחייבת קריאה זהירה, המשתדלת לחשוף את קהל היעד של הדברים. ואכן, נראה שתלמידי ר' ישראל בעש"ט הפנו ממרצם להורות תורתם לציבורים שונים. לצורך כך דברו לעיתים בשפה המשתמעת לכמה פנים או שייחדו דרוש לקהל מסוים. לצורך זה לא רק שניסחו את דבריהם באופן "פופולארי" יותר, חלק מדרושיהם של חכמים אלה נועדו הן לפעול את הפעולה הקבלית באופן ישיר, והן להביא את שומעיהם לפעול אותה, אם במודע, ואם שלא במודע.

בתודעת מורי החסידות הללו זוהתה התפיסה מבית מדרשו של הרמב"ם, כי כל אדם מושגח לפי מידת שלמותו, עם המשימה של ייחוד העולמות העליונים והורדת שפע לעולם הזה. לאיש המעלה, הצדיק הדבק באל ואינו פועל ממנעים אגוצנטריים, מיוחסת יכולת השפעה והכוונה של העולם הזה ושל העולמות כולם, בעיקר בכוח המחשבה ובכוח הדיבור – התורה והתפילה.

אף לאיש הפשוט, ובפרט להמון כקבוצה, מיוחסת היכולת המאגית-תיאורגית. מתוך אמונתם זו בכוח האמונה והדיבור לפעול, חינכו את הקהל הפשוט, שאין לצפות ממנו לפעולות קבליות תיאורגיות מודעות, להאמין כי הכל בהשגחה פרטית, ובכך ליצור מציאות שכזו.

הדרך לרתום גם את ההמון למשימת ייחוד הכלה עם דודה היא להביא אותם לדבקות כפי מדרגתם. חלק מכך הוא ללמדם להאמין בהשגחה פרטית. זאת מתוך התפיסה שאמונה בכך תייצר השגחה שכזו, ובכך תגאל את השכינה מעולם הטבע ותייחד אותה עם הספירות שמעליה.

עיקר מגעו של כל אחד משלושת החכמים מושאי מחקר זה היה עם קהל שומעים מסוג אחר, מה שעשוי להסביר חלק מההבדלים בין ההתבטאויות השונות שלהם בנושא.

לפי דרכנו למדנו עד כמה חשובה הזהירות בלימוד אמונות ודעות הנאמרות בפי חסידים ובקבלתן כפשוטן, משום שפעמים אין הכוונה אלא ליצר אמונה ותודעה אצל ההמון, ולא לתאר את אמונתם בשלמותה.

**Title: Black Music and the Construction of Identity among Young Israeli - Ethiopians**

**Submitted by: David Ratner**

**Supervisors: Dr. Sara Helman, Prof. Uri Ram**

## Abstract

This work addresses a phenomenon described in academic research and in journalistic writing in Israel since the 90's - the connection of young Ethiopian Israelis to black music in general and rap music in particular. The study addresses the following central questions:

- What are the musical preferences of young Israeli Ethiopians? Which styles and artists they prefer? Where do these preferences position them vis-à-vis the general map of musical tastes in Israeli society?
- How do young Israeli Ethiopians interpret their musical preferences? What meanings they ascribe to the artists, songs etc?
- What are the central issues that young Israeli Ethiopians deal with? How are these issues connected to musical preferences (if connected at all)?

The empirical part is based on in depth semi - structured interviews conducted with 40 youth (16-18 years old) from three towns in the central/southern part of Israel.

Three empirical chapters are the central axis of the thesis. The first deals with mapping the tastes of young Israeli-Ethiopians. The chapter identifies three styles of identity which are connected with music styles: (1) Rap, lyrics and social criticism (2) Reggae, rhythm, parties and dancing (3) "The strollers", a category of young men who are fond of various musical styles and thus symbolically seek to exceed the boundaries of their social status and their community.

In addition, this chapter discusses the young men's attitude towards other prominent music styles in Israeli youth culture: Israeli Pop-Rock, "Musica Mizrahit", Ethiopian music, electronic music and rock music.

The second empirical chapter focuses on one of the two main issues raised in the interviews: the experience of being "black" in a "white" society. The main argument in this chapter is that the central and most meaningful experience for young Ethiopians in Israeli society is not necessarily a blunt and aggressive racism, but rather their constant visibility, created by the gaze of surrounding white society.

The third empirical chapter focuses on the issues of employment, money and social mobility which came up frequently during the interviews. The chapter describes the perceptions of young Israeli – Ethiopian men regarding the possibilities of post high school studies, employment and social mobility in contemporary Israel. It also exhibits the ways these young men utilize the gangsta - rap style as means to conceptualize the social reality and develop ways of coping with it.

The final chapter ties the previous empirical chapters and shows how the practice of listening to black music is used as means of attaching relevant, creative and inspiring set of symbols to the title "black" which was imposed on the young men. By doing this, young Israeli- Ethiopians try to connect to the culture of the African diaspora (tagged "the Black Atlantic" by scholars such as Paul Gilroy and Stuart Hall).

**<u>שם העבודה</u>: מוזיקה שחורה ותהליכי הבניית זהות בקרב נערים יוצאי אתיופיה בישראל**

**<u>שם המגיש</u>: דוד רטנר**

**<u>שם המנחים</u>: ד"ר שרית הלמן, פרופ' אורי רם**

**<u>תקציר העבודה:</u>**

עבודה זו עוסקת בתופעה המתועדת במחקר האקדמי ובכתיבה העיתונאית בישראל החל משנות ה90' – הזיקה העזה של צעירים יוצאי אתיופיה למוזיקה שחורה בכלל ולמוזיקת הראפ בפרט. לאור תיאורים אלו, מתמקדת העבודה בשאלות הבאות:

- מהן ההעדפות המוזיקליות של צעירים יוצאי אתיופיה הלכה למעשה? אילו סגנונות ואילו אמנים הם אוהבים ומאזינים להם? היכן ההעדפות המוזיקליות ממקמות אותם בתוך מרחב הטעמים המוזיקליים בחברה הישראלית ומהן ההשלכות של הטעמים על מיקום יחסי בתוך המבנה החברתי בישראל?
- כיצד מפרשים הצעירים עצמם את ההעדפות המוזיקליות שלהם? אילו משמעויות הם מעניקים לסגנונות, לאמנים, לשירים שהם אוהבים ומאזינים להם?
- מהם הנושאים הנתפסים בעיני הצעירים יוצאי אתיופיה כמרכזיים ומשמעותיים בחייהם? מה מעסיק צעירים ישראלים יוצאי אתיופיה בגילאי 16 – 18 בתקופתנו? ומה בין נושאים אלו לבין הטעמים המוזיקליים שלהם (אם בכלל)?

על מנת להשיב על שאלות אלה בוצעו ראיונות עומק עם כ – 40 בני נוער יוצאי אתיופיה בגילאים 16-18 משלושה ישובים בדרום/מרכז הארץ.

את לב העבודה מהווים שלושה פרקים אמפיריים. הראשון בהם עוסק במיפוי הטעמים של צעירים יוצאי אתיופיה הלכה למעשה. בתוך כך, במסגרת הפרק מזוהים שלושה סגנונות זהותיים בקרב נערים יוצאי אתיופיה, הנמצאים בזיקה לטעמים מוזיקליים: (1) ראפ, מילים, ביקורת חברתית (2) רגאיי, קצב ובילויים (3) "המשוטטים", קטגוריה של נערים המחבבים סגנונות מוזיקליים שונים ובכך מבקשים לחרוג באופן סימבולי מגבולות המעמד החברתי שלהם ושל קהילתם.

בנוסף, במסגרת פרק זה מתוארת העמדה המרוחקת והמסויגת שלהם מהסגנון שעד לא מכבר תואר בספרות כסגנון דומיננטי בשדה המוזיקה בישראל: פופ-רוק ישראלי; מתוארת ההתנגדות העזה של חלק מהנערים למוזיקה המזרחית; הנוסטלגיה וגם הריחוק ממוזיקה אתיופית והניכור ממוזיקת רוק וממוזיקה אלקטרונית.

הפרק האמפירי השני מתמקד באחד משני הנושאים המרכזיים שעלו במסגרת הראיונות: החוויה של להיות "שחור" בחברה "לבנה", אשר חלק מהמרואיינים נתנו לה את הכותרת "גזענות". הטענה המרכזית בפרק זה היא שהחוויה המרכזית והמשמעותית ביותר עבור צעירים יוצאי אתיופיה היא לאו דווקא בפגיעה מכוונת מצד החברה ה"לבנה" אלא בעצם

הנראות שלהם (ע״י ה״מבט״ של החברה הלבנה) ובסימון שלהם כ״שחורים״ ולפיכך כ״אחרים״.

הפרק האמפירי השלישי מתמקד בנושא של תעסוקה, כסף ומוביליות חברתית שחזר אף הוא בתדירות גבוהה לאורך הראיונות. במסגרת הפרק מתוארות התפיסות של נערים יוצאי אתיופיה בדבר אפשרויות הלימודים, התעסוקה והמוביליות החברתית בישראל של זמננו. כמו-כן מתוארות הדרכים בהן השימוש בסגנון הגנגסטא-ראפ מסייעות לנערים להמשיג את המציאות החברתית-כלכלית ולפתח דרכים להתמודדות עימה.

הפרק האחרון בעבודה קושר בין החלקים האמפיריים/פרשניים ומבקש להראות כיצד ההאזנה למוזיקה שחורה משמשת עבור צעירים יוצאי אתיופיה אמצעי לצאת מתחושת הבידוד והשוליות שהם חווים ולהתחבר באופן מדומיין וסימבולי אל מה שהם תופסים באופן אינסטינקטיבי כמקורות הכוח, היצירתיות וההצלחה של הפזורה השחורה הטראנס-אטלנטית (מושג הלקוח מהעבודות התיאורטיות של פול גילרוי וסטוארט האל).

## Abstract

This study analyzes one of the dimensions pertaining to the shaping and design of power relations between the Israeli establishment and the Palestinian minority during the third decade of the State of Israel's existence. This is the dimension of political discourse. Political discourse connects the scholarly discussion about formal policy towards the minority, based on institutional text, and the scholarly discussion regarding mechanisms of oversight and control exercised upon the Palestinian population, said discussion basing itself on analysis of institutional praxes. Political discourse, that is the meanings discerned by the establishment both directly and through its agents via written and oral texts and an array of concept and terms, became the cornerstone upon which was erected the apparatus of control and supervision over the Palestinian minority during the period in question. The Israeli establishment sought, through this discourse, to define the Palestinian population as a heterotopic object (in accordance with Foucault's definitions), on the one hand maintaining a presence within Israeli space and on the other separate from it through its construction as a 'unique' entity with liminal traits ('a divided soul').

Constructing the minority as a present/absent heterotopic space with dialectical traits was, first and foremost, a product of the reality created by the events of 1948, which left a Palestinian population 160000 strong within the borders of the new State of Israel. This state of affairs increased the tension between the state's interest in cleansing the Israeli social space from the presence of the other within it, and the forced presence of the minority within Israeli space. Following the 1948 war, this presence was perceived as a temporary situation. Israeli decision makers secretly aspired to be rid of Israel's remaining Palestinian population. This encouraged the establishment's tendency, led by David Ben Gurion, to keep the Palestinians in 'stasis', until the strategic reality of Israeli-Arab relations grew clearer. The practical application of this tendency was military government, imposed upon the Palestinian population at fighting's end and withdrawn in December, 1966.

The military government erected a nearly physical barrier between the two sociopolitical spaces, Jewish and Palestinian, as demonstrated by strict limitations on the movement of Palestinians. This barrier allowed Israeli authorities not only to keep the "Arab Problem" in stasis, but also to cement Jewish control over the new state's space and to deal with the security threats at Israel's doorstep. Throughout the 1950's the heterotopia of military government began to deteriorate. The physical

isolation barriers between Jewish and Palestinian spaces grew less imposing, while public and political pressure to cancel military government were thwarted by Ben Gurion. It was only in December, 1966, that military government was officially lifted (under Levi Eshkol). Still, the official act did not decrease the tensions. These, in fact, grew between a steady desire to rid Israeli space of the other's presence within it and the acknowledgement that the minority's presence within this space was seemingly permanent.

The events of the 1967 war increased these tensions. Not only did they expand the physical and social borders of Israel, but they also filled the space of greater Israel with Palestinians due to the occupation of the West Bank and the Gaza Strip. The occupation reunited the Palestinian population within Israel, which had grown to 300000, with the 1000000 residents of the occupied territories. These geopolitical processes overturned the hopes (which had already begun to fade throughout the 1950's) for a full purification of Israeli space from Palestinian presence. They also added additional security difficulties, as demonstrated by the involvement of Palestinians holding Israeli citizenship in terrorist activities. The seemingly permanent nature of Palestinian presence within Israeli space was strengthened by the establishment's desire to bring about an internal fragmentation of the Palestinian community by differentiating between Israeli citizens, Palestinians from the occupied territories, and Arab residents of East Jerusalem). This necessitated the redefinition of the heterotopic space occupied by the Palestinian minority in Israel, transforming the notion of physical separation, manifested by military government, into something new.

This process was influenced not only by geostrategic factors, but also by processes internal to Israeli Jewish society. During the third decade of Israel's existence, this society was characterized by the appearance of initial cracks in the hegemonic order of *Mapai* (an acronym denoting "The Workers' Party of the Land of Israel"), which had, for two decades, intentionally blurred the heterogeneous nature of the Israeli social mosaic. These cracks, or signs of erosion, were expressed by the social awakening of communities which had long been ranked at the bottom of the hegemonic hierarchy, such as Non-European communities (*mizrahim*). Such processes exacerbated the search for bonding factors among the subgroups of the Jewish collective, and this search in turn was translated into a stronger sense of Jewish identity as ethnic identity. Thus, internal and external processes met when the effort to cleanse Israeli space from the other's presence encountered with the desire

to redefine the hegemonic order on the basis of an ethnic understanding of Zionism. Therefore, it is not surprising that the establishment's efforts to maintain the status of Palestinians in Israel as an enclave which exists within hegemonic space yet is marked as different from it in various ways, continued following 1967.

Heterotopia as shaped by military government was assumed to be temporary, and was thus manifested by the erection of a physical 'wall of iron'. In its post-1967 version, hetertopia was transformed into a different wall, more sophisticated and dialectic in nature, meant to regulate the tensions between the forced presence of Palestinians in Israel and the desire to exclude them from Jewish space. Political discourse played a central role in the realignment of policy towards the Palestinian population, defined by some of the literature dealing with institutional praxes towards the Palestinians as 'liberalization'. Significant limitations imposed on the Palestinian population during military government were indeed lifted. Still, nothing was altered with regard to the essence of the system of control and oversight exercised by the establishment and meant to ensure the continuation of a-symmetrical relations between the Jewish and Palestinian populations, the subordination of the minority to the ruling hegemony and the exclusion of the Palestinian minority from Jewish Israeli space.

In this sense, it is more accurate to say that the third decade of Israel's existence may be characterized by an adaptation of the system of control and oversight, a fusion of old and new, meant by the establishment to handle the changes which occurred in the geostrategic environment, as well as within the Israeli social order. The task of adapting the system and constructing the discourse was entrusted to experts on Arab affairs, who functioned as agents for the political establishment and decision makers of the Israeli state. These had been involved in the shaping of political discourse prior to the third decade, but their involvement expanded during the period in question due to the preference of higher establishment echelons to act in a focused manner with regard to the future of the occupied territories. The experts, who functioned as organic intellectuals, assisted in the construction and dissemination of discourse in public and institutional space. The dominant function among these experts, the majority of who found positions with the ruling party and the Arab departments established throughout government bureaucracy, was the function of Advisor on Arab Affairs. During the third decade, this position was occupied by Shmuel Toledano, who had held various security-related positions before and after the establishment of Israel.

Toledano’s seniority and the apparatus he headed were shaped during the third decade mainly by the lifting of military government. Toledano became the beating heart og the network dealing with minority affaits, which included policy shapers, government bureaucrats, the heads of the ruling party, and academic orientalists. Toledano’s formal role as coordinator of governmental policy held far more significance than denoted by the technical term. The advisor became the “national evaluator” on Palestinian-Israeli affairs, and recruited agents for this purpose from the two branches of Israeli orientalist academe: the Jerusalem branch, and mainly the Tel Aviv branch. The latter achieved dominance in the “orientalist” disciplines after in incorporated the Shiloach Institute in 1965. Orientalist academe supplied Toledano with the tools which turned him into the overarching expert on the Palestinian minority, and added a scientific/academic background to his “Arabist” expertise.

The advisor and other experts on Arab affairs became a major source of knowledge development during the third decade. Their work injected the existence of a Palestinian minority with political meaning. It is true that the reality of Palestinian presence/absence in Israeli space was historically sound and well established. Following 1948, the Palestinian minority was torn on the horn between its old, collapsed world, and the new, emerging world of Israel. The term coined for this minority within Arab discourse, 'the Arabs of 48', reflects this historical realism well. The construction of political discourse was thus not detached from reality, or the construction of a simulacrum. Still, the raw materials supplied by reality cannot blur the conscious effort made by the establishment, through its expert agents, to prolong the historic moment which had come into being in 1948, and was aggravated in 1967. They sought to fix the minority in place as a heterotopic object, seemingly stuck in a time machine, unable to move from the space of 'no place' to some 'place', particularly not to the ideal 'place' for it, which had collapsed after the 1948 war.

Construction of the minority as a heterotopic object was performed through the conceptual and linguistic arrays utilized to characterize the Palestinians. These arrays were the platform upon which the minority was defined, categorized and catalogued as part of the effort to endow it with the traits of a liminal entity, straddling Arab, external space and Jewish, internal space yet remaining outside both. This was meant to ensure the erection and maintenance of the dialectical wall, solidifying both Palestinian presence and absence from Israeli Jewish space. The discursive term was 'divided soul', describing the heterotopia of the Palestinian minority in Israel, as

well as subgroups within it (which included youth and intellectuals). Other terms as well took root in the discourse during the third decade, most prominently 'Arab-Israeli', adding subtler connotations to expressions such as “minorities”. On the one hand, the terms defined the minority in 'Arab' terms, thus linking it to space outside Israel. On the other hand, the minority was defined in 'Israeli' terms, thus linking it to the internal order. During the mid-seventies, the term 'Arab sector' was added to the discourse, expressing both exclusion (by omitting reference to Israel) and inclusion (by including Arabs alongside other sectors) of the minority within Israeli society.

Dialectical discourse highlighted the construction of the minority’s otherness not just with regard to the two adjacent Palestinian spaces, but mainly in relation to Jewish-Israeli space. These components of the discourse drew their livelihood from the conceptual arrays developed by the Israeli establishment during the first two decades of Israel’s existence. Additionally, this discourse was nurtured by political discussion of the 'Arab Question' before 1948, when the Zionist movement considered the status of Arabs in the future land of Israel. This pre-state discourse, however, was charged with additional meaning during the transformations of the third decade. The main discourse component developed over the third decade was linked to security and defense. The risk entailed by the minority’s presence within Israel was expressed through terms such as 'Fifth Wheel', although this term was infrequently used and was likely included only later within the discourse. Awareness of the dangers created by Palestinian existence within Israel was made clear by the involvement of Israeli citizens in terrorist attacks carried out by Palestinian organizations during the late 1960’s, and particularly during 1970-71. Such developments introduced into the discourse criteria for Arab 'loyalty' to the State of Israel.

Security discourse was profoundly interwoven with demographic discourse. This played a central role in the institutionalized construction of the 'demographic problem' thesis, despite the latter’s falsity. The preoccupation with the number of Palestinians living in Israel affected to ability to portray the minority as dangerous. The rising number of Palestinians affected the third decade project of 'Jewification of the Galilee', seeking to prevent Palestinian territorial continuity and increase the Jewish population of the Galilee. Orientalist components also served a purpose in the construction of discourse, demarcating the borders of otherness between spaces. Their origins may be traced to the thought of late 19$^{th}$ century Zionist thinkers. During

the first the decades of Israel's existence the discourse of the 'Arab Village' was developed, as presented by the sociologist Gil Eyal.

These components were adapted throughout the third decade. Emphasis was not placed on the backwardness of the minority, but rather on the unique stance of Palestinian society, stuck between oriental poverty represented by Palestinians living in the West Bank and the Gaza Strip, and the progress of "western" modernity represented by Jewish society of European origin. Thus, the minority was represented as having made some headway towards modernization, but also as incapable of completing this move because of essential oriental traits which were part of its social genome.

The exclusionary components of the political discourse were offset by discursive components of an inclusive nature, constructed during the third decade following the lifting of military government at the end of 1966, as well as the 1967 war. Such components were constructed on the basis of discursive patterns which may be defined as innovative. Despite the 'liberal' image enjoyed by such inclusive components, they were made in the image of the Israeli establishment and expressed its interpretation of Israeli space defined by Prime Minister Rabin following the events of 'Land Day' in 1976 – A Jewish and democratic state allowing the minority to maintain cultural and linguistic uniqueness, and nothing more.

The inclusive, presence-enhancing components of the discourse were meant not only to reflect the reality of the minority's existence within the Israeli social order (as well as preserve its hegemonic interpretation), but also to allow the establishment to deal with the changes occurring within the minority which could potentially challenge the existing order. This was mostly performed through the identification of elements within the minority which could be included in the hegemonic 'historical bloc' on an individual, functional basis. Thus, inclusive components did not herald the advent of coexistence, as claimed by some scholars of Israeli policy towards the minority, such as Benziman and Mansour. Rather, they sought to neutralize the minority's potential resistance through what has been defined as the cooptation of elements within the minority.

The discursive expression of this was the term 'integration', developed during the third decade and meant to address what the establishment saw as increased assertiveness on the part of elements within the minority, as well as erosion of the

supervision exercised by familial leadership within the Palestinian community. Integration discourse manifested the essential establishment perception of the third decade, claiming that the minority problem was not only unique, but also incurable, and therefore required regulation, as well as the neutralization of its side effects. “Curing the small, painful problems” and creating “a possibility for relief and a decreasing of tensions”. This was the description of the “integrative” idea by Toledano. At the beginning of the third decade, integration was seen as means for improving the minority’s socioeconomic situation. Later on, the experts having decided that economic integration cannot address the issues of the hour, the notion of integration was recharged with meaning which transcended the borders of economic debate and considered including minority subgroups within the hegemonic 'historical bloc'.

This argument did not contrast with the basic terms used by the establishment to mark Israeli space as an ethno-national Jewish space. The tendency to do so grew stronger, in fact, following the signs of erosion in the order dominated which minority elements were allowed to maintain presence. The main challenges were bureaucracies, both party and governmental. At the party level, the early 1970’s saw a vibrant debate on the possibility to eliminate the satellite Arab parties allied with *Mapai*, and accept Arabs as full members of the party. The decision to do so was made in May, 1973. At the bureaucratic level, integration efforts were extended towards 'Educated Arabs', a term which became a distinct discursive category during the third decade. Members of this group were thought to demonstrate the potential for future Palestinian resistance to the existing order. The knowledge development project known as the 'Graduate Survey', carried out by the Shiloach Institute and the office of the Advisor on Arab Affairs, assisted in creating the data infrastructure supporting policy recommendations to recruit 'Educated Arabs' for government positions. Such efforts were meant to monitor, regulate and supervise members of the group.

Effectively, the integration of Palestinians into the party was quite slow, as was the recruitment rate of 'Educated Arabs' at government ministries, despite the formal decision made to do so. Difficulties were apparent in other integration initiatives of minority groups on an ethnic basis, such as the Druze. Events transpiring in the 1970’s demonstrated the gaps between the Israeli establishment’s preferential policies towards the Druze and the fact that the Druze did not actually achieve real advantages over other ethnic communities. Discourse towards the

Druze defined its proximity to the establishment in relation to other denominations (Muslims, Bedouin, Christians), while accenting Druze otherness through emphasis of their links to Palestinian-Arab space. Increased tensions between the Israeli establishment and the Druze over the issue of service in the IDF were apparent between 1972 and 1974, demonstrating this dissonance.

However, the bells of resistance were not ringing exclusively in Druze villages. They were also pealing clearly among the broader Palestinian minority. This was spotted by the experts, who warned that integration was not progressing quickly enough. The experts themselves argued over the desirable policy with regard to the Palestinian population and its internal developments. One such debate took place between Toledano and the Arabist Amnon Lin. Still, the differences of opinion within the establishment mostly reflected the understanding that the methods of control and oversight required adaptation, rather than the existence of substantially different understandings of goals and policies required. The main debate was described by intra-establishment discourse as taking place between 'liberals' (Shmuel Toledano, Yigal Alon, Moshe Kol) and 'hawks' (Israel Kenig, Golda Meir, Yitzchak Rabin). Both sides represented the extreme ends of the spectrum authentically, excluding and including, existing side by side broadly throughout the establishment and particularly within the defense apparatus.

'Land Day' events, on March 30$^{th}$, 1976, included the fiercest clashes between Palestinians and Israelis since 1948. Six Palestinians were killed. The clashes were a direct result of the gaps, growing throughout the third decade, between the superimposed methods of control by the establishment and the profundity of changes taking place within the Palestinian minority. The clashes demonstrated the discomfort of the Palestinian minority with the essence of the sociopolitical order decreed by the hegemony. This order was based on attempts to cleanse Israeli space by discursively excluding the minority while partially enabling its presence within the hegemonic 'historical bloc'. The limited presence offered to the minority by the establishment included the possibility of improved welfare and financial conditions, and was framed in personal and functional terms. Such framing stood in contrast to the developments occurring within the minority throughout the third decade. These developments, which were simultaneously taking place within other subgroups and communities of Israeli society, expanded the dissonance between the inclusion/exclusion initiative meant to constitute the minority as a heterotopic space, and the minority's growing interest in rescuing itself from its liminal

status and defining itself as a subject in collective/national terms. The latter were, of course, impossible from the establishment's perspective.

'Land Day' demonstrated the existence of this gap to the establishment and its 'experts', as well as to several senior decision makers. Prime Minister Yitzchak Rabin considered the general strike planned by the Committee for Defense of the Land on March 30th to be a significant demonstration of power and agenda with regard to the nature of social order in Israel. It was for this reason that he strove in his actions to transform the even in advance from the status of a 're-presentation event (in the terms of Don Handelman's typology), meant to change existing order, to a 'modeling event' meant to reinforce the borders of the existing order.

It was for this reason that the event was charged by the establishment in advance, a month before the expected strike, with discursive meanings replicating the discourse constructed towards the minority throughout the entire decade. On the one hand, these meanings interpreted the event as located within 'public order', thus accentuating inclusive tendencies. On the other hand, the even was clearly linked to the political tensions palpable at the time throughout the West Bank, thus accentuating the need to exclude Palestinians. This construction before the fact influenced the outcomes of the events. Although such results were not known in advance, the clashes of March 29-30, 1976, reflected more than a momentary "loss of control".

An analysis of political discourse during the brief period following 'Land Day' verifies the arguments regarding efforts to shape the relationship between the state and the Palestinian minority in terms exceeding the decade in question. Such issues require separate research. Still, one can cautiously assume continuity with regard to the construction of the minority as a heterotopic space. One can also assume that such continuity remained a cornerstone of political perception for the Israeli political establishment. The terms and discursive categories constructed during the third decade remained viable long afterwards. Such terms (including "loyalty=citizenship", 'fifth column', 'the demographic problem' and the 'no solution' approach), have not only remained viable until the present time, but have increased their sway. Thus, the third decade may be seen as the period during which the essential discursive pattern towards the minority was created and shaped after two decades of military government.

**נושא העבודה: מאפייני השיח הפוליטי ההגמוני בממסד השלטוני כלפי המיעוט הפלסטיני בישראל 1966 – 1976**

**שם המגיש: דורון מצא**

**שמות המנחים: פרופ׳ יורם מיטל ופרופ׳ שאול משעל**

## תקציר המחקר

עבודת המחקר עוסקת בניתוח אחד המימדים הנוגעים לעיצוב יחסי הכוח שבין הממסד הישראלי לבין המיעוט הפלסטיני בעשור השלישי למדינת ישראל הוא תחום השיח הפוליטי. זהו התחום המחבר בין הדיון המחקרי שהתנהל סביב המדיניות הפורמאלית כלפי המיעוט ושהתבסס על ניתוח טקסטים ממסדיים, לבין הדיון המחקרי שעסק במכניזמים של השליטה והפיקוח שהופעלו כלפי האוכלוסייה הפלסטינית שנשען על ניתוח הפרקטיקות הממסדיות כלפי המיעוט.

השיח הפוליטי, לשון אחר - המשמעויות הפוליטיות שהובנו על-ידי הממסד ישירות ובאמצעות סוכניו דרך מיגוון טקסטים כתובים ומילוליים ובאמצעות מערכת של מושגים ומונחים, הפך בתקופה הנחקרת לאבן הפינה בעיצוב מנגנון השליטה והפיקוח על המיעוט הפלסטיני. הממסד הישראלי חתר באמצעות השיח להגדיר את האוכלוסייה הפלסטינית כאובייקט הטרוטופי, על-פי ההגדרות הפוקויאניות, המקיים מצד אחד נוכחות בתוך המרחב הישראלי אך בו-זמנית נבדל ממנו, באמצעות הבנייתו כיישות ״ייחודית״ בעלת מאפיינים סיפיים (״נפש חצוייה״).

בעוד ההטרוטופיה בגרסת הממשל הצבאי היתה מבוססת על רעיון הזמניות ולכן הוגדרה במונחים של כינון ״קיר ברזל״ פיסי, הרי שבגרסתה שלאחר 1967 היא הומרה בחומה מסוג אחר, מתוחכמת יותר ודיאלקטית יותר בטיבה, שנועדה להסדיר את המתח בין מגמת ההנכחה הכפוייה של האוכלוסייה הפלסטינית בישראל לבין מגמת ההדרה הרצויה מן המרחב היהודי-ישראלי. לשיח הפוליטי היה תפקיד מרכזי בתהליך ההתאמה מחדש שבחלק מהספרות המחקרית שעסקה בהיבטי המדיניות הממסדית כלפי המיעוט הוגדר במונחים של ליברליזציה במדיניות כלפי האוכלוסייה הפלסטינית. אמנם, מגבלות משמעותיות שנאכפו על המיעוט בתקופת הממשל הצבאי הוסרו, אך מאידך לא נגרע דבר ממהותה של תפיסת הפיקוח והשליטה הממסדית שנותרה בעינה.

כמו קודמתה היא נועדה להבטיח את המשך קיומם של היחסים הא-סימטריים שבין האוכלוסייה הפלסטינית לזו היהודית ואת הדרתה של זו הפלסטינית מן המרחב הישראלי. הדרה זו אף קיבלה משנה תוקף כמשקל נגד לתהליכי ההנכחה הכפויים לא כל שכן נוכח תהליכי התמוססות הסדר הגמוני מבית היוצר של מפא״י שאמנם חשפו את חוסר המונוליטיות של הפסיפס החברתי הישראלי, אך הפכו את מגדיר הזהות האתנו-יהודית לדבק העיקרי השומר על לכידותו הזהותית-חברתית של הקולקטיב היהודי. במובן הזה, העשור השלישי עומד בסימן התאמת שיטת הפיקוח, בבחינת התכה של החדש בישן שנועדה, מנקודת המבט הממסדית,

להתמודד עם התמורות שחלו במציאות הגיאו-אסטרטגית במחצית השנייה של שנות ה-60' ועם השינויים בסדר החברתי הישראלי.

מלאכת התאמת השיטה והבנייתו של השיח הופקדה בידי המומחים לענייני ערבים שתפקדו כסוכניו של הממסד הפוליטי ודרג מקבלי ההחלטות בישראל. אלה היו מעורבים עוד לפני העשור השלישי בעיצוב השיח הפוליטי, אך מגמה זו הועמקה עוד יותר בתקופה הנחקרת לנוכח העדפת הדרג הממסדי הבכיר למקד את תשומת ליבו בעשייה הנוגעת בשאלת עתיד השטחים הכבושים. המומחים שתפקדו כאינטלקטואלים האורגאניים סייעו בייצור השיח ובהפצתו במרחב הציבורי והממסדי. מבין המומחים שלרוב השתלבו במפלגת השלטון וב"מחלקות הערביות" שהוקמו בשורות הבירוקרטיה הממשלתית, בלטה פונקציית היועץ לענייני ערבים ומי שעמד בראשה כל תקופת העשור השלישי – שמואל טולידאנו, אשר כיהן לפני כן בתפקידים מגוונים במסגרות ביטחוניות שונות טרום ולאחר הקמת המדינה.

הבניית המיעוט כאובייקט הטרוטופי נעשתה באמצעות המערכות המושגיות והלשוניות שבהן אופיין. אלה היו הבסיס שבאמצעותו דרכו הוגדר, סווג וקוטלג המיעוט במאמץ לייחס לו תכונות וסממנים של יישות סיפית הנטועה בתווך שבין המרחבים, הערבי - החיצוני והיהודי – הפנימי, דבר שנועד לכונן את החומה הדיאלקטית ולהבטיח את הנכחתו ואת הדרתו הבו-זמניים מהמרחב הישראלי. 'נפש חצוייה' היה המונח השיחני לתיאור ההטרוטופיה של המיעוט הפלסטיני בישראל ושל תתי-קבוצות בתוכו (לרבות הצעירים ו'המשכילים הערביים'), כמו גם שורת מונחים נוספים שהשתרשו בשיח וכוננו את המיעוט כ'ערבי-ישראלי'.

נושא העבודה: סידור רס״ג: עיונים בנוסח, מבנה והוראות

שם המגיש: דן גרינברגר

שם המנחים: פרופ׳ אורי ארליך, פרופ׳ ירחמיאל ברודי

**תקציר**

עבודה זו עוסקת בנוסח התפילה שבסידור רס״ג, במבנה הסידור ובהוראות הלכתיות ואחרות הפזורות בו. חוץ מנושאים אלה שאלה מחקרית אחת משותפת לכל הפרקים והיא האם יש עדיפות לאחד משני ענפי הנוסח של הסידור – כ״י אוקספורד הנטינגטון 448 מחד וקטעי הגניזה מאידך.
המבוא לעבודה מתאר את אופני מסירת הסידור מחיבורו ועד גילויו מחדש בשנת 1852 על ידי משה שטיינשניידר. בהמשך המבוא מתואר מצב המחקר של הסידור והחשיבות והחידוש שבעבודה זו, שהם העיסוק המערכתי והשיטתי בנושאים שכבר עסקו בהם בצורה אקראית, ומחקר של נושאים שכמעט טרם נחקרו.
הפרק השני מרכז את כל סימני עדי הסידור הידועים לנו מכל אוספי הגניזה הקהירית הפזורים ברחבי העולם בטבלה, מציין לאיזה טופס הם שייכים, מעיר עליהם הערות קליגרפיות ופליאוגרפיות ומפנה למאמרים מרכזיים המתייחסים אליהם. המסקנות שעלו מפרק זה מצביעות על כך שסידור רס״ג היה חיבור נפוץ מאוד בגניזה הקהירית, והראיה לכך היא כמות הטפסים הגדולה מאוד ששרדה מהסידור בהשוואה לחיבורים אחרים. הסיבה לתפוצתו הגדולה של הסידור היא כנראה השימוש בו כסידור תפילה ולא כחיבור הלכתי בלבד, למרות המבנה הלא שימושי שלו. תפוצתו יורדת החל מהמאה השלוש עשרה עם כניסת מתחרים, כגון סידור רשב״ן. כעשרים אחוז, וייתכן שאף הרבה יותר, מהטפסים של הסידור בגניזה הם מעובדים, והסיבה לכך היא מבנהו הלא שימושי. בנוגע לכלל החומר המצוי בגניזה הקהירית עולה שכמעט ולא הושלכו טפסים שלמים של חיבורים לגניזה אלא בעיקר דפים בודדים או קונטרסים בודדים.
הפרק השלישי בעבודה עוסק בסוגיה שכבר עסקו בה חוקרים אחרים: מה יחס רס״ג לשינויים ובהוספות בנוסח התפילה, לאור דבריו בהקדמה לסידור ולאור הערותיו הפזורות לאורך הסידור. בפרק רוכזו כל המקומות בהם מתייחס רס״ג לנוסח התפילה, ונבחנו בצורה שיטתית המונחים בהם הוא משתמש, הן בהגדרת ההוספות ומעמד הקטע הליטורגי, והן בהגדרת רמת קבלת או דחיית ההוספה או השינוי. בנוסף נבחנו שינויי הנוסח בין עדי הסידור בנוגע להערות אלה.
המסקנות העולות מפרק זה הן שלרס״ג יש מערכת קריטריונים ומונחים ברורה ושיטתית ביחסו להוספות ושינויים בנוסח התפילה. חלק מהקריטריונים גורמים לאיסור אמירת נוסח מסוים, חלק רק לביקורת עליו וחלק להתרת אמירתו. אחת המסקנות שעלו הן שרס״ג משלב בגישתו שמרנות ופתיחות. מצד אחד אין הוא אוסר כל שינוי והוספה, במיוחד כאשר היא התקבלה בציבור, ומצד שני כאשר השינוי או ההוספה גורמים לפגיעה במטרה המקורית של הברכה הוא אוסר את ההוספה והשינוי.
הפרק הרביעי עוסק במחקר ציטוטי הסידור בידי חכמי ימי הביניים ממקומות שונים ברחבי העולם היהודי. המסקנות שעלו מפרק זה מצביעות על כך שנוסח הסידור שהתהלך בימי הביניים

הן בספרד ובפרובאנס והן בבבל ובתימן קרוב לנוסח קטעי הגניזה הרבה יותר מאשר לנוסח כ״י א. מסקנה נוספת היא שהטפסים שהתהלכו בספרד ובפרובאנס היו מעובדים בדומה לסוגי העיבודים של הטפסים המעובדים שמקורם בגניזה הקהירית.

הפרק החמישי עוסק במחקר הצרימות שבכתבי היד של הסידור ומהאופן בו הן נוצרו. למחקר זה יש השלכות הן להערכת אמינותם של עדי הסידור בכלל ולהערכת שני ענפי הנוסח שלו בפרט, והן לתהליך היווצרות ומסירת הסידור עד מצבו המוכר לנו. המסקנות שעלו הן שחלק מהצרימות נוצרו עקב סיבות הלכתיות וחלק עקב תוספות פרשניות. נקודה חשובה שעלתה בפרק זה היא שאפשר לאתר גלוסות לא מעטות שחדרו לסידור כבר בשלב קדום של מסירתו, והראיה לכך היא שחלקן הגדול נמצאות בכל עדיו.

הפרק השישי של העבודה עוסק בהוראות ההלכתיות הנמצאות בפרק תפילות החול של הסידור, במבנה הסידור בכלל ובמבנה פרק תפילות החול בפרט. הנושאים בהם דן הפרק הם מסורות הפסיקה של רס״ג מול מסורות פסיקה אחרות, מקורות הפסיקה של רס״ג והאופן בו הוא עושה בהם שימוש, פולמוס חבוי בתוך ההוראות, פסיקות שמאחוריהן עמודת תפיסה עקרונית, העקרונות העומדים מאחורי מבנה הסידור ומבנה היחידות המרכיבות אותו.

הפרק השביעי של העבודה עוסק בנוסחי התפילות של פרק של פרק תפילות החול. הפרק משווה בין נוסחי התפילות של עדי סידור רס״ג, ובינם לבין נוסחים מקבילים שמקורם בגניזה הקהירית ולנוסחי עדות שונים. הנושאים הנבחנים בפרק זה הם מקוריות נוסח הסידור כפי שמופיע בעדיו, היחס בין כ״י א לבין קטעי הגניזה, היחס בין נוסחי סידור רס״ג לנוסחי עדות שונים, היחס בין נוסחי סידור רס״ג לנוסחים שמקורם בגניזה הקהירית. אחת המסקנות שעלו מהפרק היא שהנוסח הסידור העולה מעדיו משקף בצורה טובה את הנוסח שיצא מתחת ידי הגאון. מסקנה נוספת היא שנוסח קטעי הגניזה בדרך כלל אמין יותר מנוסח כ״י א.

Title: Siddur Rav Saadia Gaaon: A Study of Version, Structure and Instructions

Author: Dan Greenberger

Advisor: Prof. Uri Ehrlich, Prof. Robert Brody

## Abstract

This paper "Siddur Rav Saadia Gaaon – A Study of Version, Structure, and Instructions" deals with the liturgy in the prayer-book compiled by R. Saadia, its structure, and the halachic instructions and other teachings interspersed throughout. Despite the fact that the paper examined diverse subjects, one central research question connects them all, in light of the manner in which the prayer-book was passed down from the date of its composition until the present. The question is whether there is a preference for one of the two major text families of the book, which are the MS Oxford Huntington 448 (hereinafter MS Oxf) and Genizah fragments, and in turn, how can the many differences between the two text families be explained, both in terms of the liturgy and in the halachic instructions.

Chapter One, the introduction to the paper, describes the ways the prayer-book was transmitted from the time of its composition until it was rediscovered in 1852 by Moshe Steinschneider on the one hand, and the discovery of the Cario Genizah which contained many passages from this prayer-book. R. Saadia's prayer-book was widely circulated in the countries where Arabic was spoken, until the fourteenth century when it disappeared from the scene for some five hundred years until it was re-identified by Moshe Steinschneider in the Huntington Collection which was brought to England from Aleppo (Aram Tzova) in the seventeenth century. Several decades later, with the discovery of the Cairo Genizah, many fragments from the Genizah collection were identified as belonging to R. Saadia's prayer-book. For the 160 years since the rediscovery of the prayer-book, research has dealt with a range of subjects related to the prayer-book, such as the version of the liturgy, halachic instructions, adaptations, etc. This may be summed up by saying that the innovative nature of this paper is its methodical and systemic examination of topics that have already been studied as well as topics that have scarcely been examined; furthermore, it is aided by the version found in the Genizah fragments which have come to light over the years.

Chapter Two organizes in one chart all of the prayer-book's textual witnesses known to us from all the collections taken from the Cairo Genizah which are scattered throughout the world, notes to which exemplar they belong, makes comments on paleography and some notes on content, and refers to the key articles that relate to them. The purpose of this chapter is to provide information about how books were preserved in the Genizah, in particular R. Saadia's prayer-book, its distribution in the Genizah in various periods, and the prevalence and nature of the adaptations that the prayer-book underwent. The conclusions that emerged from this chapter show that R. Saadia's prayer-book was a very common work in the Cairo Genizah. Evidence for this is the large number of exemplars of the book that survived as compared with other commonly found contemporary works. The reasons for the prayer-book's wide distribution is apparently the fact that it was used a prayer-book and not solely as a

halachic treatise, despite its structure which is not convenient for use. Its distribution declines beginning in the 14th century, because of the introduction of competing books, such as the prayer-book of R. Shlomo ben Natan (Rashban). Twenty percent of the passages from the prayer-book show some sort of adaptation and to my mind, the percentage of exemplars that have been adapted is higher, but because of their physical state, this adaptation cannot be identified. More generally, with regard to the Cairo Genizah, it emerges that almost no intact exemplars were thrown into the Cairo Genizah but rather only damaged segments of a book, whose size ranges from fragments of one page to several bound sheets totaling several dozen pages. MS Oxf is a nearly complete exemplar of the prayer-book, and the reason for this is that it does not come from the Cairo Genizah.

Chapter Three treats a subject that has been discussed at length in the scholarship: What is the relationship between R. Saadia and various revisions and additions to the version of the liturgy, in light of his words in the introduction to the prayer-book, and in light of his comments which are scattered throughout the prayer-book? The additions and modifications in the liturgy were one of the main reasons for R. Saadia's writing this prayer-book so there is a central importance in examining his attitude toward additions and modifications in the liturgy. This chapter has brought together all of the places where R. Saadia relates to the liturgy, and it methodically examines the terms that he used, both in defining the additions and status of the liturgical passage as well as in defining the degree of acceptance or rejection of the addition or modification. Furthermore, changes in version for these comments were examined among the various textual witnesses of the prayer-book. The conclusions of this chapter are that R. Saadia used a clear, methodical system of criteria and terminology in relating to additions and changes in the liturgy. The motive behind his rejecting a variant version is presented in the list following, in descending order, beginning with an addition that causes the greatest damage to the prayer down to that which causes no damage at all.

Chapter Four deals with a study of citations from the prayer-book by medieval sages from various places around the Jewish world. Remnants of R. Saadia's prayer-book have reached us through two channels: first, the passages originating in the Cairo Genizah and the second, MS. Oxf. These two channels present two different text families. One of the research questions regarding the prayer-book is whether there is any preference for one of the text families over the other. One of the ways to test this is to compare the findings of these two families with findings from another or other text families. In this case, we do have remnants from the prayer-book but rather quotes from it by various sages. The conclusions of this chapter indicate that the version of prayer-book that was circulated in the Middle Ages, both in Spain and in Provence, where most of the quotes are found, as well as Babylon and Yemen, is much closer to the version of the Genizah fragments, particularly in light of the citations by Abudharam, were adapted similarly to the adaptations made in the adapted copies in the Cairo Genizah. This may be better demonstrated by quotes that preserve the Arabic source of the prayer-book.

Chapter Five is a study of the incompatibilities in the manuscripts of the prayer-book and the way they were created. The incompatibilities treated in this chapter are in both the liturgy and in the halachic instructions, but do not include incompatibilities related to the structure of the prayer-book, which were discussed in Chapter Two. Incompatibilities of different types are an important aid in understanding the process

of transmitting the prayer-book through a tradition. This study has implications both for evaluating the reliability of textual witnesses in general and particularly for evaluating its family of variant texts as well as for following the process of creation and transmission of the prayer-book until its present familiar form. An important point that arose in this chapter is that no small number of glosses can be identified that have found their way into the prayer-book already at an early stage of its transmission, and proof of that is that a large number of these are found in all the textual witnesses. One of the salient features of the glosses is that they are written in Hebrew, as opposed to the original stratum of the prayer-book that preserves a high register of Arabic and inserts almost no Hebrew words into the wording of instructions. Another important conclusion in this chapter is that most of the incompatibilities identified were found in MS Oxf, and the most common reason for their being created is an attempt to interpret or facilitate understanding of the text. This conclusion supports the hypothesis that was already raised in previous chapters, that the reliability of MS Oxf is lower than that of the parallel text family of the prayer-book found in the Cairo Genizah. The innovation of this chapter is that one may better understand how the textual variant in MS Oxf was created.

Chapter Six deals with the halachic instructions found in the chapter on weekday prayers in the prayer-book, as well as the structure of the prayer-book in general, and particularly the structure of the chapter of weekday prayers. The subjects that this chapter treats are R. Saadia's traditions of *pesika* as compared to other traditions, R. Saadia's sources for his *pesika*, and the way he makes use of them, a hidden polemic within the instructions, *pesikot* which reflect a fundamental viewpoint, the principles behind the structure of the prayer-book, and the structure of the units that comprise it.

Chapter Seven of the paper deals with liturgical variants of the weekday prayers. The chapter compares the versions of prayer in the textual witnesses of R. Saadia's prayer-book with each other and with parallel versions which came from the Cairo Genizah and different textual variants. The topics examined in this chapter are: the originality of the prayer-book liturgy as it appears in its textual witnesses, the relation between MS Oxf and the Cairo Genizah fragments, the relation between R. Saadia's prayer-book versions and variants from other places, the relation between R. Saadia's prayer-book versions and versions that came from the Cairo Genizah. The conclusions that emerge from this chapter are as follows:

**Title:** Development of Advanced Burnup-Thermal Hydraulic Coupling Methods for Monte Carlo Codes
**By:** Dan Kotlyar
**Supervisors**: Prof. Eugene Shwageraus

## ABSTRACT

Monte Carlo neutron transport codes are widely used for the analysis of the existing and future reactor systems due to their capability of simulating complex core geometries. . However, most of the Monte Carlo codes lack the burnup and thermal hydraulic feedbacks required for fuel cycle analysis. Therefore, it is common that the Monte Carlo (MC) analysis is performed using fixed nuclide density and thermal hydraulic fields provided externally. However, both thermal-hydraulic conditions and nuclide densities evolving with time are essential for accurate modeling of advanced reactor designs and analyses of associated fuel cycles.

This thesis investigates the effect of different MC-burnup-thermal hydraulic coupling schemes on the numerical stability and accuracy of coupled simulations. We show that all the existing Monte Carlo burnup codes rely on algorithms for coupling the neutronic and burnup calculations that could potentially be numerically unstable. Hence, such coupling schemes cannot be reliably used for general fuel cycle analyses.

This thesis presents a new incremental step in the direction of fully coupled Monte Carlo calculation with burnup and thermal hydraulic feedbacks. The numerical stability issues are resolved through the use of new implicit stochastic methods. The methods solve the depletion and thermal hydraulic problems simultaneously and use variable relaxation factor to speed up convergence. The methods proposed here are different from those adopted in the existing coupled Monte Carlo codes and represent an original contribution of this thesis. One of the major differences is the approach to evaluate different quantities, such as power and temperature distributions. The existing calculation approach typically uses beginning of time step values (e.g. flux and/or thermal-hydraulic conditions) followed by constant power distribution approximation to obtain end of the time step quantities. In other words, the assumption is that the local power, neutron spectrum, and thermal-hydraulic conditions remain constant during the depletion step, which is clearly not an accurate representation of physical reality. Therefore, this approach is only conditionally stable and could introduce significant errors in the results if the depletion

steps are not sufficiently fine. In our approach, the depletion and thermal hydraulic calculations are performed using the power, thermal hydraulic conditions and spectrum (cross sections), which are averaged over the time step rather than using these quantities at fixed time points (e.g. beginning of time step). These methods were shown to be numerically stable and accurate even for relatively large time steps. In this thesis, we demonstrate that simultaneous convergence on both nuclide density and thermal-hydraulic fields speeds up significantly the coupled Monte Carlo neutron transport calculations, which expected to provide accurate modeling even of realistic, large reactor systems with reasonable computational resources.

**נושא העבודה:**
פיתוח שיטות מתקדמות להצמדת משובי בעירה ותרמו הידראוליקה לקודי מונטה-קרלו
**שם המגיש**: דן קוטליאר
**שם המנחה:** פרופ' יבגני שווגראוס

# תקציר

השימוש בקודי מחשב המבוססים על שיטות מונטה קרלו גדל משמעותית הודות להתקדמות המחשובית, עם דגש על התפתחות היכולות המקביליות, וגם עקב הירידה החדה במחיר המעבדים. יכולתם הייחודית לבצע חישובים של מחזורי דלק חדשניים וגיאומטריות מסובכות ללא הנחות כמקובל בקודים דטרמיניסטיים, הופכת את קודי המונטה-קרלו ליעילים ונחוצים. קודי המונטה קרלו מאופיינים באמינותם הגבוהה בחישובי נייטרונים בכורים הטרוגניים וקבלת תוצאות עם דיוק גבוה. עם זאת, קודי המונטה קרלו אינם כוללים משובים תלויי זמן. כידוע, על מנת לחקור תכנוני ליבה קיימים ורעיונות קונספטואלים חדשים, לא די בחישובי ליבה סטטיים. בחישובי ליבה יש קשר ישיר בין המאפיינים הנייטרונים, כגון קריטיקליות, לבין התפלגות מנות הבעירה והתנאים התרמו-הידראוליים. לדוגמא, שינוי של צפיפויות וטמפרטורות המאט יגרום לשינויים בהתפלגות ההספק בליבה. תופעות פיסיקליות אלו ואחרות מדגישות את הצורך בשילוב משוב המאפשר חישוב הרכב הדלק בליבה כפונקציה של זמן ומשוב תרמו-הידראולי אשר יעדכן ערכים תרמו-פיסיקאליים. משובים אלו ישפרו את הדיוק בחישוב קריטיקליות הליבה, פילוג ההספקים בה ויאפשרו מידול ריאליסטי יותר של ליבת הכור ושל מחזורי הדלק המתלווים אליה.

בתזה זו נתמקד בשיטות הצמדה שונות, בין משובי הבעירה והתרמו-הידראוליקה לבין קודי המונטה קרלו, והשפעותיהם על היציבות הנומרית ודיוק הפיתרון. ראשית, אנו נראה כי שיטות ההצמדה המפורשות שעליהן מבוססים כל קודי המונטה קרלו כיום מועדות לאי-יציבות ולכן שיטות אלו אינן אמינות באנליזה של מחזורי דלק של ליבות הכור.

חשוב להדגיש כי קודי המונטה קרלו הקיימים היום מוצמדים רק למשוב הבעירה. בתזה זו לראשונה, אנו מפתחים ומדגימים את קוד ה-BGCore שמוצמד הן למשוב הבעירה והן למשוב התרמו-הידראולי.שילוב כל המשובים במעטפת של קוד יחיד הינו התקדמות משמעותית לקראת חישובי ליבה ריאליסטיים.

תזה זו מציעה שיטות חדשות להצמדת המשובים עם קוד המונטה קרלו. היציבות הנומרית מושגת ע"י שימוש בשיטות סטוכסטיות משתמעות (implicit) אשר בהגדרה יציבות ללא התנייה. משמע, אורך צעד זמן הבעירה לא משפיע על יציבות הפיתרון. שיטות אלו מבוססות על פיתרון סימולטני של בעיית הבעירה ובעיית מעבר חום, להבדיל מהגישות

המקובלות לפיתרון בעיות אלו באמצעות פתרונות טוריים. התכנסות הפיתרון מובטחת ע"י שימוש באלגוריתם איטרטיבי ופונקציית משקל משתנה. מאפיין ייחודי נוסף בשיטות המוצעות אשר משפיע ישירות על דיוק הפיתרון נגזר מהדרך להעריך פרמטרים שונים, כגון פילוג הספקים וטמפרטורות. באופן כללי, ניתן לפתור את משוואת הטרנספורט של נייטרונים הלא ליניארית, בשיטת הפרדת המשתנים. בשיטה זו סקלת הזמן הרציפה מומרת לנקודות זמן בדידות. כאשר כל הפרמטרים הנחוצים (כגון: שטפים ונתונים תרמו-הידראוליים) בנקודת הבסיס – $n$ ידועים, ניתן לקדם את הפיתרון לנקודה הבאה $n+1$. על מנת לעשות זאת יש להניח כי כל המאפיינים הנ"ל קבועים לכל האינטרוול. במילים אחרות, שיטה זו מניחה כי ערכו של השטף, הפילוג האנרגטי של הנייטרונים ופילוגי הטמפרטורות אינם משתנים באינטרוול זמן זה, דבר אשר באופן גורף אינו מייצג את המציאות. לכן, לא רק שהשיטה המתוארת לעיל אינה יציבה, אלא גם סובלת משגיאות לא זניחות, כאשר גודל צעד הבעירה אינו קטן באופן מספיק. לעומת זאת, בגישה שלנו החישובים התרמו-הידראוליים וחישובי הבעירה נעשים בהסתמך על הספקים, מאפיינים תרמו-הידראוליים וספקטרום ממוצעים לאינטרוול. שיטות אלו הוכחו והודגמו כיציבות ומדויקות אפילו לצעדי בעירה ייחסית ארוכים. אנו מראים, כי הגישה הייחודית המתבססת על פיתרון סימולטני של בעיית הבעירה ובעיית מעבר חום מאיצה את התכנסות הפיתרון. הניתוח המעמיק שנעשה בתזה זו הראה כי באמצעות שיטות אלו ניתן לעשות חישובים תלת מימדיים של ליבות כור בצורה מדויקת ויציבה, תוך צמצום משמעותי במשאבי מחשוב.

**Community variables (community perceptions and type of community) as coping resources among adolescents living under rockets fire: A salutogenic- ecological approach.**

By: **Daniella Peled**

Supervised by: Prof. Shifra Sagy

**Abstract**: This study examined community perception as a coping resource among youth living in areas in the south of Israel that were exposed to Qassam rocket fire for several years.

The conceptual framework of the study combines two approaches - the salutogenic approach (Antonovsky, 1986) and the ecological approach (Bronfenbrenner, 1977). The salutogenic model defines health using a holistic approach, and suggests not only asking about risk factors, but also studying health-promoting factors (Antonovsky, 1987). One of the basic ideas of the salutogenic model is that life itself is a stress situation. ‘ enseof coherence’ (SOC) is a central concept in the salutogenic model explaining the movement towards health. Thus, when facing a stressor, people with strong sense of coherence will be motivated to cope (meaningfulness); will believe that the challenge is understandable (comprehensibility) and will believe that they have resources for coping (manageability). Thus, the salutogenic approach provides us with an important lens through which we can understand what distinguishes youth who show resilience from those who do not show resilience when the entire community is under stress.

In this study, the salutogec c approach is integrated Bronfenbrenner’s (1979) ecological model to provide a unique conceptual framework for analyzing the structures and relationships involved in the psychological consequences of a continuously stressful situation on youth. According to Bronfenbrenner, the environment influences the development and behavior of the individual. Thus, the community, as the environment, is important for understanding coping in stress situations. Our aim was to understand the subjective experiences and perceptions of their community by adolescents, and to examine the relationship between these perceptions and emotional reactions to stress.

In this study we attempted to propose a new tool to measure adolescent community perception, consisting of a combination of two measures: “sense of community” (Davidson & Cotter, 1986), and “community sense ת coherence” (Braun-Lewensohn & Sagy, 2011b). This new concept represents feelings of adolescents towards their community. The building of this new measure was an attempt to address the difficulty reported in the literature (Obst et al, 2002; Puddifoot, 1995; Tartaglia, 2006; Long & Perkins, 2003), regarding the measurement of sense of community and particularly this sense among adolescents.

However, at an early stage of the research we conducted factor analysis that indicated that the items of the two measures do not create a single factor and the reliability of the new measure was low. Moreover, because the statistical analysis used to examine the hypotheses resulted in similar findings in the broad index and in the narrow index, we decided to test the hypotheses using the original and reliable measure of sense of community as representing the community perception of the adolescent.

Data was gathered during 2007-2009 from 284 Israeli adolescents living in southern Israel, who were exposed to Qassam rocket fire for several years. In addition, in order to get a deeper and more comprehensive understanding of the situation in the region at the time our study was conducted, interviews were conducted with key persons working with youth in Sderot and in the kibbutzim along the border of the Gaza strip in order to help us better understand the communities' profiles, and help expand our understanding of what community is for teenagers living in ongoing stress under rocket fire. The qualitative research question asks how youth from Sderot and kibbutzim in the border area are perceived by adults working with youth in terms of: characteristics, needs, and contact with the state and its institutions, and asks "what is the role of adults, in light of the needs and the special stressful situation in the region"?

The two main goals of this study were: The first goal was to examine whether 'type of community' modera. the relationship between community perception and emotional reactions to stress. Specifically, we hypothesized that adolescents who live in rural communities, and have a stronger sense of community will express moderate emotional reactions to stress and higher hope, while among youth from the city of Sderot the relationship between sense of community and emotional reactions to stress will be the weakest (Dekel & Nuttman-Shwartz, 2009). The second goal of the study was to deepen our understanding of the concept of sense of community as a coping resource among youth living in areas exposed to ongoing stress for several years, for which we used combined qualitative and quantitative analysis.

In addition, we analyzed the differences in sense of community according to socio-demographic variables: age, gender, parents' education level and type of community. We measured exposure to rocket fire and the differences in the coping resource of sense of community explaining stress reactions (state anger, state anxiety, psychological distress and hope) in the different types of communities.

We found sense of community to be a significant factor in explaining some of the stress reactions among adolescents living under prolonged stress situations. However, not all of our hypotheses were supported and the differentiation between types of community appears to be a significant factor in understanding our results, with respect to the period in which the research was conducted. Actually, community type (city versus kibbutz) distinguishes sense of community of adolescents as a potential resource as well as their sense of hope as an outcome. Residents of the city of Sderot presented stronger sense of community and higher levels of hope compared to

adolescents residents of kibbutzim. These findings reinforce the salutogenic-ecological approach presented in this study, and indicate that community is one of the ecological environments which influence individual coping with chronic stressful situations. It seems that exploring adolescents' sense of community can help to clarify the resilience of the youth as well as the community as a whole.

The importance of this study is that it is a field study, conducted in the midst of a stressful situation of war and rockets attacks. Further study is needed to examine the concept of community perceptions among youth from different backgrounds in terms of their type of community, population, and local history of coping with political violence. It seems that the model we have proposed may contribute to understanding the complex processes associated with salutogenic community, and may assist in developing preventive educational programs dealing with crisis situations for teenagers exposed to stress situations. In addition, this model could contribute to the development of a tool to measure community perceptions of adolescents, with a focus on the inner world and concepts that are meaningful to youth.

נושא העבודה: **מאפיינים קהילתיים (תפיסת הקהילה וסוג הקהילה) כמשאבי התמודדות בקרב בני נוער במצב לחץ מתמשך של ירי טילי קסאם בנגב: גישה סלוטוגנית- אקולוגית.**

שם המגיש/ה: **דניאלה פלד**

שם המנחה/ים: פרופ' שפרה שגיא

תקציר:

המחקר הנוכחי בחן את הקשר בין תפיסת הקהילה לבין תגובות רגשיות ללחץ מתמשך בקרב בני נוער המתגוררים בקהילות בדרום הארץ שהיו חשופות לירי טילי קסאמים במשך שנים אחדות.

המסגרת המושגית של המחקר משלבת שתי גישות – הגישה **הסלוטוגנית** לחקר לחץ (Antonovsky,1986) והגישה **האקולוגית** לחקר התפתחות הילד (Bronfenbrenner, 1977). הגישה הסלוטוגנית מחפשת אחר כוחות ומשאבים התורמים לבריאות ולרווחה, כלומר – לעמידות או לחסינות מול גורמי לחץ. הגישה האקולוגית מפנה את המחקר לחיפוש משאבים בסביבות הילד והמתבגר בהבנת התפתחותו.

מחקרים רבים בשנים האחרונות מתייחסים למצבם הנפשי והרגשי של בני נוער החשופים ללחץ על רקע פוליטי, כדוגמת פיגועי טרור, ירי טילים ומלחמות. מחקרים מצביעים על גורמים שונים המתווכים וממתנים, את התגובות הרגשיות ללחץ של בני נוער ויכולים לתרום באופן משמעותי למניעה של תוצאות פתולוגיות למרות החשיפה לגורמי לחץ כגון אלימות פוליטית.

בהתבסס על גישות אלה מחקר זה בחן את **תפיסת הקהילה של המתבגר** כמשאב התמודדות במצב הלחץ. במחקר זה ניסינו להציע כלי מחקרי חדש לבחינת תפיסת הקהילה של מתבגרים, המורכב מצירוף של שני מדדים: של תחושת קהילה (Davidson & Cotter, 1986), ותחושת קוהרנטיות קהילתית (שגיא, 1998) של **תפיסת הקהילה של המתבגר- הממ"ש,** שכולל בתוכו מימדים נוספים של תפיסת הקהילה של המתבגר: **ה**שפעה, **מ**שמעות, **מ**ובנות ו**ש**ייכות לחיי הקהילה. הצורך בבנית מדד כזה עלה בניסיון לתת מענה לקושי שמדווח גם בספרות המחקרית (Obst et al, 2002 ;Puddifoot ,1995 ;Tartaglia ,2006; Long & Perkins ,2003), בנושא מדידת תחושת הקהילה בכלל ובפרט בקרב מתבגרים. במחקרים שבדקו את תחושת הקוהרנטיות בגיל ההתבגרות נמצא, שתחושת קוהרנטיות גבוהה בולטת במהלך תקופה זו, המאופיינת בשינויים רבים פנימיים וחיצוניים (Bauminger, Finzi-Dotan, Chason & Har-even, 2008). תחושת קוהרנטיות גבוהה עשויה לסייע למתבגרים לתפוס משימות התפתחותיות כמאתגרות ובעלות משמעות ולעודד דרכים יעילות להתמודד עמן (Antonovsky & Sagy, 1986).

קהילה היא אחד המעגלים האקולוגיים המשפיעים על התמודדות הפרט עם מצבי לחץ (Ungar, 2005) ממצאי המחקרים הבודקים את הקשר בין אפיוני מקום המגורים ורווחה נפשית של בני נוער אינם אחידים. מספר מחקרים שנערכו בישראל מצאו שהמגורים בקהילה כפרית/קיבוצית קשור לבריאות נפשית טובה יותר לעומת מגורים ביישוב עירוני (Benyamini, Fuchs, Shapira, Noviko, WalterGinzburg, & Modan, 2004). הקהילה נמצאה גם כתורמת תרומה חשובה בהקשר של הכנה לקראת התמודדות עם איום הטרור העתידי. הקהילה יכולה לגייס משאבים ולסייע לתכנן פעילות עתידית אשר יכול להפחיתה את החששות/ פחדים של אנשים (Maguen et al., 2008).

המחקר הנוכחי משלב את הפרט ואת הקהילה בבדיקת ההסתגלות ללחץ. בסיס המחקר נעוץ בגישה האינטגרטיבית והאינטראקציונית, הרואה בתגובות הרגשיות למצב הלחץ תהליך קהילתי ותהליך פרטני של תפיסת הפרט את הקהילה שלו.

המחקר הנוכחי בחן את **התגובות הרגשיות** בקרב מתבגרים שנחשפו לירי טילי קאסם במשך תקופת זמן ממושכת. המחקר המוצג מתייחס לשלושה מדדים המקובלים בספרות המחקרית כאינדיקטורים ללחץ פסיכולוגי: מצוקה פסיכולוגית, חרדה מצבית וכעס מצבי, ובוחן את רמת התגובות של המתבגרים במדדים אלו. משתנה נוסף שבדקנו בהתייחס לגישה הסלוטוגנית הוא רמת התקווה כתגובה ללחץ. Staats (1989), מגדירה תקווה כציפייה הקוגניטיבית לגבי ההסתברות להתרחשות של אירועים עתידיים וככוללת רגשות חיוביים. ההנחה היא כי משתנים סביבתיים חברתיים עשויים להשפיע על רמת התקווה של היחיד (Tridanis, 1995). מספר מחקרים הראו כי בני נוער שדיווחו על רמות גבוהות יותר של תקווה דיווחו על שביעות רצון גבוהה יותר מהחיים בכלל (Seginer, 2008)

בספרות המחקרית מתוארים מספר גורמים סוציו-דמוגרפיים כגון גיל, מגדר ורמה סוציו-אקונומית כמשתנים בעלי תרומה דיפרנציאלית לתגובות רגשיות בקרב מתבגרים במצב לחץ. משתנים סוציו-דמוגרפיים אלו (סוג הקהילה, גיל, מגדר ומצב סוציו-אקונומי) נבדקו במחקר הנוכחי. כמו כן נבחנו ההבדלים בתחושת הקהילה בהתאם למשתנים הסוציודמוגראפיים (גיל, מגדר, השכלת הורים), סוג הקהילה אליה משתייכים המתבגרים. בנוסף, נבחן המשתנה המצבי של חשיפה ומשאב ההתמודדות של תחושת קהילה בהסבר תגובות הלחץ (כעס, חרדה, מצוקה פסיכולוגית ותקווה) בסוגי הקהילות השונות.

**הרקע למחקר** הנו המציאות בה חיים שנים רבות תושבי יישובים סביב עוטף עזה בדרום, עקב ירי טילים מתמשך מרצועת עזה. המציאות הישראלית חושפת את אזרחיה, ובכללם ילדים ובני נוער, למצבי לחץ כרוניים ואקוטיים ומאלצת התמודדות עם מצבים אלה בחיי היום יום (Braun-Lewensohn et al., 2009; Laufer, Solomon & Levine, 2010; Pat-Horenczyk, Doppelt & Schiff, 2007; Sagi-Schwartz, 2008; Sagy, 2002, 2005; Sagy & Braun-Lewensohn, 2009; Zeidner, 2005).

הנתונים במחקר נאספו בין השנים 2007-2009 מ-284 מתבגרים המתגוררים ביישובי הדרום, אשר היו חשופים למצב הלחץ של נפילת טילי הקאסם.

בנוסף, על מנת לקבל תמונה יותר כוללת של המתרחש באיזור, ולהבין את ההוויה של המקום על מנת שנוכל לתאר יותר את פרופיל הקהילות באיזור נערכו ראיונות עומק עם עשרה בעלי תפקידים בקהילה בשיטה איכותנית. זאת, במטרה שתיאורים אלו יעשירו את הידע הקיים בתחום, ויסייעו בהרחבת ההבנה מהי קהילה מיטיבה עבור בני נוער במצב לחץ, ויאפשרו לאנשי מקצוע ולגופים מטפלים להעזר ולהערך בהתאם לידע זה.

שאלות המחקר האיכותנית מנסות לענות על השאלות 1. כיצד נתפסים בני הנוער בשדרות ובקיבוצים: מאפיינים, צרכים וקשר עם המדינה ומוסדותיה, ע"י מבוגרים בתפקידים ציבוריים 2. מהו תפקידם של המבוגרים על רקע הצרכים והמצב הביטחוני המיוחד באיזור?

שתי מטרות מרכזיות בעבודה:

1. בחינת הקשר בין תפיסת הקהילה ובין תגובות רגשיות של בני נוער בהתאם לסוג הקהילה אליה משתייכים המתבגרים- יישובים בעלי אופי כפרי ליישוב עירוני: תפיסת הקהילה כגורם מתווך בין מצב הלחץ לתגובות רגשיות.
2. בחינת התפיסה של "קהילה מיטיבית" עבור בני נוער המתגוררים בקהילות הנתונות במצב לחץ מתמשך של ירי קסאמים. שילוב ניתוח כמותי ואכותני להבנה מעמיקה של תפיסת ה"קהילה המיטיבה" עבור בני נוער.

באופן מפורט יותר, היו חמשת השערות המחקר: ב**השערה הראשונה** שערנו כי ימצאו הבדלים בתפיסת הקהילה בהתאם למשתנים הסוציו-דמוגרפיים וסוג הקהילה שהמתבגרים משתייכים אליה. בנות תדווחנה על תפיסת קהילה חזקה יותר מאשר בנים. מתבגרים צעירים ידווחו על תפיסת קהילה חזקה יותר מאשר מתבגרים השייכים לקבוצת הגיל הבוגרת יותר.. מתבגרים ממצב סוציו-אקונומי גבוה ידווחו על תפיסת קהילה חלשה יותר לעומת מתבגרים ממצב סוציו-אקונומי נמוך. מתבגרים המתגוררים ביישובים בעלי אופי כפרי-קהילתי ידווחו על תפיסת קהילה חזקה יותר ממתבגרים המתגוררים בעיר. .

ב**השערה השנייה** שערנו כי יימצאו הבדלים בתגובות הרגשיות למצב הלחץ, בהתאם למשתנים הסוציו-דמוגרפיים וסוג הקהילה שהמתבגרים משתייכים אליה. הבנות תדווחנה על תגובות מצוקה פסיכולוגית ורמות חרדה גבוהות ורמת תקווה נמוכה יותר, ואילו הבנים ידווחו על רמת כעס גבוהה יותר.. המתבגרים הצעירים ידווחו על תגובות מצוקה פסיכולוגית, חרדת מצב וכעס גבוהות יותר ועל רמת תקווה נמוכה יותר לעומת המתבגרים הבוגרים. מתבגרים ממצב סוציו-אקונומי נמוך ידווחו על תגובות מצוקה פסיכולוגית, רמת חרדה וכעס גבוהות יותר ופחות תקווה לעומת המתבגרים ממצב הסוציו-אקונומי הגבוה. מתבגרים המתגוררים בעיר ידווחו על תגובות מצוקה פסיכולוגית, רמת חרדה ורמת כעס גבוהים יותר ורמת תקווה נמוכה יותר ממתבגרים המתגוררים ביישובים בעלי אופי כפרי.

ב**השערה השלישית** שערנו כי ימצאו הבדלים במשתנה המצבי – חשיפה לנפילות טילים, בהתאם למשתנים הסוציו- דמוגרפיים וסוג הקהילה שהמתבגרים משתייכים אליה. לא יימצאו הבדלים ברמת החשיפה לנפילות טילים בהתאם למשתנים הסוציו-דמוגרפיים של גיל מגדר ורמה סוציו-אקונומית. יימצאו הבדלים ברמת החשיפה בהתאם לסוג היישוב. כלומר – מתבגרים המתגוררים ביישוב עירוני (שדרות) ידווחו על רמת חשיפה גבוהה יותר בהשוואה למתבגרים המתגוררים ביישובים בעלי אופי כפרי.

ב**השערה הרביעית** שערנו כי תפיסת הקהילה תהיה גורם המתווך תגובות רגשיות ללחץ. מתבגרים המגלים תפיסת קהילה חזקה יותר, על אף חשיפה לנפילות טילים, תגובותיהם הרגשיות ללחץ תהיינה נמוכות יותר בהשוואה למתבגרים שתפיסת הקהילה שלהם חלשה יותר.

ב**השערה החמישית** שערנו כי סוג הקהילה יהווה גורם הממתן את הקשר בין תפיסת הקהילה והתגובות הרגשיות ללחץ. מתבגרים המתגוררים ביישובים בעלי אופי כפרי-קהילתי (קיבוצים ומושבים), ככל שתפיסת הקהילה תהיה חזקה יותר כך תגובות הלחץ תהיינה נמוכות יותר והתקווה גבוהה יותר. לעומת זאת, בקרב מתבגרי שדרות הקשר בין תפיסת הקהילה ותגובות הלחץ יהיה חלש יותר. המחקר הנוכחי משלב את הפרט ואת הקהילה בבדיקת ההסתגלות ללחץ. בסיס המחקר נעוץ בגישה האינטגרטיבית והאינטראקציונית, הרואה

בתגובות הרגשיות למצב הלחץ תהליך קהילתי ותהליך פרטני של תפיסת הפרט את הקהילה שלו. יחד עם זאת, בשלב ראשוני של המחקר נערך ניתוח גורמים שהצביע על כך שהפריטים של שני המדדים אינם יוצרים גורם אחד והכלי שנוצר הוא בעל מהימנות נמוכה. יתרה מכך, מכיון שהניתוחים הסטטיסטיים שבחנו את ההשערות הביאו לממצאים דומים הן במדד הרחב יותר והן במדד המצומצם, החלטנו, לבחון את ההשערות באמצעות הכלי המקורי והמהימן של תחושת קהילה כמייצג את תפיסת הקהילה של המתבגר.

תפיסת הקהילה לא נמצאה כמתווכת את הקשר בין המשתנים הבלתי תלויים (חשיפה ומשתנים סוציו-דמוגראפיים) למשתנים התלויים (תגובות רגשיות ללחץ), אולם, כן נמצאה כמובהקת בהסבר המשתנים המצביים של חרדה מצבית וכעס מצבי. מצאנו שתפיסת הקהילה היא גורם משמעותי בהבנת ההבדלים בתגובות הרגשיות ללחץ בקרב מתבגרים החיים תחת מצבי לחץ ממושכים. עם זאת, לא כל ההשערות שלנו נתמכו ע״י הנתונים וההבדל בין סוגי הקהילות עשוי להיות גורם משמעותי בהבנת התוצאות שלנו. למעשה, סוג הקהילה (עיר לעומת קיבוץ) נמצא כמבחין בתפיסת הקהילה של מתבגרים, וברמת התקווה. מתבגרים תושבי העיר שדרות הציגו תפיסת קהילה חזקה יותר ורמות גבוהות יותר של תקווה. וכן, נמצא שתחושת הקהילה הסבירה באופן שונה את תגובת המצוקה הפסיכולוגית בין השנים השונות שבהן נערך המחקר.

הממצאים האיכותניים מוסיפים מידע על הרקע של הקהילות; הממצאים מוצגים על פי שלוש תמות/קטגוריות מרכזיות, כפי שעלו מתוך הראיונות: 1. מאפייני הנוער בכל אחת מהקהילות באופן כללי ובהתייחס לצרכים ולתחושות שבני הנוער מעלים בהקשר של מצב הלחץ והקהילה מבחינת זווית ההסתכלות של המבוגרים; 2. התפקיד והמקום של המבוגרים בעלי התפקידים ביחס לבני הנוער בהקשר של מצב הלחץ הקהילתי; 3. מערכת היחסים בין הנוער והמדינה. תפיסת הקהילה של בני הנוער, בעיקר בהיבטים הרגשיים של הצרכים והתחושות שלהם, מתפתחת ומתרחשת על רקע הלחץ המתמשך והתגובות הרגשיות שמתעוררות לנוכח המצב. תגובות אלה עשויות להשפיע בהמשך על תפקודם בתוך הקהילה כאזרחים בוגרים. הממצאים האיכותניים אפשרו העלאת תמות נוספות, שלא עלו מהשאלונים, ובכך הרחיבו את היריעה המחקרית בנושא. הממצאים מחזקים את הגישה הסלוטוגנית-אקולוגית שהוצגה במחקר זה, ומצביעים על כך שהקהילה היא אחת מהסביבות האקולוגיות המשפיעות על הפרט בהתמודדות עם מצבי לחץ כרוניים.

בדיון מועלים הסברים אפשריים לממצאים תוך התייחסות להבדלים בין סוגי הקהילות- שדרות (עיר) וקיבוצי עוטף עזה, בהתייחס לתקופה בה נערך המחקר, ומתוך ניסיון לגזור השלכות מחקריות ומעשיות אפשריות. חשיבותו של מחקר זה היא בהיותו מחקר שדה שנערך בעיצומו של מצב מלחיץ של מלחמה והתקפות טילים קשות. מחקרים נוספים צריכים לבחון את תפיסת הקהילה של בני נוער מרקעים שונים מבחינת סוגי היישובים, אוכלוסייתם, ״ההיסטוריה״ שלהם, בהתמודדות עם אלימות פוליטית. .נראה שהמודל שהצענו, עשוי לתרום להבנת מכלול תהליכים הקשורים לקהילה סלוטוגנית, בדגש על חוסן וסלוטוגניות של היחיד והקהילה מתוך אוריינטציה של מיטביות ועשוי לסייע בפיתוח תוכניות חינוכיות מניעתיות להתמודדות עם מצבי משבר עבור בני נוער הנתונים במצבי לחץ. כך גם, בפיתוח כלי למדידת תפיסת קהילה המכוון לעולם התוכן וההמשגות הרלבנטיות לבני נוער.

**Name of the thesis:** Self, stress, and schizophrenia

**By:** Dafna Israel Weinberg

**Advisor:** Golan Shahar Ph.D.

*Abstract*

*The present study examined the role of four self-concept aspects -- self-esteem level/instability, self-concept clarity, and the perception of the self as ill -- in schizophrenia-spectrum disorders. Eighty nine outpatients were assessed at baseline, and six days subsequently, regarding these self-concept aspects, symptoms, stress, social functioning, and quality of life. Six weeks later, participants were again assessed using the baseline battery excluding the self-esteem instability measure. Self-esteem level/instability and self-concept clarity interacted with various stress measures to predict different outcomes. Self-concept clarity was shown to include elements of both risk and resilience. Depressive symptoms predicted a decrease in self-esteem and an increase in the perception of the self as ill. Findings highlight the centrality of the self-concept in schizophrenia.*

*Key words: Schizophrenia, self-concept, self-esteem level, self-esteem stability, self-concept clarity, self-as ill, depression, social functioning, quality of life.*

**נושא העבודה:** תפיסת העצמי, לחץ וסכיזופרניה

**שם המגיש:** דפנה ישראל וינברג

**שם המנחה:** פרופ' גולן שחר


*תקציר*

מטרתו שלה המחקר הנוכחי הייתה לבחון את תפקידם של ארבעה אספקטים של מושג העצמי: רמתה/אי יציבותה של ההערכה העצמית, בהירות מושג העצמי ותפיסה של העצמי כ'חולה', בסכיזופרניה. שמונים ותשעה משתתפים אשר מטופלים במרפאת החוץ של בי"ח שלוותה נמדדו בתחילת המחקר באשר לארבעת האספקטים הללו של מושג העצמי, רמת סימפטומים של סכיזופרניה, דיכאון, לחץ, תפקוד חברתי ואיכות חיים. שישה שבועות מאוחר יותר, הנבדקים עברו מדידה נוספת של אותם המדדים פרט למדד אי היציבות של הערכה עצמית. רמתה/אי יציבותה של ההערכה העצמית ובהירות מושג העצמי ניבאו מדדי תוצאה שונים דרך אינטראקציה עם מדדי הלחץ השונים. נמצא שבהירות מושג העצמי כוללת בתוכה אלמנטים של סיכון אך גם של חוזק. סימפטומים של דיכאון נבאו ירידה ברמת הערכה עצמית ועליה בתפיסה של העצמי כ- 'חולה'. ממצאי המחקר מצביעים על חשיבותו הרבה של מושג העצמי בסכיזופרניה.



*<u>מילות מפתח</u>: סכיזופרניה, מושג העצמי, רמת הערכה עצמית, יציבות הערכה עצמית, בהירות מושג העצמי, תפיסת העצמי כחולה, דיכאון, תפקוד חברתי, איכות חיים.*

# אורתוגרפיה הברתית ותרבות הדבור בקרב בוגרים דוברי עברית ככלי מקצועי

**מאת דפנה כהן בן שאול**

**בהנחיית פרופ' ישי טובין**

מחקר זה עוסק בהשפעת האורתוגרפיה (השפה הכתובה) על הדבור ומתמקד בהשפעת השפה העברית הכתובה על הפקת הדבור. בעברית הישראלית שהוחייתה כשפה מדוברת בשלהי המאה ה19 מכתבי הקודש והמסורת, יכולה השפעה זו להימצא ייחודית ובעלת משקל.

בשנים האחרונות עולה וגובר העניין בבדיקת השפעת האורתוגרפיה על תיהלוך השפה המדוברת, גישה שהנה הופכית לגישה הבלשנית המסורתית המתעדת את התפתחות האורתוגרפיה מן השפה המדוברת. בין הגורמים המאיצים את העניין בהשפעת האורתוגרפיה על הדבור היא תפוצתה הגוברת של האוריינות ויתרה מזאת, השימוש העולה וגובר באמצעי התקשורת האלקטרוניים, כמו האינטרנט והטלפון הנייד. עניין זה הוליד מחקרים רבים העוסקים בקשר הדו כווני שבין השפה הכתובה והמדוברת.

לאורך כל ההיסטוריה, השפה העברית הכתובה התאפיינה ב"אורתוגרפיה עמוקה" הנובעת ממערכת אורתוגראפית עיצורית-הברתית, שבבסיסה מערכת שורשים עיצוריים, וייצוג חלקי בלבד של התנועות ע"י אותיות אהו"י. העומק האורתוגרפי, הנובע בעיקרו מהעדר ייצוג התנועות, הוליד תמורות שונות במהלך ההיסטוריה זאת עקב המתח והפער שבין השפה המדוברת והכתובה. בניסיונות השונים למלא פער זה בולטת שיטת הניקוד הטברייני - סימון אנכי שנוסף על מנת לשמר את צלילי השפה העברית הקדומה - שיטה אשר נשתמרה והנה בשימוש עד עצם היום הזה.

מאידך, שיטת הניקוד המורכבת אשר היוותה מרכיב מרכזי בהחייאת השפה העברית, הושמטה מהשימוש היום-יומי בקרב ילדי הארץ למעט בספרי קודש, בספרי שירה ובספרות ילדים. בכך חזרה השפה הכתובה לאפיונה המקורי כאורתוגרפיה עיצורית-הברתית נעדרת ייצוג עקבי של תנועות. ניתן לשער כי מהלך זה נבע מהנטייה של משתמשי השפה לפעול עפ"י הכלל של "תקשורת מרבית במאמץ מינימאלי" (“minimal effort to achieve maximal communication” Tobin 1990a, 1990b,1997) היות ומערכת הניקוד המורכבת והעמוסה נמצאה לא יעילה ואף מיותרת. וכך, משהשפה הוחייתה הושמטה שיטת הניקוד מהשימוש השוטף לטובת האורתוגרפיה העיצורית-הברתית.

במחקר זה אני מבקשת לטעון שהאורתוגרפיה העיצורית-הברתית, אשר מבחינה היסטורית מבוססת על מערכת מורפולוגית עשירה של שורשים, והנעדרת ייצוג עקבי של תנועות, משפיעה על הפקת הדבור. הדבר מוצא את ביטויו בדגש על עיצורים והפחתת משכי התנועות במבע. דבר זה מתייחס באופן מיוחד לאוריינים ישראלים, דוברי העברית הישראלית כשפת אם, כ"שפה אופפת כל" (אורנן 2009) המשמשת בכל צרכי הדבור, הקריאה והכתיבה. אני אף מניחה שאין הדבר כולל את כלל המשתמשים בארץ ובתפוצות אשר עבורם אין השפה מהווה שפת אם ו/או נמצאת בשימוש יומיומי. טענתי נסמכת בין היתר על מחקרים פסיכולינגוויסטיים שנעשו בעשורים האחרונים ובדקו ישראלים אוריינים, מחקרים שמצאו אפקט קדימות בייצוג ובזמינות של עיצורים על פני תנועות (Katz & Frost 1992, Frost, 1995, 1998, 2006).

לאור ההנחות והממצאים הנ"ל ערכתי מחקר חלוץ שמטרתו לבדוק את ההשערה כי לאורתוגרפיה ההברתית של העברית הישראלית השפעה על הפקת הדבור. המחקר התמקד בבוגרים דוברי עברית ככלי מקצועי. אוכלוסיה זו נבחרה משום השימוש היומיומי שלה בשפה הכתובה כגירוי מרכזי בעיסוקם המקצועי כדוברים, אפיון המהווה את המשתנה הבלתי תלוי במחקר זה.

שערתי כי הקדימות העיצורית של האורתוגרפיה ההברתית בעברית הישראלית משפיעה על הדבור, בהגייה בה ניתן יתר דגש על עיצורים וזאת על חשבון הפחתת משכי התנועות. לאור תוצאות מחקר החלוץ אשר תמכו בהנחה זו, ערכתי את המחקר המקיף: 8 בוגרים דוברי עברית ישראלית ככלי מקצועי, בני 20-55 הוקלטו בקריאת חומר מבחן שחובר על ידי בהתבסס על לקחי מחקר החלוץ. חומר הקריאה כלל מילים ומשפטים שהוצגו במספר אופני כתיבה: אורתוגרפיה הברתית - ללא ייצוג התנועות; כתיב מנוקד; כתיב מלא; וכן -HEBRISH (עברית הכתובה באותיות לטיניות - כתיב המאפשר כתיבה פונמית הנותנת ייצוג מלא של כל העצורים והתנועות). על מנת להפחית את השפעת הסריקה במהלך הקריאה ומאידך לתת ביטוי להשפעת התבניות האורתוגרפיות המאוחסנות בזיכרון, בחרתי מילים אשר תפוצתן גבוהה בשימוש היומיומי ומכאן שקריאתן מהירה ואוטומטית. ניתוח הספקטרוגרמות של החומר המוקלט, שהתבסס על השוואת החלק היחסי של משכי התנועות באופני הכתיבה השונים, הראה כי ישנו הבדל משמעותי סטטיסטית ביחסי עיצור תנועה בין האורתוגרפיה ההברתית לבין האורתוגרפיות בעלות ייצוג נראה של התנועות באותם מבעים. יתרה מזאת, השוואת הכתיב העברי ל HEBRISH מראה כי ככל שגדל ייצוג התנועות בכתיב העברי, קטֶן הפער בין אופני הכתיבה. בעקבות מחקרים עדכניים, אשר מצאו השפעה של האורתוגרפיה על הפקת הדבור (מחקרים שהתבססו על מדידת מהירויות תגובה בקריאה קולית וזיקתה לדבור ספונטני), בדקתי האם בניתוח הדבור הספונטני של הנבדקים יימצאו השפעות דומות של האורתוגרפיה על ההגייה כמו אלה שנמצאו במבחן הקריאה המבוקר. בסיומו של תהליך הקריאה שאלתי את הנבדקים שאלה זהה עליה השיבו בדבור חופשי. השוויתי בדיבור החופשי

בין היגוי הברות מוטעמות מסוג CVC שהן בעלות ייצוג תנועה בכתיבה המקובלת לכאלו שנעדרות ייצוג תנועה. התוצאות אוששו את ממצאי המבחן המבוקר כאשר נמצא הבדל מובהק בממוצעי אורך התנועה בין הברות בעלות ייצוג ויזואלי של התנועה לבין אלה ההברתיות. ממצאים אלה וכלל ממצאי המחקר מראים כי האורתוגרפיה העיצורית-הברתית של השפה העברית משפיעה על יחסי משכי תנועה/עיצור בהגייתם של דוברים אוריינים ילידי הארץ.

ממצאי המחקר תומכים בממצאי מחקרים פסיכולינגוויסטיים המתייחסים לתבניות האורתוגרפיה העיצורית-הברתית והשפעתם על תיהלוך הקריאה והדבור (Frost 1995, 2006) . זאת ועוד, מחקר זה מרחיב ממצאים אלה לתחום ההגייה בהפקת הדבור. הממצאים מעידים כי בקריאה אוטומטית (מונחית ע"י תבניות בזיכרון) של השפה העברית ההברתית, בהעדר ייצוג עקבי של התנועות, הפקת הדבור של אורייניים ילידי הארץ מאופיינת בהדגשת העיצורים מחד ובקיצור התנועות מאידך.

שיטת המחקר הנוכחית אשר שימשה לבדיקת השערת המחקר, והמתבססת על יחס משך עיצור/תנועה בהפקת הדבור, פותחת צוהר לבדיקת השפעת האורתוגרפיה על אפיוני הגיה שונים כגון משך, עוצמה וגובה טון. כמו כן, אופן ניתוח הפער בין השפה הכתובה והמדוברת יכול לסייע לבחינת השפעות האורתוגרפיה על הדבור בשפות אחרות ובאופן מיוחד, בשפות בעלות אורתוגרפיה הברתית שהן לוגו-גראפיות (למשל יפנית או קוריאנית). גישה זו יכולה גם להעשיר תוכניות שיקום של אנשים עם בעיות היגוי, שטף, בעיות הכרוכות בהפקת קול, וכן עשויה לתרום לפיתוח מיומנויות בהקשרים אלה. לבסוף, מחקר זה יכול לסייע בבחינת ההשפעה של השפה המדוברת על הכתובה בפרט, כפי שזה בא לידי ביטוי בשפה העברית ע"י הוספת אמות קריאה בכתיבה באמצעי התקשורת האלקטרונים כגון האינטרנט והטלפון הסלולארי. נטייה זו ייתכן ומקורה בשאיפת המשתמשים להפחית את עמימות השפה הכתובה.

# Syllabic Orthography and the Speaking Culture

# of

# Literate, Professional Israeli Hebrew (IH) – Speaking Adults

**By Daphna Cohen Ben Shaul**

**Supervised by Yishai Tobin, PhD**

This study is concerned with how the orthographic characteristics of a given language affect speech. It focuses upon how Israeli Hebrew (IH) orthography affects IH speech. In IH this influence might be particularly strong given that it was revived as a spoken language in the late 19th century out of a written text tradition, having lost most of its currency as a spoken language after the Roman exile of Jews from the land of Israel in the first century A.D.

This relatively recent approach to the relation of orthography to speech reverses the traditional trend which was primarily concerned with how orthography evolves from speech. There is a growing interest in this reversed focus, stemming from the expansion of literacy and more so following the recent expansive use of electronic platforms for communication such as the internet or the cellular phone. This has resulted in a growing body of research concerned with the bi-directional relation between orthography and speech. I hereby maintain that the consonant syllabic nature of Hebrew orthography influences IH speech.

Throughout history Hebrew has had a "deep orthography" stemming from its consonant based morphologic root system, where letters represent consonants with an overall lack of overt vowel signs (except for four consonants that occasionally function linearly as vowel letters - (ALEF, HEI, VAV, YOD /א/ /ה/ /ו/ /י/). Hebrew's consonantal script, where letters often denote a syllable unit, may also be defined as a consonantal- based syllabary. Developments and modifications of written Hebrew over time reflect the tension between spoken and written Hebrew that mostly stems from this lack of vowel

presentation. This has engendered methods to represent these “missing vowels” in order to fill the gap between spoken and written forms of the language.

The most significant development occurred in the middle Ages when spoken Hebrew risked disappearance, leading to the creation of the Tiberian NIKUD – a notation based upon the additional placement of diacritical points vertically to the consonant letters in order to represent vowels. In such manner, the NIKUD was used to preserve earlier features of spoken Hebrew with a more complex orthographic system and has become the dominant system for vocalizing all Jewish varieties of Hebrew to this day.

In IH however, this complex post-biblical system of diacritical marks, present at the beginnings of IH’s revival and easing Israeli Jews’ vocalization of the language, was later discarded (save for its specialized use in religious texts, children's book and poetry), with IH orthography reverting to the ancient Hebrew script characterized by its overall vowel-bare consonant-based syllabary. This was probably due to the tendency of language users to fill in the vowels as means towards “minimal effort to achieve maximal communication” (Tobin 1990a, 1990b,1997), so that once the spoken language was revived, there was no need for a complex and cumbersome system of vertically placed vowel diacritics on a more simple primarily consonantal syllabic orthography.

I argue in this study that IH’s historical and traditional consonant based syllabic orthography, its rich morphological root system along with an overall lack of vowel visualization affects IH speech production. This is found, mostly in respect of a spoken emphasis on consonants and an attendant diminishing of the length of vowel expression within an utterance. This seems to relate in particular to literate Israelis, for whom IH is a native and all engulfing language (Ornan 2009), the primary language used for all their written and spoken needs. I presume this would not be the case for Jewish communities for whom Hebrew is not the primary language. Support for this argument can be found in psycholinguistic research from the past two decades showing, that the mind language-templates of literate Israelis prime consonants over vowel presentations (Katz & Frost 1992, Frost, 1995, 1998, 2006).

In light of these assumptions and findings, I conducted a pilot study based on the hypothesis that IH syllabic orthography (IHS) has effects on speech. I focused my research upon **Literate Professional Voice Users (LPVU**) given that the written text comprises the principal stimulus in their professional speech production, thus distinguishing this group as homogeneous in respect of this study's dependent variable, namely the primarily consonantal syllabic orthography's effect on speech production.

I hypothesized that the primarily consonant-based syllabic nature of IH orthography engenders -- at least for LPVU -- a consonant-emphasized Hebrew diction, diminishing the length of vowel expression within an utterance. Following the encouraging primary results obtained in the pilot study, I conducted a more comprehensive study where I recorded 8 LPVU Israeli native IH speaking adults (teachers, singers, actors) aged 20-55, who were asked to read different orthographic scripts representing the same words and sentences: the common IH syllabic (IHS) orthography with no vowel visualization; IH with vertical diacritical points visualizing vowels (IHD) and reaching full phonemic presentation; IH with linearly added vowel letters approximating full phonemic presentation (IHVL); and HEBRISH script (IH presented in Latin letters enabling full phonemic presentation of all consonants and vowels). In order to reduce the impact of the reading screening process and enhance the effect of stored orthographic templates to approximate free speech, I chose words that are highly frequent in daily speech and whose reading is rapid and automatic. Spectrogram analysis of the recorded material, based upon a comparison of the measured vowel temporal portion within an utterance produced across the different orthographic scripts, shows that there is a significant difference in vowel/consonant ratio between an utterance consisting of visualized vowel letters versus the same utterance having no vowel visualization. Moreover, a comparison of Hebrew written words to their HEBRISH presentation, shows that the more vowel signs are present in the Hebrew orthography of the same specific words, the smaller the difference in vowel/consonant temporal ratio. In a follow-up experiment, based upon recent studies examining latency responses that found the same orthographic effects when reading aloud and in free speech (e.g. Perre et al 2009, Desroches et al 2010), I tested whether the free speech of literate subjects also exhibits

the same effects of orthography on the quality of their free speech as those found in my controlled read-aloud experiment. I asked the 8 LPVU subjects that participated in my previous experiment to freely respond to the same questions. I then compared their articulation of IH CVC (Consonant-Vowel-Consonant) stressed syllables written in established IH orthography with or without vowel representation. The findings replicated those of the controlled reading aloud task, namely showing significantly longer vowel production in syllables with vowel representation than in those lacking vowel representation. These findings, taken together, corroborate my hypothesis that Hebrew's primarily consonant based syllabic orthography, at least in respect of orthographic vowel visualization or lack thereof, affects the diction of IH speakers.

The findings of this study support the findings of psycholinguists in respect to the effects of consonant based Hebrew orthographic mental templates upon speech and reading perception (Frost 1995, 2006). Furthermore, my study expands their findings to include not only speech perception but also speech production. The results obtained indicate that in the automated reading (i.e. template guided) of the established Israeli Hebrew Syllabic script (IHS) with no vowel visualization, the production of speech by highly literate native speakers presents, in terms of the variability of duration in their diction, a vowel-shortened and consonant-emphasized spoken Hebrew.

The additional research methodology used to corroborate the hypothesis, namely its emphasis upon consonant/vowel temporal ratio in speech production, opens inroads into the study of the influence of orthography on the qualitative aspects of diction such as variability of duration, intensity and pitch. Furthermore, the ways, in which the gap between spoken and written forms of IH has been analyzed, can help examine the effects of orthography upon speech in other languages. It would be particularly interesting to examine other syllabic orthographic languages such as those based on logographic syllabary (e.g. Japanese or Korean). Moreover, this approach could also enhance new perspectives on rehabilitation programs in respect of a range of clinical speech pathologies, particularly voice pathologies, various learning disabilities, diction, and fluency, as well as on the development of speech and voice skills.

Finally, this study may be also beneficial for studying the reactive influence of spoken IH on IH's orthographic depth as evidenced in the adding of vowel letters when writing in electronic platforms for communication such as the internet or the cellular phone. This reactive trend may stem from IH users' wish to disambiguate IH orthography.

**Key words:** Israeli Hebrew (IH), Syllabic Orthography, consonantal scrip Literate Professional Voice Users (LPVU),Vowel length, Vowel Duration.

# גנים המתבטאים ייחודית בבלוטה האנדרוגנית בסרטן מסדרת מעשירי הרגליים - זיהוי, קביעת פונקציה, מנגנוני בקרה ואינטראקציות בין-גניות

**שם המחבר:** דר׳ אהד רוזן

**שם המנחה:** פרופ׳ אמיר שגיא

## תקציר

ההתמיינות הזוויגית הזכרית בסרטניים מבוקרת ע"י בלוטה ייחודית וסגולית לזכרים הנקראת הבלוטה האנדרוגנית. בסרטן הנחלים אדום הצבת האוסטרלי (*Cherax quadricarinatus*), זוהתה הבלוטה האנדורגנית ומעורבותה בבקרת מיניות תוארה לאחר שהשתלתה בנקבות צעירות הובילה לכך שמאפיינים זכריים החליפו לחלוטין מופעים נקביים. בסרטן ממין זה, קיימת תופעה טבעית של פלסטיות זוויגית המתבטאת במופע אינטרסקסואלי. על אף שפרטים אינטרסקסואליים הינם נקביים גנטית, הם מתפקדים לחלוטין כזכרים. תופעה זו מיוחסת להימצאותה של הבלוטה האנדרוגנית בפרטים אינטרסקסואליים, בהם היא מונעת התפתחות מערכת המין הנקבית. בעקבות הסרה כירורגית של הבלוטה האנדרוגנית בפרטים אינטרסקסואליים, נצפה היפוך זוויג פיזיולוגי במהלכו התנוונה מערכת המין הזכרית במקביל לשפעולה של השחלה ואיתחולו של תהליך הוויטלוגנזה. באשר לרכיבים הפעילים המתווכים את פעילותה של הבלוטה האנדרוגנית בסרטניים, רק בעשור האחרון של המאה ה-20 זוהה לראשונה הורמון המיוחס לבלוטה האנדרוגנית. עפ"י רצף חומצות האמינו וכן הגדרות מבניות מרחביות, הורמון זה משתייך למשפחת העל של חלבונים דמויי-אינסולין.

לאחרונה זוהה גן המקדד לפפטיד דמוי-אינסולין המבוטא ייחודית בבלוטה האנדרוגנית של *C. quadricarinatus* ואשר נקרא *Cq-IAG*. תפקידו של *Cq-IAG* כמבקר עיקרי של מיניות זכרית נקבע על סמך מבחן של פונקציונאליות גנומית תוך שימוש במודל האינטרסקסואלי. בעקבות השתקה זמנית של הגן *Cq-IAG*, ע"י הזרקת RNA דו-גדילי, נצפו שינויים פיזיולוגיים משמעותיים. פרטים אינטרסקסואליים שעד כה הציגו מופע זכרי, השתנו והציגו סימני היכר נקביים מובהקים החיוניים לשמירה אימהית, כדוגמת היכולת לנשיאת ביצים. יתר על כן, בפרטים המושתקים נמצא ביטוי של הגן הסגולי לוויטלוגנזה שניונית בסרטן זה-ויטלוגנין (*Cq-Vg*) ותוצרו החלבוני, ויטלין, נאגר בביציות ובכך הוביל לגדילתה של השחלה במקביל להתנוונותו של האשך.

לאחר שהודגם כי תהליך ההתמיינות הזוויגית הזכרית ב *C. quadricarinatus* מבוקר ע"י חלבון דמוי-אינסולין הסגולי לבלוטה האנדרוגנית (IAG), נעשה חיפוש אחר פקטורים אחרים הקשורים בפעילותה של הבלוטה האנרוגנית. למרות שעד כה זוהו למעלה מ- 20 תעתיקים המקודדים ל- IAG במיני סרטניים שונים, טרם זוהה תעתיק סגולי לבלוטה האנדרוגנית שאיננו מקדד ל- IAG. במהלך סריקה של ספריית הפחתה של תעתיקים מהבלוטה האנדרוגנית של *C. quadricarinatus*, בה נמצא לראשונה *Cq-IAG*, זוהה התעתיק הראשון המבוטא ייחודית בבלוטה האנדרוגנית בסרטניים ואשר איננו מקדד ל IAG. השימוש במערכת של

ביטויי חלבונים רקומביננטיים הדגים כי גן זה (הנקרא *Cq-MAG*), המבוטא באופן סגולי בבלוטה האנדרוגנית, מקדד לחלבון המעוגן לממברנה ומציג דגם ביטוי בעיקר סביב גרעין התא, כדוגמת מיקומם של חלבוני ER. יתר על כן, נמצא ש- Cq-MAG ו- Cq-IAG הינם בעלי מיקום חופף. זו העדות המדווחת הראשונה המתארת חלבון בעל אסוציאציה סגולית להורמון האנדרוגני דמוי-האינסולין. בהסתמך על יכולתו להתעגן לממברנה, ביטויו הסגולי וכן האסוציאציה עם Cq-IAG, מוצע כי Cq-MAG מעורב בתהליך העיבוד ו/או ההפרשה של הורמון ה- IAG. מחקר זה, הסובב סביב Cq-IAG, מצטרף למחקרים נוספים הקושרים תהליכי התמיינות זוויגית בכלל ממלכת החי בסיגנלים של פקטורים אינסוליניים. אף על פי כן, עד לעבודה זו טרם נמצאו מנגנוני בקרה של ההורמון האנדרוגני דמוי-האינסולין. במחקר הנוכחי זוהה חלבון הקושר פקטור גדילה דמוי-אינסוליני בסרטן *C. quadricarinatus* (הנקרא *Cq-IGFBP*). שימוש בכלים ביואינפורמאטיים הדגים כי בחלבון הסרטני נמצא שימור רצפי בהשוואה למספר חלבונים ממשפחת ה- IGFBP, הן ממינים של חסרי חוליות והן של חולייתנים. שימוש בכלים אימונולוגיים ואנליזת מסות, הדגים כי חלבון רקומביננטי של Cq-IGFBP קושר את חלבון המוצא של ההורמון האנדרוגני, proCq-IAG. בבחינה מעמיקה נמצא כי נוכחותן של חומצות אמינו סגוליות הממוקמות בשרשרת ה- A של Cq-IAG (עמדות 23-38) מספקות לזיהוי *in vitro* של ההורמון ע"י Cq-IGFBP. אינטראקציה זו הינה העדות המדווחת הראשונה למהלך בקרתי אפשרי שבמהלכו ליגנד דמוי אינסולין, הייחודי לזוויג הזכרי, נקשר לחלבון ממשפחת ה- IGFBP. תופעה זו נצפתה עד כה רק בסרטניים.

לתוצאות המובאות במחקר זה תרומה מדעית משמעותית בהקשר של הבהרת תפקידו של הפקטור דמוי-האינסולין וכן פפטידים הקשורים אליו בבקרתם של תהליכי התמיינות זוויגית בסרטניים. יתר על כן, התוצאות מספקות גם הצצה ראשונית להתפתחותם המוקדמת של חלבונים ממשפחת העל של דמויי-האינסולין בהקשר של התמיינות זוויגית, כפי שהודגם על ידי הפפטיד בעל האופי האנדרוגני דמוי-האינסולין בקבוצת הסרטניים, שהיא, אבולוציונית, מהקבוצות הקדומות בסדרת פרוקי הרגליים.

# Androgenic Gland Uniquely Expressed Genes in Crayfish - Identification, Functional Determination, Regulation and Gene Interactions

**Author's name:** Dr. Ohad Rosen

**Advisor's name:** Prof. Amir Sagi

## Abstract

Male sexual differentiation in crustaceans is controlled by the unique, male-specific androgenic gland (AG). In the Australian red claw crayfish *Cherax quadricarinatus*, the AG had been identified and its involvement in sexual regulation was elucidated upon its implantation into immature females, resulting in masculine characteristics being completely replacing feminine traits. In this crayfish, naturally occurring sexual plasticity is manifested in the form of intersexuality, a property that was thoroughly studied. Although these intersex individuals are genetically females, they function completely as males. This phenomenon has been attributed to the AG that is present in such intersexual individuals, where it continuously inhibits the female reproduction system. Following surgical ablation of the AG, intersex crayfish experience a physiological sex shift during which male reproductive organs regress simultaneously with ovarian activation and the onset of vitellogenesis. With respect to the active substances that mediate the effects of the AG in crustaceans, it was only in the last decade of the 20$^{th}$ century that an AG-derived hormone was identified. Based on amino acid sequence considerations and 3D structural constraints, this hormone was assigned as belonging to the insulin-like superfamily of peptides.

Recently, an insulin-like gene specifically expressed by the *C. quadricarinatus* AG termed *Cq-IAG* was identified. The role of *Cq-IAG* as a key regulator of masculine sexuality was determined in a functional genomics assay using the intersex model. Following *Cq-IAG* silencing by dsRNA injection, remarkable physiological alterations were observed. Previously masculine intersex individuals were transformed to exhibit hallmark feminine characteristics crucial for maternal care, such as egg-bearing. Furthermore, the specific *C. quadricarinatus* secondary vitellogenesis gene *vitellogenin* (*Cq-Vg*) was expressed and its translated protein, vitellin, accumulating in the oocytes,

which in turn led to the appearance of an enlarged ovary. This substantial increase in ovarian size was induced in parallel to testicular degeneration.

Once male sexual differentiation in *C. quadricarinatus* was shown to be governed by the secreted insulin-like AG hormone (IAG), other AG activity-related factors were sought. While over 20 insulin-like AG transcripts have been identified in various crustacean species to date, other non-IAG AG-specific transcripts have yet to be documented. In a thorough screen of a *C. quadricarinatus* AG cDNA library from which *Cq-IAG* had been previously identified, the first non-IAG AG-specific transcript to be described in *Crustacea* was revealed. Using a recombinant expression system, this AG-specific factor was shown to encode a membrane-anchored protein (termed *Cq-MAG*) and mainly visualized surrounding the nucleus in an ER-like localization pattern. Moreover, Cq-MAG was found to co-localize with Cq-IAG. This is thus the first documented evidence of a novel protein which is specifically associated with a crustacean insulin-like AG hormone. Based on its membrane anchorage, tissue specificity and association with Cq-IAG, Cq-MAG is suggested to be involved in maturation and/or secretion of the IAG hormone.

This study, which revolves around Cq-IAG, joins other studies on sexual differentiation processes throughout the animal kingdom and their link to insulin-like signaling. Still, no modulator of this androgenic insulin-like peptide had been revealed prior to this work. In this study, a novel insulin-like growth factor-binding protein (IGFBP) was identified in *C. quadricarinatus* (termed *Cq-IGFBP*). Bioinformatics show that the crayfish homolog shares high sequence homology with many IGFBP-family members from both invertebrates and vertebrates. The recombinant version of Cq-IGFBP was found to interact with the proCq-IAG hormone, as shown by immunoblot and mass spectrometric analysis. Detailed analysis revealed specific residues within the Cq-IAG A-chain (amino acids 23-38) sufficient for its recognition by Cq-IGFBP *in vitro*. This interaction represents the first documented case of an IGFBP family-member with a male-specific insulin-like ligand, and currently, has been observed exclusively in *Crustacea*. The results of this study make significant scientific contributions with respect to elucidating the role of the insulin-like factor and its related peptides in controlling sexual differentiation processes in crustaceans. Moreover, the results also provide initial glimpses into the development and early evolution of members of the insulin-like superfamily, proteins which are linked to sex differentiation, exemplified by a gender-specific insulin-like peptide of androgenic nature.

# הווצרות מטריקס הגסטרוליט בסרטן הנחלים אדום הצבת – חקר התכולה והתפקוד החלבוניים

**שם המחברת:** דר׳ לילך גלזר

**שם המנחה:** פרופ׳ אמיר שגיא

## תקציר

גדילה בסרטניים מחייבת מהלך מחזורי של השלת השלד ובנייתו מחדש, בתהליך הנקרא-מחזור הנשל. סרטני נחלים (crayfish), כולל חיית המודל שלנו סרטן הנחלים אדום הצבת *Cherax quadricarinatus*, מפתחים במהלך מחזור הנשל אברי אגירת פחמת סידן זמניים הנקראים גסטרוליטים. גסטרוליטים עשויים ממטריקס אורגני כיטיני קשיח, הבנוי מסיבים דקים מחוזקים של כיטין-חלבון, שבינהם מושקעת פחמת סידן לא-גבישית יציבה. הגסטרוליטים מוצעים כמודל טוב לחקר תהליכי ביומינרליזציה והתארגנות של מטריקס אורגני חוץ-תאי מאחר והם מייצגים מקרים פשוטים יותר של מבנים ביומינרולוגים מורכבים, כגון קוטיקולות, עצמות ושיניים. חלבונים ידועים כשחקני מפתח במטריקסים כיטינים ביומינרלים בכלל, ובבניית הגסטרוליט בפרט. במסגרת חיפוש אחר חלבוני נשל המעורבים בבניה של גסטרוליטים ב-*C. quadricarinatus*, זוהו סה״כ 20 חלבונים במטריקס הגסטרוליט והרצפים המקודדים להם הושגו באופן חלקי או מלא.

החלבון הראשון שזוהה במחקר המוצג בעבודה זו הוא GAP 10, שגם נמצא כמבוטא באופן ייחודי ברקמת הגסטרוליט, ממנה שובט הרצף המקודד. תעתיקי *GAP 10* נמצאו כמבוטאים ביתר ברקמת הגסטרוליט בזמן ההכנה לנשל (premolt), וכמונחתים משמעותית ברקמת האפיתל של הקוטיקולה באותו שלב נשל. הרצף הנגזר של החלבון חסר אתרים מוכרים לקשירת כיטין, וחסר הומולוגיה לחלבונים ידועים ממאגר ה- GenBank™. לעומת זאת, רצף החלבון בעל הרכב חומצות אמינו דומה לזה של חלבונים המופקים ממטריקסים חוץ-תאיים מסוידים של חסרי חוליות ואסצידיות. החלבון GAP 10 נמצא כמזורחן ובעל יכולת לקשירת יוני סידן. השתקת ביטוי של התעתיק באמצעות הזרקה יומית של RNA דו-גדילי של הרצף, הובילה להארכה משמעותית בזמן ה- premolt ולהתפתחות של גסטרוליטים בעלי שטח פנים מחוספס באופן חריג. ממצאים אלו מעידים על כך ש- GAP 10 מעורב בבניית קומפלקס הכיטין-חלבון-מינרל של הגסטרוליט, ובמיוחד במהלך השקעת פחמת הסידן הלא-גבישית.

בשלב הבא זוהה סט של תוצרים בגדלים מוערכים של 75-85 kDa בעקבות הפרדה של חלבוני גסטרוליט בג׳ל מסוג SDS-PAGE. המתודולוגיה שהופעלה לזיהוי החלבונים כללה את האינטגרציה של שתי גישות, בידוד וניתוח בספקטרומטריית מסות של התוצרים בגדלי 75-85 kDa, בשילוב עם ספריית ריצופים בשיטת 454 של RNA שליח מרקמות אפיתל הגסטרוליט

ואפיתל הקוטיקולה. נתוני ספקטרומטריית המסות תאמו רצפי פפטידים מתוך 7 רצפי ספריה מתורגמים שזוהו כהמוציאנין. זיהויים אלו נבדקו לאחר מכן במבחן תספיג מערבי באמצעות נוגדנים שפותחו כנגד חלבוני המוציאנין, ששימשו בהמשך גם לקביעת הפיזור המרחבי של החלבונים במבנה הגסטרוליט. מלבד התפקיד העיקרי של חלבוני ההמוציאנין בסרטנים כנשאי החמצן בהמולימפה, חלבונים אלו הוצעו במחקרים קודמים כמעורבים במספר היבטים של מחזור הנשל, כולל הקשחה של השלד החיצוני החדש לאחר הנשל ע״י חמצון של קבוצות פנול. פעילות החמצון של פנולים של חלבוני ההמוציאנין של הגסטרוליט הודגמה באופן ניסויי.

לבסוף, על-מנת להרחיב את תמונת חלבוני הגסטרוליט המזוהים ועל-מנת לאתר תצמידים אפשריים של חלבונים, בוצע שילוב של נתונים מספריית התעתיקים המוצגת בפסקה הקודמת עם נתוני ספקטרומטריית מסות של הפקת חלבוני גסטרוליט. כתוצאה מכך זוהו בגסטרוליטים של סרטן הנחלים אדום הצבת 3 חלבונים חדשים ללא אנוטציות (GAP 18.2 GAP 19.5 ו- GAP 26.7) ו- 7 חלבונים חדשים בעלי אנוטציות (CqCST, CQ80, CqPPI, CQ129, GAMP-like, CQ116 ו- CqGH16). יחד עם החלבונים שזוהו בעבודות קודמות (GAP 65, CqHc1-4, GAP 10 ו- CqCDA1), מתקבלת תמונה מקיפה של חלבוני הגסטרוליט. מתוך הרצפים חסרי האנוטציה, נראה ש- GAP 18.2 ו- GAP 19.5 יוצרים, יחד עם GAP 10, קבוצה של חלבונים בעלי דמיון רצפי ובעלי מעורבות משוערת בשקיעת פחמת הסידן. בנוסף, זוהו מספר חלבונים הקשורים במערכת החיסונית, שהם בעלי תכונות אנטימיקרוביאליות, והם מוסיפים לטענה שהגסטרוליטים הם מבנים שלדיים. הפרדה על-גבי ג׳ל נטיבי של חלבוני גסטרוליט שימשה לקבלת מידע ראשוני על תצמידים חלבוניים אפשריים. GAP 65 מזוהה בכל התצמידים האפשריים, וכן נמצא כמפוזר בכל מטריקס הגסטרוליט. בהתבסס על תוצאות אלו אנו מציעים ש- GAP 65 בעל תפקיד של חלבון מתאם עבור חלבוני גסטרוליט אחרים בעלי תפקידים שונים.

תוצאות עבודת הדוקטורט המוצגת כאן נדונות בהקשר של ההיבטים המבניים של היווצרות הגסטרוליט, כולל הרכבת המטריקס האורגני של הכיטין והשקעת פחמת הסידן הלא-גבישית, וכן בהקשר של היות הגסטרוליטים מבנים דמויי קוטיקולה. כלל חלבוני הגסטרוליט המזוהים עד כה משויכים לאחת או יותר מ- 4 קבוצות: (1) בניית הפיגום האורגני, (2) השקעת הסידן, (3) תגובה חיסונית, (4) אינטראקציות בין-חלבוניות, ותפקידים משוערים מוצעים בהתאם.

# Gastrolith Matrix Formation in the Red Claw Crayfish *Cherax quadricarinatus*- Elucidation of Protein Contents and Functions

**Author's name:** Dr. Lilah Glazer

**Advusor's name:** Prof. Amir Sagi

## Abstract

Growth in crustaceans requires the periodical shedding and rebuilding of the exoskeleton in a process known as molting. Crayfish, including our model organism the red claw crayfish *Cherax quadricarinatus*, develop temporary calcium carbonate storage organs during the molting cycle, called gastroliths. Gastroliths are made of a rigid chitinous organic matrix, constructed as sclerotized chitin–protein microfibrils within which stable amorphous calcium carbonate (ACC) is deposited. It has been suggested that gastroliths are a good model for the study of biomineralization and extracellular organic matrix assembly, since they represent simplified cases of more complex mineralized biological structures, such as cuticles, bone, and teeth. Proteins are known to be key players in biomineralized chitinous matrices in general and in gastrolith assembly in particular. In search for molt-related proteins involved in formation of *C. quadricarinatus* gastroliths, 20 proteins were identified in the gastrolith matrix thus far and their deduced partial to full sequences were obtained.

The first protein identified in the present study is GAP 10, also found to be specifically expressed in the gastrolith disc, from which the encoding transcript was cloned. *GAP 10* transcripts were found to be highly up-regulated in premolt gastrolith-forming epithelium and significantly down-regulated in the sub-cuticle epithelium at the same molt stage. The deduced protein sequence of GAP 10 lacks chitin-binding domains and does not show homology to known proteins in the GenBank™ data base. It does, however, have an amino acid composition that has similarity to proteins extracted from invertebrate and ascidian-calcified extracellular matrices. GAP 10 was found to be phosphorylated and to exhibit calcium-binding ability. RNAi through repeated daily injections of *GAP 10* double strand RNA to premolt *C. quadricarinatus* resulted in a prolonged premolt stage and in the development of gastroliths with irregularly rough surfaces. These findings suggest that GAP 10 may be involved in the assembly of the gastrolith chitin-protein-mineral complex, particularly in the deposition of ACC.

Next, a set of bands at apparent molecular masses of 75–85 kDa were detected following SDS-PAGE separation of gastrolith proteins. The methodology employed

in their identification included the integration of two approaches, namely the isolation and mass spectrometric analysis of proteins from the gastrolith matrix, together with sequence acquisition from a 454-sequencing library of mRNAs from both the gastrolith-forming and sub-cuticular epithelia. Mass spectrometry data matched peptide sequences from the deduced amino acid sequences of seven hemocyanin transcripts. This assignment was then examined by immunoblot analysis using anti-hemocyanin antibodies, also used to determine the spatial distribution of the proteins *in situ*. Apart from contributing to oxygen transport, crustacean hemocyanins were previously suggested to be involved in several aspects of the molt cycle, including hardening of the new post-molt exoskeleton via phenoloxidation. The phenoloxidase activity of gastrolith hemocyanins was demonstrated.

Finally, to broaden the gastrolith protein picture, data from the above mentioned *C. quadricarinatus* epithelial transcriptome library was combined with new data collected through high quality tandem MS analyses of gastrolith protein extracts, in search for new gastrolith proteins and for possible protein complexes. As a result, we have identified three novel unannotated (GAP 18.2, GAP 19.5 and GAP 26.7) and seven new annotated (CqCST, CQ80, CqPPI, CQ129, GAMP-like, CQ116 and CqGH16) proteins in the gastrolith matrix of *C. quadricarinatus*, which together with the previously identified proteins (GAP 65, CqHc1-4, GAP 10 and CqCDA1) form a comprehensive picture of gastrolith proteins. Of the unannotated sequences, GAP 18.2 and GAP 19.5 seem to form, together with GAP 10, a group of sequentially similar proteins possibly involved in calcium deposition. A number of immune response proteins with antimicrobial properties were identified, adding to the claim that gastroliths are cuticle-derived structures. Native gel separation of gastrolith extracted proteins was used to obtain first evidence for possible protein complexes. GAP 65 is identified in all of the putative complexes, and was found to be distributed throughout the gastrolith matrix, suggesting a coordinating role for this protein between other proteins with different functions.

The results of this dissertation are discussed in the context of the structural aspects of gastrolith formation, including the assembly of the chitin organic matrix and precipitation of ACC, and in the context of gastroliths as cuticle-like structures. All currently identified gastrolith proteins are assigned to one or more of four groups: (1) scaffold construction, (2) mineral phase, (3) immune response, (4) protein interactions, and putative roles are suggested accordingly.

# Theoretical Aspects of the Generalized Canadian Traveler Problem

Submitted by : Dror Fried
Advisor : Prof. Eyal Shimony

**Abstract**

A basic question in navigation is how can the planner devise a path to a destination when parts of the roads might be blocked, and the planner knows whether a road is blocked only when actually reaching that road. A possible formalization of this problem is the *Canadian Traveler Problem* (CTP) in which a traveling agent is given a weighted graph with a given source and destination. Although the graph is known, each edge may be blocked with a known probability; the agent learns that an edge is blocked only upon reaching a vertex incident on that edge. The problem is to find a policy for the agent to travel from the source to the destination, which minimizes the expected travel cost.

In this work we study theoretical aspects, and various variants, of the CTP. As the CTP is a problem in decision-making under uncertainty, we model the CTP as a Partially Observable Markov Decision Process (POMDP). Using this model we can observe and analyze various policies, and by doing that we construct optimal policies that solve the CTP.

Originally stated by Papadimitriou and Yannakakis [31], the adversarial version of the CTP was shown to be PSPACE-complete, with the stochastic version shown to be in PSPACE and #P-hard. We first show that the stochastic CTP is also PSPACE-complete: initially proving PSPACE-hardness for the dependent version of the stochastic CTP (called CTP-Dep), and proceeding with gadgets that allow us to extend the proof to the independent case. This result, published in [14], settles a question that was open for two decades.

A common approach in Computer Science, called "divide and conquer", is to find an optimal solution to a problem by decomposing the problem into sub-problems, and finding an optimal solution to each sub-problem. In this

work, we indeed suggest a decomposition method for the CTP. Since the "divide and conquer" approach does not necessarily achieve optimal policies on general CTP-graphs, we define specific constraints that every policy has to meet in order to use the "'divide and conquer"' approach. We introduce a CTP variant, in which every policy for a CTP instance "must" solve certain CTP sub-instances as well. By defining the *factored-cost* of CTP sub-instances, we introduce the *partition framework* through which a CTP instance can (not always efficiently) be decomposed into sub-instances. Then, a general optimal solution can be efficiently found by finding an optimal solution to each sub-instance.

Another CTP variant introduced in this work, called CTP-Tree, is the CTP on a tree-like structure. CTP-Tree is a generalization of the CTP on a disjoint-paths graph, as appeared in [6]. We define the concept of *committing vertex* in which the agent is bound to explore an entire subtree with a given vertex being the root. Using the partition framework, we first provide an algorithm that yields polynomial time solution to CTP-Tree in which all vertices are committing. Using this result we provide an efficient dynamic programming algorithm for CTP-Tree in which all vertices but one (with unblocked outgoing edges) are committing. In addition, we provide a polynomial time solution to a specific CTP-Tree, called EFC-CTP-Tree, in which all the factored-cost of subtrees of the same height are equal. We test empirically how well such solutions to EFC-CTP-Tree approximate optimal solutions to the more general CTP-Tree.

Finally, in many realistic settings, the CTP needs to be solved for a group of agents moving sequentially, requiring minimization of the combined travel cost of all agents. For example, think of an owner of a fleet of trucks who has to move the trucks, one after the other, from a single source to a single destination. We introduce a multi-agent variant of the CTP, called the Repeated-CTP, in which an agent moves only after its predecessor has reached the destination. We provide efficient optimal solutions to the Repeated-CTP on disjoint-path graphs. This result appeared in [7].

# נושאים תיאורטיים בבעיית הנוסע הקנדי המוכללת

שם המגיש: דרור פריד

שם המנחה: פרופסור אייל שמעוני

## תקציר

בעיות חיפוש הן חלק מקבוצת הבעיות הבסיסיות הנחקרות במדעי המחשב בכלל, ובבינה מלאכותית בפרט. עם זאת, פתרונות לרוב בעיות החיפוש הקלאסיות אינן ישימות בעולם האמיתי. נבחן לדוגמה את בעיית הניווט הבאה, הנגזרת מן העולם האמיתי. ייתכן כי מתכנן המסלול (Planner) יכיר את מפת האזור ואת עלות השימוש בכבישים, בין אם העלות מוגדרת כאורך הכביש או כזמן הנדרש לעבור בו; ובכל זאת, בידי המתכנן מידע חלקי בלבד הנוגע למצב הכבישים הנוכחי, שכן אין באפשרותו לדעת אם כביש מסוים פתוח או חסום, עד אשר הגיע לנקודות ציון הסמוכות לכביש. מכאן נוכל להסיק כי אלגוריתמים שייעודם מציאת המסלול הקצר ביותר בגרף, ייתכן ויימצאו כבלתי-יעילים למציאת מסלול מועדף. הבעיה שהמתכנן יהיה מעוניין בפתרונה היא מציאת תוכנית מעבר מנקודת מקור לנקודת יעד, שתוחלת עלותה מינימלית.

*בעיית הנוסע הקנדי* (*The Canadian Traveler Problem*) היא מודל טבעי לבעיה זו: בהינתן גרף G וסוכן המוצב בקודקוד s, על הסוכן להגיע לנקודת היעד t באמצעות מעבר בחלק מקשתות הגרף. בידי הסוכן מידע מלא על מבנה הגרף ומחיר הקשתות, אולם ייתכן כי חלק מן הקשתות חסומות, כל אחת בהסתברות מסוימת נתונה מראש. הסוכן מגלה כי קשת חסומה רק כאשר הוא מגיע לקדקוד הסמוך לאותה הקשת. הבעיה בפניה אנו עומדים היא מציאת אסטרטגיה שתשמש את הסוכן עבור חישוב מסלול מ s ל t, במינימום תוחלת המחיר אותו יידרש לשלם.

מחקר זה מנתח היבטים תאורטיים של בעיית הנוסע הקנדי, וכן מנתח וריאנטים שונים שלה. מידול הבעיה כתהליך החלטה מארקובי הניתן לצפייה חלקית (Partially Observable Markov Decision Process) מקנה לנו את היכולת לאפיין ולנתח בצורה מדויקת אסטרטגיות שונות לפתרון הבעיה ועל-ידי כך לתכנן אסטרטגיות אופטימליות הפותרות את הבעיה.

בעיית הנוסע הקנדי הוגדרה לראשונה כבעיית משחק מול יריב [31]. בגרסה זו נמצאה הבעיה כ PSPACE-שלמה. הגרסה האקראית, אותה אנו סוקרים בעבודה זו, נמצאה על-ידי [31] כשייכת ל PSPACE, אך רק כ #P-קשה. בעבודה זו אנו סוגרים את פער הסיבוכיות שנוצר, ומראים שגם הגרסה האקראית הינה PSPACE-שלמה: תחילה עבור גרסה מסוימת של בעיית הנוסע הקנדי, המתירה תלות בין צלעות (CTP-Dep), ולאחר מכן, עבור הבעיה המקורית. תוצאה זו, שפורסמה ב [14], פותרת בעיה שהייתה פתוחה במשך כשני דורות.

גישה ידועה לפתרון בעיה מסוימת במדעי המחשב היא פירוק הבעיה לתתי-בעיות, ומציאת פתרון אופטימלי לבעיה כולה על-ידי מציאת פתרון אופטימלי לכל תת-בעיה. בעבודה זו אנו אכן מציעים פירוק לבעיית הנוסע הקנדי לתתי-בעיות שונות. מאחר ולגרף כללי, פתרון אופטימלי לתת בעיה של בעיית הנוסע הקנדי, לא בהכרח ייתן פתרון אופטימלי לבעיה כולה, אנו מציגים תנאים, או אילוצים מסוימים בהם נקבל את מבוקשנו. זאת על-ידי הגדרת וריאנט בו כל פתרון הינו "מחויב" לפתור תת-בעיה מסוימת על מנת לפתור את הבעיה הכללית. באמצעות שיטה זו והגדרת *המחיר-המשוקלל* של תת בעיה, אנו מציגים את *סכימת החלוקה* המציעה דרך (לא תמיד יעילה) לחלק את

בעיית הנוסע הקנדי לתתי בעיות, כך שבאמצעות פתרון אופטימלי לכל תת-בעיה ניתן יהיה לפתור בצורה אופטימלית וביעילות את הבעיה בכללותה.

וריאנט נוסף של בעיית הנוסע הקנדי, אותו אנו מציגים בעבודה זו, הינו בעיית הנוסע הקנדי לעצים (CTP-Tree). בווריאנט זה, המהווה הכללה של בעיית הנוסע הקנדי לגרפים זרים-במסלולים [6], גרף הבעיה הינו מושתת על עץ. אנו מציגים את *אילוץ החיוב לקודקוד*, בו הסוכן "מחויב" לחקור בשלמות תת-עץ ששורשו הוא קודקוד זה. באמצעות סכימת החלוקה אנו מציגים פתרון אופטימלי יעיל לבעיה בה הסוכן מחויב לכל קודקוד בגרף, וכן פתרון אופטימלי יעיל לבעיה בה הסוכן מחויב לכל קודקוד, מלבד לאחד שצלעותיו היוצאות הינן ידועות. בנוסף לכך אנו מציגים פתרון אופטימלי יעיל לווריאנט של CTP-Tree הקרוי *בעיית הנוסע הקנדי לעצים שווי-מחיר-משוקלל* (EFC-CTP-Tree), בו המחיר-המשוקלל לכל תתי העצים באותו גובה הינו שווה. לאחר מכן, אנו בודקים אמפירית באיזו מידה פתרון זה מהווה קירוב לפתרון אופטימלי לבעיית הנוסע הקנדי לעצים.

לבסוף, מאחר ובהרבה בעיות אמיתיות מדובר ביותר מסוכן אחד, אנו מציגים וריאנט של בעיית הנוסע הקנדי עם מספר נוסעים (Repeated-CTP). בווריאנט זה ישנם מספר סוכנים, וכל סוכן מתחיל לנוע רק לאחר שקודמו הגיע למטרה. לדוגמה, בעל צי של משאיות השולח מספר משאיות, אחת אחרי השניה, אל המטרה. בעל הצי מעוניין למקסם את המחיר כולו, במקום שכל משאית בנפרד תמקסם את המחיר עבור עצמה. בעבודה זו אנו נותנים פתרון אופטימלי יעיל לבעיה זו על גרפים זרים במסלולים (disjoint-path graphs). עבודה זו פורסמה ב [7].

נושא העבודה: תקשורת בין מיני חיידקים שונים באמצעות מולקולות סיגנל קטנות

שם המגיש: הדס גנין

שם המנחה: פרופ׳ מיכאל מיילר

תקציר העבודה:

״חישת סף״ (באנגלית: quorum sensing), הינה היכולת של חיידקים לתקשר ולתאם התנהגות או פעולות מסוימות באמצעות מולקולות סיגנל. חישת סף מאפשרת לחיידקים החיים באותה סביבה לווסת ביטוי של גנים בתגובה לשינוי ריכוזם בתא.

חיידקים בעלי חישת סף מייצרים ומפרישים לסביבתם מולקולות סיגנל הקרויות משרנים (autoinducers). ככל שאוכלוסיית החיידקים גדלה, כך עולה ריכוז המשרנים מחוץ לתא ובתא. מולקולות הסיגנל מצטברות עד הגעתם לריכוז סף שבו מתאפשר ביטוי של גנים שונים. לחיידקים אלו יש גם קולטנים המסוגלים לזהות באופן ספציפי את המשרן וקישורו של המשרן לקולטן מוביל לשעתוק של גנים מסוימים. מבין ההתנהגויות הנשלטות על ידי חישת סף ניתן למצוא: היווצרות ביופילם, ביטויים של פקטורים וירולנטים, ייצור אנטיביוטיקה והפקת אור על ידי אורגניזם חי. למעשה ניתן לומר כי במידה מסוימת, חישת סף מאפשרת לחיידקים ליטול לעצמם כמה מהמאפיינים של אורגניזמים רב-תאיים.

משרן-2 הינו פורנוסיל בוראט די-אסטר המיוצר על-ידי מגוון רחב של חיידקים גרם-שליליים וגרם-חיוביים.

הוצע כי משרן-2 הינו מולקולת סיגנל ״אוניברסאלית״ המשמשת לתקשורת בין זנים שונים של בקטריה. מטרתנו העיקרית היתה לבחון האם נכונה הטענה כי משרן-2 הינו מולקולה נפוצה המשמשת ב"חישת סף" ובעלת תפקיד חשוב בוויסות ותיאום סיגנל בזנים פתוגניים רבים. במהלך בחינת שאלה זו נחקור האם הוספתם של אנלוגים מבניים לזנים שונים של בקטריה תוביל לשפעול או לעיכוב ביטוי של גנים שונים.

לאחרונה פורסם המבנה הקריסטלוגרפי של רצפטור בחיידק *Vibrio harveyi* כשהוא קשור למשרן-2 באתר הפעיל. בעקבות פרסום סינטזת המשרן ואנליזה מחשובית התאפשר תכנון רציונלי של סדרת אנלוגים למשרן-2, על ידי הארכה של קבוצת האלקיל המתמירה את פחמן מספר-2 (עד לתוספת של 7 פחמנים). לאחר מכן הערכנו את פעילותם הביולוגית של האנלוגים על ידי מדידת יכולת השפעול והעיכוב שלהם בשני זנים שונים של חיידקים *Pseudomonas aeruginosa* ו- *Vibrio harveyi*. באופן בלתי צפוי, נמצא שחלק מהאנלוגים פועלים כמשפעלים סינרגיסטים (בנוכחות משרן-2) של חוש מניין ב- *V. harveyi* , בעוד ששניים מהאנלוגים מעכבים חוש מניין ב- *P. aeruginosa* .

לאחר-מכן, המשכנו ללמוד את תופעת תקשורת בין חיידקים על ידי חקר המפגש בין *P. aeruginosa* לחיידקים פתוגנים אחרים, ובינו לבין צמחים.

הערכנו את היכולת של המולקולה המרכזית (CAI-1) במערכת חישת הסף של החיידק הפתוגני *P. aeruginosa* לשבש את מערכת החישת סף של שלושה חיידקים שונים (*Vibrio choleare, Staphylococcus aureus, Vibrio harveyi*). למרבית העניין, בזמן שבריכוזים בטווח המיקרו-מולר נצפה אפקט של עיכוב מערכת חישת הסף בחיידק האופורטוניסטי *P. aeruginosa*, המולקולה גרמה גם לעיכוב בגידולו בריכוזים גבוהים יותר. בניגוד לכך, גידולם של החיידקים האחרים שנבדקו לא הושפע. הצענו מנגנון אפשרי לאפקט בו צפינו, המבוסס על הפרעה לממברנה.

בהמשך, בחנו את הקשר בין חומרים פעילים בברוקולי וחישת סף. סינטזנו שני חומרי טבע: סולפורפאן וארוצין הנפוצים בברוקולי ובצמחים נוספים ממשפחת המצליבים. במקביל, בודדנו על ידי מיצוי את הסולפורפאן במטרה לבדוק את ריכוזו בברוקולי בטבע. גילינו כי שני חומרים אלו הינם מעכבים של "חישת סף" ווירולנטיות בחיידק- *P. aeruginosa*. תוצאות העבודה מצביעות כי סולפורפאן וארוצין הינם אנטגוניסטים של הרצפטור LasR.

Subject: Cross Species Communication Using Small Signaling Molecules among Bacteria

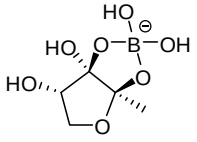
By: Hadas Ganin

Advisor: Prof. Michael Meijler

Abstract

Quorum sensing (QS) is one type of bacterial cell–to-cell communication, which regulates gene expression in response to changes in cell-population density. This process is based on the secretion and binding of signaling molecules, called autoinducers (AIs). AIs accumulate with increasing cell density, until a sufficient number of cells, a “quorum”, is reached. Important QS-controlled behaviors are biofilm formation, virulence factor expression, antibiotic production and induction of bioluminescence. Processes controlled by QS are useful only when a group of bacteria carries them out simultaneously. Thus, QS enables bacteria to take on some of the characteristics of multicellular organisms.

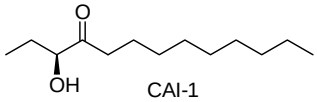
Autoinducer-2 (AI-2), a furanosyl borate diester, is produced by a wide variety of Gram-negative and Gram-positive bacteria. AI-2 has been proposed to serve as a 'universal' signal, which functions in interspecies cell-to-cell communication. Our main goal was to examine the specificity of AI-2 in the QS signaling pathway of *Vibrio harveyi* and other bacteria. To this end, we have synthesized a set of AI-2 analogs with small incremental changes in alkyl substitution on C-2 and evaluated them for their agonistic and antagonistic potential as QS attenuators in two different bacterial species: *Pseudomonas aeruginosa* and *V. harveyi*. Unexpectedly, several of the analogs were found to function as synergistic QS agonists in *V. harveyi*, while two of these analogs inhibit QS in *P. aeruginosa*.



AI-2

Following, we continued studying related phenomena of interspecies signaling by investigating the encounter between *P. aeruginosa* and other pathogens, as well as plants.

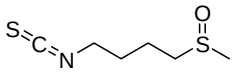
Three different bacteria (*P. aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* and *Vibrio harveyi*) were examined for the ability of the primary QS



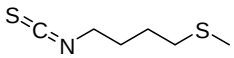
CAI-1

molecule of *V. cholerae*, CAI-1 to interfere with their QS systems. Interestingly, while showing an inhibitory effect on QS in the opportunistic pathogen *P. aeruginosa* at low micromolar concentrations, it caused also growth inhibition at higher concentrations. In contrast, the other tested bacteria were unaffected, and we suggest a possible mechanism for these effects, based on membrane perturbation studies.

Next, we studied the connection between active compounds in broccoli and QS. Two natural isothiocyanates, sulforaphane (SF) and erucin (ER) were synthesized. These compounds are known to be highly abundant in broccoli and other cruciferous vegetables. In parallel we isolated and quantified the biosynthetic SF. Both molecules were found to strongly inhibit QS and virulence in *P. aeruginosa*. Mechanistic evaluations of these effects suggest that these isothiocyanates are antagonists of the transcriptional regulator LasR.



Sulforaphane



Erucin

# "Royal Robe with Ample Folds"

# Categories of Minority and their Transgression in Israeli Discourse and Poetry – Can we compare?

Submitted: Hadas Shabat-Nadir

Advisor**s:** Prof' yigal Schwartz and Dr Hanna Soker-schwager

# "גלימת מלכות רחבת קפלים" - קטגוריות של שוליות ופריצתן בשירה ובשיח הישראלי – האם מותר להשוות?

מגישה: הדס שבת נדיר

מנחים: פרופ' יגאל שוורץ וד"ר חנה סוקר שווגר

The dissertation addresses marginal sectors in Israeli society through the work of three writers: Avot Yeshurun, Dan Pagis and Erez Biton. By bringing these three very different writers together, I hope to break down the apparently insuperable boundaries between identity categories in Israeli discourse of the 1970s. I seek to explore the affinities and parallels between poetry, criticism and public debate about the marginality of Oriental Jews, immigrants from Eastern Europe, Holocaust survivors and Palestinians. In my project I will examine whether boundaries between identities may be broken down and which practices of discourse and literary-aesthetic representation subsist in the liminal regions between them. I attempt to undermine definitive and separate categories, seeking to create a connection between identities and narratives previously considered utterly separate and to discuss identity categories as particular positions within a more general discussion of marginality in Israeli society. I examine practices, mechanisms and imagery describing marginal groups, tracing the complex relations between them and the hegemonic culture as well as among themselves, in poetry, criticism and public debate in Israel.

In many ways, 1970s constitute a watershed for all three writers. Avot Yeshurun began publishing his work in the 1930s, and his first volume of poetry, *Al chochmot derachim* (on the wisdom of ways) (1942) includes depictions of the Arabs he met when he arrived in Eretz Israel, This meeting gave birth to Yeshurun' poem "Pesach al kochim" (Passover on caves") that was published in 1952. In it, he compared the catastrophe suffered by the Arabs in Palestine with the Jewish Holocaust in Europe and in response critics pushed Yeshurin to the literary margins. Only following the crisis of the Yom Kippur War in 1973 and following publication of *Hashever haSuri Afrikai* (The Great Syrian-African Rift) in 1974 which linked the crisis of the war and the horror of exile and the Holocaust, was Yeshurun accepted into the Israeli canon. His

groundbreaking and controversial poem “Pesach al kochim” prefigured and infiltrated Hebrew poetry for the next two decades, inaugurating the debate about identities which was to become prominent during the 1970s.

By the 1970s, Dan Pagis had already published two collections of poetry: *Sha’on hatzel* (the sundial) (1959) and *Shahut me’ucheret* (staying late) (1964). He did not write about the Holocaust, however, until *Hagilgul* (the reincarnation) (1970) and *Moach* (brain) (1975). Pagis was an important scholar of medieval poetry and in the 1970s when he first began to talk about the Holocaust, he also published two groundbreaking academic works on medieval poetry: *Shirei hachol shel Moshe Ibn Ezra* (Moshe Ibn Ezra’s secular poetry) (1970) a *Hiddush umasoret I shirat hachol ha’Ivrit* (innovation and tradition in secular Hebrew poetry) (1976). Rereading his entire corpus, the affinity between these two spheres becomes readily apparent.

Erez Biton was the first poet to confront the question of Mizrahi identity in his two volumes of poetry which were published in the 1970s: *Minchah Morokait* (a Morrocan gift) (1976) and *Sefer hanaana* (the book of mint) (1979). It seems that the crisis experienced in Israeli society in the 1970s aided in bringing Biton’s work to the attention of many Israelis and contributed to the warm reception of *Mincha Morokait* at that time. Biton exposes the "self" that is between cultural identities that are not connected: the attempt to break the marginal place in effort to rediscover the Moroccan culture that has lost facing with the Israeli carter. In the same time to re-write the Israeli culture as one that should also contain a Moroccan culture. This move is reflected in the way the Biton chooses to mix the poetic Hebrew language rather from a position of power and control in the two languages and two cultures.

Until the 1970s, literary critics ignored the emergence of a new generation of writers, seeking to preserve the existing hegemonic apparatus. This hegemony pushed poets dealing with experiences deemed “exilic” to the margins. The contribution of my project lies in its attempt to examine the poetics of the 1970s via the notion of “translation,” which refers to a complex apparatus of languages, identities or histories. The work of these three writers, on the other hand, involves is a chain of translations which are apparently mutually hostile. These translations pass the trauma of one group onto another, while at the same time perhaps attempting to articulate a truce between the various exilic languag s. The modern ٠e brew in Yeshurun, Pagis and Biton’s work is no longer a hegemonic language but rather breaks through the limits of exilic languages and various historical periods. Their writing forms a the crux around which an apparatus of translation between the various exilic languages turns. The fabric of the translation, according to this reading, entails folds, seams and layers subsisting between identity categories.

# ״גלימת מלכות רחבת קפלים״ - קטגוריות של שוליות ופריצתן בשירה ובשיח הישראלי – האם מותר להשוות?

מגישה: הדס שבת נדיר

מנחים: פרופ׳ יגאל שוורץ וד״ר חנה סוקר שווגר

# "Royal Robe with Ample Folds"
# Categories of Minority and their Transgression in Israeli Discourse and Poetry – Can we compare?

Submitted: Hadas Shabat-Nadir

Advisors: Prof' yigal Schwartz and Dr Hanna Soker-schwager

עבודה זו מציבה במרכזה את הדיון בקבוצות שוליות בחברה הישראלית דרך שלושה יוצרים: אבות ישורון, דן פגיס וארז ביטון. עצם החיבור המפתיע אולי בין שלושת היוצרים הללו מבקש לפרוץ את הגבולות המבוצרים של קטגוריות הזהות בשיח הישראלי בשנות השבעים ולחקור את הזיקות והקבלות המתקיימות בשירה, בביקורת המלווה אותה ובשיח הציבורי על השוליות של מזרחים, מהגרים מאירופה, ניצולי שואה ופלסטינים. בעבודתי ביקשתי לבחון האם אפשר לפרוץ את הגבולות בין הזהויות? וכן: אילו פרקטיקות שיח וייצוגים ספרותיים-אסתטיים מתקיימים באזורי הגבול? ביקשתי לערער על קטגוריות מובחנות ומופרדות וליצור חיבור בין זהויות ובין נרטיבים שנתפסו עד כה כנפרדים זה מזה. במחקרי זה פרצתי את גבולות הדיון בקטגוריות זהותיות כעמדות שונות בתוך השיח על השוליות בחברה הישראלית, בחנתי את הפרקטיקות, המנגנונים והדימויים המתארים את הקבוצות השוליות ועקבתי אחר היחסים המורכבים שהן מקיימות בינן לבין התרבות השלטת ובינן לבין עצמן - בשירה ובשיח הביקורתי והציבורי הישראלי.

שנות השבעים מסמנות באופנים שונים את קו פרשת המים אצל שלושת היוצרים. אבות ישורון החל לפרסם משנות השלושים, כבר בספרו הראשון, *על חכמות דרכים* (1942), תיאר ישורון את הערבים שפגש עם הגעתו לארץ ישראל, מפגש זה הוליד במידה רבה את שירו פורץ הדרך של ישורון ״פסח על כוכים״. ב-1952 פרסם ישורון בעיתון *הארץ* את השיר ״פסח על כוכים״, שנכלל אחר כך בספרו *רעם* (1961), ובו השווה בין שואת ערביי הארץ לבין שואת יהודי אירופה. הביקורת הספרותית היתה כמרקחה ודחקה את ישורון לשולי המפה הספרותית. רק לאחר השבר של מלחמת יום כיפור ועם פרסום ספרו *השבר הסורי אפריקני* (1974) התקבל ישורון אל הקאנון הישראלי כמי שמייצג את החיבור בין השבר של המלחמה לבין אימת הגלות והשואה. השפעתו של השיר ״פסח על כוכים״ חלחלה אל השירה העברית במשך שני עשורים עד לשנות השבעים וסימנה את התעוררות שאלת הזהויות בעשור זה.

עוד לפני שנות השבעים פרסם דן פגיס שני ספרי שירה *שעון הצל* (1959) *ושהות מאוחרת* (1964), אולם רק בספריו *הגלגול* (1970) *ומות* (1975), החל לגולל את סיפור השואה. בספרו *מלים נרדפות* (1982) הצליח פגיס לפרוץ את הקטגוריה הזהותית ואת החוויה השואבת-כול של השואה על ידי חשיפה של חוויות אוטוביוגרפיות שקדמו לשואה. בכך המשיך בפרקי הפרוזה ״אבא״, שהתפרסמו לאחר מותו. כידוע, היה פגיס חוקר חשוב של שירת ימי הביניים. בשנות השבעים, בהן סיפר לראשונה על השואה, פרסם במקביל גם שני ספרי מחקר פורצי דרך על שירת ימי הביניים: *שירי החול של משה אבן עזרא* (1970) *וחידוש ומסורת בשירת החול העברית* (1976). במחקרי טענתי כי אמנם פגיס ביקש לפנות אל שירת ימי הביניים על מנת לברוח אל ההיסטוריה הרחוקה

שאינה כוללת את תקופת השואה, אך קריאה מחודשת של כלל יצירתו חושפת את הקשר המתקיים בין הסובייקט של שירתו המתמודד עם חוויית השואה לבין הסובייקט שאותו הוא מתאר בשירת ימי הביניים שחקר ובעיקר בשירת ספרד הנוצרית כמי שמפנים את המבט הנוצרי על היהודי כ״אוריינטלי״.

ארז ביטון היה המשורר הראשון שהתמודד עם שאלת הזהות המזרחית בשני ספרי שיריו שיצאו בשנות השבעים: *מנחה מרוקאית* (1976) *וספר הנענע* (1979). נראה כי השבר שהתרחש בחברה בשנות השבעים הוא שאפשר את חדירתו של ארז ביטון אל התודעה הישראלית ואת התקבלות ״מנחתו המרוקאית״ בשנים אלו. ספרו השלישי, *ציפור בין יבשות* (1990), מאגד את מרבית שירתו, וספרו הרביעי תמביסת; ציפור מרוקאית (2009) כולל בתוכו שירים חדשים לצד שירים ישנים. בספרו החמישי *נופים חבושי עיניים* (2013) עוסק ביטון בחווית העיוורון. עמדת הדובר בשירת ביטון חושפת את ה״אני״ שנע בין קרעים של זהויות תרבותיות שאינן מתחברות: הניסיון לפרוץ את המקום השולי מתבטא במאמץ לחזור ולגלות את התרבות המרוקאית שאותה איבד לנוכח מכתש הישראליות ובה-בעת לכתוב מחדש את התרבות הישראלית כמי שצריכה להכיל בתוכה גם את התרבות המרוקאית. אך מהלך זה בא לידי ביטוי באופן שבו הדובר השירי בוחר לבלול את הלשון הישראלית דווקא מתוך עמדה של כוח ושליטה בשתי השפות ובשתי התרבויות.

הביקורת הספרותית עד שנות השבעים התעלמה מהתהוותו של דור יוצרים חדש וביקשה לשמר את המערך ההגמוני הקיים. הגמוניה זו דחקה לשוליים משוררים שעסקו בחוויות שנחשבו ל״אתניות״ או ל״גלותיות״. ייחודה של עבודה זו הוא בניסיון לבחון את הפואטיקה של שנות השבעים דרך מושג ה״תרגום״. המונח מציין מערכת מורכבת של שפות, זהויות והיסטוריות. במסתו ״על מושג ההיסטוריה״ ולטר בנימין אינו מבקש לספר את ההיסטוריה של ה״קדמה״, המספרת את סיפור המנצחים, אלא כ״מונאדה״, כרגע מסוים שלוקח בחשבון גם את קולות המדוכאים. זהו רגע של הלם וחרדה, שמלווה בקונסטלציית רווית מתחים, בתנועה בלתי פוסקת בין מחשבות, שלאורו יש לספר את ההיסטוריה. כפי שהראתי במחקרי, זהו גם הרגע שבו מתבצע התרגום ונפרצים הגבולות בין שפות וקטגוריות של זהות. במקביל, במסתו ״משימתו של המתרגם״ כותב בנימין כי התרגום אמור לבטא את הגרעין ההרסני, את השבר המעיד על כשלון התרגום במפגש בין השפות, אבל גם את ״קרבת הדם של הלשונות״. זוהי ״פואטיקה תרגומית״ שכותבת את ההיסטוריה מחדש מתוך מפגש הרסני בין קטגוריות שונות של זהות שאינן מתחברות זו עם זו, אך מקיימות זו עם זו דיאלוג.

בהקשר הישראלי, נדמה כי רגע ההלם, החרדה והמצוקה של מלחמת יום כיפור, הוא הרגע שבו קולות השוליים לא רק עלו מעל לפני השטח אלא החל מפעל עצום של תרגום ויצירת שפה של אזורי-גבול בין עמדות שוליות. השפה העברית היא מערכת מעברים שמתקיימת בה פריצת גבולות בין שפות גלותיות ותקופות היסטוריות שונות. זהו הציר שדרכו עובר מערך התרגום בין הלשונות הגלותיות. תפיסת התרגום מקפלת בתוכה את קפלי הקפלים, התפרים, המעברים והשכבות המתקיימות בין קטגוריות של זהות.

דומה כי דרך מונח התרגום על הקשריו הפואטיים, התרבותיים וההיסטוריים ניתן לתאר באופן סבוך יותר את היחסים בין ״שליט״ לבין ״נשלט״, בין ״מרכז״ לבין ״פריפריה״, בין ״מקור״ ל״תרגום״. מחקר זה ביקש לעסוק בשאלה: מה קורה כאשר מי שנתפס ״בעמדה שולית״ אינו מחקה את ה״שליט״? ואיזה שיח אלטרנטיבי נוצר בעקבות עמדה זו? ובאופן ספציפי כיצד יצירתם של אבות ישורון, דן פגיס וארז ביטון מגדירה מחדש את הקטגוריה של ה״נשלט״ או ה״שולי״ ומכוננת פואטיקה חדשה שמחלחלת אל המרכז ומשנה את דמותו? בעזרת המונחים ״אפקט״ או ״אקלים״ אפשר להגדיר מחדש מה שמכנים ״הספרות השולית״. המונח ״אקלים״ מתאר מצב שבו פואטיקה של יוצר מסוים מחלחלת אל מתחת לפני השטח, אל משוררים שונים שלכאורה אין ביניהם קשרים פואטיים מובהקים אך כולם שייכים לאותו ״אקלים״ ספרותי שבסופו של דבר הופך את היוצרים הנדונים בעבודה זו ל״אבות ספרותיים״ לדורות שבאו אחריהם.

נושא העבודה: גיוון חברתי ושנות השכלה כגורמים פוטנציאליים בחשיבה האפיסטמולוגית על טענות ידע סותרות

שם המגישה: הילה ביזר

שם המנחה: ד״ר מייקל וינשטוק

**תקציר**

המחקר עוסק בקשר שבין ׳גיוון חברתי׳ ו׳שנות ההשכלה׳ כגורמים פוטנציאליים בחשיבה האפיסטמולוגית על טענות ידע סותרות בקרב סטודנטים. מחקרים קודמים מצאו שאנשים אשר מאחוריהם שנות השכלה רבות יותר, מחזיקים ברמת חשיבה אפיסטמולוגית גבוהה יותר מאלה ששנות ההשכלה שלהם מעטות (Baxter-Magolda, 1992; Belenky, Clinchy, Goldberger & Tarule, 1986; King & Kitchener, 1994; Perry, 1970). ההנחה הרווחת היא שאחד הגורמים להתפתחות החשיבה האפיסטמולוגית של הסטודנטים הוא החוויה הכללית והמגוונת הקיימת לאורך שנות לימודיהם. אולם, עד כה לא נבחנה השאלה- מה כוללת אותה חוויה כללית ומגוונת?. המחקר הנוכחי מחדש ומציע כי בתוך המשתנה הרחב ׳שנות השכלה׳ קיימים היבטים של גיוון פורמאלי (לימודי) ובלתי-פורמאלי (חברתי). המחקר ערך ניסיון להפריד בין היבטים אלה והדגיש את תרומתו הייחודית של הגיוון הבלתי-פורמאלי בהתפתחות החשיבה האפיסטמולוגית של סטודנטים.

במחקר השתתפו 202 סטודנטים הנבדלים בחשיפתם לגיוון חברתי ובשנות הלימוד האקדמאיים שלהם: סטודנטים רגילים ועתודאים בשנתם הראשונה והאחרונה ללימודים ומשתי אוניברסיטאות השונות במידת הגיוון הפורמאלי והבלתי-פורמאלי שלהן. המחקר משלב ממצאים כמותיים ואיכותניים.

המחקר הכמותי מצא קשר בין רמת חשיבה אפיסטמולוגית ובין המשתנה שנות השכלה, כך שנמצאו יותר סטודנטים בשנה ד שנטו לחשיבה המתוחכמת יותר שברמה ה״אבליואטיביסטית״ מאשר סטודנטים בשנה א. ממצא זה עולה בקנה אחד עם הספרות הקיימת בתחום ומוסיף לה בכך שמאפייני המדגם הנוכחי היו ייחודיים ושונים מאלו שנחקרו בעבר. ׳סגנון אישיות׳ ו׳השכלת הורים׳, משתנים אשר לא נבחנו בהרחבה במחקרים קודמים, היו שניהם קשורים לרמת חשיבה אפיסטמולוגית. למרות זאת, בניגוד להשערת המחקר, במחקר הכמותי לא נמצאו הבדלים בחשיבה האפיסטמולוגית בין בין סטודנטים רגילים לעתודאים וגם לא בין שתי האוניברסיטאות.

תוצאות המחקר האיכותני הראו זיקה בין רמת חשיבה אפיסטמולוגית מורכבת יותר ובין התייחסויות להיבטים בלתי-פורמאליים של חוויה אישית. ניתוח תוכן מצא שאימוץ של רמת חשיבה אפיסטמולוגית פשוטה יותר, התלווה על פי רוב בתיאורים המדגישים היבטים פורמאליים של החוויה, היינו אספקטים לימודיים שבחוויה. אימוץ של רמת חשיבה אפיסטמולוגית מורכבת יותר התלווה, על פי רוב, בתיאורים המתייחסים הן להיבטים הפורמאליים והן להיבטים הבלתי-פורמאליים של החוויה.

תמיכה נוספת לכך התקבלה על-ידי בדיקה אחרת שעשתה שימוש במלל הנבדקים והמירה אותו לכדי קידוד סטטיסטי ובדיקת קשרים. נמצא קשר מובהק בין רמת חשיבה אפיסטמולוגית ובין התייחסויות להיבטים בלתי-פורמאליים של החוויה האוניברסיטאית. סטודנטים שהתייחסו

להיבטים בלתי-פורמאליים של החוויה האוניברסיטאית נטו לרמת חשיבה אבליואיטיביסטית. בניגוד לכך, לא נמצא קשר מובהק בין רמת חשיבה אפיסטמולוגית ובין התייחסויות להיבטים פורמאליים של החוויה האוניברסיטאית. מעבר לבדיקה סטטיסטית זו, קיימת חשיבות רבה הן בממצאי המחקר הנוכחי והן במחקרים עתידיים העוסקים בהתפתחות חשיבה אפיסטמולוגית בהקשר של מסגרות חינוכיות, ליכולת שהתאפשרה בהבחנה שבין שני ההיבטים, הפורמאליים והבלתי-פורמאליים, בחוויה האוניברסיטאית.

בנוסף לכך, עריכת הראיונות בחנה מחדש חלק מהתשובות לשאלות האפיסטמולוגיות שנשאלו בפורמאט הסגור, בשאלון. בחינה מחודשת זו תרמה להרחבת מאפייני שלוש הרמות האפיסטמולוגיות מעבר למתואר בספרות. נטייה לרמת חשיבה אבסולוטיסטית, היתה מלווה, על פי רוב, בתיאורי חוויות חיים דלים יותר שהתבטאו בהתייחסות למספר מצומצם יותר של רבדים או מישורים שבחוויה ולרוב, ניתן דגש על ההיבטים הפורמאליים (הלימודיים) והקונקרטיים. לעומת זאת, רמת חשיבה אפיסטמולוגית גבוהה יותר שקפה בהדרגה חשיבה שנעשתה מורכבת ומתוחכמת יותר. התיאורים היו עשירים יותר והתייחסו לשני ההיבטים שבחוויה, הפורמאליים ובלתי-פורמאליים. כמו-כן חלה מודעות עצמית גבוהה יותר ביכולת לרפלקטיביות הן על ההיבטים הפורמאליים והן על היבטים הבלתי-פורמאליים שבחוויה.

למחקר זה מגבלה בדגימה ספציפית ומבוקרת שצמצמה את יכולת ההכללה. בנוסף, השימוש בשאלון סגור במחקר הכמותי צמצם את ההבנה של המאפיינים והטווח הרחב יותר של החשיבה האפיסטמולוגית. אף על פי כן, מגבלה זו התמתנה באמצעות המחקר האיכותני.

המחקר תורם למחקרים העוסקים בהתפתחות חשיבה אפיסטמולוגית בכך שמראה כי ניתן להפריד בין היבטים פורמאליים ובין היבטים בלתי-פורמאליים שבחוויה החינוכית וכן שהיבטים אלה ככל הנראה קשורים להתפתחות החשיבה האפיסטמולוגית. הראיונות הצביעו על כך שלרמת חשיבה אפיסטמולוגית מורכבת יותר מתלוות התייחסויות רבות יותר להיבטים בלתי-פורמאליים של החוויה. נראה כי ההיבטים הבלתי-פורמאליים של החוויות תופסים חשיבות רבה יותר ברמות חשיבה אפיסטמולוגיות מורכבות יותר. נדרשים מחקרי המשך לבחינת המרכיבים הקוגניטיביים, האישיותיים, הרגשיים והסביבתיים אשר יבדקו באופן ממוקד יותר האם הם מתווכים את התפתחותה של החשיבה האפיסטמולוגית או להיפך; האם חשיבה אפיסטמולוגית מתווכת את התפתחות החשיבה הקוגניטיבית, את האישיות ואת החוויה הרגשית. מבחינה מעשית, המחקר הנוכחי מציע שניתן לעודד אנשי חינוך לפתח מודעות גבוהה יותר לגבי מגוון הגורמים בסביבה החינוכית שיכולים לקדם את התפתחות החשיבה האפיסטמולוגית. אלה כוללים לא רק גורמים פורמאליים אלא גם מעבר להם. בנוסף, המחקר הנוכחי יכול לעודד מודעות גבוהה יותר בנוגע לדרך שבה התפתחות אפיסטמולוגית עשויה לתרום לאופן שבו סטודנטים חווים את ההיבטים הפורמאליים והבלתי-פורמאליים בסביבה האוניברסיטאית.

Topic: Social Diversity and Educational Level as Potential Factors in Epistemological Thinking about Competing Knowledge Claims.

Submitted by: Hila Beiser

Supervisor: Dr. Michael Weinstock

**Abstract**

This study focuses on the relationship between "social diversity" and "educational level" as potential factors in the development of epistemic thinking among students about conflicting claims of knowledge. Past research has found that people with more years of education tend to attain higher levels of epistemic thinking than those with fewer years of education (Baxter-Magolda, 1992; Belenky, Clinchy, Goldberger, & Tarule, 1986; King & Kitchener, 1994; Perry, 1970). The common explanation is that the general and diverse experience that is characteristic of college years affects students' epistemic thinking. However, the question of what comprises the general and diverse experience has not been examined. The present study suggests that educational level is a broad variable that includes aspects of formal (educational) and informal (social) experience. It attempts to separate these formal and informal aspects of undergraduate experience and emphasize the contribution of social diversity to the development of students' epistemic thinking.

The study included 202 students who differ in their exposure to social diversity and academic study: regular students and *atudaim* in the first and last academic years were sampled from two universities dissimilar in their formal and informal diversity. The study combined quantitative and qualitative findings.

The quantitative study found an association between epistemic and educational level. More fourth- than first-year students were at the most epistemically sophisticated "evaluativist" level. This finding is consistent with existing literature while also adding to it, given that the sample has characteristics different from those in many previous studies. Personality style and parents' educational level, variables not widely tested in other research**,** were also found associated with level of epistemic thinking. However, counter to the hypothesis, there were no differences in epistemic thinking between regular students and *atudaim* neither between the two universities.

The qualitative analysis demonstrated a link between complex epistemic thinking and reference to informal aspects of personal life experience**.** Content analysis found that adoption of simple epistemic thinking tended to accompany

descriptions emphasizing the formal educational aspects of life experience. Adoption of more complex epistemic thinking accompanied, for the most part, descriptions that referred to both formal and informal aspects of experience.

The interviews were coded into epistemic categories. A significant association was found between level of epistemic thinking and reference to informal aspects of the undergraduate experience. Students who referred to informal aspects were more likely to be evaluativists. In contrast, no significant association was found between epistemic level and reference to formal aspects of the undergraduate experience. Beyond these statistical tests, it is meaningful, both as a finding of this research and for future research on epistemic development in educational contexts, that it is possible to distinguish between formal and informal aspects of students' experiences.

The interviews also examined responses given in the quantitative epistemology questionnaire to extend the description of the three epistemic levels beyond what has generally been discussed in the literature. A tendency toward absolutist epistemic thinking was accompanied, mostly, with limited descriptions of life experiences that expressed a smaller number of aspects or levels of experiences and often, emphasized formal educational and concrete aspects of experience. Higher epistemic level responses tended to be expressed in more complex thinking. The responses were richer, referred to both formal and informal aspects of experience, and included a more self-aware capacity for reflection on varied aspects of experience.

A limitation to this study is that the specificity of the sample limits generalization. In addition, the use of a closed epistemology assessment in the quantitative study restricted understanding of the characteristics and full range of epistemic thinking. However, this limitation is mitigated by the qualitative analysis.

This study contributes to the study of epistemic development by showing that it is possible to separate formal and informal aspects of academic experience and demonstrating that these aspects appear to be related to epistemic thinking. The interviews indicated that complex epistemic thinking was accompanied by reference to more informal aspects of experience. Informal aspects of experiences appear to have importance in more complex epistemic thinking. Further research should examine cognitive, personality, emotional, and environmental factors more closely to check whether they mediate the development of epistemic thinking or vice versa; perhaps epistemic thinking mediates the development of ways of thinking, personality and experience of emotions. From a practical standpoint, this research suggests that

educators could be encouraged to develop more awareness of a variety of factors in the academic environment, including, although also beyond, formal studies that can promote development of epistemic thinking. In addition, the research could encourage greater awareness of how epistemic development might contribute to how students experience the formal and informal aspects of the university environment.

**נושא העבודה**: השפעת תהליכי ויסות רגשות על ניהול משא ומתן

**מגישה**: הילה מודיאנו סגל

**המנחות**: פרופ׳ יואלה ברבי-מאיר ד״ר סימון מורן

**תקציר העבודה:**

לרגשות בכלל, ובמיוחד לרגשות שליליים כדוגמת כעס, יש השפעה ניכרת על קבלת ההחלטות של מנהלי משא ומתן וכן על ההסכמים אשר מושגים בסופו. יחד עם זאת, מעט ידוע על ההשפעה של ויסות רגשות על ניהול משא ומתן ותוצאותיו. במחקר זה, בהתבסס על התיאוריה של גרוס (Gross,1998) בחנו את ההשפעה של שימוש באסטרטגיות שונות לוויסות רגש הכעס (דיכוי הבעת הרגש והערכה קוגניטיבית מחודשת) על התוצאות של משא ומתן אינטגרטיבי (יצירת ערך), ושל משא ומתן חלוקתי (הקצאת ערך).

בשלב הראשון ערכנו מחקר שמטרתו לזהות את התפיסות האינטואיטיביות של אנשים ביחס לרגשות המעורבים במשא ומתן בהקשר העסקי-כלכלי ובהקשר האישי, וביחס לאסטרטגיות שמנהלי משא ומתן מאמצים כדי לווסת רגשות אלו. נמצא כי מעבר לשני ההקשרים, רגש הכעס נתפס אינטואיטיבית כאחד הרגשות הבולטים ביותר העשויים להתעורר בסיטואציה של מו״מ. בנוסף אנשים סבורים שבשני הקשרי המשא ומתן, אפקטיבי לווסת את רגש הכעס, ומדווחים שבאופן כללי הם נוטים לווסת רגשות במשא ומתן באמצעות אסטרטגיית דיכוי הבעת הרגש יותר מאשר באמצעות אסטרטגיית ההערכה הקוגניטיבית המחודשת.

במחקר השני התמקדנו ברגש הכעס ובחנו כיצד אסטרטגיה של דיכוי הבעת הכעס לעומת אסטרטגיה של הערכה קוגניטיבית מחודשת של רגש הכעס משפיעה על תוצאות משא ומתן אינטגרטיבי. במחקר זה, כמו גם במחקרים הבאים, התבססנו על משימת מו״מ פוליטית (פינוי התנחלות בגדה המערבית), אשר בקונטקסט הישראלי ידוע כי היא מעוררת אמוציונלית. בכדי לחזק את המניפולציה אתרנו מראש נבדקים בעלי עמדות פוליטיות קצה של ימין ושל שמאל, אשר יזדהו עם המשימה.

נמצא כי נבדקים אשר השתמשו באסטרטגיה של דיכוי, בהשוואה לנבדקים אשר השתמשו באסטרטגיה של הערכה קוגניטיבית מחודשת ולנבדקים בקבוצת ביקורת, הצליחו לסגור פחות עסקאות, השיגו רווחים משותפים נמוכים יותר, דיווחו על רמות גבוהות יותר של כעס במהלך המשא ומתן, והעריכו באופן שלילי יותר את היחסים עם הצד השני. לא נמצא יתרון לשימוש באסטרטגיה של הערכה קוגניטיבית מחודשת.

במחקר האחרון בחנו את ההשפעה של שימוש באסטרטגיה של דיכוי הבעת כעס (בהשוואה לקבוצת ביקורת) על תוצאות של משא ומתן חלוקתי, שבו אין כלל פוטנציאל אינטגרטיבי. במחקר זה שוב נמצא שמנהלי משא ומתן שהשתמשו באסטרטגיה של דיכוי הבעת הרגש נוטים יותר להגיע למבוי סתום במשא ומתן.

לסיכום, המחקר מצביע על כך שבניגוד להמלצה המקובלת בספרות הפופולארית לשמור על ״פני פוקר״ במהלך משא ומתן, ולמרות שאנשים מדווחים שהם נוטים לווסת כעס במשא ומתן באמצעות דיכוי הבעתו יותר מאשר באמצעות הערכה קוגניטיבית מחודשת, הרי שנקיטת אסטרטגיה כזו פוגעת בניהול המו״מ ובתוצאותיו. פגיעה זו היא כנראה בגלל שאסטרטגיית דיכוי

הבעת הכעס אינה מפחיתה את חוויית הכעס, והניסיון המתמשך של מנהלי משא ומתן לדכא הבעה של תחושתם, גורם לדלדול המשאבים העומדים לרשותם. מעבר לכך, תוצאות המחקר מרמזות שייתכן כי הערכה קוגניטיבית מחודשת אינה תמיד אסטרטגיה אפקטיבית לויסות רגשות. באופן ספציפי, ייתכן שהאפקטיביות של הערכה קוגניטיבית מחודשת ממותנת בסיטואציות אינטראקטיביות מתמשכות, מורכבות, המערבות רגשות עזים, והדורשות ויסות רגשות מתמשך.

מילות מפתח: משא ומתן, אינטגרטיבי, חלוקתי, כעס, ויסות רגשות

**Title of dissertation:** The influence of emotion regulation on negotiation

**Name of writer:** Hila Modiano-Segal

**Supervision of**: Prof. Yoella Bereby-Meyer and Simone Moran (Ph.D)

## Abstract:

Emotions in general, and especially negative emotions such as anger, have a considerable effect on negotiators' decision-making, as well on the agreements eventually achieved. Little is known, however, about the influence of emotion regulation on negotiation and its outcomes.

In the present study, based on Gross's emotion regulation theory (Gross, 1998), we examined the effect of various anger regulation strategies (expressive suppression and cognitive reappraisal) on outcomes of integrative (value creation) and distributive (value allocation) negotiation. Our initial study aimed at identifying people's intuitive ideas about the emotions involved in negotiations in business, economic and personal contexts, and the strategies adopted by negotiators to regulate these emotions.

We found that in both negotiation contexts, anger is intuitively perceived to be one of the most prominent emotions. It is considered effective to regulate anger, and during negotiations, emotions tend to be regulated by expressive suppression more than by cognitive reappraisal.

Our second study focused on feelings of anger and examined how down-regulating anger by suppressing its expression versus cognitive reappraisal affects the results of integrative negotiations. In this study, as in the ones to follow, we used a political negotiation task considered to be highly emotional in the Israeli context - namely, evacuating a settlement in the West Bank. To increase task relevance, we prescreened and selected participants with respect to political views - i.e., extreme left and right positions - who could identify with the task. Participants who used expressive suppression tended to terminate the negotiations (i.e., reach an impasse), achieve lower joint profits, report higher levels of anger in the course of the negotiations, and evaluate the relationship with the other party more negatively compared with participants who used cognitive reappraisal and were in a control group. No advantage was found for the use of cognitive reappraisal. In our most recent study, we examined the effect of regulating anger by using expressive suppression (compared with a control group) on results of distributive negotiations, in which there is no

integrative potential whatsoever. Negotiators who used expressive suppression were more likely to reach an impasse.

In summary, the present research indicates that, contrary to the popular textbook recommendation of maintaining a "poker face" during negotiations, and despite a greater tendency to regulate anger in negotiations by means of expressive suppression, this strategy can be detrimental to negotiators and their desired results. The negotiators' anger is not necessarily controlled (perhaps just the opposite) and the deliberate attempt to suppress angry feelings may well result in resource depletion. Our results also imply that cognitive reappraisal may not always be an effective strategy for regulating emotions. Specifically, its effectiveness may be moderated in ongoing interactive situations which are complex, highly emotional, and require ongoing emotion regulation.

Key words: negotiation, integrative, distributive, anger, emotions regulation

**The Impact of Cannabidiol on MDR - P-gp and BCRP Transporters in the Human Placental Barrier**

by Valeria Feinshtein
Supervisors: Prof. Zvi Ben-Zvi, Prof. Gershon Holcberg

**Abstract**

**Background:** The popularity of recreational drug abuse among women of childbearing age has increased significantly over the last two decades, with marijuana being the most prevalent illicit drug used during pregnancy. Recent studies demonstrate that cannabis use pre and during pregnancy are associated with low birth weight, preterm labor and higher rates of admission to the neonatal intensive care unit. Cannabidiol (CBD) is the main non-psychotropic component of marijuana. Due to its remarkable lack of psychoactivity and its numerous pharmacological actions, CBD has promising therapeutic potential.

Although placenta acts as an exclusive link and a barrier that protects the fetus, it has been shown that most drugs used by the mother during pregnancy cross the placenta and reach the fetus. Placental drug transporters, such as P-glycoprotein (P-gp) and breast cancer resistance protein (BCRP), limit fetal exposure to a variety of drugs and toxins, and regulate the transport of essential nutrients to the fetus. Moreover, both of the transporters presumably involved in normal development and function of the placenta, influencing trophoblast differentiation, syncytial formation, cellular apoptosis, protection against cellular hypoxia, maintenance of amniotic stem cell differentiation, viability and pluripotency, and placental estrogen synthesis.

**Aims:** Our study focuses on the mechanism underlying the pregnancy outcomes seen in the cannabis-using pregnant population, investigating CBD impact (upon acute or long-term exposure) on overall placental permeability to xenobiotics throughout direct effects on BCRP and P-gp expression and function in the human placenta.

**Methods:** CBD cytotoxicity was determined by MTT and Neutral red assays. For *in vitro* experiments, choriocarcinoma (P-gp and BCRP naturally expressing) BeWo and Jar cells were used (using MCF7 cells for comparison). CBD long-term (48-72h) impact on P-gp and BCRP membrane expression was tested using Western blot and real-time PCR assays. CBD impact on function of these transporters following acute (1h) exposure was determined by uptake experiments, with specific fluorescent substrates for each transporter (MX for BCRP, and Calcein-AM, DiOC2(3), rhodamine123 (Rh123) for P-gp).

CBD effect (following acute exposure) on P-gp and BCRP function in an *ex vivo* environment was determined by closed placental cotyledon perfusion assay, testing drug transplacental transport, with or without CBD, in full term, vaginally delivered placentas. Glyburide (G) (BCRP substrate), digoxin (D) (P-gp substrate), and antipyrine (A) (simple diffusion marker) transport was examined.

**Results:** Following determination of CBD sub-lethal concentrations (10μM and 15μM for chronic and 10μM and 25μM for acute treatments) its impact on BCRP and P-gp efflux functions was examined. As intracellular levels of all the tested compounds were greater in the presence of CBD, in a concentration-dependent fashion, we concluded that CBD inhibits BCRP and P-gp function (known inhibitors served as positive controls). Chronic exposure to CBD of placental-like cells, showed elevation in BCRP and simultaneous decrease in P-gp expressed levels (with correlating result on mRNA level). These effects were CBD concentration, but not time-dependent. Opposite results were seen in MCF7 cells, showing P-gp up-regulation in a concentration- but not time-dependent fashion, with on change in BCRP levels, implying effects of a tissue-specific nature. Next, we examined CBD effects upon acute exposure on BCRP and P-gp in the human placenta. Simple diffusion of (A) was not affected by CBD, pointing to unaffected tissue viability. (G) transport against the concentration gradient was significantly lower in the presence of CBD, pointing to inhibition of its efflux to the maternal compartment by BCRP. Inhibition of P-gp dependent efflux of (D) by CBD was not observed in the perfused placental system, however, because P-gp levels are lowest at term, this result, in the present perfusion system of full term placental cotyledons, was not surprising

**Discussion:** Our research revealed some disturbing results, showing that CBD can inflict functional and expressional changes on human placental BCRP and P-gp and lead to the absence of a functional placental barrier in the first trimester. Following cannabis consumption, drugs and naturally occurring carcinogens that are P-gp and BCRP substrates can potentially penetrate the human placental barrier at higher rates in the presence of CBD, making FDA pregnancy risk drug classification under these conditions questionable. Moreover, CBD-induced changes in BCRP and P-gp levels in the human placenta can have destructive ramification. Impact on placentation, syncytiotrophoblast formation, placental cell survival and differentiation – all of these can be potentially altered in the presence of CBD, leading to abnormal and undesirable pregnancy outcomes.

# השפעות קנבידיול על נשאי MDR - BCRP ו- P-gp
# במחסום השלייתי האנושי

**מגישה: ולריה פינשטין**

**מנחים: פרופ' צבי בן-צבי, פרופ' גרשון הולצברג**

## תקציר:

**רקע מדעי:** השימוש בסמים באוכלוסייה ההרה הולך וגדל, כאשר שימוש בקנביס באוכלוסייה הכללית הוא הנפוץ ביותר (וגם בקרב נשים הרות). מחקרים מצביעים על כך שלשימוש במריחואנה במהלך ההיריון ישנן השלכות שליליות הן על מהלך ההיריון עצמו והנן על העובר המתפתח, ויכול להביא ללידות מוקדמות, משקל לידה נמוך של הילוד, פיגור התפתחותי תוך-רחמי ואשפוזים ממושכים יותר של הילוד לאחר הלידה. קנבידיול (CBD) היא הנגזרת השנייה בכמותה במיצוי מצמח הקנביס, וייחודה הוא בכך שהיא אינה פסיכו-אקטיבית ועם זאת בעלת מניפה רחבה של פעילויות פרמקולוגיות.

בעבר, לשליה האנושית יוחסו תכונות של מחסום הרמטי אך זה מכבר ידוע שמחסום זה אינו אטום לחלוטין ולמעשה רוב החומרים מצליחים להסתנן דרכו. הנשאים BCRP ו-P-gp הם נשאי efflux, המבוטאים בעיקר במחסומים פיזיולוגיים ובאברי הפרשה בגוף. בשליה האנושית הם מבוטאים בממברנה האפיקלית בסינסיטיוטרופובלסט העוברי (המהווה בפועל את המחסום השלייתי). ידוע כי בשליה תפקידם העיקרי של הנשאים הללו היא שמירה על העובר המתפתח על ידי סינון פעיל של החומרים אשר חודרים את השליה, העלאת כושר שרידות של תאי הטרופובלסט העובריים על ידי הגנה מפני מוות תאי מתוכנן ומצבי עקה חימצונית, שמירה על תאי גזע מפני התמיינות ושמירה על יצירת סינסיטיום תקין בשליה.

**מטרות המחקר:** הנחת המחקר הנוכחי היא כי CBD יכול לגרוע מאיכותו של המחסום השלייתי האנושי על ידי השפעה ישירה על תפקודם וביטויים של הנשאים BCRP ו- P-gp.

**שיטות עבודה:** הנחת המחקר נבדקה במערכת המדמה שליה אנושית *in vitro*, בתאים סרטניים ממקור שלייתי (BeWo ו-Jar ומבטאים את הנשאים BCRP ו- P-gp, ולשם השוואה השתמשנו בתאים ממקור סרטן השד MCF7), ובמערכת *ex vivo*, בשליה אנושית מבודדת ומוזלפת.

לאחר קביעת ריכוזי עבודה ורעילות CBD, נבדקו השפעות קצרות טווח (1ש') של CBD על פעילות הנשאים הנ"ל, והשפעות ארוכות טווח (48-72ש') של חשיפה ל CBD על ביטוי P-gp ו- BCRP במעטפת התאית.

בניסויי ההזלפה נבדקה השפעת CBD על פעילות BCRP ו- P-gp בשליה האנושית בסוף ההריון, על ידי שימוש Glyburide (G) (סובסטראט של BCRP) ודיגוקסין (D), כאשר אנטיפירין (A) שימש כסמן לחיות הרקמה וסטנדרט למעבר דיפוזיוני פשוט.

**תוצאות:** בתחילה, נקבעו ריכוזי העבודה המתאימים של CBD בחשיפה קצרת וארוכת טווח (תוך בדיקת חיות תאית בחשיפה ל CBD): 10 ו-25µM לטווח קצר, וריכוזים 10 ו-15µM לטווח ארוך.

בחשיפה המידית ל- CBD נבדה השפעה על פעילות efflux של הנשאים BCRP ו P-gp, תוך שימוש במעכבים ספציפיים ידועים עבור שני הנשאים כביקורת חיובית. רמות תוך-תאיות של סובסטרטים פלואורסצנטיים הספציפיים לכל נשא עלו ביחס לרמותיהם של אותם החומרים בתאים אשר לא נחשפו ל CBD בצורה תלוית ריכוז. מכאן ניתן להסיק כי בחשיפה מידית הנגזרת הנ"ל מעכבת את הפעילות ה- efflux הטבעית של שני הנשאים הללו. כמו כן, העיכוב נצפה הן בתאים ממקור השלייתי והן בתאים ממקור סרטן השד, דבר המצביע על כך שבחשיפה קצרת טווח התוצאות הן ללא תלות במקור התאי.

חשיפה ממושכת ל-CBD גרמה לירידה משמעותית ברמות החלבון P-gp במעטפת התאית, ובהתאימה לירידה ברמות ה- mRNA שלו, בתאים ממקור שלייתי. ניתן להסיק כי הירידה ברמת החלבון היא כתוצאה ישירה מירידה ברמת השעתוק שלו. בניגוד לכך, ראינו כי רמות החלבון של BCRP עלו, בהתאמה לעליה ברמות mRNA שלו. מכאן ניתן להסיק כי גם במקרה זה, העליות ברמות החלבון הן כתוצאה מעליה בשעתוק התוך-תאי שלו. כל האפקטים הנ"ל היו תלויי ריכוז אך לא הראו תלות בזמן החשיפה (חשיפה של 48 שעות הניבה תוצאות דומות לשל 72 שעות). בתאים ממקור סרטן השד, חשיפה ממושכת ל CBD, הובילה דווקא לעליה תלוית ריכוז ברמות החלבון P-gp, ללא תלות בזמן החשיפה. רמות BCRP נשארו ללא שינוי (בחשיפה לריכוזים שונים של CBD ובחשיפה לפרקי זמן שונים). מכאן ניתן להסיק כי השפעה ארוכת טווח של CBD היא בעלת אופי תלוי מקור תאי בניגוד לחשיפה מידית.

בניסויי הזלפה של שליה אנושית מבודדת רמות (G) במדור העוברי בחשיפה ל CBD היו משמעותית גבוהות יותר, תוצאה המצביעה על עיכוב פעילות BCRP. בעקבות ירידה ברמות P-gp בשליה האנושית עם התקדמות ההיריון לא תמיד ניתן להראות אפקט עיכוב של הנשא הנ"ל בשליות של הריון מלא. בהתאם לכך, לא הצלחנו להראות עיכוב P-gp במערכת ההזלפה השלייתית, בדומה לעיכוב הנראה בתאים איתם עבדנו. מעבר (D) ממדור אימהי למדור העוברי לא השתנה בחשיפה ל CBD. לחשיפה ל CBD לא היו השפעות על מעבר (A) ומכן שלא היו גם השפעות על חיות הרקמה.

**<u>דיון:</u>** המחקר הנוכחי, הניב תוצאות מדאיגות המראות כי CBD גורם לשינוי בתפקוד ובביטוי של נשאי הגנה חשובים בשליה האנושית, ובכך עלול לגרום למחסום השלייתי להיות חדיר/פרוץ במידה גבוהה יותר לחומרים העלולים להזיק לעובר המתפתח. יתר על כן, חשיפה ל CBD עלולה להביא לירידה משמעותית באיכות המחסום השלייתי בטרימסטר הראשון, בו רמות P-gp הגבוהות ביותר במהלך ההיריון (וככל הנראה רמות BCRP נמוכות מאוד) ולהשאיר את העובר פגיע. כל הנראה, בחשיפה ל CBD, כל סובסטרט של הנשאים P-gp ו- BCRP יכול לחדור את השליה בכמות גבוהה יותר ומכאן, שסיווג התרופות של רשות ה FDA מאבד את משמעותו, ולא ניתן לסמוך עליו במתן תרופות לנשים אשר צורכות מריחואנה במהלך ההיריון.

**The Perceived Contribution of Industrial Parks**

**to the Image and Potential Branding of Small and Medium Size Settlements in Peripheral Areas**

By Vered Pilpel - Keisar

Approved by advisor: Prof. Shaul Krakover

**Abstract**

Scientific background: The conceptual background of this study is mainly related to ideas developed in the fields of place image and place branding. The study attempts to examine the impact of the Image of modern industrial parks (henceforth IPs) on nearby settlements located in peripheral areas. This geographical setting requires reference to the conceptual framework associated with core-periphery relationships. The study examines the possibility of utilizing modern IPs as an instrument capable of alleviating the image and branding of peripheral places. The study leans also on spatial diffusion theory to explain the propagation of place images from the peripheries towards the core areas.

IPs are parks that consist of manufacturing factories and productive services they represent opportunities for peripheral regional development (PRD). In the era of wide-spread communication, the knowledge regarding PRD tend to diffuse over time and space from the IP to the nearby settlement, reaching the center of the country in a wave-like shape. The present study is focused on the perception of the effect of modern IPs on the image and branding of nearby small and medium sized settlements, located in peripheral areas. As such, the current study differs from the classical studies in the field that were concerned with measuring the impact of IPs, in terms of number of jobs, income, tax benefits and migration.

The image of a settlement incorporates perceptions, ideas, believes and impressions of individuals and societies and it consists one of the dimensions of the settlement brand. Settlement's image can exert a crucial effect on its marketing to industrial entities, entrepreneurs and tourists, and has the potential to affect people's decisions on where to settle and their extent of pride and identification with their settlement.

Aims and hypotheses: The aim of this study is to examine the extent to which modern peripheral IPs, are perceived as agents affecting the image and branding of nearby small and medium sized settlements. The perceived effect on the settlement's image is assessed from the view point of employees of the IPs, and from the point of view of people living at three circles of geographical proximity. The main hypothesis is that IPs represent strength and opportunities to contribute to the image and branding of nearby peripheral settlements, consequently affecting the development of a wider peripheral region.

Study design: Five IPs were included in this study: Omer, and Kiryat gat in the south of Israel and Tefen, Tel-Hai, and Z.H.R in the north of the country. The IPs of Omer, Tefen and Tel-Hai were established according to the Tefen Model, which is characterized by an educational-cultural facilities and an aesthetic clean and safe surrounding.

Methodologically, a special questionnaire has been designed aiming at assessing the image propagation effect of each park on its nearby settlement and it's broader surrounding region to a radius of up to 30 km. The effect was assessed through questions that covered the following 10 aspects: employment, entrepreneurship, professional training for adults, children education, culture and entertainment, development of high-tech industry as well as regular industry, development of physical infra-structure, aesthetic development and pride among nearby settlements' residents. The image of nearby settlements was assessed through questions that covered the following: perceived attractiveness of the settlement, image of quality of services provided in the settlement, it's aesthetic appearance, perceived business opportunities, entrepreneurship and employment opportunities among the nearby settlement residents (a total of 18 parameters). The image of the IPs was assessed through questions that regarded employment, education, culture, and aesthetic appearance (7 parameters).

Cluster sampling method has been adapted in order to include 50 respondents from three geographical circles for each one of the five IPs (n=750). These circles included respondents from the immediate nearby settlement, from more remote places in the region and from the center of the country (area code 03), The same questionnaire was used to interview a sample of employees from the five IPs (n=178). Data analysis was done mainly by means of Stepwise Regression.

Main Findings: The most important finding is that the park's image is the main factor that affects the perception of contribution of a park to the image of the nearby settlement and their respective peripheral regions. Surprisingly, perception of the park's contribution is affected less by factors such as number of employees and the perceived level of sophistication of it's industries, and more by the IP's image, as perceived by the respondent. The second important factor is the perception of opportunities for employment available to the residents of the nearby settlement. This factor is more important than the socio-economic status of the settlement it self. The perceived effect of the IPs is not limited to the nearby settlement. Rather, it diffuses to more remote settlements in the region.

Modern IPs, located in peripheral areas are perceived as agents that bring about perceptual changes not only in employment and industrial entrepreneurship, but also in the development of physical infrastructure, education and culture, sense of pride among the nearby settlements' residents and aesthetic appearance of the nearby settlements. Such factors are of value and importance to the regional development of the periphery.

Nearly the same perceptions were expressed both by employees of the IPs, by nearby settlements' residents and by residents from the center of the country. Furthermore, although the parks are typically modern, and they house sophisticated industries, no differences were found when analyzed by the respondent's level of education. Thus, the phenomenon is observed across geographical circles and it may thus reflect a nation-wide perception.

Discussion and conclusions: This study's conclusions is that modern IP generate an opportunity of change in the image and branding of small and medium sized settlements in peripheral regions, located away from the center of economic, financial and political activities.

The fact that no significant decline was found in the extent of perceived impact of parks on nearby tows as a function of distance, may indicate that the effect of the park image has probably diffused from the IPs all the way to residents of the country's central region. It is possible that the reason for such a wide-spread effect is that the very word "Park" evokes a "positive" and "clean" connotation. Another, non-mutually exclusive potential explanation for the lack of perceptual decline across distance is that the country is small and centralized, and the population is exposed to rather homogenous information from the mass media and the Internet.

It is possible to conclude that IPs constitute a point of strength for nearby settlements, and an opportunity for improvement of their image. Hence it is possible to consider such parks in strategic long-term design plans, aimed at branding settlements. Local municipalities should take advantage of IPs as a leverage not only for creating more jobs, directly and indirectly, not only as an income source to improve budgetary situation through taxation, and not only as a means to improve their immigration balance by attracting the socio-economically well-established populations, but also as a means to improve their brand and image.

Significance of the study: This study is characterized by a number of novel conceptual and methodological aspects: (a) the study presents a model according to which the image of the IPs is propagated to its environs. This image includes the perceived opportunities provided by the IP regarding employment, culture, education, entertainment, and aesthetics. The second factor affecting the perception of the effect of the IP is the image of employment opportunities available to the nearby residents. To the best of my knowledge, this is the first time IPs' images are reported to affect nearby settlements' images and to generate opportunities for peripheral development. (b) A structured questionnaire was developed especially for this study, aiming to assess the image of a small and medium sized settlement, as well as the perceived effect of IP on peripheral regional development. The validity of the questionnaire was tested by comparing the results obtained in the study to the ranking of settlements reported by the Israeli Central Bureau of Statistics regarding their socio-economic status. (c) Due to the sample size, in depth statistical analysis was possible. The

socio-economic heterogeneity of nearby settlements made it possible to examine the relationships between socio-economic status of a settlement and its image and the perception of the impact of the park on the settlement. Owing to the diversity of examined IPs it was possible to analyze the relationships between the park's "character" and the perception of its effect on nearby settlements. (d) This study is also significant due to its main finding that the image of the IP was the most important perceived factor contributing to the settlement's image.

Keywords

Peripheral industrial park, Image, brand and branding, peripheral regional development, center-periphery relationships, perception of effect, diffusion of knowledge.

**נושא העבודה: התרומה התודעתית של פארקי תעשייה לתדמית ולפוטנציאל המיתוג של יישובים בגודל קטן ובינוני באזורי פריפריה**

שם המגישה: ורד פלפל קיסר

שם המנחה: פרופ' שאול קרקובר

## תקציר

רקע מדעי: המושגים אשר בבסיסו של מחקר זה פותחו בתחומים הקשורים בתדמית של מקום ומיתוגו. המחקר מנסה להבין את תרומת התדמית של פארק תעשייה מודרני לערים סמוכות באזורים פריפריאליים. מסגרת גאוגרפית זו מחייבת התייחסות מושגית הקשורה ביחסי מרכז–פריפריה. המחקר בודק את האפשרות שפארקי תעשייה מודרניים יש בהם כדי לשפר תדמית ומותג של מקומות פריפריאליים והוא נשען גם על תאוריית הדיפוזיה המרחבית לשם הסבר של התפשטות מידע בדבר תדמית של מקומות מהפריפריה אל המרכז.

פארקי תעשייה הממוקמים באזורים פריפריאליים הם שטחים הכוללים בתוכם מפעלי תעשייה ושירותים ועשויים להוות הזדמנות לפיתוח אזור פריפריאלי. בעידן של תקשורת חובקת כל, המידע הקשור להתפתחות האזורית נוטה להתפשט בזמן ובמרחב מהפארק עצמו אל היישוב הסמוך ומשם הלאה אל המרכז בתהליכים דיפוזיים דמויי גל. המחקר הנוכחי מתמקד בתפיסת התרומה של פארקי תעשייה מודרניים לתדמית של יישובים ושל ערים בגודל קטן ובינוני, הסמוכים לפארקי תעשייה, באזורים פריפריאליים. בכך הוא שונה מהמחקרים הקלסיים בתחום זה המעריכים את התרומה של פארקי תעשייה במונחים "קשים" כמו תוספת של מקומות עבודה, הכנסה, הכנסה ממִסים והגירה.

תדמית של יישוב משלבת מושגים, תפיסות, אמונות, דעות ורשמים של הפרט והחברה ומהווה את אחד המרכיבים החשובים ביותר במיתוג של יישוב. לפיכך, יש לה חשיבות רבה בשיווק לתעשיינים, ליזמים ולתיירים. תדמית של יישוב יכולה להוות גורם חשוב בקבלת החלטות של אנשים בנושאים הקשורים בבחירת מקום מגורים, בהזדהות של התושבים עם היישוב ובמידת הגאווה שלהם במקום מגוריהם.

מטרות והשערות: מטרת המחקר היא לבדוק באיזו מידה פארקי תעשייה מודרניים הנמצאים באזורים פריפריאליים נתפסים כיוצרי מיתוג ומחוללי שינויים תדמיתיים של יישובים עירוניים סמוכים. במחקר זה התרומה לתדמית נבדקה מנקודת ראות של עובדים בפארקים תעשייתיים ומנקודת הראות של תושבים הגרים בארבעה מעגלים גאוגרפיים הנבדלים זה מזה על פי המרחק מהפארק. ההשערה המרכזית היא שפארקי תעשייה מהווים נקודת חוזק והזדמנות שיש בהם כדי לתרום לתדמית ולהליך המיתוג של יישובים סמוכים פריפריאליים ובכך להשפיע על התפתחות של אזורים פריפריים נרחבים יותר.

מערך המחקר: נבחרו חמישה פארקים תעשייתיים באזורי הפריפריה של ישראל: עומר וקריית גת בנגב; תפן, תל חי וצח"ר בגליל. מבין הפארקים שנבחרו, תפן, תל חי ועומר הוקמו על פי "מודל תפן" המאופיין בכך שהוא כולל בנוסף לפן התעשייתי גם פן חינוכי-תרבותי וסביבה אסתטית, בטוחה ונקייה.

לצורך המחקר נבנה שאלון שמטרתו להעריך את התרומה התודעתית של הפארק התעשייה ליישוב העירוני הסמוך ולאזור נרחב יותר המצוי ברדיוס של כשלושים ק"מ. התרומה הוערכה

באמצעות שאלות בעשרת התחומים שלהלן: תעסוקה, פיתוח יזמות עסקית, הכשרה מקצועית למבוגרים, חינוך ילדים, פעולות תרבות ובידור, פיתוח תעשייה מתוחכמת ותעשייה אחרת, פיתוח תשתיות פיזיות, טיפוח היופי ותחושת הגאווה של התושבים. תדמית היישוב הסמוך לפארק הוערכה באמצעות שאלות בתחומים שלהלן: מידת האטרקטיביות של היישוב, תדמית רמת השירותים ביישוב, שיפור בחזות פני היישוב ותפיסת האפשרויות לפעילות בתחום התעשייה, היזמות והתעסוקה הפתוחה בפני תושבי היישוב (סה"כ 18 מדדים). תדמית פארק התעשייה הוערכה באמצעות שאלות בנושאי תעסוקה, חינוך ותרבות ואסתטיקה (סה"כ 7 מדדים). המדגם כלל חמישים תושבים מכל אחד מארבעת המעגלים הגאוגרפיים עבור כל אחד מחמשת פארקי התעשייה שנכללו במחקר (סה"כ 750 תושבים). במעגלים הגאוגרפיים נכללו תושבים מהיישוב הסמוך לפארק התעשייה, תושבים מיישובים מעט יותר מרוחקים ותושבים ממרכז הארץ (אזור חיוג 03). באמצעות אותו שאלון רואיינו גם עובדים בכל אחד מפארקי התעשייה שנכללו במחקר (n=178).

ניתוח התוצאות נעשה בטכניקות של רגרסיה רב משתנית בשיטת Stepwise Regression.

<u>ממצאים עיקריים</u>: הממצא החשוב ביותר הוא שהתדמית של הפארק היא הגורם החשוב ביותר המשפיע על תפיסת התרומה של הפארק ליישוב הסמוך ולאזור הפריפרי שמסביבו. באופן מפתיע, תפיסת התרומה של הפארק לתדמית של היישובים הסמוכים מושפעת פחות ממספר המועסקים בפארק וממידת התחכום שלו ויותר מהתדמית של הפארק בעיני הציבור. הגורם השני בחשיבותו הוא תדמית אפשרויות התעסוקה שנפתחות בפני תושבי היישוב הסמוך לפארק. גורם זה עולה בחשיבותו על המעמד החברתי-כלכלי של היישוב עצמו. באופן כללי נמצא שתפיסת התרומה של הפארק אינה נעצרת ביישוב הסמוך, אלא גולשת גם אל היישובים הסמוכים באזור.

נמצא כי פארקי תעשייה מודרניים הנמצאים באזורים פריפריאליים נתפסים כמחוללי שינויים תודעתיים לא רק בתעסוקה ובפיתוח יזמות ותעשייה, אלא גם בתפיסת הפיתוח של תשתיות פיזיות, חינוך ותרבות, תחושת הגאווה של תושבים הגרים בסמיכות ושיפור המראה האסתטי. לגורמים אלה יש חשיבות רבה להתפתחות של אזורים פריפריאליים.

התרומה התודעתית של פארקי תעשייה בקרב עובדים בפארקים עצמם, תושבים של היישוב הקרוב, תושבים של יישובים מהאזור ותושבים ממרכז הארץ היא דומה. למעלה מזה, אף על פי שרוב הפארקים הם פארקים מודרניים שעיסוקם מתוחכם, לא נמצאו הבדלים בתפיסת התרומה של הפארקים על פי רמת ההשכלה של הנשאלים. לפיכך, ניתן לומר שתופעה זו חוצה מעגלים גאוגרפיים ובמידה מסוימת משקפת תפיסה כלל לאומית.

<u>דיון ומסקנות</u>: הממצאים של מחקר זה מראים שפארקי תעשייה מהווים לא רק הזדמנות לאספקת תעסוקה, אלא גם לשיפור הליכי מיתוג ותדמית של יישובים בגודל קטן ובינוני הנמצאים באזורים פריפריאליים, במרחק מהמרכז שבו מצויה הפעילות הכלכלית, הפיננסית והפוליטית.

ניתן להסביר את העובדה שלא נמצאה דעיכה רבה של תפיסת התרומה של הפארקים עם המרחק מהפארק בכך שהתדמית של הפארק התפשטה מהפארק עצמו אל תושבי היישוב הסמוך ומשם אל יישובים מרוחקים מעט יותר עד הגיעה אל תושבי מרכז הארץ. כל זאת בדרך של דיפוזיה. אפשר שההסבר לכך נעוץ בכך שהמילה "פארק" מעוררת קונוטציה חיובית

וירוקה. הסבר אחר נעוץ בממדים הקטנים והריכוזיים של מדינת ישראל שבה האוכלוסייה חשופה למסרים דומים בתקשורת.

ניתן להסיק שפארקי תעשייה מודרניים הנמצאים באזור פריפריאלי מהווים נקודת חוזק עבור יישובים סמוכים והזדמנות לשיפור התדמית של היישוב והאזור. לפיכך, ניתן לשלב את הקמת הפארקים בתכניות אסטרטגיות ארוכות טווח שמטרתן עיצוב מותג ושיפור תדמית של יישובים סמוכים. על הרשויות המקומיות להשכיל ולהשתמש בפארקי התעשייה כמנוף לא רק ליצירת מקומות עבודה באופן ישיר או באופן נלווה, לא רק כמקור כספי לשיפור המאזן הכלכלי באמצעות מִסים, אלא גם כהזדמנות לשיפור תדמית ומותג שתסייע בסופו של דבר לשיפור מאזן הגירה ולמשיכת אוכלוסייה איכותית ליישוב ולאזור ולתרום בכך לפיתוח אזור פריפריאלי.

<u>חשיבות המחקר</u>: מחקר זה מתאפיין במספר חידושים מושגיים ומתודולוגיים: (א) המחקר מציג מודל לפיו תדמית של פארק תעשייה מתפשטת לסביבה שלו. התדמית של הפארק כוללת את האפשרויות שהפארק מספק בתחום התעסוקה, התרבות, הבידור, החינוך והאסתטיקה. הגורם השני המשפיע על תפיסת התרומה של הפארק לתדמית של היישוב הסמוך הוא תפיסת האפשרויות לתעסוקה ויזמות הפתוחות בפני תושבי היישוב הסמוך. למיטב ידיעתי, זו פעם ראשונה שנמצא שתדמית של פארק ולא התכונות שלו משפיעים על תדמית של יישוב ועל פיתוח אזור פריפריאלי; (ב) נבנה שאלון במיוחד לצורך המחקר שמטרתו למדוד תדמית של יישובים בגודל קטן ובינוני ולהעריך את התרומה התודעתית של פארק תעשייה לתדמית של יישובים אלה ולפיתוח אזורי פריפריה. התוקף של השאלון נבדק בהשוואה למידע שהתקבל מהלמ"ס על אודות המעמד החברתי-כלכלי של היישובים שנכללו במחקר; (ג) ממצאי המחקר מקבלים משנה תוקף בשל הסיבות האלה: ראשית, המדגם הגדול והמגוון של אנשים שרואיינו במסגרת המחקר, דבר שאפשר ניתוח סטטיסטי מעמיק; שנית, המגוון של היישובים הסמוכים לפארקים שנכללו במחקר, דבר שאפשר ניתוח הקשר בין הרמה החברתית-כלכלית של היישוב והתדמית שלו לבין תפיסת התרומה של הפארק ליישוב; שלישית, המגוון של הפארקים שנכללו במחקר, עובדה שאפשרה ניתוח הקשר בין "אופי" הפארק לבין תפיסת התרומה שלו ליישוב הסמוך וליישובי האזור; (ד) למחקר זה חשיבות גם בגלל הממצא שהתדמית של פארק היא הגורם החשוב ביותר המשפיע על תפיסת התרומה של הפארק לתדמית של יישובים סמוכים.

<u>מילות מפתח</u>: פארק תעשייתי פריפריאלי, תדמית, מותג ומיתוג, פיתוח אזור פריפרי, יחסי מרכז-פריפריה, תפיסת התרומה, דיפוזיה של מידע.

**Subject:** Replication Processes in Peptide Based Dynamic Combinatorial Libraries

**Name:** Zehavit Dadon

**Supervisor:** Prof. Gonen Ashkenasy

## Abstract:

Systems Chemistry deals with the study of multiple molecular reactions and intermolecular interactions that give rise to emergent properties, which cannot be attributed to any of the components acting in isolation. Recent research in 'Systems Chemistry' has generally followed two approaches: in the first, catalytic networks of replicating molecules undergo irreversible product formation under kinetic control; in the second, Dynamic Combinatorial Libraries (DCLs), highlighting novel host-guest chemistry, undergo reversible product formation under thermodynamic control. In this thesis, I will show how it is possible to combine these two approaches, by synthesizing more novel molecular networks, taking us a step forward towards the design of more complex systems.

The ability to test and control the response of non-enzymatic networks to external signals might significantly increase their utility and applicability. Such triggering could be used to shift the self-organization states away from equilibrium, and thus provide temporal control over the progress of the chemical (replication) reactions and the entire network topology. We have employed dimeric coiled coil proteins as templates for the association of nucleophilic and electrophilic fragments can be attached together via the native chemical ligation reaction. The light-induced uncaging of the coiled coils is used as a mechanism for initiating the template assisted replication processes (Figure 1), and later on for inducing selectivity within replication networks.

The basic template assisted replication reaction can be controlled by light, provided that the cage moiety is efficiently removed, resulting in fast switching from inactivated to active conformation. Since the concentration of cage-free template can be quantitatively dictated by the amount of photons provided, either before or after

initiating the replication process, we claim that the new system offers a versatile tool for controlling network behavior at various stages.

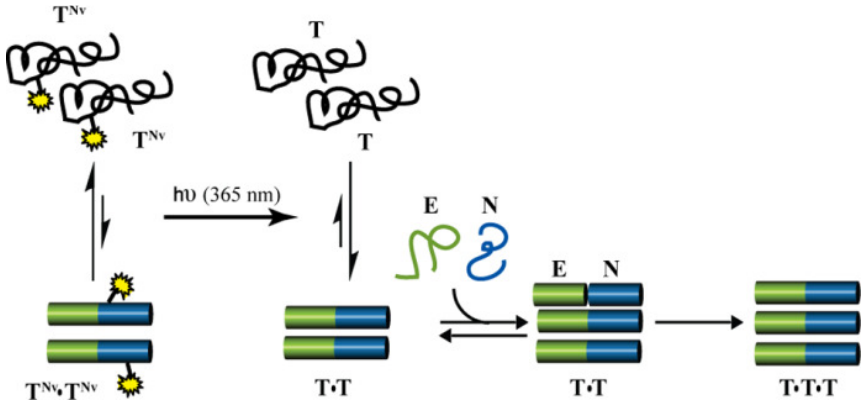



**Figure 1: Light-induced template assisted ligation scheme.** The caged template $\mathbf{T^{Nv}}$ is catalytically inactive since it cannot dimerize as a coiled coil nor associate with the shorter fragments **E** and **N**. It becomes active after illumination with monochromatic light, since the cage-free peptide **T** can form a stable dimeric coiled coils complex that serves as a template for replication.

Moreover, the light-induced replication processes can facilitate logic operations, highlighting information transfer within molecular networks. Two examples, implemented by wiring different network connections, are discussed, emphasizing the formation of AND and NAND gates and the facilitation of selective and programmable product formation via the AND Boolean function.

Chemists utilize dynamic combinatorial libraries (DCLs) as efficient tools to detect analysts, identify new receptors, and even unravel elusive catalytic structures. Within a DCL, an introduced 'guest' molecule specifically determines the preferred complex from a pool of receptors. The composition of the currently studied DCL system is governed by reversible chemistry and is under thermodynamic control. It was postulated that replication of the host or guest molecules can significantly amplify the concentration of selected complexes through the generation of new copies. Until now however, existing replicating peptide systems reacted in a non-reversible manner, allowing only for kinetic control of product formation. We suggest to bridge this gap through the development of replicating dynamic combinatorial libraries (rDCL). These libraries are made of fully synthetic replicating coiled coil peptides that possess a reversible covalent thioester bond in their backbone. The effect of reversible replication processes on the kinetics of product

formation, and the relative thermodynamics of the different products/templates within molecular networks, will then be tested.

Throughout this work I describe the design, synthesis and characterization of thioester-containing templates, and the effects of having a thioester bond on the coiled coil structure and on the peptide self-replication properties. I also present the construction of a binary rDCL system as a model for larger library networks, and describe the analysis of the resulting system in two different but complementary aspects - its kinetics and thermodynamics.

The final part of this work presents a thermodynamic investigation of the coiled coil structure stability. By generating different mutations within a stable coiled coil structure and measuring their CD spectra, the $K_{eq}$ for the degradation of the mutated peptides and the $Gn_{1/2}$ of the relevant peptides, it was possible to compare the effects of the different mutations on the coiled coil structure. Mutations in the coiled coil backbone (such as the ester or thioester bond) lead to one missing hydrogen bond in the structure and cause slight destabilization of the coiled coil structure. It can be concluded that the mutated bond is stable in the well-defined structure and accordingly less prone to degradation. On the other hand, when the mutation causes destabilization of the coiled coil structure (such as the β carbon in the backbone or the repelling interactions in the *e* and *g* positions), the mutated bond is prone to degradation, leading to decomposition of the peptides.

It has been suggested that information transfer, as described above, occurred during the early stages of molecular evolution, and may have led to the origin of living systems. I suggest that this work takes us a step forward towards understanding complex system behavior and information transfer. Furthermore, it has been previously suggested that networks under partial thermodynamic control display selection profiles relevant to early molecular evolution and metabolic replication, since the long term abundance of a specific molecule depends both on the catalytic processes leading to its formation and on its long time stability.

**נושא העבודה:** תהליכי שיכפול הפיכים ברשתות מולקולריות דינמיות מבוססות פפטידים

**שם:** זהבית דדון

**מנחה:** פרופ׳ גונן אשכנזי

## תקציר:

כימיה של מערכות מתעסקת בלמידה של מספר רב של תגובות מולקולריות ויחסים בינמולקולריים המתרחשים בו זמנית ואשר לא יכולים להיות מיוחסים לכל אחד ממרכיבי המערכת בנפרד.

מחקרים אחרונים העוסקים ב״כימיה של מערכות״ בדרך כלל נוקטים בשתי גישות. הראשונה, רשתות שיכפול קטליטיות המובילות ליצירת תוצר בצורה לא הפיכה תחת בקרה קינטית. השנייה, ספריות קומבינטוריות דינמיות (dynamic combinatorial libraries) שמדגישות את הכימיה המבוססת על אורח-מארח ומובילות ליצירת תוצר בצורה הפיכה תחת בקרה תרמודינמית. במהלך העבודה אנסה לתאר איך אפשר להשתמש בשתי המערכות יחד לתכנון מערכות מסובכת יותר שתקדם אותנו בהבנה עמוקה יותר של ״כימיה של מערכות״.

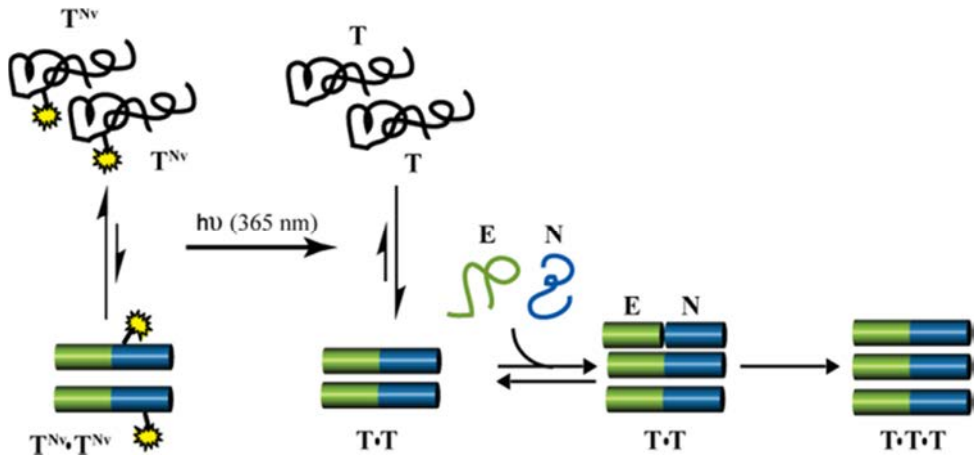
תחילה, אתאר פיתוח של מערכת שיכפול הרגישה לאור. אראה את האפשרות של שימוש באור כטריגר לשליטה כמותית בפפטידים בעלי מבנה מוגדר (coiled coil) המשמשים כטמפלט. יותר מכך, פונקציה זו תאפשר לנו שליטה בשיכפול ברשתות ושליטה בהתנהגות ובטופולוגיה של המערכת. לאחר מכן אציג את התיכנון והבניה של מערכת שיכפול הפיכה המבוססת על פפטידים בעלי קשר תיואסתרי לאורך השלד הפפטידי. במקרה זה, תהליכי השיכפול יהיו תחת בקרה תרמודינמית בנוסף להשפעה של יעילות השיכפול של הפפטידים. יותר מכך, אציע דרכים לשליטה בהתנהגות המערכת ולאפשרות של שינוי הטופלוגיה במערכת באמצעות קלט כימי (טמפלטים שונים) או טריגר פיסיקלי (אור).

היכולת לבחון ולשלוט בתגובה של רשתות פפטידיות לסיגנלים חיצוניים יכולה להגביר בצורה משמעותית את ההבנה של ״כימיה של מערכות״. טריגרים כאלה יכולים לשמש להסיט את האירגון של המערכת רחוק משיווי משקל וכמו כן יכולים לספק שליטה בתהליכי השיכפול והטופולוגיה של הרשת. אנו השתמשנו במבנה מוגדר (dimeric coiled coil) כאמפלט לחיבור של אלקטרופיל ונוקלאופיל, אשר לאור הקירבה של הקצוות הריאקטיביים שלהם מזרזים את התגובה בין הפרגמנטים (native chemical ligation). האפשרות לשליטה במבנה של ה coiled coil באמצעות אור מאפשרת את השליטה בתהליך השיכפול ויותר מכך מאפשרת את הסלקטיביות בשיכפול של המערכת (תמונה 1).

ריאקציית השיכפול המתבססת עד טמפלט יכולה להישלט על יד אור בשל העובדה כי ניתן להסיר את החסימה בצורה יעילה על ידי הקרנה באור ובכך לגרום להפיכת הצורון הלא פעיל לצורון פעיל במהירות. ניתן לשלוט על ריכוז הטמפלט הפעיל על ידי שליטה בכמות הפוטונים המסופקים למערכת לפני ובמהלך הריאקציה ובכל לשלוט גם על כמות הקטליזה הרצויה בכל שלב.

ניתן לבצע גם מעקב אחר השיכפול באמצעות אור תוך שימוש במדידות פלורסנטיות. אנו הצענו מתודולוגיה בה ניתן יהיה לעקוב אחר התרחשות התגובה תוך כדי התרחשותה (מבלי לעצור אותה ולקחת דוגמא).

מערכות אלה אפשרו עיצוב של פונקציות לוגיות המדגישות את מעבר המידע האפשרי המתקיים ברשתות מולקולריות. שתי דוגמאות שפיתחו בהתבסס על המערכות שהוצגו קודם מדגימות את הפונקציות הלוגיות AND ו NAND.



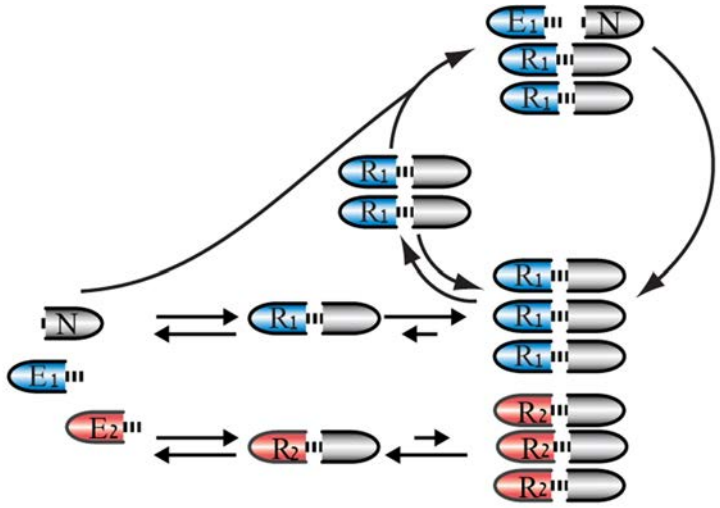

**תמונה 1: סכימה של ריאקציית שיכפול מבוססת טמפלט הנשלטת באמצעות אור.** הטמפלט החסום $T^{Nv}$ אינו פעיל קטליטית מכוון שאינו יכול ליצור דימר שיתפקד כטמפלט בתהליך השיכפול. הטמפלט הופך לפעיל לאחר ההקרנה באור, כאשר הוא יוצר דימר ויכול לקשור אליו אלקטרופיל ונוקלאופיל ולגרום לחיבור בינהם ובכך לזרז את התרחשות התגובה.

סיפריות קומבינטוריות דינמיות (dynamic combinatorial libraries) מהוות כלי יעיל לזיהוי ואפיון רצפטורים וזרזים חדשים. כאשר מוסיפים מולקולת 'אורח' לספריה, ניתן להשפיע על ריכוז כל אחד מחברי הספריה (המארח) ולהגביר בצורה סלקטיבית אחד מהם. כיום, מחקרים רבים המציגים סיפריות קומבינטוריות שונות מבוססים על יציבות תרמודינמית וכוללים קשרים הפיכים המובילים ליצירת חברי הספריה. הוספת מולקולת אורח או מארח בעלי תכונות שיכפול יובילו להגברה משמעותית של המארח הנבחר.

מערכות שיכפול כיום מבוססות על קשרים לא הפיכים שמאפשרים בקרה קינטית בלבד על היווצרות התוצר. במחקר זה אנו מציעים לשלב בין סיפריות קומבינטוריות דינמיות לתהליכי שכפול באמצעות מערכת פפטידית. הספריות יורכבו מפפטידים בעלי מבנה מוגדר (coiled coil) שמכילים קשר תיואסתרי הפיך בשלד הפפטידי. אנו נבחן את השפעת השיכפול ההפיך בספריה על הקינטיקה של היווצרות התוצר ועל היציבות התרמודינמית של חברי הספריה השונים.

במהלך עבודה זו אציג תכנון וסינטזה של ספריה פפטידית כאשר חברי הספריה הינם פפטידים המסוגלים ליצור coiled coil שמשמש כבסיס לתהליכי שיכפול. כמו כן, בדיקת השפעת הקשר התיואסתרי בשלד הפפטידי על המבנה ותכונות השיכפול של פפטידים אלה. אציג גם בחינה של ספרייה מצומצמת הכוללת שני חברים שתשמש כמודל לספריות גדולות יותר (תמונה 2), מבחינה תרמודינמית ומבחינה קינטית. ואף אבחן ספריה הכוללת 6 חברים והשפעת תנאים שונים על

הריכוזים שלהם. הוספת פפטידים חיצוניים שיגמרו לתהליכי שיכפול שונים ובחינת השפעתם על הספריה מבחינה קינטית ותרמודינמית.




**תמונה 2: תיאור סכמטי של רשת תחת בקרה תרמודינמית חלקית.** המגיבים $\mathbf{E_1}$, $\mathbf{E_2}$ $\mathbf{N}$ מגיבים ליצירת $\mathbf{R_1}$ ו $\mathbf{R_2}$ דרך תגובת רקע. בעוד ש$\mathbf{R_1}$ יכול ליצור דימר יציב שיתפקד כטמפלט ויוביל להיווצרות מוגברת של עצמו במעגל אוטוקטליטי.(*149*)

בחלק האחרון של העבודה אציג מחקר תרמודינמי בעיקרו על השפעת מוטציות על מבנה הcoiled coil. על ידי יצירת מספר מוטציות לאורך השלד הפפטידי של coiled coil יציב ומדידת ואפיון הפפטידים המוטציונים על ידי CD ומעקב אחר קצב הפירוק והיציבות כנגד דגרדציה של הפפטידים. מוטציות בשלד הפפטידי מובילה למחסור בקשר מימני אחד לאורך מבנה ההליקס (בשל מוטציה של קשר תיואסתרי וקשר אסתרי) וגורם לדה-ייצוב. מכך, נסיק כי כאשר יש מוטציה במבנה שמוגדר, השפעת המוטציה זניחה יחסית ולא מונעת את היווצרות המבנה. מצד שני, אם המוטציה גורמת לעירעור המבנה המוגדר, השפעת המוטציה משמעותית והמבנה לא יצליח לשמור על יציבותו.

Title: *Nuphar Lutea* Extracts Inhibit the Nuclear Factor κB Pathway, are Anti-inflammatory, and Have Anti-cancer Activity

Submitted by: Janet Ozer

Advisors: Prof. Jacob Gopas and Prof. Avi Golan-Goldhirsh

Abstract

NF-κB is a central physiological regulator of inflammation, cell proliferation, and apoptosis. When constitutively and pathologically activated, NF-κB promotes chronic inflammation diseases and cancer. Therefore, there is an intensive search for effective NF-κB inhibitors with minimal side effects.

In order to identify novel NF-κB inhibitors, we screened a large collection of plant extracts in order to detect, purify, and characterize potentially active anti-inflammatory and anti-cancer compounds based on the inhibition of NF-κB activation.

As a result of our screening protocol, we identified NF-κB inhibitory activity in leaf and rhizome extracts of *Nuphar lutea* L. SM. (Nuphar). The extract was partially purified and NF-κB inhibitory activity was detected in a mixture of dimeric sesquiterpene thioalkaloids, where the major components were thionupharidines and/or thionuphlutidines.

The Nuphar alkaloids mixture (NUP) showed dose- and time-dependent reduction of nuclear NF-κB subunits expression and decreased DNA binding. NUP inhibited both inducible and constitutive NF-κB activation and affected the canonical and alternative pathways. Induction of apoptosis by the alkaloid mixture was demonstrated by time- and dose-dependent cleavage of procaspase-9 and PARP.[1]

In addition, synergistic cytotoxicity of the active mixture with the anti-cancer drugs cisplatin and etoposide was demonstrated. *In vitro,* NUP inhibited B16 melanoma cell adhesion and "wound" closure, as well as a reduction in experimental B16 melanoma lung metastasis.

Since NF-κB plays a major role in inflammation, immune reactions, and carcinogenesis, it is possible that NUP exerts its anti-cancer activity by inhibiting inflammation. Therefore, we investigated the anti-inflammatory properties of NUP as

well. We found that NUP protected mice from LPS-induced lethal toxic shock. We asked whether the effect of NUP is correlated with the expression of different pro- and anti-inflammatory cytokines in sera of LPS-treated mice and in peritoneal, thioglycolate-induced macrophages. NUP treatment decreased the expression of pro-inflammatory cytokines (IL-1α, IL-1β, IL-12, IL-6, TNFα, and IFNγ) and increased the expression of the anti-inflammatory cytokine IL-10.

The usefulness of NUP was also tested prophylactically in a mouse model of fecal-induced peritonitis. We observed that disease progression was slower in NUP-treated mice, with no change in survival.

The beneficial anti-inflammatory effect of NUP was investigated in a non-lethal inflammatory bowel disease model induced by dextran sulfate sodium (DSS). NUP had a beneficial effect; treated mice had a lower Disease Activity Index (DAI) than non-treated mice, including partial prevention of intestine shortening, erosion of the mucosal lamina propria, disappearance of glandular epithelium, and inflammatory cell infiltration.

NUP was able to modulate multiple signaling molecules upstream to NF-κB such as IKKβ, IκBα, ERK, and p38.

In conclusion, NUP has *in vitro* and *in vivo* anti-inflammatory and sensitizing anti-cancer activities that may be of therapeutic use. In this work we also began to define NUP's molecular targets and mode of action. Further detailed characterization of the active compound(s) in the mixture and their molecular targets is being investigated with purified and well defined synthetic molecules.

[1] **Ozer et al.,** Cancer Biology & Therapy; 8:1860-1868; 2009. Commented on in Efferth T. Cancer Biology & Therapy 8:1869-1870; 2009.

Key words: *Nuphar lutea*, NF-κB, cancer, inflammation.

נושא העבודה: מצוי מצמח הנופר הצהוב *Nuphar lutea* מעכב את פקטור השעתוק NF-κB והינו בעל פעילות אנטי-דלקתית ואנטי-סרטנית

שם המגיש: ז'נט אוזר

שמות המנחים: פרופ' יעקב גופס ופרופ' אבי גולן-גולדהירש

תקציר:

משפחת פקטורי-שעתוק NF-κB בעלת תפקיד חשוב בתהליכי דלקת, חלוקת התא ומניעת מוות תאי. עקב תפקידם המרכזי בתהליכים פיזיולוגיים ופתו-פיזיולוגיים רבים, כולל סרטן ומחלות דלקתיות כרוניות, משפחת חלבונים זו מהווה מטרה אטרקטיבית לפיתוח מעכבים למטרות תראפויטיות.

בגין הצורך לאפיין מעכבים ספציפיים בעלי מיעוט תופעות לוואי, החיפוש אחר מעכבי NF-κB הינו תחום של פעילות מחקרית נמרצת.

במעבדתנו נבדק אוסף נרחב של מיצויים מתנוליים צמחיים במטרה לגלות, לבודד ולאפיין חומרים אנטי-דלקתיים ואנטי -סרטניים פוטנציאליים על סמך יכולתם לעכב את פקטור שעתוק NF-κB.

מתוך הצמחים שנבדקו, מיצויי עלים ושורשים מצמח המים נופר צהוב (*Nuphar lutea* L. SM), עיכבו בצורה משמעותית ביותר את פעילות ה-NF-κB. מקטע מנוקה חלקית מתוך המיצוי הכיל תערובת של נופרידינים אחדים (dimeric sesquiterpene thioalkaloids), בעיקר תיאו-נופרידינים ו/או תיאונופלוטינים (thionupharidines and/or thionuphlutidines.).

. חומרים אלו זוהו באמצעות ספקטרוסקופיית NMR (חד ו-דו ממדיות) כמרכיבים העיקריים במיצוי.

תערובת זו (NUP), עיכבה פעילות NF-κB באופן תלוי ריכוז וזמן במערכת גן דווח, כמו כן נצפתה הפחתה בכמות ה-NF-κB הגרעיני והפחתה בקישור ה-NF-κB ל-DNA . NUP עיכב פעילות קונסטיטוטיבית ומושרת של NF- κB. השפעתו ניכרת הן במסלול הקלאסי והן במסלול האלטרנטיבי.

NUP הישרה אפופטוזיס שהתבטא בהפעלת caspase 9 ו-PARP.[1]

בנוסף, הודגמה פעילות ציטוטוקסית סינרגיסטית בין NUP לתרופות הכמוטרפיות ציספלטין ואטופוזיד בתאי סרטן. NUP עיכב תנועתיות של תאי סרטן עכבריים והומניים ואת יכולת הדבקתם לצלחת הגידול, כמו-כן NUP בשילוב עם ציספלטין, פחתה כמות הגרורות של תאי מלנומה בראות עכברים.

מכיוון ש-NF-κB מהווה גורם חשוב בהשראת תגובות דלקתיות חריפות וכרוניות המובילות למחלות שונות, נבדק האפקט האנטי-דלקתי של NUP. מצאנו כי NUP העלה את מידת ההישרדות של עכברים בהם הושרתה דלקת חריפה ע"י LPS. על מנת לבדוק האם ההשפעה המטיבה של NUP קשורה לרמת הביטוי של ציטוקינים פרו- ואנטי-דלקתיים שונים, נדגמו נסיובים של עכברים שטופלו ב-NUP ו-LPS. כמו-כן נוכחות של ציטוקינים אלו נבדקה גם במצע גידול של מאקרופגים מטופלים.

התוצאות הראו כי הטיפול ב-NUP הפחית את רמות הציטוקינים הפרו-דלקטיים (IL-1α, IL-1β, IL-12, IL-6, TNFα ו-IFNγ) והעלה את רמת הציטוקין האנטי-דלקטי IL-10.

יעילותו של NUP נבדקה במודל עכברי של דלקת מעטפת הצפק (פרמניטיס ) הנגרמת עקב הזרקת צואה לחלל הבטן. טיפול ב-NUP לצליח לעכב זמנית את מהלך המחלה, אך ללא יינוי באחוזי הישרדות העכברים.

תרומתו האנטי-דלקתית של NUP נבדקה במודל עכברי נוסף של מעי-דלקתי ( inflammatory bowel disease) הנגרם ע"י דקסטראן סודיום סולפאט ( DSS). קבוצות אשר טופלו ב-NUP הראו הפחתה בסימני דלקת (נמדד ע"י אינדקסי מחלה הבודקים איבוד משקל, מרקם הצואה והופעת דם הצואה), כמו-כן בנתיחה לאחר הקרבה נצפו פחות סימנים מורפולוגיים ופתו-פיזיולוגיים המאפנינים דלקת.

NUP מסמיע על חלבונכך הנמצאים upstream ומסלול ה- NF-κB כגון IKKβ ו- IκBα, כמו-כן על מסלולים שונים נוספים המבקרים את פעולת ה-NF-κB , כדוגמע מסלול MAPK.

לסיכום, NUP הראה פעילות אנטי-דלקתית ואנטי-סרטנית במודלים *in vitro* ו-*in vivo* .

אופן הפעולה הפלאוטרופי של NUP ואתרי הפעולה המולקולריים ממשיכים להוות נושא מחקר טמעבדתנו ומצדיקות המשך עבודה עם מולקולות מנוקות ממיצוי צמחי או מסונטזות באופן כימי.

[1]**Ozer et al.** Cancer Biology & Therapy. ; 8:1860-1868; 2009. Commented in Efferth T .Cancer Biology & Therapy 8:1869-1870; 2009

מילות מפתח: נופר צהוב ,בקטור שעתוק NF-κB, סרטדל ,וקת.

# *ליבי במערב ואנוכי בְּכֶבֶל מזרח ועֶרֶב*: עיון בהיסטוריוגרפיה המזרח תיכונית הקאנונית של אלי כדורי

מגישה: חיה במבג'י-סספורטס
מנחים: פרופ' דרור זאבי, המחלקה ללימודי המזרח התיכון
פרופ' אמנון רז-קרקוצקין, המחלקה להיסטוריה של עם ישראל

חיבור זה עוסק בניתוח ההיסטוריוגרפיה המזרח תיכונית של האינטלקטואל וההיסטוריון אלי כדורי (1926-1992) משנות חמישים ועד אמצע שנות השבעים של המאה העשרים. אלי כדורי היה בן לאחת ממשפחות האליטה הבגדאדית שהרשתות הכלכליות והחברתיות שבנתה בתחומי מסחר בנקאות ופילנטרופיה, התרחבו ונפרשו אל מעבר לגבולות בגדאד ועיראק והגיעו עד להודו סין אירופה ואנגליה. על הפריצה הכלכלית של משפחת כדורי המורחבת כמו משפחות אליטה אחרות, ניתן לעמוד כבר במאה ה-19 לאור תהליכי הגלובליזציה שיצר האימפריאליזם העולמי במזרח התיכון והרחוק ולאור שינויים משפטיים-אזרחיים שיזמה האימפריה העות'מאנית שהשפיעו בין השאר על מעמדם של יהודים. למעמד הסוציו-אקונומי שנוצר למשפחות אלה כחלק מהשתלבותן באימפריאליזם הבריטי נוסף גם ייחוס דתי וגנאלוגי שמקורותיו בקהילת יהודי בבל מתקופת חורבן הבית הראשון. כל אלה יצרו אצלן דימוי עצמי של אצולה שהיתה לו משמעות נוספת לאור ההקשר התרבותי-חברתי של האימפריה הבריטית. הקשר משפחתי זה והשלכותיו התרבותיות כמו גם ההקשר הפוליטי של עיראק העצמאית-הלאומית שעדיין היתה בה נוכחות קולוניאלית בריטית, עיצבו את כדורי הצעיר.

בגדאד שבה גדל משנות העשרים ועד השליש האחרון של שנות הארבעים התאפיינה מצד אחד כמקום קוסמופוליטי פתוח שבו ניהלו מוסלמים, יהודים ונוצרים חיים משותפים שבהם היוו יהודים גורם משמעותי לא רק בחברה ובכלכלה אלא גם בעיצובה של תרבות עיראקית. היו אלה גם שנותיה הראשונות של עיראק העצמאית שבהן הלכו וגברו ביטוייה של לאומנות ערבית שנשאה לעתים מאפיינים פשיסטיים ואנטישמיים, שנים של חוסר יציבות פוליטית פנימית כשבזירה הבינלאומית נראו ההתפתחויות הדרמטיות שלפני ואחרי מלחמת העולם השניה כמו גם הסלמת הסכסוך בפלסטין. הרקע התרבותי היהודי-ערבי-קולוניאלי, כמו גם ההקשר הלאומי של עיראק והמזרח התיכון כולו עיצבו את כדורי תרבותית פוליטית ואינטלקטואלית. חיבור זה מרחיב על הקשרים תרבותיים אלה ומראה כי יהדותו הערבית של כדורי הצעיר היתה משוקעת באנגליות וכי תפש עצמו כבר בצעירותו כאינטלקטואלי אנגלי. רקע זה עיצב את כדורי כאנגלי "אחר" שעמדותיו אתגרו את החשיבה המקובלת בתחומים שבהם עסק ואף קראו עליה תיגר.

עם רקע מורכב זה מגיע כדורי בסוף שנות הארבעים אל לונדון, בירתה של האימפריה הבריטית שאולי לא היתה קיימת כבר מבחינה גיאו-פוליטית, אך התקיימה באופן המוחשי ביותר בתודעתם של אנגלים, בעיקר באקדמיה שעדיין תפשה עצמה כמשרתת אידיאולוגית של האימפריה. כדורי החל את לימודיו במחלקה למדעי המדינה (Department of Government) ב-LSE אחת מהיוקרתיות שבאוניברסיטאות בבריטניה שפתחה בשנים שלאחר המלחמה את דלתותיה לבני הקולוניות לשעבר, כמו גם לבני מעמדות הביניים והמעמדות הנמוכים בחברה. זו היתה תקופה שבה שמרנות היתה עדיין מאפיין בולט של האקדמיה הבריטית בכלל ושל תחומי ההומניסטיקה

וההיסטוריה ומדעי המדינה בפרט. זו התבטאה בדחיית מגמות חדשניות במדעי החברה שהתפתחו באירופה וארה״ב ובכך שמדעי המדינה נחשבו עדיין לתחום ידע הכרחי בהכשרתם של פקידי מדינה וממשל. למציאות זו היתה משמעות בכל ההתרחשות סביב אישור הדוקטורט של כדורי באוקספורד. את הדוקטורט כתב בראשית שנות החמישים בקולג׳ סנט אנת׳וני, מוסד שבנקודת זמן זו היתה לו חשיבות בהתפתחות המזרחנות בבריטניה שאחרי מלחמת העולם השניה.

החיבור הנוכחי עומד בהרחבה על ההשלכות שיצר השילוב שבין הרקע הביוגרפי של כדורי לבין הקשרים מבניים אלה והמשמעויות שהוא יצר בהקשרים דיסציפלינריים, היסטוריוגרפיים, מתודולוגיים ופוליטיים רחבים, אך גם בהקשר האישי של התפתחות הקריירה האקדמית שלו. מושא המחקר בעבודת הדוקטורט של כדורי ובחלק ניכר מכתביו הסמינליים היתה האימפריה הבריטית ומדיניותה במזרח התיכון. אך כדורי לא כתב היסטוריה דיפלומטית ופוליטית פשוטה אלא ביקש לעמוד על מקורותיה הרעיוניים של המדיניות ועל תודעתם התרבותית של סוכניה במזרח התיכון עצמו כדרך לבחון בביקורתיות מושגי יסוד תיאורטיים של הנאורות האירופית בתחום המחשבה המדינית. כאן נפגש כדורי מדען המדינה עם כדורי ההיסטוריון (דיסציפלינות שבאקדמיה הבריטית היו קשורות מבנית ופילוסופית). תוך שהוא בוחן את מדיניותה ומנגנוניה של האימפריה במזרח התיכון העמיד כדורי כמושא מרכזי לביקורת את הליברליזם בהיותו המצע הרעיוני שעליו התבססה מדיניות זו כמו גם את האוריינטליזם של שליחיה. לכך היו משמעויות גם בהקשרים היסטוריוגרפיים אנגליים שהרי מתוך ביקורת הליברליזם שלו עולה נרטיב אנטי-ויגי.

כתיבתו של כדורי התאפיינה לא רק בסגנון לשוני ייחודי ומחודד אלא גם ביכולת לשנות נקודות מבט בעיקר במרחב שבין מטרופול וקולוניה. בחייו האישיים נדד ביניהן כדורי פיזית ובאופן בלתי פוסק גם היסטוריוגרפית ואפיסטמולוגית. על האימפריאליזם הבריטי במזרח התיכון כתב בדרך כלל מנקודת מבטו של המטרופול ומתוכו כדי לבדוק מה השתבש במדיניות הבריטית ומה הוביל לאובדן האימפריה במזרח התיכון. במקביל הוא גם דן בהשלכות הקולוניאליזם על החברות הילידיות באסיה ואפריקה מנקודת מבטה של הקולוניה עצמה באופן המגלה הבנה שלא לומר אמפטיה לתנועת הדה-קולוניזציה והלאומיות.

אימפריאליזם ולאומיות היו שתי סוגיות מטה-היסטוריות שעמדו במרכז כתביו הנדונים המחקר זה ולפיכך הן מהוות לו גם בסיס מבני. כתיבתו עליהן היתה תמיד ביקורתית לאור מיקומו כ״אחר״ אך בעוד שכדורי לא שלל עקרונית אימפריאליזם ו״אימפריה״ כצורה של קיום פוליטי וחברתי בעיקר במזרח התיכון, הרי שביקורתו החריפה היתה דווקא כלפי הלאומיות לא רק בהקשרה ההיסטורי והפילוסופי האירופי, אלא במיוחד בהקשריה המזרח תיכוניים והקולוניאליים. כתביו מדגימים כי מבחינה אפיסטמולוגית, מבנית ותיאורטית משולבים אימפריאליזם לאומיות זה בזה באופן שאינו ניתן להתרה כך שלא ניתן להסביר אף אחד מהם אלא באמצעות האחר. אי אפשר שלא לקשור את כתיבתו בסוגיות אלה מבלי לקחת בחשבון את ההקשר הביוגרפי שלו כמעצב מציאות אנליטית והיסטוריוגרפית זו: אימפריה היתה עולמו התרבותי היהודי-ערבי-אנגלי, ולאומיות הרסה אותו. לאומיות יצרה תחת הסדר האימפריאלי (עות׳מאני או אירופי) במזרח התיכון שורה משטרים עריצים וגרמה טרגדיה לאוכלוסיות שלמות. בעיראק גרמה הלאומיות בצורתה היהודית והערבית להשמדת הקיום היהודי ולהשמדת עולמו כפי שהיה טבוע בזיכרונו.

המחקר הנוכחי מאפיין וממפה את כתבי כדורי על אימפריאליזם ולאומיות בתוך ובאמצעות שלל הקשרים היסטוריוגרפיים ושדות ידע רלוונטיים של הלמדנות הבריטית בתקופה שבין שנות החמישים והשבעים: חקר האימפריאליזם וההיסטוריה האימפריאלית, חקר הלאומיות והלאומיות הערבית כמו גם הדיסציפלינות של מדעי המדינה והיסטוריה. בחלקו האחרון הצגתי דיון באופן שבו דן כדורי בזהותו היהודית, בקיום היהודי בעידן המודרני ובאופן שבו הוא מסביר את חיסולה של קהילת יהודית בגדאד בשנת 1951.

מתוך קריאה בכתביו על לאומיות עולים שלושה נרטיבים הקושרים אותה באופן יסודי לאימפריאליזם ודת כשבתוך כך נדונה יומרתה לחילוניות. ללאומיות האירופית מבנה כדורי נרטיב תיאולוגי-פרוטסטנטי-פילוסופי הנטוע בתוך שיח הנאורות, ללאומיות הערבית הוא מבנה נרטיב אימפריאליסטי תוך דיון בהתקבלותו אצל הוגים אסלאמיים ונוצרים, והנרטיב השלישי הינו פוסטקולוניאלי המתייחס לאסיה ואפריקה ומפרש את הלאומיות בקולוניות כתנועות שחרור שהיו משוקעות בדת ובמסורת הילידיות. מיפוי הכתיבה על לאומיות והדגמת הדיאלוג שניהלו עימו חוקרי לאומיות בכירים מדגים את מרכזיותו של כדורי בשיח המחקרי על לאומיות בתקופתו ובשנים מאוחרות יותר.

עמדותיו כלפי אימפריאליזם ולאומיות חושפות אותו כאינטלקטואל שמרן, אימפריאליסט שהוא גם אנטי-קולוניאלי, אוריינטליסט ואנטי-ליברל במובן הפוליטי והפילוסופי. כל אלה סימנו אותו בסביבתו האקדמית האינטלקטואלית והפוליטית בבריטניה ובכלל כ״אחר״ ולא תמיד במובן הלא-חיובי של המילה. באופן פרדוקסלי מסקנותיו הרדיקליות במיוחד בנוגע לאימפריאליזם ולאומיות, הולמות גישות שהשיח האקדמי של השנים האחרונות מגדירן כפוסטמודרניות, פוסטקולוניאליות ופוסטציונות. את ביקורתו על ליברליזם אימפריאליזם אוריינטליזם ולאומיות עיצב בעזרת ובתוך השיח המודרניסטי ומתוך שדות הידע והנחות היסוד שלו ואת עמדותיו בהקשרים אלה ואחרים כתב בעזרת מתודולוגיה פוזיטיביסטית שמרנית ובהשראת ההיסטוריוגרפיה האנגלית. עם זאת הדגים שוב ושוב עד כמה הקטגוריות וסדר הידע המודרניסטי אינם מסייעים בהכרח להבנת מורכבות ההיסטוריה.

## *My Heart is in the West and I am in the Chains of East*: Reviewing the Middle Eastern Canonical Historiography of Elie Kedourie

Haya Bambaji-Sasportas
Supervisors: Prof. Dror Zeevi, the Department of Middle East Studies
Prof. Amnon Raz-Krakotzkin, the Department of Jewish History

This dissertation analyses the Middle Eastern historiography of the intellectual and historian, the late Prof. Elie Kedourie (1926-1992), between 1950's-1970's. Elie Kedourie was a descendant of one of the Jewish elite families of the Baghdad community whose economic and social networks of banking, commerce and philanthropy expanded far beyond Iraq and spread between India and China in the Far East, Europe and London. The breakthrough of the wider Kedourie family as well as families like the Sassoons was made in the 19th century due to globalization, world capitalism and imperialism and as a consequence of judicial and civilian reforms made by the Ottoman Empire, known as Tanzimat.

To their socio-economic status that was made out of the above contexts one might add a religious and genealogical pedigree generated from the Jewish Babylonian community of the exile of the first temple. All these helped built their self image as an aristocracy which had further meaning in light of the cultural and social context of British imperialism in Iraq. Kedourie's familial context and its cultural implications as well as the context of independent-national Iraq that still had a British-colonial background, helped shape him culturally and ideally in his youth.

Baghdad between the 1920's and the 1940's was on the one hand, an open cosmopolitan place where Muslims, Jews and Christians shared a joint life, where Jews played a significant role not only in the social and economic life, but took an active and meaningful part in the construction of an Iraqi culture. These were also the first decades of independent Iraq when Arab nationalistic sentiments were growing and were marked by fascist and Anti-Semite sentiments, years of internal political instability while further dramatic developments and escalation was happening in the wider international arena in the image of WWII and the conflict in Palestine. The Jewish-Arab-colonial background as well as the national context of Iraq and the Middle East shaped Kedourie culturally, intellectually and politically. This dissertation suggests a wide-scale discussion on these cultural connections showing that "Englishness" was imbedded in Kedourie's Judeo-Arab culture, enabling him to conceptualize himself as an English scholar and intellectual. However, this background shaped him as a "different" Englishman whose later views challenged the normative common thought in the fields he acted in, and even undermined it.

With this multifaceted background Kedourie arrived in the last third of the 1940's to London, the metropol of the British Empire which didn't existed as a

geopolitical entity anymore but was still very much alive in the memories and consciousness of people, especially In the academy who still considered serving the Empire as its moral mission. Kedourie begun studying Government at the LSE, one of the most prestigious English universities who after WWII opened its gates to students from the ex-colonies and to lower and middle class students. Conservatism was still a major characteristic of the academy especially the Humanities and the History and Political Thought disciplines. This scientific conservatism was expressed in rejecting American and continental innovative tendencies in social sciences, and in the continuation of the concept that political thought was a necessary component in training civil servants and politicians.

This reality had a crucial meaning in the saga that was developed during Kedourie's doctorate viva at Oxford, in the beginning of the fifties. He wrote his thesis at St. Anthony's College, an institution which in this particular time marked a turning point in the development of the academic orientalistic establishment in post-WWII Britain. The current thesis gives a wide-scale discussion on the outcomes and effects that were created by the combination of Kedourie's background and the above structural aspects, and the meaning it created in a much more wider historiographical, methodological, political and disciplinary contexts, as well as in his personal academic career.

The main subject of his dissertation and the vast portion of his seminal writings was the British Empire and its policy in the Middle East. But Kedourie didn't wrote a simple diplomatic and political history. He wanted to explore the intellectual origins of British policy and the cultural consciousness of its agents in the Middle East, as a method for critical examination of basic theoretical ideas of political thought in western Enlightenment. This is where Kedourie the political scientists meets Kedourie the historian (two disciplines that in British academy were highly connected philosophically and structurally). While examining its British policy and mechanisms in the Middle East, Kedourie placed liberalism as the main subject of inquiry since it was the ideal platform which policy and the orientalism of the empires emissaries were based on. Furthermore, this had a significance in English historiographical terms since out of the critical discussion on liberalism Kedourie draws an Anti-Whig narrative.

Kedourie's writing was characterized not only by his unique precise and sharp stile but also by his ability to change points of view, especially in the sphere that existed between Metropol and Colony. In his life Kedourie moved physically between these two realms while historiographically and epistemologically he wandered between them in a nonstop and continual manner. He usually wrote on imperialism from the perspective of the metropol and from the "inside" in order to find out "what went wrong?" he tried to understand what led to the loss of the empire in the Middle East but almost at the same time discussed the severe implications of colonialism on native societies in Asia and Africa, but in this case, from the point of view of

the colony and with empathy and understanding attitude toward's decolonization and nationalism.

Imperialism and nationalism were two meta-historical issues who were put in the center of his seminal writings and therefore came to be a structural basis in this current study. Kedourie's views on these two issues were very critical in light of his "otherness" even though he did not negate imperialism or "Empire" as a structure of political and social existence, especially in the Middle East. Nationalism on the other hand was the main object of his severe analysis not only in its historical and philosophical European expression but especially in its Middle Eastern and colonial contexts. His writings demonstrate that theoretically structurally and epistemologically imperialism and nationalism are combine together in an unbreakable manner so that one cannot be explained without the other. Discussing his writings in these issues must take into account the biographical context as an element that constitutes this analytical and historiogrphical situation: Empire was his Jewish-Arab-English-colonial cultural word while nationalism destroyed it.

This current study characterizes and maps Kedourie's writings through a variety of historiographical contexts and relevant fields of knowledge between the 1950's and the 1970's and British scholarship: the study of imperialism and imperial history, the study of nationalism and Arab nationalism as well as the English tradition of writing history and political thought. Reading his writings on nationalism explores three narratives who connect it structurally to imperialism and religion. The third part of this thesis elaborates on these narratives that show the dialectical relations imbedded in imperialism, nationalism, religion, and secularism. European nationalism is constructed as a theological-protestant-philosophical narrative and as part of European enlightenment. Arab nationalism is constructed as an imperialistic narrative while the third narrative, relating the colonies of Asia and Africa is postcolonial. This mapping demonstrates Kedourie's significance in the study of nationalism.

Kedourie's approach depicts him as a conservative intellectual, an imperialist who was also Anti-colonial, an orientalist (who at the same time was critical in the "Saidic" sense), Anti-liberal in the political and philosophic implications. This study explores the counter-intuitive aspects and nuance of his thought and portray him as a much more complex, multi faced intellectual. Paradoxically his radical conclusions, especially his analysis on imperialism and nationalism, fits approaches that the academic discourse of the current years define as Postmodern, Postcolonial and Postzionist. His criticism concerning liberalism, imperialism, orientalism and nationalism was

made within the modernist discourse and from its fields of knowledge as well as with the help of its basic assumptions and axioms. His insights and opinions were written within the conservative-positivistic discourse and by its methods. Nonetheless Kedourie demonstrated over and again that the order of the modernist mode of knowledge and its categories, not necessarily helps understand the complexity of history.

Thesis title: Structural Studies of Bordetella Type III Effector and Chaperone proteins

Submitted by: Chen Guttman

Supervised by: Dr. Raz Zarivach

Thesis abstract:

Pathogenic gram negative bacteria secrete various toxins in order to harness the eukaryote host cellular environment for their benefit. Many such bacteria utilize the type III secretion systems (T3SS) to deliver effector proteins directly into the host's cytosol such that the cellular environment is adjusted to the pathogen's virulence requirements. Prior to their secretion, these effectors are bound and escorted to the secretion machinery by specialized and non-secreted small proteins called "chaperones". *Bordetella pertussis*, the etiological agent of the "whooping cough" disease, utilizes the T3SS and was shown to synthesize a 69 kDa cytotoxic effector protein, BteA, and a predicted 13.9 kDa chaperone called BtcA. Previous publications have demonstrated that the N-terminal domain of BteA is multifunctional, acting as a docking platform for BtcA in the bacterium, and subsequently targeting the protein to lipid raft microdomains within the eukaryotic host cell. While the interaction between T3SS effector-chaperone had been characterized for other pathogen effector-chaperones duos, this interaction has yet to be fully investigated in *Bordetella*.

The thesis presented here provides for the first time an in-depth biochemical analysis of BteA's N-terminal domain (BteA287) and of BtcA. BteA287 is shown to be soluble, highly stable and rich in alpha helices. Nuclear magnetic resonance (NMR) experiments combined with size exclusion and analytical ultracentrifugation measurements confirm these observations and reveal BteA287 to be monomeric in nature with a tendency to oligomerize at concentrations above 200 μM. Furthermore, diffusion-NMR demonstrated that the first 31 residues of BteA287 are responsible for the apparent aggregation behavior of BteA287. Light scattering analyses and small angle X-ray scattering experiments reveal a prolate ellipsoidal bi-pyramidal dumb-bell shape. Bioinformatics, biochemical and biophysical analysis of BtcA demonstrate that it is a bona fides class IA chaperone, responsible for the binding of BteA287. We provide extensive evidences that BtcA binds its substrate effector through a multi-interface binding mechanism comprising of non-globular and globular interactions at a moderate micromolar level binding affinity. We also demonstrate that the non-globular part is located at the N-termini edge of BteA287 and its removal leads to destabilization of complex formation, accompanied by lower binding affinities to BtcA. Since protein crystallography has been futile in successful generation of BteA287 derived crystals, detailed structural determination efforts were averted to using solution NMR approaches. To the time of writing this thesis, ~50% of the secondary structure of BteA287 has been determined using the highly challenging solution NMR backbone assignment, thus serving as the basis for future detailed NMR structure solution of this

34 kDa domain. This thesis also includes a section relating to the invention of a thermal-conductive plate holder, a patented-device which enables the control over temperature, evaporation and contamination of in-process experimental setups utilizing 96-multiwell plates. This invention, originally intended for delivering a solution for crystallographers, can also be applied for other molecular, cellular and biochemical experiments requiring control over the above parameters in the form of an inexpensive and simple device.

This thesis describes for the first time the biochemical, biophysical and structural characteristic of the only known T3SS effector-chaperon components in *Bordetella*, and by doing so, lays the foundations for detailed structural determination of BteA, BtcA and their intimate interaction. Structural understanding of BteA and BtcA can serve as the portal for drug development that will hinder the action or interaction of effector and chaperon, thus potentially crippling one of the most cytotoxic arms of the *Bordetella pertussis*.

**נושא העבודה**: מחקרים מבניים של חלבוני השפעה וליווי מסוג 3 בזן *Bordetella*

**שם המגיש**: חן גוטמן

**שם המנחה**: ד"ר רז זריבץ'

**תקציר העבודה**:

חיידקים מחוללי מחלות מסוג גרם שליליים מפרישים חלבונים ורעלים על מנת להשפיע ולרתום את הסביבה התאית לטובתם. חיידקים אלו נעזרים במערכות הפרשה מסוג III (T3SS) בכדי להחדיר חלבוני השפעה (effector proteins) ישירות לתוך התא הפונדקאי ובכך גורמים להתאמת הסביבה התאית לדרישות הפתוגן. חלבוני השפעה אלו נקשרים לחלבונים קטנים ומיוחדים הנקראים חלבוני ליווי ( chaperon proteins). חלבוני הליווי אחראים על העברת חלבוני ההשפעה למערכת ההפרשה לפני הפרשתם לתוך התא המאחסן. *Bordetella pertussis*, החיידק הגרם שלילי האחראי למחלת השעלת, נעזר במערכת ה T3SS ומסנטז את חלבון ההשפעה בעל משקל 69 קילודלתון, BteA, ואת חלבון BtcA אשר חזוי לתפקד כחלבון ליווי ובעל משקל 13.9 קילודלתון. פרסומים קודמים הראו כי המקטע בצידו האמיני של BteA מתפקד כפלטפורמה לקישור של BtcA בתוך החיידק ולקישור מתחמי Lipid rafts בתוך התא המאחסן האיאוקריוטי. למרות שנחקרו רבים מזוגות חלבוני ההשפעה והליווי בפתוגנים שונים, הידע הנוגע לאינטראקציה בין BteA ל BtcA בחיידקי ה *Bordetella* לוקה בחסר.

בתזה זו מוצגת לראשונה אנליזה ביוכימית מעמיקה של הצד האמינו טרמינלי של BteA (יקרא BteA287) ושל חלבון הליווי, BtcA. אנו מראים כי BteA287 הינו חלבון מסיס, יציב מאוד בתמיסה ועשיר בסלילי אלפא. ניסויים בתהודה מגנטית (NMR) בשילוב עם כרומטוגרפיה לפי גודל ואולטרא-צנטריפוגה אנליטית חושפים את BteA287 כחלבון מונומרי בעל נטיה ליצירת אוליגומרים בריכוז חלבון 200 ומעלה. ניסויי דיפוזיה בתהודה מגנטית הראו ש 31 חומצות האמינו הראשונות בחלבון אחראיות לנטייה ליצירת אוליגומרים. ניסוי פיזור אור (light scattering) ומדידות פיזור קרני רנטגן בזוית קטנות (small angle X-ray scattering) הראו ש BteA287 הוא בעל צורת משקולת בי-פירמידאלית מוארכת ואליפסואידית.

אנליזות ביואינפורמטית, ביוכימית וביופיזיקלית הראו מעל כל צל של ספק ש BtcA הינו חלבון ליווי השייך לקבוצה IA. אנו מספקים בעבודה זו עדויות מקיפות לקישור שבין BtcA ל BteA287 המתווך דרך מנגנון קישור המשלב אינטראקציה גלובולרית וא-גלובולרית ברמת קישור בינונית (ערך דיסוציאציה בסדר גודל של מיקרו-מולר). מיפינו את מתחם הקישור הא-גלובולרי לקצה האמיני של BteA287 והראנו כי הסרה שלו מובילה לחוסר יציבות שבקישור BtcA ל BteA287.

מכיוון שלא נמצא התנאי שבו חלבון BteA287 יתגבש לסריג גבישי המסוגל ליצור תמונת פיזור קרני X העונה על דרישות פתרון מבני מפורט, בחרנו לפענח את מבנה החלבון דרך טכניקת תהודה מגנטית בנוזל (Solution NMR). נכון לזמן כתיבת שורות אלו, הצלחנו לקבוע את המבנה השניוני של כחצי ממתחם האמינו טרמינלי של חלבון ה BteA. ידע זה ישמש אותנו בהמשך התהליך הארוך והמאתגר לפענוח המבנה המפורט של BteA287 בתמיסה.

בתזה זו נכלל גם תיאור ההמצאה למכשיר מוליך תרמי הנושא פלטות ( Thermal conductive plate holder) אשר מאפשר שליטה בטמפרטורה, אידוי ומניעת זיהום אור וחלקיקים בזמן העמדת ניסויים הנעזרים בפלטות 96 באריות. ההמצאה, שיועדה במקור כמתן פתרון לבעיות נפוצות בתהליך העמדת

ניסויי קריסטלוגרפיה, יכולה לספק פתרונות גם ליישומים מולקולאריים, ביוכימיים ותאיים תוך שימוש במכשיר פשוט וחסכוני.

בתזה זו מתוארים לראשונה האפיונים הביוכימיים, הביופיזיקליים והמבניים של חלבוני ההשפעה/ליווי ממערכת ה T3SS בחיידקי ה *Bordetella*. איפיונים אלו משמשים וישמשו לפענוח המבנה התלת מימדי של חלבון האפקטור, BteA, חלבון הליווי, BtcA, ומהות האינטראקציה ביניהם. ההבנה המבנית של חלבונים אלו תהווה קרש קפיצה לפיתוח תרופות הפוגעות בחלבונים או באינטראקציה ההדדית ובכך תיתכן פגיעה פוטנציאלית בפעילות הרעלנית של חיידקי השעלת, *Bordetella pertussis*.

**מילות מפתח:** מערכת הפרשה מסוג III, חלבון אפקטור, חלבון ליווי, קריסטלוגרפיה של חלבונים, תהודה מגנטית, ביולוגיה מבנית, ביוכימיה, ביופיזיקה

נושא העבודה: **שיפוץ בנייני מגורים בישראל לשם חיסכון באנרגיה**

המגיש: חנוך פרידמן

שמות המנחים: אביתר אראל וניר בקר

## תקציר

כל תכנית למתן את העלייה בצריכת האנרגיה בישראל ולהפחית את קצב הגידול בפליטות $CO_2$ לאטמוספרה חייבת להתייחס גם לאנרגיה הנדרשת לאקלום בניינים, אשר מהווה כשליש מהאנרגיה נצרכת בסקטור הזה.

המחקר בודק אם שיפוץ בתי מגורים בישראל לשם חיסכון באנרגיה כדאי לפרט (בהתחשב בתועלות הפרטיות בלבד), ולחברה (כאשר מביאים בחשבון את התועלת מהקטנת הפגיעה בסביבה), בהתחשב בתנאי האקלים, תכונות הבניינים ומחירי האנרגיה. בנוסף לכך, נבדקה השאלה האם קיימים מניעים אחרים אשר גורמים לפרט ולממשלה להתנהג בצורה שונה מראייה כלכלית בלבד, ואשר עשויים להשפיע על ההחלטה בנוגע לשיפוץ. בהתאם לכך, נבחנו אמצעי מדיניות שונים אשר מטרתם לעודד את השיפוץ.

המחקר כלל שלושה רבדים:

**הרובד הראשון** של המחקר עסק בכדאיות השיפוץ לפרט. לשם כך הוגדרו שני טיפוסי בניינים אופייניים – בית משותף ובית פרטי - ונבחנו חלופות רבות לשדרוג המעטפת שלהם. החלופות נבדקו בארבעת אזורי האקלים המוגדרים בתקנים הישראלים הרלבנטיים. נמצא כי תוספת בידוד תרמי על הגג כדאית מנקודת המבט של הפרט. בחלופות האחרות שנבדקו החיסכון באנרגיה לאקלום הדירה אינו מחזיר את ההשקעה בשיפוץ בפרק זמן סביר.

**הרובד השני** של המחקר כלל שני שלבים.

ראשית, בוצע אומדן של ההשפעות הסביבתיות של הפחתת ייצור האנרגיה עקב החיסכון שיתקבל בבניינים. נמצא כי הערך הכולל של ההשפעות הסביבתיות הכרוכות בהפקת חשמל, בהתייחס לדפוסי צריכת האנרגיה במגזר המגורים בפועל, הוא 10.78 אגורות לקוט"ש. כאשר מוסיפים נתון זה לחיסכון המתקבל מהקטנת צריכת האנרגיה לאקלום הבניין, נמצא כי תקופת ההחזר לשיפוץ גגות של בתים משותפים בישראל היא בין 12 ל-21 שנים (לפי אזורי האקלים).

בשלב השני, נותחו החסמים לביצוע שיפוץ בבית מגורים, בין היתר באמצעות סקר שכלל 523 נסקרים משכבות שונות ובני גילאים שונים בכל חלקי הארץ. הסקר העלה שהציבור מודע לצורך לחסוך בחשמל, וגם כי קיימת נכונות עקרונית לשלם בעבור הקטנת צריכת החשמל, בעיקר כאשר מדובר בהשקעה של סכומים קטנים יחסית של כ-5,000 ₪ לדירה. נמצא כי התמריץ היעיל ביותר הינו השתתפות של הממשלה בהשקעה באמצעות סבסוד ישיר של השיפוץ. הסקר העלה כי באמצעות השקעה כזו ניתן למנף את היקף השיפוץ ולהגדיל את הנכונות של הפרט להשקיע במידה ניכרת, ובכך להשיג חיסכון העולה בהרבה על עלות הסובסידיה למדינה.

**הרובד השלישי** של המחקר סקר כלים המיועדים להתגבר על מכשולים אשר אותרו בשלבים הקודמים, בחן את יעילותם והמליץ על מדיניות להשגת היעדים הנדרשים. המדיניות המומלצת עוסקת באופן ניהול התהליך, ביישום מדורג של התהליך, בסבסוד השיפוץ ובהצעה לנקוט בצעדים מנהליים ורגולטורים.

המחקר התמקד בהיבטים הכלכליים הישירים והעקיפים של שיפוץ בניינים, אך נמצא שסוגיית הנעת הפרט וכוונת המדינה להשקיע בפרויקטים שאינם בעלי כדאיות כלכלית מובהקת ראויים לבדיקה. כאשר פרט שוקל להשקיע בחסכון באנרגיה בביתו, הוא חייב להיות מודע לכך שבצד הרווחים הגלויים משיפוץ לשם חיסכון באנרגיה, המשתקפים בעיקר בחשבון החשמל, קיימים רווחים אחרים. חלק מהרווחים הם רווחים לחברה ולסביבה וחלק מהרווחים הם רווחים לא אנרגטיים - (Non-Energy Benefits), אשר הוערכו במחקרים שונים ב-50% עד 300% נוספים לרווח הכספי שמקורו צמצום חשבון החשמל החודשי.

שימור אנרגיה בבניינים מחייב התייחסות לשלושה גורמים משפיעים: מבנה מעטפת הבניין; מערכות והציוד הנמצאים בבניין; והתנהגות הדיירים. המחקר עסק רק בראשון שבהם. לגורם זה חשיבות רבה, משום שהוא מהווה תנאי להשגת יעילות גבוהה בשימוש באנרגיה בבניין. בהיעדר תשתית פיסית מתאימה, גם מערכות יעילות ודיירים מודעים לא יוכלו להבטיח צריכת אנרגיה נמוכה באמת. לתכנון נכון של מעטפת הבניין ישנה חשיבות רבה גם משום שזו מתקיימת לאורך כל מחזור החיים שלו: מערכות ניתן להחליף, דיירים אפשר לחנך, אבל, כפי שמחקר זה הראה, קשה מאוד (ויקר) להביא לשיפורים משמעותיים במאפייני המעטפת של בניין קיים.

Topic: **Retrofit of Residential Buildings in Israel for Energy Conservation**

Submitted by: Chanoch Friedman

Supervisors: Evyatar Erell and Nir Becker

## Abstract

Any plan to moderate the rate of increase in Israel's energy consumption and to meet its international obligations to reduce emission of $CO_2$ must address the energy required to climatize buildings, which is estimated at approximately one third of the energy demand in the residential sector.

This study examined whether home renovations carried out to save energy are economically beneficial for the individual (considering only private benefits), and for society (when the benefit from the reduction of environmental damage is taken into account too), considering climate, characteristics of the building stock and the cost of energy. In addition, it was investigated whether there are other possible motives for building renovation, in addition to the economic ones, which might affect the decision to carry out building renovation aimed at conserving energy – either at the level of the individual or of government. Accordingly, the study examined various policy measures aimed at encouraging renovations.

The research comprised three components:

**The first component** of the study investigated the profitability of building renovation for the individual homeowner. Two typical building prototypes were identified - small, semi-detached houses and multi-story apartment buildings - and several renovation strategies were investigated, in each of Israel's four climate zones. The analysis shows that increasing the thermal insulation of roofs is cost-effective, but the reduction in energy demand for heating and cooling does not recoup the initial investment within a reasonable payback period.

**The second component** of the study comprised two stages:

First, an estimate was made of the environmental benefits of reduced electricity generation following implementation of the proposed retrofit. It was found that the value of the environmental effects, given the actual power generation and consumption patterns in residential buildings in Israel, is 10.78 agorot per kWh. When this additional benefit is added to the direct economic savings resulting from roof insulation (the most cost-effective measure), the payback period is shown to be between 12 years and 21 years (according to climate zone).

In the second stage, barriers to energy retrofit of buildings were studied by means of a structured survey, encompassing 523 adults of various demographic and socio-economic backgrounds throughout the country. Analysis of the survey shows that public awareness of the need to conserve energy is high, but willingness to pay for energy

retrofit of homes is modest, and is limited to relatively small investments of about 5,000 shekel per apartment. The major impediment to building retrofit is the perception that the economic benefit to the home owner from resulting energy savings is small and that the payback period is too long. A reduction in electricity tariffs, or a rebate equal to the environmental benefits of the reduction in electricity generation, increases substantially the economic reward to the home owner undertaking the retrofit. It was found that the most effective incentive, assuming equal economic value of the different mechanisms, is a direct government subsidy for the initial investment in renovation. Such a subsidy may be employed to leverage a much larger investment by the individual, resulting in a far higher benefit to society than the cost of the subsidy itself.

The final component of the study reviewed a range of policy tools designed to overcome barriers to implementation of energy conservation measures; investigated their effectiveness; and proposed policies framed to achieve appropriate energy conservation goals. A comprehensive package of measures is envisaged that deals with how the process is managed, with incremental implementation, a funding scheme and a number of administrative and regulatory measures.

The study focused on economic aspects of renovating buildings, but the study demonstrated that the motivations of homeowners may be complex and that they may invest in building retrofit this is clearly not cost-effective. When an individual considers investing in energy saving at their home, they must be aware that apart from the visible gains from energy-saving renovations, mainly reflected in the electricity bill, there are also other benefits. Some of the gains accrue to society at large, and others may be characterized as Non Energy Benefits (NEBs), which have been estimated at 50-300 percent of the savings in the electricity bill. The NEBs are positive externalities to investment in energy saving for both the individual and society. Lack of awareness of NEBs places the individual and society in an inefficient equilibrium.

Energy conservation in buildings depends on three factors: The fabric of the building, especially its external envelope; building systems and equipment; and occupant behavior. The present research focused only on the first of these factors, for two reasons: Firstly, because it is a prerequisite for attaining high levels of energy efficiency: In its absence, even efficient systems and highly aware and committed occupants will be unable to achieve truly outstanding performance. And, secondly, because systems can be replaced and occupant behavior modified - but the fabric of the building serves throughout its useful life. As this study has demonstrated, upgrading the structure of an existing building is both difficult and expensive, and will necessarily have limited returns.

# Applications of the Relativistic Plane-Wave Spectral Decomposition of Electromagnetic Waves

By Tatiana Danov
This work was carried out under the supervision of Prof. Timor Melamed

## Abstract

This work aims to address the canonical problem of EM scattering from a dielectric-magnetic planar discontinuity in fast relativistic motion. This problem was chosen since its static scattering equivalence includes basic wave phenomena such as Snell's law, the Fresnel coefficients, the critical angle phenomenon, the head wave diffraction, and the time domain counterparts of these phenomena. Therefore, dynamic scattering under Einstein's special Relativity, was a promising candidate for new relativistic basic wave phenomena that are not yet fully recorded in the literature.

The first part of this work is concerned with obtaining plane-wave spectral representations of the relativistic electric and magnetic dyadic Green's functions of an isotropic dielectric-magnetic medium (at the frame-at-rest) that is moving in a constant velocity for both time-harmonic and time-dependent excitations. By applying a simple coordinate transformation, fields and sources normalization, scalarization of the EM vectorial problem is obtained in which the EM dyads are evaluated from Helmholtz's isotropic scalar Green's function and from the Green's function of the scalar time dependent wave equation.

The spectral plane-wave representations of the dyadic Green's functions are obtained by applying the spatial 2D Fourier transform to the scalar Green's function. We investigate these spectral representations in the under and over phase-speed regimes, as well as 2D and 3D formulations and discuss the associated relativistic wave phenomena and causality issues.

The second part is concerned with obtaining the relativistic 2D (3D in relativity jargon) Green's function of a moving dielectric-magnetic medium with a planar discontinuity. The source is a time-harmonic line current that is embedded in a moving medium. By applying the plane-wave spectral representation for the

relativistic electromagnetic Green's function that was derived in part one, the exact reflected and transmitted fields are obtained in the form of a spectral integral over plane-waves in the so-called laboratory and co-moving frames. We investigate these spectral representations as well as their asymptotic evaluations and discuss the associated relativistic wave phenomena of direct reflected/transmitted rays and relativistic head-waves (creeping waves).

The resulting fields are approximated in the low-speed regime of $v << c$ in order to obtain simpler and more applicable forms of dynamic ray scattering. The simple expressions for the wave fields yield a direct modeling of the medium velocity effect to the scattered fields.

The thesis is concluded by investigating the time-dependent excitation for the 2D Green's function over a dielectric-magnetic planar discontinuity that translates uniformly. Here we apply the exact transient plane wave spectral representation is applied and the scattered fields in closed form are evaluated by applying the spectral theory of transients with the necessary modifications that are required for solving a relativistic scattering problem.

Numerical simulations are presented for all parts of these investigations.

# פתרון יחסרתי של בעוות פיזור של שדות אלקטרומגנטיים

# באמצעות ספקטרום גלים מישרריים

מאת: טטיאנה דנוב
מנחה: פרופ' תימור מלמד

## תקציר

עבודה זו נועדה לפתרון בעיה הקנונית של פיזור אלקטרומגנטי מאי רציפנת מישרית דיאלקטרית-מגנטית בתנועה מהירה תחת תורת היחסות הפרטית של איינשטייו בעיה זו נבחרה למחקא מאחר שבעית הפימר הסטטית האקוולנטית כוללת תופעות גל בסיסיות כגון חוק סנל, מקדמי פרנל, תופעת זוית קריטית, עקיפת גל זוחל ועודנ לכן, הפיזור הדינמי תחת וועת היחסות הפרטית של איינשטיין, אהוה מועמד מכטיח לחקר תופעות גל יחסותיות חדשות שעדיין לא מתועדות באופן מלא בספרות.

החלק הראשון של עבודה זו עוסק בקבלת ייצוגים סלקטראליים של גלים מישוריים עבור אונקציות גרין המידיות היחסדתיות (חשמליות ומגנטיות) בתווך דיאלקטרי-מגנטי איזו ירוסי הנע במהירות העתק קבועה. פונקציות גרין אלה מתקבלות הן עבור ערור זמני הרמוני והן עבור ערור תלוי זמן. על ידי שימוש בהתמרות פשוטות של מערכות קואורדינטות, נירמול שדות ומקורות, מתקבלת בעיה אלקטרומגנטית ס ייית בה הדיאדות האלקטמומגנטיות מתקבלות מתוך פונקציית גרין האיזוטחפית הסקלרית (של משוואת הלמהולץ) עבור ערור הרמוני או מתוך פונקציית גרין של משוואת הגלים הסקלרית עבור ערור תלוי זמן.

ספקטרום הגלים המישוריים של פונקצות גרין הקקדיות מתקבל על ידי התמרת פורייה דו-ממדית של פונקצית גרין הסקלרית. אנו חוקרים ייצוגים ספקטראליים אלו בשני משטרים של מהירות התווך: הראשון הינו עבור תווך הנע במהירות נמוכה ממהירות הבאזה, והשני בו מהירות התווך גבוהה ממהירות הפאזה (אפקט נ'רנקוב). כמו כן אנחנו מפתחים ניסוחקם עבור בעיות דו- ותלת-ממדיות ודנים בתופעות הגל היחסותיות ובנושאי סיבתיות.

החלק השני של עבודה זן עוסק בקבלת הפונקציות גרין דו-ממקיות (תלת-ממדיות בעגת תורת היחסות) של קו זרם בתלות זמנית הרמונית הממוקם בתווך דיאלקטי-מגנטי עם אי קציפות מישורית שנמצא בתנועת העתק. על ידי שימוש בספקטרום הגלים המישוריים של פונקציות גרין האלקטרומגנטיות שפותחו בחלקא הראשון של המחקר, השדה החוזר והשדה המועבר המדויקים מתקבלים בצורה של אינטגרלים ספקטרלים בשתי כמערכות - הניידת והנייחת. אנו חוקרים את הייצוגים הספקטרליים הללו, את הקרובים האסימפטוטיים שלהם בתדר גבוה, דנים בתופעות הגל הקשורות לקרניים מוחזרות ומועברות ובתופעת הגל הזוחל היחסותי.

השדות שהתקבלו בחלקה השני של העבודה מקורבים בחלק זה עבור משטר של מהירויות נמוכות בהם מהירות התווך קטנה בהרבה ממהירות האור בריק. במשטר זה, שהינו בעל יגשומים רבים, אנו מ יבלים ביטויים עבור השדות הנפזרים בהם ניתן למדל בצורה ישירה את השפעת מהירות המפזר על תופעור הגל השונותנ כמו כן אנו דנים בדעה הרווחת המוטעיית לליה ניתן למדל את השדות במשטר המהיריות הנמוכות באמצעות התמרת הקואורדינטות של גלילאו.

לבסוף אנו חוקרים ערור תלוי זמן, ומפתחים את פונקציית גרין הדו-ממדית מעל אי רציפות דיאלקטרית-מגנטית משטחית הנעה במהירות קבועה. כאן אנו מיישמים את הייצוג המדויק של ספקטרום גלים מישוריים ומעריכים את השדות המפוזרים בצורה סגורה על ידי יישום התורה הספקטרלית של תופעות המעבר (Spectral Theory of Transients) עם השינויים הנדרשים לפתרון בעיות פיזור יחסותיות.

סימולציות נומריות של התוצאות מוצגות בכל חלקי העבודה.

Topic: What Do We Process When We Process Magnitudes?

By: Tali Leibovich

Supervisor: Prof. Avishai Henik

The approximate number system (ANS) and the number sense theories revolve around the discrete property of an array, that is, numerosity, and suggest that comparative judgment of magnitudes complies with Weber's law. The current work examined the role of continuous properties (total area, density, etc.) of arrays and further investigated the function that best describes comparative judgment of various magnitudes. In a comparison task of different symbolic (i.e., Arabic numerals) or non-symbolic (i.e., the physical size of different shapes) stimuli, we discovered that physical comparison of magnitudes deviates from Weber's law, and can be more accurately described by a power function. The exponent of this function is modulated by task demands and familiarity with the stimuli, suggesting influences from outside the number processing system. Moreover, in a numerical Stroop task, the relevancy of the dimension also modulated the exponent. In another set of experiments, participants were asked to compare dot arrays (discrete task) or areas of squares (continuous task). Comparisons of numerosity revealed a similar pattern to that of comparisons of Arabic numerals. Comparisons of areas of two squares revealed a similar pattern to that of comparisons of physical sizes. In a regression analysis we revealed that continuous properties (such as density, dot size, etc.) of the compared dot arrays influenced reaction time, even when uncorrelated with numerosity and when task-irrelevant. Accordingly, we suggested two models. The first model broadens the term "number system" to "magnitude system". We suggest that a magnitude processing system (MPS) is divided into two separate yet interactive systems: a system that represents discrete properties and a system that represents continuous properties. Further subdivisions of the system for discrete processing and interactions with systems outside the MPS are discussed. The second model is a developmental model that stems from the findings of this work and from a review of the literature. This model assumes that (1) we are born with the ability to discriminate continuous properties, (2) the correlation between discrete and continuous properties is learned with time and experience, and (3) understanding this correlation is the basis for developing adequate numerical skills. Our results suggest that it is important to

study both discrete and continuous magnitude processing. Studying magnitude processing at different developmental stages, and in non-humans, taking into account interactions with systems outside the MPS, might lead to new discoveries regarding the building blocks of our numerical abilities. This line of studies might even help in understanding the source of dyscalculia and provide a better way to diagnose and remediate this developmental disorder.

נושא העהדוב: מה אנו מעבדים כשאנו מעבדים גודל?

שם המגישה: טלי ליבוביץ'
שם המנחה: פרופ' אבישי הניק .

תיאוריות " היערכת להערכת מספר" – ANS , ותיאורית "חוש המספרים", סובבות סביב המאפיין הבדיד של מערך פריטים (כלומר מספר הפריטים), ומציעות כי השוואות של גדלים שמים מצטמות לחוק וובר. כלורמ, קיים יחס ישר (לינארי) בין יכולת ההבחנה בין שני גירויים לבין היחס אגודלם, כך שככל ששני גדלים דומים רתלי, כך לללללל להבחין ביניהם. העבודה הנוכחית בודקת את תפקיד המאפיינים הרציפים (שטצ ,חפיפות וכו') של מערכי פריטים, וברדקת לעומק מהי הפונקציה שמטיבה לתאר השוואות גודל של גירויים שוניבמטלת השווא .סה של גירויום סימבוליהשוו) סיאת ערכן המספרי של שתי ספרות ערביו ,(תוגירויים לא סימבולימי (השוואל גודלם הפיזיקאלי של צורול שונות), גילבנו כי השוואות פיזיקאליות אינן מצייתות לחוק ווה ,רבן מתוארות טוב יותר על ידי פונקציית חזקה (פונקציכ שאינה לינארית). כלורמ, נמצא כי גודל מעריך פונקציית החזקה (אשר קובע את קעירות הפונקציה) מושפע מגורמים כגון דרישות המטלה, מוכרות הגירויים ורלוונטיות הממד המושווה (ערך מספרי או פיזיקלי). לדעתה ,ונעובדה כי גורמים אלו משפיעים, מצביעה על השפעות של מערכות חיצוניות על מערכת עיבוד הלדוג. בניתוח רגרסיה התגלה כי הממדים הרציפים במטלות של השוואת כמות נקודות, השפיעו על זמני התגובה במטלל ,המרות שבינם לבין כמות בדידה אין ול ,סאתממרות שאינם רלוונטיים למטלהתוצאות של .הנו מציעות כי בניגוד לתיאורית ה ANS ותאורוות "חוש המספרים", השוואת גודל היא תהליך הוליסטי יותר משנחשב בעשכו ,רבלל עיבוד של גודל בדיד ורציף. בהתאם, אנו מציעים שני מודלים. המודל הראשון מרחיב את המושג "מערכת לעיבוד נומרי" ל"מערכת לעיבוד גודל" (מע"ג). אנו מציעים כי המע"ג – בנויה משתי מערכות נפרדות אשר מקיימות אינטראקציה זו עם הא :וזחת מעבדת גדלים בדידוהש ,סינייה מעבדת גדלים רציפיתת .סי חלוקות נוספות של המערכת לעיבוד גודל בדיד והשפעות של מערכות מחוץ למע"ג נידונו בגוף העה .הדובמודל השני הינו מודל התפתחותי שנובע הן ממצאי עבודה וה ,וזן מסקירת ה .תורפסמודל ההתפתחותי מניכ חי: (1) אנו נולדים עם היכולת להבחין בין גדלים רציפים, (2) עם הגיל והניסיון אנו לומדים את הקשר שבין ממדים בדידים ורציפו סי (3), שהבנת קשר הזה היא הבסיס להתפתחות נאותה של יכולות מספריות. אנו מציעים כי חשוב לחקור עיבוד של גדלים רציפים ובדידים. מחקר שיתמקד בעיבוד גדלים בדידים ורציפים בשלבים התפתחותיים שונים ובחיתו, שיתחשב גם בהשפעות מחוץ למע"ג (השפעות של יכולות כגון קשב וזיכרון עבודה), יוכל להביא לתובנות חדשות בכגע לאבני הבניין הבסיסיות ביותר של יכולות מספריות. מחקר ברוח זו יוכל אף לסייע בהבנת לקויות למידה בחשבון וכספק דרך טובה יותר לאבחן ולטפל בלקרות אלו.

# השפעת חוויה רגשית שלילית על שליטה אינהיביטורית של ילדים בגיל הגן: מחקר התנהגותי ואלקטרופיזיולוגי

טלי פרביאש

מנחה: פרופ' אנדראה ברגר

**תקציר**

שליטה אינהיביטורית הינה פונקציה ניהולית המוגדרת כיכולת לעכב תגובה פרה-פוטנטית, באופן מכוון (Rothbart, Ahadi, Hershey, & Fisher, 2001). יכולת זו מתפתחת באופן משמעותי בגילאי הגן (Carlson, 2005; Diamond & Taylor, 1996; Jones, Rothbart, & Posner, 2003; Kochanska, Coy, & Murray, 2001; Kochanska, Murray, & Harlan, 2000; Reck & Hund, 2011; Zelazo, Müller, Frye, & Marcovitch, 2003) היכולת לשליטה אינהיביטורית וויסות עצמי בגיל זה, קשורה לתפקוד חברתי-רגשי אדפטיבי (Berger, 2011; Calkins & Marcovitch, 2010; N. Eisenberg et al., 2005; Nancy Eisenberg et al., 2004; Rhoades, Greenberg, & Domitrovich, 2009), להישגים האקדמיים (Blair & Razza, 2007; Denham, Warren-Khot, Bassett, Wyatt, & Perna, 2012) ואף לבריאותם הפיסית של הילדים (Moffitt et al., 2011) בגיל מאוחר יותר.

כאשר חווים רגשות שליליים, יכולת התפקוד הניהולי מאותגרת (Mitchell & Phillips, 2007). באופן ספציפי, רגשות אלו יכולים להשפיע על היכולת לעכב תגובה פרה-פוטנטית (Calkins & Dedmon, 2000; Eysenck, Derakshan, Santos, & Calvo, 2007). היכולת לויסות עצמי של החוויה הרגשית השלילית תלויה מחד, בגורמים פנימיים כגון מאפיינים טמפרמנטליים של הילד ומאידך בגורמים חיצוניים, סביבתיים, כגון פרקטיקות הוריות (Fox & Calkins, 2003). לכן, מטרות המחקר הנוכחי היו לבחון את: 1) ההשפעות של חוויה רגשית שלילית על היכולת לשליטה איניהביטורית בקרב ילדים בגיל הגן (פרק 1); 2) התפקיד של מאפייני טמפרמנט כגון שליטה מאומצת ואפקטיביות שלילית, על היכולת של הילדים לעכב תגובה במצב רגשי שלילי (פרק 2); 3) הקשר בין יכולת הויסות העצמי של האם כפי שהיא מתבטאת בפרקטיקות ההוריות, ויכולת השליטה האינהיביטורית של הילדים, במהלך חוויה רגשית שלילית (פרק 3).

נושאים אלו נחקרו הן ברמת הביצוע ההתנהגותי והן ברמת הפעילות האלקטרופיזיולוגית המוחית של הילדים, כפי שנמדדה באמצעות מתודולוגיית ERP (Event-Related Potential).

באופן כללי, המחקר כלל 65 ילדים בגילאי 5.5 – 6.5 שנים, ואימהותיהם. הילדים ביצעו את מטלת ה - Go/NoGo שהתבססה על (Lewis et al.,2006), וכוללת מניפולציה רגשית

שלילית. מטלה זו כללה תחרות פיקטיבית במהלכה קיבלו הילדים משוב שרירותי על ביצועם. המטלה חולקה לשלושה חלקים (בלוקים): במהלך בלוקים A ו- C הילדים קיבלו דירוג חיובי על ביצועם ולכן חשבו שהם מנצחים במשחק. בבלוק B, בלוק המניפולציה הרגשית השלילית, קיבלו הילדים דירוג שלילי על ביצועם ולכן חשבו שהם מפסידים במשחק. בנוסף, מילאו האימהות שאלון אודות המאפיינים הטמפרמנטליים של הילד. כמו כן, הן מילאו שאלונים העוסקים בפרקטיקות ההוריות שהן מבצעות בדרך כלל ובפרקטיקות ההוריות שהן מאמינות שעליהן לבצע. הפער בין אסטרטגיות החינוך שהאם מדווחת כי היא מבצעת, לבין אלו שהיא מאמינה כי עליה לבצע שימש להערכת יכולת הויסות העצמי של האם, כפי שהיא מתבטאת בפרקטיקות ההוריות.

הממצאים ההתנהגותיים הצביעו על כך שברמת הקבוצה, חוויה רגשית שלילית הביאה לתפקוד אינהיביטורי טוב יותר של הילדים, בבלוק B, בלוק המניפולציה הרגשית, בהשוואה לבלוקים A ו – C. בחינת ההבדלים האינדיבידואליים הראתה שכצפוי, נמצא קשר חיובי בין השליטה המאומצת של הילדים לתפקוד האינהיביטורי שלהם בבלוק A, לפני שהתרחשה כל מניפולציה רגשית. כמו כן, נמצא קשר שלילי בין האפקטיביות השלילית של הילדים, לתפקודם בבלוק B, כאשר תופעלו הרגשות השליליים. בנוסף, הממצאים הצביעו על כך שמעבר למאפיינים הטמפרמנטליים של הילדים, נמצא קשר חיובי בין יכולת הויסות העצמי של האם כפי שהיא מתבטאת באסטרטגיות חינוך מתירניות (lax) , לשליטה האינהיביטורית של הילדים, כאשר הם חווים רגשות שליליים.

הממצאים האלקטרופיזיולוגיים הצביעו על כך שתפקוד אינהיביטורי מוצלח (צעדי NoGo) נצפה ברמה המוחית, באמפליטודות N2 גדולות יותר, ובעוצמה גבוהה יותר בתדירות תיטא (כפי שנמדדה בחלון הזמן של אמפליטודת N2), מאשר בצעדי Go. יתר על כן, ניתוח מקור הפעילות המוחית הצביע על כך שההבדל בין הפעילות המוחית של הילדים במהלך אינהיביציית תגובה (צעדי NoGo) ובמהלך ביצוע תגובה (צעדי Go) ניכר בייחוד באיזור הדורסלי של ה anterior cingulated gyrus וב – medial frontal gyrus. באשר לחוויה הרגשית השלילית, מן הממצאים עלה שבמהלך בלוק B, עוצמת התדירות תיטא הייתה גבוהה יותר בהשוואה לבלוקים A ו – C. הניתוח האלקטרופיזיולוגי של ההבדלים האינדיבידואלים הראה שעוצמת התדירות תיטא, עבור ילדים שתפקודם האינהיביטורי היה טוב יותר, הייתה נמוכה יותר מזו של ילדים שתפקודם האינהיביטורי היה טוב פחות. כמו כן, לילדים עם נטייה טמפרמנטלית גבוהה יותר לאפקטיביות שלילית, היו אמפליטודות N2 גדולות יותר ועוצמה גבוהה יותר בתדירות תיטא. ממצאים נוספים שעלו מניתוח יכולת הויסות העצמי של האם הראו שלילדים שלאמהותיהם אסטרטגיות חינוך מתירניות מווסתות פחות, אמפליטודות N2 גדולות יותר ועוצמה גבוהה יותר בתדירות תיטא.

המחקר הנוכחי מדגיש את חשיבות הגורמים המצביים, הטמפרמנטליים וההוריים לשליטה האינהיביטורית של הילדים, כפי שהם מתבטאים בתפקוד ההתנהגותי ובפעילות המוחית

שלהם. המחקר מציע גישה חדשנית לבחינת יכולת עיכוב התגובה של ילדים בגיל הגן, כאשר הם חווים רגשות שליליים. ממצאי המחקר מספקים תמיכה חזקה לקשר בין התפקוד האינהיביטורי של ילדים בגיל הגן לפעילות המוחית שלהם. יתר על כן, ממצאים אלה הם הראשונים להראות שהבדלים אינדיבידואלים באפקטיביות שלילית מתבטאים לא רק באמפליטודות N2, אלא גם ברמת התדירות תיטא. מחקר זה חדשני גם בהתייחסות לויסות עצמי של האם, כאל הפער בין ההתנהגות למטרות החינוכיות. בנוסף, הממצאים לפיהם יכולת ויסות עצמי נמוכה של האם, כפי שהיא מתבטאת באסטרטגיות חינוך מתירניות, נראית בקרב הילדים בתפקוד אינהיביטורי טוב פחות, ובפעילות מוחית בעוצמה גבוהה יותר, יכולים לשמש באופן מעשי בהדרכות הורים.

# A Behavioral and Electrophysiological Study of the Effects of Kindergartners' Inhibitory Control During A Negative Emotional Experience

Tali Farbiash

Supervisor: Prof. Andrea Berger

**Abstract**

Inhibitory control (IC) is an executive function defined as the ability to deliberately inhibit inappropriate, prepotent responses (Rothbart, Ahadi, Hershey, & Fisher, 2001). This ability shows significant development throughout the preschool and kindergarten years (Carlson, 2005; Diamond & Taylor, 1996; Jones, Rothbart, & Posner, 2003; Kochanska, Coy, & Murray, 2001; Kochanska, Murray, & Harlan, 2000; Reck & Hund, 2011; Zelazo, Müller, Frye, & Marcovitch, 2003). Efficient IC and self-regulation at this age is associated with later socio-emotional adaptive functioning (Eisenberg et al., 2005; Eisenberg et al., 2004; Rhoades, Greenberg, & Domitrovich, 2009), academic achievement (Blair & Razza, 2007; Denham, Warren-Khot, Bassett, Wyatt, & Perna, 2012), and physical health (Moffitt et al., 2011).

Experiencing negative emotions imposes challenges on executive functioning (Mitchell & Phillips, 2007) and may specifically affect IC (Calkins & Dedmon, 2000; Eysenck, Derakshan, Santos, & Calvo, 2007). Whether a child manages to self-regulate the negative emotional experience is dependent, on the one hand, on intrinsic factors such as temperamental characteristics and, on the other hand, on extrinsic, environmental factors such as parenting practices (Fox & Calkins, 2003). Therefore, the aims of this study were to examine: 1) the effects of negative emotional experience on kindergartners' IC performance (Chapter 1); 2) the role of children's temperamental differences on their ability to exert IC when coping with a negative emotional experience (Chapter 2); and 3) the role of environmental variables: specifically, the effect of maternal self-regulation in parenting practices on children's IC during a negative emotional experience (Chapter 3). These issues were studied by assessing the child's behavioral performance and measuring his/her electrophysiological brain activity using event-related potentials (ERP).

The overall sample consisted of 65 kindergarten children, aged 5.5-6.5 years, and their mothers. Children performed an emotion-induction Go/NoGo task, adapted from Lewis, Lamm, Segalowitz, Stieben, and Zelazo (2006). This task included an artificial competition in which children received arbitrary feedback regarding their performance. The task was divided into three blocks: A, B, and C. During Blocks A and C, children received feedback that contained positive ratings regarding their performance; thus, they believed they were winning. Block B was the negative emotion-induction block: children received negative ratings for their performance and thus believed they were losing the game.

Additionally, each mother completed a questionnaire regarding her child's temperamental tendencies. The mothers also completed questionnaires regarding the parenting practices they actually use and those they believe they *should* be using. The discrepancy between the maternal reports of discipline strategies actually used and those the mother believes she should be using served to assess self-regulation in the mothers' parenting practices.

The overall behavioral findings indicated that, at the group level, negative emotional experience resulted in better children's IC performance during the negative emotion-induction block (B) compared to Blocks A and C. The investigation of children's temperamental individual differences revealed that, as expected, effortful control (EC) was positively associated with children's IC performance in Block A, before any emotional manipulation occurred. Furthermore, negative affectivity (NA) was negatively associated with the children's IC performance in the emotion-induction block (B). Additionally, the results showed that the children's temperamental characteristics, as well as maternal self-regulation in the lax discipline scale were also positively associated with children's IC performance during a negative emotional experience.

The electrophysiological findings showed that successful inhibitory functioning (NoGo trials) was expressed with larger N2 amplitudes and theta power (in the time window of the N2 amplitude) compared to the Go trials. Moreover, the source localization analyses indicated that the difference between children's brain activity during response inhibition (NoGo trials) and response execution (Go trials) was mostly evident in the dorsal anterior cingulate gyrus and the medial frontal gyrus. As for the negative emotional manipulation, findings revealed that in Block B, theta power was larger compared to Blocks A and C. The electrophysiological analysis of

individual differences in the children showed that better IC performance was correlated with less theta power than that of the children with lower IC performance. Moreover, children with a greater temperamental tendency to experience NA exhibited larger N2 amplitudes as well as larger theta power. Additional results derived from our analyses of maternal self-regulation indicated that children of less regulated mothers in the lax discipline scale exhibited larger N2 amplitudes as well as larger power of the underlying theta frequency.

The present study emphasizes the importance of situational, temperamental, and parental factors in children's IC, reflected both in performance and brain activity. This study offers an innovative approach to examining kindergartners' ability to exert IC while actually experiencing negative emotions. Our findings provide strong evidence regarding the associations between kindergartner's IC performance and their brain activity. Moreover, our findings are the first to show that children's individual differences in NA are strongly expressed and seen: not just at the level of the N2 amplitude, but also at the level of the underlying theta frequency. This study is also innovative in its perception of maternal self-regulation as a discrepancy between maternal behavior and disciplinary goals. Furthermore, the finding that lower maternal self-regulation in the lax discipline scale is related to lower child IC performance (accompanied by larger brain activity) may also have practical implications in parental guidance.

# Pattern Formation in Spatially Forced Systems: Application to Vegetation Restoration

Submited by: Yair Mau

Advisor: Ehud Meron

## *Abstract*

Spatial periodic forcing can entrain a pattern-forming system in the same way as temporal periodic forcing can entrain an oscillator. The forcing can lock the pattern's wavenumber to a fraction of the forcing wavenumber within tongue-like domains in the forcing parameter plane; it can increase the pattern's amplitude and also create patterns below their onset.

In this dissertation we study two pattern-forming systems subjected to parametric periodic forcing in space. First we take the Swift-Hohenberg equation, a very simple system that produces static periodic solutions. We wish to understand how pattern-forming systems in general respond to parametric forcing, and for that purpose we derive amplitude equations for wavenumber-locked states in one and two dimensions. We find that in one space dimension, the forcing is always able to increase the stability region of patterned solutions in the parameter space, even in regions below the threshold of pattern formation of the unforced system. In two-dimensional domains, we find that the system can respond to one-dimensional forcing by creating two-dimensional oblique and rectangular patterns. These patterns can dramatically reduce the stability range of stripe patterns, even when the forcing wavenumber is equal to the system's natural wavenumber. Stable stripe patterns can also be displaced by oblique and rectangular patterns, due to the lower energy functional of the latter.

We also study the rehabilitation of damaged vegetation in water-limited regions. Water-harvesting techniques are used to recover these ecological systems, such as the construction of periodic topography modulations on a hill slope, that accumulate runoff, and along which trees are planted. Because vegetation in water limited regions can self-organize in periodic patterns, the spatial modulations can be understood as spatial periodic forcing applied to a pattern forming system. We develop a simple mathematical model for vegetation in drylands, and introduce to it a parametric forcing that imitates the role of the spatial modulation. We find two kinds of wavenumber-locked solutions: stripe patterns in a 1:1 resonance with the forcing wavenumber, and rectangular patterns in a 2:1 resonance. The rectangular pattern extends to lower precipitation values and is found to be more resilient than the stripe pattern, because it easily adapts itself to climatic changes. The stripe pattern, when taken out of its stability region, can cause a partial, or even complete, collapse of the vegetation system. In addition to that, the rectangular pattern can displace bare soil and stripe solutions, which is a significant result regarding the reversal of desertification. The displacement of bare soil by the rectangular pattern means that spatial periodic forcing renders desertification reversible, and even relatively small vegetation patches can slowly expand and dominate the whole domain. This kind of reaction is called gradual regime shift, in opposition to large and abrupt changes which characterize catastrophic shifts.

Finally, we conclude this dissertation by reviewing the main results presented. The recasting of rehabilitation of vegetation systems as a problem of spatial periodic forcing can yield important

preventive measures against desertification. One procedure can be the removal of vegetation from a resonant 1:1 stripe solution, so it can resemble the resilient rectangular configuration, and thus avoid the collapse of vegetation when environmental changes take place. We believe that the study of parametric forcing on simple pattern forming systems and on more complex physical systems can be very fruitful. Simpler systems lend themselves to deeper mathematical analysis, whose results shed light on more complex systems. The study of more complex systems in turn can raise new general questions to be investigated with simpler systems.

**Keywords**: pattern formation, self-organization, parametric forcing, vegetation patterns, ecosystem rehabilitation.

# היווצרות תבניות במערכות בעלות אילוץ מרחבי: יישום לשיקום צמחיה

מוגש ע"י: יאיר מאו

מנחה: אהוד מירון

## *תקציר*

אילוץ מחזורי במרחב יכול לשעבד מערכת יוצרת תבניות באותו אופן שאילוץ מחזורי בזמן יכול לשעבד מתנד. האילוץ יכול לנעול את מספר הגל של המערכת לשבר של מספר הגל של האילוץ בתוך איזורים הדומים ללשונות במישור הפרמטרים של האילוץ, להעצים את המשרעת של התבנית, וגם ליצור תבניות מתחת לסף הקריטי.

בחיבור זה אנחנו נחקור מערכות היוצרות תבניות שמופעל עליהן אילוץ פרמטרי מחזורי במרחב. ראשית, ניקח את משוואת סוויפט-הוהנברג (Swift-Hohenberg), שהיא מערכת פשוטה מאוד שיוצרת פתרונות נייחים ומחזוריים. אנחנו רוצים להבין איך מערכות היוצרות תבניות מגיבות לאילוץ פרמטרי בכלל, ולשם כך אנחנו גוזרים משוואות אמפליטודה לאופנים שמספר הגל שלהם נעול, במימד אחד ובשני מימדים. אנחנו מוצאים שבמימד מרחבי אחד, האילוץ תמיד מסוגל להגדיל את איזור היציבות של התבניות במרחב הפרמטרים, אפילו באיזורים שמתחת לסף היווצרות תבניות של המערכת הלא מאולצת. במרחב דו-מימדי, אנחנו מוצאים שהמערכת יכולה להגיב לאילוץ החד-מימדי על-ידי יצירה של תבניות דו-מימדיות: תבניות משופעות (oblique) ותבניות מלבניות (rectangular). התבניות האלה יכולות להקטין בצורה דרמתית את טווח היציבות של תבניות פסים, אפילו כאשר מספר הגל של האילוץ שווה למספר הגל הטבעי של המערכת. תבניות פסים יציבות גם כן יכולות להידחק על-ידי תבניות משופעות ומלבניות, בגלל פונקציונל האנרגיה הנמוך יותר שלהן.

אנחנו גם חוקרים שיקום של צמחייה שניזוקה באיזורים מוגבלי מים. שיטות לקציר מים משמשות לשיקום מערכות אלה, לדוגמא בנייה של שוחות מחזוריות במדרון ההר, שצוברות מי נגר, ולאורכן עצים מושתלים. היות וצמחייה באזורים צחיחים יכולה להתארגן בתבניות מחזוריות, אפשר לחשוב על ההפרעות המחזוריות כאילוץ מחזורי במרחב המופעל על מערכת יוצרת תבניות. אנחנו מפתחים מודל מתמטי מפושט לצמחייה מדברית, ומכניסים לו אילוץ פרמטרי שמדמה את התפקיד של ההפרעה המחזורית. אנחנו מוצאים שני סוגים של פתרונות עם מספר גל נעול: תבנית פסים ברזוננס 1:1 עם מספר הגל של האילוץ, ותבנית מלבנית ברזוננס 2:1. התבנית המלבנית משתרעת לערכים יותר נמוכים של משקעים והיא יותר גמישה מאשר תבנית הפסים, מכיוון שהיא יכולה להסתגל בקלות לשינויי אקלים. תבנית הפסים, כאשר מוציאים אותה מחוץ לאיזור היציבות שלה, עלולה לגרום לקריסה חלקית או אפילו קריסה כללית של מערכת הצמחייה. נוסף לכך, התבנית המלבנית יכולה לדחוק את המצבים המתארים קרקע חשופה ושל פסים, וזו תוצאה משמעותית בנוגע להיפוך תהליך המדבור. דחיקת מצב קרקע חשופה על-ידי התבנית המלבנית משמע שאילוץ מחזורי במרחב גורם לתהליך המדבור להיות הפיך, ואף איזורי צמחייה יחסים קטנים יכולים להתרחב לאט ולשלוט על כל התחום. תגובה מסוג זה נקראת "שינוי הדרגתי של מצבים" (gradual regime shift), בניגוד לשינויים גדולים ופתאומיים המאפיינים "שינויים קטסטרופיים" (catastrophic shifts).

לבסוף, אנחנו מסכמים את החיבור בסקירת התוצאות החשובות ביותר שהוצגו. ניסוחו החדש של שיקום מערכות צמחייה כבעיה של אילוץ מחזורי במרחב יכול להניב אמצעיים מניעתיים חשובים נגד מדבור. פרוצדורה אחת היא הסרת צמחייה מפתרון פסים ברזוננס 1:1, כדי שהוא יידמה יותר למצב המלבני היותר גמיש, וכך למנוע קריסת צמחייה כאשר שינוי סביבתי מתרחש. אנחנו

מאמינים שחקר אילוץ פרמטרי במערכות פשוטות שיוצרות תבניות ובמערכות פיסיקליות יותר מורכבות עשוי להיות פורה מאוד. מערכות פשוטות יותר מתאימות לאנליזה מתמטית יותר מורכבת, ותוצאותיה שופכות אור על מערכות יותר מורכבות. חקר מערכות יותר מורכבות, מצד שני, יכולות לדרבן שאלות כלליות חדשות שאפשר לחקור אותן במערכות יותר פשוטות.

**מילות מפתח**: היווצרות תבניות, ארגון עצמי, אילוץ פרמטרי, תבניות צמחייה, שיקום מערכות אקולוגיות.



**אוניברסיטת בן-גוריון בנגב**

**בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן**

**Subject: Development of an Optimization Method (GLOW) for the Resources Allocation Problem in Multi Field/Multi Echelon Environment.**

**Student name: Yair Maman**

**Advisor name: Prof. Arie Dubi**

## Abstract:

The goal of this study is to develop, test and validate comprehensive resource optimization method.

The optimization method is suitable for complex inventory systems that combine several levels of maintenance - Multi Echelon and Multi Field engineering systems that address a single Indenture and Multi Indenture, with a direct connection to the system function and meet its objectives.

This work examined the question of strategy, resources, i.e., how resources should be allocated and how to distribute them over the various sites to ensure compliance with performance goals of the system, at minimal cost.

In principle, the optimization method is suitable for every type of resource. In our framework we will focus on two key resource types: Spare parts and repair crews. In other words, how many parts we should buy and how we allocate repair crews to ensure compliance with performance goals of the system, at minimal cost.

The function goal throughout the research work will be minimal cost under the constraint of any performance target we want to reach. The performance target of the system will be the system availability.

In the past, this area was handled mainly by analytical methods. The analytic approach is very limited when it tries to deal with system performance. On the other

hand, Monte Carlo method is a method that calculates the averages of functions of random variables and therefore, allows the calculation of performance in complex systems in a good way, close to reality, but the optimum search process for spare parts is usually not practical, because of the great number of calculations required to perform.

In recent years, an integrated model (hybrid) between the Monte Carlo method and the analytic method was developed. This model is being implemented by the definition of an analytic function estimate system performance in the resources space. The parameters of the evaluated "surface" are calculated by Monte Carlo. The search process is carried out by the analytic estimate and updated and improved every few steps by the Monte Carlo calculation. There are some disadvantages for the method, which the main are: sensitivity for convex function and long time for running (because the update performed in every run by Monte Carlo). In addition, the major drawback to this approach is the security in finding the optimum point for the implementation of marginal analysis process primarily in the medium term of the solution. This requires a spot check around the optimum point of the model to ensure that the recommended solution is optimal.

Motivation for research stems from the need to produce a tool and one model that will allow to solve the problem of resources in a comprehensive and precise, for a wide range of engineering systems (serial, parallel, mixed), with nature of systems that operate in real life (aging, redundancy, a combination of needy and distributors, etc.) which operate in stock varied (without limiting the number of levels or sites).

The method should be faster than the methods used to date and in addition it also gives optimal solutions if the target function is convex.

This research, initially reviewing a number of approaches for calculating system availability and number of optimization methods, and later, shows the innovative optimization method, GLOW. In addition, presented several examples to examine the model and validation in multiple sites and inventory levels (Multi Echelon and Multi Field) and hierarchical systems (Multi - indenture). The final chapter discusses the implementation of the method for resources that are not spare parts, such as repair crews.

The results indicate that the model deals effectively with a variety of multi-scale problems and provides better results in relation to existing methods.

The new method, shown in this work represents a breakthrough in resource

optimization scalability for large systems, based on the following advantages:

**1. Accuracy –** of the values obtained from optimization.

**2. Insensitivity for convex function -** the ability to adapt to any target function whatsoever.

**3. Match a wide range of problems** - both simple problems and complex problems.

**4. Speed** - its implementation in a short time allows for relatively quick answers.

**5. Implementation** - the ability to quick and simple adjustment, due to the structure of the equations and the way the model is built.

**6. Scalability** - the ability to impart additional features based on the skeletal model of the approach, such as hierarchical systems, various types of resource optimization, etc.

**Keywords: Resource Optimization, Inventory Systems, Monte Carlo, Delivery Systems, Logistics, Spare Parts, Maintenance Levels, Hierarchical Systems, GLOW.**

**אוניברסיטת בן-גוריון בנגב**

**<u>בית הספר ללימודי מחקר מתקדמים ע"ש קרייטמן</u>**

**<u>נושא העבודה</u>: פיתוח שיטת אופטימיזציה (GLOW) לפתרון כולל לבעיית משאבים במערכות אספקה מרובות אתרים ודרגים**

**<u>שם המגיש</u>: יאיר ממן**

**<u>שם המנחה</u>: פרופסור אריה דובי**

**<u>תקציר העבודה:</u>**

מטרת העבודה היא לפתח, לבחון ולתקף שיטת אופטימיזצית משאבים כוללת, אותה נציג בהמשך. שיטת האופטימיזציה שנציג, מתאימה למערכות מלאי מורכבות המשלבות מספר דרגי אחזקה- Multi Echelon ו- Multi Field המטפלות במערכות הנדסיות מסוג single Indenture ו- Multi Indenture.

במסגרת עבודה זו, נבחנת שאלת אסטרטגיית המשאבים, קרי, כמה משאבים יש להקצות וכיצד יש לחלקם בין האתרים/שדות השונים, בכדי להבטיח עמידה ביעדי ביצועים של המערכת במינימום תוחלת העלות. כשאנו משתמשים במונח מערכת, כוונתנו למערכות כגון: כורים גרעיניים, מטוסים, רכבים, מפעלים או כל מערכת אחרת. באופן דומה, כשאנו משתמשים במונח שדה או אתר הכוונה היא למקום בו נמצאת המערכת.

פונקציית המטרה לאורך כל עבודת המחקר תהיה מינימום תוחלת עלות תחת אילוץ של יעד ביצועים כלשהו אליו נשאף להגיע. יעד הביצועים שהוגדר עבור המערכות שבדקנו הינו זמינות ממוצעת של המערכת לאורך זמן כלשהו.

באופן עקרוני, שיטת האופטימיזציה שנציג, מתאימה לכל סוג של משאב. במסגרת העבודה נתרכז בשני סוגי משאבים עיקריים: חלפים וצוותי תיקון. במילים אחרות, כמה חלפים עלינו לרכוש וכמה צוותי תיקון עלינו להקצות על מנת להבטיח עמידה בזמינות מערכתית כלשהי במינימום תוחלת העלות.

בעבר, תחום זה טופל בעיקר על ידי מתודות אנליטיות. הגישה האנליטית מוגבלת מאד כאשר היא מנסה לטפל בביצועי מערכת. מצד שני, שיטת Monte Carlo הינה שיטה המחשבת את ממוצעי הפונקציות של משתנים אקראיים ולכן, מאפשרת התמודדות עם חישובי ביצועי מערכות

מורכבות בצורה טובה הקרובה למציאות, אבל תהליך חיפוש האופטימום עבור חלפים בדרך כלל אינו פרקטי בגלל מספר החישובים הרב שנדרש לבצע.

בשנים האחרונות, פותח מודל משולב (היברידי) בין שיטת Monte Carlo לשיטה האנליטית. מודל זה, מבוצע על ידי הגדרה של אומדן אנליטי לפונקציית ביצועי המערכת במרחב המשאבים. הפרמטרים של "המשטח" המוערך מחושבים על ידי חישוב Monte Carlo. תהליך החיפוש מבוצע על ידי האומדן האנליטי ומעודכן ומשופר כל מספר צעדים על ידי חישוב Monte Carlo. אך קיימים מספר חסרונות לשיטה שהעיקריים שבהם הינם: רגישות לקונבקסיות וזמני ריצה לא קצרים (בשל העדכון שמבוצע בכל ריצת מונטה קרלו). בנוסף, חסרון מרכזי בגישה זו, הוא חוסר הביטחון במציאת נקודת האופטימום הגלובלי בשל יישום תהליך ניתוח שולי בעיקר בטווחי הביניים של הפתרון. דבר זה מחייב בדיקה מדגמית מסביב לנקודת האופטימום הלוקלי של המודל בכדי לוודא שאכן הפתרון המומלץ הינו מיטבי.

המוטיבציה למחקר נובעת מהצורך לייצר כלי ומודל אחד אשר יאפשר לפתור את בעיית המשאבים בצורה כוללת ומדויקת יותר מהשיטות הקיימות כיום, למגוון רחב של מערכות הנדסיות (טוריות, מקביליות, מעורבות). מערכות אלה, צריכות להיות בעלות אופי של מערכות הפועלות במציאות (הזדקנות, יתירות, שילוב של נצרכים ושפיצים ועוד) ובמערכות מלאי מגוונות (מספר דרגים ואתרים). על השיטה להיות מהירה יותר מהשיטות הנהוגות עד כה ובנוסף עליה לתת פתרונות מיטביים, גם אם פונקצית היעד אינה קונווקסית.

מחקר זה, סוקר בתחילה מספר גישות לחישוב זמינות מערכתית ומספר שיטות אופטימיזציה, כשבהמשך, נציג את שיטת האופטימיזציה החדשנית: GLOW. בנוסף, מוצגות מספר דוגמאות ישומיות לבחינת המודל ותיקופו במערכות מלאי מרובות אתרים ודרגים (Multi Echelon ו-Multi Field) ומערכות היררכיות (Multi - indenture). הפרק האחרון דן במימוש הגישה עבור משאבים שאינם חלפים, כגון: צוותי תיקון. לבסוף, מוצגת דוגמא של מערכת הפועלת במציאות עבורה בוצעה אופטימיזציה באמצעות מספר גישות, ביניהן גישת GLOW.

התרומה העיקרית של העבודה באה לידי ביטוי בפרקים 6 ו-7 בהם מתוארים פיתוח שיטת GLOW ותיקוף השיטה דרך מגוון דוגמאות ומערכות.

תוצאות המחקר מצביעות על כך שהמודל מתמודד בצורה יעילה עם מגוון בעיות רב דרגיות ומספק תוצאות טובות ביחס לשיטות הקיימות.

שיטת GLOW מהווה פריצת דרך בתחום אופטימיזצית משאבים במערכות רב דרגיות בשל היתרונות הבאים:

- **<u>דיוק -</u>** בפרמטרים המופקים מהסימולציה ובתוצאות המתקבלות מהאופטימיזציה
- **<u>חוסר רגישות לקונבקסיות -</u>** היכולת להתאים לכל פונקצית יעד שהיא
- **<u>התאמה למגוון רחב של בעיות -</u>** הן בעיות פשוטות והן בעיות מורכבות
- **<u>מהירות -</u>** יישומה בזמן קצר מאפשר מתן תשובות מהירות יחסית

- **<u>יישומיות -</u>** יכולת התאמה מהירה ופשוטה בשל מבנה המשוואות ואופן הרכבת המודל
- **<u>יכולת הרחבה -</u>** יכולת הקניית תכונות נוספות על בסיס המודל השלדי של הגישה

**<u>מילות מפתח:</u>** אופטימיזצית משאבים, מערכות מלאי, Monte Carlo, מערכות אספקה, לוגיסטיקה, חלקי חילוף, דרגי אחזקה, מערכות היראַרכיות, GLOW.

נושא העבודה:

*משחזור המבנה הגאומטרי של גופים ספקולרים ועד להערכת שדות זרימה מורכבים*

שם המגיש:

*יאיר עדתו*

שם המנחה:

*פרופסור אוהד בן-שחר*

## תקציר:

*תמונתו של אובייקט ספקולרי (חפץ תלת מימדי המצופה בחומר מראתי או מתכתי), אינה אלא השתקפות מעוותת של הסביבה בה צולם האוביקט. לכן, כאשר אין מידע על סביבת הצילום, שיחזור הצורה התלת מימדית של האובייקט הספקולרי מהתמונה, הופך לבעיה מאתגרת מאוד. עם זאת, בעבודה זו אנו מראים כי ניתן לפתור בעיה זו, ברגע שמניחים תנועה יחסית בין האובייקט, המצלמה והסביבה. תנועה זו גורמת להווצרות שדה זרימה אופטי על מישור התמונה, הנקרא זרימת השתקפות.*

*בעבודה זו פיתחנו את יסודותיה של התאוריה לשחזור צורה תלת מימדית משדה זרימת ההשתקפות. ניסחנו סט משוואות דיפרנציאליות חלקיות המקשרות את זרימת ההשתקפות ישירות לגאומטרית האוביקט. נקודת מפתח בתאוריה זו היא העובדה שהמשוואות תלויות אך ורק בתנועה היחסית של הסביבה, המצלמה והאוביקט, ואינה תלויה בתוכן הסביבה. לכן, ניתן לשחזר את גאומטרית האוביקט גם ללא ידע על סביבת הצילום.*

*למרבה הצער, אלגוריתמי הזרימה האופטיים הקיימים אינם מסוגלים להעריך היטב זרימה שמקורה אינו קשיח. מסתבר, כי במקרים בהם התנועה נוצרה מנוזלים, גזים או השתקפות, אלגורתמי שערוך הזרימה הקיימים נכשלים. לשם כך, אנו מציעים להעריך את שדה הזרימה בעזרת ייצוג קוטבי. ביצוג זה, כל רכיב של שדה הזרימה מיוצג על ידי הגודל והכיוון במקום הקורדינטות הקרטזיות שלו. שינוי זה, שהינו קטן לכאורה בייצוג השדה, מספק גישה ישירה יותר למבנה הפנימי של שדה הזרימה. מתברר כי שינוי קורדינטות זה בשיתוף עם הטכניקות הוריאציוניות הקימות כיום, נותן מסגרת שבה ניתן להתאים באופן אינטואיטיבי את מאפייני הזרימה לתכונותיה הפיזיקליות.*

*לבסוף, הראינו כי במקומו של התהליך המסורתי (וחסר התועלת במידה מסוימת) שבו ראשית מערכים את שדה זרימת ההשתקפות ורק לאחר מכן משתמשים בו לשחזור הגאומטריה התלת מימדית, ניתן להציע גישה המטפלת בשתי בעיות ההיסק הללו בו זמנית. הראינו כי גישה זו משפרת את תוצאות שחזור הצורה והערכת שדה הזרימה יחדיו.*

*כתוצאה מכך, אנו מציגים את השיטה המעשית הראשונה לחישוב הגאומטריה התלת מיימדית של אובייקט ספקולרי מתמונות אמיתיות, ללא כל ידע על סביבת האוביקט.*

Subject:
*From Specular Shape Reconstruction to Complex Motion Estimation*
By:
*Yair Adato*
Advisor:
*Prof. Ohad Ben-Shahar*

# *Abstract*

An image of a specular (mirror-like) object is nothing but a distorted reflection of its environment. When the environment is unknown, reconstructing the shape from such an image can be very challenging problem. However, in this work we show that this problem becomes more tractable once the camera observes relative motion between the object and the environment, which induces a type of optical flow field that has become known as specular flow.
We developed the foundations of the shape-from-specular-flow problem and showed that the observable specular flow is directly related to surface shape through a partial differential equation. The key property here is that this equation depends only on the relative motion of the environment while being independent of its content.
Unfortunately, the existing optical flow algorithms are incapable of reliable non-rigid flow estimation in cases such as fluid flows and specular flows. For that, we explore a polar representation of optical flow in which each element of the brightness motion field is represented by its magnitude and orientation instead of its Cartesian projections. This seemingly small change in representation provides more direct access to the intrinsic structure of a flow field, and when used with existing variational inference procedures it provides a framework in which regularizers can be intuitively tailored for very different classes of motion.
Finally, we showed that instead of the traditional (and somewhat futile) process of first estimating the specular flow and then using it for the recovery of specular shape, an approach that addresses these two inference problems simultaneously improves the estimation of both structures. The result is the first ever practical method to compute specular shape from real image sequences under unknown illumination.

# *Supported Bolaamphiphilic Membrane for Water Filtration in Microfluidic Device*

By: Yair Kaufman

Advisors: professors Viatcheslav Freger* and Jack Gilron**

* Wolfson Department of Chemical Engineering, Technion – Israel Institutes of Technology, Haifa 32000, Israel.

** Zuckerberg Institute for Water Research, Ben Gurion University of the Negev, Sde-Boqer, 84990, Israel

## *Synopsis*

Proteoliposomes (vesicles with embedded proteins), in certain solutions, tend to adhere to diverse surfaces and self-assemble to supported biomimetic membranes (SBMs). While aquaporins, group of membrane proteins, are introduced, SBMs are expected to exhibit high water permeability (1-2 order higher than reverse osmosis membranes) and extremely high ion rejection. Herein, we explored the use of SBM for water purification applications, particularly for microfluidic applications. *The main challenge was to understand the fundamental parameters that govern the self-assembly of SBM on surfaces.*

Driving the water transport through SBM by *hydraulic pressure* might be appealing for filtration applications, although it imposes mechanical stress on the delicate SBM structure. This demanding requirement calls for membrane reinforcement; therefore using robust support and durable lipid structure is necessary. Commercial nanofiltration (NF) membranes were considered to be suitable supports. These membranes are relatively smooth, hydrophilic, and charged, which is appropriate for SBM formation. Using bolalipids, i.e., lipids with two hydrophilic headgroups connected by single or double hydrophobic chains, was also assumed to be favorable for SBM durability. These lipids are commonly present in the membrane of thermophilic and acidophilic archaebacteria and were reported to be a key factor for their stability in extreme conditions.

On the other hand, for the experimental stage, driving filtration by hydraulic pressure using bolalipid and purified proteins, which are available in limited quantity at present,

imposed some challenges. Therefore it was proposed to carry out the work in a dedicated microfluidic device that was developed specifically for this project. This device was robust enough to endure high pressure (15 bar) and allowed measuring the water permeability and ion selectivity using minute amount of lipids and proteins (~0.2 mg of lipid and aquaporins) in cross-flow configuration. This configuration reduces the concentration polarization, thereby increasing the membrane performance (flux and selectivity).

The results show that self-assembly of SBM on NF membranes was dominated by the double layer interactions, which is also true on other surfaces such as silica or mica. However, SBM coverage was significantly better on NTR-7450 than on NF-270 (two NF membranes), although they both exhibited similar ζ-potential. Furthermore, it is shown that positively charged bolalipid (GLH-20) yielded better SBM coverage than single-headed positive lipid (DMTAP), even though, again, GLH-20 and DMTAP were similarly charged (based on ζ-potential measurements). It is suggested that the surface roughness, dissociation constant of the charged groups on the surface, and lipid aggregate shape can also influence the self-assembly of SBMs.

The effect of aquaporin incorporation on the water permeability was measured as well. The water permeability increases with aquaporin concentration, as expected; however, the transport was not selective. Apparently, the introduction of aquaporin into the SBM could produce defects in the membrane.

The results of this thesis can be for exploring the usage of SBM with incorporated proteins for diverse application, particularly for water filtration in microfluidic devices.

# ממברנות ביולוגיות לסינון מים עבור התקני זרימה-מיקרונית

מאת: יאיר קאופמן
מנחים: פרופ' ויאצ'סלב פרגר* ופרופ' ג'ק גילרון**

* המחלקה להנדסה כימית ע"ש וולפסון, הטכניון - מכון טכנולוגי לישראל, חיפה 32000, ישראל
** מכון צוקרברג לחקר המים, אוניברסיטת בן גוריון בנגב, מדרשת בן גוריון, 84990, ישראל

## תקציר

פרוטאוליפוזומים (ליפוזומים *כדוריים* בהם משולבים חלבונים ממברנליים) מהווים מודל פשטני של קרום התא הביולוגי. חדירות המים דרך הקרום, בו משולבים חלבוני "תעלות המים" (Aquaporin), גבוהה משמעותית (2-1 סדרי גודל) מחדירות המים של ממברנות מסחריות לאוסמוזה הפוכה. פרט לחדירות המים הגבוהה, קרום ביולוגי עם חלבוני "תעלות המים" מונע בצורה כמעט מוחלטת מעבר של יונים ומולקולות שונות. אנו מציעים ליצור קרום ביולוגי *שטוח* שיאפשר את ניצול חדירות המים והברנות הגבוהה ליצירת ממברנות לתהליכי סינון מתקדמים. תהליכים אלו, בשלב הראשוני, יכולים להיות כדאיים עבור תהליכי הפרדה בהתקני זרימה מיקרוניים למטרות מחקר ואנליזה שונות. בשלב מתקדם יותר, ייתכן ויהיה אפשר לגמלן את תהליכי הכנת הקרומים וליצור תהליכי הפרדה בסדרי גודל תעשייתיים. *השאלה העיקרית שנשאלה בתיזה היא מהם המשתנים הדומיננטיים שמשפיעים על היווצרות קרומים ביולוגיים על פני משטחים.* בנוסף, נבחנה האפשרות לעשות שימוש בקרומים ביולוגיים לסינון מים.

תהליכי הפרדה ממברנליים, המונעים על-ידי *לחץ הידראולי (= לחץ* מכני*)*, בדרך כלל נוחים יותר ליישום יחסית לתהליכים המונעים על ידי לחץ אוסמוטי. לכן, היות והמבנה של הקרומים הביולוגים לא עמיד בלחצים מכניים, נוצר צורך לתכנן ממברנה מרוכבת שתקנה חיזוק מכני וכימי לקרום הביולוגי. לצורך כך, כמצע תומך, נבחנו שתי ממברנות מייצגות לסינון ננומטרי (nanofiltration). ממברנות אלו חדירות למים, דחוסות (ללא נקבים, כך שליפידים יכולים להיתמך עליהן), עמידות בלחץ, (עד 20 בר) חלקות באופן יחסי, הידרופיליות, ובעלות פני שטח טעונים חשמלית כשהן שרויות בתמיסה מיימית. שלושת התכונות האחרונות נחשבות כתכונות חיוניות ליצירת קרום ביולוגי על פני משטחים. שימוש בבולאליפידים (bolalipid), ליפיד בעל שני ראשים הידרופיליים המחוברים באמצעות שרשרת פחממנית אחת או שתיים, יכול להקנות עמידות כימית לקרום הביולוגי. ליפידים אלה שכיחים בקרום של חיידקים ארכאיים הידועים כעמידים בתנאים קיצוניים כגון טמפ' גבוהות (עד 90 מעלות צלזיוס) ותנאי חומציות קיצוניים (pH~2).

פרט לחוסר העמידות המכנית והכימית של הקרום הביולוגי, ישנה בעיה של זמינות הליפידים והחלבונים, לפחות בשלב המחקרי. בכדי לפתור את הבעיה הזו תוכנן התקן זרימה מיקרוני (microfluidic device) שבאמצעותו יהיה ניתן למדוד את חדירות המים והברנות תוך כדי שימוש בכמויות מזעריות של ליפידים וחלבונים (0.2 מ"ג). האתגר הטכנולוגי היה ליצור התקן ממוזער הפועל בתצורת "זרימה משיקה" ובעל עמידות ללחץ גבוה (15 בר). תצורה זו מקטינה את תופעת קיטוב הריכוזים ולכן היא שכיחה בתהליכי סינון כגון אוסמוזה הפוכה וסינון ננומטרי, שהם הטכנולוגיות הסינון המתקדמות

כיום.

התוצאות מראות שתהליך היווצרות קרום ביולוגי על פני משטחי ממברנה לסינון ננומטרי נקבע בעיקר על ידי פעולת גומלין בין השכבות הכפולות (double-layer interactions). פרסומים קודמים מראים שפעולת גומלין זו מניעה גם את היווצרותן קרומים ביולוגיים על פני משטחים אחרים כגון סיליקה, מיקה (mica) וכו'. באופן לא צפוי, קרומים ביולוגיים נטו להיווצר על ממברנה NTR-7450 ולא על NF-270 (שתי ממברנות מסחריות לסינון ננומטרי) למרות שלשתיהן מטען פני שטח שלילי דומה. תוצאה לא צפויה נוספת היא העובדה שהבולאליפיד יצר ממברנה רציפה יותר מליפיד שכיח אחר, DMTAP, למרות שלשני הליפידים מטען חיובי דומה. אנו מציעים, בהסתמך על ממצאים נוספים, שחספוס פני השטח ועמידות המטען שעל פני השטח (dissociation constant) יכולים להוות גורם לא זניח בתהליך היווצרותן של הקרומים ביולוגים על משטחים. לכן, משטח חלק בעל קבוצות חומציות חזקות, כגון $SO_3^-$ על פני ממברנה NTR-7450 התגלה כעדיף על פני ממברנה NF-270 המחוספסת יותר ובעלת קבוצות $COO^-$.

השפעת חלבוני "תעלת המים" על חדירות המים של הקרום ביולוגי על ממברנת NTR-7450 נבחנה. כצפוי, נמצא קשר ישיר בין ריכוז החלבונים לחדירות המים. למרות זאת, הבררנות של הקרומים שנוצרו הייתה נמוכה מסף הגילוי, דהיינו נמוכה משמעותית מהמצופה. ייתכן ושילוב החלבונים גרם לנזקים במבנה הקרום הביולוגי בעקבות חוסר תאימותם על הליפידים לחלבונים שנבחנו. המאמרים שפורסמו במהלך התיזה, בנוסף למאמרים רבים שמפורסמים בשנים האחרונות בנושא, מהווים מידע נוסף בנושא האינטרקציות בין חלבונים לליפידים ובין ממברנות ביולוגיות למשטחים לא ביולוגיים. סביר מאוד להניח שמידע זה בסופו של דבר יניב טכנולוגיות חדשות בהן היכולות של הממברנות הביולוגיות, כגון הפרדה, זיהוי, ותקשורת בין תאים ביולוגיים, יבואו לכדי שימוש.

Title: Advanced Computational Imaging Systems

Submitted by: Yair Rivenson

Supervised by: Professor Joseph Rosen and Professor Adrian Stern

# ABSTRACT

The goal of classical optical imaging is to create an exact mapping of an object. Most of the time, this also implies a linear-shift-invariant sensing process. These methods rely on the quality of components such as lenses, diffractive elements and detectors. Since the imaging process relies on exact object mapping, it often leaves us with no room for any improvements to be made, if necessary. In fact in standard imaging process, information that is not evident is practically considered to be lost.

With the advent of the digital age computation power got stronger and cheaper and it was fueled with faster, more sophisticated algorithms. This enabled the emergence of new design methodologies for imaging. Today, much research is dedicated to the relatively new area of computational imaging, or computational photography. Computational imaging does not seek to image the scene, rather, it seeks how to code, sense, or generally pre-process and digitally measure the scene in a way that will assist to restore information that could not be inferred by traditional imaging, via some post-processing procedure. Going back to the focused imaging example from the previous paragraph, we no longer seek for a perfectly focused image; rather, we seek to maximize the task-specific information captured in an optical system.

Independently from computational imaging, a major effort has been taking place in the emerging field of compressive sensing (CS). The assimilation of CS, or more precisely compressive imaging (CI), in the computational imaging framework, is therefore very tempting, i.e., CS can provide a sound mathematical methodology for the design of the sensing mechanism that will enable us to reconstruct higher quality imaging applications. This assumption is due to the fact that real images in 2D, 3D, or other multidimensional environments tend to be sparse under some sort of transform, such as DCT or Wavelet. In fact, imaging and multidimensional imaging often demonstrate high compression ratios, which with video signals and 3D signals may reach ratios of 1:100-1000. Another reason for using CS is that it also provides the guarantees for the signal reconstruction, i.e., assuming the signal's sparsity level, and given the compressive strategy being used, one can get a very good approximation of the number of compressive samples needed to accurately reconstruct the signal, just like the guarantees that the traditional Shannon-Whitaker theorem provides.

In this dissertation we have demonstrated numerous computational imaging applications that take advantage of the recent progress in compressive sensing. First, we have demonstrated super resolution capability. This was done by using a known optical setup that is usually used for optical

encryption. It was shown that the proposed framework enables overcoming two different, independent image degradation mechanisms at once. The results demonstrated object recovery of up to 6 times resolution loss due to optical resolution degradation and up to 8 times the pixel subsampling.

We then turned our attention to digital holography as a sensing mechanism. Digital holography is a well-known technique, which enables recording the object's wavefield, rather than only its intensity. We have demonstrated that a heavily subsampled Fresnel field captured by holographic means can be used to accurately recover an object with far fewer measurements than previously thought to be possible. We have also introduced a modified sampling scheme for this purpose, and demonstrated an accurate object reconstruction from an even smaller number of pixels.

We have furthered these notions for demonstrating a reduced scanning effort for multiple view projection incoherent holography. We were able to demonstrate that the object can be reconstructed from only a fraction of the theoretical nominal number of projections. In addition, we have shown that a 3D object tomography reconstruction can be performed, with a very small number of 2D projections, with the same accuracy of standard multi-aperture system tomography.

Though by this time much attention was given to using holography as a compressive sensing mechanism, no closed form object reconstruction guarantees were formulated. We have formulated these reconstruction guarantees and shown its relation to the sensor's physical attributes, illuminating wavelength, and reconstruction distance. Afterwards, using a standard holography experiment we demonstrated that it was possible to reconstruct a partially occluded object from a single shot of the scene, while also providing the necessary mathematical guarantees. This work got around the previous tenet of capturing many images of the scene in an attempt to reconstruct a partially occluded object.

In another work using a different holography setup, known as single exposure in-line holography, we have demonstrated improved 3D object tomography by using a simple modification of the setup and the compressive sensing framework. This was shown to be extremely effective for an object found in a noisy environment, due to the heterodyne detection property of the single exposure in-line holography setup.

נושא העבודה: מערכות הדמאה ממוחשבת מתקדמות

שם המגיש: יאיר ריבנסון

שמות המנחים: פרופ' יוסי רוזן ופרופ' אדריאן שטרן

# תקציר

מטרתו של תהליך ההדמאה הקלאסי הוא יצירת מיפוי מדוייק של העצם. במירב המקרים, התהליך המתקבל הינו ליניארי שאינו תלוי הזזה. שיטות הדמאה הקלאסיות מתבססות על איכות הרכיבים האופטיים כגון עדשות, רכיבים דיפראקטיביים וגלאים. מאחר ותהליך ההדמאה מבוסס על מיפוי מדוייק של העצם הוא מתיר לעיתים מעט מאוד מקום לשיפור התמונה המתקבלת, באם הדבר נדרש. באופן עקרוני ניתן לטעון כי מידע אשר לא התקבל במהלך תהליך ההדמאה הסטנדרטי, נחשב כמידע שלא ניתן לשחזור.

פריחתו של העידן הדיגיטאלי הביאה לזמינות של כח מחשוב חזק וזול יותר, וכמו-כן לווה בשיפור משמעותי במהירותם ובתחכומם של אלגוריתמים שונים. דבר זה הביא ליצירת מתודולוגיות חדשות לתכנון מערכות הדמאה. כיום, מחקר רב מוקדש לתחום המכונה הדמאה ממוחשבת (או צילום ממוחשב). בהדמאה ממוחשבת המטרה היא איננה הדמאה ישיר של הזירה. בהדמאה ממוחשבת, ישנו ניסיון לקודד, לבצע תהליך חישה, או באופן כללי לבצע קדם עיבוד כלשהו, עם מדידה דיגיטאלית עוקבת, המודעת לתהליך קדם העיבוד. לאחר ביצוע עיבוד על המדידות ניתן יהיה לקבל מידע על הזירה אשר לא ניתן היה לקבלו בתהליך הדמאה מסורתי אשר מלווה בתהליך עיבוד כלשהו. לצורך המחשה, בהשוואה לתהליך ההדמאה הקלאסי, איננו מחפשים כבר לקבל דמות מפוקסת באופן מושלם, אלא למקסם מידע ספציפי שאנו מעוניינים לקבל ממערכת ההדמאה שלנו.

באופן נפרד מהדמאה ממוחשבת ,התפתח בשנים האחרונות שדה המחקר של חישה דחוסה. הטמעת גישת החישה הדחוסה (או ההדמאה הדחוסה), במסגרת ההדמאה הממוחשבת, יכולה להציג מספר יתרונות בולטים, זאת מאחר וגישת החישה הדחוסה מספקת כלים מתמטיים המאפשרים תכנון של מערכות חישה שיספקו הדמאה באיכות גבוהה יותר מאשר שיתקבלו ממערכות הדמאה קונבנציונאליות. זאת כתוצאה מההנחה הבסיסית של גישת החישה הדחוסה הדורשת כי יהיה יצוג דליל לאות שאותו מעוניינים לשחזר, מה שתמונות טבעיות דו-מימדיות, תלת-מימדיות או רב-מימדיות אכן מקיימות (לרוב) תחת שימוש בהתמרות מתמטיות סטנדרטיות כגון Wavelet או DCT. למעשה, ניתן למצוא יחסי דחיסה גבוהים ביותר של 1000-100:1 עבור אותות וידאו וסביבות תלת-מימדיות. סיבה נוספת להטמעת חישה דחוסה בהדמאה ממוחשבת הינה העובדה שגישת החישה הדחוסה מספקת לרוב ביטויים מתמטיים סגורים למספר המדידות אותן יש לבצע, אשר מבטיחות שחזור מדויק של האות הרצוי, כפונקציה של רמת הדלילות שלו. זאת, באופן דומה לביטויים שמספקת לנו תיאוריות הדגימה הקלאסית של Shannon-Whitaker, אשר מבטיחים שחזור מדויק של האות הרצוי.

במסגרת עבודה זו יודגמו מספר שימושים בתחום ההדמאה אשר מנצלים את יתרונות החישה הדחוסה. ראשית תודגם יכולת לבצע סופר-רזולוציה אשר בוצעה תוך שימוש במערך אופטי המשמש בדרך כלל לביצוע הצפנה אופטית. הגישה המוצעת הצליחה להתגבר במקביל על שני מנגנונים האחראיים לקבלת תמונה באיכות נמוכה מהרצוי. התוצאות מראות שחזורים של הדמאה ברזולוציה מוגבלת גיאומטריה עם תת-דגימה של עד פי 8, והדמאה ברזולוציה מוגבלת אופטית עם תדר קיטעון הקטן פי 6 מהתדר הנומינלי לייצוג של העצם.

לאחר מכן עברנו לשימוש בהולוגרפיה דיגיטאלית כמנגנון חישה. הולוגרפיה דיגיטאלית הינה שיטה ידועה המאפשרת להקליט את חזית הגל של העצם במקום העצמה שלו בלבד. בעבודה זו הדגמנו כי ניתן לשחזר אותות מתוך חזית הגל התת-דגומה שלהם, הקשורה לעצם ביחס יוניטארי הנקרא התמרת פרנל (Fresnel), ואשר מוקלטת באמצעים של הולוגרפיה דיגיטאלית. בנוסף, מוצגת סכמת דגימה נוספת, אשר מאפשרת שחזור מדויק של העצם אפילו מעוד פחות מדידות.

הרעיונות הללו הורחבו לאחר מכן לצורך הפחתה משמעותית של מאמץ הסריקה עבור הולוגרפיה אקוהרנטית רבת היטלים (incoherent multiple view projection holography). הודגם כי ניתן לשחזר באמצעות שיטה זו עצמים מאחוז קטן של מספר ההטלות הנומינאלי אשר דורשת השיטה המקורית. בנוסף, הראינו כי ניתן לקבל שחזור טומוגרפי של זירה תלת-מימדית באמצעות מספר קטן יחסית של הטלות דו-מימדיות, עם אותה רמת דיוק של מערכת מרובת מפתחים (Multi aperture).

אף על-פי שבשלב זה כבר ניתנה תשומת לב רבה לשימוש בהולוגרפיה כמנגנון חישה דחוסה לא היה בנמצא ביטוי אשר מבטיח שחזור מדוייק של עצם מהולוגרמת פרנל תת-דגומה שלו. ביטוי שכזה נוסח על-ידינו כפונקציה של גודל החיישן, אורך הגל המאיר את העצם והמרחק בו העצם משוחזר בצורה נומרית. בעבודה עוקבת הצלחנו להראות כי ניתן לשחזר עצם מוסתר חלקית מחשיפה בודדת, תוך כדי ניסוח אנליטי של התנאים לשחזור מדויק של עצם בתנאים אלה. שיטת השחזור הזו שונה מהותית מהשיטות הקודמות בתחום שחזור עצמים מוסתרים חלקית אשר נעשתה על-ידי לקיחת תמונות רבות מזוויות שונות של הסצנה.

בעבודה נוספת השתמשנו בשיטה רכישת הולוגרמה הידועה בשם הולוגרמת in-line בחשיפה בודדת על-מנת להדגים יכולת שחזור טומוגרפית משופרת של עצמים תלת-מימדיים. הדבר נעשה על-ידי שינוי קטן בשיטת רכישת ההולוגרמה ושילוב עם ניסוח הבעיה כבעיית שחזור עצם בחישה דחוסה. הגישה החדשה מדגימה את עיקר היעילות שלה במצבים בהם העצם מצוי בתוך סביבה רועשת, על-ידי ניצול יכולת ההטרודיין של שיטת הקלטת ההולוגרמה.

Subject: Understanding the effect of strain energy on the processes of nucleation and growth of hydrides on surfaces of metals

Submitted by: Yehuda Greenbaum

Advisors: Prof. Roni Shneck, Prof. Moshe Mintz

## Abstract

The reaction of hydrogen with metals is undesired when hydrides are products of hydrogen attack on the metal, however the occurrence of reversible formation of hydrides has a great potential for hydrogen storage as a source of clean energy. Although these reactions have been studied for many years - many details of the process remain obscure.

The formation of hydrides has two particular characteristics: A**.** Hydride formation is accompanied by a large change in volume (3%-70%) and therefore the strain energy will have a significant effect on the process, which can be identified experimentally. B**.** The hydride formation reaction occurs on the surface of the metal, thus relaxation of stresses due to the proximity of a free surface, the existence of oxide layers etc., are expected to have unique influence on the progress of the reaction.

In the present work we discuss several strain-related phenomena starting with the very first nucleation of hydrides to advanced stages of growth on a free surface. The work illustrates a variety of possible outcomes of hydride formation. The main influencing factors are the kind of mechanical behavior of the materials: elastic, plastic, degree of stress relaxation by plastic processes, the magnitude of the elastic constants of the parent, product and substrate materials, their crystal structures and the macroscopic geometry of the system. We tried to evaluate the energetics of hydride nucleation and growth in several experimental situations, using the finite element method in the framework of continuum mechanics. The importance of the study is in enhancing the understanding of local microscopic phenomena occurring during chemical reactions on a metal-gas interface that are dominated by mechanical effects. These include nucleation sites, nuclei shape and the kinetics of growth.

In the first part, we analyze the ***location of the very first nuclei*** of $GdH_2$ on Gd islands upon W substrate and show that epitaxial stresses generate peculiar preferred sites for the nucleation of hydrides. The preferred location ***near*** the edge of the Gd

islands on W substrate provides a minimum of the elastic energy *in* the hydride, where the lattice matching between the strained Gd and $GdH_2$ is best. The global minimum of the elastic energy of the system is when the hydride grows at the center of the island. We suppose that the preference of the minimum energy in the hydride reflects the preferred stable state for small nuclei and is therefore a transient stage that will change during growth towards the global minimum. In the framework of linear elasticity the minimum of the strain energy in the hydride is at the proper location along the radii for islands that are higher than the experimentally formed islands. Only if we assume stress relaxation in the islands, the minimum of the energy density will coincide with the observed location. In addition, one can infer from the analysis that the epitaxial strain in Gd on W is tensile, larger than 0.04 and that the stresses are plastically relaxed in islands already with shape ratio $h/R \sim 0.1$ (R is the radius of the island and h is its height).

During growth of stable hydrides on a free surface they are expected to adopt the ***shape*** that is associated with minimum strain energy of the whole system. We performed a systematic investigation of the elastic energy and plastic work associated with hydrides at free surfaces in order to deduce the preferred shape of hydrides in different matrices. In the *linear elastic regime*, the shapes of precipitates at a free surface that are associated with minimum elastic energy were determined at various situations. It was found that the elastic energy of ***half-spherical*** hydrides at the free surface is minimal in most types of the systems considered. Existence of an oxide layer over the free surface causes an increase of the total energy of the system, with the spherical shape inducing the most significant increase in energy. Hence, when the hydride size is small relative to the oxide thickness, the elastic energy is almost indifferent to the shape of the hydride. However, as the hydride grows the contribution of the oxide to the total energy is diminished and the preference of the spherical shape becomes significant. The effect of assuming ***non linear elastic*** behavior is minor. In ***the plastic regime***, plastic yielding of the matrix while the hydride remains elastic, gives rise to a significant decrease of the total strain energy. This decrease in the strain energy is the largest for a spherical precipitate. When an oxide layer over the free surface exists, stress relaxation does not occur, and the preferred shape changes from a sphere to a needle perpendicular to the free surface.

The continuation of the growth of the hydrides involves interactions with other sources of stress. In the third part of the work we try to provide the energetic

background required to study of the *kinetics of hydride growth* on a free surface and below an oxide layer. We assumed a semi-spherical shape of the hydride, and calculate the elastic fields generated by a hydride particle developing near the surface of a metal and its energy, as it grows on a free surface and below an oxide layer. On metal surfaces coated with oxide films, the elastic energy per unit volume of the hydride is maximal when the hydride is small. The elastic energy per unit volume gradually decreases when the hydride grows relative to the oxide layer thickness, this can be expected to enhance the growth rate of the hydride. Contrary to this, it is observed experimentally that small hydrides initially grow rapidly but then cease to grow. After a while, a few precipitates begin to grow fast, in an irregular manner. For these three kinetic stages, correlations with the elastic fields are suggested: (a) *During the initial growth:* A hydride particle at a free surface sets up a combination of tensile and compressive hydrostatic stress in the surrounding matrix. This may induce preferred nucleation of new hydrides in the regions of tensile stress and the formation of clusters of hydride precipitates, which is observed experimentally. (b) *The cease of growth:* Clustering, on the other hand, may contribute to the cease of growth due to competition for hydrogen. In addition, as the particle grows, the tensile regions move towards the interior and compressive stresses
are set near the surface. This may retard further diffusion from the surface and be another contribution to the cease of growth. (c) *The fast growth:* As the hydride grows the stresses in the oxide layer increase and they may finely break the oxide. Then the elastic energy per unit volume of hydrides drops to its minimum value and the growth may accelerate. This final chapter qualitatively relates the kinetic and morphological characteristics of the hydrides to the associated mechanical effects. It may provide the required data for quantitative kinetic analysis of hydride growth.

In this work we specifically analyze the energetics of hydrogenation, kinetics and development of the microstructure of hydrides of gadolinium, palladium and uranium, for which we have experimental observations from early nucleation to advanced stages of growth. The results may be relevant for predicting the development of other reactions between gases and metals including oxidation, sulfidation and corrosion.

*Keywords*: Metal hydrides; Precipitation; Thermodynamic modeling; Strain energy, Computer simulations.

נושא העבודה: הבנת השפעת אנרגית עיבורים על תהליכי נביטה וגידול של הידרידים בפני שטח של מתכות.

שם המגיש: יהודה גרינבאום

שמות המנחים: פרופ' רוני שנק, פרופ' משה מינץ

תקציר העבודה

תגובת מימן עם מתכות בה נוצרים הידרידים אינה רצויה כאשר ההידרידים הם תוצרי התקפה של מימן על המתכת, אולם הפיכות היצירה והפירוק של הידרידים עשויה להעניק להידרידים מסויימים פוטנציאל גדול לאחסון מימן כמקור לאנרגיה נקייה. לכן, יש עניין ביצירה ובפירוק של הידרידים. למרות שתגובות אלו נלמדו במשך שנים רבות - פרטים רבים בתהליך נותרו לא ברורים.

לתגובת מימן עם מתכות בה נוצרים הידרידים יש שני מאפיינים ייחודיים:

א. היווצרות הידריד מתכתי מלווה בשינוי גדול בנפח ההידריד יחסית למתכת האם (3%-70%) ולכן לאנרגית העיבורים תהיה השפעה מהותית על התהליך ושניתנת לאבחנה באופן ניסיוני.

ב. ההידרידים נוצרים בפני השטח של מתכות, לכן לשחרור מאמצים עקב הסמיכות לפני השטח או קיום שכבת תחמוצת וכו', צפוייה להיות השפעה מיוחדת על התקדמות התגובה.

בעבודה הנוכחית אנו דנים במספר תופעות הקשורות לאנרגית העיבורים בתגובת הידרידיזציה, החל מהנביטה הראשונית של ההידרידים ועד לשלבים המתקדמים של גידולם על פני שטח חופשיים. התוצאות תלויות בגורמים רבים: ההתנהגות מכאנית של החומרים אלסטית או פלסטית, דרגת שחרור מאמצים כתוצאה מתהליכים פלסטיים, גודל קבועי האלסטיות של המרכיבים כגון ההידריד, המטריצה, התוצרים והמצע, המבנים הגבישיים והגיאומטריה המאקרוסקופית של המערכת. לכן המחקר של התפתחות מיקרומבנה וקינטיקת התגובה התבסס בדרך כלל על טיעונים איכותיים. בעבודה הנוכחית ניסינו להעריך את אנרגית העיבורים בשלבי נביטה וגידול של הידרידים במספר מצבים ניסיוניים במסגרת מכניקת הרצף, תוך שימוש בשיטת האלמנט הסופי. חשיבותו של המחקר היא בשיפור ההבנה של תופעות מיקרוסקופיות מקומיות המתרחשות בתגובות כימיות במשטחי ביניים מתכת-גז שנשלטות על ידי תופעות מכאניות. אלה כוללים אתרי התבדלות, צורת המתבדל וקינטיקת הגידול.

בחלקה הראשון של העבודה ניתחנו את מיקום ההתבדלות הראשוני של $GdH_2$ באיי גדוליניום על מצע טונגסטן והראנו שמאמצים אפיטקסיאלים גורמים להיווצרות אתרים מועדפים לנביטה של הידרידים. המיקום המועדף ניסיונית, **ליד** קצה האי הוא זה בו האנרגיה האלסטית *בתוך* ההידריד היא מיזערית, שם התאמת השריג בין ההידריד לגדוליניום המתוח היא הטובה ביותר. המינימום הגלובלי של האנרגיה האלסטית במערכת הוא כאשר ההידריד גדל במרכזו של האי. אנו משערים כי ההעדפה של האנרגיה המינימאלית בהידריד ולא במערכת משקפת את המצב המועדף על מתבדלים קטנים ולכן הוא שלב חולף שישתנה במהלך הגידול לכיוון המינימום הגלובלי. במסגרת האלסטיות הליניארית נמצא שמינימום אנרגיית העיבורים בהידריד מתקבל במיקום $r/R=0.7$ לאורך רדיוס האי, אולם מינימום בחישוב נמצא רק כשגובה איים גדול יותר מאשר איים שנוצרו באופן ניסיוני (R- רדיוס האי ו-r -המיקום הרדיאלי של ההידריד).

רק אם מניחים שחרור מאמצים באיים, המינימום של צפיפות האנרגיה יהיה דומה למיקום שנצפה. בנוסף, מהניתוח ניתן להסיק כי העיבורים האפיטקסאלים ב-Gd על מצע W הם עיבורי מתיחה גדולים מ-0.04 ושהמאמצים משתחררים במידה רבה במנגנון פלסטי כבר באיים עם יחס צורה $h / R \sim 0.1$ (h הוא גובה האי).

במהלך הגידול של הידרידים יציבים על פני שטח חופשיים הם צפויים לקבל את <u>הצורה</u> שקשורה למינימום של אנרגית העיבורים של המערכת כולה. בחלק השני של העבודה בוצעה חקירה שיטתית של האנרגיה האלסטית והעבודה הפלסטית הקשורים להידרידים בפני שטח כדי להסיק את הצורה המועדפת של הידרידים בסביבות שונות. ניתוח הממצאים מבוסס על הקינמטיקה של הדפורמציה וחלוקת האנרגיה בין ההידריד למטריצה. ברוב המערכות שחושבו נמצא כי האנרגיה האלסטית של הידרידים *חצי כדוריים* על פני שטח חופשיים היא מינימאלית. חריגים מכלל זה הם הידרידים שהם רכים באופן משמעותי מהמטריצה, אז דיסקה מקבילה לפני השטח החופשי, עדיפה. במהלך גידול הידרידים, הצורות הקשורות למינימום אנרגיה אלסטית לא ישתנו. קיום שכבת תחמוצת על פני שטח חופשיים גורם לעלייה של האנרגיה הכללית של המערכת והידריד בצורה כדורית מביא לעלייה המשמעותית ביותר באנרגיה. לפיכך, כאשר גודל ההידריד קטן יחסית לעובי התחמוצת, האנרגיה האלסטית היא כמעט אדישה לצורתו של ההידריד. עם זאת, כשההידריד גדל, התרומה של התחמוצת לאנרגיה הכללית מופחתת וההעדפה של הצורה הכדורית הופכת להיות משמעותית. בבחינת *התנהגות שאינה אלסטית ליניארית*, תוך לקיחה בחשבון של הזזות גדולות הקשורות להיווצרות של הידרידים, נמצאה השפעה מועטה. *במשטר מאמצים אלסטי-פלסטי*, כשהמטריצה פלסטית וההידריד אלסטי, נצפתה ירידה משמעותית של אנרגית העיבורים הכללית. הירידה באנרגית העיבורים היא הגדולה ביותר כשההידריד כדורי. קיומה של שכבת תחמוצת על פני שטח חופשיים מונע שחרור מאמצים וגורם לצורה המועדפת להשתנות מצורת כדור לצורה מחטית הניצבת לפני השטח החופשיים.

המשך גידול ההידרידים כרוך באינטראקציות עם מקורות אחרים של מאמצים. בחלק השלישי של העבודה אנו מנסים לספק את הרקע האנרגטי הנדרש ללימוד <u>הקינטיקה של גידול הידריד</u> על משטח חופשי ומתחת לשכבת תחמוצת. הנחנו צורה חצי כדורית של הידריד, אשר זוהתה בפרק הקודם כצורה הקשורה לאנרגיה המינימאלית. חושבו השדות האלסטיים שנוצרו על ידי הידריד המתפתח בקרבת פני השטח של מתכת והאנרגיה שלו כשהוא גדל ומתחת שכבת תחמוצת. על משטחי מתכת המכוסים בתחמוצת, האנרגיה אלסטית ליחידת נפח של הידריד היא מקסימלית כאשר ההידריד קטן. האנרגיה האלסטית ליחידת נפח פוחתת בהדרגה, כאשר ההידריד גדל יחסית לעובי שכבת תחמוצת, בשלב זה צפוי שקצב הגידול של הידריד יגדל. בניגוד לכך, נצפה בניסוי שהידרידים קטנים גדלו במהירות והפסיקו לגדול בשלב כלשהו. לאחר זמן מה, מס׳ הידרידים התחילו בגידול מהיר בצורה לא סדירה. לשלושה שלבים קינטיים אלה, מוצעים קשרים עם השדות האלסטיות: (א) *בגידול הראשוני*: חלקיק הידריד בפני שטח חופשיים נמצא באזור בו שוררת מתיחה ובו זמנית במטריצה מתקיימת לחיצה הידרוסטטית. זה עשוי לגרום לנוקלאציה מועדפת של הידרידים חדשים באזורים של מתיחה וליצירה של צבירי הידרידים שאכן נצפו בניסוי, (ב) *הפסקת הגידול*: לעומת זאת, צבירים של הידרידים עשויים לתרום להפסקת הגידול בשל תחרות על מימן. בנוסף, שההידריד גדל, אזורי המתיחה ינועו לעומק ומאמצי הלחיצה הפנימיים ינועו לקרבת פני השטח החופשיים. מצב זה עשוי לעכב את הדיפוזיה

מפני השטח ולהוות תרומה נוספת להפסקת הגידול. (ג) *גידול מהיר*: כשההידריד בכל זאת גדל, המאמצים בשכבת התחמוצת עולים ועלולים לגרום לבסוף לשבר התחמוצת. לאחר מכן, האנרגיה האלסטית ליחידת נפח של ההידריד יורדת לערך מיזערי שעשוי לאפשר האצה של הגידול. פרק אחרון זה מתייחס למאפיינים קינטיים ומורפולוגיה של הידרידים שנקבעים על ידי גורמים מכאניים. האנרגיה האלסטית של הידרידים ופילוג המאמצים ההידרוסטטים מסביב הידריד עשויים לספק הסבר איכותי ובסיס נתונים כמותי הנדרשים לניתוח הקינטיקה של גידול הידריד (למשל, פיתוח של מודלים תלת מימדים בדיפוזיה).

בעבודה זו אנו מנתחים באופן ספציפי את האנרגטיקה של הידרוגנציה, קינטיקה והתפתחות מיקרו-המבנה של הידרידים של המתכות גדוליניום, פלדיום ואורניום, עליהם יש תצפיות ניסיוניות מנוקלאציה מוקדמת ועד לגידול בשלבים מתקדמים. התוצאות עשויות להיות ישימות לחיזוי התפתחות של תגובות אחרות בין גזים ומתכות, כמו תהליכי חמצון, סולפידציה וקורוזיה.

***<u>מילות מפתח</u>***: הידרידים מתכתיים, מתבדל, מודלים תרמו דינמיים, אנרגיית עיבורים, סימולצית מחשב.

# תרגומו ופירושו הלטיני הראשון של גיום פוסטל לספר הזוהר

תקציר

## מבוא

עבודה זו מוקדשת למחקר התרגום והפירוש הלטיני המקיף הראשון שנכתב לספר הזוהר, אותו חיבר המלומד והמיסטיקאי הנוצרי הצרפתי הידוע בן הרנסנס, גיום פוסטל (Guillaume Postel, 1510-1581). מדובר בתרגום ללטינית של הזוהר על ספר בראשית (ח״א), אשר משובץ בהערות פרשניות רבות המבקשות להעמיק ברזי הזוהר מתוך נסיון להוכיח כי כוונתו העמוקה של ספר זה היא לבשר ולהוכיח את חזונו המשיחי-נוצרי המקורי של פוסטל עצמו. תרגום מוער זה, המחזיק 627 דפי כתב יד בלטינית באוטוגרף המקורי השמור בלונדון, מעולם לא ראה אור ואף לא זכה למחקר מקיף. חשיבותה של יצירה הינה, אם כן, כפולה: התרגום הינו בעל חשיבות היסטורית בהיותו התרגום הלטיני הראשון לזוהר, ואילו הפירוש הינו חיבור מרתק הראוי למחקר בפני עצמו. בכללותו מהווה התרגום המוער דוגמה חשובה נוספת לתפקיד שמילאה הספרות היהודית, ובייחוד הקבלית, בהתעצבות המחשבה הנוצרית-מערבית בראשית העת החדשה.

הרקע לחיבור תרגום מוער זה הינו התופעה המכונה במחקר ׳קבלה נוצרית רנסנסית׳; מדובר בעניינם של כמה מלומדים אירופיים בספרות המדרשית והקבלית היהודית בשליש האחרון של המאה ה-15 ולאורך המאה ה-16, מתוך שותפות לאמונה המסורתית היהודית הרואה בספרות זו תיעוד של תורה אוראלית שניתנה למשה בסיני לצד התורה שבכתב. בדומה לאמונה היהודית, האמינו אותם נוצרים כי תורה קדומה זו הועלתה על הכתב בתקופת המשנה על ידי כמה מן התנאים, וכי בכוחה להאיר את פנימיות התורה הכתובה, אולם בשונה מן המסורת היהודית, האמינו אותם נוצרים כי ספרות המדרש והקבלה עשויה לחשוף את משמעותן של הברית הישנה והברית החדשה כאחד. לצד הגדרה כוללת זו, חשוב להבהיר כי כל אחד מנוצרים אלה קרא ולמד מקורות יהודיים מסוימים שתאמו את תחומי העניין והמניעים התיאולוגיים האישיים שלו, ובהמשך לכך - תר במקורות היהודיים שלפניו אחר אותם יסודות שתאמו את מחשבתו, ועיבד אותם באופן הייחודי לו. כמו כן, על אף שנהוג במחקר להגדיר מלומדים אלה כ-׳מקובלים נוצרים׳, אל לנו לשכוח כי לפנינו מלומדים בעלי השכלה ותחומי עניין רחבים ומגוונים ביותר, שהקבלה היהודית מהווה לא יותר ממרכיב אחד, גם אם מרכזי ומשפיע, בעולמם האינטלקטואלי העשיר.

מבין מלומדים רנסנסיים אלה, בולטת דמותו של גיום פוסטל, כותב פורה שהגיע להישגים מרשימים בתחומי דעת רבים ובייחוד בבלשנות, במזרחנות, בקרטוגראפיה ובפילוסופיה. למרות שהחל את דרכו כמלומד נערץ ומבטיח, התבלטו אצל פוסטל כבר משלב מוקדם בקריירה שלו יסודות דתיים ומשיחיים עזים, אשר העיבו על עתידו האקדמי ובסופו של דבר מנעו ממנו לפתח קריירה מסוג זה. בסופו של דבר פנה פוסטל לנהל חיים אוונגליים, המוקדשים לנסיון להניע רפורמה כנסייתית רוחנית ולשכנע את כלל בני האדם בחזונו המשיחי המקורי והרדיקלי.

בהתבסס על לימוד כתביו של פוסטל, אני סבורה כי על מנת להבין ולתאר נאמנה את עולמו הרעיוני והדתי העשיר, עלינו לקחת בחשבון בין עשרה לעשרים הקשרים רעיוניים, תרבותיים, דתיים ופילוסופיים עיקריים שבזיקה אליהם עוצבו תפיסותיו. מבין אלה אזכיר את הבאים בסדר אקראי: יואכימיזם רנסנסי; לאומיות צרפתית; כמה זרמים בקבלה היהודית הימי ביניימית;

ספרות נוצרית בת זמנו העוסקת בקבלה; מיסיון פרנסיסקני ולוליסטי; הבראיזם; מזרחנות; נאו-אריסטוטליות ובייחוד אוורואיזם; נאופלטוניזם פלורנטיני; אוגוסטיניות, בייחוד ביחס לתורת הנפש; כמה ענפי 'תאולוגיה קדומה' (*Prisca Theologia*) ובייחוד אלכימיה ומאגיה; שאלת הנשים (*Querelle de femmes*); רפורמה קתולית. עולה כי הקבלה היהודית, אף שהיתה ללא ספק אחד ממקורות ההשראה העיקריים בעיצוב תפיסותיו, בכל זאת לא היתה אלא אחד מבין שורה של הקשרים רעיוניים נוספים שהותירו חותם משמעותי על מחשבתו. לפיכך, השתדלתי בעבודתי להעמיק בפן היהודי והקבלי שבהגותו של פוסטל מתוך שימת לב לתמונה הכוללת והקונטקסטואלית.

העבודה מורכבת ממבוא וארבעה פרקים; בנוסף, בכרך נפרד, מובאת מהדורה מוערת. מהדורה זו כוללת את תרגומי להקדמה שכתב פוסטל לתרגום הזוהר שלו, כמו-גם את תרגומו הלטיני המוער למחצית הראשונה של הזוהר על פרשת בראשית, בלוויית תרגום עברי, פרי עטי, להערותיו הפרשניות על יחידה זו.

**<u>פרק ראשון: מבוא היסטורי לחייו וכתיבתו של גיום פוסטל</u>**

הפרק הראשון מציג את הרקע ההיסטורי והביוגראפי לחיבור תרגום הזוהר שלפנינו. פוסטל ראה בחייו האישיים, כמו גם במהלכה של ההיסטוריה העולמית, ביטוי ראשון במעלה לתכנים הדתיים והמשיחיים אותם פיתח ועליהם כתב. לאור כך שקיים מחקר היסטורי רב על דמותו של פוסטל, מטרתי בפרק זה היתה לעשות שימוש מושכל בהיצע המחקרי הרב תוך בחינת מסקנות החוקרים ביחס לספרות הראשונית שהיתה למול עיני. כחלק מכך, הצעתי נקודות מבט חדשות על החומר בכמה מקומות שנראה כי עשויה להיות בכך תועלת. הפרק מחולק לשני חלקים: החלק הראשון מציע סקירה היסטורית רציפה של חיי פוסטל, בחלוקה לשלוש תקופות העוקבת אחר הצעתה של החוקרת מריון קונץ: 1510-1547, 1547-1553, ו-1553-1581. חלקו השני של הפרק שב להעמיק בתקופה השניה מבין השלוש: תקופה אמצעית זו (1547-1553) ראויה להיחשב כתור הזהב של חיי פוסטל, ובייחוד בכל הנוגע לעיסוקו בנושאים יהודיים וקבליים. בין היתר חיבר פוסטל בתקופה זו את תרגום הזוהר המוער שלפנינו, ולפיכך הקדשתי את חלקו השני של הפרק למחקר מפורט של חמישה מוקדים ביוגראפיים המאירים את הרקע לכתיבתו של תרגום זה.

המוקד הראשון היה הרקע לעיסוקו של פוסטל בעברית, ביהדות ובקבלה בתקופה המדוברת ובשנים שקדמו לה. לאחר תיאור האופן בו החל פוסטל ללמוד עברית בתקופת לימודיו הראשונה בפריס, קיבצתי עדויות היסטוריות המלמדות על יחסו ליהדות הריאלית בתקופתו וליהודים אותם פגש, ועל בסיסם שרטטתי תמונה אמביוולנטית המכילה ביטויים מובהקים ליחס אוהד ואף מעריץ כלפי כמה מלומדים יהודים אליהם התוודע, לצד ביטויי עוינות ברורה כלפי יהודים מתוך תקווה בלתי מתפשרת לניצורם הקרוב. מאפיין נוסף שהתבלט היה ענייני הרב של פוסטל בפרקטיקות הדתיות של היהודים, ובייחוד בליטורגיקה ובמנהגי החגים, להם העניק פרשנויות מעמיקות המבקשות לגלות בתוכם את תפיסותיו המשיחיות העצמיות. לבסוף, פניתי לסקור ולתאר את החיבורים והתרגומים המוערים בעלי האוריינטציה היהודית שחיבר פוסטל בתקופה זו, ואשר נותרו כמעט כולם בכתבי יד. סקירה זו כוללת תיאור טכני קצר של החיבורים וסקירה של התכנים המרכזיים המובאים בהם.

Title: Mindfulness Practice and Its Relation to Cognitive Flexibility, Task Set Inhibition, and Emotional Engagement
Submitted by: Jonathan Greenberg
Name of advisor: Prof. Nachshon Meiran

## Abstract

Min׳ulne ss practice has been described as involvi פ "bei ר in the present moment", being accepting and willing to explore experiences, and experienc g them in a "fresh" way, with a "beginner's mind" (e.g. Bishop et al., 2004). Although mindfulness has been shown to be efficacious in treatment of a wide range of clinical disorders and conditions, very little empirical evidence exits regarding *how* mindfulness operates to alleviate symptoms of these conditions. In this dissertation I set out to examine several psychological phenomena which seem likely to be related to mindfulness practice: cognitive flexibility/rigidity, task set inhibition, and emotional engagement, in an attempt to clarify potential mechanisms which may account for some of mindfulness' efficacy.

In the first part of this work, following repetitive experience with a complex problem solving method, a group of long term mindfulness meditators exhibited a decreased tendency to overlook novel and adaptive ways of responding than participants who were registered to their first meditation retreat, and participants randomly assigned to attend a six meeting mindfulness program exhibited similar superior performance compared to a waiting list group. These findings . ate that mindfulness reduces cognitive rigidity via a reduced tendency to be "blinded" by experience.

In a second part of this work I found that, although equivalent at baseline level, participants randomly assigned to attend a six meeting mindfulness program exhibited a greater and more reliable backward inhibition (BI) effect than a waiting list group. Groups did not differ in Competitor Rule Suppression (CRS), which primarily involves tagging of currently competing rules in episodic memory, rather than residual active inhibition. These findings suggest that mindfulness specifically improve the ability to inhibit no longer relevant information, and to deactivate mindsets that had been adopted in the recent past in favor of the currently relevant mindset.

In a third part of this work I examined the concept of emotional engagement, which may be defined as the degree to which one is involved in the emotional experience. The first finding concerning this concept was that participants instructed to be emotionally engaged while viewing sad and happy film clips took significantly longer to generate the first opposite mood memory, and generated more such memories than participants instructed to be emotionally disengaged. Providing emotional engaging instructions did not significantly impair mood congruent retrieval but only mood incongruent retrieval. These findings suggest that emotional engagement may play a determining role in mood incongruent retrieval, and additionally suggest that the measure of fluency of autobiographical memories (FAM; Sheppes & Meiran, 2007) may serve as behavioral measure of emotional engagement, in positive as well as negative emotions.

In the final part of this work, following induction of sad and happy moods using film clips, long term meditators took approximately twice as long as non-meditators to generate the first opposite mood memory on the FAM, yet meditators "caught up" with controls and were able to generate as many memories as the controls despite the initial slowing. These findings suggest that mindfulness may be characterized by increased emotional engagement (due to the increased time needed to disengage from a current emotion in order to retrieve the first opposite mood memory), coupled with rapid recovery from the emotional experience.

A comprehensive discussion is then held regarding the mechanisms and processes which may be involved in mindfulness in light of the findings, followed by consideration of the various implications of findings, both in and out of the clinical setting.

נושא העבודה: תרגול מדיטציית "קשיבות" והקשר שלו לגמישות מחשבתית, עכבה של תבניות חשיבה, ומעורבות רגשית

שם המגיש יהונתן גרינברג

שם המנחה/ים פרופ' נחשון מירן

תקציר העבודה:

מדיטציית "קשיבות" תוארה כמערבת "שהייה ברגע הנוכחי", קבלה ומוכנות לבוא במגע עם התנסויות, וחווייתם בצורה "רעננה", ו"כאילו בפעם הראשונה" (Bishop et al, 2004). למרות שמחקרים רבים מצביעים על יעילותה של מדיטציית קשיבות בטיפול בהפרעות וסימפטומים פסיכיאטריים רבים, מעט מאוד עדויות אמפיריות נאספו בנוגע *לאיך* המדיטציה מפחיתה הפרעות וסימפטומים אלה. בעבודה זו בחנתי שלוש תופעות פסיכולוגיות אשר נראות כקשורות לתרגול מדיטיית קשיבות: גמישות\נוקשות מחשבתית, עכבה של תבניות חשיבה, ומעורבות רגשית, בניסיון להבהיר מנגנונים פוטנציאליים שיוכלו להסביר חלק מיעילותה של המדיטציה.

בחלקה הראשון של העבודה מצאתי שבעקבות התנסות חוזרת ונשנית עם צורת פיתרון בעיות ארוכה ומורכבת, מתרגלי מדיטציה וותיקים הפגינו יכולת טובה יותר לזהות צורת פיתרון פשוטה מאשר אנשים ללא ניסיון במדיטציה אשר נרשמו לקורס המדיטציה הראשון שלהם. באופן דומה, אנשים שהוקצו מקרית לקבוצה שעברה שישה מפגשי מדיטציה הפגינו יכולת טובה יותר לזהות צורת פיתרון פשוטה יחסית לאנשים שהוקצו מקרית לרשימת המתנה. ממצאים אלה מצביעים על כך שמדיטציית קשיבות מפחיתה נוקשות מחשבתית ואת הנטייה להיות "עוורים" כתוצאה מניסיון עבר.

בחלקה השני של העבודה מצאתי כי אנשים שהוקצו מקרית לקבוצה שעברה שישה מפגשי מדיטציה הפגינו עכבה לאחור (BI) רבה ומהימנה יותר מאשר אנשים שהוקצו לרשימת המתנה. הקבוצות לא נבדלו ב"עכבת חוק מתחרה" (CRS), אשר מודד בעיקר תיוג בזיכרון אפיזודי ולא שאריות של עכבה. ממצאים אלה מצביעים על כך שמדיטציית קשיבות משפרת באופן ספציפי את היכולת לעכב מידע ותבניות מחשבה שהיו רלוונטיים בעבר הקרוב, אך כבר אינם רלוונטיים.

בחלקה השלישי של העבודה בחנתי את המושג "מעורבות רגשית", אשר ניתן להגדירו כמידה שבה אדם "משוקע" בחוויה הרגשית. הממצא הראשון בנוגע למושג זה הינו שלקח לנבדקים אשר קיבלו הוראות להיות מעורבים רגשית בעת צפייה בסרטים מעוררי רגש שמח ועצוב זמן רב יותר להיזכר בזיכרון הראשון ממצב הרוח הנגדי, וייצרו סכ"ה פחות זיכרונות כאלה מאשר נבדקים אשר קיבלו הוראות להיות לא-מעורבים רגשית. ההוראות השפיעו באופן ספציפי על היזכרות בזיכרונות אשר הפוכים למצב הרגשי, ולא השפיעו על היזכרות בזיכרונות שתאמו את המצב הרגשי. הממצאים מצביעים על כך שלמעורבות רגשית ישנו תפקיד מרכזי בזיכרון שאינו תואם-רגש. כמו כן הממצאים מצביעים על כך שמדד זה של שטף זיכרונות אוטוביוגראפיים (FAM; Sheppes & Meiran, 2007) יכול לשמש ככלי למדידת מעורבות רגשית, הן ברגשות חיוביים והן בשליליים.

בחלק האחרון של העבודה המחקרית מתואר כי הן לאחר צפייה בסרט עצוב והן לאחר צפייה בסרט שמח, לקח למתרגלי מדיטציה וותיקים פי שניים מהזמן שלקח לאנשים שאינם מתרגלי מדיטציה להיזכר בזיכרון הראשון

ממצב הרוח הנגדי במדד הFAM, אך מתרגלי מדיטצייה "הדביקו את הפער" והצליחו לייצר אותה כמות זיכרונות כמו זו של קבוצת הביקורת, על אף ההאטה ההתחלתית שהפגינו. ממצאים אלה מציעים כי מדיטציית קשיבות מאופיינת במעורבות רגשית מוגברת (לאור הזמן הרב יותר שנדרש כדי להתנתק מהחוויה הרגשית הנוכחית כדי לייצר את הזיכרון הראשון מהרגש הנגדי), ובהחלמה מהירה מהחוויה הרגשית.

דיון מקיף מתאר את המכניזמים והתהליכים שמעורבים במדיטציית קשיבות לאור ממצאי המחקר, ואת ההשלכות שלהם, הן מבחינה קלינית וטיפולית, והן בחיי היום יום.

Subject: Fusion of Stereo Vision and Time-of-Flight Information for 3D Imaging Submitted by: Youval Nehmadi

Advisor: Professor Hugo Guterman

# ABSTRACT

The acquisition of three-dimensional (3D) information is important for different types of applications such as autonomous navigation (autonomous vehicles, robots,), mapping (aerial imaging, computer vision, indoor mapping), user interaction with computers (computer games), the movie industry (removing background), and many more.

Autonomous robots and vehicles are playing a growing role in every aspect of life. In order for the vehicle to navigate autonomously, similar to a human driver, the autonomous vehicle needs to understand the 3D world around it. The vehicle needs to know what the road looks like. For instance, it must identify how far the next junction is, whether there are obstacles around it, whether there are pedestrians or other vehicles approaching it, etc. All this has to be done in real time while driving under various road conditions. In addition, a system that acquires the 3D information for enabling automatic navigation must be able to work at a distance and speed that allows enough time for the vehicle to respond. There are various methods for autonomous robots and vehicles to analyze the area and the terrain in which they operate. In general, two practical technologies are available for acquiring 3D images: (a) passive sensors (i.e. stereovision) and (b) active sensors (i.e. Time-Of-Flight (TOF)). Both technologies have been used separately and fused in different applications, but have failed to provide a robust solution when applied to autonomous vehicles.

This research investigates novel ways to fuse these two technologies to provide detailed information about the surrounding environment. Fast algorithms, which will compensate, correct and filter the depth information to produce high resolution, accurate 3D vision, are required. A method for estimating surfaces and a method of stereovision are used in combination over areas of an image. Segments, derived from the depth and visual images, are channeled to the proper method based on their size and shape. For large segments, a unique method named Surface Estimation (SE) is used to fit their depth data to a linear plane or to a curved surface equation; this allows the algorithm to produce high resolution depth information based on the integrated surface. For small segments and edge areas the stereovision method is applied to acquire the 3D information.

The SE method uses RANdom SAmple Consensus (RANSAC) to fit surfaces to the depth data. The method fits a first degree surface (plane) for analyzing simple sceneries with

objects that have flat surfaces. For segments where the data does not sufficiently fit any plane estimation, a higher degree surface is sought. Estimating the surfaces provides an improved depth map. The resulting depth map is smooth, accurate and of high resolution. The result is smoother because all the odd and erroneous results in a surface are eliminated and the edges between the surfaces are sharp, resulting in clear and definite borders around the surface objects. The method provides a high resolution depth map of 768x1024 pixels from a depth input image of 120x160. The accuracy of the resulting image is much higher than the input image. The accuracy error, defined by comparing the root sum of the squares of errors (RMS), was as follows: when the original depth error was 2.038cm, the RMS error was 1.873cm for an image using linear interpolation and 0.842cm for an image using SE.

The stereovision method results show that small objects that cannot be identified by the TOF camera, are identified and calculated properly by the stereovision method. A test shows that cylinders with diameters of less than 1cm are missed by the TOF camera at a distance of 2 meters. Such small or narrow objects are submitted to a stereovision algorithm, which calculates successfully.

Fitting surfaces using the RANSAC method allows a simple, predefined run-time process; this tool can be used when developing a real time process on an image input. The simplicity of the algorithm allows easy integration between the parts and authentication of the estimated values. Furthermore, the algorithm can be parallel. The segment dispatcher allows the stereovision method to work best on unique parts of the image and to work in parallel. Additionally, in order to avoid the effect of occluded areas due to different view angles, a new method to eliminate occluded points is presented.

An innovative fast stereo algorithm is defined, that takes into account the TOF depth information in the calculation of the disparity map. This method was compared to three other algorithms from the Middlebury site. The accuracy of the suggested method is fair, although slightly lower than state-of-the-art methods (ADCensus, CSM, TwoWin). The main advantage of the proposed method compared to others is its efficiency and that it can be implemented in real time. Additionally, a novel tool was developed to deal with repetitive patterns in an image.

An autonomous robot was built for real time Simultaneous Localization and Mapping (SLAM) for maneuvering in unknown terrain. A novel Scale Invariant Features Transform (SIFT) point filter based on TOF information and a gray scale image, is used. The mapping and localization methods were tested indoors and resulted in proper SLAM along corridors and around bends and turns, dealing properly with doors and narrowing passages.

When navigating autonomously in outdoor conditions, the data captured by the depth camera is of poor quality. A unique algorithm is presented for filtering noise and erroneous information from the TOF camera. Additionally GPS devices receive inaccurate data when passing between tall buildings due to multi-pass effect and a way to identify this phenomenon is presented. To compensate GPS reception faults, an algorithm that uses the integrated compass information is proposed. Applying this process enabled an autonomous robot to navigate properly from one point to another with good accuracy.

Keywords: Time-of-Flight, TOF, stereovision, autonomous vehicle, 3D.

נושא העבודה: היתוך מידע מראיה סטראוסקופית ומד טווח לייזר לראייה תלת ממדית
שם המגיש: יובל נחמדי
שם המנחה: פרופסור הוגו גוטרמן

# תקציר

רכישת מידע בתלת-ממד חשובה ביישומים רבים ומגוונים כגון ניווט אוטונומי (כלי תחבורה אוטונומיים, רובוטים), מיפוי (תצלומי אויר, ראיה ממוחשבת, מיפוי בתוך בנינים), ממשקים עם מחשבים (משחקי מחשב), תעשיית הקולנוע (הסרת רקע) ועוד.

רובוטים וכלי תחבורה אוטונומיים מגלמים תפקיד הולך וגדל בכל תחומי חיינו. על מנת שכלי תחבורה יצליח לנווט באופן אוטונומי. בדומה לנהג האנושי, הכלי האוטונומי חייב להבין את העולם התלת-ממדי אשר סביבו. הוא צריך לדעת כיצד נראה הכביש וסביבתו. לדוגמא, היכן הצומת הבא, האם ישנם חפצים שחוסמים את הדרך, האם ישנם הולכי רגל או כלי תחבורה נוספים שמתקרבים וכדו. הכלי חייב לבצע את כל הפעולות הללו בזמן אמת תוך כדי נהיגה בתנאי כביש שונים ולרכוש את המידע התלת-ממדי הנחוץ לו לניווט בזמן ובמרחק שמאפשרים לו להגיב כראוי.

לרשות רובוטים וכלי תחבורה אוטונומיים עומדות מספר שיטות לניתוח הסביבה בה הם פועלים ביניהם שתי טכנולוגיות עיקריות מעשיות לרכישת תמונות בתלת-ממד: (א) שיטות פסיביות (ראית הסטראו) ו- (ב) שיטות אקטיביות ("זמן טיסה", המכונה TOF). בעבר, שתי השיטות יושמו – כל אחד לחוד ובשילוב שיטות נוספות– ביישומים שונים אך לא הצליחו לספק פתרונות רובוסטיים בתחום כלי התחבורה האוטונומיים.

עבודה זו בודקת דרכים חדשות לשלב טכנולוגיות אלו על-מנת לספק מידע מפורט על הסביבה המידית. לצורך זה דרושים אלגוריתמים מהירים כדי לפצות, לתקן ולסנן את המידע על עומק על-מנת לייצר ראיה תלת-ממדית מדויקת וברזולוציה גבוהה. שיטה לשערוך משטחים ושיטת ראיית הסטראו מופעלות ביחד על התמונה. סגמנטים שנגזרו מתמונות העומק ומתמונות וויזואליות מופנים לשיטה המתאימה על-פי גודלם וצורתם. עבור סגמנטים גדולים, משתמשים בשיטה ייחודית בשם "SURFACE ESTIMATION (SE)" על-מנת להתאים את מידע העומק למישור או למשוואת משטח מקומר: זה מאפשר לאלגוריתם לייצר מידע עומק מבוסס על אינטגרציית המשטח ברזולוציה גבוהה. עבור סגמנטים קטנים ואזורים עם קצוות, משתמשים בשיטת ראית הסטראו לרכוש מידע בתלת מימד.

שיטת SE משתמשת ב- "RANdom Sample Consensus (RANSAC)" כדי להתאים משטחים למידע העומק. עבור ניתוח גופים פשוטים, שיש בהם חפצים בעלי משטחים שטוחים, השיטה מתאימה משטח מדרגה ראשונה (מישור). עבור סגמנטים שבהם המידע אינו מתאים לשערוך מישורי במידה מספקת, מחפשים משטח מדרגה גבוהה יותר. שיערוך המשטחים מספק מפת עומק משופרת. המפה שמתקבלת חלקה יותר, מדויקת ובעל רזולוציה גבוהה. התוצאה הסופית חלקה יותר מפני שכל התוצאות החריגות או שגויות במשטח כלשהו נמחקו וקצוות המשטחים חדים כך שהגבולות סביב החפצים ברורים ומוחלטים. השיטה מספקת מפת עומק עם רזולוציה גבוהה של 1024X768 פיקסלים מתמונה התחלתית במידות 160X120 פיקסלים. דיוק התוצאה גבוה בהרבה מהתמונה ההתחלתית. שגיאת הדיוק, מוגדרת על-ידי השוואת שורש סכום ריבועי השגיאות (RMS),

הינה כדלקמן: כאשר שגיאת העומק המקורי 2.038 ס״מ, שגיאת ה- RMS 1.873 ס״מ עבור שימוש באינטרפולציה לינארית ו- 0.842 עבור שימוש בשיטת SE.

תוצאות שיטת ראית הסטראו מראות שפריטים קטנים אשר אינם מזוהים על-ידי מצלמת ה- TOF אכן מזוהים ומחושבים נכון עם שיטת הסטראו. בדיקה מראה שגלילים בעלי קוטר של פחות מ-1 ס״מ אינם מזוהים על-ידי מצלמת TOF במרחק 2 מטר. פריטים קטנים וצרים כאלה נמסרו לאלגוריתם של ראית הסטראו וזוהו נכון.

התאמת משטחים תוך שימוש בשיטת RANSAC מאפשר תהליך פשוט עם זמן הרצה קבוע מראש: ניתן להשתמש בכלי זה בפיתוח תהליך בזמן אמת הפועל על תמונה גולמית. פשטות האלגוריתם מאפשר אינטגרציה קלה בין החלקים ואימות הערכים המשוערכים. בנוסף, האלגוריתם יכול להיות מקבילי. שילוח על ידי הסגמנטציה מאפשר לשיטת ראית הסטראו לפעול בצורה טובה יותר על חלקים ייחודיים של התמונה וגם לעבוד באופן מקבילי. יתר על כך, מוצגת שיטה חדשה לבטל נקודות מוסתרות כדי להתגבר על הסתרת אזורים בגלל זוויות ראיה שונות.

הוגדר אלגוריתם סטראו מהיר וחדיש שמתבסס על מידע עומק ממצלמת TOF למטרת חישוב המפה. ביצועי שיטה זו הושוו לביצועי שלושה אלגוריתמים אחרים שנלקחו מאתר ״Middlebury״. הדיוק של השיטה המוצעת הוא סביר, אם כי מעט נמוך מהשיטות החדישות ביותר כיום (ADCensus, CSM, TwoWin). היתרון העיקרי של השיטה המוצעת לאומת שיטות קיימות הינו היעילות שלה והעובדה שהיא ניתנת לביצוע בזמן אמת. בנוסף, פותח כלי מקורי להתמודדות עם צורות שחוזרות על עצמן בתמונה.

נבנה רובוט אוטונומי למטרת ״Simultaneous Localization and Mapping (SLAM)״ (מיקום ומיפוי בו-זמנית) המיועד לנווט בשטח לא מוכר. פותח מסנן אשר מורת נקודות שגויות באמצעות ״Scale Invariant Features Transform (SIFT)״ (טרנספורמציית תכונות ללא שינוי סקלה) המבוסס על מידע ממצלמת ה- TOF ומתמונה בשחור-לבן. נבדקו שיטות המיפוי והמיקום בתוך בנין והשיטות הניבו תוצאות SLAM טובות לאורך מסדרונות עם סיבובים והתמודדו בהצלחה עם דלתות והצרת המסדרון.

המידע שנקלט במצלמת עומק תוך כדי ניווט אוטונומי בחוץ היה באיכות ירודה. אנחנו הצגנו אלגוריתם ייחודי לסינון רעשים ומידע שגוי ממצלמת ה- TOF. בנוסף, ה- GPS קולט מידע לא מדויק כאשר עוברים בין בנינים גבוהים בגלל אפקט המסלולים המרובים (“multipath”). הצגנו דרך לזהות תופעה זו. על-מנת לתקן שגיאות בקליטת GPS הצענו אלגוריתם שמשלב מידע ממצפן. הטמעת תהליך זה מאפשר לרובוט אוטונומי לנווט כיאות מנקודה לנקודה בדיוק גבוה.

**מילות מפתח**: TOF, ראית סטראו, רכב אוטונומי, תלת-ממד,RANSAC, SLAM.

**תפקידו הפיזיולוגי של משחלף $Na^+/Ca^{2+}$ המיטוכונדריאלי**
**בתאי בטא של הלבלב**

**יוליה ניטה**

העבודה נעשתה בהדרכת **פרופ' ישראל סקלר**

**תקציר**

המיטוכונדריה מבצעת תפקיד כפול של פעילות מ יבולית והעברת סבעוד שהתפ .ודיקיד הראשון קשור להפרשת אינסולין, התפקיד האחרון איוו ברור מכיוון שהזהות המולקולרית של שטרנספורטר לסידן במיטוכונדריה לא היה ידוע ועקב הסלקטיביות הירודה של קעכביהם. מחקר זה מתמקד בעפלידו של NCLX המשחלף של ורתנ/ סידן בתהליכי סיגנל סידן בתאי אתיב. עיכוב של ביטוי NCLX ע"י התערבות RNA או פעילותו באמצעות קונסטרקט של מוטציה דומיננה ,תיטגבירה את כניסת הסידן ועכבה את יציאת הסידן מהמברנה בעקבות הוספת גלוקוז או דה-כככככככ. בנוסף NCLX ביקר את הפעילות המטבולית הבזאלית אך לא זאת התלויה בגלוקוז. ממצא חשוב בעבודה זו היה כי NCLX מבקר את קצב וגודל סיגנלי הסידן הציהיזולי המושרים ע"י דה- פולריזציה או גלוקוז גבוהו ממצא זה תומך בה נחי כי NCLX הוא גורם קריטי וקובע קצב בקשר בין סיגנל הסידן המתקיים בין המיטוכונדריה לממברנת התא באבסוהורדה ,ף בביטוי הNCLX גרמ נ נעיכוב בהפרשת אינסולין התלויה בגלוקוז.
המשחלף נתרן/סידן המיטוכונמריאלי הוא בעל תפקיד כפול של העברת נתרן וסידל .ומרות שתפקיד הסידן בפיזיולוגיה של תאי ביתאאחקר ביסודיות תפקידו של הנתרן עינוממבן במאוצ בחלק השני של העבודה שילבנו בין בקרת בססי ה-NCLX לדימות נתרן וסידן על מנת לעקוב אחר השינויים סבקרת הנתרן הציטוזולית המיטוכונדריאלתי. על מנת לבדוק אם נתרן מסוגל לאקטב את הוצאת הסידן מהמיטוכונדריה דרך פעולתו בל ה-NCLX ובכך לבקר את התגובה הציטוזולית לסידן.
הוספת גלוקוז לתאי ביתא לוותה בעליית הנתרן בציטוזול שנצפתה באמצעות שימוש בצבע פלואורסנטי רגיש לנתרן. חסימת כניסת הנתרן ע"י הרעלן TTX תמכה אהשערה כי כניסת הנתרן מתרחשת דרך תעלות נתרן תלויות מתח. כניסת הנתרן לציטוזול לוותה בקליטתו במיטוכונדת .הירנועת הנתרן במיטוכונדריה עוכבה עי הורדת ביטויו של ה-NCLX באמצעות התערבות RNA . ממצא זה מצביע כי NCLX הוא המסלול העיממי לכניסת נתרן למיטוכונדריה בעבכך ככספת גלוקוז. בדיקה של האסיניות של NCLX לנתלן הראתה כי עכב קבוע ה- Km הוא Mm ~10 , ולכן NCLXללללן ל חיי בשינויים ברמת הנתרן המושרים באמצעות גלוקוא..זנליזה.של.שינויי הנתרן הציטוזולי בתאים עעם עוכב בעעעע עע NCLX במעכב משאבת נתרן/אשלגן Ouabain הראלה כי המשאבה היא הקובעת העיקרית של ריכוז הנתרן בציטופלסמל להכן NCLX מבוקר ע"י שינויים ברמת ה נתין הציטוזולי אך אינו קובע שינויים ברמת הנתרן. עיכוב כניסת הנתרן לתא באעצעות TTX לוותה בעיכוב של תגובות הסידן במיטוכונדריה והציטוזול תלויות סגלוקוז. טיפול קצר בתאים עם Ouabain הציל את תגובת הסידן בעקבות העיכוב ע"י ה-TTX. ממצא התומך בהשערה כי עליה בריכוז הנתרן נדרשת לאקטיבציה של סיגנל הסידן. עיכוב ביטוי NCLX חיסל את האפקט המציג של Ouabain על תגובות הסידן הציטוזוליות ממצא המסביר כי עליה ברמת הנתרן הציגגזולי מפעילה את NCLX אשר מבקר את תגובת הסידן הציטוזולי תלוית הגלוקוז. בנוסף ליתיום המועבר ע"י המשחלף המיטוכונדריאלי החליף ביעילות את הנתרן בהפעלת סיגנל הסידק
עבודתנו מראה כי עליה ברמת ה ננרן הציטוזולי מפעילה את הוצאת הסידן המיטוכונדריאלי אשר בעקבות הגברת העברת הסידן המיטוכונדריאלי מבקרת את תגובות הסידן הציטופלסמטי.

# The Physiological Role of Mitochondrial $Na^+/Ca^{2+}$ Exchanger in Pancreatic β Cells

**Iulia Nita**

This work was carried out under the supervision of **Prof. Israel Sekler**

## ABSTRACT

Mitochondria mediate dual metabolic and $Ca^{2+}$ shuttling activities. While the former is required for $Ca^{2+}$ signalling linked to insulin secretion, the role of the latter in β cell function . s not been well understood, primarily because the molecular identity of the mitochondrial $Ca^{2+}$ transporters were elusive and the selectivity of their inhibitors was questionable. The first part of this study focuses on the role of NCLX, the recently discovered mitochondrial $Na^+/Ca^{2+}$ exchanger in glucose dependent $Ca^{2+}$ signalling in MIN6 and primary β cells. Suppression either of NCLX expression, using a siRNA construct (siNCLX) or of its activity, by a dominant negative construct (dnNCLX), enhanced mitochondrial $Ca^{2+}$ influx and blocked efflux induced by glucose or by cell depolarization. In addition, NCLX regulated basal, but not glucose-dependent changes, in metabolic rate, mitochondrial membrane potential and mitochondrial resting $Ca^{2+}$. Importantly, NCLX controlled the rate and amplitude of cytosolic $Ca^{2+}$ changes induced by depolarization or high glucose, indicating that NCLX is a critical and rate limiting component in the cross talk between mitochondrial and plasma membrane $Ca^{2+}$ signalling. Finally, knockdown of NCLX expression was followed by a delay in glucose-dependent insulin secretion.

The mitochondrial $Na^+/Ca^{2+}$ exchanger plays a dual role of transporting both ions, $Na^+$ and $Ca^{2+}$. Although, the role of $Ca^{2+}$ in pancre tic β cell physiology is extensively studied, the role of $Na^+$ signalling in these cells is poorly understood. In the second part of this study, we combined molecular siRNA NCLX tool with $Na^+$ and $Ca^{2+}$ imaging to monitor glucose dependent cytosolic and mitochondrial $Na^+$ signalling and to determine whether $Na^+$ activates the mitochondrial $Ca^{2+}$ efflux through NCLX, regulating cytosolic $Ca^{2+}$ response.

Application of glucose to pancreatic β cells was followed by cytosolic עa $^+$ rise monitored by the cytosolic $Na^+$ dye, CoroNa Green. The glucose dependent $Na^+$ influx was blocked by TTX, indicating that it is mediated by the voltage dependent $Na^+$ channels. Cytosolic $Na^+$ influx was followed by mitochondrial $Na^+$ uptake. This mitochondrial $Na^+$ influx was largely blocked in siNCLX transfected cells, suggesting that NCLX is the major mitochondrial $Na^+$ influx pathway mediated by high glucose. Analysis of NCLX $Na^+$ affinity conducted in permeabilized cells indicated that the $K_M$ of NCLX for $Na^+$ is ~ 10mM and thus NCLX is tuned to sense changes in cytosolic $Na^+$ induced by glucose. Analysis of cytosolic $Na^+$ change in pancreatic β cells transfected with siNCרX and treated with Ouabain, the blocker of the $Na^+/K^+$ pump, the results showed that $Na^+/K^+$ pump is the major determinant of cytosolic $Na^+$. Thus, NCLX is highly regulated by cytosolic $Na^+$, but does not set it. Blockage of cytosolic $Na^+$ influx by TTX was followed by inhibition of the glucose dependent mitochondrial and cytosolic $Ca^{2+}$ responses. Short pre-treatment of cells with Ouabain however rescued the cytosolic $Ca^{2+}$ response induced by TTX inhibition, indicating that the rise of cytosolic $Na^+$ is required for full activation of cytosolic $Ca^{2+}$ signal. Knock down of NCLX expression eliminated the rescuing effect of Ouabain on cytosolic $Ca^{2+}$ responses, demonstrating that the rise in cytosolic $Na^+$ triggers the activation of NCLX, which regulates the glucose dependent cytosolic $Ca^{2+}$ response.

Furthermore, $Li^{+}$ the substrate of mitochondrial exchanger could fully replace $Na^{+}$ in enhancing the cytosolic $Ca^{2+}$ signal.

Thus, the glucose dependent rise in cytosolic $Na^{+}$ triggers the activation of $Ca^{2+}$ efflux through NCLX, which by enhancing mitochondrial $Ca^{2+}$ shuttling regulates the glucose dependent cytosolic $Ca^{2+}$ response.

Dissertation title: **Fragmentation per-se effects on diversity pattern: empirical and theoretical aspects**

Submitted by: **Yoni Gavish**

Adviser: **Prof. Yaron Ziv**

As human population grows, more and more natural habitats are transformed to human related land-uses, such that the amount of habitat available for the conservation of flora and fauna is reduced. In fact, habitat loss is considered to be one of the greatest threats to biodiversity worldwide. However, natural habitat is not converted into human related land-uses in a continuous manner. In most cases habitat loss is a process in which scattered pieces of natural habitat are converted into human related land-uses. The remaining natural habitat is therefore usually distributed within the landscape in a patchy manner, resulting in fragmented landscapes. Within the fragmented landscape, remnant natural isolates (non-overlapping sites that may differ one from another in their area, shape, heterogeneity, history and connectivity) are embedded within less hospitable land-uses. This process of habitat fragmentation usually accompanies habitat loss, yet its effect on biodiversity is less clear.

Understanding the effect of fragmentation *per-se* on biodiversity is important if we wish to identify the spatial configuration of available natural habitat that will maximize species diversity in fragmented landscapes. During the 1970$^{th}$, several influential papers suggested that concentrating the entire amount of area available for conservation in a single large isolate will maximize diversity. On the contrary, others claimed that spreading the area between several small isolates is a better strategy. This controversy has led to what is known today as the SLOSS (Single Large Or Several Small) debate- If area is held constant, all else being equal, does one large isolate or do several small patches hold more species?

Here, I focus on empirical and theoretical aspects of the SLOSS debate. I have three general aims. First, I aim to further develop and compare the performance of four methods that empirically decouple fragmentation from habitat loss within a given landscape. Second, I aim to further develop the theoretical framework of species area

relationships (SAR), on which two of the methods are based. The theoretical development involves constraining the SARs such that they will conserve more information available at the presence/absence table on which SARs are based. My third aim is to use the constrained SAR framework to model the SLOSS debate, and to project the model's outcomes to longer temporal scales.

Using a dataset of 11,501 spider individuals (180 species), sampled in two fragmented landscapes at Southern Judea Lowlands (Israel), I have compared the performance of four methods that decouple fragmentation from habitat loss. Two methods are based on SARs, one on Fisher's alpha index of diversity, and one on plots of cumulative number of species detected against cumulative area sampled. All four methods revealed that spider richness or diversity increased as fragmentation increased, probably not due to the additive within-isolate processes, such as edge effect and heterogeneity. The positive relation between fragmentation and species diversity might reflect that most species can disperse through the fields during the wheat growing season, when the matrix is more hospitable to spiders.

In the theoretical SAR framework, I have unified the two most commonly explored occupancy-based biodiversity patterns, the Species-Occupancy Distribution (SOD) and SARs. For all 23 known SAR functions (e.g., power model), I've developed a constrained form that conserves the total number of occupancies. The constrained form has one parameter less than the regular form. Reducing the number of parameters is important since more parsimonious model may lead to generalization across datasets and may clarify the ecological meaning of the remaining parameters. For twelve of the 23 SAR functions and for 154 datasets I have shown that no information is lost when one parameter is removed, stating that all known SAR functions have one unnecessary parameter. I further developed an additive form of the constrained SAR. In the additive form, a constrained SAR function is first fitted separately to a subset of species from a given occupancy level (occupancy level is defined as the number of isolates on which a species occurred), thereby conserving the number of species as well as the number of occupancies. After repeating this for all occupancy levels, the general SAR is constructed by summing over all occupancy levels the predictions of their fitted constrained SAR functions. The result is a one parameter SAR function, which provides predictions to the

general SAR as well as to the SAR of each occupancy level. The parameter is the slope of the endemics-area relationship. As such, the additive constrained SAR incorporates the entire shape of the SOD into the SAR framework. I further distinguish between the SOD and weighted SOD, while relating them to the two most common indices of community similarity (Jaccard and Sørensen, respectively).

Next, I used the constrained and additive constrained forms of the most commonly used SAR function, the power model, to explore the effects of area distribution and SOD shape on the outcome of the SLOSS debate. To do so, I introduced a new biodiversity pattern- the *z*-occupancy curve, which describes the change in the slope of the occupancy-specific SAR with occupancy level. As the constrained form of the power model SAR has a single parameter (*z*), it allows calculation of maximal values of *z*, for which no isolate will receive more species than the size of the species pool. Similar maximal values can be estimated for the SARs of each occupancy levels. Therefore, unlike other models that allow SAR shape to change freely, the model presented here acknowledges that the range of parameter *z* is limited by the shape of the SOD, area distribution and *z*-occupancy curve.

The simulation model explored all 840 combinations of thirty *z*-occupancy curves, seven SODs and four area distributions, which differ from one another in their evenness. The simulations revealed the importance of the limitations on *z*. Under uneven area distribution, limitation on the maximal values of *z* implied that the several small strategy is more likely to contain higher species richness than the single large. Under relatively even area distributions, both the several small and the single large isolate may prove to be the optimal strategy and the outcome mainly depends on the shape of the SOD and the *z*-occupancy curve.

In the discussion section I first focus on the pros and cons of each of the four methods that decouple fragmentation from habitat loss, as well as on the links between them. Next, I use the spiders case study in the two fragmented landscapes of Southern Judea Lowlands to relate the sort-term resolution of the SLOSS debate to long term conservation. This is followed by a profound discussion on the SAR-based SLOSS model, while relating it to a SLOSS meta-analysis of the 154 datasets. The models conclusions are then explored in a wider temporal scale, while separating between two

main forms of local extinctions – area dependent and area independent. Finally, I discuss the broader contribution of the constrained and additive constrained SARs to the study of this important biodiversity pattern, as well as to the study of other biodiversity patterns.

To summarize, within my thesis I highlight the importance of theoretical aspects when relying on SARs for on-the-ground conservation dilemmas. I compare and develop four empirical methods that decouple fragmentation from habitat loss. I further develop the descriptive models commonly used today to explore SAR, while removing one parameter from each of the 23 known descriptive SAR models. Finally, I provide a new SLOSS model, while conceptually linking the short-term and the long-term SLOSS debate. Therefore, my research provides a novel conceptual framework of SARs and fragmentation, which hopefully may lead to better conservation of species diversity in fragmented landscapes.

נושא העבודה: **השפעת קיטוע בתי גידול על תבניות מגוון מינים: היבטים יישומיים ותאורטיים**

שם המגיש: **יוני גביש**

שם המנחה: **פרופ' ירון זיו**

הגידול באוכלוסיית האדם גורר שימוש הולך וגובר בשטח טבעי לצרכי האדם, כך שהשטח הזמין לשימור צמחים ובעלי חיים הולך וקטן. למעשה, אובדן של בתי-גידול טבעיים (habitat loss) מהווה את אחד הסיכונים העיקריים למגוון המינים העולמי. אולם, שטח טבעי אינו מומר לשימושי קרקע לצרכי האדם באופן רציף. ברוב המערכות, אובדן בתי גידול הינו תהליך שבו פיסות קרקע מפוזרות מומרות לצרכי האדם, כך שהשטח הטבעי הנותר הינו כתמי. יחידות נוף מקוטעות אלו (fragmented landscapes) מאופיינות בכתמים של בית גידול טבעי הנמצאים בתוך שימושי הקרקע האנושיים. כתמים אלו נבדלים זה מזה בשטחם, צורתם, בהטרוגניות בתי הגידול, ובמידת הקישור לכתמים אחרים (connectivity). תהליך משני זה של קיטוע בתי גידול מתלווה לרוב לתהליך אובדן השטח, אך השפעתו על תבניות מגוון מינים אינה ברורה.

הבנת השפעת קיטוע בתי גידול על תבניות מגוון מינים בנפרד מאובדן שטח חשובה אם ברצוננו לזהות את הפיזור המרחבי של הכתמים הנותרים אשר ימקסם את מספר המינים במערכת המקוטעת. במהלך שנות ה-70 של המאה הקודמת, מספר מאמרים בעלי השפעה טענו שריכוז כל מאמץ השימור בכתם גדול אחד ימקסם את מגוון המינים במערכת. לעומת זאת, מאמרים אחרים טענו שפיזור מאמץ הדיגום בין מספר כתמים קטנים יוביל למגוון מינים גבוה יותר. מחלוקת זו ידועה כיום כ- SLOSS debate (Single Large Or Several Small) – אם כמות השטח ידועה וכל שאר ההיבטים זהים, האם כתם גדול אחד או שמא מספר כתמים קטנים יובילו לשימור מגוון מינים גבוה יותר?

במחקרי התמקדתי בהיבטים אמפיריים ותיאורטיים של ה- SLOSS debate. מטרת המחקר הראשונה הייתה לפתח ולהשוות ארבע שיטות אמפיריות אשר מתרכזות בהשפעת קיטוע בתי גידול על מגוון המינים בנפרד מהשפעת אובדן השטח בתוך יחידת נוף (Landscape). מטרתי השנייה הייתה לפתח מסגרת תיאורטית חדשה לקשר בין מספר מינים לשטח (SAR - Species-Area Relationship), שכן שתיים מבין ארבעת השיטות האמפיריות מתבססות על תבנית מגוון מינים זו. הפיתוח התיאורטי של ה- SAR כולל פיתוח של משוואות SAR אשר משמרות מידע נוסף אשר נמצא בטבלאות הימצאות/היעדרות מהן נגזר ה- SAR (להלן, constrained SAR). מטרתי השלישית הייתה להשתמש ב- constrained SAR למידול של ה- SLOSS debate, והשלכת תוצאות המודל לסקאלת זמן ארוכה יותר.

ארבעת השיטות לבחינת השפעת קיטוע בתי גידול על מגוון המינים בנפרד מאובדן השטח נבחנו בעזרת מערך נתונים המכיל 11,501 פרטים של עכבישים (180 מינים), אשר נדגמו בשתי יחידות נוף מקוטעות באזור שפלת יהודה הדרומית. שתיים מבין השיטות מבוססות על ה- SAR, שיטה נוספת

מבוססת על מדד Fisher's Alpha למגוון מינים, ואילו השיטה האחרונה מבוססת על בחינת קצב התאספות המינים עם קצב הוספת שטח טבעי. כל ארבעת השיטות הראו שמגוון מיני העכבישים גדל עם עלייה במידת קיטוע בתי הגידול. נתונים תומכים נוספים הראו שסביר שתבנית זו אינה נובעת מהשפעה אדטיבית של תהליכים אשר מעלים את מגוון המינים בתוך כתם, כגון אפקט שוליים והטרוגניות בתי גידול. הקשר החיובי בין מגוון המינים לבין מידת הקיטוע נובע כנראה מיכולתם של חלק ניכר מהמינים להפצה בתוך התווך החקלאי במהלך עונת גידול החיטה.

ישנן שתי תבניות מגוון מינים עיקריות הנסמכות על נתוני הימצאות/היעדרות – הקשר בין מספר המינים לשטח (SAR) וה- Species-Occupancy Distribution (SOD). בחלק התיאורטי של עבודה זו איחדתי בין שתי תבניות אלו. עבור כל 23 המשוואות התיאוריות הידועות (לדוגמה, power model), פיתחתי צורת SAR המשמרת את המספר הכולל של נתוני ההימצאות בטבלת הנתונים. ל- constrained SAR פרמטר אחד פחות מאשר לצורה המקורית. הורדת מספר הפרמטרים במשוואות חשובה מכיוון שמודלים חסכניים (parsimonious) יותר יקלו על מציאת תבניות חוזרות במחקרים הבודקים מספר רב של מערכי נתונים וכן על הבנת משמעותם האקולוגית של הפרמטרים שנותרו במשוואות. עבור 12 מודלים שונים ועבור 154 מערכי נתונים שנאספו מהספרות מצאתי שהורדת מספר הפרמטרים אינה גוררת איבוד אינפורמציה, כך שכל משוואות ה- SAR התיאוריות הקיימות מכילות משתנה אחד שאינו הכרחי. בנוסף, צורה אדטיבית של ה- constrained SAR ( additive constrained SAR) בונה את משוואת ה- SAR הכללית כסכום מעל כל רמות ההימצאות (מספר הכתמים שבהם הופיע מין – occupancy level) של משוואות ה- SAR שהותאמו למינים מכל רמת הימצאות. ה- additive constrained SAR הינו משוואת SAR תיאורית, המכילה פרמטר בודד, ונותנת תחזית ל- SAR הכללי וכן ל- SAR של כל רמת הימצאות. לפרמטר היחיד משמעות אקולוגית – הוא השיפוע של ה- SAR של מינים אנדמיים (מינים הנמצאים בכתם בודד). כלומר, ה- additive constrained SAR מכיל את כל המידע הנמצא ב- SOD בתוך משוואת SAR ולפיכך מאחד בין שני תבניות מגוון מינים אלו. לבסוף, אני מבחין בין ה- SOD לבין צורה משוקללת של ה- SOD (weighted SOD), תוך קישורם לשני מדדי דמיון במבנה חברה הנפוצים ביותר: Jaccard ו- Sørensen, בהתאמה.

להשלמת מטרתי השלישית, השתמשתי ב- constrained SAR וב- additive constrained SAR המבוססים על משוואת ה- SAR הנפוצה ביותר, המודל המעריכי (power model), כדי לבדוק את השפעת פיזור השטח בין הכתמים וצורת ה- SOD על תוצאת ה- SLOSS debate. לצורך כך, הצגתי תבנית מגוון מינים חדשה (ה- z-occupancy curve) אשר מתארת את השינוי בשיפוע ה- SAR של רמת הימצאות מסוימת עם שינוי ברמת ההימצאות. מכיוון שה- constrained SAR של המודל המעריכי מכיל משתנה בודד (z), ניתן לחשב עבור משוואה זו ערך מקסימלי של z, אשר מעליו כתמים מסוימים יקבלו יותר מינים ממספר המינים הקיים במערכת. ערכים מקסימליים דומים ניתנים לחישוב עבור ה- SAR של רמות הימצאות ספציפיות. לפיכך, בניגוד למודלי SLOSS אחרים, בהם ה-

SAR אינו מוגבל בערכיו בשום אופן, המודל המוצג כאן מתייחס למגבלות על ערכי ה- z, אשר נובעים מפיזור השטח בין הכתמים, מה- SOD, ומצורת ה- z-occupancy curve.

הסימולציות כללו את כל 840 הצירופים השונים של 30 z-occupancy curves, 7 צורות SOD, ו- 4 תבניות פיזור שטח בין כתמים. הסימולציות הראו את חשיבות ההגבלות על ערכי ה- z עבור ה- SLOSS debate. כאשר רמת השוויון בפיזור השטח בין הכתמים (evenness) נמוכה, המגבלות על ערכי z מכסימליים מטות את הכף לטובת האסטרטגיה המכילה מספר כתמים קטנים. כאשר רמת השוויון גבוהה, הן האסטרטגיה של מספר כתמים קטנים והן האסטרטגיה של כתם גדול אחד עשויות להוות פתרון אופטימלי ל- SLOSS debate. במקרה זה התוצאה תלויה בעיקר בצורת ה- SOD וה- z-occupancy curve.

בדיון אני מתרכז תחילה ביתרונות ובחסרונות של ארבעת השיטות האמפיריות להפרדה בין השפעת קיטוע בתי גידול על מגוון המינים מהשפעת אובדן השטח, וכן על הקשרים בין השיטות השונות. אחר-כך, אני מתייחס לשימור ארוך טווח של עכבישים בשפלת יהודה הדרומית, תוך העלאת היפותזות שונות העשויות להסביר את התבנית קצרת התתטווח שנצפתה במערכת זו. בחלק השלישי של הדיון אני מסביר את התוצאות העיקריות שהתקבלו במודל ה- SLOSS מבוסס ה- SAR, תוך התייחסות ל- meta-analysis שערכתי על 154 מערכי הנתונים. מסקנות המודל נידונות בסקאלות זמן ארוכות יותר בחלק הרביעי של הדיון, תוך הפרדה בין שני טיפוסי הכחדות מקומיות – אלו אשר מתרחשות עקב סטוכסטיות סביבתית ואלו המתרחשות עקב סטוכסטיות דמוגרפית. לבסוף, אני דן בהשלכות הרחבות יותר של ה- constrained SAR ושל ה- additive constrained SAR לחקר של תבנית מינים חשובה זו ושל תבניות מגוון מינים אחרות.

לסיכום, בתזה זו אני מדגיש את חשיבותם של היבטים תיאורטיים כאשר משתמשים ב- SAR לפתרון דילמות של שמירת טבע. אני מפתח ומשווה ארבע שיטות אמפיריות שונות אשר מפרידות בין קיטוע בתי גידול ואובדן שטח. בנוסף, אני מציג מודלים תיאוריים של SAR אשר מכילים מידע נוסף הנמצא ב- SOD, תוך איחוד שתי תבניות מגוון מינים אלו. עבור כל אחת מ- 23 המשוואות השונות שהוצעו לתיאור של תבנית ה- SAR, הצורה המאוחדת מכילה משתנה אחד פחות מאשר הצורה המקורית. לבסוף, מודל ה- SLOSS שפותח כאן מאפשר חיבור קונספטואלי בין מיקסום מספר המינים אשר נשמרים במערכת בטווח זמן קצר וארוך. לפיכך, מחקרי מספק מסגרת קונספטואלית חדשה לחקר קיטוע בתי גידול ו- SAR, שעשוי להוביל לשימור אפקטיבי יותר של מגוון מינים במערכות מקוטעות.

**Thesis title:** The Effect of Initial Conditions on Rayleigh-Taylor and Richtmyer-Meshkov Instabilities and the Characteristics of Their Asymptotic Self-Similar Behavior.

**Submitted by:** Yonatan Shimon Elbaz

**Advisors:** Prof. Dov Shvarts, Prof. Reuben Shuker, Prof. Gabi Ben-Dor

**Abstract**

The effect of initial conditions on Rayleigh-Taylor (RT) and Richtmyer-Meshkov (RM) instabilities and their asymptotic self-similar behavior is studied thoroughly by means of a meanfield 2nd order modal model with geometric saturation. In this model, originally introduced by Haan [1,2] and extended by Ofer et al. [3] to describe RT dynamics, each mode grows according to a 2nd order perturbation equation of the interface dynamics - enabling both linear growth and mode-coupling - and saturates to its asymptotic velocity when the rms amplitude of all neighboring modes reaches $\sim\eta\lambda$. In this study, the model - applied for both RT and RM in 2D and 3D - is formulated in a 2nd order consistent way and the mode-coupling term is calculated in the meanfield approximation, making its results an ensemble average over all realizations of a specific initial condition. For the RT instability, this study's main contribution is to expand upon previous partial theoretical studies by presenting the first systematic theoretical analysis of the dependence on initial conditions with a self-consistent model. For the RM instability, this study presents the first theoretical rigorous study of its dependence on initial conditions and gives a complete analysis, comparable to the analysis of the RT instability.

Assuming an initial spectrum of the form $a_k = a_1 k^m$, the dependence of 2D/3D RT and RM bubble front dynamics on $m$ and $a_1$ is analyzed for broadband and narrowband spectra. It is found that self-similar asymptotic behavior independent of the initial spectrum is achieved whenever the initial spectrum becomes sufficiently high wavenumber dominated and the spatial and temporal scales enable the interface to evolve at least 3-4 generations (wavelength doubling). This self-similar behavior represents the minimal growth rate resulting from any initial multimode perturbations and is induced by nonlinear mode-coupling instead of sequential arrival to saturation of initial spectrum modes with ever larger wavelengths. Quantitatively, independence of the initial spectrum is achieved for narrowband initial spectrum or for broadband initial spectrum with $m > m_s = -\frac{dim+1}{2}$ and $log_{10}\left(\frac{s_1}{a_1}\right) \geq 3.5$ for RT instability or $m \geq 0$ for RM instability.

Numerical and analytical solutions of the modal model show that it admits a self-similar solution with the required form $h_b = \alpha_b A g t^2$ for RT bubble front, and upon proper choice of the saturation amplitude yields values for $\alpha$ and $\frac{h}{\lambda}$ that are

consistent with the predictions of 2D and 3D bubble merger models [4,5]. It is demonstrated that a self-consistent model for RT instability can be constructed, resulting naturally in $\alpha_b \sim 0.05$ without free parameters. The model is shown to reproduce all available high resolution 3D numerical simulations for narrowband and broadband initial conditions when adjusted to give $\alpha_b^{3D} \sim 0.03$ for the self-similar growth rate of an initial narrowband spectrum [6]. The values of $\alpha_b^{3D} \sim 0.05 \pm 0.005$ measured by Dimonte at the Linear Electric Motor (LEM) facility [7] can be explained either by assuming an enhancement of the asymptotic self-similar growth rate of $\alpha_b^{3D} \sim 0.03$ due to initial long wavelength perturbations, or by assuming self-similar growth independent of the initial spectrum with $\alpha_b^{3D} \sim 0.05$. The difference between the two asymptotic values depends on the assumption about the fluid's miscibility in the experiment with the lower value resulting from an effective Atwood number reduction due to entrainment of the heavy fluid in the light fluid bubbles when both fluids are miscible [6]. As detailed quantification of the experimental initial conditions are limited - none of those explanations can be excluded.

For RM, it is shown that the self-similar solution is of the 2nd kind with the bubble front evolving as $h_b = \alpha t^{\theta_b}$ and $\alpha$ ever dependent on the initial condition. The calculated values for $\theta_b$ are $\theta_b^{2D} = \frac{2}{5}$, which is consistent with numerical results and bubble merger model predictions first suggested by Alon et al. [4,8] and $\theta_b^{3D} = \frac{1}{3}$, which is slightly larger than the canonical values of $\theta_b \sim 0.25 \pm 0.05$ measured at the LEM experiments [7]. The modal model values for $\theta_b$ are fundamental results and do not depend on the saturation amplitude as $\alpha_b$ for RT. The apparent difference between the 3D model value and the experimental results is explained by analyzing the LEM and simulation data and showing that the number of generations in their RM dynamics never exceeds 2, therefore suggesting that both have not reached the self-similar stage. It is shown that upon initializing with RT self-similar spectrum (as the LEM RM experiments were actually done) and evolving for 1-2 generations, the modal model predicts $\theta_b^{3D} \sim 0.2 - 0.28$ - consistent with the experimental results. It is suggested that if those experiments will be repeated and evolved to at least 3 generations, the measured values of $\theta_b^{3D}$ will converge to $\frac{1}{3}$.

The results presented in this study demonstrate that a simple to construct nonlinear model is accurate enough and captures all the essential physics of a highly nonlinear phenomenon. Future studies may benefit from using this method to address other dynamic instabilities that exhibit inverse cascade such as Kelvin-Helmholz instability, Landau-Darrieus instability of pre-mixed flames, and the amplification of magnetic fields in turbulent MHD plasmas.

**Keywords:** Hydrodynamic instabilities, Rayleigh-Taylor, Richtmyer-Meshkov, Initial conditions, Modal model, Self similar growth, LEM experiments.

**נושא העבודה:** השפעת תנאי התחלה על אי יציבויות ריילי-טיילור וריכטמייר-משקוב ומאפייני התנהגותן הדמיותית האסימפטוטית

**שם המגיש:** יונתן שמעון אלבז

**שמות המנחים:** פרופ׳ דב שורץ, פרופ׳ ראובן שוקר, פרופ׳ גבי בן-דור

**תקציר**

השפעת תנאי התחלה על אי יציבויות ריילי-טיילור (Rayleigh Taylor - RT) וריכטמייר-משקוב (Rictmyer Meshkov - RM) והתנהגותן האסימפטוטית נחקרת באופן מקיף בעזרת מודל ״שדה ממוצע״ אופני מסדר שני עם רוויה (saturation) גיאומטרית. במודל זה, שנוסח לראשונה על ידי Haan [1,2] והורחב על ידי Ofer et al. [3] לתיאור אי יציבות RT, כל אופן גדל על פי משוואת הפיתוח לסדר שני של דינאמיקת המשטח - המתארת הן את הגידול הלינארי והן את הצימוד בין האופנים (mode-coupling) - עד אשר הוא מגיע לרוויה כאשר שורש סכום ריבועי האמפליטודות של כל האופנים השכנים לו שווה בערך ל-$\eta\lambda$. במחקר זה, המודל - שמיושם הן לאי יציבות RT והן לאי יציבות RM בשניים ובשלושה ממדים - מנוסח באופן קונסיסטנטי לסדר שני כאשר איבר הצימוד בין האופנים מחושב בקירוב השדה הממוצע כך שתוצאת המודל מהווה ממוצע על פני כל הריאליזציות של אותו תנאי התחלה. עבור אי יציבות RT, תרומתו המרכזית של מחקר זה הינה בהרחבת היריעה של מחקרים תיאורטיים קודמים בהצגתו את הניתוח השיטתי הראשון של תלות אי היציבות בתנאי ההתחלה בעזרת מודל עקיב (self-consistent). עבור אי יציבות RM, מחקר זה מציג לראשונה ניתוח תיאורטי וריגורוזי של תלות אי היציבות בתנאי ההתחלה באופן מקיף ובדומה לניתוח המבוצע עבור אי יציבות RT.

בהנחת ספקטרום התחלתי מהצורה $a_k = a_1 k^m$, התלות של חזית הבועות באי יציבויות RT ו-RM בשניים ושלושה ממדים בערכם של $m$ ו-$a_1$ מנותחת עבור ספקטרום התחלתי רחב וצר. נמצא שגידול אסימפטוטי דמיותי (self-similar) שאינו תלוי בתנאי התחלה מתקבל בכל מקרה בו הספקטרום ההתחלתי נשלט על ידי אורכי הגל הקצרים ושהסקאלות המרחביות והזמניות מאפשרות למשטח להתפתח לפחות ל-3-4 דורות (הכפלות אורך גל). גידול דמיותי זה מייצג את קצב הגידול המינימאלי האפשרי מכל תנאי ההתחלה והוא מושרה על ידי צימוד אופנים לא לינארי במקום הגעה סדרתית של אופנים לרוויה עם אורכי גל הולכים וגדלים. מבחינה כמותית, אי התלות בתנאי ההתחלה מושגת עבור ספקטרום התחלתי צר או ספקטרום התחלתי רחב עם $m > m_s = -\frac{dim+1}{2}$ ו-$m \geq 0$ עבור אי יציבות RT ו-$log_{10}\left(\frac{s_1}{a_1}\right) \geq 3.5$ עבור אי יציבות RM.

פתרונות נומריים ואנליטיים של המודל האופני מראים שהוא מאפשר פתרון דמיותי מהצורה הרצויה $h_b = \alpha_b A g t^2$ עבור חזית הבועות של אי יציבות RT, כאשר עבור בחירה

מתאימה של אמפליטודת הרוויה מתקבלים ערכים ל-$\alpha$ ול-$\frac{h}{\lambda}$ שהינם קונסיסטנטיים עם התחזית של מודלי איחוד בועות בשנים ושלושה ממדים [4,5]. כמו כן, מוצג שניתן לבנות מודל עקיב לאי יציבות RT שעבורו מתקבל באופן טבעי וללא פרמטרים חופשיים $\alpha_b \sim 0.05$. המודל מצליח לשחזר את כל המידע הקיים מסימולציות נומריות תלת ממדיות ברזולוציה גבוהה עם ספקטרום התחלתי צר ורחב כאשר מכיילים את המודל לתת $\alpha_b^{3D} \sim 0.03$ עבור הפתרון הדמיותי במקרה של ספקטרום התחלתי צר [6]. הערכים $\alpha_b^{3D} \sim 0.05 \pm 0.005$ שנמדדו על ידי Dimonte במתקן ה-Linear Electric Moter (LEM) [7] ניתנים להסבר על ידי המודל הן על ידי הנחת הגברה של קצב הגידול האסימפטוטי הדמיותי $\alpha_b^{3D} \sim 0.03$ בשל קיומם של אורכי גל אורכים בתנאי ההתחלה והן על ידי הנחת גידול אסימפטוטי דמיותי בלתי תלוי בתנאי התחלה עם $\alpha_b^{3D} \sim 0.05$. ההבדל בין שתי אפשרויות אלו הינו בהנחה על מסיסות הזורמים בניסוי כאשר הערך הנמוך נובע מהקטנה אפקטיבית של מספר אטווד בשל ערבוב הזורם הכבד בתוך בועות החומר הקל כאשר שני הזורמים מסיסים [6]. מכיוון שכימות מפורט של תנאי ההתחלה בניסויים אלו הינו מוגבל - אף אחד מהסברים אלו אינו ניתן לשלילה.

עבור אי יציבות RM, מוצג שהפתרון הדמיותי הינו מהסוג השני וחזית הבועות גדלה כמו $h_b = \alpha t^{\theta_b}$, כאשר $\alpha$ תמיד תלוי בתנאי ההתחלה. הערכים המחושבים ל-$\theta_b$ הינם $\theta_b^{2D} = \frac{2}{5}$, שקונסיסטנטי עם תוצאות סימולציות נומריות ותחזית מודל איחוד בועות כפי שהוצע לראשונה על ידי Alon et al. [4,8] ו-$\theta_b^{3D} = \frac{1}{3}$ שהינו גדול במעט מהערכים המקובלים לאי יציבות RM של $\theta_b \sim 0.25 \pm 0.05$ אשר נמדדו בניסויי ה-LEM [7]. ערכי המודל האופני ל-$\theta_b$ הינם בסיסיים ואינם תלויים באמפליטודת הרוויה כמו $\alpha_b$ במקרה של אי יציבות RT. ההבדל בין ערכי המודל התלת-ממדי ותוצאות הניסויים מוסבר על ידי ניתוח ניסויי ה- LEM וסימולציות נומריות המראה כי מספר הדורות בדינאמיקה של אי יציבות RM בהם לעולם לא עובר את 2 ועל כן מעיד שבשני המקרים הדינאמיקה לא הגיעה לפתרון הדמיותי. מודגם שכאשר מאתחלים את המודל האופני עם ספקטרום דמיותי של אי יציבות RT (כפי שבוצע בפועל בניסוי RM במתקן ה-LEM) ומקדמים את אי היציבות 1-2 דורות בלבד, המודל האופני חוזה $\theta_b^{3D} \sim 0.2 - 0.28$ - בהתאמה לתוצאות הניסויים. מוצע שאם ניסויים אלו יבוצעו שנית עם לפחות 3 דורות, הערכים שימדדו עבור $\theta_b^{3D}$ יתכנסו ל-$\frac{1}{3}$.

התוצאות המוצגות במחקר זה מדגימות כיצד מודל לא לינארי פשוט הינו מדויק מספיק בשחזור כל התהליכים הפיזיקאליים החשובים המתרחשים בתופעה מאוד לא לינארית כמו אי יציבות הידרודינמיות. במחקר עתידי ניתן יהיה להשתמש בשיטה זו על מנת לחקור תופעות נוספות בהן יש קסקדה הפוכה (inverse cascade) כגון אי יציבות קלווין-הלמהולץ, אי יציבות לנדאו-דאריוס של להבות והגדלת שדות מגנטיים בפלסמות מגנטו-הידרודינמיות טורבולנטיות.

מילות מפתח: אי יציבויות הידרודינמיות, ריילי-טיילור, ריכטמייר-משקוב, תנאי התחלה, מודל אופני, גידול דמיותי, ניסויי LEM.

נושא העבודה: רשת בריתות והצלחת מיזמים טכנולוגיים: תפקידן של רשתות עסקיות ותרומתן למיזמי סטארט-אפ ישראלים שהגיעו למימוש בתהליך של מיזוג ורכישה

שם המגיש: יוסי דשתי
שם המנחה: פרופ. דפנה שורץ

תקציר:

הצלחתם של מיזמי הייטק ישראליים וביצועיהם המרשימים נסקרת תדירות הן בתקשורת והן באקדמיה. בין הגורמים התורמים להצלחה זו ניתן למנות את הרשתות העסקיות האפקטיביות, מקומיות וזרות, שעומדות לרשות המיזמים הישראלים ונמצאות בשימושם. בריתות של רשתות עסקיות, במיוחד בריתות עם רשתות זרות, חיוניות מאוד למיזמים הישראליים, שכן אלה נשענים לרוב על שווקים גלובליים, חותרים לקיום נוכחות באזורי עולם שונים, ומנסים להשיג גישה למשאבים בינלאומיים.

בעוד שתרומת הרשתות להצלחת חברות ההזנק והערך שהן מוסיפות מתועדת במחקרים רבים ומבוססת בתיאוריות שונות, מחקרים מהעת האחרונה מעלים טיעון שלא כל הרשתות תורמות תרומה חיובית. יתרה מזאת, ישנם מחקרים שטוענים שתרומת הרשת יכולה להיות שלילית ואף לפגוע בביצועי החברה וסיכוייה להצליח. מגוון ההשקפות וחילוקי הדעות סביב תפקידן של רשתות מקומיות ורשתות זרות ותרומתן של רשתות אלה להצלחת מיזמי הייטק מהווים את מסגרת המחקרית של מעבודה זו.

בניסיון לקבוע מה מאפיין רשתות של מיזמים מצליחים, נבחנו במחקר זה 402 מיזמים ישראלים טכנולוגיים שהגיעו למימוש ("אקזיט") בתהליך של מיזוג ורכישה ( M&A - mergers and acquisitions). תוך בדיקת ההנחה שרשתות זרות מהוות גורם חיוני להצלחת המיזמים ש"נולדו גלובליים", נבחנו מאפייני רשת שכללו: אימוץ גישה אסטרטגית לרשתות, מגוון שחקני הרשת ורמת זרות הרשת. כמוכן, נבחן הרכב הרשת במטרה להבין מיהם שחקניה, ומה תפקידם ותרומתם. נעשתה הבחנה בין תרומתם של שחקני רשת מקומיים לעומת תרומתם של שחקני רשת זרים. הצלחת המיזם נמדדה על-ידי חישוב מכפיל החזר הרווח לעומת ההשקעה (ROI- return on investment), משתנה המשקף את תוצאות המימוש מתהליך המיזוג והרכישה, מצביע באם המימוש היה חיובי או שלילי, ומציין את עוצמת ההצלחה או הכישלון. במהלך העבודה נעשתה התייחסות למיזמים עם תוצאת מימוש חיובית כאל מיזמים מצליחים, ובאופן דומה, מיזמים בעלי תוצאת מימוש שלילי, נחשבו כמיזמים כושלים.

במחקר נעשה שימוש בשיטות מחקר כמותית ואיכותנית במשולב, תוך שימוש בשלושה כלים: 1) ניתוח יסודי של בסיסי נתונים מסחריים, בעיקר בסיס הנתונים של IVC, שסיפקו מידע מפורט על 402 מיזמים טכנולוגיים ישראלים שונים שהגיעו למימוש ב תהליך של מיזוג ורכישה 2) שאלון שמכיל מחולל שמות שחקני רשת שמולא על ידי 185 יזמים-מייסדים. בטכניקה זו של מחולל שמות סיפקו היזמים-המייסדים מידע מפורט על 768 משחקני הרשתות שלהם 3) ראיונות מובנים שנערכו עם 42 מהיזמים-המייסדים, שהיוו מדגם מייצג של מיזמים מצליחים ומיזמים כושלים. ראיונות נוספים נערכו עם ארבעה מנהלים שותפים בקרנות הון סיכון וארבעה מבכירי התעשייה שמשמשים כמנהלים בחברות

טכנולוגיה רב-לאומיות. הראיונות אפשרו לאסוף תובנות והיבטים מניסיונם של יזמים שהקימו, טיפחו, ומכרו את מיזמיהם, ושל מנהלים בכירים בתעשייה שהיו מעורבים בתהליכים של רכישת מיזמים. במקרים שבהם ניתן היה, נבחנו נתונים שנאספו ממקורות שונים בשיטת הצלבה (טריאנגולציה).

הממצאים מצביעים על-כך שהיזם הישראלי מתייחס לרשתות כנכס אסטרטגי, פועל באופן אקטיבי להקמת בריתות לצורך בניית רשתות, ועושה בהן שימוש ענף במגוון רחב של תחומים. נמצא הבדל מובהק בין הרשתות של 229 המיזמים המצליחים לבין הרשתות של 173 המיזמים הכושלים. המתאם החיובי בין הצלחת המיזם לבין מאפייני הרשת שנבחנו מצביע על-כך שלאימוץ גישה אסטרטגית לרשתות, למגוון רחב של שחקנים מסוגים שונים, ולדרגה גבוה של זרות הרשת, יש השפעה חיובית על רמת ההצלחה של המיזם. תפקידם ותרומתם של שחקני הרשת השונים באים לידי ביטוי בתחומי פעילות מגוונים, החל משלב הקמת המיזם וכלה בשלב מימושו. בעוד ששחקנים כמו משקיעי הון סיכון, חברי ועד מנהל ומשקיעי אנג'ל נמצאו כמרכיב דומיננטי ברשת המיזם, שחקנים אחרים, כמו מוסדות אקדמיים וגופים ממשלתיים נמצאו כמרכיב שולי. התפקיד החשוב שממלאים שחקני רשת זרים, במיוחד משקיעי הון סיכון זרים, קיבל משנה תוקף בשלבים המתקדמים של המיזם ובשלב הקריטי של תהליך המיזוג ורכישה. תוצאות המחקר שהראו גם צדדים שליליים של רשתות ("הצד האפל"), הצביעו על כך שמומלץ שבניית הרשת, תחזוקתה והשימוש בה, יונחו על ידי צורכי המיזם ומטרותיו, תוך כדי תכנון מחושב ושימוש זהיר.

המחקר על תוצאותיו מצופים לתרום בכמה מימדים. הידע והניסיון של קהילת יזמים ייחודית ובעלת הישגים שנחשף במחקר זה, שופך אור על האופן שבו רשתות נבנות ומתוחזקות, וכן על השימוש המעשי שנעשה בהן. לממצאי המחקר הקשורים לגישה שהמיזם מאמץ בנושא הרשתות בכלל ותרומת הרשתות הזרות בפרט צפויים להיות השלכות על תיאוריות מתחום הרשתות, הניהול, והאסטרטגיה העסקית. הממצאים הצביעו על כך שמיזמים טכנולוגיים, אף שהוקמו באזורי פריפריה כלכלית המרוחקת משוקי יעד עיקריים, יכולים להסתייע ברשתות מקומיות וזרות על-מנת להשיג תועלות ולשפר את סיכוייהם להצליח. שילוב הממצאים, שהצביעו על מאפייני הרשתות, תרומת השחקנים המקומיים והזרים, והתפקיד החשוב של משקיעי הון זרים, יכולים לשמש כהמלצות יישומיות לבעלי עניין שונים כגון יזמים, קובעי מדיניות, משקיעים ומנהלים בבואם ליעל פעילות יזמית, פיתוח אזורי וצמיחה כלכלית. המסקנה העולה מן המחקר היא שבבניית רשתות עסקיות צריכה להיות מושקעת מחשבה, תכנון, והתנהלות זהירה, במקביל לגיוס שחקני רשת בעלי ערך מוסף המותאמים לצורכי המיזם ולמטרותיו.

Dissertation title: Network Alliances and the Success of Technology Ventures: The Role of Business Networks and their Contribution to Israeli High-Tech Startup Companies that Exited via M&A Transaction

Name: Yossi Dashti

Supervisor: Prof. Dafna Schwartz

Abstract:

The outstanding performance and success of Israeli technology ventures are demonstrated in the global marketplace. Among the factors contributing to this success are effective local and foreign business networks utilized by Israeli ventures. Business network alliances, in particular foreign networks, are crucial to Israeli "born global" ventures as they rely on global markets and seek to establish a global presence and access global markets and resources. While the value creation and the positive contribution of networks to business success are documented in various studies and theories, recent studies have argued that not all networks provide a positive contribution. Furthermore, some studies have argued that a network's impact can be negative and can impair performance. The controversies surrounding the role of domestic and foreign networks, and their contribution to venture success provide the motivation and the framework for this work. The main objectives set for this research were to identify what characterizes networks of successful ventures, understand who the key contributing actors are, and, how can networks be built, maintained and leveraged in order to maximize benefits gained. The motivation and the underlying goal were to both, contribute to network theories and transfer the knowledge gained to practical guidance that can help entrepreneurs, stakeholders, and decision makers to succeed in their entrepreneurial activities and regional development. The outcome of this research and its contribution in the Israeli framework, are magnified, as they apply to many regions in peripheral economies, who try to succeed while remote from main markets.

In an attempt to determine what characterizes networks of successful ventures, 402 Israeli technology ventures that reached an exit via Merger and Acquisition (M&A) transactions were examined. While trying to support the argument that foreign actors are instrumental for the success of "born global" ventures, the role and contribution of strategic approach to network, diversity, and foreignness were

evaluated and tested. Attention was given to network composition with regard to both domestic and foreign actors. A venture's success was measured in terms of exit outcome resulting from the M&A transaction, reflecting Return on Investment (ROI) and also indicating positive exits and negative exits. Ventures with positive exits were referred interchangeably in the study as successful ventures and likewise ventures with negative exits as unsuccessful ventures.

Combined qualitative and quantitative methodologies were applied using three instruments: 1) A thorough analysis on commercial data bases, mainly IVC, provided detailed information on 402 technology ventures that exited via M&A. 2) A network alliances name-generator questionnaire (Appendix C) that was completed by 185 founder-entrepreneurs provided additional information on the ventures and detailed information on 768 of their actors, and 3) Structured interviews, conducted with 42 founder-entrepreneurs who represented both successful and unsuccessful ventures. Additional interviews were conducted with four industry executives and four Venture Capitalists (VCs). The interviews enabled us to capture insight and perspectives of experienced entrepreneurs and executives dealing with ventures and M&A transactions. When applicable, triangulation was applied on data collected from multiple sources.

Results revealed that technology Israeli founder-entrepreneurs perceive networks as a strategic asset and that network alliances are well established and utilized among Israeli ventures. The M&A transaction outcome of the 402 ventures examined showed that significant differences exist between the networks of the 229 ventures that had positive exits and the networks of 173 ventures that had negative exits. The positive correlations found between venture's success and networks' characteristics suggest that a strategic approach to networks, network diversity, and network degree of foreignness have a positive impact on the venture's level of success. The role and contribution of various actors are noticed throughout different stages of the ventures' life cycle, reflecting involvement from birth to exit. While some actors such as VCs, Board members, and Angel investors dominated ventures' networks and had significant contributions, other actors such as academic institutions and government agencies were marginal. The important role of foreign actors and foreign VCs in particular, were significant during the advanced and M&A stages. Results also highlight the "dark sides", the negative aspects of networks, suggesting

that building, maintaining, and utilizing networks should be guided by the venture's needs and objectives, and should be planned and practiced with careful judgment.

The expected contribution of this work is in several dimensions, helping meet the research objective in identifying network characteristics of successful ventures, identifying the role of key actors, and explore ways to build, maintain, and leverage networks in order to maximize benefit gain. The embedded knowledge and experience of a unique community of Israeli entrepreneurs that have demonstrated outstanding success, was captured and shed light on the ways networks are built, maintained, and utilized. Insight discovered by using both quantitative and qualitative methods contributed to research methodologies theory and practice. Findings related to the approach to networks and foreign actors are likely to have theoretical implications on networks, management, and business strategy theories. Results highlighted the fact that in spite of being established remotely from main markets, in a peripheral economy, “born-global” technology start-up ventures can utilize local and foreign networks to achieve success. Identifying networks’ characteristics, domestic and foreign actors' contribution, and the important role of local and foreign VCs, can provide guidance to stakeholders such as entrepreneurs, management, investors, and policymakers in their endeavor to improve entrepreneurial activities, regional development, and economic growth. The conclusion reached is that networks should be well thought out and planned, built carefully, while recruiting actors according to venture's needs, objectives, and actors' value proposition.

**Title:** Driving Patterns of adaptation in Old Age-Relationship Between Socio-Demographic, Resources, Losses, Needs Variables, Selective Optimization with Compensation and Subjective Well Being

**Author**: Yosefa Ben-Moshe

**Advisor**: Prof. Sara Carmel

**Abstract:** In Western society, driving is considered a basic skill that allows drivers to be involved and enjoy quality of life and is particularly important to men ; however, this tendency is changing gradually and emerging as a very significant also for aged women. Driving functions may be impaired with age. One of the theoretical models that has not been examined yet with respect to patterns of adaptation to driving at old age, in the Israeli context, is the theoretical model of Baltes and his colleagues, who emerged from the theory of life span development (Baltes & Carstensen, 1996; Baltes & Baltes, 1990; Freund & Baltes, 2000). The theory proposes three strategies for setting adjustment goals and coping with losses in a successful way (successful ageing= subjective well being): Selection (S) refers to selecting (reducing ), developing, elaborating, and committing to personal goals; Optimization (O), means maximizing performance through investing in internal and external resources and developing them in order to achieve optimal functional goals in certain selected fields. Compensation (C), aims at counteracting or avoiding losses by adapting behavior to existing or expected obstacles. The practical expression of compensation is locating the means and alternative resources to achieve the desired goal in order to maintain functional level in the field of interest, in case the existing resources are depleting or have been depleted. The assumption is that people who use these strategies in their life-span more than others in order to set and achieve goals, will adjust better to old age. **Study goal**: To advance understanding the subjective well being through the socio-demographics, internal and external resources, needs, loss, use of SOC strategies in general and for driving, and driving behaviors including greater insight on the coping with functional loss from the perspective of SOC theory among drivers 70 year old and up in Israel either driving now or in the past. **Hypotheses:** 1.There is an association between functional aims and preserving mobility through actual driving, and subjective sense of well being as indicator of successful aging. 2.There is an association between demographic variables, particularly age and gender and the different variables in the model of subjective well-being. 3.There is relationship between the different variables' groups in the model and the use of SOC strategies for managing life (general) and for driving. 4.There are associations among variables of all groups in the model, including use of SOC strategies for life management and driving, and the sense of well-being as an indicator of successful aging. **Research Methods:** The sampling framework was obtained from a random list of 8,000 names of drivers aged 70+ listed at the Licensing Bureau in 2002, half of them woman. The survey participants were recruited by telephone (up to 5 attempts) from 53 localities from all over Israel. . The survey participants had to meet two criteria: 1. To speak Hebrew. 2. To pass an 8-item telephone mini mental test. Appointments were made for face to face interviews with all who met these criteria and agreed on the telephone to be interviewed. The sample included 860 face to face interviews (out of 1747 attempts to make contact-61.4% response rate). The statistics was carried out on 632 questionnaires that were fully completed on SOC for driving. Therefore, the data processing was based on a convenience sample. The questionnaire was developed based on the results of a qualitative research conducted among 10 drivers aged 70 and above, and on current research literature, including questionnaires from studies of overseas drivers, and on an early test with 30 drivers aged 70 and older.

**Research variables: Dependent variable**- index of subjective well-being composed from answers to questionnaires: life satisfaction in various aspects (Carmel & Bernstein, 2003; Cummins et al., 2003; Dienner, 1993, 1997), happiness in the present (one question), moral index of Philadelphia (Lawton, 1992), self-esteem

(Rosenberg, 1965), Will-to-Live (Carmel, 2002, 2011), depression (Yessavage GDS, 1998), and negative mood (Lubin, 1986). **Independent variables:** Socio-demographic variables – gender, age, education, country of birth, family status, type of locality, voluntarism/work. The contribution of variables in this category to the explanation of variables in other categories, subjective well being included was put to test. SOC index (behavioral intentions- general and for driving) based on la Baltes' responses to SOC and driving-related SOC questioners; driving behaviors - actual driving and valid license, car ownership and avoiding from driving in road situations perceived as endangers. Internal and external resources- confidence when driving, self-efficacy in driving according to Bandura, age at the onset of driving, professionalism at driving (containing license type and practice driving for a living), social support in case of need for transportation, access to public transportation and economic status. Age related loss variables- self assessment of health, morbidity, self assessment of vision and hearing, traffic accident record, index of vision difficulties when driving in different conditions. Needs variables – love of driving, car utilization index, importance attached to driving license and car driving, dependence on car due to physical disability, need for help getting out of home. **Results**: The use of SOC strategies was found to be related to higher levels of well being. However, actual driving did not contribute directly to subjective well being as opposed to the main hypothesis of the research. Actual driving was mediated to subjective well being by owning a car, that is an optimization driving behavior. A multivariate regression analysis resulted in explaining 43.7% of the variability in well being. In this model, SOC in general and for driving together with driving behaviors contributed only 2.1% to the explanation of subjective well being. The final model of well being was constructed using SEM( structural equation modeling) method and bootstrapping. It explained 45% of the variance in subjective well being . All the variables in the model were found to correlate with each other. Variables found to increase the sense of subjective well-being in descending order, are: health assessment, economic status, driving self-efficacy, SOC index (general and for driving), and car ownership. Variables found to reduce the feeling of well-being in descending order, are: need for help getting out of home, education (one of the two variables that contribute to explain the SOC index – general and for driving), and index of vision difficulties when driving in different conditions. Elective selection, loss based selection and actual driving did not explain the variance in the index of subjective well being. The variable of avoiding from driving in road situations perceived as endangers was not included at all in the final subjective well being model because it was found to be statistically insignificant in the multiple variations carried out before the SEM method. In contrast to the hypotheses, gender and age did not contribute to the variance explanation of subjective well being in the final model. **Conclusions:** The use of SOC strategies at Baltes style and driving behaviors were found to contribute to increase in subjective well-being. The subjective well being final model indicates that the use of SOC strategies contributes to well being in old age and this time to driving domain. In our model this contribution is small but positive. Actual driving was not found to contribute directly to subjective well being, but only through car ownership (optimization driving behavior). The compensation strategy of keeping mobile in case of license invalidation, contributes positively to the subjective well being index . The ultimate goal of using SOC strategies is to maintain mobility and self driving in old age is only one way of ensuring it.

**נושא העבודה** : דפוסי הסתגלות לנהיגה בזקנה והזדקנות מוצלחת : הקשרים בין מאפיינים סוציו-דמוגרפיים, צרכים, משאבים, אבדנים ושימוש באסטרטגיות מיצוי סלקטיבי עם פיצוי (SOC)

**שם המגיש** : יוספה בן משה
**שם המנחה** : פרופ׳ שרה כרמל

**תקציר**

בחברה המערבית נתפסת הנהיגה כמיומנות בסיסית המאפשרת חיים של איכות, אשר מתבטאת בתחושה של מעורבות ומשמעות. תפקודי הנהיגה עלולים להיפגע עם העלייה בגיל. אחד המודלים שטרם נבחן מחקרית בהתייחס לדפוסי ההסתגלות לנהיגה בזקנה בהקשר הישראלי הוא המודל התיאורטי של באלטס ועמיתיו, אשר צמח מתיאוריית התפתחות בטווח החיים ( Baltes & Carstensen, 1996; Baltes & Baltes, 1990; Freund & Baltes, 2000). התיאוריה מציעה שלוש אסטרטגיות שהשימוש בהן מאפשר התמודדות עם אבדן לסוגיו, כך שהמשתמשים בהן חיים בתחושת תחושת רווחה גבוהה יותר. האסטרטגיות הן : בחירה (S)- זיהוי מטרות ותיעדופן בהתאם למצב הפרט בעת הבחירה ; מיצוי (O)- השקעה בעידון משאבים פנימיים וחיצוניים ובשכלולם לשם השגה מיטבית של מטרות תפקודיות בתחומים נבחרים ; פיצוי (C) - הסתגלות למגבלות המפריעות להשגת המטרות. תחום הנהיגה מאפשר בדיקה מעמיקה של קשרים בין הצבת מטרות לשמירה על התפקוד, מניעת אבדן תפקודי לבין תחושת רווחה.

**מטרת המחקר** להרחיב את ההבנה של תחושת הרווחה ולבחון דפוסי התמודדות עם ירידה תפקודית בזקנה לאור מודלSOC בהקשר הספציפי של נהיגה בקרב בני 70 ומעלה בישראל, בעלי רישיון נהיגה בהווה או בעבר.

**השערות המחקר:** 1.יימצא קשר בין מטרות תפקודיות, שפירושן במחקר זה שמירה על הניידות באמצעות נהיגה בפועל, לבין תחושת רווחה המסמלת ״הזדקנות מוצלחת". 2. יימצא קשר בין משתנים דמוגרפיים, בייחוד גיל ומגדר, לבין המשתנים השונים שבמודל הרווחה הסובייקטיבית. 3.יימצא קשר בין קבוצות המשתנים השונות שבמודל לבין שימוש באסטרטגיותSOC לניהול חיים ולנהיגה יחד. 4.יימצא קשר בין משתנים מכל הקבוצות שבמודל, כולל שימוש באסטרטגיותSOC לניהול חיים ולנהיגה, לבין תחושת הרווחה, כמדד להזדקנות מוצלחת.

**שיטות המחקר:** התקבלה רשימה של 8000 שמות מרחבי הארץ של נהגים שהופיעו ברשומות משרד הרישוי בשנת 2002, בני 70 ומעלה, מחציתם נשים. המשתתפים במחקר גויסו באמצעות פנייה טלפונית (עד חמישה ניסיונות התקשרות) ב-53 ישובים מרחבי הארץ. היה עליהם לעמוד בשני קריטריונים : 1. להיות דוברי עברית ; 2. לעבור בהצלחה מבחני מיני-מנטל טלפוני הכוללים 8 שאלות. כל מי שהסכים להתראיין בטלפון ועמד בקריטריונים הללו, נקבע עמו ראיון פנים אל פנים לאחר שהתקבלה הסכמתו להשתתף במחקר על אודות הרגלי נהיגה בזקנה מטעם אוניברסיטת בן גוריון. במדגם נכללו על 860 זקנים, נוהגים בהווה או שנהגו בעבר, אשר רואיינו פנים אל פנים (מתוך 1747 ניסיונות התקשרות, שהם 61.4% היענות מהמתאימים לראיון). עיבוד הנתונים נעשה בהתבסס על 632 מרואינים בלבד, אשר ענו באופן מלא על שאלון נוסח באלטס לנהיגה (SOC לנהיגה). עיבוד הנתונים נעשה אפוא בהתבסס על מדגם נוחות בלבד. השאלון פותח על בסיס תוצאות מחקר איכותני שנערך בקרב 10 נהגים בני 70 ומעלה, ועל סמך ספרות מחקרית עדכנית כולל שאלונים ממחקרים על נהגים בחו״ל ועבר מבחן מוקדם עם 30 נהגים בני 70 ומעלה.

**משתני המחקר:** משתנה תלוי- **מדד תחושת רווחה** המורכב משאלון בדבר שביעות רצון מהחיים בהיבטים שונים (Carmel & Bernstein, 2003; Cummins et al., 2003; Diener, 1993, 1997)), שאלה יחידה על אושר בהווה, מדד מוראל של פילדלפיה(Lawton,1992 ), שאלון הערכה עצמית (Rosenberg, 1965)), שאלון רצון לחיות (Carmel, 2002, 2011)), מדד דיכאון ( Yessavage GDS, 1998), ושאלון מצב רוח שלילי (Lubin, 1986). משתנים בלתי תלויים- משתנים סוציו-דמוגרפיים של גיל, מגדר, השכלה, מצב משפחתי, סוג יישוב, התנדבות ו/או עבודה. נבחנה התרומה של קבוצת משתנים זו להסבר המשתנים בכל אחת מקבוצות המשתנים שבמודל, כולל הרווחה הסובייקטיבית ;

מדד SOC כללי ולנהיגה (כוונות התנהגות), המורכב מתשובות נוסח באלטס לשאלון SOC כללי ושאלון SOC לנהיגה. התנהגויות נהיגה (התנהגויות בפועל)– נהיגה ותוקף רישיון נהיגה, בעלות על רכב והימנעות מנהיגה במצבי כביש הנתפסים כמסכנים ; משאבים פנימיים וחיצוניים – ביטחון בנהיגה, מסוגלות עצמית בנהיגה לפי בנדורה, גיל תחילת נהיגה (כמדד לוותק הנהיגה), מקצועיות בנהיגה (מרכב מסוג רישיון ועיסוק בנהיגה לפרנסה), תמיכה חברתית במקרה של צורך בהסעה, נגישות לתחבורה ציבורית והערכת מצב כלכלי ; משתני אבדן קשור זקנה – הערכת מצב בריאות, הערכת חושי ראייה ושמיעה, מדד קשיי ראייה בנהיגה במצבי הנתפסים כמסכנים, תחלואה, היסטוריה של תאונות דרכים ; משתני צרכים – אהבת הנהיגה, מדד שימוש במכונית, חשיבות המיוחסת לרישיון הנהיגה ולנהיגה במכונית, תלות ברכב בגלל מגבלה גופנית, צורך בעזרה ביציאה מהבית.

**תוצאות המחקר** : מצא כי שימוש באסטרטגיות SOC בסגנון באלטס והתנהגויות נהיגה קשורים בתחושת רווחה מוגברת לעומת בחירה באסטרטגיות הסתגלות אחרות. ואולם, נהיגה בפועל אינה תורמת ישירות לתחושת הרווחה, בניגוד להשערה המרכזית במחקר, אלא מתווכת לרווחה באמצעות בעלות על רכב, שהיא התנהגות מיצוי. מודל תחושת הרווחה שהתקבל מרגרסיות רב-משתניות על כל קבוצות המשתנים שבמחקר, מסביר 43.7% מתחושת הרווחה. במודל זה, לשימוש באסטרטגיות SOC כללי ולנהיגה יחד ולהתנהגויות נהיגה, יש תרומה של 2.1% בלבד להסבר הרווחה הסובייקטיבית.

המודל הסופי של הרווחה נבנה בשיטת משוואות מבניות (SEM) ומציג את המשתנים התורמים להסבר תחושת הרווחה ומבנה הקשרים ביניהם ומסביר 45% מהשונות בתחושת הרווחה. המשתנים שנמצאו תורמים ישירות להגברת תחושת הרווחה הסובייקטיבית לפי סדר יורד, הם : הערכת בריאות, רמת הכנסה, מסוגלות עצמית בנהיגה,SOC כללי ולנהיגה יחד, וכן בעלות על רכב. המשתנים שנמצאו מפחיתים ישירות מתחושת הרווחה, הם : צורך בעזרה ביציאה מהבית, השכלה (אחד משני המשתנים התורמים להסברSOC כללי ולנהיגה יחד), וכן קשיי ראייה במצבי כביש שונים. במודל זה, לאסטרטגיות הבחירה ולהתנהגות הבחירה של נהיגה בפועל אין כל תרומה להסבר השונות ברווחה הסובייקטיבית. התנהגות פיצוי של הימנעות מנהיגה במצבי כביש הנתפסים כמסכנים לא הוכללה במודל הסופי של תחושת רווחה, בשל אי-מציאת קשר סטטיסטי מובהק בינה לבין הרווחה ברגרסיות הרב-משתניות שקדמו לבניית המודל בשיטת SEM. כמו כן, בניגוד להשערות המחקר, במודל הרווחה הסופי לא נמצא הבדל בין גברים לנשים ולא בין קבוצות הגיל השונות של נהגים זקנים.

במודל הרווחה הסופי נמצאו תרומות של : SOC כללי ולנהיגה לנהיגה בפועל עם רישיון ולבעלות על רכב (ככל שציון SOC כללי ולנהיגה גבוה יותר, הסיכוי לנהיגה בפועל עם רישיון גדל וגם הסיכוי לבעלות על רכב גדל) ; רמת השכלה ל-SOC כללי ולנהיגה (ככל שההשכלה יותר גבוהה יהיו יותר בחירות בנוסח באלטס) ; צורך בעזרה ביציאה מהבית לנהיגה בפועל עם רישיון (ככל שיש יותר צורך בעזרה ביציאה מהבית הסיכוי לנהיגה בפועל עם רישיון קטן) ; הערכת בריאות לנהיגה בפעל עם רישיון (ככל שהערכת הבריאות גבוהה יותר, גדל הסיכוי לנהיגה בפועל עם רישיון) ; מסוגלות עצמית בנהיגה לנהיגה בפועל עם רישיון (ככל שמדד המסוגלות העצמית גבוה יותר, גדל הסכוי לנהיגה בפועל עם רישיון) ; מסוגלות עצמית בנהיגה ל-SOC כללי ולנהיגה (ככל שציון המסוגלות העצמית גבוה יותר, יש יותר סכוי לבחירות בנוסח באלטס).

**מסקנות** : המודל הסופי של תחושת רווחה מראה כי לאסטרטגיות SOC יש תרומה גם בתחום הנהיגה בזקנה, למרות העובדה שאסטרטגיות הבחירה ונהיגה בפועל ורישיון נהיגה אינם תורמים ישירות להסבר תחושת הרווחה בזקנה של הנהגים. אסטרטגיית הפיצוי של כוונות לשמירת הניידות באמצעים חלופיים לנהיגה עצמית במידה והרישיון ישלל, נמצאה תורמת חיובית לתחושת הרווחה. שמירת ניידות היא מטרת-העל של שימוש באסטרטגיות SOC, ונהיגה עצמית היא רק אחת הדרכים להשגת מטרת-על זו.

**נושא העבודה**: שיפור אותות דיבור בחדרים רועשים ומהדהדים בעזרת מערכי מיקרופונים כדוריים

**מאת**: יותם פלד

**מנחה**: פרופ' בועז רפאלי

**תקציר**:

רעש והדהוד בתוך חלל סגור פוגעים בצורה ניכרת במובנות אותות דיבור המוקלטים בסביבה זו. לכן, כאשר עובדים עם מערכות תקשורת שונות המיועדות לדיבור, בדרך כלל משתמשים באלגוריתמים להורדת רעש והדהוד.

בשנים האחרונות פותחו טכניקות רבות להורדת אפקט ההדהוד והפחתת רעש באותות דיבור, אך שיטות אלו לא נחלו הצלחה כאשר התנאים האקוסטיים קשים, כלומר בסביבה מהדהדת מאוד או כאשר עוצמת הרעש הייתה גבוהה ביחס לאות המבוקש. המשימה של קליטת דיבור מובן נשארה בעיה ללא פתרון מספק. נכון להיום, עיבוד אותות על ידי מערכי מיקרופונים נראה הפתרון המבטיח ביותר לבעיה זו בזכות המידע המרחבי שמתקבל על ידי קליטת האותות במיקומי המיקרופונים השונים, בנוסף למידע הזמני שניתן לקבל על ידי מיקרופון בודד.

עבודה זו מציגה פיתוח של מודל המאפשר חיזוי של תצורת מערך מיקרופונים כדורי המסוגל לשחזר אות דיבור מובן מתוך הקלטה בחדר מהדהד ורועש. תצורת המערך שהמודל חוזה, כוללת את גודל המערך ומספר המיקרופונים הנדרשים. בנוסף, המודל מאפשר לבחון כיצד פרמטרים שונים בתרחיש ההקלטה, כמו עוצמת הרעש וזמן ההדהוד בחדר, משפיעים על מובנות הדיבור. המודל מתבסס על פרמטר אובייקטיבי המכמת את מובנות הדיבור על בסיס פרמטרים אקוסטיים כגון עוצמת ההדהוד ורמת הרעש. חיזוי המערך הדרוש נעשה על ידי שימוש במודלים אקוסטיים המתארים את שדה הקול בחדר ושימוש במערך מיקרופונים כדורי המנחית את הרעש עד כמה שניתן תוך שמירה על חסינות הביצועים בטווח תדרים גדול (המאפיין אותות דיבור). על מנת לממש מערך זה קריטריון אופטימיזציה חדש הוגדר.

בנוסף, העבודה כוללת התאמה של אלגוריתמים קיימים למערכי מיקרופונים כדוריים על מנת להשתמש בתכונת הסימטריה התלת-ממדית ולנצל תכונה זו על מנת לקבל צורת אלומה שלא תלויה בזווית ההסתכלות של המערך, דבר זה מפשט ניתוח שדות תלת-ממדיים הקיימים בחללים סגורים. כאשר משתמשים במערך כדורי ניתן לבצע את עיבוד האותות במרחב ההרמוניות הכדוריות כיוון שמערך זה מאפשר את המעבר למרחב ההרמוניות הכדוריות בצורה פשוטה יחסית. לגלי הקול המתפשטים במרחב יש ייצוג נוח במרחב ההרמוניות הכדוריות, דבר הנותן מוטיבציה נוספת לעבודה עם מערכים כדוריים ומעלה את אפקטיביות עיבוד האותות.

רובד נוסף בעבודה מכיל פיתוח של שיטה חדשה לשיפור אותות דיבור המוקלטים בחללים סגורים על ידי הפחתת רעש וההדהוד בעזרת מערך מיקרופונים כדורי. השיטה המוצגת מתגברת על מגבלות של שיטות קיימות אודות לארכיטקטורה בה המערכת בנויה. המערכת מורכבת משני שלבים עוקבים. תחילה, משתמשים במערך הכדורי על מנת להפריד את ההחזרות של האות הרצוי בעזרת מסנן מרחבי שמתבסס על שיערוך כיווני הגעת הגלים בחדר. לאחר מכן, מסנן רב-ערוצי מסוג LCMV ממומש על מנת לקבל הורדה של הרעש חסר הקורלציה עם אות הרצוי. מסנן ה-LCMV משתמש בהחזרות שהופרדו בשלב הראשון כאותות הכניסה שלו. למעשה המסנן המרחבי מאפשר הורדת הדהוד בצורה מבוקרת בעוד מסנן ה-LCMV מוריד רעש לא קורלטיבי תוך שמירה על האות הרצוי ללא עיוות על-ידי הכנסת אילוץ מתאים. בניגוד לשיטות קיימות, השיטה המוצגת משיגה הפחתת הדהוד בעזרת שיערוך כיווני הגעת גלים ולא

בעזרת שיערוך התגובות להלם בין המקור למיקרופונים השונים, דבר המאפשר למערכת חסינות גבוהה יותר לאי-ודאות ושגיאות שיערוך. בנוסף, האילוץ שמאפשר קבלת האות הרצוי ללא עיוות מתבסס על שיערוך פונקציות תמסורת יחסיות בין ההחזרות השונות של האות ולא על שיערוך פונקציות תמסורת יחסיות בין האותות הנקלטים במיקרופונים כפי שמיושם בשיטות קיימות, דבר המשפר את יכולת השיטה המוצעת לקבל אות מוצא ללא עיוות.

העבודה מכילה סימולציות הבוחנות את המודל שפותח וכן את השיטה להורדת הרעש וההדהוד. תוצאות הסימולציה עבור המודל מציגות כיצד ניתן לחזות את תצורת המערך הנדרש לקבלת מובנות דיבור טובה עבור תנאים אקוסטיים שונים. התוצאות מושוות לתוצאות המחושבות בעזרת פרמטר מקובל לבחינת מובנות דיבור (STI). התוצאות מאומתות על ידי מדידות של השדה האקוסטי באולם הרצאות והשוואת מובנות הדיבור לזו שהתקבלה בסימולציה.

תוצאות הסימולציה עבור השיטה להורדת רעש והדהוד מציגות את ביצועי השיטה המוצעת תוך השוואה לשיטות קיימות. בחינת התוצאות מראה כי השיטה משיגה ביצועים טובים ביחס לשיטות שנבחנו. לצורך אימות תוצאות הסימולציה בוצע ניסוי מבוקר אשר אושש את התוצאות שהתקבלו בסימולציה.

מילות מפתח – מערכי מיקרופונים כדוריים, שיפור דיבור, דה-הדהוד, הפחתת רעש, אקוסטיקת חדרים.

**Subject**: Speech Enhancement in Noisy and Reverberant Enclosures Using Spherical Microphone Arrays

**By**: Yotam Peled

**Supervisor:** Prof. Boaz Rafaely

**Abstract**:

Speech signals recorded in real environments may be corrupted by ambient noise and reverberation. Therefore, noise reduction and dereverberation algorithms for speech enhancement are commonly employed in speech communication systems. Although microphone arrays are useful in reducing the effect of noise and reverberation, existing methods have limited success in significantly removing both reverberation and noise in real environments.

This work presents the development of a novel model that facilitates the prediction of the required size and number of microphones for a spherical microphone array that will enable the reproduction of intelligible speech from recorded signals in reverberant and noisy rooms. Furthermore, the presented model enables the examination of the influence of the various parameters in the recording scenario, such as noise level and reverberation time, on the speech intelligibility. The model is based on an objective metric that quantifies speech intelligibility by using the room's acoustics parameters, such as room volume and reverberation time, as well as the ambient background noise in the room. The model uses acoustic models of the sound field and employs a beamformer that is designed to reduce the ambient background noise while maintaining robust performance over a wide frequency range. To implement such a beamformer, a new optimization criterion is formulated.

In addition, the work includes the adaptation of existing beamforming techniques to spherical microphone arrays. Spherical microphone arrays have the advantage of complete 3D symmetry, leading to beampatterns that are invariant to steering or rotation. Furthermore, when employing the spherical microphone array, the spherical harmonics decomposition of the sound field is easily applied and exploited in the array signal processing. Therefore, existing techniques such as maximum directivity and maximum white-noise gain methods have been efficiently formulated for spherical microphone arrays.

This work also presents the development of a novel method for the speech enhancement of recorded signals in rooms. The method performs noise reduction and dereverberation using a spherical microphone array in a way that overcomes some of the limitations of existing

methods. The method uses a spherical microphone array to achieve plane-wave decomposition (PWD) of the sound field, based on direction-of-arrival (DOA) estimation of the desired signal and of its reflections in the room. A multi-channel linearly-constrained minimum-variance (LCMV) filter is introduced to achieve further noise reduction. The PWD beamformer achieves dereverberation, while the LCMV filter reduces the uncorrelated noise through the introduction of a controllable dereverberation constraint. In contrast to previous methods, the proposed method achieves dereverberation through the employment of DOA estimation, rather than room impulse response identification, and also achieves noise reduction with minimal signal cancellation through the employment of relative transfer function (RTF) estimation between the source reflections, rather than between the microphones.

The work concludes with a simulation and experimental studies, to examine the model and the proposed method.

Keywords - Spherical microphone arrays, Speech enhancement, Dereverberation, Noise reduction, Room acoustics.

# Many Voices: Reading the Prose of Shulamith Hareven

By: Yael Balaban

Advisors: Prof. Yitzhak Ben-Mordechai, Dr. Amir Banbaji

## Abstract

This study examines representations of sensory experiences and their significance in the prose of Shulamith Hareven. The study has two parallel and complementary goals: to present a theory of sensory representations in literature and the use of their analysis as an interpretative method, and to apply this analysis to interpret the prose of Shulamith Hareven.

Currently, sensory representations in literature have not been used systematically as an interpretative method. The theoretical section of the study gravitates around two main questions: How are sensory experiences represented in literary texts? How do sensory representations function in literature? By "sensory representation" I refer to any representation in words of a sensory experience including taste, smell, hearing, sight and the different senses of touch. The ways sensory representations are represented in literature are inspected drawing on Roman Ingarden's idea of "Schematized Aspects" in literature and more recent scheme theories. Sensory representations in literature embody a complex process where a subject mediates his or her sensations in words to other subjects, the readers. This process is part of literary representation – mimesis. Following T.W. Adorno, mimesis is understood in this study as a complex double process: both reading and writing are mimetic conducts. The corporeality embedded in sensory representations, especially when it is not representing sight, creates alienation and emotional arousal and enhances the experience. Sensory representations in literature are complex constructs made up of corporeal, cognitive, emotional and textual elements. They represent intimate physical sensory experiences and sometimes stimulate physical sensation in the reader; they elicit memories, feelings and associations with complex emotional significance, some universal and others culture-dependant; and they are represented in words. Walter Benjamin and Theodor Adorno emphasized the importance of mediation in creating the tensions without which there can be no aesthetic experience (*Erfahrung*). Through mediation experience becomes an aesthetic experience and becomes art.

Analysis of sensory representations involves a close reading of literary works and a detailed interpretation of specific representations. It can serve to analyze a variety of literary corpora. It is particularly well-suited to understanding the poetics of Shulamith Hareven, due to her way of couching radical ideas in a complex and subtle network of representations and poetic devices.

The hermeneutic section of this study offers, for the first time, a comprehensive interpretation of Hareven's prose, and reveals ideas that have not been noted elsewhere as they exceeded contemporary critics' horizon of expectations. Three research questions crystallize out of the analysis: What kind of subject emerges in Hareven's stories? What moral notions are expressed in the stories? What social world view is derived from the answers to these questions? The stories reveal complex subjects, fraught with inner contradictions that are impossible to fit into a stable category of identity, and a practical notion of morality that places the responsibility for and of the individual above all conventional norms or universal rules. Life after Auschwitz, the limits of sanity, sexual abuse and parental responsibility are some of the subjects that emerge time and again in the stories. The world view is one that rejects dichotomies, stereotypes and categorization, and presents tight constellations of tensions that cannot be resolved or harmonized. This world view obligates a deep, uncompromising commitment to individual life and can contain oppositions such as liberal humanism, faith, and myth with no reconciliation between them. Out of the same commitment Hareven bitterly criticizes the European Enlightenment, and presents Zionism not as a messianic idea but rather as an essential response to an urgent human need. The central tension in Hareven's work is that between death, anxiety and loss of sanity on one hand, and life with all its complexities on the other. Through the analysis of sensory representations and drawing on Adorno's aesthetic theory, the thematic and stylistic wealth of Hareven's works is revealed and their social significance can be construed. Politics lies within the poetics.

# קולות רבים: קריאה בסיפורת של שולמית הראבן

מגישה: יעל בלבן
מנחים: פרופ' יצחק בן מרדכי, ד"ר אמיר בנבג'י

**תקציר העבודה**

במחקר זה נבחנים ייצוגיהן של חוויות חושיות ומשמעויותיהם בסיפורת של שולמית הראבן. למחקר שתי מטרות מקבילות ומשלימות: הצעה להשתמש בניתוח ייצוגים חושיים בספרות ככלי פרשני, וקריאה פרשנית של הסיפורת של שולמית הראבן באמצעות ניתוח הייצוגים החושיים.

עד כה לא נעשה שימוש שיטתי בניתוח ייצוגים חושיים ככלי פרשני. חלקה התיאורטי של העבודה בא לענות על שתי שאלות עיקריות: כיצד מיוצגות חוויות חושיות בטקסט הספרותי? וכיצד פועלים הייצוגים החושיים בספרות? אני קוראת ייצוג חושי לכל ייצוג במילים של חוויה חושית: טעם, ריח, שמע, ראייה וחושי המגע השונים. אופן הייצוג של חוויות חושיות בספרות נבחן בעזרת מושג "האספקטים הסכמטיים" בספרות על פי רומן אינגרדן ותיאוריות סכמות מאוחרות יותר. בייצוג החושי בספרות מגולם תהליך מורכב שבו סובייקט מתווך באמצעות מילים את תחושותיו לסובייקטים אחרים, הקוראים. תהליך זה הוא חלק מהייצוג בספרות, המימזיס. המימזיס נתפס במחקר זה, בעקבות אדורנו, כתהליך מורכב וכפול: הן הכתיבה והן הקריאה הן התנהגויות מימטיות. הגופניות הגלומה בייצוג החושי, בעיקר כשאינו ייצוג של ראייה, יוצרת הזרה ועירור רגשי ומנכיחה את החוויה ביתר שאת. ייצוגים חושיים בספרות הם קונסטרוקטים המורכבים מרכיבים גופניים, קוגניטיביים, רגשיים וטקסטואליים. הם מייצגים חוויות חושיות, גופניות ואינטימיות, ולעתים אף מעוררים תחושות פיזיות בקורא; הם נושאים איתם רעיונות, אסוציאציות וזיכרונות בעלי מטענים רגשיים מורכבים, שחלקם אוניברסאליים וחלקם תלויי-תרבות; והם מיוצגים במילים כתובות. בעקבות אדורנו ובנימין אני טוענת שהתיווך במילים אינו מחליש אלא דווקא מאפשר את ההתנסות האסתטית ואת הזעזוע שעל היצירה לעורר. החוויה החיה הופכת לאמנות באמצעות התיווך.

ניתוח הייצוגים החושיים הוא שיטה מסוימת לקריאה צמודה של היצירות וניתוח פרטני של ייצוגים מסוימים. אמצעי זה עשוי לשמש לניתוח קורפוסים ספרותיים שונים ומגוונים, אך הוא מתאים במיוחד לפואטיקה של הראבן, בה רעיונות מורכבים, לעתים רדיקליים, מונכחים בסיפורים בעזרת בחירה מדויקת ומודעת של אופני ביטוי.

חלקה ההרמנויטי של העבודה מציע לראשונה פרשנות מקיפה לסיפורת של הראבן ומגלה משמעויות שהוחמצו על ידי המחקר הקיים, כיוון שחרגו מאופק-הציפיות של המבקרים. מתוך ניתוח הסיפורים התגבשו שלוש שאלות מחקר: איזה סובייקט עולה מסיפוריה של הראבן? מהי תפיסת המוסר המוצגת בסיפורים? ומהי השקפת העולם החברתית הנגזרת מהתשובות לשתי השאלות הראשונות? הקריאה בסיפורים חושפת סובייקטים מורכבים, קרועים בסתירות פנימיות, שלא ניתן להכילם תחת קטגוריות זהות יציבות, ותפיסת מוסר מעשית המציבה את האחריות כלפי היחיד מעל לכל נורמה הסכמית או כלל אוניברסלי. בין הנושאים השבים ומופיעים בסיפורים נמצאים החיים בצל הטראומה של השואה, גבולות השפיות, פגיעה מינית והאחריות לחייהם של ילדים. מתוך כך עולה השקפת עולם הדוחה קטגוריזציה, סטריאוטיפים וחלוקות

דיכוטומיות, מאמצת מחויבות בלתי-מפשרת לחיים אינדיבידואלים וחושפת קונסטלציה של מתחים בלתי ניתנים להכרעה. השקפה זו מסוגלת להכיל קטבים מנוגדים כהומניזם ליברלי, אמונה ומיתוס מבלי לפייס ביניהם ומתוך תביעה עיקשת לאחריות ולמחויבות קונקרטית. מתוך אותה מחויבות הראבן מותחת ביקורת חריפה על הנאורות האירופית, ומציגה את הציונות לא כתפיסה משיחית אלא כתשובה הכרחית לצורך אנושי דחוף. המתח המרכזי בסיפורת של הראבן הוא המתח בין מוות, חרדה ואובדן השפיות לבין החיים על כל מורכבותם. בעזרת ניתוח הייצוגים החושיים ובכלים השאובים מהגותו של אדורנו מתגלה עושרן התימאטי והסגנוני של יצירותיה של הראבן ומתפתח דיון במשמעויות החברתיות המורכבות העולות מהן: הפוליטיקה נמצאת בפואטיקה.

**Parenting and Stress in Mothers and Fathers of Children with Developmental Delay**

Submitted by: Yael Barak Levy

Advisers: Dr. Naama Atzaba Poria and Prof. Judy Aurbach

The determinant of parenting model (Belsky, 1984) suggests that parenting is influenced by three levels of risk: parent's personal factors, child characteristics and familial factors. Our study aimed to shed light on the correlates of parenting within families of children with developmental delay (DD) in comparison to families of typically developed (TD) children. We proposed a comprehensive conceptual model in which parental stress mediates the links between the parent, child and family risk factors and parental behavior. This study has also directed special attention to a particular stressor that weighs on parents of children with disabilities - the reaction to the child's diagnosis. The level of resolution with the diagnosis varies among parents and has been found to be indicative of the quality of parenting, attachment and parental stress. However, while research on maternal resolution is widespread, only a couple of studies have discussed paternal resolution. Moreover, this is the first study to examine parents' resolution with a child's diagnosis of DD. We initially determined the differences in resolution styles between mothers and fathers, and established various associations with demographic variables. Then we investigated the links between parental resolution, stress and parenting in different family risk circumstances.

**Sample and procedure:** Participants included 156 families with children aged 4-7. Research group included 75 two parent families of children with DD, whilst control group included 81 families of children with TD. Home visits were conducted where both parents completed questionnaires and were interviewed. Mother-child and father-child interactions were videotaped. Interviews and interactions were then coded using standardized coding systems.

**Results:** Structural equation modeling established that for mothers, the paths between the parental and child levels of risk to maternal parenting were fully mediated by maternal stress for both DD and TD groups. As for fathers, although risk factors were linked to paternal stress for all fathers, the mediation effect was only found in the families of TD children. Results also indicated that maternal stress is more strongly affected by the mother's personal distress while paternal stress is

significantly more influenced by the child's characteristics. The distal risks of the family factor were found to influence both maternal and paternal parenting directly, but only in families of children with DD.

As for the parents' reaction to the child's diagnosis, supporting the study's hypothesis, the majority of parents were found to be unresolved. Furthermore, both parents of children that were diagnosed at a later age and parents that were less educated tended to be unresolved, as did fathers of a lower socioeconomic status. Older age of both children and mothers were related to maternal lack of resolution. Also, whereas mothers were more prone to using an emotional coping style, fathers tended to use a cognitive coping style. Furthermore, family risk was found to moderate the association between maternal resolution state and the mother-child interaction. Mothers were also influenced by the paternal state of resolution and displayed a more positive interaction with their children when fathers were resolved. No moderating effect for family risk was found in regards to the father-child interaction. A moderating effect was also found for parental stress. When exposed to high family risk, both resolved and unresolved mothers displayed high levels of stress. However, in low family risk situations resolved mothers displayed significantly lower levels of parental stress, suggesting a "double buffer" effect. As for fathers, in families experiencing high familial risk, resolved fathers reported lower levels of parental stress compared to unresolved fathers, suggesting a "double risk" effect.

**Conclusions:** Results have found all three risk levels: parent, child and family risk factors to play a significant role in the parenting of children with DD, some directly and some via parental stress. It is therefore imperative to be mindful of both proximal and distal ecologies of children with DD and their parents as we attempt to assist them. This model can aid in the detection of difficulties within families of DD children, helping to determine risk factors that may be detrimental to child development. Our findings also point out the fact that fathers of children with DD are no less distressed than mothers. They are very much influenced by the different risk factors and have a hard time adjusting to their child's diagnosis as mothers do. However, fathers' and mothers' reactions and coping styles are distinct. Intervention programs and support groups will, therefore, be more fruitful if they better address the different needs of mothers and fathers. Specifically, for mothers emphasis should be given to their own personal distress, whilst for fathers the focus should lay on the child characteristics and behavior.

**<u>הורות ולחץ אצל אימהות ואבות לילדים עם עיכוב התפתחותי</u>**

מגישה: יעל ברק לוי
מנחות: דר' נעמה עצבה פוריה ופרופ' ג'ודי אורבך

מודל הדטרמיננטים של הורות של Belsky (1984) טוען כי הורות מושפעת על ידי שלוש רמות של סיכון: מאפיינים אישיים של ההורה, מאפייני הילד ומאפיינים משפחתיים הסובבים את הקשר של הילד עם ההורה. מטרת המחקר הנוכחי היא להאיר את המאפיינים הקשורים להורות בקרב משפחות של ילדים בעלי עיכוב התפתחותי בהשוואה למשפחות של ילדים בעלי התפתחות תקינה. אנו מציגים מודל קונספטואלי מקיף בו לחץ הורי משמש כמתווך של הקשרים שבין גורמי הסיכון של ההורה, הילד והמשפחה לבין ההתנהגות ההורית. מחקרים קודמים ביססו את הממצא כי גידול ילד בעל עיכוב התפתחותי כרוך בעליה ברמת הלחץ ההורי (Woolfson & Grant, 2005) ותמכו בכל הקשרים המוצעים במודל שלנו. למרות זאת, חקירה סיסטמתית של מודל המתאר את התהליך המלא, החל מגורמי הסיכון ועד להורות, עדיין לא נעשתה, במיוחד תוך שימת דגש הן על אבות והן על אימהות, כפי שנעשה כאן.

מחקרנו מפנה זרקור גם אל גורם סיכון ספציפי שמכביד על הורים לילדים בעלי צרכים מיוחדים – התגובה לאבחון הילד. ישנה שונות משמעותית בין הורים ברמת ההשלמה עם האבחון. השלמה זו נמצאה קשורה לאיכות ההורות, לרמות ההתקשרות בין ההורה לילד וללחץ ההורי. עם זאת, בעוד שקיים מחקר ענף על השלמה עם האבחון על ידי אימהות, רק כשני מחקרים עסקו עד כה בהשלמה עם האבחון על ידי אבות. יתרה מכך, מחקר זה הוא הראשון אשר עוסק בהשלמה עם האבחון על ידי הורים לילדים בעלי עיכוב התפתחותי. ראשית, ביררנו את ההבדלים בסגנון ההשלמה ההורית בין אבות לאימהות והבהרנו קשרים שונים עם משתנים דמוגרפיים. לאחר מכן חקרנו את הקשרים בין השלמה הורית, לחץ והורות ברמות שונות של סיכון משפחתי. מחקרים קודמים מצאו כי ישנו קשר בין השלמה הורית לבין לחץ הורי ואינטראקציית הורה-ילד (e.g. Feniger-Schaal & Oppenheim, 2013; Marvin & Pianta, 1996), אך ההשפעות של הסיכון המשפחתי וההשלמה ההורית על אינטראקציית הורה-ילד ועל הלחץ ההורי לא נבחנו עד כה.

**מדגם ומהלך המחקר:** הנבדקים כללו 156 משפחות לילדים בני 4-7. קבוצת המחקר כללה 75 משפחות לילדים בעלי עיכוב התפתחותי, עם שני הורים המתגוררים בבית, בעוד קבוצת הביקורת כללה 81 משפחות לילדים בעלי התפתחות תקינה. נערכו ביקורי בית, בהם מילאו שני ההורים שאלונים ורואיינו.

אינטראקציות אם-ילד ואב-ילד, במהלך 25 דקות של משחק חופשי, צולמו. הראיונות והאינטראקציות קודדו בעזרת מערכות קידוד מוכרות.

**תוצאות:** ניתוחי משוואות מבניות הראו כי עבור אימהות, גורמי הסיכון של ההורה והילד להתנהגות ההורית האימהית תווכו באופן מלא על ידי הלחץ האימהי, הן בקבוצת המחקר והן בקבוצת הביקורת. עבור אבות, אומנם גורמי הסיכון נמצאו קשורים ללחץ אבהי אצל כל האבות, אבל אפקט התיווך נמצא רק בקבוצת הביקורת. כמו כן, נמצא כי לחץ אימהי מושפע יותר מהמצוקה האישית של האימהות בעוד לחץ אבהי מושפע יותר ממאפייני הילד. נמצא קשר ישיר

בין גורמי הסיכון המשפחתיים לבין ההתנהגות ההורית של אימהות ושל אבות, אך רק במשפחות לילדים בעלי עיכוב התפתחותי.

לגבי התמודדות עם האבחון של הילד, כפי ששוער, מרבית ההורים נמצאו כחסרי השלמה עם האבחון. הורים של ילדים שאובחנו בגיל יותר מאוחר והורים פחות משכילים נטו יותר לחוסר השלמה וכך גם אבות שנמצאים במצב סוציואקונומי נמוך. גיל מבוגר יותר של הילדים וכן של האימהות נקשר גם הוא לחוסר השלמה. ניתוח מעמיק מצא כי בעוד אימהות נטו להשתמש בסגנון התמודדות רגשי, אבות נטו לסגנון התמודדות קוגניטיבי. נמצא כי סיכון משפחתי ממתן את הקשר בין מצב ההשלמה האימהי ואינטראקציית אם-ילד. אימהות הושפעו גם ממצב ההשלמה של האבות והראו אינטראקציה חיובית יותר כשהאבות היו בהשלמה. לא נמצא מיתון של גורם הסיכון המשפחתי בכל הנוגע לאינטראקציית אב-ילד. כמו כן, נמצא אפקט הממתן לחץ הורי. בחשיפה לסיכון משפחתי גבוה, אימהות בהשלמה כמו גם אימהות בחוסר השלמה הראו רמות לחץ גבוהות. לעומת זאת, ברמות סיכון משפחתי נמוכות אימהות בהשלמה דיווחו על רמות לחץ נמוכות באופן מובהק, דבר המרמז על אפקט של "הגנה כפולה". לגבי אבות, במשפחות שבהן הסיכון המשפחתי גבוה, אבות הנמצאים בחוסר השלמה דיווחו על רמות לחץ גבוהות משל אבות הנמצאים בהשלמה. כלומר, הציגו אפקט של "סיכון כפול".

**מסקנות:** התוצאות מצביעות על כך שכל שלוש רמות הסיכון: הורה, ילד ומשפחה, משחקות תפקיד משמעותי בהורות של ילדים בעלי עיכוב התפתחותי, חלקן באופן ישיר וחלקן דרך לחץ הורי. חיוני, אם כן, להיות מודעים לאקולוגיות הקרובות והרחוקות של ילדים בעלי עיכוב התפתחותי ושל הוריהם בבואנו לסייע להם. אנו מאמינות כי המודל המוצע כאן יכול לעזור בזיהוי קשיים בקרב משפחות של ילדים בעלי עיכוב התפתחותי, ובהגדרת גורמי סיכון העלולים להזיק להתפתחותו של הילד. ממצאינו מצביעים גם על העובדה כי אבות לילדים בעלי עיכוב התפתחותי אינם חווים לחץ הורי נמוך מאשר חוות האימהות. הם מושפעים מאוד מגורמי הסיכון השונים ומתקשים בהתמודדות עם קבלת האבחון של ילדם באותה מידה כמו האימהות. למרות זאת, התגובות ודרכי ההתמודדות של אבות ואימהות הם שונים. תוכניות התערבות וקבוצות תמיכה יצליחו יותר, אם כן, אם יתייחסו לצרכים השונים של אימהות ושל אבות. עבור האימהות, למשל, כדאי לשים דגש על תחושת המצוקה האישית שלהן, בעוד שעבור האבות רצוי להתמקד במאפייני הילד ובהתנהגותו.

# Cognitive Control in the Tactile Simon Task: The Unique Role of Tactile Spatial Information

**Yael Salzer**

**Advisors: Dr. Tal Oron-Gilad Prof. Avishai Henik**

The sense of touch is essential in leading a normal life. Although vision and audition were traditionally considered to be the primary senses, the desire to explore processing of information in the tactile modality, specifically with regard to the attentional system, has caught on. Since spatiality plays a major role in tactile awareness, a significant portion of the studies on attention revolved around spatial orienting of attention within the tactile modality and across modalities. The present study introduces a fundamental question – **what happens when one is required to ignore the spatiality of the tactile stimulation?** Hence, the goal of the current work was to explore cognitive control mechanisms involved in resolving tactile spatial stimulus-response conflicts. It was hypothesized that the strong nature of the spatiality of tactile stimulation may be reflected in the activation of cognitive control mechanisms.

In a novel tactile variation of the well-known Simon task, participants were instructed to respond with a corresponding right or left key to either one of two different tactile stimulations (pulsed or continuous vibrations) presented on their back, to the left or the right side of the spine. Two conditions were employed: congruent, when the vibration was felt on the same side as the required key to be pressed; and incongruent, when the vibration was felt on the opposite side of the required key to be pressed. The slowing of response times and reduction of accuracy in the incongruent compared to the congruent condition (i.e., Simon effect or congruency effect) were taken as indicative of the additional demands on cognitive control in the incongruent condition. Altogether nine experiments were conducted. Experiments 1 to 3 aimed to establish the novel tactile version of the Simon task, reveal the Simon effect components (facilitation and interference) by adding a neutral condition (vertical neutral, Experiment 2; center neutral, Experiments 3) and examine whether both control mechanisms, proactive and reactive, co-exist. As expected, Experiments 1, 2 and 3 established the tactile Simon task as a

control task for the tactile modality, as both a congruency effect and a sequential congruency effect (indicative of reactive control) were observed. Use of a vertical neutral enabled extracting the facilitation and interference components of the Simon effect. The dissociation between proactive and reactive control in Experiments 2 and 3 supported the model of two mechanisms of control. Distribution analysis over response time revealed that, in contrast to the visual Simon effect, the tactile Simon effect does not decay as response times became slower.

To improve the observations, Experiments 4 to 7 examined the dynamics of control by observing its relationship with the alerting network. These experiments aimed to enhance spatial information (and consequently, the spatial code generating an irrelevant response) by activation of the alerting network prior to the target (an auditory alerting cue, Experiment 4; tactile alerting cues, Experiments 5 and 6). This was expected to improve the observation of the dynamics of cognitive control in the tactile task. By way of comparison, the effect of the alerting network on a visual spatial conflict was examined as well (Experiment 7). These findings suggested that engagement of phasic alertness enhanced the spatial code and consequently, the congruency effect in the visual modality but not in the tactile modality. Phasic alertness did not improve the observation of the dynamics of cognitive control in the tactile task. Nevertheless, distribution analysis of accuracy revealed the reoccurrence of a congruency effect when response times were slow; distribution analysis of response time replicated the results of Experiments 1 and 2, in which the congruency effect did not decay. These findings led to the conclusion that cognitive control was unable to fully suppress the tactile spatial code. Consequently, it was proposed that the tactile spatial code is more persistent than the visual spatial code.

Lastly, it was hypothesized that if the spatial nature of the tactile modality is strong, then it is plausible that two processes—shifting tactile spatial attention and inhibiting the irrelevant spatial attribute of tactile stimulation—share the same control resources. Experiments 8 and 9 examined the relationship between cognitive control and volitional orienting of spatial attention. In Experiment 8, a predictive tactile orienting cue was applied prior to the tactile Simon target. As a reference for comparison, in Experiment 9 both the cue and target were visual. In Experiment 8, where both the cue and target were tactile, orienting modulated the congruency effect. In particular, the

incongruent condition, which has higher demands on cognitive control, was slowed down when the orienting cue was invalid. In Experiment 9, orienting did not modulate the congruency effect. The results of Experiment 8 supported the hypothesis that shifting attention away from an invalid tactile cue location employed the same control resources utilized by the subsequent Simon task.

This work has methodological implications on the research of tactile modality and attention. By applying a novel version of the tactile Simon task, it laid the foundations required to examine three attentional networks—alerting, orienting and cognitive control—and how they interact within the tactile modality. Moreover, the findings of this work have theoretical importance for researchers and developers of tactile displays. It is recommended that the spatial attribute of any tactile device should accord with the direction of the desirable operation. To summarize, the study examined cognitive control involved in the resolution of tactile spatial stimulus-response conflict and found that, relative to processing of visual stimulations, more cognitive control resources are demanded to overcome the spatial attribute of tactile stimulation.

# בקרה קוגניטיבית במטלת סיימון חישתי ותפקידו הייחודי של מידע מרחבי בחוש המגע

**יעל זלצר**

**מנחים: ד"ר טל אורון גלעד פרופ' אבישי הניק**

## תקציר

קיומו של חוש המגע (חישה) הכרחי לשם ניהול אורח חיים תקין. על אף שבאופן מסורתי חוש הראיה וחוש השמיעה נחשבים לחושים העקריים, מנגנוני עיבוד מידע המועבר במגע, ובפרט מנגנוני קשב, נחקרים אף הם. מרחביות משחקת תפקיד חשוב במודעות לחוש המגע. משום כך, חלק נכבד ממחקרי הקשב סובבים סביב הפניית קשב מרחבי בחוש המגע והפניית קשב מרחבי בין החושים. המחקר הנוכחי מציג שאלה עקרונית – **מה מתרחש כאשר עולה הדרישה להתעלם מהמרכיב המרחבי של גירוי המועבר בחוש המגע?** מטרתה של עבודת מחקר זו הינה לחקור את מנגנון הבקרה הקוגניטיבית המעורב בפתרון קונפליקט בין ההיבט המרחבי של הגירוי חישתי לבין ההיבט המרחבי של התגובה. בפרט, אנו משערים שאופיה החזק של מרחביות גירויי המגע יבוא לידי ביטוי בפעילות של הבקרה הקוגניטיבית.

בגירסה חישתית מחודשת ומקורית של מטלת סיימון (המוכרת בספרות בחוש הראיה והשמיעה) נבדקים התבקשו להגיב בלחיצה על מקש ימני או שמלי כתגובה לאחד משני סוגי גירויי מגע (רטט רציף או רטט מקוטע) אשר הושמו על גבם, מימין או משמאל לעמוד השדרה. כפועל יוצא התקבלו שני תנאים בניסוי: תואם, כאשר הרטט הורגש באותו הצד כמו המקש שעל הנבדק ללחוץ. לא-תואם, כאשר הרטט הורגש בצד הנגדי למקש שעל הנבדק ללחוץ. ההאטה בזמן תגובה וירידה ברמת הדיוק בתנאי הלא-תואם ביחס לתנאי התואם (כלומר, אפקט סיימון או אפקט תואמות) מתקבלים כעדות לדרישה מוגברת מהבקרה הקוגניטיבית בתנאי הלא-תואם. בסך הכל נערכו תשעה ניסויים. מטרתם של ניסויים 1 עד 3 היתה לבסס את הגירסא המקורית של מטלת סימון החישתית כמטלת בקרה, לחשוף את רכיבי אפקט סיימון (זירוז והפרעה) על ידי הוספת תנאי נייטרלי (תנאי נייטרלי אנכי – ניסוי 2, תנאי ניירטלי מרכזי – ניסוי 3), ולבחון האם שני מנגנוני בקרה, בקרה יזומה (proactive control) ובקרה מגיבה (reactive control), מתקיימים יחדיו. כמצופה, ניסויים 1, 2 ו 3 איפשרו לבסס את מטלת סיימון החישתית כמטלת בקרה בחוש המגע, נצפו אפקט תואמות ואפקט תואמות רצפים (המעיד על מגנון בקרה מגיבה). בעזרת גירוי נייטרלי אנכי זוהו מרכיבי אפקט סיימון: זירוז והפרעה. ניסויים 2 ו 3 איפשרו להפריד ולהבחין בין מנגנון בקרה מגיבה ומנגנון בקרה יזומה, ובכך לתמוך במודל הטוען לשני מנגנוני הבקרה. מניתוח פיזור של זמני תגובה (distribution analysis) נמצא, שבשונה ממטלת סיימון חזותית, אפקט סיימון החישתי אינו דועך כשזמני התגובה איטיים.

בניסויים 4 עד 7 נבחן תהליך התפתחות פעילות הבקרה תוך התבוננות על קשר שבין בקרה למנגנון העוררות. מטרתם של ניסויים 4 עד 7 היתה להעצים את המידע המרחבי (כפועל יוצא של הקוד-המרחבי אשר מפעיל תגובה לא רצונית) על ידי הפעלה של מנגנון העוררות לפני הופעת המטרה (רמז עוררות בחוש השמיעה – ניסוי 4, רמזי עוררות בחוש המגע – ניסויים 5 ו-6). ציפינו כי הפעלת מגנון העוררות ישפר את היכולת לבחון, בעזרת

ניתוח פיזור זמני תגובה, את תהליך ההתפתחות של מגנון הבקרה במטלה החישתית. לשם השוואה בחנו את ההשפעה של מגנון העוררות על קונפליקט חזותי-מרחבי (ניסוי 7). עוררות רגעית (phasic alertness) גבוהה העצימה את הקוד המרחבי וכפועל יוצא הגדילה את אפקט התומאות כאשר המטרה היתה חזותית, אך לא כאשר היתה חישתית. משמעות הדבר, שעוררות רגעית לא שיפרה את היכולת לבחון את תהליך ההתפתחות של מגנון הבקרה במטלה החישתית. עם זאת, ניתוח פיזור של דיוק התגובה הציג הופעה חוזרת של אפקט התואמות בזמני תגובה איטיים (לאחר העלמותו בזמני תגובה בינוניים). ניתוח פיזור של זמני תגובה שיחזר את תוצאות ניסויים 1 ו 2, בהם אפקט התואמות לא דעך בזמני תגובה ארוכים. תוצאות אלו מובילות למסקנה שמנגון הבקרה הקוגניטית אינו מסוגל לדכא באופן מלא את הקוד-המרחבי החישתי. בכפועל יוצא ניתן להניח שהקוד-המרחבי החישתי הינו יותר עקבי ויציב מהקוד-המרחבי בחוש הראיה.

לבסוף, הנחנו שאם טבעו המרחבי של חוש המגע חזק, אזי ניתן להניח ששני התהליכים, הפניית קשב מרחבית בחוש המגע ודיכוי המרחביות של גירוי חישתי, חולקים אותם משאבי בקרה. ניסויים 8 ו 9 בחנו את הקשר בין בקרה קוגניטיבית והפנייה רצונית של קשב מרחבי. בניסוי 8 רמז מרחבי מנבא חישתי ניתן לפני מטרת סיימון חישתי. לשם השוואה, בניסוי 9 הן הרמז המרחבי והן המטרה היו חזותיים. בניסוי 8, כאשר הן הרמז המרחבי והן המטרה היו חישתיים, ההפניה המרחבית השפיעה על אפקט התואמות. בפרט, בתנאי הלא-תואם בו נדרשת פעילות של בקרה קוגנטיבית, נרשמה האטה כאשר הרמז המרחבי היה לא-תקף. בניסוי 9, כאשר הן הרמז והן המטרה היו חזותיים, ההפנייה המרחבית לא השפיעה על אפקט התואמות. תוצאות הניסויים תומכות בהשערה שהרחקת הקשב מרמז מרחבי חישתי לא-תקף גוזלת מאותם משאבי בקרה הנדרשים במטלת סיימון החישתי.

לעבודה זו השלכות מתודולוגית על מחקרי קשב וחוש המגע. השימוש בגרסא חישתית מחודשת של מטלת סיימון הניח את היסודות הנדרשים לבחון את שלושת המנגנונים הקשביים—עוררות, הפנייה קשבית ובקרה קוגניבית—והאופן שבו הם פועלים זה על זה בחוש המגע. בנוסף, הממצאים של עבודה זו בעלי חשיבות תאורטית עבור חוקרים ומפתחים של ממשקי מגע. ככלל, על התכונות המרחביות של ממשק מגע להיות תואמות לכיווניות של דפוס הפעולה הנדרש מהמשתמש. לסיכום, עבודת מחקר זו בחנה את מנגנון הבקרה הקוגניטיבית המעורב בפתרון קונפליט גירוי-תגובה מרחבי בחוש המגע, ומצאה שכאשר עולה הדרישה להתעלם או לגבור על המרכיב המרחבי של גירוי המועבר בחוש המגע, אזי נדרשים משאבי בקרה, יותר מאשר בעת עיבוד גירוי בחוש הראיה.

# Peptide Modified Nanopores for Biosensing Applications

## Abstract

The use of single nanopores as biomolecule sensing elements has gained a lot of interest in recent years. In such biosensors, the change in ionic current when the analyte of interest, i.e. protein, nucleic acids or small molecules, translocates through the nanopore is monitored, providing both quantitative and qualitative analytical information. The magnitude and duration of the current change are a signature related to the size and surface characteristics of the analyte. The applied electrical field drives both the flow of electrolyte ion and the analyte translocation via a combined process of electrophoresis and electroosmosis processes. The membrane's material is an important factor for determining the resulting shape and surface properties of the nanopore that are extremely important for the sensing process. Thus, there is a constant quest for novel fabrication techniques allowing the formation of solid-state nanopores, tunable in both size and material properties, for various biosensing applications.

The overall goal of my research was to design a nanopore based biosensor in aim to detect organophosphate molecules using immobilized peptides. The strategy relies on developing a novel fabrication technique using focused electron beam induced etching (FEBIE) and its application to different Si based membranes. Thereafter, the 3-dimensional (3D) shape and surface chemistry were comprehensively characterized, and an electrical model of the conductance within the pore was developed, including both electrophoresis and electroosmosis currents. The latter allowed further reconstruction of the pore 3D shape according to electrical measurements. Finally, peptides were designed in order to react with organophosphate molecules. We hypothesized that the unique combination of such peptides tethered on the nanopore surface will allow a sensitive and selective detection of paraoxon, a model organophosphate. In this research, I present a detailed study, from the basic fabrication and characterization of the nanopore to an advanced sensing application.

A novel method for the fabrication of nanopores using focused electron beam induced etching (FEBIE) was developed. In this technique, pores were etched by a

cyclic process of reducing silicon nitride or oxide membrane to elementary silicon followed by spontaneous etching of the Si by $XeF_2$. Nanopores were drilled with high precision with diameters in the range of 10–200 nm, depending on electron exposure time and acceleration voltage, and $XeF_2$ pressure. The 3D shape of the nanopore was shown to depend on the type of membrane used. Forming nanopores in both $Si_3N_4$ and $SiO_2/Si/SiO_2$ multilayer membranes resulted in funnel-like shape nanopores. However, in the latter case cylindrical shape can be obtained, depending on the additional exposure time to $XeF_2$. This method facilitates the formation of high aspect-ratio structures in rather thick membranes, for which more traditional nanopore drilling methods, e.g. by transmission electron microscope (TEM) fails. Additionally, due to the chemical nature of the method, the chemical structure of the nanopore rims is identical to that of the bulk material. This single step process allows fabrication using the available scanning electron microscope (SEM) set-up. In addition, FEBIE methodology enables fast integration with silicon technology, making the suggested devices especially suited for lab-on-chip applications.

The next step was to develop a model taking into account different factors governing the conductance of the nanopore. This was demonstrated for nanopores, with diameters of 10–25 nm, drilled using a 300 kV electron beam of a scanning transmission electron microscope (S/TEM). Numerical modeling of the nanopore's conductance as function of the solution’s ionic strength showed that the conductance behavior depends on the 3D shape of the pore, and includes both electrophoresis in the bulk solution and electroosmosis in the electrical double layer. Furthermore, using this dependence, a methodology to extract the 3D shape of the nanopores from the dependence of the ionic conductance of nanopores on the ionic strength of the electrolyte used in the experiments was developed. Such analysis eliminates the need for elaborated and expensive electron microscope analysis. The suggested methodology can be used to monitor changes in the nanopore shape after manufacture and during electrical characterizations with high precision. Deciphering such changes in the shape of the nanopore during experiments is important for biosensing since these changes can affect the biosensor performance.

My next goal was to develop a biosensor based on a new paradigm, in which the nanopore is functionalized with a peptide receptor, for detection of small molecules. This novel approach for detecting organophosphate was demonstrated in

this work. A peptide receptor for detection of paraoxon, a selected organophosphate molecule, was designed *de-novo* inspired by the catalytic triad of Acetylcholine esterase, which is an enzyme naturally irreversibly inhibited by organophosphates. Three amino acids (Glu, His and Ser) of the catalytic triad were implemented in a β-sheet forming peptide, in different combinations. Peptide - paraoxon interactions were investigated first in solution phase, using infra-red spectroscopy (IR) and circular dichroism (CD), and then on Au and $Si_3N_4$ surfaces, which are more relevant and applicable for the biosensor application, using ellipsometry, contact angle and polarization-modulation IR reflection-absorption spectroscopy (PM-IRRAS) techniques. The ability of the designed peptide to react with paraoxon molecules was dependent on the arrangement of the catalytic triad. In particular, the proximity between the Glu and Ser amino acids, which are responsible for the electrostatic interactions with the paraoxon and nucleophile attack, respectively, was found to be an important factor. Furthermore, it was found that these interactions dramatically increase β-content of the peptides.

Finally, the designed peptides were tethered on nanopores using conventional surface modification techniques and a biosensor was constructed and used for the detection of paraoxon molecules. Translocations of paraoxon through the modified nanopore led to two types of events in the transient current. The first was rapid (3.07±0.29 msec) but with a marked increase of the current (1.34±0.03% of the baseline), and the second was more prolonged (1280±637 msec) and with less effect on the current (0.004±0.0002% of the baseline). Accordingly, each population reflected different interactions between the paraoxon and the peptide. The detection was susceptible to concentration, with event frequency decreasing with dilution, as demonstrated down to 30 μM of paraoxon. Assay sensitivity could be higher; however this was not examined in this work. No current changes were observed when using untreated nanopores or nanopores decorated with randomly designed peptides, proving assay selectivity. This novel sensing paradigm that uses a simple and efficient engineered peptide receptor for paraoxon, demonstrating for the first time detection of small analytes in large nanopores, could be used for rapid and sensitive point-of-care diagnostics.

As a multidisciplinary research, the results of this thesis have relevance to different fields. First, a novel methodology for nanopore fabrication was developed

and implemented in various materials. This could further be in use for varied applications because of the ability to control the size and shape of the pore by the process parameters. Secondly, the ability to decipher shape parameters by simple ionic measurements would allow monitoring the pore during experiments and characterizing it *ex-situ* to the TEM. Last, using peptides tethered to the nanopore can serve as a versatile and generic platform for detection of small analytes in solid-state nanopores by designing the peptide-receptor for the analyte of interest.

---

**Keywords**

Nanometric pore (nanopore), Coulter counting, Resistive-pulse sensing, biosensor, conductance, nano-fabrication, focused electron beam (FEB), focused electron beam induced etching (FEBIE), TEM, self-assembled monolayer, β-sheet peptides, single molecule detection, paraoxon

# ננו-חורים מעוטרי פפטידים לאפליקציות ביו-סנסורים

## תקציר


השימוש בחור ננומטרי (nanopore) בודד כאלמנט לזיהוי (ביוסנסור) ביו-מולקולות קיבל תשומת לב רבה בשנים האחרונות. בביוסנסורים אלו, שינוי בזרם היוני כשמולקולת אנליט, למשל: חלבון, חומצות גרעין או מולקולות קטנות, עוברות טרנסלוקציה דרך ה-nanopore מנוטר, ומספק אינפורמציה אנליטית איכותית וכמותית. עוצמת ומשך השינוי בזרם הם חתימה הקשורה לגודל ותכונות פני השטח של מולקולת האנליט. השדה החשמלי המסופק מניע זרם של יונים אלקטרוליטים וטרנסלוקציה של האנליט ע״י תהליך משלב אלקטרופורזיס ואלקטרואוסמוזיס. החומר ממנו עשוייה הממברנה הוא פקטור חשוב בקביעת הצורה ותכונות פני השטח המתקבלות ל- nanopore, והן משפיעות על תהליך הסנסינג. לכן, יש חיפוש מתמיד אחר שיטות פבריקציה חדשניות שיאפשרו יצירת nanopores בממברנות אנאורגניות.

המטרה הכללית של המחקר שלי היתה תכנון ביוסנסור מבוסס nanopore בכדי לזהות מולקולות אורגאנופוספאט ע״י פפטידים מקובעים. האסטרטגיה נשענת על פיתוח שיטות פבריקציה ייחודיות ע״י איכול מושרה קרן אלקטרונים מפוקסת (focused electron beam-induced etching (FEBIE) ושימוש בשיטהה למבברנות מבוססות סיליקון שונות. לאחר מכן, הצורה התלת מימדית וכימיית פני השטח של ה-nanopores אופיינו, ומודל חשמלי למוליכות ב-nanopores פותח. המודל כולל זרם אלקטרופורטי וזרם אלקטרואוסמוזיס. כמו כן, המודל אפשר שחזור של הצורה התלת מימדית ל-nanopores ע״י מדידות חשמליות. לבסוף, פפטידים תוכננו במטרה להגיב עם מולקולות אורגאנופוספאט. ההיפותזה היתה שהשילוב הייחודי של קיבוע פפטידים אלו על פני שטח nanopores יאפשר זיהוי רגיש וסלקטיבי לפאראוקסון, מודל לאורגאנופוספאט. בעבודה זו אני מציגה מחקר מפורט, מפבריקציה ואפיון בסיסיים של nanopores עד לאפליציית סנסינג מתקדמת.

שיטה חדשנית ליצירת nanopores ע״י focused electron beam induced etching (FEBIE) פותחה. בשיטה זו, nanopores אוכלו ע״י תהליך מחזורי של חיזור סיליקון ניטריד או אוקסיד לסיליקון אלמנטרי ולאחר מכן איכול ספונטני של הסיליקון ע״י $XeF_2$. ה-nanopores יוצרו בדיוק גבוה עם קטרים בטווח של 10-200 nm, כתלות בזמן החשיפה ומתח ההאצה לאלקטרונים והלחץ של $XeF_2$. הצורה התלת מימדית של ה-nanopores הוכחה כתלוייה בסוג הממברנה בה נקדחו. יצירת nanopores בסיליקון ניטריד או במבברנות רב-שכבתיות של $SiO_2/Si/SiO_2$ הובילה ליצירת nanopores דמויי משפך. לעומת זאת, nanopores בממברנות

הרב-שכבתיות נוצרו גם בצורת צילינדר, כתלות בזמן חשיפה נוסף ל-$XeF_2$. השיטה הזו מאפשרת יצירת מבנים בעלי aspect-ratio גבוה בממברנות יחסית עבות, בהם שיטות מסורתיות לקידוח nanopores, למשל ע"י מיקרוסקופ אלקטרונים חודר (TEM) נכשלות. בנוסף לכך, עקב האופי הכימי לתהליך, ההרכב הכימי על פני שטח ה-nanopores הוא כמו של החומר בצובר. תהליך חד שלבי זה מאפשר פבריקציית nanopores ע"י מיקרוסקופ אלקטרונים סורק (SEM) שהינו זמין יותר. יתר על כן, מתודולוגיית ה-FEBIE מאפשרת אינטגרציה מהירה עם טכנולוגית הסיליקון, ומאפשרת שילוב המבנים באפלייציות lab-on-a-chip.

הצעד הבא היה לפתח מודל שלוקח בחשבון פקטורים שונים המשפיעים על המוליכות ב-nanopores. המודל הודגם ל-nanopores בעלי קוטר בטווח של 10-25 nm, שנקדחו ע"י קרן אלקטרונים באנרגייה של 300 kV ממקור אלקטרונים סורק של TEM (S/TEM). מודל נומרי למוליכות ב-nanopores כפונקציה של חוזק יוני הראה כי המוליכות תלוייה בצורה התלת-מימדית של ה-nanopores וכוללת אלקטרופורזיס בזרם הצובר ואלקטרואוסמוזיס בשכבה החשמלית הכפולה. בנוסף, ע"י תלות זו, התאפשרה מציאת הצורה התלת מימדית של ה-nanopores לפי מוליכות יונית בחוזק יוני משתנה של אלקטרוליטים כפי שנמדד ניסויית. אנליזה כזו מונעת את הצורך בעבודת מיקרוסקופיה מאומצת ויקרה. השיטה המוצעת יכולה להיות מנוצלת לניטור שינויים בצורת ה-nanopores אחרי הייצור ובמשך המדידות החשמליות, תוך דיוק גבוה. למידת שינויים אלו בצורת ה-nanopores חשובה לאפליציות ביוסנסינג שכן השינויים משפיעי על ביצועי הסנסור.

המטרה הבאה היתה לפתח ביוסנסור מבוסס פרדיגמה חדשנית, בה ה-nanopores מקבל פונקציה ע"י קישור רצפטור פפטידי לזיהוי מולקולות קטנות. שיטה חלוצית זו לזיהוי מולקולות אורגאנופוספאט הודגמה בעבודה זו. רצפטור פפטידי לזיהוי פאראוקסון, מולקולת אורגאנופוספאט, תוכנן בהשראת השלשה הקטליטית של האנזים אצטיל-כולין אסטראז, שהינו אנזים שמעוכב טבעית באופן לא הפיך ע"י אורגאנופוספאטים. שלושה חומצות אמיניות (Glu, His ו-Ser) המהוות את השלשה הקטליטית הושתלו ברצף פפטיד יוצר β-sheet בקומבינציות שונות. אינטרקציות פפטיד-פאראוקסון נחקרו תחילה בפאזה נוזלית ע"י ספקטרוסקופיית IR ו-circular dichroism (CD), ולאחר מכן על משטחי זהב וסיליקון ניטריד, שהם יותר רלוונטים וישימים לאפליקציית ביוסנסורים, ע"י אליפסומטרייה, מדידת זוית ההרטבה ו-polarization modulation IR reflection-absorption spectroscopy (PM-IRRAS). היכולת של הפפטיד שתוכנן להגיב עם מולקולות הפאראוקסון נמצאה תלוייה בסדר השלשה הקטליטית. בפרט, הקרבה בין Glu ו-Ser, האחראיות לאינטראקציות עם פאראוקסון והתקפה נוקלאופילית, בהתאמה, נמצאה כפקטור חשוב. בנוסף, נמצא כי אינטראקציות אלו מעלות דרמטית את תכולת ה-β של הפפטידים.

לבסוף, הפפטידים שתוכננו קובעו על nanopores ע״י שיטות קונבנציונליות של מודיפיקצייה כימית וביוסנסור לזיהוי מולקולות פאראוקסון תוכנן. טרנסלוקציות של פאראוקסון דרך ה-nanopores שעברו מודיפיקצייה הראו שני סוגי אירועי שינוי זרם זמני. הראשון, מהיר (3.07±0.29 msec) אך עם עליית זרם משמעותית (1.34±0.03% מזרם הבסיס), והשני ממושך יותר (1280±637 msec) ועם אפקט מופחת על הזרם (0.004±0.0002% מזרם הבסיס). בהתאם לכך, כל אוכלוסיית אירועים שיקפה אינטראקציות שונות בין הפפטיד והפאראוקסון. הזיהוי היה רגיש לריכוז, כפי שהודגם ע״י ירידת תדירות אירועים עם המיהול, עד לסף של 30 μM פאראוקסון. רגישות הביוסנסור יכולה להיות טובה יותר, אך זה מעבר למטרות עבודה זו. שינויי זרם לא נצפו בשימוש ב-nanopores לא מטופלים או מצופים בפפטיד רנדומלי, דבר המדגים את סלקטיביות השיטה. פלטפורמת הזיהוי החדשנית, המנצלת הנדסת רצפטור פפטידי פשוטה ויעילה, מדגימה לראשונה זיהוי של אנליטים קטנים ב-nanopores גדולים, יכולה להיות מנוצלת לדיאנוסטיקה מהירה ורגישה.

כמחקר מולטידיסיפלינארי, תוצאות תזה זו בעלות רלוונטיות לתחומים שונים. ראשית, השיטה החדשנית לפבריקציית nanopores שפותחה והודגמה לחומרים שונים. השיטה יכולה להיות בשימוש לאפליקציות שונות בזכות יכולת השליטה בגודל ובצורה של ה-nanopores ע״י שליטה בפרמטרים השונים של התהליך. שנית, היכולת לפענח פרמטרים של צורה ע״י מדידות יוניות פשוטות תאפשר ניטור ל-nanopores תוך כדי ניסויים ותאפשר אפיון מחוץ ל-TEM. לבסוף, ע״י שימוש בפפטידים מקובעים על nanopores ניתן ליצור פלטפורמת זיהוי מגוונת וגנרית לזיהוי מולקולות קטנות ב-nanopores בממברנות אנאורגניות ע״י תכנון הרצפטור הפפטידי לאנליט הרצוי.

**מילות מפתח**

Nanometric pore (nanopore), Coulter counting, Resistive-pulse sensing, biosensor, conductance, Nano-fabrication, focused electron beam (FEB), focused electron beam induced etching (FEBIE), TEM, self-assembled monolayer, β-sheet peptides, single molecule detection, paraoxon

**Subject of Thesis**: The Contribution of Martha C. Nussbaum and Plato to the Discussion of Education in Culturally Heterogeneous Societies

**Author:** Yael Krimerman-Naveh

**Supervisor:** Prof. Haim Marantz

**Abstract**

My thesis is devoted to the discussion on education in culturally heterogeneous societies. It is based on the assumptions that education is connected to moral cultivation and that a moral stand is reflected in an attitude of responsibility to the well-being of others. My claim is that education is required to help pupils to see themselves as responsible to the well-being of their fellowmen as well as to cultivating the skills they will need to successfully realize that stand. What I examined was how cultural heterogeneity affects these kinds of educational efforts.

In my first chapter I make some clarifications about the concepts "education" and "culture" and, based on Roger Scruton's distinction between three concepts of "culture": "shared /common culture", "high culture" and "popular culture", I identify the different ways education can be connected to culture. I emphasize that what interests me are the challenges that the variety of "common cultures" in society pose to the cultivation of a moral stand as well as this variety's implications for education.

In my second chapter I critically examine some influential philosophical views about education in cultural heterogeneous societies. I claim that acting according to some of them will not help learners to refine skills that they need to recognize the suffering of other human beings when this suffering is tied to a different cultural heritage. Most views fail to stress the importance of the cultivation of dialogical skills that are needed to refine the understanding to the suffering of other human beings. I call attention to the gap between having moral knowledge and acting in the light of it .While most of the stands attach importance to the cultivation of pupils' moral knowledge, only few deal with the idea that education should also nurture moral motivation. Amongst the stands that emphasize the need to nurture the learners' motivation to act in the light of their moral knowledge, there are stands that support education for toleration. I claim that education for toleration is not enough as toleration only demands abstention from acting in a way that harms others. However, there are incidents in which the fulfillment of the responsibility to the well-being of others requires the adoption of an active stand.

In the third chapter I present the educational view of Martha C. Nussbaum. She associates moral cultivation with the cultivation of emotions because she sees the emotions as the incentive of action. Compassion, she claims, is an emotion that motivates action for the good of others. For that reason, she stresses the importance of education that cultivates compassion. She claims that certain judgments are connected to compassion and when individuals get these judgments wrong, their mistaken judgments usually hinder the rise of

compassion in them. She encourages the kind of education that she believes will help pupils to make correct judgments. In addition, as she thinks that a sympathetic point of view to fellowmen encourages compassion, she stresses the importance of an education that encouragers learners' to cultivate that point of view. I claim that human beings tend to see what they understand as views of suffering as a cry for help, that is, to say, as an invitation to cooperate and that toddlers do not lack and so do not need to acquire a point of view that encourages cooperation with a needing fellowmen. I also claim that the learners' acknowledgment of the contribution of others prosperity to his own prosperity is not necessary to his readiness to help others in need. Human beings will be ready to aid others in distress as long as they do not see themselves as helpless and as long as they do not see the prosperity of the other as an obstacle to their own well-being and prosperity. I claim that the point of view from which the learner sees the other as a danger and that challenges the learners' readiness to adopt a moral stance, is a consequence of the erosion of the natural point of view through which the learner sees the others in a sympathetic light. The cultivation of skills that are required for the successful realization of the judgments that Nussbaum attaches to compassion are, I argue, insufficient to encourage learners to recover a sympathetic point of view after they learned to see their fellowmen as obstacles to their own well-being and prosperity.

In the fourth chapter I introduce the educational view adumbrated in Plato's *Laws*. The speakers in this dialogue draw up a constitution for a new polis that in the beginning its society is going to be culturally heterogeneous. The laws they propose in the realm of education reveal some insights that can promote the discussion about educational efforts that can help learners to preserve and even cultivate their sympathetic point of view. The central speaker claims that the unordered movement that is natural to toddlers might erode the trust others have in them. He defends a type of education that encourages learners to adopt an ordered and predictable style of action. This style of action minimizes the erosion of the sympathetic point of view. Furthermore, I argue that the education he proposes encourages learners to acquire a kind of joy that is social and so encourage the adoption of a point of view whereby the learner sees the prosperity of others as essential for his prosperity. In this way such an education strengthens the learners' motivation to act for the benefit of others. But, the education endorsed does not permit the reproduction of cultural heterogeneity. Cultural heterogeneity in society is presented as a threat to an ordered form of life that is socially harmonious. Exposition to foreign cultures is permitted only to very few – as it is considered to be a threat to the preservation of the way of life that enables the harmonious coexistence in society. Therefore, this kind of education does not encourage learners to see the connections between suffering and culture and it does not help them to recognize manifestations of human suffering embedded in cultural heritages different from their own.

**נושא העבודה**: תרומתם של מרתה ק' נוסבאום ואפלטון לדיון בחינוך בחברות מגוונות מבחינה תרבותית

**שם המגיש**: יעל קרימרמן-נוה

**שם המנחה**: פרופ' חיים מרנץ

**תקציר העבודה**

התיזה שלי מוקדשת לדיון בחינוך בחברות מגוונות מבחינה תרבותית. בהנחה שחינוך מתקשר לטיפוח מוסרי ושעמדה מוסרית היא עמדה שמגלמת יחס של אחריות לשלום הזולת, החינוך נדרש לסייע לתלמידים לראות את עצמם כמי שאחראים לשלום זולתם ולסייע להם לטפח את הכישורים הנחוצים להם למימוש מוצלח של עמדה של אחריות לשלום הזולת. בחיבור זה אני דנה באתגרים שהשונות התרבותית מציבה לסוג זה של מאמצים חינוכיים.

בפרק הראשון אני עורכת בירור למושגים "חינוך" ו"תרבות". בהתבסס על ההבחנה שרוג'ר סקרוטון (Roger Scruton) מציע בין שלושה מושגים של "תרבות": "תרבות משותפת", "תרבות גבוהה" ו"תרבות פופולארית" אני מפנה את תשומת הלב לצורות שונות שבהן חינוך יכול להתקשר לתרבות. על רקע הבחנה זו אני מדגישה שאני רוצה להתמקד באתגרים שריבוי ה"תרבויות המשותפות" בחברה מציב לטיפוח של עמדה מוסרית ולהשלכות החינוכיות שיש לכך.

בפרק השני אני מבקרת עמדות מרכזיות שונות שהוצגו במסגרת שיח פילוסופי עכשווי שעוסק בסוגיות שנוגעות לחינוך בחברות מגוונות מבחינה תרבותית. אני טוענת שחלק מן העמדות הללו מצדדות בחינוך שלא מסייע ללומדים להכיר בגילויים של סבל אנושי אשר ארוג במורשת תרבותית זרה. רב העמדות הללו לא מדגישות מספיק את החשיבות שיש לטיפוח של כישורים דיאלוגיים שבמקרים שונים יכולים לחדד את ההבנה לסבלם של בני אדם אחרים. אני מפנה תשומת לב לפער בין הכרה מוסרית לבין פעולה לאור הכרה זו. בעוד שרב העמדות מייחסות חשיבות לטיפוח הידע המוסרי של הלומדים, רק מעטות מתמודדות עם הרעיון שהחינוך צריך לטפח גם את ההנעה לפעול לאור ההכרה המוסרית. בין העמדות שמדגישות את הצורך לטפח את הנעת הלומד לפעול לאור הכרתו המוסרית, יש המצדדות בחינוך לסובלנות. אני טוענת שלא די בחינוך לסובלנות מפני שסובלנות שתובעת רק הימנעות מפעולה שפוגעת בזולת, אך יש מקרים שבהם יש לנקוט בפעולה המיטיבה עם הזולת למימוש האחריות לשלומו.

בפרק השלישי אני מציגה את ההגות החינוכית של מרתה ק' נוסבאום (Martha C.Nussbaum). נוסבאום קושרת בין חינוך לבין טיפוח מוסרי ואת הטיפוח המוסרי היא קושרת אל טיפוח הרגשות מפני שהיא רואה ברגשות את מה שמניע בני אדם לפעולה. לטענתה, החמלה היא רגש שמניע את מי שמרגיש אותו לפעול באופן שמיטיב עם הזולת. בשל כך, היא מדגישה את חשיבות החינוך שמטפח חמלה. היא טוענת ששלושה שיפוטים שונים מתקשרים לרגש החמלה, וכשבני האדם טועים בעריכתם ,שיפוטיהם השגויים עלולים לעכב את התעוררות החמלה או לעוררה באופן שלא תואם את המשמעות המוסרית של המקרה. היא מצדדת חינוך שלדעתה מסייע ללומדים לערוך נכונה את שיפוטי החמלה. כמו כן, מאחר והיא חושבת שנקודת מבט אוהדת לזולת מסייעת להתעוררות החמלה, היא מדגישה את חשיבות החינוך שמעודד תלמידים לפתח נקודת מבט זו. אני טוענת שנקודת המבט שמעודדת שיתוף פעולה עם זולת נזקק אינה מסוג הדברים שהפעוט חסר ונדרש לרכוש. אני טוענת שבני אדם נוטים לראות את מה שהם מבינים כמראות של סבל כקריאה לעזרה, זאת אומרת, כהזמנה לשיתוף פעולה. הכרת הלומד בתרומה שיש לשגשוג הזולת הנזקק לשגשוגו הוא אינה הכרחית כדי שהלה יהיה נכון לסייע לאותו זולת. בני אדם יהיו נכונים לסייע לאחרים במצוקה כל זמן שהם לא רואים את עצמם כחסרי אונים וכל זמן שהם לא רואים בשגשוג של אותו זולת כמכשול לשלומם ולשגשוגם. אני טוענת שנקודת המבט שלאורה האדם רואה בזולת סכנה לשלומו ומכשול לשגשוגו, אשר מהווה מכשול למימוש של עמדה מוסרית כלפי הזולת הנזקק, היא תוצר של שחיקה של נקודת מבט אשר רואה את הזולת באור אוהד. לא די בטיפוח הכישורים שמסייעים ללומד לערוך נכונה את שיפוטי החמלה כדי לסייע לו לרכוש מחדש את נקודת המבט שאוהדת את הזולת, לאחר שזו נשחקה, לאחר שהלה למד לראות בשגשוג של הזולת סכנה לשלומו.

בפרק הרביעי אני מציגה את ההשקפה החינוכית שבדיאלוג *החוקים* לאפלטון. הדוברים בדיאלוג זה מנסחים חוקה לפוליס שעתידה לקום ושבראשיתה חברתה תהיה מגוונת מבחינה תרבותית. החוקים שהם מציעים לאמץ בתחום החינוך חושפים תובנות שיכולות לקדם את הדיון על המאמצים החינוכיים שיכולים לסייע ללומדים לשמר ואף לטפח את נקודת המבט שאוהדת את הזולת. הדובר המרכזי טוען שהתנועה הלא מסודרת שהיא טבעית לפעוטות עלולה לשחוק את האמון שהסובבים אותם רוחשים להם. הוא מציע חינוך שמעודד את הלומדים לסגל לעצמם התנהלות מסודרת שניתן לצפות אותה מראש. התנהלות שכזו מקטינה את שחיקת נקודת המבט שאוהדת את הלומדים. יתירה מזאת, אני מוצאת שהחינוך שהוא מציע מעודד את הלומדים לרכוש סוג של הנאות משותפות , הנאות שאותן הם לא מוכשרים לחוות בגפם. הללו מאפשרות להם לראות את שלומם כמה שקשור באורח בלתי ניתק אל שלמותו ואל שגשוגו של הזולת. בדרך זו החינוך הנדון מבסס את הנעת הלומד לפעול באופן שמיטיב עם הזולת. אבל, החינוך שהדובר המרכזי בדיאלוג זה מצדד בו לא מאפשר את שעתוק השונות התרבותית בחברה האזרחית. השונות התרבותית בחברה מוצגת כמה שמאיים על הסדר והתואם המבססים חברה הרמונית. החשיפה לתרבויות זרות מותרת רק למתי מעט, מאחר והיא נחשבת למה שמסכן את את שימור צורת החיים שמאפשרת את הקיום החברתי ההרמוני. לפיכך, החינוך שמוצע בדיאלוג זה לא מעודד את הלומדים להכיר בקשרים שבין סבל לתרבות והוא לא מסייע להם להכיר בגילויים של סבל שארוגים במרחבי תרבות זרה.

נושא העבודה: התאמות ומבנה מתוך קשרים אפיניים בין אזורים בתמונות

שם המגיש: יעקב בנטולילה

שם המנחה: פרופ' יוסף פרנצוס

## תקציר

ניתוח מקומי של תמונות על ידי בחינת הקשרים בין אוסף של אזורים קטנים צבר תאוצה בביצוע של משימות רבות בתחום של ראיה ממוחשבת כגון: זיהוי אובייקטים, מציאת מיקום מצלמה, ניווט אוטומטי ומציאת מודל תלת מימדי. התאמת אזורים קטנים בין תמונות מספקת שערוך של הקשרים האפיניים המקומיים בין התמונות. עם זאת, לעיתים נדירות בלבד הפרמטרים של הקשרים האפיניים משמשים לצורך שיערוך הקשר הגיאומטרי בין התמונות. מרבית השיטות שכן עושות שימוש בקשרים האפיניים עושות זאת בצורה שאינה ישירה, על ידי יצירת התאמות נקודתיות המתאימות לקשר האפיני.

מחקר זה עוסק בשיטות לניצול הקשרים האפיניים הנוצרים מהתאמת אזורים קטנים בין תמונות לצורך רגיסטרציה של תמונות וחישוב מבנה תלת מימדי. בנוסף נבחן לעומק הקשר שבין התאמות אפיניות לבין הגיאומטריה האפיפולרית.

לצורך התמודדות עם הבעיה של התאמת תמונות אובייקטים תחת עיוותים אלסטיים, מוצגת שיטה מבוססת גרפים לייצוג של תמונות והתאמה בין תמונות. כל תמונה מיוצגות כגרף שהצמתים בו הינם אזורים מנורמלים אפינית. מבנה הגרף כולו מהווה שמורה ביחס לשינויים גיאומטרים אפיניים של התמונה והינו עמיד מאוד לעיוותים אלסטיים. הקשרים האפיניים היוצרים את הגרף משמשים לצורך פתרון הבעיה הקשה של התאמת גרפים על ידי אלגוריתם חמדן המביע את הבעיה כבעיית תכנות ריבועי בשלמים. זמן הריצה של האלגוריתם נמוך משמעותית מזה של שיטות קיימות המבצעות התאמת גרפים של אזורים בתמונות.

בנוסף נחקר בעבודה זו הקשר שבין קירובים אפיניים מקומיים לבין הגיאומטריה האפיפולרית. מרבית השיטות המשתמשות בקשרים אפיניים עושות זאת בצורה לא ישירה על ידי יצירת התאמות נקודתיות המתאימות לקשר האפיני. במחקר זה מפותחים קשרים מפורשים בין קרובים אפיניים מקומיים לבין הגיאומטריה האפיפולרית. אנו מוכיחים כי כל קירוב אפיני בין תמונות שקול לשלושה אילוצים לינאריים על המטריצה היסודית (fundamental matrix) המקודדת את הקשר האפיפולרי בין התמונות. קיום האילוצים הלינאריים מבטיח שניתן לשכן את הקשר האפיני בתוך הומוגרפיה התואמת למטריצה היסודית. בנוסף, אנו מראים כי שני קשרים אפיניים מגבילים את מיקומו של האפיפול לחתך חרוט ובמקרה בו קיים קשר אפיני שלישי ניתן למצוא את מיקום האפיפול על ידי מציאת נקודות חיתוך בין האילוצים. תוצאה זו משמשת לפיתוח שיטה לשערוך המטריצה היסודית המבוססת על שערוך מיקום האפיפול. שיטה זו משיגה תוצאות מדויקות יותר משיטות מבוססות נקודות המנצלות את הקשרים האפיניים לצורך יצור של התאמות נקודתיות ולאחר מכן משערכות את המטריצה הבסיסית מתוך הקשרים הנקודתיים.

הסיבה העיקרית להעדר השימוש הישיר בפרמטרים של הקשרים האפיניים לצורך התאמת תמונות הינה העדר מטריקת שגיאה מתאימה למרחק שבין הפרמטרים. כחלק ממחקר זה מפותחת מטריקה חדשה המודדת את המרחק בין הפרמטרים של קשרים אפיניים: בהינתן אזור בתמונה, אנו מראים כי מזעור של המטריקה בין שני עיוותים אפיניים הינו שקול למזעור של המרחק הריבועי הממוצע בין המיקומים אליהם תועתק נקודה הנדגמת בצורה אחידה באזור על ידי העיוותים. בנוסף, מוראה כי שערוך הומוגרפיות ושערוך של מטריצות יסודיות על ידי מזעור המטריקה המוצעת משיג תוצאות מדויקות יותר מהשיטות הקיימות המבוססות על התאמות נקודתיות מבלי להשפיע על העומס החישובי.

**מילות מפתח:**
רגיסטרציית תמונות, גרפי מאפיינים, התאמת גרפים, מציאת אובייקטים, שמורות אפיניות, נרמול אפיני, מאפיינים שמורים אפינית, נתוח מקומי של תמונות, גיאומטריה אפיפולרית, מטריצה יסודית, הומוגרפיות, מטריקות מרחק גיאומטריות.

Subject: Matching and Structure from Affine Region Correspondences

Submitted by: Jacob Bentolila

Advisor: Prof. Joseph Francos

# Abstract

Local image analysis through investigation of relations between collections of small regions has gained popularity in many computer vision tasks such as object recognition, camera localization, automatic navigation, and 3D-modeling. Matching small regions in two different images results in an estimation of the affine transformation relating those two regions. However, the parameters of the affine transformations are rarely used for estimation of the geometric relation between images. Most methods that do employ the affine relation do so indirectly, generating only pointwise correspondence from the affine relation.

This dissertation investigates methods of employing local affine relations derived from matched regions for image-registration and structural computation. It also examines in depth the relation between affine correspondences and the epipolar geometry.

Dealing with the problem of matching images of objects subjected to elastic deformations, it presents a novel method for graph-based image representation and matching. The image, represented as a graph whose vertices are affine normalized regions is fully invariant to affine deformations of the objects and highly robust with respect to elastic deformations. We exploit the affine geometric information stored in the graph to solve the complex subgraph matching problem by a greedy integer quadratic programming algorithm. The runtime of the algorithm is significantly lower than that of conventional methods of feature graph matching.

The thesis further researches the relation between local affine approximations and the epipolar geometry. Most methods that employ affine relations do so indirectly by generating pointwise correspondences from the affine relations. In this dissertation we derive an explicit relation between the local affine approximations and the epipolar geometry. We show that each affine approximation of the relation between images is equivalent to three linear constraints on the fundamental matrix and that the linear conditions guarantee the existence of homography compatible with the fundamental matrix. It further shows that two affine

relations constrain the location of the epipole to a conic section whose location can be extracted from three regions by intersecting conics. The result is later employed to derive a procedure for estimating the fundamental matrix, based on the estimated location of the epipole. This method achieves more accurate results than current point-based approaches that employ an affine relation to generate pointwise correspondences and then calculate the fundamental matrix from the pointwise relations.

The main reason for the rare use of the parameters of the affine transformations for matching images is the lack of an appropriate error metric for the distance between them. As a part of this dissertation a novel metric for the distance between affine transformations is derived: given a region of an image, we show that minimization of this metric is equivalent to the minimization of the mean-squared distance between affine transformations of a point sampled uniformly on the image region. Further, we show that both the estimation of homography and the estimation of the fundamental matrix, based on the proposed metric are superior to current pointwise estimation methods in that they provide better accuracy without increasing computational complexity.

**Keywords:**

Image Registration, Feature Graphs, Graph Matching, Image Retrieval, Affine Invariance, Affine Normalization, Affine Invariant Features, Local Image Analysis, Epipolar Geometry, Fundamental Matrix, Homographies, Geometric Error Metric.

# מנגנונים מולקולאריים המעורבים בשינויים גנטיים המונעים על ידי יצירת שברים דו גדיליים במהלך הדהדיפרנציאציה בצמחים

מאת יעקב מורגנשטרן
העבודה נעשתה בהדרכת פרופ׳ גידעון גרפי

## תקציר

היכולת של חלק מהיצורים לייצר מחדש אברים מבוססת בעיקרה על היכולת של תאי הגוף לעבור תהליך של דה-דיפרנציאציה. הדוגמה הטובה ביותר לדה-דיפרנציאציה בצמחים היא הפרוטופלסטים (תאי צמח חסרי דופן התא).ממצאים קודמים במעבדתנו הראו כי פתיחת הכרומטין (*chromatin decondensation*) המקושר לתהליך הדה-דיפרנציאציה עשוי להיות מלווה בשינויים מבניים של הגנום אשר יובילו לשינויים גנטיים ולאי-יציבות של הגנום.השערתנו הייתה כי האירועים החריגים הנ״ל מופעלים ע״י שפעול טרנספוזונים ואנזימים שיכולים לגרום לשברים דו גדיליים כגון טופואיזומרזות ואנדונוקלאזות.

לצורך בחינת ההשערה הנ״ל, נעשה שימוש בפרוטופלסטים ככלי מייצג לדה-דיפרנציאציה לצורך למידת הנושאים הבאים:

התרחשות של שברים דו גדיליים במהלך תהליך הדה-דיפרנציאציה.

שפעול טרנספוזונים בפרוטופלסטים והבקרה האפיגנטית של טרספוזוני דנ״א בתהליך הדה-דיפרנציאציה של פרוטופלסטים.

שפעול של אנדונוקלאזות בזמן תהליך הדה-דיפרנציאציה של פרוטופלסטים.

למידה פרטנית של אנדונוקלאזות באם החיטה ( *Triticum turgidum cv dicoccoides*) בזמן גדילה רגילה ותחת עקות שונות.

בעבודה זאת הוצגו שני מנגנונים העשויים לגרום לשברים דו גדיליים בגנום במהלך הדה-דיפרנציאציה, שפעול של טרנספוזוני דנ״א ואנדונוקלאזות.

בעבודה זו הראיתי נוכחות של *H2AX-S139P* מזורחן ופיזור פוקלי של *H2AX-GFP* בפרוטופלסטים דבר המרמז על התרחשות של ששברים דו גדיליים מתרחשים במהלך הדה-דיפרנציאציה.

מנגנון אחד שנראה כמו הפעלה של טראנספוסון ככל הנראה *Tag1*הופעל בפרוטופלסטים והיה מסוגל לבצע טרנספוזיציה בסיוע טרספוזאס ממקור אחר. טרנספוזון *Tag1* חסר טרספוזאס פעיל (*ΔTag1*) בין הפרומוטור *35S* לבין גן הדווח *AtMBD5-GFP*. בניסוי זה נמצא שכ5% מהפרוטופלסטים שקיבלו את הפלסמיד ביטאו *AtMBD5-GFP* בגרעין, דבר זה מרמז על טרנספוזיציה של *ΔTag1* ע״י *Tag*1 שנמצא בגנום התא, ואשר לוותה בחיבור תקין של קצוות השבר הדו גדילי. אירועי הטרנספוזיציה עלו משמעותית ב *ddm1*, מוטציה המציגה ירידה במיתילציה על הדנ״א וכן במתילציה של היסטון *H3*.

שימוש בבדיקה *chromatin immunoprecipitation (ChIP)* הראה כי אזור הבקרה של *Tag*1 (אזור ה*IR*) מקושר בלעדית עם *H3K9me2* בעלים ואילו בפרוטופלסטים אזור זה מקושר עם *H3K9me2* ו*H3K4me2* בבדיקה זו לא נתגלו כל שינויים במטילציות על הדנ״א בעקבות המעבר מעלים לפרוטופלסטים.

בנוסף הראיתי כי של אנדונוקלאזות אשר חותכות דנ״א חד גדילי פעילות בפרוטופלסטים 9 שעות אחרי שהוכנו. תוצאות אלו הניעו אותי לבחון אם אינדוקציה של אנדונוקלאזות קשור אכן עם שברים דו גדיליים אשר נראה כפרוק של דנ״א בעלים אנדונוקלאזות של אם החיטה (*Triticum turgidum cv dicoccoides*). פרוק הדנ״א היה מתואם עם פעילות גבוהה של במיצוי חלבון מעלי אם נחיטה. מחקר מעמיק של אנדונוקלאזות אלו חשף שעיקר הפעילות הספציפית הזאת ממוקמת בגרעין ומצריכה קטיונים דו ערכיים. בנוסף הפעילות של אנדונוקלאזות גברה בעקבות חשיפה לחושך אך נחלשה משמעותית בעקבות חשיפה לעקת חום. שימוש בשיטת *in gel assay* הראתה שבאם החיטה יש פעילות ברורה במקום של כ *35 kDa*.

שפעולים אלו עלולים להזיק לגנום ולגרום לשינויים גנטיים ולאי יציבות של הגנום. הסיכון הביולוגי של תהליך הדה-דיפרנציאציה צריך להיות מודגש, בפרט בהקשר לשימוש בתהליך זה לצורך יצור תאי גזע לשימוש ברפואה רגנרטיבית. לא נתן להתעלם מכך שתופעת השונות בצמחים משובטים וסרטן בבעלי חיים מקורה בעירור שינויים גנטיים בתהליכי הדה-דיפרנציאציה.

# Molecular mechanisms involved in double strand DNA breaks-induced genetic variation during cellular dedifferentiation in plants

Submitted by Yakov Morgenstern

This work was carried out under the supervision of Prof. Gideon Grafi

## Abstract

The ability of some organisms to regenerate organs is mostly based on the capability of somatic cells to undergo dedifferentiation. The best example for dedifferentiation in plants is demonstrated by the protoplast system (plant cells devoid of cell walls). Based on previous data from our lab, it became obvious that chromatin decondensation, associated with dedifferentiation events, may be accompanied by genetic variation and consequently to genome instability. We speculated that these abnormal events might be induced as a result of transposable element activation and transposition as well as by the activation of topoisomerases and endonucleases capable of introducing double-strand breaks (DSBs) .

To test this hypothesis, I used the protoplast system as a tool for dedifferentiation and studied the following specific aims:

1. Occurrence of DNA double-strand breaks during dedifferentiation.
2. Epigenetic control of transposable elements in dedifferentiating protoplast cells.
3. Activation of endonucleases in dedifferentiating protoplast cells .
4. A special case study of endonucleases and their involvement in nucleosomal DNA fragmentation in young leaves of *Triticum turgidum ssp. Dicoccoides*.

This work showed that during dedifferentiation, two mechanisms may be involved in introducing DSBs into the genome, namely, DNA transposition and activation of endonucleases.

I showed the presence of phosphorylated H2AX-S139 and the foci distribution of H2AX-GFP in dedifferentiating protoplasts suggesting for the occurrence of DSBs during dedifferentiation.

One mechanism appeared to be activation of transposable element inasmuch as the Tag1 was activated in protoplasts and was capable of transposition in trans a truncated Tag1 nonautonimous element (ΔTag1) introduced between the 35S promoter and the reporter gene (AtMBD5-GFP). I found about 5% of the transformed protoplasts expressing AtMBD5-GFP inside the nucleus, suggesting of trans transposition by

endogenous Tag1 element, followed by canonical end joining. Transposition events were increased significantly in *ddm1* mutant that displays reduction in both DNA and histone H3 methylation.

Chromatin immunoprecipitation (ChIP) assay showed that the Tag1IR region is associated with H3K9me2 in leaves, while in protoplasts, this region associated with both H3K4me2 and H3K9me2; no significant changes could be detected in the DNA methylation pattern during the switch from leaves to protoplasts.

I also showed that single-stranded DNA endonucleases were activated in protoplasts 9h after isolation. These results prompted me to examine if induction of endonucleases is indeed associated with DSBs demonstrated by DNA fragmentation in leaves of *Triticum turgidum cv dicoccoides* (emmer wheat). This nucleosomal fragmentation was correlated with high activity of endonucleases in protein extracts from wheat leaves; A detailed study of this endonuclease revealed that it requires divalent cations for optimal activity. Furthermore, endonuclease activity was enhanced following exposure to dark but decreased following exposure to heat stress. An in-gel assay showed that emmer wheat exhibits activity at a position of about 35 kDa.

The activities exhibit above might be detrimental to the genome, leading to genetic variability and genome instability. The hazardous nature of cellular dedifferentiation should be emphasized, particularly with respect to the potential use of this process to obtain new stem cell lineages for use in regenerative medicine. It cannot be ignored that biological phenomena, such as somaclonal variation in plants and carcinogenesis in animals, may stem from dedifferentiation-induced hazardous genetic variation.

Topic work: Rabbi David Cohen (Nazir) As Editor & Commentator On Rabbi Kooks writings

Presenter's name: Yaakov Korzvail

Supervisor: Haim Kreisel

The thesis that forms the basis of my work is that the Nazir edited “Orot HaKodesh” systematically in a way that on the one hand presents the necessity of studying philosophy, dealing with the revealed world and the recognition of the reality of the secular, but on the other hand views mysticism and Kabbalah as the foundation and root of everything. Therefore the final objective is that the reader will study Kabbalistic works despite the traditional view that it is prohibited to deal with this field in public. The study of mysticism is necessary for building a world of thought.

From the contents of the Nazir's notes of the lectures we see that the Nazir held that Rav Kook's intention was to express himself in a literary manner in order to enable the general public to be exposed to ideas of the Kabbalah; therefore he edited “Orot Hakodesh” in keeping with this aim. But beyond this, the Nazir discerned that there is a necessary precondition to be fulfilled before delving into mysticism and that is the wide study of the world of philosophy and Halacha, for Kabbalah includes all the ideas completely and in any case there is a need to deal first with the different ideas.

The exposure of the aim of the Nazir in the act of editing as it is expressed in the notes enables us to examine anew the system of “Hokhmat HaKodesh”

The editing of the Nazir did not reveal a ‘system’ as the basis of Rav Kook's writings, nor was a ‘system’ created as a result of the editing of “Orot HaKodesh”. Rather there is a systematic call for widespread occupation with the inner world of Judaism, philosophy-revealed and

Kabbalah-hidden, while making an effort to create a structure and hierarchy between these approaches, first of all acquiring wide knowledge of philosophy, and afterwards in-depth study of Kabbalah and the arrangement of knowledge in a new way.

The first chapter is an introduction where I describe in detail the process of the creation of “Orot HaKodesh”, the structure of the books, the lectures that the Nazir gave on “Orot Hakodesh” and the notes the Nazir wrote for himself for the lectures and the characteristics of these notes.

The second chapter opens with presentation of the different opinions in research regarding the aim of Rav Kook's writing. The main part of the chapter, I will devote to presenting my position on the issue of the aim of the Nazir in his editing of Rav Kook’s writings and I will lay out my thesis. I will support my view by analyzing the Nazir's notes on the seven orders of the system of “Hokhmat Hakodesh”.

In the third chapter I will point out two primary ways the Nazir grappled with understanding the writings of Rav Kook. The first method of grappling is in relation to the phenomenon of contradictions between segments of Rav Kook's writings. When the Nazir studied Rav Kook's writings he assumed that it is not possible that there are contradictions between the segments. The second method of grappling is connected to an understanding of the plain meaning of Rav Kook's writings.

The Nazir made many textual changes in the segments he received from Rav Kook and what he finally published in “Orot Hakodesh”. In the fourth chapter I analyze the aims of these changes.

The fifth and final chapter deals with comparison between “Orot HaKodesh” and the Nazir's book *The Voice of Prophecy*. It is my intention to show that the Nazir created a clear differentiation between his own personal opinion and the work of editing “Orot HaKodesh”.

נושא העבודה: הרב דוד כהן 'הנזיר', כעורך וכפרשן של כתבי הראי"ה

שם המגיש: יעקב קורצוויל

שם המנחה: פרופ' חיים קרייסל

תקציר העבודה:

התזה העומדת בבסיס עבודתי היא שהנזיר ערך את אורות הקודש בשיטתיות המציגה מצד אחד את ההכרח הקיים בלימוד פילוסופיה, העיסוק בעולם הנגלה והכרה בממשותו של החול אך מצד שני עומדת הקריאה למקם את תורת הסוד והקבלה כיסוד והשורש של הכול ולכן המטרה הסופית היא שהקורא ילמד ויעיין בספרי הקבלה למרות התפיסה המסורתית שיש איסור לעסוק בתחום זה. הלימוד של תורת הסוד הוא הכרחי לטובת בניית עולם מחשבתי.

מתוכן רשימות השיעורים של הנזיר עולה שהנזיר סבר שכוונת הרב קוק הייתה להתנסח בצורה ספרותית כדי לאפשר לציבור רחב להיחשף לרעיונות של הקבלה, ולכן הוא ערך את אורות הקודש בהתאם למגמה זו, אולם מעבר לכך, הנזיר תפס שיש תנאי מקדים הכרחי ליישום האפשרות להעמיק בתורת הסוד והוא הלימוד הרחב של עולם הפילוסופיה וההלכה, כי הרי הקבלה היא כוללת את הדעות כולן וממילא יש צורך לעסוק תחילה בדעות השונות.

חשיפת המגמה של הנזיר בפעולת העריכה כפי שהיא משתקפת ברשימות חוג הראי"ה מאפשרת להתבונן מחדש על מערכת חכמת הקודש.

העריכה של הנזיר לא חשפה 'שיטה' בתשתית הכתיבה של הרב קוק ואף לא נוצרה 'שיטה' בעקבות עריכת אורות הקודש, אלא יש כאן קריאה שיטתית לעיסוק נרחב בעולם הפנימי של היהדות, פילוסופיה-נגלה וקבלה-נסתר, תוך ניסיון ליצור מבנה והיררכיה בין הגישות הללו, תחילה קניית ידע נרחב בפילוסופיה ומתוך כך העמקה לתורת הקבלה וסידור הידע בצורה חדשה.

הפרק הראשון הוא ה'מבוא' בו אני מתאר בהרחבה את תהליך היווצרותם של אורות הקודש, המבנה של הספרים, השיעורים שהעביר הנזיר על אורות הקודש והרשימות שכתב הנזיר לעצמו לקראת השיעורים והמאפיינים של רשימות אלו

הפרק השני נפתח בהצגת הדעות השונות במחקר ביחס למגמת הכתיבה של הרב קוק לאחר מכן אציג את דעות החוקרים ביחס למגמת הכתיבה של הנזיר את עיקר הפרק אקדיש להצגת העמדה שלי בסוגיית מגמת הכתיבה של הנזיר ואציע את התזה של העבודה, אגבה את דעתי על ידי ניתוח הרשימות של הנזיר על שבעת הסדרים של מערכת חכמת הקודש

בפרק השלישי אצביע על שתי התמודדויות עיקריות של הנזיר בהבנת הכתבים של הרב קוק: ההתמודדות הראשונה היא ביחס לתופעת הסתירות בין הפסקאות בכתבי הראי״ה כאשר הנזיר ניגש ללמוד את כתבי הראי״ה הוא יוצא מנקודת הנחה שלא יתכנו סתירות בין הפרקים. התמודדות השנייה קשורה להבנת ה׳פשט׳ של כתבי הראי״ה, באותן מקומות שיש להתלבט מה הייתה כוונתו.

שינויי נוסח רבים עשה הנזיר בין הקבצים שקיבל מהרב קוק ובין מה שפרסם לבסוף באורות הקודש. בפרק הרביעי אני מנתח את המגמות של שינויי נוסח אלו.

הפרק החמישי והאחרון עוסק בהשוואה בין אורות הקודש לספרו של הנזיר ׳קול הנבואה׳. בכוונתי להראות שהנזיר יצר אבחנה ברורה בין דעתו האישית ובין עבודת העריכה של אורות הקודש.

Thesis title: Discrete Subsets and Tilings of Euclidean Spaces.

Name: Yaar Solomon.

Advisor: Barak Weiss.

# Abstract

We study properties of infinite discrete subsets of Euclidean spaces. The basic objects that we study are called separated nets, which are uniformly discrete and relatively dense subsets of $R^d$. There is a correspondence between separated nets and tilings of $R^d$ by finitely many translation equivalent tiles. This correspondence matches between tilings and separated nets, up to a bounded displacement (BD) of the net, namely moving each point a bounded distance. A significant part of our research deals with three equivalence relations on the set of separated nets: BD equivalence, BD equivalence after dilation, and biLipschitz equivalence, where BD equivalence is the most delicate of these three. Considering the above correspondence between tilings and separated nets, which is up to BD equivalence, it suffices to consider separated nets that come from tilings when studying those three equivalence relations .

Most of the questions that we answer in this dissertation are trivial for periodic tilings. We focus on a specific family of tilings that are called substitution tilings. These are tilings with finitely many translation equivalent tiles, that possess strong self-similarity properties, and many of their qualities can be derived out of them. These tilings are generated by a process of substituting each tile by some tessellation, using the same type of tiles, but with a smaller scale. Repeating those substitutions over and over again produces tilings of larger and larger regions, which as limits give rise to tilings of the whole space. The limiting objects are called substitution tilings. One of the reasons to study these tilings is that they are usually non-periodic, and in fact this is one of a very few procedures that we have to produce non-periodic tilings .

In chapter 2 we answer a question that we were asked privately by McMullen, which was motivated by the results of the author MSc thesis, on biLipschitz equivalence of separated nets that arise from substitutions. The results of this chapter are in [S11b]. As it was shown by McMullen in [McM98], and by Burago and Kleiner in [BK98], there is a tight connection between the following two questions:

1) Given a separated net Y in $R^d$ is it biLipschitz to $Z^d$?

2) Given a positive bounded function f from $R^d$ to $R^d$, is it the Jacobian of a biLipschitz homeomorphism of $R^d$ a.e?.

Given a tiling $\varphi$ of $R^d$ consider the function $f_\varphi$ from $R^d$ to R, which is constant $\frac{1}{VOL(T)}$ on the interior of every tile T. It is not difficult to show that wherever $f_\varphi$ is a Jacobian as in 2), any separated net that corresponds to $\varphi$ is biLipschitz to $R^d$. We show that for substitution tilings $\varphi$, $f_\varphi$ is a Jacobian wherever a local condition is satisfied for each of the basic tiles. We also show that our condition is satisfied for tilings by star-shaped domains in the plane, and therefore the theorem holds for such tilings, and in particular $f_\varphi$is a Jacobian for every Penrose Tiling $\varphi$.

Chapter 3 deals with the BD equivalence relation on separated nets that arise from substitution tilings of $R^d$, and describes the results of [S12]. BD equivalence of separated nets implies biLipschitz equivalence, which is an equivalence relation that was vastly studied, for instance in [BK98], [BK02], [McM98], [Gr93]. The study of the BD equivalence relation began at the author's MSc thesis, see [S11a], and attracted other authors to consider it, see [ACG11], [HKW12], and [S12]. We study separated nets that corresponds to substitution tilings, and ask when such a net is BD to a lattice? This question was considered before in [S11a] and [ACG11], and our results here improve these previous results and answer the question for almost all possible cases. Moreover, we show that the answer of whether the net is BD to a lattice or not does not depend on the tiling itself, but only on the properties of the dissection rule of the basic tiles, or more specifically the eigenvalues and eigenspaces of the matrix that it defines. The main step that allows the improvement in our proof here is Proposition 3.3.5. By the nature of the definition of substitution tilings, if $\varphi$ is such a tiling and H is the substitution rule on the tiles, then for every positive integer m there is a tiling $\varphi_m$ with $H^m(\varphi_m) = \varphi$. In Proposition 3.3.5 we prove that any finite patch P in $\varphi$ can be presented as unions and proper differences of tiles from different generations $\varphi_m$, with good estimates on the number of tiles taken from every generation. Using these estimates we can apply a theorem of Laczkovich from [L92] and deduce the conclusion on the BD equivalence.

In Chapter 4 we work on the Danzer problem, which is an open problem for nearly sixty years already. There are several different phrasings for this problem, and the following is the original one, which is due to Danzer: Is there a set D in $R^d$, with growth rate O($T^d$), that intersects every convex set of volume 1? Despite the fact that this question can be presented in one line, and no prior knowledge in required to approach it, the only previous result that we know of is in [BW71]. In that paper

Bambah and Woods have one negative and one positive results regarding Danzer sets, namely sets that intersect all convex sets of volume 1. They first show that any finite union of grids cannot be a Danzer set, and then they construct a Danzer set in $R^d$ with growth rate O($T^d\ (\log(T))^{d-1}$). We also have here one negative and one positive result. We show that discrete sets that arise from substitution tilings of $R^d$ by choosing one point in each basic tile are not Danzer sets. Then we show that the Danzer problem is actually equivalent to a well-known, difficult, combinatorial problem, and use partial result of that problem to deduce a construction of a Danzer set in $R^d$of growth rate O($T^d logT$).

נושא העבודה: קבוצות דיסקרטיו כ וריצופים במרחבים אוקלידיים.

שם המגיש: יער סולומון.

שם המנחה: פרופסור ברת וייס.

## תקציר העבודה


אנחנו חוקרים תכונות של קבוצות בדידות אינסופיות במרחבים אוקלידיים. העצמים הבסיסיים אותם אנו ללמלים נקראים רשתות, אלה קבוצות שגם בדידות במידה אחידה וגם צפופות יחסית ב- $R^d$. ישנה התאמה בין רשתות ובין ריצופים של $R^d$ לל-יחס מספר סופי של מרצפות בסיסיות. ק התאמה זו מתאימה טין ריצופים לרשתות, עד כדי הזזה חסומה (BD) של הנקודות ברשת, כלומר הזזת כל נקודה בלא יותר מ- M, עבור M>0 כלשהו. רב המחקר שאנו מציגים בעבודה זו עוסק שלושה יחסי שקילות על קבוצת הרשתות מ- $R^d$: שקילות בי-ליפשיץ, BD עד כדי ניפאח, ושקילות BD, כאשר שקילות BD הינו היחס העדין בעותר משלושתם. עקב זאת, ומאחר וההתאמה למעלה היא עד ככי שקילות BD, מספיק לחקור רשתות שמגיעות מריצופים של $R^d$ כאשר חוקרים אחד משלושת יחסי השקילות הנ"ל.

לרב השאלות שנציג בעבודה זת פתרון מידי ופשוט כאשר אלה נשאלות על ריצופים מחזוריים. אנו נתמקד במשפחה מסוימת תת ריצופים הנקראים ריצופים על-ידי הצבה. אלה ריצופים בעלי מלפר סופי של מרצפות בסיסיות, ודמיון עף פ מ רב, שבעקב בתיו מתקבלות תכונות מעניינת נוספות. ריצופים אלה מתקבלים בתהליך בו מציבים במקום כל מרצפת ריצוף שלה, על-ידי אותן המרצפות שכווצו בקבוע קטן מ-1. אם נחזור על ההצבו ל הלקו שוב ושוב, וזזפח את המרצפות שקיבפנו בחזרה לג קלן המקורי, נקבל ריצופים של אזירים הולכים וגדלים ב- $R^d$. הריצופים שנקבל כגבולות של הריצופים הסופיים הללו (בטופולוגיה המתאימה) נקראים ריעופים על-ידי הצבה, ואלה ריצופים של $R^d$ כולו.

בפרק 2 אנו עסים על שאלה שנשאלנו באופן פרטי על-ככי McMullen. המוטיבציה לשאלה הגיעה מעבודת המגיסטר של הכותב, מהחלק העוסק בשקילות בי-ליפשיץ של רשתות המתאימות לריצוטים על-ידי הצבה. תוצאות פרק זה מופיעית ל- [S11b]. כפי שהוכיח McMullen ב- [McM98], וכן Burago ו- Kleiner ב- [BK98], ישנו קשר הדוק בין שתי משאלות הבסות:

1) בהינתן רשת Y ב- $R^d$, האם Y שקולה בי-ליפשיץ לשריג השלמים?
2) בהינתן פונקציה חיובית וחסומה f על $R^d$, האם f הינה יעקוביאן כמעט בכל מקום, של הומאומורפיזם בי-ליפשיץ של $R^d$?

בהינתן ניצוף $\varphi$ של $R^d$ נתבונן בפונקציה $f_\varphi$ מ- $R^d$ אל $R^d$ המוגדרת להיות קבועה $\frac{1}{VOL(T)}$ על פנים של כל מרצפת T. ק קל להראות שבכל פעם כש- $f_\varphi$ היא יעסוביאן, כמו ב- 2), כל רשת שמתאימה ל- $\varphi$ שקולה בי-ליפשיץ למריג השלמים. במשפט המרכזי של פרק 2 אנו מראים כי $f_\varphi$, עבור ריצוף על-ידי הצבה $\varphi$, הינה יעקוביאן, אם מתקיים תנאי מקומי על כל

אחת מהמרצפו נ הבסיסיות. כדוגמא לשימוש במשפט, אנחנו מוכיח יי שהתנאים אכן מתקיים עבור ריצופים על-ידי הצבה של המישור, בהם המרצפות הם כוכביות (star-shaped), ולכן $f_\varphi$ הינו יעקוביאן במקרים אלוו בפרט מקבלים כמסקנה ש- $f_\varphi$ הינו יעקוביאן לכל $\varphi$ ריצוף של Penrose .

פרק 3 דן ביחס השקילו ל של הזזה חסומה על אוסף הרשתות המתקבלות מרצופים על-ידי הצבה של $R^d$, ומתוארות בו התוצאות כ- [S12]. כאמור, שקילות עד כדי הזזה חסומה וורר שקילות בי-ליפשיץ עבור רשתות. האחרון הינו יחס שקילות שנחקר כבר רבות, למשל ב- [McM98] ,[BK02] ,[BK98] ו- [Gr93]. המחקר של יחס השקילות הראשון התחיל בעבודת המוסמך של הכותב, ראה [S11a], ומשך כותבים נוספים לעבוד על יחס זה, ראה [HKW12],[ACG11] ו- [S12]. כנחנו חוקרים כאן רשתות שמגיעות מריצופים על-ידי הצבה של $R^d$, ושואלים תחת אילו תנאים הרשת עע תקולת היא דדדד חסומה של $Z^d$?

בפרק 4 אנחנו עובדים על בעיית Danzer, שהינה פתוחה למעלה מ- 60 שנה. לבעיה מספר ניסוחים מעניינים, ובמקלל נוסחה על-ידי Danzer באופן האם ק :אבהיימת קבוצה $D$ ב- $R^d$, עם גידול של $O(T^d)$, שחותכת כל קבוצה קמורה בנפח 1? למרות העובדה שבעיה זו מנוסחת בשורה אחת, ולא נידרש שום ידע מוקדם על-מנת להביה ,הנתוצאה החלקית היחידה המוכרת לנו בקשר לועיה זו מופיעה ב- [BW71]. במאמר זה ל- Bambah ו- Woods תוצאה אחת חיובית ואחת שלילית בקשר לבעלה המתח .תרבודילה הם מראים שכל איחוד סכפי של שריגים מוזזים אינו קבוצת Danzer, ולאחר מכן הם בונים קבוצת Danzer ב- $R^d$ מגידול $O(T^d(\log(T))^{d-1})$ה עבודה זו גם היא כוללת ווצאה אחת חיובית ואחת שלילית. אנחנ מוכיחים שקבוצת דיסקרטיות מסוימות, המגיעות מריצופי החלפה באופן טבעל ,יא תהיסס ס יוצות Danzer. אחר-כך אנו מראים שבעיית Danzer בעצם שקולה לבעיה ידועה וקשה בגיאומטריה חישובית,באז על-ידי שימוש בתוצאות ידועות מתחום זה אנו בונים קבוצת Danzer מגידול $O(T^d \log(T))$.

**Title:** **The Onset and Progression of Type 1 Diabetes Mellitus Influence the Activity and Expression of DNA Topoisomerase I Enzyme**

**Submitted by:** **Levi Itzhak**

**Supervised by:** **Prof. Esther Priel and Prof. Yael Segev**

***Abstract***

Type I diabetes is an autoimmune disease in which the immune system selectively targets β-cells, leading to their depletion. If untreated, the disease can lead to micro-vascular and macro-vascular damages to organs such as the heart and kidney, ultimately causing death. Diabetic Nephropathy is one of the most serious complications of diabetes. It is characterized by specific renal morphological and functional alterations. Increased levels of growth factors such as TGF-β and accumulation of extracellular matrix proteins, such as collagen IV, fibronectin, and laminin, in diabetic kidneys have a key role in the development of renal hypertrophy and a decline in renal function.

Investigation of nuclear essential enzyme properties and activity in diabetic organs is of utmost importance for understanding the processes that lead to diabetic organ complications. We focused our study on Topoisomerases, since these nuclear enzymes participate in most of the DNA transactions (replication, transcription, recombination, repair, etc.). Specifically, we concentrated on DNA Topoisomerase I (topo I), which is mainly involved in gene expression processes. This enzyme relaxes the superhelical tension that is formed during transcription and other DNA transactions, and therefore determines the topological state of the DNA. The activity of topo I is regulated by post-translational modifications of the enzyme protein, including: Phosphorylation, Poly ADP-Ribosylation, and Ubiquitination. In our

previous work, performed in a kidney cell-line, we showed that topo I is modified by O-GlcNAcylation, which affects its DNA relaxation activity. GlcNAc is a simple monosaccharide that is attached to serine or threonine residues of nucleocytoplasmic proteins through an *O*-glycosidic linkage. The O-GlcNAcylation state of proteins is regulated by the activity of two enzymes, *O*-GlcNAc Transferase (OGT) that adds O-GlcNAc to proteins, and β-*N*-acetylglucosaminidase (*O*-GlcNAcase), that removes O-GlcNac. Many proteins have been shown to be modified by O-GlcNAc, including transcription factors, cytoskeletal proteins, nuclear-pore proteins, oncogene products, and tumor suppressors, when changes in their level of *O*-GlcNAc affect their activities or regulation, protein-protein interactions, DNA binding ability, subcellular localization, and the half-life and proteolytic processing of these proteins.

Our working hypothesis is based on the finding that topo I is modified by *O*-GlcNAc and the influence of this modification on the enzyme activity, in a kidney cell-line, which suggests that the cellular topo I is regulated by the level of glucose. Therefore, hyperglycemic conditions will affect the enzyme activity and regulation, *in vivo*, in Type 1 Diabetes animal models. Determination of this effect on topo I will contribute to the understanding of the diabetic-induced complications occurring in various essential internal organs, such as the kidney.

Here we demonstrate for the first time that the activity and protein level of topo I in various tissues derived from diabetic rats (diabetes type I was induced by single high-dose Streptozotocin (STZ) injection), were decreased after five weeks of experiment, with no reduction in topo I mRNA level. Topo I protein, which was previously found to be modified by O-GlcNAc in a kidney cell-line, was also modified by O-GlcNAc *in vivo*, when a 2-fold increase in the O-GlcNAcylation level of topo I in kidneys derived from diabetic rats compared to the non-diabetic kidneys was detected. Furthermore, O-GlcNAc transferase (OGT) was co-precipitated with topo I protein, which suggests that these enzymes interact with each other. The level of topo I activity was also reduced in kidneys from multiple low-doses of STZ in a mouse model, with a reduction in the enzyme mRNA level but with no change in topo I protein level. When morphological changes in kidneys from diabetic mice were examined, no expansion of the mesangial matrix or thickening of the glomerular basement membrane was seen. Altogether, the results demonstrate that the changes

topo I enzyme undergoes in response to high glucose levels; precede the events that lead to diabetic complications in the kidney.

Since topo I is an essential enzyme that is involved in the regulation of gene expression, we also examined its involvement in the regulation of essential gene expression in pancreatic islets. Topo I activity and mRNA level in isolated islets were significantly reduced 4h after treatment with STZ. Treatment with PARP-1 inhibitor did not recover the enzyme activity, which demonstrates that topo I is not modified by PARP-1 in response to exposure to STZ. The mRNA level of several essential genes in pancreatic islets, such as Glut2 and Insulin, was also decreased after 4h of treatment with STZ or after treatment with Camptothecin (CPT), an inhibitor of topo I relaxation activity. These results demonstrate an involvement of topo I in regulation of the expression of several central genes in isolated islets, which are particularly expressed in β-cells.

Daily exogenous administration of insulin is the most effective treatment for maintaining normal blood glucose level; however, this treatment brings with it the risk of chronic end-organ damage and hypoglycemia. Therefore, β-cell mass preservation and/or increase should be another important target for the management of blood glucose levels.

One enzyme that can enable cell proliferation, and thus control cell lifespan, is Telomerase. This enzyme is a ribonucleoprotein that catalyzes the addition of telomeric repeats to the telomere ends, which are long stretches of repeated sequences that cap the ends of chromosomes. In order to perform its classic telomere elongation, *in vitro*, telomerase requires only two subunits: TERT, a catalytic subunit with reverse transcriptase activity, and TR subunit, which is the RNA template of TERT and contains a complementary sequence to the 3' end of the chromosome. In somatic cells, TERT expression is tightly regulated; therefore, they usually do not demonstrate telomerase activity. In addition, it was shown that telomerase participates in the repair of DNA double strand breaks and mediates anti-apoptotic processes. Altogether, these functions indicate that telomerase has a significant role in maintaining cell proliferation and survival potential. Recently, novel telomerase activators, which are termed AGS, were developed in our lab, and were shown to protect cells from oxidative stress and enhanced their survival. Therefore, we examined the effect of treatment with AGS on β-cell survival in diabetic rats and on isolated islets treated

with STZ. In addition, we compared the activity level of topo I in diabetic kidneys of AGS-treated and untreated mice. Diabetic rats that received treatment with AGS-500 every 12h showed normal levels of blood glucose after over-night fast. Immuno-histochemical and immuno-fluorescence staining showed a significantly larger mass of viable β-cells in pancreatic sections derived from AGS-500-treated rats. Treatment with AGS-500 also reduced γ-$H_2AX$ staining in isolated Islets cells treated with STZ. Furthermore, topo I activity level, in kidneys derived from diabetic mice that were treated with AGS-500, was not decreased, as shown in AGS-untreated mice, which emphasizes the protective effect of AGS-500 from damage caused by STZ. Interestingly, topo I activity was restored in the kidney of AGS-treated diabetic mice, suggesting that indeed the changes in the enzyme activity correlate with the extent of the diabetic-induced complications in the kidney.

This work demonstrates that topo I is influenced by hyperglycemic conditions in animal models and is involved in the regulation of several key genes in β-cells. Since topo I activity is needed for gene expression, decreasing its activity in the organs of diabetic mice probably contribute to the alterations in cell functions observed in the kidney of diabetic mice. Therefore, further investigation is needed to explore the exact role of topo I in the onset and progression of the diabetic state, which may enable the design of new strategy for prevention of diabetic complications.

In this study we also demonstrate for the first time the ability of a pharmaceutical treatment with a telomerase-increasing compound (AGS-500) to preserve the viable β-cells mass, *in vivo,* in diabetic rats ao to protect isolated β-cells from STZ-induced damages, suggesting a possible novel treatment for Type 1 Diabetes.

# **נושא העבודה:** השפעת התפתחות והתמשכות מצב סוכרתי על פעילות וביטוי האנזים דנ״א טופואיזומראז 1 במודל חיות המדמה סוכרת מסוג 1


## **שם המגיש:** לוי יצחק

## **שם המנחות:** פרופ׳ אסתר פריאל ופרופ׳ יעל שגב



**תקציר:**

סוכרת מסוג 1 היא מחלה אוטואימונית המאופיינת בהרס סלקטיבי של תאי β בלבלב, ע״י מערכת החיסון, המוביל למחסור בהפרשת ההורמון אינסולין. התמשכות המחלה עלולה לגרום לנזקים בכלי דם גדולים וקטנים ולנזקים ברקמות כגון הלב והכליות, ובסופו של דבר אף להוביל למוות. אחד הסיבוכים החמורים ביותר של המחלה הוא הנפרופתיה. סיבוך זה מאופיין בשינויים מורפולוגיים ותפקודיים בכליות. נמצא שלעליה ברמת הביטוי של פקטורי גידול כגון TGF-β והצטברות של חלבוני מטריקס כגון: collagen IV, fibronectin ו- laminin, בכליות הסוכרתיות, יש תפקיד מרכזי בהתפתחות של נזקים בכליות, לדוגמא: גדילה בנפח הכליה וירידה ביכולת הסינון שלה.

בחינת המאפיינים של אנזימים גרעיניים חיוניים ותפקודם ברקמות סוכרתיות היא בעלת חשיבות רבה לצורך הבנת התהליכים שמובילים להתפתחות של נזקים סוכרתיים. במחקר זה התמקדנו במשפחת הטופואיזומראזות, כיוון שאנזימים גרעיניים אלו מעורבים במגוון רחב של תהליכים בתא ופותרים את הבעיות במבנה הטופולוגי של הדנ״א שנוצרות בד״כ בתהליכים כגון: הכפלה, שעתוק, רקומבינציה, תיקון נזקי דנ״א, דחיסת נוקלאוזומים ועוד. באופן ספציפי, התמקדנו באנזים דנ״א טופואיזומראז 1 (טופו 1) המעורב בעיקר בתהליכי ביטוי גנים. אנזים זה משחרר את המתח שנוצר במהלך תהליך השעתוק, כמו גם במהלך תהליכים אחרים בתא, ולכן משפיע על המצב הטופולוגי של הדנ״א. פעילותו של טופו 1 מבוקרת ע״י מודיפיקציות לאחר תהליך התרגום כגון: זרחון, Poly ADP-ribosylation ויוביקוויטינציה. במחקר קודם שביצענו בשורת תאי כליה, הראנו שהאנזים טופו 1 מבוקר ע״י מודיפקציה הנקראת: O-GlcNAcylation, המשפיעה על פעילות הרלקסציה של האנזים. GlcNAc הוא מונוסכאריד הנקשר לשיירי סרין ותריאונין של חלבונים בגרעין ובציטופלסמה ע״י קשר O- גליקוזידי. מידת המודיפקציה על חלבונים מבוקרת ע״י פעילותם של שני אנזימים: *O*-GlcNAc Transferase (OGT) המוסיף GlcNAc לחלבונים בקשר O- גליקוזידי, ו- β-*N*-acetylglucosaminidase (*O*-GlcNAcase) שמפרק קשר זה ומסיר את שייר ה- GlcNAc מחלבונים. חלבונים רבים מושפעים ע״י מודיפיקציה זו: פקטורי שעתוק, חלבוני שלד התא, חלבונים בתעלות הגרעין וחלבונים אנטי-סרטניים, כאשר שינוי ברמת ה- *O*-

GlcNAc שלהם משפיע על פעילותם ועל ביטויים, וכמו כן משפיע על אינטראקציות עם חלבונים אחרים, יכולת הקישור שלהם לדנ״א, יציאה וכניסה מתאים, וזמן מחצית החיים שלהם.

היפותזת המחקר שלנו מבוססת על ממצאים שהתקבלו במחקר קודם שביצענו, שהראו שטופו 1 מבוקר ע״י *O*-GlcNAc ופעילותו מושפעת ע״י מודיפיקציה זו, בשורת תאי כליה, דבר המצביע על כך שאנזים זה כנראה מבוקר ע״י רמת הסוכר מחוץ לתא. לכן, תנאים של רמות סוכר גבוהות מחוץ לתא, כלומר היפרגליקמיה, עשויים להשפיע על פעילות ובקרת האנזים טופו 1, *in vivo*, במודל חיות המדמות מצב של סוכרת מסוג 1. קביעת השפעה זו על טופו 1 תתרום להבנת הסיבוכים הנגרמים לרקמות חיוניות רבות, כתוצאה מהתמשכות המצב הסוכרתי, ובראשן הכליה.

במחקר זה אנו מראים, בפעם הראשונה, שמידת הפעילות ורמת החלבון של טופו 1 ברקמות שונות מחולדות סוכרתיות (סוכרת מסוג 1 הושרתה בחיות ע״י זריקה אחת של Streptozotocin (STZ) בריכוז גבוה) היו נמוכות, לאחר ניסוי של חמישה שבועות, אך ללא ירידה ברמת ה-mRNA של האנזים. טופו 1, שבמחקר קודם נמצא כמבוקר ע״י O-GlcNAc בשורת תאי כליה, עובר בקרה זו גם בחיות, כאשר רמת ה- O-GlcNAcylation של האנזים בכליות מחולדות סוכרתיות הייתה גבוהה פי 3, יחסית לכליות מחולדות לא סוכרתיות. בנוסף, כאשר שיקענו את טופו 1 באמצעות נוגדן ספציפי, מצאנו שהאנזים O-GlcNAc transferase (OGT) שקע ביחד עם טופו 1, דבר המצביע על כך ששני האנזימים הללו נמצאים, ככל הנראה, באינטראקציה האחד עם השני. מידת הפעילות של טופו 1 ירדה גם בכליות של עכברים שקיבלו מספר זריקות של STZ בריכוז נמוך יותר ממודל החולדות. רמת ה- mRNA של טופו 1 ירדה אף היא, אולם לא התקבל שינוי ברמת החלבון. כאשר נבדקו שינויים מורפולוגיים בכליות של העכברים הסוכרתיים, לא נצפתה התפשטות של המטריקס המזנגיאלי או התעבות של הממברנה הבזאלית של הגלומרולוס. בסך הכול, תוצאות אלו מצביעות על כך שהשינויים שהאנזים טופו 1 עובר, בתגובה למצב בו רמות הסוכר בדם גבוהות, מקדימים את האירועים שמובילים להתפתחות של סיבוכים בכליות בחיות הסוכרתיות.

היות וטופו 1 הינו אנזים חיוני המעורב בבקרה של ביטוי גנים, בדקנו גם את מעורבותו בבקרת הביטוי של גנים חיוניים באיי לנגרהנס בלבלב. פעילות טופו 1 ורמת ה- mRNA שלו באיים מבודדים מעכבר ירדו בצורה משמעותית, לאחר חשיפה של 4 שעות ל- STZ. טיפול במעכב של האנזים PARP-1 לא הצליח למנוע את הירידה בפעילות זו, דבר המראה שטופו 1 אינו מבוקר ע״י האנזים PARP-1, בתגובה לחשיפת האיים המבודדים ל-STZ. רמות ה- mRNA של מספר גנים חיוניים באיי לנגרהנס בלבלב, כגון: Glut2 ו- Insulin, ירדו אף הן לאחר חשיפה של 4 שעות לטיפול ב- STZ או לאחר חשיפה לטיפול ב- Camptothecin (CPT), מעכב של פעילות הרלקסציה של טופו 1. תוצאות אלו מוכיחות שטופו 1 מעורב בבקרת הביטוי של מספר גנים מרכזיים באיי לנגרהנס מבודדים, אשר מתוך כלל סוגי התאים באיים אלו הם מתבטאים בתאי ה- β בלבד.

מתן יומי של אינסולין חיצוני הוא הטיפול היעיל ביותר הניתן כיום על מנת לשמור על רמות סוכר תקינות בדם. אולם, טיפול זה טומן בחובו סיכונים של נזקים לרקמות כגון: לב, כליות, מוח ועיניים, ולמקרים של היפוגליקמיה. על כן, שימור או הגדלה של מסת תאי ה- β בלבלב עשויים

להוות מטרה חשובה נוספת בכל הנוגע לניהול תקין של רמות הסוכר בדם.
האנזים שמסוגל לאפשר חלוקה של תא, ובכך לבקר את חיי התא, הוא טלומראז. אנזים זה הוא ריבונוקלאופרוטאין אשר מאריך את הטלומרים, שהם יחידות חוזרות של בסיסי דנ״א השומרים על קצוות הכרומוזום. לצורך ביצוע פעילותו הקלאסית של הארכת הטלומרים, *in vitro*, טלומראז דורש 2 תתי יחידות בלבד : TERT, שהיא תת היחידה הקטליטית שלו בעלת פעילות של reverse transcriptase, ותת היחידה TR, שהיא מהווה את תבנית הרנ״א של TERT ומכילה רצף משלים לקצה ה- ׳3 של הכרומוזום. בתאים סומאטיים, הביטוי של תת היחידה הקטליטית, TERT, הוא מאוד מבוקר ולכן בד״כ תאים אלו אינם בעלי פעילות של טלומראז. בנוסף, נמצא שטלומראז משתתף בתהליכים של תיקון שברים דו-גדילים בדנ״א ומתווך תהליכים אנטי-אפופטוטים. בסך הכול, תפקידים אלו מראים שטלומראז הוא בעל תפקיד משמעותי בשמירה על חלוקת התא ושרידותו. לאחרונה, פותחו במעבדתנו משפעלים חדשים של האנזים טלומראז, הקרויים AGS, שנמצאו כיעילים בהגנה על תאים מפני עקה חימצונית ושיפרו את שרידותם. לכן, בחנו את השפעת הטיפול באמצעות AGS על שרידות תאי ה-β בלבלב של חולדות סוכרתיות ושל איי לנגרהנס מבודדים שנחשפו לטיפול ב- STZ. בנוסף, השווינו את רמת הפעילות של טופו 1 בכליות של עכברים סוכרתיים שטופלו ב- AGS לעומת עכברים סוכרתיים שלא קיבלו טיפול ב- AGS. נמצא שחולדות סוכרתיות שקיבלו טיפול ב- AGS-500 בכל 12 שעות הראו רמות סוכר תקינות בדם, לאחר שהיו בצום למשך הלילה. צביעות אימונו-היסטוכימיות ואימונו-פלואורסנטיות הראו מסת תאי β חיוניים גדולה משמעותית בחתכי לבלב מחולדות סוכרתיות שטופלו ב- AGS-500. בנוסף, טיפול ב- AGS-500 הפחית גם את הצביעה ל- $\gamma$-$H_2AX$ בתאים מאיי לנגרהנס מבודדים שטופלו ב-STZ. עוד נמצא שפעילות טופו 1, בכליות של עכברים סוכרתיים שטופלו ב- AGS-500, לא ירדה בצורה משמעותית, יחסית לפעילות של אנזים זה בכליות של עכברי הביקורת, דבר המבליט את יכולת ההגנה של הטיפול ב- AGS-500 מפני נזק הנגרם כתוצאה מטיפול ב- STZ. כמו כן, ממצא זה מראה שהשינויים בפעילות של טופו 1 אכן קשורים למידת הסיבוכים הנגרמים בכליה, כתוצאה מהתמשכות המצב הסוכרתי.
מחקר זה מראה שהאנזים טופו 1 מושפע מתנאים של היפרגליקמיה במודלים של חיות, ומעורב בבקרת הביטוי של מספר גנים חשובים בתאי ה-β. כיון שפעילותו של טופו 1 חיונית לביטוי של גנים, הירידה בפעילות זו, באיברים של חיות סוכרתיות, תורמת, קרוב לוודאי, לשינויים בתפקוד התאים בכליה הסוכרתית. לכן, דרוש המשך למחקר זה על מנת לקבוע את התפקיד המדויק של טופו 1 ביצירה וההתמשכות של המצב הסוכרתי, ובכך לאפשר בניית אסטרטגיה חדשה למניעה של סיבוכים סוכרתיים.
בנוסף, במחקר זה הראנו, בפעם הראשונה, את היכולת של טיפול תרופתי באמצעות משפעלים של פעילות האנזים טלומראז (AGS-500) לשמר מסה חיונית של תאי β, בחולדות סוכרתיות, ולהגן על תאי ה- β, מאיי לנגרהנס מבודדים, מפני נזקים הנגרמים כתוצאה מחשיפה ל-STZ, ובכך להציע טיפול אפשרי חדש לסוכרת מסוג 1.

**נושא העבודה: מודל שמרי להיווצרות של סיבי עמילואיד על-ידי חלבוני S100A8/9**

**שם המגיש: יקטרינה ירמנקו**

**שם המנחה/ים: פרופ' דינה רווה, דר' ענת בן-צבי**

**תקציר העבודה**

החלבונים קושרי הסידן, S100A8 ו- S100A9 נמצאו באגרגטים אמילואידים בסרטן הערמונית. כדי לבחון את האינטראקציה של חלבונים המועדים לאגרגציה S100A8 ו- S100A9 עם רשת בדיקת איכות בתא ולהבין אילו מסלולים מעורבים בסילוק אגרגטים אלו, נעשה שימוש בשמר *Saccharomyces cerevisiae* כמערכת מודל חדשה לביטוי חלבונים אלו. מצאנו כי ביטוי של S100A8, S100A9 או S100A8/9 הוביל ליצירה של אגרגטים לא טוקסיים עמידים לדנטורציה- SDS. בתאי שמר שימוש בחלבונים מסומנים פלואורסנטית הראה כי S100A8 ו- S100A9 יוצרים צברים בתא (foci). לאחר אינדוקציה ארוכה צברי S100A8 נמצאו בוקואולה בעוד שצברי S100A9 נותרו במוקדים בציטופלזמה כאשר בוטאו לבדם, אך נמצאו בוקואולה כאשר בוטאו יחד עם S100A8. אנליזה ביוכימית של החלבונים הראתה כי S100A8 ו- S100A9 יוצרים אגרגטים דמויי אמילואידים. ביטוי של S100A8 ו- S100A9 בשמרים מזן הבר לא השפיע על חיוניות התאים. אולם, הם נמצאו כרעילים כאשר בוטאו על רקע של חלבונים מוטנטיים (metastable) הרגישים לטמפרטורה , Cdc53-1p, Cdc34-2p, Srp1-31p ו- Sec27-1p, מה שמעיד כי S100A8 ו S100A9 עלולים להגביל את מערכת בקרת האיכות בתא. בכדי לבדוק השערה זאת סרקנו סדרה של מוטנטי חסר (deletion mutants) בשפרונים שונים ומצאנו כי הורדת רמות Hsp104p ו- Hsp70p הספיקה בכדי לגרום הגברת רעילות של S100A8 ו- S100A9 . דבר זה המצביע כי פעילות מערכת השפרונים Hsp104 ו- Hsp70 בתאי זן הבר היא שמונעה את רעילות של אמילואידים של S100A. פיתחנו מודל נוח לחקר השפעת אגרגטים של S100A8 ו- S100A9 על תפקוד מנגנון בקרת איכות התאי, אשר יכול לשמש כדי לבחון את השפעתם על מרכיבים מרכזיים של מערכת קיפול החלבונים וסילוק אגרגטיים. לא מצאנו השפעה חזקה של מערכת היוביקוויטין (ubiquitin proteosome system) על הרעילות והאגרגציה של חלבני S100A, אך הדגמנו באופן ברור כי מסלול אוטופג'י (autophagy) בשמרים מעורב במודולצית הרעילות של S100A8 ובמידה מועטה יותר ברעילות והאגרגציה של S100A9. הצטברות אגרגטים של S100A8 בוקוולה לאחר אינדוקציה ארוכה וקשירה עם חלבונים הקשורים לאוטופג'י מחזקת ההשערה ז בהתחשב בעובדה כי באדם אמילואידים של S100A8 ו- S100A9 מלווים בדלקת וצברים תלויי גיל, המנגנון התאי המוצע יכול לספק תובנות חשובים להמשך מחקר לזיהוי רכיבים נוספים במנגנון בקרת איכות התאי אשר משפיעים על רעילות אמילואידים אלו ומאפשרים לנו ללמוד על המנגנונים התאיים המעורבים בפינוי אגרגטים של S100

**The Thesis topic "A yeast model for amyloid formation by S100A8/S100A9 proteins"**

**The name of the student submitting: Eremenko Ekaterina**

**The name of the Advisor/s Professor Dina Raveh, Dr. Anat Ben-Zvi**

## Abstract

Amyloid aggregates of the calcium-binding EF-hand (helix-loop-helix structural domain) proteins S100A8 and S100A9 have been found in the corpora amylacea of prostate cancer. To examine the interactions of the aggregation-prone human S100A8 and S100A9 proteins with the proteostasis network and understand which pathway is involved in clearance of these aggregates, we established a novel model system by expressing them in the yeast Saccharomyces cerevisiae. We found that S100A8, S100A9 and S100A8/9 co-transfomants form non-toxic aggregates in yeast cells, which are resistant to denaturation by sodium dodecyl sulfate (SDS). Using fluorescently tagged proteins we show that S100A8 and S100A9 accumulate in foci. After prolonged induction, S100A8 foci localized to the cell vacuole, whereas the S100A9 foci remained cytoplasmic when present alone but entered the vacuole in cotransformants. Biochemical analysis of the proteins indicates that S100A8 and S100A9 form amyloid-like aggregates. Expression of S100A8 and S100A9 in wild type yeast did not affect cell viability; however, they were toxic when expressed in the background of unrelated metastable temperature sensitive mutant proteins, Cdc53-1p, Cdc34-2, Srp1-31, and Sec27-1. This suggests that their expression may limit the capacity of the cellular proteostasis machinery. To test this hypothesis we screened a set of chaperone deletion mutants and found that reducing Hsp104 or Hsp70 levels was sufficient to induce S100A8 and S100A9 toxicity. This indicates that the chaperone activity of the Hsp104 - Hsp70 bi-chaperone system in wild type cells is sufficient to reduce S100A8 and A9 amyloid toxicity. Thus, we have developed a very powerful and sensitive model to study the effect of S100A8 and S100A9 aggregation on the functioning of the cell homeostasis machinery and to examine their effect on key components of the protein folding and aggregation clearing

systems. We did not observe a strong impact of the ubiquitin proteosome system (UPS) in modulating toxicity and aggregation of S100A8 and A9 proteins. We could clearly demonstrate that the autophagy pathway in yeast is involved in modulating toxicity of S100A8 and has an effect on the aggregation and toxicity of S100A9. Accumulation of S100A8 aggregates in the vacuole after prolonged induction and binding with key members of autophagy-related proteins support our hypothesis. Considering that human S100A8 and S100A9 amyloids are broadly associated with inflammation and also with age-dependent deposits, our cellular model can provide critical insights for identifying other members of the protein homeostasis machinery that determine the toxicity of these amyloids and allow us to study cellular mechanisms which are involved in clearance of S100A8 and A9 aggregates.

# תסמונת דליפת שתן בדחיפות בנשים, מהו הטיפול היעיל ביותר בטווח הארוך?


## כפרי רחל

## מנחים: ד"ר יצחק מלצר, ד"ר יעקב גולומב



**תקציר**

דליפת שתן הינה תופעה שכיחה, 30% מהנשים בגיל 50-54 סובלות מהתופעה. השכיחות עולה עם הגיל לכדי 40% מהנשים בגיל > 90. דליפת שתן מוגדרת על פי International Continence Society כתלונה על כל דליפת שתן בלתי רצונית. דליפת שתן בדחיפות (דש"ד) מוגדרת כתלונה על כל דליפת שתן בלתי רצונית המלווה בתחושת דחיפות. דש"ד קשורה לירידה באיכות החיים ודיכאון, ובגיל גריאטרי קשורה לעלייה בבידוד החברתי, בירידה בתפקוד, בעלייה בסיכון לנפילות ובאשפוז סיעודי ארוך טווח.

מאמצים רבים נעשו על מנת למצוא את הטיפול היעיל ביותר ארוך טווח לדש"ד, אשר יפחית סימפטומים עם מעט תופעות לוואי. אימון שלפוחית וטיפול תרופתי הציגו תוצאות טובות יותר מול טיפול פלסבו או אי טיפול הנתונים הקשורים לטיפול המומלץ כקו ראשון עדיין סותרים ולא ברורים. המכון הלאומי לבריאות ומצוינות קליני פרסם ב 2006 שאימון שלפוחית של לפחות 6 שבועות הוא המומלץ כטיפול ראשון לנשים עם דש"ד, וטיפול תרופתי מומלץ רק אם אימון השלפוחית לא היה טיפול יעיל. מחקרים קודמים מצאו שאין הבדל בתוצאות בין פרוטוקולים שונים של טיפול תרופתי עם או בלי פרוטוקולים שונים של אימון שלפוחית ותרגול שרירי רצפת האגן. השאלות בנוגע למי מהפרוטקולים הטיפולים (אימון שרירי רצפת האגן, אימון שלפוחית או טיפול תרופתי) יעיל יותר בטווח הקצר, הבינוני והארוך- נשארו ללא מענה (סקירות Cochrane שפורסמו ב 2006 וב 2012). על כן, מטרת המחקר המוצג היתה להשוות את היעילות הקלינית בטווח הארוך של ארבעה פרוטוקולים שמרניים: טיפול תרופתי, אימון שלפוחית, אימון שרירי רצפת האגן ושיקום משולב לרצפת האגן, לטיפול בנשים עם סימפטומים של דש"ד. ההשערה היתה שהטיפול בשיקום משולב לרצפת האגן אשר כולל אימון שלפוחית, אימון שרירי רצפת האגן והדרכה התנהגותית יהיה היעיל והחסכוני ביותר בטווח הארוך ביחס לפרוטוקולים הטיפולים האחרים שנחקרו.

מאה שישים וארבע נשים בגיל 45-75 אשר חוו לפחות שלושה אירועי דש"ד בחודש האחרון, השתתפו במחקר אקראי עיוור, ורב מרכזי. המחקר הישווה יעילות של ארבעת הטיפולים: טיפול תרופתי, אימון שלפוחית, אימון שרירי רצפת האגן ושיקום משולב לרצפת האגן, בתחילת המחקר, ובמעקבים של 3 ו 12 חודשים. התוצאים העיקריים היו מספר הטלות השתן ב 24 שעות, מספר אירועי דש"ד בשבוע, שאלוני איכות חיים הקשורים לדש"ד, ושאלונים איכות חיים, דיכאון ותפקוד: EQ- VAS/5D, Center of Epidemiology Studies Depression scale and self-reported function and disability.

שיפור משמעותי בתדירות הטלות השתן ודש"ד, ציוני איכות חיים ומספר שימוש בפדים יומי הוצג בכל קבוצות הטיפול ב 3 ו 12 חודשים. קבוצת שיקום רצפת האגן בלבד הציגה ירידה של יותר 4

הטלות שתן ביממה המוכרת כשינוי קליני משמעותי, וכן שיפור משמעותי תפקודי של גפיים תחתונות. כמו כן, היענות לטיפול בפיזיותרפיה (אימון שלפוחית, אימון שרירי רצפת האגן ושיקום משולב לרצפת האגן) היתה גבוהה משמעותית (90%) לעומת היענות לתרופה (64%).

כמו כן, בניתוח משני של תוצאות המחקר האקראי עיוור, נמצא כי למרות קריטיריון הוצאה של נשים עם דיכאון קליני, עשרים ושתים אחוז מאוכלוסיית המחקר הציגה סימפטומים דיכאוניים בהתבסס על ציון שאלון Center of Epidemiology Studies Depression scale cut-off למרות שלא אובחנו כסובלות מדיכאון ולא טופלו לכך. ההנחה שלנו היתה שהנשים שהציגו ציון הגדול שווה ל 16 הן מדוכאות. התוצאות שלנו הציגו שיפור משמעותי קליני של ציון מתחת ל 16, אצל נשים אלו עם דש״ד לאחר 12 חודשים מתחילת הטיפולים. השיפור לא היה קשור לסוג פרוטוקול הטיפול. מחקר זה מדגיש את הבעיה המוכרת יותר ויותר בדיכאון לא מאובחן בקרב נשים בגיל הביניים עם דש״ד.
כמו כן, במחקר חתך קודם בחנו את התפקוד הפיסי של 66 נשים עם דש״ד לעומת 66 נשים תואמות גיל ללא דליפת שתן, בעזרת Self-reported Late Life Function and Disability Instrument. ציוני השאלון במדדי: תפקוד כללי, תפקוד בסיסי ומתקדם של גפה תחתונה היו נמוכים משמעותית בנשים עם דש״ד לעומת נשים ללא דליפת שתן, כאשר הציונים בתפקוד גפה עליונה, ומרכיבי המוגבלות, לא היו שונים בין הקבוצות. קשר שלילי מובהק הוצג בין אינדקס מסת הגוף וציוני התפקוד בנשים עם דש״ד. תוצאות המחקר שלנו תומכות בהנחות שנשים עם דש״ד נוטות להציג תפקוד פיסי נמוך יותר של גפה תחתונה. יותר מכך, תוצאות המחקר שלנו מדגיש את הצורך להתערבות ממוקדת בתפקוד פיסי של גפה תחתונה בנשים עם דש״ד.

בניתוח כלכלי בהמשך למחקר האקראי עיוור, נמצא שהדיווח העצמי של האישה לטיפול בבעית השתן בעזרת פדים, קניית תחתונים חדשים וכביסה נוספת היא כ 100 ש״ח לחודש. עלות זו ירדה משמעותית במעקב שנה מתחילת הטיפול. בחישוב צובר Quality-Adjusted Life Years מצאנו שהעלות אפקטיביות של תרופות ופיזיותרפיה של רצפת אגן, שווה.

תוצאות מחקר הציגו את היתרונות ארוכי הטווח של הטיפול התרופתי, אימון שלפוחית, אימון שרירי רצפת האגן ושיקום משולב של רצפת האגן, עם יתרון קל לשיקום רצפת האגן. ההשפעה הדומה והעלות- תועלת הדומה של הטיפול התרופתי והטיפול בפיזיותרפיה, צריכים להיות מוסברים לאישה עם סימפטומים של דש״ד. ספקים ונותני השירות הרופאי צריכים לשים לב לכך שההיענות הנמוכה לטיפול תרופתי משאירה את תופעת דליפת שתן בדחיפות – לא מטופלת ומעלה את מספר המיפגשים עם הרופא, ועל כן, שיקום פיזיותרפי לרצפת האגן הוא המומלץ כטיפול ראשון. לכן אנו ממליצים שנשים עם תופעות ראשוניות של דליפת שתן בדחיפות יטופלו ע״י פיזיותרפיה לשיקום רצפת האגן, עם מיקוד בדליפת השתן עם הדרכה התנהגותית, יחד עם שיפור התפקוד הפיסי, כך ששיפור איכות חייה של האישה בגיל הביניים יכול להפחית את התחלואה וגורמי הסיכון בגיל המבוגר.

**PhD Thesis Title:** Physical Characteristics of mRNP Garnules in Yeast
**Name:** Carmit Gabay Mader
**Supervisors:** Prof. Oleg Krichevsky and Prof. Dina Raveh

# ABSTRACT

Many cell types including yeast regulate mRNA translation, storage and decay by associating messenger RNA (mRNA) in complexes with different proteins and accumulating them in mRNP granules. The physical characteristics of mRNP granules such as their size, number of mRNA molecules or proteins within them, their localization inside the cell and the kind of dynamics they perform may shed light on the relationship between the different proteins and mRNAs which accumulate in the same mRNP granules.

In this thesis we develop and implement two advanced methods to explore the physical characteristics of mRNP granules. First method enables the quantification of sizes and content of mRNP granules in yeast cells under normal growth and glucose deprivation conditions by using the combination of fluorescence correlation spectroscopy (FCS) and confocal microscopy techniques. Using this approach we are able to determine the sizes of mRNP granules and to quantify the number of proteins and mRNA molecules within them. We show the feasibility of our method by measuring the time course of *MFA2* mRNA decay and of accumulation of Dhh1, the protein involved in mRNA decay, in mRNP granules within glucose deprived yeast cells. The mRNP granule size grows with the stress duration. The *MFA2* mRNA and Dhh1 numbers distribution in the mRNP granules are close to exponential.

The second method enables the analysis of mRNP granules movements in yeast cells under normal growth and glucose deprivation conditions by using Single Particle Tracking (SPT) and our especially developed algorithm to detect “aaattttttt רttttttt tttt הttt ט T□TTs) in such movements. Using this method, we are able to follow the *in vivo* dynamics of granules comprising *MFA2* mRNA inside the cell during normal growth and severe glucose deprivation conditions. Several types of dynamics are observed such as Brownian, activated and confined motion. We show that under both growth conditions the granules commonly perform transient confined movement, where the granule motion is not purely Brownian, but is rather constrained within TCZs with occasional jumps between different confinement zones. Our results

show that acute glucose deprivation causes a major slowing down in the *MFA2* mRNP granule dynamics, which is reflected in significant decrease (about 5 fold) in both short- and long-term diffusion coefficients, smaller size of TCZs and the total lack of active motion.

Our results provide an insight into the structure and motion dynamics of mRNP granules in particular in response to glucose deprivation conditions.

**נושא העבודה:** מאפיינים פיסיקליים של גרנולות רנ״א שליח-חלבון בתאי שמר

**שם המגישה:** כרמית גבאי מדר

**שמות המנחים:** פרופ׳ אולג קריצ׳בסקי ופרופ׳ דינה רווה

# תקציר

סוגים שונים של תאים כולל תאי שמר מווסתים את התרגום, האגירה והדעיכה של רנ״א שליח, באמצעות קישורו לחלבונים שונים אשר ביחד יוצרים קומפלקסים המצטברים בגרנולות רנ״א שליח-חלבון. המאפיינים הפיסיקליים של גרנולות מסוג זה כגון: גודלן, מספר המולקולות של רנ״א שליח או חלבון בתוכן, המיקום שלהן בתוך התא וסוגי התנועות אותן הן מבצעות, יכולים לשפוך אור על הקשר בין חלבונים שונים ורנ״א שליח שונים המצטברים בהן ומרכיבים אותן.

בתיזה זו פיתחנו וישמנו שתי גישות מתקדמות לחקירת מאפיינים פיסיקליים אלו בגרנולות מסוג זה. גישה ראשונה מאפשרת את הכימות של הגודל והתכולה (רנ״א שליח או חלבון) של גרנולות אלו בתאי שמר תחת תנאי גדילה נורמאלים או לחילופין תחת תנאי הרעבה של גלוקוז, על ידי שילוב של שתי טכניקות: FCS (Fluorescence Correlation Spectroscopy) ומיקרוסקופיה קונפוקאלית באותה המערכת. שימוש בגישה זו מאפשר את קביעת הגדלים של גרנולות הרנ״א-חלבון וכן את כימות מספר המולקולות (חלבונים או רנ״א שליח) בתוכן. ישמנו גישה זו באמצעות מדידה בזמן של דעיכת רנ״א שליח *MFA2* והצטברות של חלבון Dhh1 המעורב בדעיכת רנ״א, בגרנולות אלו בתאי שמר המורעבים לגלוקוז. מצאנו כי גודל הגרנולות גדל עם עליית זמן ההרעבה לגלוקוז וכן כי התפלגויות מספר מולקולות הרנ״א *MFA2* וחלבון הDhh1 בגרנולות דועכות אקספוננציאלית.

הגישה השנייה מאפשרת אנליזה של מגוון התנועות אותן גרנולות רנ״א שליח-חלבון מבצעות בתאי שמר בתנאים נורמאליים ותחת תנאי הרעבה חמורים לגלוקוז על ידי שימוש בטכניקת SPT (Single Particle Tracking), המאפשרת מעקב אחר מולקולת בודדות ועל-ידי שימוש באלגוריתם, אותו פיתחנו במיוחד על מנת לגלות ולנתח אזורי הגבלה זמניים TCZs (Transient Confinement Zones) בתנועות שכאלו. באמצעות שיטה זו נתאפשר לנו לעקוב בזמן אמת אחר הדינאמיקה של גרנולות המכילות רנ״א שליח *MFA2* בתוך התא במהלך תנאי גדילה נורמאלים ובתנאי הרעבה חמורה לגלוקוז. תצפיותינו העלו כי הגרנולות מבצעות סוגי דינאמיקות שונות כגון תנועה בראונית, תנועה מכוונת ותנועה מוגבלת. מצאנו כי תחת שני תנאי הגדילה הגרנולות לרוב מבצעות תנועה מוגבלת, הווה אומר הגרנולה לא מבצעת תנועה בראונית טהורה אלא תנועה המוגבלת בתוך אזורי הגבלה ומידי פעם מבצעת מעין ׳קפיצות׳ בין אזורים אלו. התוצאות שלנו מראות שתחת תנאי הרעבה חמורים לגלוקוז נגרמת האטה משמעותית בתנועה הכוללת והמקומית (היינו בתוך אזורי ההגבלה) הבאה לידי ביטוי בירידה (פי 5) במקדמי הדיפוזיה לטווח הארוך וגם באילו לטווח קצר וכן גודל אזורי ההגבלה קטן ולא נצפית כל תנועה מכוונת.

לסיכום, הממצאים שלנו מספקים תובנות חדשות על המבנה והדינאמיקה של גרנולות רנ״א שליח-חלבון בעיקר כתגובה לתנאי הרעבה לגלוקוז.

Ph.D title: **No-One's Memories and a Monument to No-One: The Process of Collective Memory Construction in Serbia after the Wars of the 1990s**

Submitted by: Lea David

Advisors: Dr Jackie Feldman and Prof Lev Grinberg

Ph.D abstract:

In my PhD research I focused on the process of construction of collective memory in Serbia after the wars of the 1990s and the ways in which categories of memory are appropriated, internalized, subverted, evaded or transformed by various memory agents through the process of Europeanization and adaptation to the Human Rights regime. I suggest that the process of the construction of collective memory in Serbia after the wars of the 1990s, proves to be an exemplary case on how a post-conflict state mediates its contested past when caught in the gap between the domestic demands and those of the international community. In Serbia, this tension is significantly magnified due to the fact that Serbia not only lost all the wars it fought during the 1990s but it was also globally perceived to be the main villain and the party that committed the largest portion of war crimes. This is precisely why the enormous gap between the local demands to be recognized as a righteous party in the conflict and the international demands to adopt human rights and confront its national criminal past serves as a magnifying glass and helps us analyze the ways political elites try (with relative success) to bridge this gap.

To deal with the opposing international and local demands, the ruling political elite created and adopted mechanisms which enabled closure of the political spaces for other political actors. These mechanisms suit the need for strategic maneuvering between the international and the domestic demands. All three mechanisms: 1) de-contextualization of memory contents, 2) creation of social narratives of suffering and 3) promotion of the Holocaust memory as a screen memory, are strategies of closing political spaces which thus prevent public debate, representation, negotiation and compromise. These are strategies of silencing that are meant to reduce the tension between the contradicting demands at the international and the domestic levels.

“Silencing” means the closure of politic l space nd the control of public debat Thus, it seems that the ruling elite “ acked or “occupied” political spaces, symbolic spheres in which political actors represent and further their interests, in order to maneuver and mediate the international demand to confront Serbia’s criminal national pac and the domestic demands to be validated as a righteous party in the conflict.

The outcome is that at top-down level ethnic nationalism is being reinforced and strengthened and not dissolved by the Europeanization process and the adoption of the Human Rights regime, while simultaneously at the bottom-up level a multitude of contradictory and competing narratives are created and preserved, waiting for the apposite social setting to burst out. Trapped in between the opposing international and domestic demands and defined by the power-relations with the EU, I demonstrated in my research that the official strategy in Serbia is to obfuscate the past as way of controlling and managing it, rather than to picking a side. It has been the strategic decision of the ruling political elite to find ways to keep political spaces, where the contested and painful national past could be shaped openly and frankly, closed for other actors. Finally, I argue that the power balance and the process of Europeanization and the adjustment to the Human Rights regime, caused the Serbian state not to face its contested past t to beha e like a job applicant who is trying to “look good and lit s to do it”.

נושא העבודה : **זיכרונות של אף אחד, אנדרטה של אף אחד: תהליך הבניית הזיכרון הקולקטיבי בסרביה שלאחר מלחמות שנות ה-90**

שם המגיש: לאה דוד

שם המנחה/ים : דר ג'קי פלדמן ופרופ לב גרינברג

תקציר העבודה :

המחקר שלהלן עוסק בעבר שנוי במחלוקת, במשא ומתן עליו ובדרכים בהן הוא מתורגם/מתועל לזיכרון הקיבוצי. האופן שבו זיכרון קיבוצי מתביית בתודעה כאשר ישנה מחלוקת הנוגעת לעבר בעייתי, כבר אינו עניין פנימי בלבד, כיוון שהשפעותיהם של גורמים חיצוניים על הזיכרון המקומי נוכחים בצורה משמעותית. מדינות לאחר מלחמה, או ליתר דיוק, האליטות השולטות בהן, מתמודדות עם לחצים עצומים הן מצד הציבור המקומי והן מצד הקהילה הבינלאומית, שניהם דורשים סיפוק לצרכיהם, המנוגדים לרוב. הן נאבקות למצוא דרכים להתמודד עם שני כוחות מנוגדים : מצד אחד הקהילה הבינלאומית המנסה לכפות מנגנוני צדק מעברי (Transitional Justice) ואימוץ נורמות של זכויות האדם, ומצד שני הדרישות של הציבור המקומי לזכות בהכרה כצד הצודק במלחמה. במחקר אטען כי מטרת האליטות השולטות היא להטמיע תדמית ניתנת לשיווק לתצוגה בינלאומית מחד גיסא, ולעצב זהות לאומית מסויימת ההולמת את הדרישות המקומיות מאידך גיסא. מצב זה יוצר מתחים רבים בין הדרישות הגלובליות והמקומיות, מתחים אשר משפיעים על תהליך עיצובם של זכרונות קיבוציים מסויימים.

במחקר אני מעלה טענה כי תהליך הבניית הזיכרון הקיבוצי בסרביה לאחר מלחמות שנות ה-90', והאופן בו הליך האירופאזציה, הנחיל, הפנים, מנע, שינה או חתר תחת קטגוריות הזיכרון, מהווה מקרה בוחן מצויין לאופן שבו אומה לאחר מלחמה מתווכת את העבר השנוי במחלוקת שלה כאשר היא נקלעת לתהום שבין הדרישות המקומיות לאלו של הקהילה הבינלאומית. מצבה של סרביה, שנתפסה כצד התוקפן במלחמות שנות ה-90, והיעדר מאזן כוחות בין סרביה לאיחוד האירופי הגביל את האפשרויות העומדות בפניה, ובסופו של דבר הוביל לאג'נדה של קידום זיכרון קיבוצי המושפע ישירות מהלחץ הבינלאומי. הפער העצום בין הדרישות המקומיות לזכות בהכרה כצד צודק בעימות לבין הדרישות הבינלאומיות להתמודד עם העבר הבעייתי - משמש כזכוכית מגדלת ומסייע לנו לנתח את הדרכים בהן אליטות פוליטיות מנסות לגשר על הפער.

באמצעות מקרה הבוחן של המחקר, הנסיון שנמשך כעשור להקים אנדרטה לזכר הנופלים/הרוגים/מגנים/קורבנות[1] של המלחמות בשנות ה-90, הראיתי כי הדרישות להתמודד עם העבר, בשילוב עם דרישות ומצבים פוליטיים, חברתיים וכלכליים אחרים, מציבים לחץ אדיר על האליטה השלטת, ומשחקים תפקיד מרכזי בהליך הבניית הזיכרון. אף שהמכרזים הפתוחים להקמת אנדרטה לקורבנות מלחמות שנות ה-90 היו הזדמנות לתווך בין אג'נדות זיכרון שונות, קידמה

[1] חלק מהמחלוקות בנוגע לאנדרטה נעוצות בחוסר האפשרות להסכים על מי מונצח באנדרטה

האליטה הפוליטית, כשחקנית הדומיננטית, את הקורבנות הסרבית, במאמציה לגשר על פערים בין הדרישות המקומיות לבינלאומיות.

ניתוח פרשת האנדרטה חושף כי על מנת להתמודד עם הדרישות הסותרות, יצרה ואימצה האליטה הפוליטית השלטת מנגנונים שאיפשרו את סגירתם של מרחבים פוליטיים בפני שחקנים פוליטיים אחרים. מנגנונים אלה התאימו לצורך לתמרן אסטרטגית בין הדרישות הבינלאומיות והמקומיות. שלושת המנגנונים: דה-קונטקסטואליזציה של תוכן הזיכרון; יצירת נראטיבים חברתיים של סבל; וקידום זיכרון השואה כזיכרון ממסך - הם אסטרטגיות של סגירת מרחבים פוליטיים ובכך מניעת דיון, ייצוג, משא ומתן או פשרה ציבוריים. אלו הן אסטרטגיות השתקה שנועדו לצמצם את המתח בין הדרישות הסותרות ברמה הבינלאומית והמקומית. 'השתקה' פירושה סגירת מרחב פוליטי ושליטה בשיח הציבורי. למרות העובדה שלנציגי הממשל לא היה חזון ברור או ייחודי, האנדרטה נתפשה בכל רגע נתון ככלי פוליטי שנועד להרגיע את הדרישות הן מבית והן מחוץ. בצורה זו, האליטות השולטות "חטפו" או "כבשו" (Grinberg 2010) את המרחבים הפוליטיים.

אף שאסטרטגיות אלה הגדירו **כיצד** נראה תהליך הבניית הזיכרון הקיבוצי, העבר המשולש השנוי במחלוקת של סרביה[2] קבע את שאלת התוכן – **מה** אמור להיזכר/להישכח. סרביה, בדומה לקבוצות אתנו-פוליטיות אחרות ביוגוסלביה לשעבר, שבויה בתפקיד הקורבן (Franović 2008). אני מציעה כי הסיבה לכך היא שנראטיב הקורבנות נמצא כמתאים ביותר לגישור על הפער בין דרישות בינלאומיות למקומיות. אך בחירה זו אינה רק תוצאה של דפוסים תרבותיים והיסטוריים מושרשים, כפי שנטען לרוב עד עתה, אלא האפשרות הטובה ביותר לפתרון הולם עבור הקהילות הבינלאומיות והמקומיות כאחד. תפקיד הקורבן מאפשר למדינות לבחור עבר מסויים השולל את הפרשנויות האחרות של העבר כשגויות. לדוגמא, העצמת ההקרבה של סרביה למען אירופה במלחמת העולם הראשונה, ואחוות העם הסרבי והיהודים במלחמת העולם השנייה, מאפשרת לטאטא מתחת לשטיח שאלות של אחריות סרבית לאירועים אחרים בתולדות המדינה. בהתחשב במאורעות מלחמות שנות ה-90', ברור כי זהו מיקום רב עוצמה בו התפקיד היחיד הוא של אומה מקופחת וקורבנית. הקורבן, מצד אחד לא יכול להיות אחראי למלחמות, אך מצד שני מסייע בגיבוש זהות לאומית. מסגור זיכרון מסויים זה מסביר מדוע בלוח השנה החדש ובשיח השואה המתפתח, העצמת הפריזמה המתמקדת בקורבנות הסרבית בעבר הלאומי נמצאה כהולמת לתצוגה בינלאומית ומקומית. אימץ הקורבנות הסרבית, במסגרתה הסרבים נתפשים כקורבנות הן בתוך המדינה והן מחוצה לה, שימשה (ועדיין משמשת) את מאמצי האליטה השלטת לסגור מרחבים פוליטיים ולמנוע דיון כן במלחמות שנות ה-90'.

[2] כמדינה שלאחר מלחמת העולם השנייה, כמדינה פוסט-קומוניסטית וכמדינה פוסט-יוגוסלבית

**נושא העבודה: נצילות רשת יעילה באלגוריתמים מבוזרים רגישי מקומיות**

**שם המגיש: לאוניד ברנבוים**

**שם המנחה: פרופ׳ מיכאל אלקין**

## תקציר

במודל המבוזר של העברת הודעות, רשת תקשורת מיוצגת באמצעות גרף בעל n-קודקודים. קודקודי הגרף מייצגים את המעבדים ברשת, והצלעות מייצגות קווי תקשורת. החישובים ברשת מתבצעים בסיבובים דיסקרטיים. בכל סיבוב הקודקודים יכולים לבצע פעולות חישוב מקומיות ולשלוח הודעות לשכניהם שמגיעות לפני תחילת הסיבוב הבא. זמן הריצה של אלגוריתם מוגדר ע״י כמות הסיבובים מתחילת הריצה ועד שאחרון הקודקודים מסיים. אלגוריתם מבוזר מופעל ע״י כל הקודקודים במקביל. בתחילת הריצה כל קודקוד מכיר רק את שכניו. תוך R סיבובים כל קודקוד יכול ללמוד את הטופולוגיה של השכנות ברדיוס R ממנו. כל קודקוד נדרש לחשב רק את חלקו בפלט. (למשל, את הצבע שלו, האם הוא שייך לקבוצה מסוימת, וכו׳.)

אנו עוסקים בבעיות בעלות אופי לוקלי. בעיות כאלה ניתן לפתור באמצעות הקודקודים של הגרף מבלי שהם יצטרכו ללמוד את הטופולוגיה של הרשת כולה. במילים אחרות, ניתן לפתור בעיות כאלה תוך מספר סיבובים קטן משמעותית מהקוטר של הגרף. בעיות אלה כוללות צביעת-קודקודים, צביעת-צלעות, ומציאת קבוצה בלתי-תלויה מקסימלית. המטרה בצביעת-קודקודים היא להקצות צבעים לקודקודים כך שאף זוג קודקודים שכנים לא ייצבעו באותו הצבע. המטרה בצביעת-צלעות היא להקצות צבעים לצלעות כך שאף זוג צלעות בעלות קודקוד משותף לא ייצבעו באותו הצבע. המטרה במציאת קובצה בלתי תלויה מקסימלית היא למצוא אוסף של קודקודים לא סמוכים זה לזה שאינה ניתנת להרחבה. למרות שהבעיות הללו הן בעלות אופי לוקלי, הסיבוכיות המבוזרת שלהן אינה מובנת היטב נכון להיום. קיימים פערים גדולים מאוד בין החסמים העליונים והתחתונים הטובים ביותר שידועים עבור הבעיות הללו. לצמצום הפערים הללו יש חשיבות רבה, הן מנקודת מבט תאורטית והן מנקודת מבט מעשית. בפרט, הדבר חשוב בשל הקשר של בעיות אלה למטלות שמופיעות בפועל ברשתות תקשורת, כגון תיזמון, הקצאת משאבים, שבירת סימטריה, ואיזון עומס עבודה.

זמן הריצה הדטרמיניסטי הטוב ביותר שהיה ידוע עד כה עבור בעיית צביעת-הקודקודים ב-$O(\Delta)$ צבעים ועבור בעיית מציאת קבוצה בלתי-תלויה מקסימלית (במונחים של הדרגה המקסימלית $\Delta$)

הוא $O(\Delta \log \Delta + \log^* n)$ [41]. זמן הריצה הדטרמיניסטי הקודם הטוב ביותר עבור צביעת-צלעות ב-$O(\Delta)$ צבעים (במונחים של הדרגה המקסימלית $\Delta$) הוא $O(\Delta + \log^* n)$ [53]. החסם התחתון הטוב ביותר שידוע עבור בעיות הצביעה הללו הוא $\Omega(\log^* n)$ [44]. החסם התחתון הטוב ביותר שידוע עבור בעיית מציאת קבוצה בלתי תלויה מקסימלית הוא $\Omega(\min\{\log \Delta, \log^{1/2} n\})$ [40]. בעבודה הנוכחית אנו משפרים את החסמים העליונים. פיתחנו אלגוריתמים דטרמיניסטיים עבור צביעת קודקודים ב-$(\Delta+1)$ צבעים ועבור מציאת קבוצה בלתי תלויה מקסימלית בעלי זמן ריצה של $O(\Delta + \log^* n)$. עבור בעיית צביעת הקודקודים ב-$O(\Delta)$ צבעים קיבלנו אלגוריתם דטרמיניסטי משופר עוד יותר עם זמן ריצה של $O(\Delta^{\varepsilon} + \log^{1+\varepsilon} n)$, כאשר $\varepsilon$ הוא קבוע חיובי קטן כרצוננו. עבור בעיית צביעת הצלעות קיבלנו זמן ריצה טוב עוד יותר של $O(\Delta^{\varepsilon} + \log^* n)$. במילים אחרות, הצלחנו להעלים את הגורם $\log n$ מזמן הריצה במקרה של צביעת צלעות.

תוצאות נוספות שלנו נותנות פתרון לבעיה פתוחה שהוצגה ע"י ליניאל בשנת 1987 [44]. הבעיה הזו עוסקת במספר הצבעים הדרוש לאלגוריתם דטרמיניסטי שרץ בזמן פולילוגריתמי. קיבלנו אלגוריתם המשתמש ב- $O(\Delta^{1+\varepsilon})$ צבעים עם זמן ריצה $O(\log \Delta \log n)$. תוצאה זו משפרת משמעותית את החסם שהיה ידוע קודם על מספר הצבעים באלגוריתמים כאלה, והוא $O(\Delta^2)$ [44]. נוסף על כך, אנו מתמודדים עם שאלה שהוצגה ע"י נאור וסטוקמייר [50]. שאלה זו עוסקת בבעיות שניתן לפתור תוך מספר קבוע של סיבובים. גילוי בעיות כאלה ופתרונם הפך לכיוון מחקר מרכזי [43,36,38,40,53]. בעבודה הנוכחית פיתחנו את האלגוריתם הראשון אשר דורש מספר קבוע של סיבובים ופותר בעיה NP-קשה. האלגוריתם מחשב צביעה עם $O(\chi\, n^{1/2+\varepsilon})$ צבעים תוך $O(1)$ סיבובים (כאשר $\chi$ הוא המספר הכרומטי של הגרף). בעיה זו ידועה כבעיה NP-קשה [60].

מרבית האלגוריתמים שלנו ניתנים למימוש יעיל לא רק מבחינת כמות הסיבובים שהם דורשים אלא גם מבחינת סיבוכיות חישוב מקומי. במודל הנוכחי בדרך כלל מתעלמים מהסיבוכיות המקומית ובעקבות זאת לקודקודים יש כוח חישוב מקומי בלתי מוגבל [52]. הדבר מאפשר לפשט אספקטים רבים שאינם קשורים לתקשורת ברשת. אך כתוצאה מכך אלגוריתמים מסוימים

הופכים להיות פחות מתאימים לשימוש ברשתות אמיתיות. בפרט, האלגוריתמים הקודמים הטובים ביותר לחישוב צביעות ומציאת קבוצה בלתי-תלויה מקסימלית השתמשו באלגוריתם של ליניאל [44]. אלגוריתם זה מבצע באופן מקומי חישובים אלגבריים כבדים יחסית. אנו מציגים טכניקה שמאפשרת להימנע משימוש בחישובים אלגברים אלה עבור מגוון של אלגוריתמים. במקום זאת, האלגוריתמים שלנו מבצעים רק פעולות קומבינטוריות פשוטות. כתוצאה מכך הם הופכים למתאימים יותר לשימושים מעשיים, במיוחד ברשתות עם משאבים מוגבלים, כגון רשתות סנסורים.

אנו משתמשים בטכניקות חדשות אשר שייכות למחלקת הטכניקות לפירוק גרפים. הרעיון המרכזי של הטכניקות הללו הוא חלוקת הגרף לתת-גרפים עם תכונות שימושיות. תכונות אלה מאפשרות לבצע חישובים בתת-הגרפים במקביל ללא הפרעות, ומיזוג התוצאות בצורה יעילה. בצורה זו אנו מתגברים על בעיה שכיחה באלגוריתמים מבוזרים בה הקודקודים נאלצים להמתין למרבית שכניהן לפני שהם מגיעים להחלטה. אנו מציגים מספר סוגים של פירוקים: פירוק-קודקודים לתתי-גרפים עם דרגה חסומה ויעריות חסומה, פרוק-צלעות לתתי-גרפים עם דרגה חסומה, ופירוק-צלעות ליערות אשר מתמזגים בצורה הדרגתית לגרפים מורכבים יותר. פירוקים אלה מתקבלים בעזרת חישוב "צביעה-קלוקלת" ו"צביעה-יערית-קלוקלת". אלה צביעות בהן קודקוד יכול לקבל צבע הזהה לצבעי חלק משכניו. אך כמות השכנים הללו עם אותו הצבע חסומה. ליתר דיוק, כל תת-גרף המושרה ע"י מחלקת צבע מסוימת יהיה בעל דרגה חסומה או יעריות חסומה, בהתאמה. צביעות-קלוקלות וצביעות-יעריות-קלוקלות התגלו כשימושיות במיוחד לפתרון מטלות מבוזרות רבות.

**Thesis topic: Efficient Network Utilization in Locality-Sensitive Distributed Algorithms**

**Submitted by: Leonid Barenboim**

**Advisor name: Prof. Michael Elkin**

## Abstract

In a distributed message-passing model a communication network is represented by an $n$-vertex graph. The vertices of the graph hold processors, and communication is performed over the edges. Computation is performed in synchronous rounds. In each round vertices can perform local computations and send messages to their neighbors that arrive by the end of the round. The running time of an algorithm is the number of rounds from the beginning until all vertices terminate. A distributed algorithm is executed by all vertices in parallel. Initially, each vertex knows only its neighbors. Within $R$ rounds each vertex can learn the topology of its $R$-hop-neighborhood. Each vertex is required to compute only its part in the output (e.g., its color, whether it belongs to the resulting set, etc.).

We consider problems of local nature. These problems can be solved by vertices without learning the entire topology of the input graph. In other words, the number of rounds needed to solve these problems is significantly smaller than the graph diameter. These problems include vertex-coloring, edge-coloring, and Maximal Independent Set. The goal in vertex-coloring is to assign colors to vertices such that no two neighbors are assigned the same color. The goal of edge-coloring is to assign colors to edges such that no two edges sharing a common vertex are assigned the same color. The goal of the Maximal Independent Set problem is to find a subset of non-adjacent vertices that cannot be extended. Although these problems are of local nature, their exact distributed complexity is currently not well understood. Very large gaps exist between the best-known lower and upper bounds for these problems. Closing these gaps is of both theoretical and practical importance. In particular, it is important since the problems are motivated by many real network tasks, such as scheduling, resource allocation, symmetry breaking, and work-load balancing.

The previous best-known deterministic running time for $O(\Delta)$-vertex-coloring and Maximal Independent Set in terms of the maximum degree $\Delta$ was $O(\Delta \log \Delta + \log^* n)$ [41]. The previous best-known deterministic running time for $O(\Delta)$-edge-coloring in

terms of $\Delta$ was $O(\Delta + \log^* n)$ [53]. The best-known lower bound for the coloring problems is $\Omega(\log^* n)$ [44]. The best-known lower bound for Maximal Independent Set is $\Omega(\min\{\log \Delta, \sqrt{\log n}\})$ [40]. In the current thesis we improve upon the upper bounds. Specifically, we devise deterministic algorithms for $(\Delta+1)$-vertex-coloring and Maximal Independent Set that require $O(\Delta + \log^* n)$ time. We improve the $O(\Delta)$-coloring algorithm further and obtain a deterministic running time of $O(\Delta^{\varepsilon} + \log^{1+\varepsilon} n)$, for an arbitrarily small constant $\varepsilon > 0$. For edge-coloring we obtain an even better running time of $O(\Delta^{\varepsilon} + \log^* n)$. In other words, with respect to the edge-coloring problem we are able to eliminate the $\log n$ factor from the running time.

We also address a long-standing open question of Linial [44]. Linial asked how few colors can be used in a deterministic algorithm that requires polylogarithmic time. We settle this question by devising an $O(\Delta^{1+\varepsilon})$-coloring algorithm with time $O(\log \Delta \log n)$. This improves the previous best-known bound on the number of colors needed for such algorithms, which was $O(\Delta^2)$ [44]. We also address another important problem introduced by Naor and Stockmeyer [50]. Specifically, Naor and Stockmeyer studied problems that can be solved in a constant number of rounds. Discovering such problems and their solutions has become an important research direction [43, 36, 38, 40, 53]. We devise the first distributed algorithm that runs within a constant number of rounds and solves an *NP-Complete problem*. Specifically, we show that $O(n^{1/2+\varepsilon}\chi)$-coloring requires $O(1)$ rounds (where $\chi$ is the chromatic number of the input graph). This problem is known to be NP-Complete [60].

We show that a variety of our algorithms can be implemented efficiently not only in terms of rounds but also in terms of local complexity. In the current setting local efficiency is often suppressed, and vertices have unlimited local computational power [52]. This allows the abstraction of many aspects that do not relate to communication in networks. However, this causes some algorithms to be less suitable for real networks. In particular, the previous best-known algorithms for coloring and Maximal Independent Set employ the algorithm of Linial [44], which, in turn, employs heavy algebraic computations. We propose a technique that eliminates these algebraic

computations from a variety of algorithms. Instead, our algorithms perform only simple combinatorial steps. Consequently, they become more appropriate for practical use, especially in networks with limited resources, such as sensor networks.

We employ new techniques that belong to the class of graph partitioning techniques. The main idea of these techniques is the partitioning of the graph into subgraphs with certain helpful properties. These properties allow us to perform computations on these subgraphs in parallel without interference, and merge the results efficiently. In this way we overcome a common issue in distributed algorithms in which vertices have to wait for most of their neighbors before making a decision. We introduce several kinds of partitions: vertex partitions into graphs of bounded degree and bounded arboricity, edge partitions into graphs of bounded degree, and edge partitions into forests that gradually transform into more complex structures. These partitions are obtained by computing *defective-colorings* and *arbdefective-colorings*. These are colorings in which each vertex may have neighbors with the same color as its own, but the number of such neighbors is constrained. Specifically, a subgraph induced by a color class has bounded degree or bounded arboricity, respectively. Defective-colorings and arbdefective-colorings turned out to be very useful for solving a variety of distributed tasks.

# Fishing for Eukaryotic Quorum Sensing Receptors

**by Luba Dubinsky**
**supervised by Prof. Michael Meijler**

A term "quorum sensing" (QS) describes a mechanism that populations of bacteria use to act as a multicellular organisms in a cell-density-dependent manner. A variety of bacterial living processes has been shown to depend on QS, when the purpose is to coordinate behavior and action or exchange information between bacteria. Examples of such phenotypes are induction of bioluminescence, virulence factor expression, biofilm formation and motility. These processes are advantageous to a bacterial population only when they are carried out simultaneously by its members. QS can occur within a bacterial species, as well as between different kinds of bacteria, and recent studies have also shown an exchange of QS related signals between bacteria and higher organisms. The communication occurs through signaling molecules, also termed autoinducers (AIs). An important class of AIs is the family of *N*-acylhomoserine lactones (AHLs), used by Gram-negative bacteria.

Recent studies have revealed that various eukaryotes react strongly to the presence of certain QS molecules. Our main hypothesis is that eukaryotes are able to sense the presence of bacteria through receptors with high specificities for different QS molecules. As model systems we study the interactions between several eukaryotic cell types and the primary QS molecule employed by *Pseudomonas aeruginosa*. We synthesized a set of biomimetic AHL based probes that contain two small functional moieties that enable both photochemical crosslinking to the putative receptor as well as subsequent conjugation to a tag, through an orthogonal cycloaddition reaction, allowing us to isolate the bound protein. The choice of the diazirine as a reactive group was motivated by its small size, effecting minimum structural changes to the C12 mimic (allowing maximal receptor recognition) and relatively mild irradiation conditions. Still, surprisingly, we found that the precise positioning of the diazirine moiety on the lipid chain strongly influenced the activities of the probes, and we found that these differences are species selective. The best biomimetic probe in *P. aeruginosa* was less active in human bronchial epithelial cells, and vice versa. This important information will be crucial in identifying the receptors for C12 in different species.

# חיפוש אחר רצפטורי חוש מניין אאוקראוטיים

מאת לובה דובינסקי

מנחה: פרופ' מיכאל מיילר

המושג "חוש מניין" (quorum sensing) מתאר מנגנון בו משתמשים החיידקים על מנת להתנהג כיצור רב תאי אחד באופן התלוי בריכוז תאי. מגוון תהליכי חיים של החיידקים תלויים בחוש מנין, כאשר המטרה היא לתאם התנהגות, פעילות כלשהי או חילוף מידע בין החיידקים. דוגמאות להתנהגויות כאלה הם השראת הארה ביולוגית (ביולומינסציה), ביטוי גורמים ארסיים, היווצרות ביופילם וניעות. התהליכים הנ"ל משתלמים לאוכלוסיית חיידקים רק כשהם מבוצעים בו זמנית ע"י החיידקים. חוש מניין יכול להתרחש בין החיידקים מאותו זן ובין חיידקים מזנים שונים. מחקרים עדכנים מראים חילוף של סיגנלים של תהליכי חוש מניין בין חיידקים לבין אורגניזמים גבוהים. התקשורת מתרחשת דרך מולקולות סיגנל הנקראים משרן עצמי. סוג חשוב של משרן עצמי זוהי משפחה של *N*-acylhomoserine lactones (AHLs), המשמשים ע"י חיידקי גראם שליליים.

ההיפותזה העיקרית היא שאאוקראוטים יכולים לחוש חיידקים דרך רצפטורים עם ספציפיות גבוה לסוגים שונים של מולקולות חוש מניין. כמערכת מודל, המחקר מתבצע על תגובה הדדית בין מספר סוגי תאים אאוקראוטיים ומולקולת חוש מניין עיקרית של החיידק *Pseudomonas aeruginosa*. סונתזה סדרה של אנלוגים של AHL המכילים שתי קבוצות פונקציונאליות קטנות, אשר יאפשרו קישור פוטוכימי של אנלוג לרצפטור וצימוד למולקולה (tag) שתאפשר בידוד של כל הקומפלקס ע"י תגובת ציקלואדיציה סלקטיבית.

באופן מפתיע, מצאנו שמיקום ספציפי של הדיאזירין על השרשרת הפחממנית משפיע בצורה משמעותית על פעילות האנלוג, והשינויים סלקטיביים לסוג האורגניזם. האנלוג הכי מתאים ב *P. aeruginosa* נמצא הכי פחות פעיל בתאי אפיתל וההיפך. המידע חשוב הנ"ל יהיה חיוני בתהליך זיהוי הרצפטור ל C12 באורגניזמים שונים.

ישראל ושינוי האקלים: דיוקן לאומי של אי-פעולה

מאת: לוסי מיכאלס
מנחים:
פרופ אלון טל

פרופ יעקב גארב

פרופ טלי כץ גרו, אוניברסיטת חיפה

חיבור זה בוחן מדוע, למרות ראיות מדעיות מכריעות, עדיין לא נוקטות מדינות בפעולות משמעותיות להתמודדות עם שינוי האקלים. ישראל משמשת כאן כמקרה מבחן כדי לטעון לחשיבות שיש לתפיסות ולשיח במתן האפשרות לדמוקרטיות מודרניות להתמיד בפעילויות שידוע כי אינן בנות קיימא.

החיבור נוקט בשיטת מחקר מעורבת כדי להציג דיוקן לאומי עשיר ומורכב של (אי )פעולה ישראלית בנושא שינוי האקלים. הדבר כולל הן מחקר כמותי (ניתוח סקרים, ניתוח תוכן תקשורתי וראיונות מובנים למחצה) והן מחקר פרשני (ניתוח ביקורתי של "מיסגור" הנושא במסמכי מפתח, בהם מסמכי מדיניות, הצהרות ממשלתיות, תמלילי ישיבות ממשלה וכינוסים, ומאמרי עיתונות).

הממצאים המרכזיים נוגעים להשפעתן של תפיסות עולם ואמונות קיימות על תפיסות חברתיות של שינוי אקלים. תפיסות בדבר הסכסוך במזרח התיכון, כמו גם האמונה בכוחה המדעי והטכנולוגי של ישראל, משפיעים על הדיון בשינוי האקלים לרוחב החברה. אמונות אחרות מופיעות במגזרים דתיים ולאומיים מסויימים, בהן פטליזם בקרב ערביי ישראל וספקנות בקרב מהגרים מברה"מ לשעבר. המחקר גם זיהה כיצד תגובות לשינוי אקלים המוכרות מרחבי העולם, כמו הכחשת התופעה, מקבלות ביטוי מקומי ייחודי.

המחקר גם מאייר כיצד מדיניות שינוי האקלים בישראל, כבעולם כולו, קשורה למטרות לאומיות רחבות הנתפסות כחשובות יותר, לרבות שימור הצמיחה הכלכלית והביטחון האנרגטי. סדרי יום נוספים מקודמים באמצעות שיח אקלימי, בהם שיפור תדמית המותג של ישראל, והגברת תדמיתו הסביבתנית של הימין.

לבסוף, מציע המחקר מסגרת תיאורטית חדשנית כדי להעריך עד כמה עשויים מבני שיח ישראליים עכשוויים הן להדהד בקרב ציבור רחב והן לעודד פעולה ראוייה ומבוססת מבחינה מדעית. על בסיס מסגרת זו, נטען כי למרות שכמה מהדרכים שבהן ממוסגר שינוי האקלים בישראל עשויות לזכות להד אם בציבור הרחב ואם בקרב מגזרים מסויימים אף אחת מהם אינה מקדמת את השינויים המעמיקים שאכן נחוצים כדי להתמודד עם שינוי האקלים.

**Israel and Climate Change: A National Portrait of Inaction**

**Author**: Lucy Michaels
**Advisors**: Professor Alon Tal, Dr Yaakov Garb, Professor Tally Katz-Gerro (Haifa University).

This dissertation explores why, despite overwhelming scientific evidence, countries are still failing to take appropriate action to address climate change. It uses Israel as a case study to highlight how modern democracies and the general public (s) use resonant discourse, rooted in local worldviews and beliefs, to justify their failure to promote climate change legislation and to adopt climate-friendly behaviour.

The dissertation employs a mixed-method approach to present a rich and complex national portrait of Israeli climate change (in) action. It draws on both quantitative methods (survey analysis and media content analysis) and interpretative methods (a critical frame analysis of key texts including policy documents, official government statements and protocols, conference and interview transcripts and news articles). The quantitative findings offer strong support for the interpretative findings.

The dissertation presents evidence for how pre-existing societal worldviews and beliefs are coloring Israeli perceptions and discourse around climate change. It illustrates how internationally identifiable responses to climate change receive local expression. For example, one prominent discourse relates to the Middle East conflict and the belief that Israelis have 'more important things to worry about', reflecting the widely identified 'finite pool of worry thesis'.

Specific religious and national groupings also hold specific beliefs about climate change that are influencing their responses. For example, the mainstream Jewish Israeli belief in Israel's scientific and technological prowess encourages a sense of techno-optimism about climate techno-fixes; 'climate fatalism' in the generally disempowered Arab public; 'climate skepticism' among Russian immigrants influenced by the Russian media; and climate change as an opportunity for Orthodox Jews to critique materialistic secular lifestyles.

The dissertation also illustrates how specific policy discourses about climate change allow policymakers to be seen to pursue climate policy, while actually pursuing wider goals: from economic growth and national security to improving Israel's brand image and boosting the environmental credentials of the political Right.

Lastly, the research offers an analytic framework to assess how likely it is that current Israeli discourses around climate change will motivate appropriate and scientifically validated action. This 'frame resonance' framework illustrates that although some of ways in which climate change is framed in Israel may be very resonant (either for society as a whole or for specific groupings) none of the current framings promote the thoroughgoing changes that are truly necessary to address climate change.

נושא העבודה: "היישום של תורת המידה הגיאומטרית במכניקת הרצף: מרחב הקונפיגורציה, עיקרון ההספק הוירטואלי ותורת המאמצים עבור גופים לא רגולרים"

שם המגיש: ליאור פלח

שם המנחה: פרופסור ראובן שגב

תקציר העבודה:

בבחינת הניסוח המתמטי של המכניקה הקלאסית, טענה מקובלת היא כי על הכלים של תורת המידה הגיאומטרית למלא תפקיד מרכזי בניסוח היסודות של מכניקת הרצף. תורת האינטגרציה ההומולוגית, תחום המשלב מושגים הן מתורת המידה הגיאומטרית והן מגיאומטריה דיפרנציאלית, דן בהכללת הרעיון של אינטגרציה על יריעות דיפרנציאליות. האינטגרל המוכלל מוגדר כזרם (current). מתוך אוסף כל הזרמים, דגש מיוחד ניתן לאינטגרציה מעל שרשראות מצולעות (polyhedral chains), זרמים נורמליים (Normal currents), ושרשראות במול ( Flat chains). את כל אחד מסוגי הזרמים המוזכרים לעיל ניתן לראות כאינטגרציה על תחום במרחב בעל דרגה שונה של חלקות, או כפי שמשתמע ממטרת המחקר, אי-חלקות. האפשרות של יישום הכלים של תורת האינטגרציה ההולונומית למכניקת הרצף הוזכר בעבר במספר עבודות מרכזיות כגון:

"…This result is of independent mathematical interest and is intimately related to the flat form and cochains of Whitney" [Ziemer1983],

"...We note that our development has points of contact with some ideas of geometric measure theory, the theory of distributions, and earlier developments of the mathematical foundations of mechanics"[Antman1979].

בתזה זאת אנו מקדמים את השימוש בכלים של תורת האינטגרציה ההומולוגית בהכללת מושגי היסוד במכניקת הרצף. מהתוצאה המרכזית של העבודה משתמע כי השימוש במסגרת המוצעת של תורת האינטגרציה ההומולוגית מאפשר הרחבה של אוסף הגופים הקבילים במכניקת הרצף תוך כדי הצגה מתאימה של תורת מאמצים. יתרה על כך, ניסוח מוצע של עיקרון ההספק הוירטואלי משמש כתנאי מוכלל של המשוואות המקובלות לשיווי משקל.

במבנה הגיאומטרי של מרחב אוקלידי ממימד $n$, גוף מיוצג ראשית כזרם נורמלי ממימד $n$ המושרה על ידי קבוצה בעלת היקף סופי. גופים אילו, משמשים כאבני הבניין הבסיסים להגדרתו של שטף קושי (Cauchy) מוכלל. מרחב הקונפיגורציה של הגופים במרחב הפיזיקאלי נלקח כאוסף כל הטמעות ליפשיץ מסביבה הפתוחה $B \subset \mathbb{R}^n$ ל-$\mathbb{R}^n$. אוסף הקונפיגורציות המהווה תת קבוצה של מרחב העתקות המקיימות את תנאי ליפשיץ באופן מקומי. ניתן להראות כי תת קבוצה זו היא פתוחה אם משתמשים בטופולוגית ליפשיץ החזקה שהיא הכללה של טופולוגית וויטני

המוגדרת במקור עבור מרחבי פונקציות חלקות. עקב כך, אנו מזהים שדה מהירות וירטואלית עם העתקה המקיימת את תנאי ליפשיץ באופן מקומי. הייצוג של שדה על גוף מתואר באופן מקביל גם על ידי המכפלה של פונקצית ליפשיץ בזרם נורמלי. נקודת מבט זו מאפשרת ניסוח של משפט הסעה (transport theorem) עבור צפיפות של תכונה חומרית. התוצאה של משפט זה אנלוגית למשפט הטרספורט של ריינולדס עבור תכונות שאינן תלויות באופן מפורש בזמן.

שטף קושי מוגדר כפונקציה ממשית הפועלת על המכפלה הקרטזית של זרמים במימד הפתוחה $(n-1)$, המיצגים משטחים, ופונקציות ליפשיץ, המיצגות מהירויות וירטואליות. כעיקרון מרכזי אנו בוחנים את הדואליות בין שטף קושי ושדה המהירות המוגבל לגוף. תצורה מוכללת של הנחת קושי מאפשרת ייצוג של שטף קושי על ידי קו-שרשראות במול ממימד $(n-1)$. ייצוג שטף קושי על ידי קו-שרשראות במול מאפשר הכללה של אוסף הגופים הקבילים, ובפרט, ה גופים המושרים על ידי קבוצות המדידות ביחס למידת לבג (Lebesgue). בעיקר, ניתן כעת לכלול גופים הניתנים לייצוג על ידי שרשראות במול במימד $n$ . השפה של גוף, כפי שנבחנת במובן של תורת המידה, מיוצגת על ידי שרשרת במול במימד $(n-1)$. על כן ניתן לחשב את השטף הכולל של תבנית דיפרנציאלית מסדר $(n-1)$ דרך השפה. לא כל תת קבוצה של שפת גוף מוכלל ניתנת לייצוג על ידי שרשרת במול. על כן, יתכן כי השטף דרך תת קבוצה כללית אינו מוגדר בהכרח. על מנת לדון במשטחים מוכללים נציג את המונח עקבה (trace), תת קבוצה כלשהי של שפת גוף תוגדר כעקבה במידה והיא ניתנת לייצוג כחיתוך של שפת גוף מוכלל כלשהו עם קבוצה בעלת היקף סופי. המשטח המוכלל מיוצג על ידי שרשרת במול במימד $(n-1)$ ועל כן השטף דרכו ניתן לחישוב. משפט הייצוג של וולף (Wolfe), המשמש ככלי מרכזי בעבודה זאת ונוסח בראשיתו במסגרת תורת האינטגרציה הגיאומטרית של וויטני, מנוסח מחדש במסגרת העבודה על תורת המידה הגיאומטרית. משפט זה מראה כי קו-שרשרת במול במימד $m$ ניתנת לייצוג אינטגרלי על ידי תבנית דיפרנציאלית במול במימד $m$ . שימוש במשפט וולף על הקו-שרשרת המייצגת את שטף קושי, מאפשר את ייצוג המאמץ על ידי אוסף של $n$ תבניות דיפרנציאליות במול מדרגה $(n-1)$ . תוצאה זו היא הכללה של לניסוח המקובל של משפט קושי על קיום טנסור המאמץ בתורת המאמצים.

## מקורות


[Antman1979] S. Antman and J. E. Osborn. The principle of virtual work and integral laws of motion. *Archive for Rational Mechanics and Analysis*, 69:231_262, 1979.

[Ziemer1983] W. P. Ziemer. Cauchy _ux and sets of _nite perimeter. *Archive for Rational Mechanics and Analysis*, 84:189_201, 1983.

Thesis title: “Application of Geometric Measure Theory in Continuum Mechanics: The Configuration Space, Principle of Virtual Power and Cauchy's Stress Theory for Rough Bodies”

Submitted by: Lior Falach.

Advisor: Professor Reuven Segev.

Abstract:

It is a generally agreed upon notion that the elements of geometric measure theory should play a central role in the mathematical formulation of continuum mechanics. Homological integration theory, a branch of geometric measure theory and differential geometry, is concerned with the generalization of the notion of integration on manifolds. The generalized integral is defined by a current, and within the class of currents special attention is given to integrals over polyhedral
chains, normal currents and flat chains. Each of the aforementioned currents may be viewed as an integration over a domain in space of varying degree of regularity, or, as implied by our present objective, irregularity. By applying the tools of homological integration theory, generalized bodies will be introduced. The applicability of homological integration theory to continuum mechanics has been noted in several central works such as, for example:

``... This result is of independent mathematical interest and is intimately related to the flat form and cochains of Whitney" [Ziemer1983],

``... We note that our development has points of contact with some ideas of geometric measure theory, the theory of distributions, and earlier developments of the mathematical foundations of mechanics" [Antman1979].

This thesis further explores the applicability of homological integration theory for the mathematical formulation of continuum mechanics. The proposed framework is shown to enable the inclusion of a generalized class of bodies such that a corresponding stress theory is properly formulated and a generalized principle of virtual power is presented. In the setting of an $n$-dimensional Euclidean space, an admissible body is initially viewed a normal $n$-current induced

by a set of finite perimeter. Bodies viewed as normal $n$-currents serve as our elementary building blocks which are used in the construction of a generalized Cauchy's flux. The configuration space of bodies in the physical space is assumed to be comprised of Lipschitz embeddings, which are shown to form an open subset in the space of locally Lipschitz maps endowed with the strong Lipschitz topology. Thus, virtual velocity fields are naturally viewed as locally Lipschitz maps. A field over a body is represented by the multiplication of a sharp function and a normal current. A density transport theorem is developed which is shown to be analogous to Reynolds' transport theorem for a time dependent property.

A generalized Cauchy flux is defined as a real valued function on the Cartesian product of $(n-1)$-currents representing material surfaces and locally Lipschitz mappings representing virtual velocities. The duality between restricted velocity fields and Cauchy fluxes is studied and a generalized version of Cauchy's postulate implies that a Cauchy flux may be uniquely extended to an $n$-tuple of flat $(n-1)$-cochains. Thus, the class of admissible bodies is extended to include flat $n$-chains, which may be viewed as currents induced by Lebesgue integrable sets. We note that no restriction is imposed on the measure theoretic boundary of the generalized body. The flux over the boundary of this generalized body is still well defined as the action of a flat $(n-1)$-cochain on the flat $(n-1)$-chain which represents the boundary of a generalized body. A general subset of the boundary may not be a flat $(n-1)$-chain. A generalized material surface is formally introduced as a trace, defined as the intersection of the boundary with a set of finite perimeter. A trace is shown to be a flat $(n-1)$-chain thus, the flux across such generalized material surfaces may be calculated. Wolfe's representation theorem for flat cochains enables the identification of stress as an $n$-tuple of flat $(n-1)$-forms providing an integral representation the Cauchy flux.

# References


[Antman1979] S. Antman and J. E. Osborn. The principle of virtual work and integral laws of motion. *Archive for Rational Mechanics and Analysis,* 69:231_262, 1979.

[Ziemer1983] W. P. Ziemer. Cauchy _ux and sets of _nite perimeter. *Archive for Rational Mechanics and Analysis,* 84:189_201, 1983.

נושא העבודם: פגיעות אישיותית לפגיעה עצמית התפקיד של תלותיות, יצוגי עצמי ואחר, ויסות רגשות וההקשר החברתי

שם המגהשי: ליאת יצחקי

שם המנחה: פרופ' גולן שחר

## תקציר

פגיעה עצמית מוגדרת כפגיעה קלה עד בינונית ברקמת העור, שאינה מקובלת חברתית ושאינה נעשית מתוך מטרה מודעת למות. השכיחות של תופעה זו היא 1-4 אחוז באוכלוסיה הכללית, 21 אחוז באוכלוסיה הקלינית ו 40-60 אחוז באוכלוסיית מתבגרים המאושפזים. למרות הנטייה הכללית לקשר בין פגיעה עצמית והפרעת אישיות גבולית מחקרים בתחום מראים קשר בין פגיעה עצמית ופתולוגיות שונות אחרות כמו הפרעת אכילה, הפרעות מצב רוח, הפרעות חרדה ועוד. המחקר האמפירי בתחום גדל מאוד בשנים האחרונות והתמקד בעיקר בפגיעות האישיותית ובפונקציות שהתנהגות זו משרתת. נכון להיום ניתן לחלק את ההסברים הניתנים לתופעה לארבעה מודלים עיקריים: מודל הענשה העצמית, המודל הסביבתי, מודל ויסות רגשות והמודל הבינאישי. המורכבות הגבוהה של תופעה זו מביאה לצורך ביצירת מודל אינטגרטיבי שיתייחס לפונקציות ולפגיעות האישיותית של תחת פגיעה עצמית. מודל זה משלב מחקר ורעיונות פסיכו דינאמיים הנוגעים למבני אישיות כמו אישיות אינטרויקטיבית (ביקורת עצמית) ואנקליטית (תלותיות) ובהירות מושג העצמי - עם ויסות רגשות והקשרים חברתיים-סביבתיים. מודל זה נבנה על בסיס שלושה מחקרים.

המחקר הראשון (מחקר מקדים) התקיים בקרב 85 מתבגרים מאושפזים הסובלים מהפרעת אכילה. הנבדקים מילאו שאלוני דיווח עצמי למדידת פגיעה עצמית, אובדנות, דיכאון וסגנון אישיות דיכאונית. ניתוחי רגרסיה לוגיסטית העלו כי ביקורת עצמית ניבאה את קיומה של פגיעה עצמית. עוד נמצא כי אובדנות בקרב אוכלוסיה זו מנובאת גם היא על ידי ביקורת עצמית. בנוסף, בניתוח GLM לבחינת מרכיבי האישיות העומדים בבסיס המוטיבציות לפגיעה עצמית נמצא כי דיכאון מנבא מוטיבציות אוטומטיות (ויסות רגשות) וחברתיות (השפעה על הסביבה) לפגיעה עצמית וכי תלותיות מנבאת את המוטיבציות האוטומטיות לפגיעה עצמית (ויסות רגשות). כמו כן נמצא כי תלותיות מנבאת מוטיבציה חברתית לפגיעה עצמית רק תחת רמות נמוכות של ביקורת עצמית. ממצאים אלה תומכים במודל האינטגרטיבי ובצורך להמשיך ולבחון אותו.

במחקר השני שהתקיים בקרב 55 מתבגרים מאושפזים הסובלים מהפרעות אכילה, הממצאים של מחקר זה מחזקים ומרחיבים את הממצאים של המחקר הראשון. בנוסף לשאלוני הדיווח העצמי שמולאו במחקר הראשון מילאו הנבדקים שאלונים המודדים ויסות רגשות שליליים, בהירות מושג העצמי, תמיכה חברתית ושאלון אירועי חיים. סדרה של ניתוחי רגרסיה לוגיסטית וניתוחי GLM בוצעו. ביקורת עצמית ניבאה באופן מובהק גם פגיעה עצמית וגם אובדנות. מוטיבציה אוטומטית חיובית (יצירת תחושה) נובאה על ידי תלותיות ועל ידי דיכאון. עוד נמצא כי חוללות עצמית מהווה גורם של חוסן מול המוטיבציה האוטומטית השלילית לפגיעה עצמית (הפסקת תחושה לא רצויה). השפעה של תמיכה חברתית על פגיעה עצמית נמצאה הרסנית במחקר זה שכן תחת תמיכה חברתית גבוהה ביקורת עצמית ניבאה עליה בפגיעה עצמית.

המחקר השלישי התבצע בקרב 114 סטודנטים וכלל שתי מדידות, ביניהן היו ארבעה חודשים. הנבדקים מילאו את אותם השאלונים שמילאו הנבדקים במחקר השני. סדרה של ניתוחי רגרסיה לוגיסטית וניתוחי GLM בוצעו. במחקר זה ביקורת עצמית ניבאה פגיעה עצמית רק תחת תלותיות גבוהה. בהקשר של אובדנות עלה כי תלותיות מהווה דווקא גורם חוסן. האפקט "השלילי" של תמיכה חברתית על פגיעה עצמית עלה במחקר זה דרך האינטראקציה שלו עם חוללות עצמית. לעומת זאת, בהוספת מימד הזמן לניתוח עולה כי תמיכה חברתית מהווה גורם חוסן בטווח הרחוק – ביקורת עצמית ניבאה ירידה בפגיעה העצמית תחת משתנה זה. כמו כן נמצא כי תלותיות מנבאת את המוטיבציה החיובית (ליצור תחושה) לפגיעה עצמית וביקורת עצמית מנבאת ירידה במוטיבציה החברתית שלילית לפגיעה עצמית (להימנע מלקחת חלק בפעילות חברתית).

מחקרים אלה תומכים באופן רחב במודל האינטגרטיבי, המציע כי המבנה האישיותי הלא קוהרנטי, ללא נפרדות מספקת, שבא לידי ביטוי באישיות האנקליטית/תלותית (המודל הבינאישי) מהווה תנאי בסיסי לפגיעה עצמית הנוצרת מהאישיות האינטרוייקטיבית/ביקורת עצמית (מודל הענשה). התוצאות תומכות בהיות ויסות רגשות ותקשורת בינאישית גורמים מתווכים בין האישיות האנקליטית/תלותית ובין פגיעה עצמית. בעוד ההשפעה של תמיכה חברתית על פגיעה עצמית נראית הרסנית בטווח המיידי, בטווח הרחוק נראה כי תמיכה חברתית מהווה גורם של חוסן אל מול התנהגות זו.

מילות מפתח: פגיעה עצמית, ביקורת עצמית, תלותיות, ויסות רגשות.

Dissertation subject: Personality Vulnerability to Non-suicidal Self-injury: The Role of Dependency, Representations of Self and Others, Affect Regulation, and Social Context

Submitted by: Liat Itzhaky

Supervisor: Prof. Golan Shahar

## Abstract

Non-suicidal self-injury (NSSI) is defined as a direct, socially-unacceptable, repetitive behavior that causes minor-to-moderate injury to one's own body tissue without any intent to kill oneself. This perplexing phenomena rate is 1%-4% among the general population, 21% among the clinical population, and 40%-61% among the inpatient adolescent population. While it is generally assumed that NSSI is closely linked to borderline personality disorder, studies have shown that it is also evident in other pathologies—such as eating disorders, affective disorders, anxiety disorders, etc. The empirical research in this field has grown enormously over the past ten years, focusing principally upon the functions this behavior serves. To date, four models are proposed: a) the punishment model; b) the environmental model; c) the affect-regulation model; and d) the boundary model. In light of the complexity of NSSI, the present research sought to create an integrative model of its functions and underlying personality vulnerabilities. This model integrates research and conceptualization of personality dimensions—such as introjective (self-criticism) and anaclitic (dependency) personality and self-concept clarity—with affect regulation and the social context. The model is constructed on the basis of three studies.

The preliminary study (Study 1) was conducted among a group of 85 inpatient adolescents suffering from eating disorders. Participants filled out self-report questionnaires assessing their self-injury (*Functional Assessment of Self-mutilation—FASM*), suicidality (*Beck Depression Inventory—BDI*), and depressive personality styles (*Depressive Experiences Questionnaire—DEQ*). A series of logistic regression analyses and GLM analyses were employed. Self criticism predicted both NSSI and suicidality. The findings indicated that depression predicted the use of NSSI in order to avoid or control the environment and that dependency predicted the use of NSSI in order to influence or avoid the environment under low self criticism. Dependency also predicted engagement in NSSI in order to regulate affect, thereby corroborating the need to investigate the proposed integrative model of NSSI further.

Study 2 was conducted among a group of 55 inpatient adolescents suffering from eating disorders, its findings reinforcing and broadening the results of Study 1. In addition to the self-report questionnaires used in Study 1, the participants in this study also filled out questionnaires assessing their affect regulation (*Negative Mood Regulation Scale—NMRS*), self-concept clarity (*Self Concept Clarity Scale—SCC*), social support (*Perceived Social Support—PSS*), and interpersonal stress (*Brief Adolescent Life Event Scale—BALES*). A series of logistic regression analyses and GLM analyses were employed. Self criticism proved to be a significant predictor of both suicidality and NSSI, supporting the punishment model. The use of NSSI in order to create a desirable physical sensation was predicted by dependency and depression, corroborating the association between the interpersonal model and the affect- regulation model. Efficacy demonstrated itself as a resilient factor in engaging in NSSI in order to stop bad feelings. The interaction between social support and self-criticism proved itself to be a risk factor for NSSI.

Study 3 was conducted among 114 psychology students and structured according to a longitudinal design. Participants filled out the same self-report questionnaires as in Study 2. A series of logistic regression analyses and GLM analyses were employed. Self criticism demonstrated themselves to be a significant predictor of NSSI under high dependency alone—dependency proving to constitute a resilience factor with respect to suicidality. The effect of social support was indicated as a risk factor for NSSI, this time via its interaction with efficacy. When predicting the onset of NSSI, however, self-criticism predicted a decrease in NSSI under "friend support"—suggesting that while the latter may act as a risk factor in the short run it serves as a resilience factor in the long run. Dependency demonstrated itself as a significant predictor of automatic positive motivation for NSSI. Engagement in NSSI in order to influence the environment was predicted by dependency—self criticism predicting a decrease in the use of NSSI in order to avoid social interaction or activity.

These studies largely support the integrative model for NSSI, suggesting that the fragile construct of personality as manifest in dependent tendencies (the interpersonal model) may act as a basic condition for the evolvement of NSSI out of self critical tendencies. The results also support the mediating effect of affect regulation and communication between dependency and NSSI. While the effect of social support on the connection between personality and NSSI was

found to be destructive in the short run, it becomes a resilience factor under a longitudinal perspectir . The study's . mitations and therapeutic implications are discussed.

Keywords: self injury, suicidality, dependency, self criticism.

שם עבודה: כימיה ביולוגית עם שרשראות יוביקויטין
מאת : ליאת שפסר
מנחה: פרופ' אשרף בריק

# תקציר

יוביקויטינציה הינה מודיפיקציה לאחר תרגום בעלת מגוון רחב, המשפיעה על מספר גדול של תהליכים ביולוגים הודות לאפשרויות השונות בהן יוביקויטין יכול להיקשר לחלבון המטרה, בין אם כמונומר או כשרשרת. כל אחד משבעת הליזינים הקיימים ברצף שלו יכול להוות קישור למונומר היוביקויטיני העוקב ליצירת שבע שרשראות יוביקויטין שונות, כאשר כל אחת משפיעה על סיגנל תפקודי מסוים. יוביקויטין מעורב בהיבטים ביולוגים רבים כולל תיווך בתהליך הדגרדציה של חלבונים על ידי הפרוטאוזום, תיקון של הד.נ.א, סיגנלים בתא ומעברים בתוך התא. אך למרות המאמצים הרבים הנעשים בחקירת תפקיד היוביקוטינציה בתהליכים הביולוגים הללו, יש מספר שאלות חשובות בתחום שנותרו ללא מענה ותמונה מלאה של דרך העברת הסיגנל של היוביקויטין עודנה חסרה. הקושי העיקרי במאמצים אלה נובע מאי היכולת להשתמש בשיטות אינזימתיות כדי לייצור שרשרת מסוימת באופן סלקטיבי ובכמות מספקת.

בעבודת תזה זו, אני אציג את השיטות הכימיות החדשניות שלנו שאפשרו לנו לסנתז כימית לראשונה את כל האנלוגיים של הדי-יוביקויטין (דרך קישור הליזינים) ושרשראות יוביקוטין נוספות ארוכות יותר. פריצת דרך זו אפשרה לנו לחקור את הפעילות של מספר אינזימים השייכים למשפחת הדה-יוביקויטנאז (Deubiquitinases) ולבחון את המבנה והקונפורמציה של שרשראות היוביקויטין. לדוגמא, על ידי שימוש בתהודה מגנטית גרעינית (NMR) חקרנו, לראשונה, את התכונות המבניות של שרשרת הדי-יוביקויטין הקשורה דרך ליזין 33.
בנוסף אני אתאר את המאמצים המתמשכים שלנו לגילוי מעכבים לדה-יוביקויטינאז (Deubiquitinases) באמצעות סריקה מהירה (HTS) של מעכבים שונים תוך שימוש במערכות שפיתחנו שמבוססות על סמני ה-FRET. פרויקט זה נבע ממחקרים שהצביעו כי קיימים דה-יוביקוטינאז (Deubiquitinases) המעורבים במספר מחלות ביניהן מחלת הסרטן והפרעות נוירולוגיות. לבסוף, אני אציג את הניסיונות המוקדמים שלנו בתיכנון וסינתזה של שרשרות יוביקויטין ייחודיות כסמני פעילות במטרה לזהות ולחקור שותפים במערכת היוביקויטין.

Subject: Chemical Biology with Ubiquitin Chains
By: Liat Spasser
Supervisor: prof. Ashraf Brik

## Abstract

Ubiquitination is a remarkably diverse posttranslational modification that signals for a variety of cellular pathways thanks to the different possibilities that ubiquitin (Ub) could be attached to a protein target. The attachment could be as a Ub monomer (mono-ubiquitination) or as a chain (poly-ubiquitination). All seven lysine residues in Ub could be used to link the subsequent Ub monomer to generate seven different Ub chains, each signaling for a particular function(s). Ub is involved in almost every aspect of the cellular processes including mediating degradation of proteins by the 26S proteasome, DNA repair, cell signaling, and intracellular trafficking. However, despite the great efforts that have been made to investigate the role of ubiquitination in these biological processes, several important questions remain unsolved and comprehensive understanding of how the Ub signaling at the molecular level is achieved is still lacking. The main obstacle for these efforts is the difficulties in applying enzymatic methods to obtain homogeneous Ub bioconjugates with high homogeneity and in sufficient quantities.

In this thesis, I will present our novel chemical approaches for the first total chemical synthesis of all lysine-linked diUb chains and the longer ones. These recent breakthroughs have opened new opportunities to shed light on deubiquitinases activities and study the structures and dynamics of Ub chains. For example, by using NMR we were able to study the structural properties of K33-linked diUb chain for the first time. I also describe our ongoing efforts to discover new inhibitors for the different deubiquitinases, using our developed FRET-based high throughput screening assay. This project is motivated by the recent implication of several deubiquitinases in diseases such as cancer and neurological disorders. Finally, I introduce our early attempts to design and synthesize unique Ub chains as activity-based probes for the identification and study of members in the Ub system.

# השונות הטבעית של חיטה בתגובה לעקת יובש: גישה אינטגרטיבית

התלמידה: **לידיה קוונסה**

המנחה: **דוקטור אהרון פאיט**

עקת יובש היא הגורם העיקרי המגביל את התוצרת החקלאית ברחבי העולם.טיפוח צמחי חיטה בעלי עמידות לתנאי יובש הוא נושא בעל חשיבות מרכזית. חיפוש אחר שונות גנטית בצמחי חיטת הבר וניצול הפוטנציאל הגנטי הגלום בהם דורש הבנה מעמיקה למנגנונים שתורמים לשיפור העמידות לתנאי יובש. מאחר וזהו נושא בעל חשיבות מרכזית, גנים רבים שמושרים כתוצאה מחשיפת צמחים ליובש נמצאו ובודדו, וצמחים שבהם בוטאו גנים אלו הציגו עמידות משופרת לתנאי עקת יובש. חיטת הבר נהפכה מקור גנטי חשוב לטיפוח, מחקרים שבוצעו על הקרובים בבר של החיטה התרבותית נחשף עושר גנטי נרחב ובעל חשיבות טיפוחית לחיטה התרבותית. במחקר זה נבחרו שני אקוטיפים בעלי התנהגות שונה בתנאי יובש, אקוטיפ רגיש ליובש שנאסף מאיזור ישוב אמירים בגליל העליון ואקוטיפ בעל עמידות ליובש שנאסף מאיזור צומת יהודייה. צמחים אלו נחשפו לתנאי השקייה גרעונית בתחילת יצירת השיבולת עד לבשלות מלאה של הזרעים. השקייה גרעונית הקטינה באופן מובהק את גובה הצמחים ואת מספר החייצים לצמחים באקוטיפ הרגיש ליובש, כמו כן בשני האקוטיפים השקייה גרעונית השפיעה על האורך הסופי של עלה הדגל באופן זהה. בתנאי השקייה גרעונית ועקת יובש סופית מוליכות הפיוניות הייתה שונה באופן מובהק באקוטיפ העמיד. בשני האקוטיפים הציגו ירידה של 50% בצבירת הביומסה היבשה של הנוף בתנאי השקייה גרעונית.לא נמצאה שונות מובהקת בפוטנציאל הפוטוסינטטי ( נמדד כ Fv/Fmax) בעלים של צמחים שנחשפו להשקיה גרעונית והשקיה מיטיבית באקוטיפים השונים.

אנליזת מטאבוליטים שנעשתה באנליזת גז בספקטרוגרף מסות חשפה שונות בבקרה המטאבוליבית בעלי הדגל, שורשים וזרעים בתחילת, אמצע וסוף היצירת השיבולת. זרעים שנקצרו מצמחים שהושקו היטב או טופלו בהשקייה גרעונית נחשפו בזמן הנביטה והתבססות הנבט לעקה אוסמוטית ( ע״י יישום של ריכוזים שונים של מניטול). נמדדו התנהגות פיזיולוגית שונה ותגובה מטאבולית של זרעים ונבטי חיטה אלו כתוצאה מיישום של העקה האוסמוטית.

התוצאות מספקות מבט נרחב על התגובות השונות במחזור חיי הצמח לעקת אבטיוטיות כגון השקייה גרעונית, עקת יובש סופית ועקה אוסמוטית,בשני אקוטיפים של צמחי חיטת הבר בעלי תגובה שונה לתנאי יובש. שני האקוטיפים הגיבו בצורה שונה, ושונות זו התבטאה בבקרה על תהליכים מטאבולים הקשורים לעקות. שינויים אלו כוללים את החומצה האבציסית,, ראפינוז, טריאלוז, GABA, ופרולין, כמו גם מטאבוליטים מתמחים ובמיוחד נגזרות של מסלול הפנילפרופאנואידים. מאחר ונגזרות ממסלול זה נמצאו באופן עקבי בריכוז גבוה בשורשים של האקוטיפ העמיד ליובש, יתכן ויש להם חשיבות בעמידות אקוטיפ זה ליובש ויש מקום לשקול שימוש בתכונה זו לטיפוח חיטה על בסיס תכונות שורש. האקוטיפים מציגים הבדלים

מובהקים בתגובתם ההתפתחותית והפיסיולוגית של צרורות הובלה ממקורות גנטיים שונים. תפקידם של אלו בקליטת והולכת מים מהשורשים לנוף דורשת מחקר נוסף.

מחקר זה מבהיר את  את הצורך להעמיק בתכונות שורש-נוף הקשורות להתמודדות עם עמידות לתנאי יובש במטרה לפתח גישות חדשניות לטיפוח ושיפור צמחיי תרבות.

**Natural Diversity in Wheat Response to Drought Stress: An Integrative Approach**

Author: **Lydia Quansah**
Advisor: **Dr Aaron Fait**

Drought is the main environmental stress limiting crop productivity worldwide, as such improving drought tolerance of crop plants has become an important focus for plant breeders. The implementation of this solution requires wide exploitation of potential genetic resources and the in-depth understanding of their adaptive mechanisms. Many drought inducible genes with various functions have been identified and transformed plants carrying these genes have shown increased tolerance to droughts. Wild emmer wheat has become an important genetic source for breeding. Research on this wild relative of wheat revealed that they carry rich genetic variation important for breeding into the cultivated wheat genotypes. Two wild emmer wheat genotypes; Amirim and Yehudiyya, susceptible and tolerant to drought, respectively were subjected to terminal drought at the flag leaf stage and long term water deficit (WD) applied during heading till full maturation of seeds. WD significantly reduced plant height and number of tillers per plant in the S genotype, while similarly affecting flag leaf length for the two treatments in both genotypes. Stomata conductance showed significant difference between control and stressed plants of the tolerant genotype under both WD and terminal drought. Shoots dry biomass measured showed WD affected similarly the two genotypes reducing plant biomass by more than 50%. Photosynthetic activity (measured as *Fv/Fm*) in leaves of the control and WD treated plants did not show any significant differences in the photosynthesis efficiency between treatments or genotypes. GC-MS based metabolite profiling performed on the flag leaves, roots, and seeds during early, mid and late maturation revealed a differential metabolic regulation between the two genotypes under stress condition.

Seeds harvested from well-watered control and water deficit plants were subjected to osmotic stress (applied via different mannitol concentrations) during germination, and seedling establishment. Here, varying physiology and metabolic response to germination and seedling growth to induced osmotic stress were observed.

The results provided a global insight into the plant life cycle's diverse responses to abiotic stresses related to drought applied as water deficit, terminal drought and mannitol-

induced osmotic stress, in two wild emmer wheat genotypes known for their contrasting tolerance to drought. The two genotypes responded differently, showing differential regulation of stress-associated metabolic processes. These included ABA, raffinose, trehalose, GABA and proline, as well as specialized metabolites, more specifically derivatives of the phenylpropanoid pathway. Derivatives of the phenylpropanoid pathway were consistently up-regulated in the roots of the R genotype suggesting a role in the genotype tolerance to stress that deserves attention for root-based breeding potential. The genotypes displayed significant variation in their physiologies and developmental responses of ontogenically different vascular bundles whose roles in water uptake and movement from the root to the shoot need further study. This study highlights the need to investigate root-shoot traits associated with stress tolerance, in order to develop novel strategies for the breeding of improved crops.

Subject: Anti-viral activities of *Ficus benjamina* and *Lilium candidum.*

By: Ludmila Yarmolinsky

Supervisers: Prof.M.Huleihel, Dr. M. Zaccai, Dr. S.Ben-Shabat

# Abstract

Medicinal plants have been used in medicine since ancient times and are well known for their antiviral activity. Although several hundreds of plants have been studied as novel antiviral agents, many others still need investigation.

Viral infections remain one of the most important public health problems worldwide. For example, about 80% of the adult population in the USA are infected by or are sero-positive for HSV-1. In addition, despite the availability of effective antiviral drugs such as acyclovir(ACV), a nucleoside derivative which is effective against various members of the herpes family viruses, still there is an urgent need for novel anti-viral agents with high efficacy and low toxicity. In the case of herpes viruses there is a need for anti-viral agents with a different mode of action than ACV and other nucleoside derivatives due to the rapid development of resistant mutants to these existing treatments. Isolation and identification of plant antiviral agents is always a challenging task because bioactive compounds often occur as complex mixtures with other secondary metabolites.

Although viral infections are linked to at least 15% of all malignant tumors in humans, very few publications are devoted to the activity of higher plants against viruses causing cancer.

The main objective of this study is to evaluate and identify plant substances with potent antiviral activity. The specific aims are:

1. Screening and evaluation of antiviral activities of different extracts from various potential plants against members of the herpes virus family and retroviruses.
2. Isolation and identification of antiviral agents from selected plant species.
3. Elucidation of the antiviral mechanisms of the plant extracts.

In this study, several different plant extracts from various parts (leaves, stems, fruits, bulbs, petals) of *Ficus benjamina*, *Lilium candidum*, *Callissia fragrans* and *Simnondsia chinensis* were tested in vitro in order to estimate their antiviral activity against Herpes Simplex Virus -1 and 2 (

HSV-1, HSV-2), and Varicella-Zoster Virus (VZV). We hypothesize that plants which are resistant to various plant viruses produce antiviral compounds, which in turn could also inhibit animal and human viruses. *F. benjamina* is not susceptible to various plant viruses unlike other decorative *species of Ficus.* Other plants ( *L. candidum, C. fragrans* and *S. chinensis* ) were chosen for estimation because of their rich folkloric reputation as antiviral plants, and to the best of our knowledge, no previous scientific reports are available which deal with their antiviral properties.

*F. benjamina* and *L. candidum* ethanol leaf extracts were the most effective, so further study was focused on them. These extracts and their fractions were tested *in vitro* against HSV-1, HSV-2, VZV, Murine Sarcoma Virus (MuSV) and Moloney Murine Leukemia Virus (MuLV).

Ethanol leaf extracts of *F. benjamina* inhibited all studied viruses, whereas those of *L. candidum* inhibited only HSV-1 and HSV-2. Bioassay guided fractionation of the ethanolic extract of *F. benjamina* leaves led to the isolation of three flavone glycosides from the 80 %-MeOH fraction ; (1) quercetin 3-O-rutinoside , (2) kaempferol 3-O-rutinoside and (3) kaempferol 3-O-robinobioside with high antiviral activity against HSV-1and HSV-2. These flavones were highly effective against Herpes Simplex Virus 1 (HSV-1) with selectivity indexes (SI‘s) of 266, 100 and 666 respectively, in comparison with their aglycons, quercetin (with SI of 7.1) or kaempferol (with SI of 3.2). Kaempferol 3-O-robinobioside (3) exhibited a similar SI to that of ACV. The structure of the compounds was determined by spectroscopic analyses including NMR and MS.

The fraction eluted with 20%- MeOH (polysaccharide fraction) significantly inhibited VZV, MuSV and MuLV, whereas the fraction eluted with 60%- MeOH (polyphenol fraction) significantly inhibited only MuSV and MuLV.

It was determined that antiviral properties of *L. candidum* against herpes viruses are explained by the presence of kaempferol.

The high efficacy and low toxicity of *F. benjamina* extract and its effective fractions and compounds may suggest that this plant and probably other plants can be applied as a potential natural resource for production of antiviral and anticancer compounds.

**Keywords***: Ficus benjamina, Lilium candidum,* HSV-1, HSV-2, VZV,. retroviruses, flavonoids.

נושא העבודה: פעולות אנטיוויריליות של ו-*Lilium Candidum  Ficus Benjamina*

שם המגיש: ליודמילה  יארמולינסקי

שם המנחים: פרופ' מחמוד חליחל, דר' מישל זכאי, דר' שמעון בן שבת

**תקציר העבודה**

כבר בזמנים עתיקים השתמשו ברפואה העממית בצמחי מרפא. צמחים אלו ידועים בתכונותיהם האנטי-ויראליות בנוסף לסגולות ביולוגיות אחרות שיש להם דוגמת פעילות אנטי-סרטנית, אנטי-בקטריאלית ואנטי-דלקתית. עד כה נחקרו צמחים אחדים כדי לבדוק אם הם עשויים להיות מקור של חומרים אנטי-ויראליים, אך עדיין נותרו צמחים רבים שניתן לחקור.

הנגיפים נחשבים לאחד מגורמי המחלות הקשות אצל בני אדם. אמנם יש חיסונים יעילים נגד כמה נגיפים, אך נגד רובם כמו למשל איידס והרפס אין תרופות יעילות וחיסונים זמינים. נגיפי ההרפס הגורמות פצעים מכאיבים בעור באזורים שונים  HSV-1, HSV-2 ו-VZV אחראים למחלות רבות כגון בגוף בין היתר בעיניים ובמערכת המין. למרות קיומה של תרופה יעילה נגד נגיפי ההרפס – אציקלוויר, יש צורך למצוא תרופות יעילות נגד המוטנטים הרבים שלהם המפתחים עמידות אליה. חומרים טבעיים בעלי פעילות ביולוגית שמקורם בצמחים הם בסיס מצוין לתרופות נגד מחלות רבות. על פי רוב, אין קושי להפיק חומרים טבעיים מצמחים, כמו כן הם זולים ותופעות הלוואי הלא-רצויות שלהם מועטות מאוד בהשוואה לחומרים כימיים דוגמת אציקלוויר.

אף על פי ש-15% מגידולי סרטן קשורים להדבקה ויראלית, מעט מאוד מאמרים עוסקים ביעילותם של צמחי מרפא בהתמודדות עם המחלה. מטרתו העיקרית של מחקר זה היא לזהות חומרים טבעיים בעלי פעילות אנטי-ויראלית גבוהה נגד נגיפים שונים ובעיקר נגד נגיפי הרפס ורטרו-וירוסים, ולהעריך את מידת פעילותם. מטרותיו הנוספות של המחקר הן: לסקור ולהעריך את פעילותם האנטי-ויראלית של וממשפחת הרטרו-וירוסים (HSV-1&2 ו-VZV) מיצויים מצמחים שונים נגד נציגים ממשפחת ההרפס להפריד ולזהות חומרים אנטי-ויראליים מצמחים נבחרים; לחקור את המנגנון (MuSV and MuLV); האנטי-ויראלי של חומרים אלו.

במחקר זה נבדקו in vitro מיצויים של הצמחים Ficus benjamina, Lilium candidum, Callissia fragrans Simnondsia chinensis. המיצויים הם מחלקים שונים של הצמחים: בצלים, גבעולים, עלים, פרחים ופֵרות. הנחת היסוד היא כי צמחים היציבים לדבקה עם נגיפים של צמחים מסוגלים ליצור חומרים אנטי-ויראליים המשפיעים על נגיפים התוקפים בעלי חיים ובני אדם. ה-Ficus benjamina אינו רגיש לנגיפים של צמחים בניגוד לצמחים אחרים ממשפחת ה-Ficus.

התוצאות שהתקבלו הראו כי הצמחים Lilium candidum ו-Ficus benjamina היו היעילים ביותר לעומת השאר ולכן המחקר התמקד בהם לאחר מכן. פעילותם של מיצויים אלכוהוליים מהם ופרקציות

ועם נציגים ממשפחת הרטרו- VZV-ו HSV-1 , HSV-2בהתמודדותם עם in vitro שלהם נבדקו וירוסיMurine leukemia (MuLV) and sarcoma viruses (MuSV). המיצויים של Ficus benjamina הצליחו לעכב Lilium candidum הצליחו לעכב את כל הנגיפים האלו ואילו המיצויים של Ficus benjamina הראתה שפרקציית פלוונוידים פרקציאנציית מיצוי של HSV-1 ו-HSV-2. רק נגד HSV-1 ו-HSV-2 הייתה פעילה הופרדו וזוהו באנליזה ספקטרוסקופית כולל NMR ו-MS שלושה חומרים: (1) quercetin 3-O-rutinoside, (2) kaempferol 3-O-rutinoside and (3) kaempferol 3-O-robinobioside. התגלה שחומרים אלו יעלים מאוד נגד HSV-1ו- HSV-2 ואינדקס הסלקטיביות שלהם (SI) גבוה: 266, 100 ו-666 בהתאמה לסדרם שלעיל. בהשוואה לאגליקונים שלהם quercetin (SI=7.1I) ו-kaempferol (SI=3.2) הם הראו פעילות רבה ויעילה יותר לאין שיעור. פרקציה של פולי-סוכרים (הצליחה לעכב VZV, MuSV, MuLV והפרקציה 20% Me-OH באופן ניכר MuLV- ו MuSV פרקציה של פוליפנולים (הצליחה לעכב רק 60% Me-OH.
החומר הפעיל ביותר נגד נגיפי ההרפס שהופק ממיצוי אלכוהולי של Lilium candidum הוא kaempherol. פעילותם האנטי-ויראלית הגבוהה והטוקסיות הנמוכה של חומרים שהופקו ממיצוי אלכוהולי של Ficus benjamina- מגבירים את האפשרות להפיק בהצלחה מצמחים חומרים אנטי-ויראליים ואולי אף אנטי-סרטניים.

Subject: The Concept of *Zimzum* in the Kabbalah of the Early Twentieth Century.

Name: Lilach Bar – Bettelheim.

Advisor: Prof. Boaz Huss.

**Abstract**

Kabbalistic Reduction Theory (or by its Kabbalistic name: the "*Zimzum*") is one of the most central and important theories in the Kabbalah going back to the beginning of the sixteenth century, at which time it appeared in the Lurianic Kabbalah and received its formulation by the students of Rabbi Isaac Luria: Rabbi Haim Vital and Rabbi Joseph Eben Tibol, although it must be mentioned that the *Zimzum* concept as such is not an invention of Lurianic Kabbalah but appears even in earlier sources. The central role of the *Zimzum* idea stems from the fact that it stands at the heart of the question of 'the genesis creation' as the first act in a process which made possible the creation of the worlds, and as such it represents an important key of both the understanding of the Genesis and the understanding of questions arising from the very idea of creation and its motivation. It is possible, therefore, to define the study of the question of the *Zimzum* taking place after the sixteenth century as being divided into two main themes of study: the understanding of the processes commencing the creation and the attempt to answer the philosophic - Kabbalistic questions which stem from the act of creation.

I shall define as the first theme as the descriptive study of the *Zimzum* and the second them as the philosophical-theological study of the *Zimzum*.

In my research I will analyze the concept of *Zimzum* as it appears in the writings of three of the most prominent scholars of the beginning of the twentieth century: Rabbi Solomon Ben Hayyim Eliashov (1841-1926), Rabbi Abraham Isaac Hacohen Kook (1865-1935) and Rabbi Judah Leib Halevy Ashlag (1884-1954).

In this study I intend to show that despite the different interpretation given by each of them to the concept of *Zimzum*, there is, nonetheless, much in common, with the characteristics of the Lithuanian Kabbalah coming into play in their Kabbalistic lore, as well as being influenced by the *Habad* Hassidic movement.

In this work I will analyze Kabbalistic texts which were written by the three chosen figures and which deal with the concept of *Zimzum* and its meaning with respect to God-world relationship. I will try to shed light in my research on textual material which did not receive research attention, or received only little attention. In this I mean mainly textual material which deal with the concept of *Zimzum*, but which are not part of the systematic or canonical texts of these figures, including the unedited texts of Rabbi Kook which were published in the last years, letters which had written Rabbi Elyashov to Rabbi Naphthali Hirsch Halevi and the personal and early writings of Rabbi Ashlag.

I will try to show in my research that at the period in question there occurred an interpretative evolution for the Lurianic *Zimzum* theory, with the modern interpretative discussion of this theory being another philosophical stratum which reflects a conceptual evolution, where questions of monism, theism, pantheism, and panentheism are at the center of the discussion, with some of these concepts receiving a bolder formulation than any preceding it.

It is my goal in this research to both examine the more recent development of the theory of *Zimzum*, as they appear in the Kabbalah of the early twentieth century, and, through the study of this central Kabbalistic lore in the aforementioned period, to contribute both to the research of the question of the theory of *Zimzum* (with my work being another link in the chain) and to the study of twentieth century Kabbalah.

נושא העבודה: מושג הצמצום בקבלת המחצית הראשונה של המאה העשרים.

שם המגיש: לילך בר – בטלהיים.

שם המנחה: פרופ' בועז הוס.


תקציר העבודה:

מושג הצמצום הינו אחד מאבני היסוד החשובות בקבלה, כשמקורותיו קדומים אך חשיבותו ניכרת בעיקר החל מהמאה השש – עשרה, עת קיבל את ניסוחו בקבלת האר"י.

בסקירה היסטורית של התפתחות מושג הצמצום ניתן להצביע על שלבים רעיוניים בהתפתחותו של המושג: החל מניסוחיו הראשונים על – ידי מקובלי ימי – הביניים (וביניהם גם ניסוחיו בספר הזוהר), ניסוחו בקבלת האר"י ובשלב הבא ניסוחיו על – ידי פרשני קבלת האר"י, כשבמוקד פרשנות זו עולה שאלת היות הצמצום "כפשוטו" או "שלא כפשוטו".

מרכזיותו של רעיון הצמצום נובעת מהיותו עומד במרכז סוגיית "מעשה בראשית" כאקט הראשון בתהליך אשר אפשר את בריאת העולמות, וככזה הוא מהווה מפתח חשוב הן להבנת ראשית הבריאה הן לשאלות העולות מעצם רעיון הבריאה והמניע לה.

ניתן להגדיר את העיסוק במושג הצמצום בקבלה שלאחר המאה השש - עשרה כמתחלק לשני תחומי עיון עיקריים: הבנת התהליכים של ראשית הבריאה והניסיון לענות על השאלות הפילוסופיות - תיאולוגיות העולות מאקט הבריאה.

את התחום הראשון אגדיר כעיסוק דיסקריפטיבי בצמצום ואת התחום השני כעיסוק פילוסופי - תיאולוגי בצמצום.

העיסוק בצד הדיסקריפטיבי של הצמצום מתמקד בזיהוי ה"מקום" באלוהות בו התרחש הצמצום, תאור ראשית התהליך והשלבים שבאו בעקבותיו וכן את סדר השתלשלות העולמות. עיסוק זה, על אף חשיבותו הרבה להבנת תהליך הצמצום מן הפן המעשי, איננו מספק תשובות לשאלות הפילוסופיות – תיאולוגיות העולות מהעיסוק בסוגיית הצמצום, שכן כל מטרתו היא להעמיד את תהליך הצמצום באופן מסודר ועקבי, שלב אחר שלב, ובכך ליצור רצף של אירועים שהובילו לבריאת העולמות וביניהם עולם העשייה והאדם שבמרכזו. כך שעל אף חשיבותו של העיסוק בצד זה של הצמצום, ברצוני להתמקד בשאלות הפילוסופיות - תיאולוגיות העולות ממעשה הצמצום ובדרכי ההתמודדות של המקובלים הבולטים של המאה העשרים עימהן, כשהעיסוק בצד הדיסקריפטיבי יעמוד ברקע מחקרי ולא במרכזו.

בעבודה זו בכוונתי לבחון את מושג הצמצום ואת המשמעות שקיבל במחצית הראשונה של המאה העשרים, היינו את השלב הבא בהתפתחותו של המושג, וזאת אעשה באמצעות ניתוח מושג זה ומשמעותו בקרב הדמויות הבולטות של התקופה – ר' שלמה אלישיב (1841 – 1926), ר' אברהם יצחק הכהן קוק (1865 – 1935) ור' יהודה לייב הלוי אשלג (1884 – 1954).

הבחירה לעסוק בדמויות אלו נבעה מכמה סיבות. ראשית, מדובר בדמויות בולטות אשר פעלו בראשית המאה העשרים. שנית, משום הקרבה הגיאוגרפית של ארצות מוצאם וכן עלייתם לירושלים ופעילותם בה בתקופה הנידונה. ולבסוף, משום ששלושת הדמויות הנבחרות – הרב אלישיב, הרב קוק והרב אשלג – פיתחו משנה קבלית ייחודית להם אשר איננה חלק מן הזרם המרכזי של הקבלה הירושלמית בתקופה זו.

במחקר זה בכוונתי להראות כי מושג הצמצום במאה העשרים עבר התפתחות רעיונית נוספת, כשהמושגים המשמשים את מנסחיו לקוחים מן הפילוסופיה של העת החדשה – מושגים של פנתאיזם, פנאנתאיזם ואקוסמיזם – אם כי לרוב אין הם מוזכרים בשמותיהם אלא נובעים מן הדברים.

המתודה המחקרית בה השתמשתי הינה ניתוח טקסטואלי, כשבמוקד ניתוח זה שמתי את הכתבים שנותרו (לפחות עד לתקופה האחרונה) בשולי ההגות של הדמויות הנבחרות: מכתביו של הרב אלישיב אל נפתלי הירץ הלוי, הכתבים הלא – ערוכים של הרב קוק והכתבים האישיים והמוקדמים של הרב אשלג. בחרתי להאיר חומרים טקסטואליים אשר טרם קיבלו התייחסות מחקרית, או שקיבלו התייחסות מועטה בלבד, והכוונה היא לחומרים טקסטואליים אשר עוסקים במושג הצמצום אך אינם בין הכתבים השיטתיים או הקנוניים של אותן דמויות.

באמצעות ניתוח כתבים אלו, אשר לא נועדו לתפוצה המונית ואם כן אפשרו לכותביהם לחשוף דעות בעייתיות מבחינה תיאולוגית, אני אנסה להראות כי מושג הצמצום, כפי שהתנסח על – ידי הדמויות הללו ובתקופה האמורה, קיבל משמעויות השונות מהותית מן המשתמע בתורת האר"י ומן הפרשנות המאוחרת לתורה זו, ואם כן ניתן להצביע על שלב נוסף בהתפתחות של מושג הצמצום בתקופה זו.

**נושא העבודה:** מסלולים ותהליכים הקשורים לייצוב מצב הרוח; מחקר בעכברים החסרים גנים הקשורים למטבוליזם של אינוזיטול

**שם המגיש:** לילך טוקר

**שם המנחה/ים:** ערופ' גלילה אגם, פרופ' חיים בלמקר

**תקציר העבודה:**


ליתעם משמש כבר יותר מ 60 שנה כתרופה מייצבת מצב פוח במחלה האפלטיבית הדו-קוטבית, אך המנגון המועקולרי האחראי להשפעה מייצבת מצב הרוח של ליתיום עדין אינו ידוע .הה ללעות הטיפוליות של ליתיום באות לידי ביטוי רק כ 2-3 שבועות מתחילת הטיפול ,דבר שהוביל חוקרים להציע שבמנגנון הפעולה של התרופה מעורבת השפעה על ביטוי גנים .מחקרים רבים ניסו לחשוף את הגנים הספציפיים המפשפעים מטיפול בליתיום אך איעור החזרתיות בין ממחקרים ברמת הגן הבודד הינו מאוד נמוך .

אחד מאתרי המטרה של ליתיוסה מעוכב על ידי ריכוזים טיפוליים של התרופה הוא האניים אינוזיטול מונופוספטאז-1, (IMPase) המקודד על ודי הין IMPA1. IMPase1 לוקח חלק חשוב בייצור מיו-אינוזיטול (להלב אינוזיטול ) בגוף ,הן במסלול היצירה מחדש מגלוקוז והן במיחזורו במעגל הפוספטידיל אינוזיטול (מעגל ה PI) לכן ,עיכוב האנזים גורם לירידה ברקקק אינוזיטול, וכתוצאה מכך ניתן לצפות לעיכוב מעמל ה – PI וללרדה של אותות עצביים העוברים במסלו י זה החשודים כמוגברים בחולים בפולריים ( השערת ה - "inositol depletion"). בנוסף לכך,מחקרים הראו כי ליתיום מוריד את רמת הביטוי של המשחלף נתרן אינוזיטול (SMIT1) האחראי להעברע של אינוזיטול ההנוז י החוץ תאי אל תוך הסא.

עכברים מוטנטים בהם ישנה השתקה מלאה של IMPA1 או SMIT1 מראים דמיון התנהגותי ונוירוכימי לעכברים נטופלו באופן ממושך בליתיום .המטרה שלנו היתה לזהות רשתות ומסלולים של גנים המשתנים באופן דומה בככברים חסרי IMPA1 או SMIT1 ובעכברים שטופלו באופן ממושך בליתיום .שיערנו קהמסלולים המשותפים יהיו אלו הקשורים להשפעה המייצבת מצב רוח של ליתיום .כמו כן עשכנו סריקה חלבונית (proteomics) על מנת לבחון האם הממצאים שקיבלנו ברמת השעתוק משתקפים גם ברמת החלבון.התוצאותן בהן ברמת השעתוק והן אלמת התרגום הצביעו על שינויים בפעילות ייטוכונדריאלית , ממצא התואם דייחים בדבר יעותפת של מיטוכונדריה בפתופיזיולוגיה של המחלה הדו קוטבית ובתהליך ייצוב מצב הרוח. בנוסף, הסריקה החלבונית ספקה עדויות ראשוניות בדבר אוטופגיה מוגברת בעכברים אלו.

השתמשנו ברוטנון ,חומר המעכב את תהליך החמצון הזרחני על מנת לבדוק את ההשפעה של פגיעה ממושכת אך מתונה בסמקוד המיטוכונדריה במבחנים התנהגותיים המדמים מאפיינים הקשורים נמחלה הדו קוטבית :מבחן-השחייה הכפויה (FST) הקשור למאפיינים של דיכאון ,ופעילות יתר המושרות על ידי אמפטמין המשמשר לדמסי מאפיינים בהתנהגות מאנית. שיערנו שטיפול מקדים ברוטנון יפריע להממעה הנוגדת דיכאון של ליתיום הנצפית במעחן

ה- FST ויגביר את פעילות היתר המושרית על ידי אמפטמין. התוצאות שלנו מראות כי רוטנון הגביר את תגובת פעילות היתר ה וו סרית על ידי אמפטמין ,ושתי התופעות נמנעו על ידי טיפול ממושך בליתיום. משך הטיפול ברוטנון השפיע על התגובהלטיפול שנצפתה במבחן ה - FST : טיפול של שבועיים הוריד את מש י חוסר התסעה, מה שיכול להתפר ל כהשפעה מעודדת מאניה. טיפול ממושך יותר ,של ארבעה שבועות גרם למגמה של הגב ית משך חוסר התנועה וביטל את ההשפעה הנוגדת הדיכאון של ליתיום במבחן זה.

מחקרים הראו כי ליתיום מגביר את תהליך האוטופגיה במנגנון הקשור למטבוליזם האינוזיטול. שיערנו כי יחסי כגומלין בין כהליך האוטופגיה ופעילות מיטוכונדריאלית עשויים להיות מעורבים במנגנון ההשפעה הטיפולית המיטיבה של ליתיום ,המתווך על ידי ללרדת רמות אינוזיטול .לפיכך ,השערתנו היתה שעכברים מחסרי IMPA1 , המראים הן התנהגות הדומה לעכברים שטופלו בליתיום והן עליה קביטוי גנים מיטוכונדרליים בדומה לעכברים מטופלים בליתיום מראים בנוסף, גם עליה בסממנים של אוטופגיה. שיערנו גם שהשפעות ביוכימיות והתנהגותיות הנגרמות כתוצאה מתפקוד מיטוכונדריאלי פגום, מ ייטלוה על ידי הגברה הל תהליך האוטופגיה ולהיפך, שהשפעות ביוכימיות והתנהגותיות נגרמות כתוצאה נהגברת תהליך האוטופגיה מבוטלות על ידי פ יעה בפעילות המיטוכונדריאלית.

השערת הגברת אוטופגיה בעכברים מחוסרי IMPA1 ועכברים מטופלים הליתיום נתמכה על ידי תוצאות ה - Western blot, שהצביעו על ירידה ביחס p62/beclin1 בעכברים סלו בהשוואה לעכברי זן בבר הלא מטופלים. טרהלוז ורוטנון ביטלו האחד את ההשפעה של השני הן מבחינה ביוכימית והן התנהגותית (התוצאות ההתנהגותיות אינן חלק מהתיזה), בתמיכה להשערתנו בדבר יחסי הגומלין בין תהליך האוטופגיה לפעילוע מיטוכונדריאלית. בנוסף, מצאנו מתאם חיובי בין הזמן שבילו העכברים בחו ור תנועה במבחן ה FST לבין רמות החלבון p62 והיחס p62/beclin-1 . ממצא זה מציע מעורבות אפשרעת של תהטיך האוטופגיה בהתנה יוס דמוית הלכאון הנצפית במבחן ה – FST.

לסיכום ,התוצאות שלנו תומכות באפשרות שפעילות מיטוכונדריאלית יקוייה מעורבת בהתפתחות המחלה הדו קוטבית , הניתנת לתיקון על ידי טיפול ממושך בליתיום . כמו כן, הממצאים שלנו מחזקים את ההשערה כי ההשפעה המיטיבה של ליתיום מתווכת על ידי מנגנונים הקשורים למטבוליזם האינוזיטול ומעלים את האפשרות שמנגנונים אלו כוללים הגברה של תהליך האוטופגיה.

**Thesis title:** Pathways and processes involved in mood stabilization; Studies in inositol metabolism-related knockout mice

**Submitted by:** Lilach Toker

**Supervisors:** Prof. Galila Agam, Prof. Haim Belmaker

**Abstract:**

Despite being used as the prototypic mood-stabilizing drug for the treatment of bipolar disorder for over six decades, the molecular mechanism of the therapeutic effect of lithium (Li) has not yet been unraveled. The 2-3 weeks' time lag required to achieve the therapeutic effect of Li raised the idea that it involves transcriptional changes. However, while numerous studies attempted to reveal possible candidate genes that are targeted by Li treatment the results of these studies are incoherent and with low replication rate.

Among the many cellular targets of Li, inositol-monophosphatase1 (IMPase1) is inhibited by therapeutically-relevant concentrations. The inhibition of IMPase1 can result in decreased inositol levels, subsequent down regulation of the phosphatidylinositol (PI) cycle and dampening of assumed hyperactive neurotransmission through this pathway (the "inositol depletion" hypothesis). Affecting the same system, Li was also shown to down-regulate the expression of sodium *myo*-inositol co-transporter (SMIT)1, responsible for the uptake of extracellular inositol. Both IMPA1 and SMIT1 homozygote knockout (KO) mice exhibit behavioural and neurochemical similarities to Li-treated mice.

The first stage of the current study was designed to identify gene networks and pathways similarly affected in the frontal cortex of IMPA1 and SMIT1 KO mice and in Li-treated mice. We hypothesized that such pathways would be those related to the mood-stabilizing effect of Li. To verify our findings, the second stage of the study included a proteomics analysis in order to examine whether the findings at the mRNA level are also reflected at the protein level.

Functional analysis of differentially expressed genes and proteins highlighted mitochondrial function and oxidative phosphorylation, corroborating the reported involvement of mitochondria in the pathophysiolgy of bipolar disorder and mood stabilization. In addition, proteomics analysis provided clues for enhanced autophagy in IMPA1 KO and lithium-treated mice.

The third stage of the study was designed to directly explore the effects of mild mitochondrial dysfunction. To that purpose we tested the effects of low doses of the oxidative phosphorylation inhibitor rotenone in two behavioural paradigms: the forced swim test (FST) modelling depressive-like behaviour and the amphetamine-induced hyperactivity test, modelling manic-like behaviour. Rotenone augmented the hyperactivity response to d-amphetamine, an effect that was attenuated by lithium. The duration of rotenone treatment influenced its effect in the FST. Namely, two weeks of treatment decreased immobility time, an effect that may be regarded as pro-manic, while a longer treatment period of four weeks resulted in a trend towards increased immobility time, which interfered with the antidepressant effect of lithium.

Lithium was previously shown to enhance autophagy in an inositol depletion-dependent manner. We hypothesized that the interplay between mitochondrial function and autophagy is involved in the therapeutic effect of lithium, mediated by inositol depletion. The fourth stage of the study was therefore designed to (1) evaluate autophagy markers p62 and beclin-1 in the IMPA1 KO mice and (2) to test whether enhancing autophagy armacologically can ameliorate biochemical pathologies induced by mild mitochondrial inhibition. Are results show decreased p62/beclin-1 ratio in IMPA, as compared KO mice and in Li-treated mice, suggesting increased autophagy. Trehalose and rotenone counteracted each ther's eלfect at the bioc' emical level with similar tendencies in behavioral tests (outside the scope of the present thesis). These findings support the hypothesis that *in-vivo* chronic inhibition of mitochondrial function may inhibit autophagy. Moreover, the immobility time of drug-free mice and mice treated with either trehalose or rotenone correlated with p62/beclin-1 ratio, suggesting a possible involvement of autophagy in depressive-like behavior in the FST.

To summarize, our results support the notion that mitochondrial dysfunction might be involved in the pathophysiology of bipolar disorder and can be ameliorated by lithium. We further demonstrate that there is a complex interaction between mitochondrial function and autophagy and that autophagy enhancement can ameliorate pathology induced by mitochondrial dysfunction. Furthermore, our results suggest that lithium's effect might be mediated by inositol metabolism-related mechanisms which involve a regulated enhancement of autophagy.

**נושא העבודה : שמיעה אבסולוטית וסינסתזיה של צלילים- לה באדום ודו דיאז משמאל**

**שם המגישה: לילך עקיבא-כבירי**

**שם המנחה: פרופ׳ אבישי הניק**

**<u>תקציר:</u>**

סינסתזיה היא מצב נוירולוגי שבו אנשים רגילים תופסים שני גירויים בלתי תלויים כאילו הם קשורים זה לזה. כלומר, גירוי באופנות חושית אחת מעורר תגובה נוספת ולא אופיינית באופנות חושית נוספת שלא קיבלה גרייה (לדוגמא הצליל דו מעורר את הצבע האדום). סינסתזיה של צלילים, הינה מצב בו צליל מוסיקאלי מעורר תגובה נוספת ולא אופיינית בחוש אחר, לדוגמא בחוש הראיה. סינסתזיה של צלילים מקושרת ליכולת של שמיעה אבסולוטית, היא היכולת לזהות צלילים ללא שימוש בהקשר טונאלי.

העבודה הנוכחית עוסקת ביכולת של שמיעה אבסולוטית ובשני סוגים של סינסתזיית צליל: סינסתיזה של צליל וצבע וסינסתזיה של צליל במרחב. בסינסתזיה של צליל וצבע צלילים מוסיקאלים מעוררים תגובה נוספת ובלתי שגרתית של צבע, לעומתה, בסינסתזיה של צליל במרחב, צלילים מוסיקאלים מיוצגים באופן מפורש על ציר מרחבי דמיוני. העבודה הנוכחית עוסקת בסוגי הסינסתזיה השונים ובקשר בינם לבין שמיעה אבסולוטית.

סדרת הניסויים הראשונה בחנה את האוטומאטיות של עיבוד גובה הצליל אצל נבדקים מוסיקאים בעלי שמיעה אבסולוטית ובנבדקי ביקורת בעלי הכשרה מוסיקאלית. במחקר זה נעשה שימוש בשתי מטלות של סטרופ (Stroop) מוסיקאלי. במטלה אחת: *מטלת שיום הצליל*, הנבדקים התבקשו לזהות צליל אודיטורי תוך התעלמות מתו מוסיקאלי המוצג על המסך. במטלה שניה: *מטלת קריאת שם התו*, הנבדקים התבקשו לקרוא את שם התו המוצג על המסך ולהתעלם מהצליל המושמע באוזניות. עבור נבדקים שאינם בעלי שמיעה אבסולוטית נמצא אפקט תואמות מובהק אך ורק במטלת שיום הצליל האודיטורי. לעומתם, עבור נבדקים בעלי השמיעה האבסולוטית נמצא דפוס הפוך של תוצאות - התקבל אפקט תואמות מובהק אך ורק במטלת קריאת שם הצליל. נראה אם כך, כי נבדקים בעלי שמיעה אבסולוטית לא היו מסוגלים להתעלם מהצליל האודיטורי כשנתבקשו לקרוא את שם התו, אך לא הושפעו משם התו כשנתבקשו ולזהות את הצליל האודיטורי. ניתן להסיק מכך ששיום הצליל הינו פעולה אוטומאטית ובלתי ניתנת לדיכוי אצל נבדקים בעלי שמיעה אבסולוטית.

סדרת הניסויים השנייה עוסקת בסינסתזיה של צליל וצבע ובפרט בחשיבות של שמיעה אבסולוטית לאסוציאציה בין צלילים לצבעים בסינסתזיה זו. לצורך זה נעשה שימוש בשתי מטלות מוסיקאליות דמויות סטרופ: מטלה אודיטורית ומטלה ויזואלית. נבדקים סינסתטים בעלי וחסרי שמיעה אבסולוטית נבדקו בשתי מטלות סטרופ מוסיקאלי. הנבדקים נתבקשו לשיים את הצבע על המסך ולהתעלם מצליל מוסיקאלי המוצג בו זמנית. הצבע הסינסתטי אותו עורר הצליל יכול היה להיות תואם או לא תואם לצבע המוצג על המסך. כשהצליל הושמע, התקבל אפקט תואמות רק עבור הנבדקים בעלי השמיעה האבסולוטית. לעומת זאת, כשהצליל הוצג באופן ויזואלי (התו המוסיקאלי הוצג על גבי המסך), התקבל אפקט תואמות מובהק עבור שתי קבוצות הנבדקים. לאור תוצאות אלו ניתן להסיק כי אצל אנשים בעלי סינסתטסיה של צליל וצבע תפיסת הצבע בתגובה לצליל היא אוטומאטית ובלתי ניתנת לדיכוי. אולם, אסוציאציה של הצבע יכולה להתעורר הן על ידי צליל אודיטורי, והן בצורה ויזואלית על ידי צליל כתוב, אך זאת כתלות

ביכולת של שמיעה אבסולוטית. בהתחשב במאפיינים של השמיעה האבסולוטית שנמצאו בניסוי הקודם פירוש התוצאות מציע כי עירור האסוציאציה הסינסתטית של הצבע מתווך באופן סמנטי על ידי זהות הצליל.

המחקר השלישי עוסק בסינסתזיה של צליל מרחב. שני סינסתטים וקבוצת ביקורת נבחנו בשלוש מטלות שונות: מיפוי צלילים מרחבי, איתור מרחבי וסטרופ מוסיקאלי מרחבי. כל הנבדקים היו בעלי רקע מוסיקאלי וללא שמיעה אבסולוטית. במטלת מיפוי הצלילים הסינסתטיות דווחו על סידור של הצלילים במערך אלכסוני העולה משמאל לימין. במטלות הבאות הנבדקים נתבקשו להתעלם מצליל אשר הושמע או הוצג על גבי המסך (ייצוג ויזואלי) ולהגיב למטרה ויזואלית המוצגת על המסך. בשתי המטלות הנבדקים הסינסתטים לא הצליחו להתעלם מהצליל הלא רלוונטי ותגובתם למטרה היתה איטית יותר כאשר מיקום הסינסתטי של הצליל לא תאם מיקום של מטרה הויזואלית. למרות שהסינסתטים היו ללא שמיעה אבסולוטית, אפקט זה הופיע גם בעקבות השמעה של צליל וגם בעקבות הצגה ויזואלית של צליל.

התוצאות מראות כי הסינסתטים לא הצליחו לדכא את הפניית הקשב המרחבי למיקום הסינסתטי של הצלילים לאחר הצגה של צליל. למרות שהסינסתטים היו ללא שמיעה אבסולוטית, הפניית הקשב הגיעה גם בעקבות הצגה של צליל אודיטורי וגם בעקבות הצגה ויזואלית של תו מוסיקאלי. כמו כן, במטלת הסטרופ האודיטורי גם הנבדקים הלא סינסתטים הציגו אפקט תואמות מובהק. לאור תוצאות אלו ניתן להציע כי מוסיקאים מייצגים צלילים על ציר מרחבי אלכסוני. תצוגה צלילית זו יכולה להיות קשורה לאופן כתיבת התיווי המוסיקאלי ונתמכת גם בספרות. ההבדלים בין סינסתטים לנבדקי ביקורת ביצוג המרחבי של הצלילים יכולה לשקף רמות שונות של מודעות ורמות שונות של עיבוד גובה הצליל.

**Title: Absolute Pitch and Musical Pitch Synesthesia: When A is Red and C Sharp is On Your Left.**

**Name: Lilach Akiva-Kabiri**

**Supervisor: Prof' Avishai Henik**

## Abstract

Synesthesia is a condition in which otherwise normal individuals experience two commonly independent perceptions as joined together. In pitch synesthesia, a musical pitch tone evokes an additional atypical concurrent perception (e.g., *Sol* elicits a red color). Pitch synesthesia is often associated with absolute pitch (AP), which is the rare ability to identify pitches without an external context. The present work aims to explore the automaticity of pitch processing in AP possessors and in non-AP musician controls. Following this, we aim to disentangle the relationships between pitch synesthesia and absolute and relative pitch processing. In particular, the present work deals with two types of pitch synesthesia: pitch-color and spatial-pitch-form. In pitch-color synesthesia, musical pitches elicit an additional atypical perception of color, whereas in spatial-pitch-form synesthesia, musical pitches are mentally represented in a spatially defined array.

Three experimental works were conducted. The first experimental work examined the automaticity of pitch processing in AP possessors and in musically trained controls without AP by using two auditory-visual Stroop-like tasks. In one task—the tone naming task—participants were asked to name an auditory tone while ignoring a visual note name. In a second task—the note naming task—participants were asked to read a note name while ignoring an auditory tone. The non-AP group showed a significant congruency effect only in the tone naming task, whereas AP possessors showed the reverse pattern, with a significant congruency effect only in the note reading task. Thus, AP possessors were unable to ignore the auditory tone when asked to read the note, but were unaffected by the verbal note name when asked to label the auditory tone. Results suggested that pitch labeling is automatic and impossible to suppress in AP possessors.

The second experimental work examined pitch-color synesthesia and the importance of AP when associating pitch with color. AP and non-AP pitch-color synesthetes were presented with a Stroop-like task where they were asked to name the color on a screen and ignore the accompanying musical pitch. The synesthetic color elicited by the pitch could be congruent or incongruent with the color presented. When the musical pitch was auditory, only AP possessors presented a congruency effect whereas when the pitch was presented visually (as a written note) both groups presented a significant congruency effect. Results suggested that in pitch-color synesthesia, color perception in response to musical pitch is automatic and irrepressible. However, color association could be elicited both by auditory tones or musical notes, depending upon AP ability. Considering the characteristics of AP ability, results are interpreted suggesting that synesthetic associations are semantically mediated and are related to pitch label.

The third experimental work examined spatial-pitch-form-synesthesia. Two musical-space synesthetes and a group of matched controls were tested on three tasks: spatial pitch mapping, spatial cue detection and a spatial musical Stroop-like task. Synesthetes were non-AP possessors. In the spatial pitch mapping task, both synesthetes reported a diagonal organization of the musical tones, rising from left to right. In the subsequent tasks, participants were asked to ignore an auditory or visually presented musical pitch and respond to a visual target on the screen. In both tasks, synesthetes were unable to ignore the irrelevant pitch and were slower to respond to the visual target when the pitch was incompatible with their synesthetic spatial form. Although synesthetes were non AP possessors, this effect was observed both for auditory presented pitch tones and for visual musical notes. Results suggested that synesthetes were unable to suppress spatial orientation to the synesthetic position of the pitch following pitch presentation.

Interestingly, in the auditory Stroop-like task, also non-synesthetes showed a similar congruency effect. Results are interpreted suggesting that musicians may represent pitch on a diagonal spatial array. This representation could be related to the musical notation system and is further supported in the literature. However, the differences between synesthetes and controls in spatial representation of pitch could reflect different levels of awareness and pitch processing.

Taken together, the suggestion is that AP possessors' pitch labeling process is automatic and irrepressible. Although at first glance it seems that AP is required in order to associate pitch with color in pitch-color synesthesia, our study suggests that both AP and non-AP synesthetes automatically associate musical notes with colors; however, only AP synesthetes demonstrated a congruency effect with auditory tones. It is possible that pitch association with color is semantically mediated by the quick pitch labeling in this group, as demonstrated in our first experimental work.
In contrast, when dealing with pitch-space synesthesia, AP ability is not required in order to associate auditory pitches with spatial positions. In fact, controls as well as synesthetes associated pitches to diagonal spatial positions. These findings are discussed in terms of the relative nature of spatial synesthesia in contrast to the discrete nature of color synesthesia.

**Subject of the thesis**: The interactions between selective attention and emotional stimuli

**Name of the student author**: Limor Lichtenstein-Vidne

**Name of the advisor**: Prof. Avishai Henik

**Abstract**: The association between attention and emotion has been examined extensively in order to expand our understanding about the factors that influence processing of emotional stimuli. The current work focuses on some of the factors that modulate the processing of distracting emotional stimuli. In **Chapter 1** I asked whether task relevance is a modulating factor with respect to affective stimuli presented in the periphery. The experiments in this chapter were based on Lichtenstein-Vidne, Henik and Safadi's (2007) findings that the selective attention mechanism allocates attentional resources towards distracting stimuli provided they are task-relevant. In Chapter 1 this issue was investigated by presenting emotional stimuli. Specifically, in two experiments the status of emotional stimuli presented in the periphery of attention was tested by using a flanker task. Importantly, the distractors carried two types of information in each trial: emotional and spatial. Since the task was to determine the location of the target, the location of the distractor was regarded as task-relevant, while the emotional content was considered to be task-irrelevant since it had no relation to the task performance whatsoever. Results showed that emotional stimuli did not capture attention in an automatic manner. Only when emotional distracting stimuli were relevant to the task they affected performance. The findings suggest that "task relevance" is determined by (a) task requirements and/or (b) target characteristics. Chapter 1 exhibited the ability of the task-relevance factor to modulate the processing of distracting stimuli among *healthy* participants, whereas **Chapter 2** focused on examining selective attention processes among individuals diagnosed with anxiety and depression. Both anxiety and major depression disorder (MDD) were reported to be related to a maladaptive selective attention mechanism, mainly associated with a bias toward negative stimuli (i.e., negativity bias). The main question asked in this chapter is whether the two emotional disorders differ in the processing of distracting stimuli presented outside the main focus of attention. Three groups—anxiety disorders patients, MDD patients and matched control participants—were asked to ignore peripheral distractors that were presented in each trial and which carried two sorts of information: task-relevant spatial information and task-irrelevant emotional. The anxiety disorders group corroborated previous findings regarding the strong negativity bias. Results from the MDD group documented an interaction effect between task-relevant and task-irrelevant data. These findings suggest that depressed individuals are distracted by task-irrelevant emotional (mainly negative but also positive) content, but only under specific conditions (i.e., under spatially neutral

conditions). In addition, positive content significantly captured the attention of the participants in the control group, corroborating the positivity bias in relatively older aged healthy individuals. These results corroborate the claim that despite the strong association between anxiety and MDD, these disorders are characterized by different processing patterns when presented with irrelevant emotional information. **Chapter 3** relates to the association between processing different sorts of emotional task-*relevant* distracting stimuli. The main question this chapter presents is whether under equivalent conditions, different categories of emotional stimuli would lead to a similar pattern of attention capture. The current study therefore investigates this question by using a different task and different types of emotional stimuli: facial expressions and affective scenes. Results found dissimilarities between the ability of each type of distractor to capture attention. Specifically, distracting task-relevant affective scenes were able to modulate performance when they appeared outside the focus of attention. Their ability to capture attention was exhibited both when the targets were affective scenes as well as when the targets were facial expressions. With respect to distracting facial expressions, the results revealed they were not able to capture attention either when they appeared simultaneously with face targets, or when the central targets were affective scenes. A number of possible explanations for these findings are suggested. The experiments in **Chapter 4** were primarily designed in light of the need to decide which manual responses are most "accurate" according to the hemispheric role in valence processing. More specifically, participants in the experiments in Chapter 3 were asked to determine whether a central target was positive or negative by pressing one of two keys. Currently, the literature contains mixed evidence regarding the laterality of valance processing. In order to decide which manual response is the most "accurate" one, we used pupil size as a measurement of mental effort. Participants discriminated between positive and negative facial expressions. They were asked to respond with their right hand for positive and with their left hand for negative facial expressions, or vice versa. Participants used a regular-hand position (Experiment 6) or crossed hands (Experiment 7). In both experiments, pupil size was larger when participants had to respond to positive stimuli with their left hand and to negative stimuli with their right hand, compared with the opposite mapping (regardless of hand positions). Our results are in agreement with the valence hypothesis: Processing positive stimuli involves the left hemisphere and processing negative stimuli involves the right hemisphere. These findings and our conclusion are presented in Chapter 3, in experiments where participants were asked to indicate with their right hand if a central target was positive and with their left hand if it was negative. The current work is highly associated with a recent paper (Okon-Singer, Lichtenstein-Vidne, & Cohen, 2012) that surveyed three main factors that dynamically affect our behavior with respect to processing emotional stimuli in general: (a) task demands and attention availability (b) stimulus properties, and (c) individual differences.

**נושא העבודה**: האינטראקציה בין קשב סלקטיבי וגירויים אמוציונאליים

**שם המגישה**: לימור ליכטנשטיין - וידנה

**שם המנחה**: פרופ׳ אבישי הניק

**תקציר העבודה**: מבחינה השרדותית, גירויים אשר מסמנים סכנה או איום פוטנציאליים, ולחילופין, בעלי ערך חיובי גבוה, צריכים לקבל עדיפות באופן בו הם מעובדים. בהתאם לכך, אחת הטענות הקיימות בספרות היא שגירויים אמוציונאליים מעובדים באופן אוטומטי, קרי, ללא קשב או מודעות, וכמוכן כי ביכולתם למשוך קשב ללא קשר למיקומם במרחב. מאידך, על פי תוצאות ממחקרים שונים עלתה טענה כי גירויים אמוציונאליים, על אף חשיבותם, אינם מעובדים באופן אוטומטי וכי האופן בו יעובדו תלוי בגורמים שונים. העבודה הנוכחית בוחנת את הקשר בין הקשב לגירויים אמוציונאליים שונים תוך התמקדות במספר גורמים אשר עשויים להשפיע על האופן בו אנו מעבדים גירויים רגשיים.

השאלה המרכזית שעומדת בבסיס הפרק הראשון היא האם גורם ה-task-relevance (״רלוונטיות למטלה״) משפיע על אופן העיבוד של גירויים אמוציונאליים המוצגים מחוץ למוקד הקשב. שאלה זו היוותה למעשה המשך למחקר של Lichtenstein-Vidne et al.,(2007) ובו נבדקה ההשפעה של מסיחים מרחביים על ביצוע מטלה. אחת המסקנות המרכזיות מהמאמר הנ״ל היא כי גירויים מסיחים המוצגים מחוץ למוקד הקשב לא יעובדו אלא אם הם רלוונטיים למטלה. במלים אחרות, מערכת הקשב פועלת באופן לפיו כאשר גירוי מסיח כלשהו נושא מידע בעל ערך לביצוע המטלה (היינו, הנו רלוונטי למטלה), הוא יעובד. המחקר הנוכחי בחן את המסקנה הזו בהתייחס לגירויים אמוציונאליים. בפרק 1 שאלה זו נבחנה תוך שימוש בגירויי תמונות אמוציונאליות אשר נלקחו מקובץ ה- International Affective Picture System (IAPS). בשתי המטלות הנבדקים נתבקשו לומר היכן ממוקמת המטרה- האם מעל או מתחת לנקודת פיקסציה, ולהתעלם מן המסיחים בצידי המסך. הממצאים הראו, שכאשר המטרה הייתה ניטראלית מבחינה אמוציונאלית, המסיחים לא יצרו כל הבדל בזמני התגובה, כך שלא נרשמה כל האטה כאשר המסיח היה חיובי, שלילי או ניטראלי. הניסוי השני היה זהה לראשון פרט לעובדה שהמטרה כללה גירויים אמוציונאליים (קרי, חיוביים או שליליים) תחת גירויים ניטראליים. התוצאות מניסוי זה הוכיחו כי הגירויים האמוציונאליים הצליחו למשוך את קשב המשתתפים. תוצאות אלו מחזקות את הטענה כי גירויים אמוציונאליים אינם מעובדים באופן אוטומטי ומצטרפות למסקנות מחקרים אחרים מהתחום אשר מצאו כי גורמים שונים כגון עומס תפיסתי (perceptual load) מהווים גורמים אשר משפיעים על אופן עיבוד הגירויים (Lavie, 1995). פרק 2 מתייחס לאחת הטענות המרכזיות בספרות בתחום זה, לפיה, האופן בו אנו מעבדים גירויים ככלל, וגירויים רגשיים בפרט, מושפע מהתכונות האישיות של כל אחד מאיתנו וממצבים אמוציונאליים שונים. פרק 2 בחן אם וכיצד אנשים המאובחנים כסובלים מדיכאון ואנשים המאובחנים כלוקים בהפרעת חרדה יעבדו גירויים אמוציונאליים באופן שונה מאנשים בריאים. בתוך כך הפרק בחן האם קיים הבדל באופן בו מעובדים הגירויים האמוציונאליים בין שתי האבחנות- דיכאון וחרדה, זאת למרות הקו מורבידיות הגבוהה המאפיינת אותן. לצורך העניין נבחרו שלוש קבוצות- קבוצת מטופלים ממרפאת הדיכאון בעלי אבחנה מרכזית של דיכאון מג׳ורי (major depression disorder, MDD), קבוצת מטופלים אשר אבחנתם המרכזית היא של הפרעת חרדה (general anxiety disorder, GAD או panic disorder) וקבוצת ביקורת מותאמת מבחינת גיל וג׳נדר. שלוש הקבוצות ביצעו את הניסוי בו הוצגה מטרה ניטראלית במקביל להופעתם של גירויים אמוציונאליים מחוץ למוקד הקשב (ניסוי1 בפרק 1). הממצאים הראו כי נבדקי החרדה גילו הטיה לעבר הגירויים השליליים, כאשר גירויים אלו יצרו האטה בזמני תגובתם. הממצאים מקבוצת נבדקי הדיכאון הראו תמונה מעט יותר מורכבת לפיה גירויים אמוציונאליים- שליליים אך גם חיוביים, הצליחו למשוך את קשב הנבדקים אולם רק כאשר הגירויים נמצאו במצב בו היו ״ניטראליים״ מבחינת המידע הרלוונטי למטלה. תוצאות אלו מביעות על ההבדלים הקיימים בהתייחס לעיבוד גירויים אמוציונאליים בין שתי ההפרעות האפקטיביות. יש לציין כי באופן מפתיע, התוצאות הראו כי גם עבור נבדקי הביקורת גירויים אמוציונאליים הצליחו ליצור הפרעה. יחד עם זאת, להבדיל משתי הקבוצות הקודמות, ההפרעה נבעה רק עבור גירויים חיוביים. ממצא זה

עולה בקנה אחד עם "ההטיה החיובית" (positivity bias) בקרב נבדקים בריאים מבוגרים. פרק 3 נועד לברר את העובדה כי למרות הנטייה בספרות להתייחס לגירויים אמוציונאליים כמקשה אחת, קיימות עדויות רבות המצביעות על הבדלים ניכרים בין סוגי הגירויים האמוציונאליים השונים. מילות רגש לדוגמה, שונות מהבעות פנים ומתמונות אמוציונאליות ( affective scenes). יחד עם זאת, קיימים באופן יחסי מעט מחקרים אשר השוו באופן שיטתי בין סוגי הגירויים השונים. מיעוט הממצאים בתחום זה מקשה על הסקת מסקנות כלליות לגבי המכניזמים העומדים בבסיס עיבודם של גירויים אלו. פרק 3 בוחן את ההבדלים בין שיוצרים מסיחים אמוציונאליים שונים רלוונטיים למטלה על דפוס התגובה. בסדרה של ניסויים נבדקו ההשפעות של מסיחים ומטרות מסוגים שונים- תמונות אמוציונליות (affective scenes) והבעות פנים. יש לציין כי בניגוד לפרקים 1 ו- 2, המטלה העומדת בבסיס ניסויים אלו הייתה קביעת ערכיות (valence) המטרה, קרי, האם היא חיובית או שלילית. שינוי זה נעשה על מנת להעצים את מידת הרלוונטיות של הממד האמוציונאלי של המסיחים. בניסוי 1 נבדקה היכולת של הבעות הפנים למשוך קשב כאשר המטרות עצמן היו הבעות פנים והיכולת של התמונות למשוך קשב כאשר המטרות עצמן היו תמונות אמוציונאליות. בניסוי 2 נבדקה יכולת זו אלא שהפעם המטרות והמסיחים היו מסוגים שונים (כלומר, הבעת פנים כמטרה ותמונה כמסיח, ולהיפך). תוצאות הניסויים מצביעות על כך שבעוד התמונות האמוציונאליות הצליחו למשוך את הקשב ללא קשר לסוג המטרה, הבעות הפנים הצליחו לעשות כן רק כאשר המטרה עצמה הייתה הבעת פנים גם כן. מוצעים מספר הסברים אפשריים לקבלת דפוס תוצאות זה. הניסויים בפרק 4 עוסקים בבחינת מספר השערות אשר עוסקות בקשר בין עיבוד גירויים אמוציונאליים ולטראליות מוחית. כך לדוגמא, על פי השערה אחת (להלן valence hypothesis I- VH-I) (Davidson & Hudgahl, 1995) גירויים חיוביים מעובדים בהמיספרה שמאל בעוד שגירויים שליליים מעובדים בהמיספרה ימין. כדי קבוע מהי התגובה הידנית ה"מדויקת" ביותר לצורך ביצוע המטלה של קביעת ערכיות המטרה ביצעתי ניסוי תוך שימוש במדד קוטר אישון. קוטר האישון נמצא בספרות כמשקף עומס קוגנטיבי, כאשר קוטר גדול יותר מייצג עומס קוגנטיבי רב יותר. בניסוי הראשון הנבדקים התבקשו להגיב בלחיצה לאחד משני מקשים למטרה שכללה באופן רנדומלי הבעת פנים חיובית או הבעת פנים שלילית. הנבדקים חולקו לשתי קבוצות. בקבוצה אחת המשתתפים הגיבו לגירויים חיוביים ביד ימין ולשליליים בשמאל, וקבוצת הנבדקים השנייה הגיבה באופן הפוך. התוצאות הראו כי ממוצע קוטר האישון היה קטן יותר עבור הנבדקים אשר הגיבו ביד ימין (המיספרה שמאל) לגירויים חיוביים וביד שמאל (המיספרה ימין) לגירויים שליליים. הניסוי השני בפרק זה נועד לשלול הסבר חלופי לתוצאות שהתקבלו, שבבסיסו האסוציאציה בין צד ימין לגירויים חיוביים וצד שמאל עם גירויים שליליים, כפי שבא לידי ביטוי בשפה ("יד ימין", "שתי רגליים שמאליות" וכיו"ב). לצורך כך הנבדקים ביצעו את אותו ניסוי רק עם ידיים מוצלבות. התוצאות שהתקבלו חיזקו את ממצאי הניסוי הראשון ומחזקות את הקשר בין הליטראליות המוחית וגירויים אמוציונאליים בעלי ערכיות שונה. כאמור, בהתאם לדפוס תוצאות זה ניתנה ההנחיה למשתתפים בסדרת הניסויים של פרק 3 כיצד עליהם להגיב למטרות האמוציונאליות שהופיעו בפניהם. העבודה הנוכחית עולה בקנה אחד עם מאמר שפורסם לאחרונה ( Okon-Singer, Lichtenstein-Vidne & Cohen, 2012) אשר מונה שלושה גורמים מרכזיים אשר משפיעים על האופן בו אנו מגיבים לגירויים אמוציונאליים :1. דרישות המטלה ומידת פניות הקשב 2. מאפייני הגירוי ו-3. הבדלים בינאישיים.

# Analysis of Agl Proteins: Components of the N-glycosylation Process in *Haloferax volcanii*

**Name:** Lina Kaminski

**Supervisor:** Prof. Jerry Eichler

N-glycosylation of proteins is one of the most prevalent post-translational modifications in Nature. However, in contrast to the advanced description of the eukaryal and bacterial pathways of N-glycosylation, the archaeal version of this protein processing event remains the least understood. In the last decade, however, substantial progress has been made in deciphering this process in the halophilic archaea *Haloferax volcanii*, with the delineation of the archeal glycosylation (Agl) pathway. This pathway is involved in the assembly and the attachment of a pentasaccharide comprising a hexose, two hexuronic acids, a methyl ester of hexuronic acid and a mannose to select Asn residues (Asn-13 and Asn-83) of the surface (S)-layer glycoprotein, a reporter of N-glycosylation in *Hfx. volcanii*, as well as to Asn residues of other glycoproteins in this organism.

In *Hfx. volcanii*, it is now known that N-glycosylation involves the addition of nucleotide-activated versions of the first four sugar subunits of the N-linked pentasaccharide to a common dolichol phosphate (DolP) carrier via the ordered actions of four glycosyltransferases (GTases). My work identified AglJ as the first GTase acting in the Agl pathway, responsible for adding the first hexose to the DolP carrier. Following AglJ, AglG, AglI and AglE sequentially add the next three sugars to the hexose-charged DolP carrier. At the same time, the GTase AglD adds mannose, the final subunit of the pentasaccharide, to a unique DolP carrier. My studies identified catalytic residues of this GTase. Following their assembly, the DolP-bound

tetrasaccharide and the DolP-bound mannose are flipped across the plasma membrane to face the exterior. By using computer-based tools together with gene deletion, mass spectrometric analysis of DolP carriers and the S-layer glycoprotein and metabolic radiolabeling, I have shown a role for AglR as a DolP-mannose flippase or contributing to such activity. After reorientation of the DolP-tetrasaccharide and the DolP-mannose to face the exterior surface, the tetrasaccharide is transferred to Asn residues by the oligosaccharyltransferase (OST) AglB. Only then is the final sugar, mannose, delivered from its flipped DolP carrier to the N-linked tetrasaccharide.

Although perturbation of N-glycosylation compromises S-layer stability and architecture, as well as S-layer resistance to added proteases, N-glycosylation is not essential for *Hfx. volcanii* survival. Nonetheless, such post-translational modification offers a response to changing growth conditions. Specifically, the S-layer glycoprotein can be simultaneously modified by two different N-glycans as a function of environmental salinity. S-layer glycoprotein Asn-13 and Asn-83 are modified by the pentasaccharide described above when *Hfx. volcanii* cells are grown in either 3.4 M or 1.75 M NaCl-containing medium, whereas Asn-498 is modified by a distinct tetrasaccharide comprising a sulfated hexose, two hexoses and rhamnose only when cells are grown at the lower salinity. I have identified components of a novel pathway involved in the assembly of the Asn-498-linked tetrasaccharide. This study represents the first report of two N-glycosylation pathways able to simultaneously modify a single protein in any organism. Still, whereas two N-glycosylation pathways have been described in *Hfx. volcanii*, only one OST, AglB, has been identified. This observation led me to consider the phylogenetic distribution of N-glycosylation pathways among the archaeal branch of the tree of life, based on the presence or absence of AglB.

# אנללזה של חלבוני Agl:

## מרכיבי תהליך ה-N-גליקוזילציה ב- *Haloferax volcanii*

**שם: לינה קמינסקי**

**שם המנחה: פרופ' ג'רי אייכלר**

N-גליקוזילציה של חלבונים הינה אחת המודיפיקציות הכי שכיחות בטבע. אמנם בניגוד לאיפיון המפורט של תהליך ה-N-גליקועלציה באוקריוטים ובחיידקים, הגרסה הארכאלית של תהליך זה נשארת הכי פחות מובנת. בעשור האחרון הושקעו מאמצים בהבנת תהליך זה בארכאה ההלופילית *Haloferax volcanii*, על ידי התווית מסלול ה-Agl (archaeal glycosylation). רסלול ה מעורב בהרבבה ובהדבקה של פנטהסכריד המורכב מהקסוז, שתי חומצות הקסורונויות, מתיל אסתר של חומצה הקסורונית ומנוז על שיירי החומצה האמינית אספרג'ין בעמדה 13 ובעמדה 83 של ה- S-layer glycoprotein, חלבון הדווח .של תהליך ה-N-גליקוזילציה ב- *Haloferax volcanii*, כמו כן על שיירי אספרג'ין של גליקופרוטאינים אחרים באורגניזם זה.

היום ידוע שב- *Haloferax volcanii*, תהליך ה-N-גליקוזילציה מערב הוספה של ארבעת הסוכרים הראשונים של הפנטהסכריד בצורתם המשופעלת על גבי שייר ליפידי של דוליכול פוספט (DolP) על ידי ארבע גליקוזילטראנספראזות באופן סדרתי. כתוצאה מהמחקר שלי AglJ זוהה כגליקוזילטראנספראז הראשון, סאחראי להוספה של ההקסוז הראשון על שייר של DolPי בהמשך ל-AglJאם AglG, AglI ו- AglEפועלים להוספה של שלושת הסוכרים הבאים על גבי שייר של DolP המחובר כבר לסוכר מראשון. במקביל הגליקוזילטראנספראז AglD מוסיף מנוז, הסוכר האחרון של הפנטהסכריד, על גבי שייר DolP ייחודי. אני הצלחתי לזהות את השיירים הקטליטיים של גליקוזילטראנספראז זה. בהמשך להרכבה שלהם, DolP הקשור לטטרהסכריד ו- DolP הקשור למנוז עוברים "פליפ" לצד החיצוני של הממברנה הפלסמטית. על ידי שיטות של ביולוגיה חישובית יחד עם מחיקת גניאם ליזמת של ספקטרומטרייה מסות של השייר הליפידי DolP ושל חלבון הדווח S-layer glycoprotein וסימון רדיואקטיבי של חלבון הדווח, הצלחתי להוכיח את התפקיד של AglR בתור הפליפאז של DolP הקשור למנוז או בתור האנזים שמסייע לתהליך של הפליפ. לאחר שגם ה-DolP-טטרהסכריד וגם DolP-מנוז עוברים לצד החיצכך של הממברנה,

הטטרהסכריד מועבר לשיירי אספרג'ין עיי האוליגוסכרילטאנספראז AglB. ורק בשלב זה הסוכר האחזור, מועב ,זונמר מהשייב בביפידי שו לטטרהסכרידש

למרות שפגיעה או הפרעה של תהליך ה-N-גליקוזילציה הוגעת ביציבות ובמבנה של שכבת ה-S layer, וגם בעמידות של שכבה זו לחלבוני פרוטאזה, תהליך ה-N-גליקוזילציה אינו חיוני כהכשרככך של *Haloferax volcanii*. יחד עם זאת, תהליך כזה שלאחר תרגום משתנה כתגובה לשינויים בתנאי הגידול. במאוחד רואים זאת כאשר ה- S-layer glycoprotein מעוטר על ידי שני גליקנים שונים כתוצאה משינויים במליחות הסביבה. שיירי אספרגי'ין בעמדה 13 ובעמדה 83 מעוטרים על ידי אותו הפנטהסכריד שתיארתי מקודם יאשר תאים של *Haloferax volcanii* גדלים במדיום גידול המכיל344 מולר של סודיום כלוריד או 15 מולר של סודיום כלוריד, לעומת זאת, אספרג'ין בעמדה 8 מעוטר על ידי גליקן טטרהסכרינג אחר המורכב מהקסוז מסולפט, שני הקסוזות ושייר של ראמנוז רק כאשר התאים גדלים במליחות הנמוכה. אני אפיינתי את המרכיבים של מסלול חדש המעורב בבניה של הטטרהסכריד הקשור לאספרג'ין בעמדה 888. מחקר זה מייצג את הדיווח הראשון על נוחכות של שני מסלולים של N-גליקוזילציה המסוגלים יחדיו להיות מעורבים בשינוי של חלבון בודד באורגניזם. יחד עם זאת, למרות הדיווח על הנוכחות של שני מסלולים של N-גליקוזילציה ב- *Haloferax volcanii*, רק אוליגוסכרילסטראנספראז אחד, AglB, נמצא ב- *Haloferax volcanii*. ממצא זה הביא אותי לבחון את הפיזור הפילוגנטי של יהליכי N-גליקוזילצה בענף הארכאלבהתבסס על הנוכחות או העדר של ,י AglB.

Title: A Model for Use and Acceptance of Security Systems in Touch Enabled Devices

Author: Liron Nehmadi

Advisor: Professor Joachim Meyer

Abstract:

This dissertation aims to model users' decision mak"ng process " e"her to " e a secur ty system when working with a touch enabled device. Security mechanisms can be embedded in a device workflow in various ways, each with different costs and benefits for the user. These costs and benefits can be concrete (derive from device operation and status) as well as cognitive (derive from memory load and meta-cognition processes). Users' perception of these costs and benefits will determine security system usage style and acceptance. I use Wickens (1980, 1984) information processing model to model the cognitive aspect of using a security system. Then I refer to theories from the field of social cognition to examine the costs and benefits involved in using security systems. My model combines cognitive aspects as well as cost-benefi aspects. Thus t s . odel allows us to predict users' willingness to accept and use security systems. This model is applicable to other secondary tasks, i.e., tasks the user is not required to complete in order to perform the main task for which the device is currently used.

This dissertation begins with a literature review that provides the basis for the model. Then I present the experimental system, followed by four experiments. The first two experiments examined issues of usage costs, and the last two experiment addressed issues of usage benefits.

My model predicts that the length of the code, the style of the authentication method, the required motor accuracy of the system, as well as situational demands all affect the cost of using a security system. The reliability level of the system, attack probability, and device content value affect the benefit derived from using the security system. The model also considers the effects of cognitive processes, such as the user's learning curve and awareness level to certain usage aspects.

The experimental system included an investment game in which participants aimed to earn as much money as possible. The game includes a security system that requires the user to authenticate as a precondition for investing money.

The first experiment examined system usage and perception as a function of code length, authentication method (*Personal Identification Number vs. Graphical Password*), and the

required motor response accuracy for operating the system. Furthermore, this experiment addressed model predictions regarding the effect of the learning process (as a result of using the system) on the way users use and accept the security system. The main findings in Experiment 1 were that longer codes prolong the authentication time and raise the likelihood of authentication failures. Also, longer codes and high response accuracy led to negative perceptions of the system. High required response accuracy also lowered users' performance with the system. The authentication method also had an effect. Generally, participants learned quicker to use the PIN than the GP. Subjective evaluations of the PIN were more positive than those of the GP, especially when the latter required high response accuracy. The model was updated based on these findings to include the different effects of the authentication method.

Experiment 2 replicated Experiment 1with the addition of time pressure. Thereby the experiment addressed model predictions regarding the effect of situational demands. Results were similar to those found in Experiment 1. However, the size of the different effects increased. Under time pressure, usage of GP authentication diminished more than the use of PIN authentication. Also, participants in Experiment 2 used the security system less and performed less well, compared to participants in Experiment 1. Finally, a combination of all conditions the model predicts as increasing usage costs (time pressure, GP, long code, high response accuracy) led to a dramatic decrease in user performance with the system.

Experiments 3 and 4 included the feature of attacks under changing probabilities. When attacked the user lost 10% of his/her money. Furthermore, in these experiments the user had the ability to turn the security system ON or OFF. Specifically, Experiment 3 examined users' willingness to activate and use the security system as a function of the attack probability (about which users were informed), system reliability (about which users received no explicit information), and code length. A high level of system reliability and a high probability for an attack increased the user's tendency to use the security system. Furthermore, after the user had accumulated more money (thus increasing the severity of the threat) the probability for system usage also increased. Code length did not affect usage probability, however, long codes led to more negative perceptions of the system.

Experiment 4 examined how the possibility to use systems with different levels of system reliability can affect system usage. Experiment 4 included the same variables as Experiment 3. However, Experiment 4 differed from Experiment 3 by offering two security systems to the user - a long code with a high reliability level, and a short code with a medium

reliability level. Furthermore, half of the participants played the game on a system that required high response accuracy and half on a system that required low response accuracy. The effects of threat severity and probability of attack that were reported in Experiment 3 were replicated in Experiment 4. Also, as the model predicts, using the security system led to a learning process in which performance and system perception improved. Finally, participants were more likely to consider information regarding the probability they will be attacked than information regarding the system ability to block such an attack (i.e., the system reliability level). Based on the findings of Experiments 3 and 4, the model was updated to include the effects of attack probability and system reliability.

To conclude, the purpose of this dissertation is to offer a model of mobile device users' decision making processes when facing the question “shou d I use a security system”. Based on the reported experiments the model was updated twice, once following the first set of experiments that examined the effect of usage costs, and again after the second set of experiments that examined the effect of usage benefits. This is an initial model and future research should expand it and validate it in real-life situations.

נושא העבודה: מודל לחיזוי אופן השימוש ומידת הקבלה של מנגנוני אבטחה במכשירים מבוססי מגע

שם המגיש: לירון נחמדי

שם המנחה/ים: פרופסור יואכים מאיר

תקציר:

המחקר עוסק במידול תהליך קבלת ההחלטות של משתמשים באשר לשימוש במנגנוני אבטחה בעת עבודה עם מכשירים מבוססי מסך מגע. מנגנוני אבטחה יכולים להיות מוטמעים ברצף העבודה של המשתמש במכשיר במגוון דרכים- כל אחת עם עלויות ותועלות משלה. עלויות ותועלות אלה בחלקן ממשיות (נובעות מתפעול המכשיר) ובחלקן קוגניטיביות (קשורות לתהליכים קוגניטיביים כגון עומס מנטאלי ומטא-קוגניציה). תפיסת המשתמשים את העלויות והתועלות תקבע את אופן השימוש במנגנוני האבטחה ומידת הקבלה שלהם. אנו ממדלים את האספקטים הקוגניטיביים הקשורים בשימוש במנגנוני אבטחה באמצעות מודל עיבוד המידע של Wickens (1980, 1984). לאחר מכן אנו פונים לתיאוריות מתחום הקוגניציה החברתית כדי לבחון את העלויות והתועלות הנגזרות משימוש במנגנוני אבטחה. המודל שאנו מציעים משלב אספקטים קוגניטיביים ואספקטים של תועלת. המודל נועד לחזות את מידת השימוש במנגנוני אבטחה. באופן כלי יותר, מודל זה עשוי להיות ישים לכל מטלה תומכת, קרי מטלות שהמשתמש אינו חייב לבצע בכדי להשלים את האינטראקציה העיקרית עבורה הוא כרגע משתמש במכשיר.

העבודה כוללת סקירת ספרות המהווה בסיס למודל ואת המודל עצמו. לאחר מכן מוצגת המערכת הניסויית המשמשת לבחינת המודל. בהמשך מוצגים ארבעה ניסויים ששימשו לבחינה ועידכון המודל. שני הניסויים הראשונים בודקים את השערות המודל ביחס להשפעות של עלויות השימוש במערכת, בעוד ששני הניסויים האחרונים בודקים את השערות המודל ביחס לתועלת משימוש במערכת.

על פי המודל- אורך הקוד, סוג שיטת האימות, רמת הדיוק המוטורית שדורשת המערכת, כמו גם משתנים סביבתיים שונים, משפיעים על עלויות השימוש במערכת האבטחה. רמת האמינות של המערכת, ההסתברות להתקפה, וחשיבות המידע שלמשתמש יש במכשיר משפיעים על התועלת הצפויה משימוש במערכת. המודל כולל גם את ההשפעה של תהליכים קוגניטיביים שונים, כגון עקומת הלמידה שדורשת מערכת האבטחה ורמת המודעות שיש למשתמש ביחס לסיכון הקיים. המערכת הניסויית כוללת משחק השקעות בו נבדקים צריכים לשאוף להרוויח כסף רב ככל האפשר. המשחק כולל מערכת אבטחה שדורשת מהמשתמש לאמת את זהותו כתנאי מקדים להשקעת כספים.

הניסוי הראשון בדק את ההשפעות של אורך הקוד, שיטת האימות (חתימה גראפית מול קוד מספרי), ורמת הדיוק המוטורית הנדרשת לצורך תפעול המערכת. כמו כן בדק הניסוי את השערות המודל ביחס להשפעה של תהליכי למידה (כפועל יוצא משימוש במערכת) על אופן השימוש ומידת הקבלה של המערכת. הממצאים העיקריים הראו שהארכת מספר תווים הנדרשים לצורך אימות מגדיל את משך זמן האימות וכמות הטעויות. כמו כן קודים ארוכים ודרישה לרמת דיוק גבוהה נמצאו כמובילים לתפיסה שלילית של המערכת. בנוסף, רמת הדיוק גבוהה נמצאה כגורם הפוגע בביצועי המשתמש במערכת. גם שיטת האימות נמצאה משפיעה. הקוד המספרי נלמד מהר יותר מהחתימה הגראפית. ככלל הקוד המספרי נתפס באופן חיובי יותר, במיוחד כאשר החתימה הגראפית דרשה רמת דיוק גבוהה. בעקבות ממצאים אלו המודל עודכן כך שיכלול את עלות השימוש השונה של כל שיטת אימות.

הניסוי השני היווה רפליקציה לניסוי הראשון, אך נבדל ממנו בכך שהוסיף אלמנט של לחץ זמן לצורך השלמת המשימה. זאת בכדי לבדוק את השערות המודל בכל הנוגע להשפעתם של גורמים חיצוניים על אופן שימוש המערכת. כיוון ההשפעה של המשתנים השונים שדווח בניסוי הראשון שוחזר בניסוי השני.

יחד עם זאת, האפקטים גדלו. האפקט של שיטת האימות הפך מובהק. קרי, תדירות השימוש במערכת הייתה נמוכה עם חתימה גראפית בהשוואה לתנאים בהם נעשה שימוש בקוד מספרי. בנוסף, בניסוי השני חלה ירידה לעומת הניסוי הראשון הן בתדירות השימוש והן בביצועי המשתמשים. לבסוף, נמצא ששילוב כל התנאים שהמודל חזה כמגדילים את עלות השימוש (חתימה גראפית, קוד ארוך, רמת דיוק נדרשת גבוהה, לחץ זמן) הובילו לירידה משמעותית בביצועים.

הניסוי השלישי והרביעי כללו אלמנט של התקפה בהסתברות משתנה. משתמש שהותקף הפסיד 10% מכספו. בניסויים אלה יכל המשתמש לבחור אם מערכת האבטחה תהיה פעילה או כבויה. ספציפית, הניסוי השלישי בדק את ההשפעה של ההסתברות שהמשתמש יותקף (כאשר המידע חשוף למשתמש), רמת האמינות של המערכת (שאינה ידועה למשתמש), ואורך הקוד על הנכונות של המשתמש להפעיל ולהשתמש במערכת. ממצאי הניסוי הצביעו על כך שככל שהמערכת אמינה יותר, וככל שההסתברות להתקפה גדולה יותר, כך סביר יותר שיעשה שימוש במערכת. כמו כן נמצא שככל שמשתמש צובר יותר כסף, לכן חומרת האיום גדלה, סביר יותר שישתמש במערכת האבטחה. אורך הקוד לא השפיע על השימוש בפועל. יחד עם זאת, קודים ארוכים הביאו לתפיסה שלילית יותר של המערכת.

הניסוי הרביעי בדק כיצד מתן מידע על רמת האמינות של המערכת ישפיע על אופן השימוש בה. הניסוי כלל את אותם משתנים כמו הניסוי השלישי, אך נבדל ממנו בכך שהנבדק יכל לבחור בין שתי מערכות אבטחה - קוד ארוך עם רמת אמינות גבוהה וקוד קצר עם רמת אמינות בינונית. בנוסף נוספה מניפולציה של רמת דיוק, כך שחצי מהנבדקים השתמשו במערכת שדורשת רמת דיוק מוטורית גבוהה וחצי השתמשו במערכת שדורשת רמת דיוק מוטורית נמוכה. ממצאי הניסוי השלישי בנוגע לחומרת האיום וההסתברות להתקפה שוחזרו. כמו כן נמצא שהשימוש במערכת כלשהי היה קשור לשיפור הביצועים של המשתמשים ותפיסות חיוביות יותר של המערכת. קודים ארוכים ורמת דיוק גבוהה נמצאו כפוגמים בביצועי המשתמשים והביאו לתפיסה שלילית של המערכת. לבסוף, נמצא שהמשתמשים התייחסו יותר למידע בנוגע להסתברות להתקפה מלמידע בנוגע ליכולת של המערכת לבלום התקפה (קרי למידע ביחס לרמת האמינות של המערכת). המודל עודכן בהתאם לממצאי הניסוי השלישי והרביעי, כך שהוא יכלול את ההשפעה של מודעות המשתמש ביחס לאמינות המערכת וההסתברות להתקפה.

לסיכום, מטרת עבודת הדוקטורט הינה להציע מודל שמסביר את תהליכי קבלת ההחלטות של משתמשים במכשירים מבוססי מסך מגע כאשר אלו צריכים לקבל החלטה האם להשתמש במערכת אבטחה. המודל עודכן פעמיים בהתאם לניסויים השונים, פעם אחת בעקבות צמד הניסויים שבדק את עלויות השימוש ופעם שנייה בעקבות צמד הניסויים שבדק את תועלות השימוש. חשוב לציין שמדובר במודל ראשוני. מחקר המשך שיבדוק את המודל בתנאי שדה יוכל לאמת ולעדכן את המודל כך שישימות המודל תגדל.

מילות מפתח: אבטחה במכשירים ניידים, מודל אבטחה, אבטחה שימושית, עיבוד מידע, קבלת מערכת

**Title:** Rigid Dualizing Complexes over Commutative Adic Rings

**Author:** Liran Shaul

**Advisor:** Prof. Amnon Yekutieli

**Summary**

The aim of this thesis is to develop the theory of rigid dualizing complexes in the category of adic commutative rings. All rings are assumed to be commutative and unital. An adic ring is a ring which is equipped with an adic topology, and which is complete with respect to it (See section 1 for precise definitions).

The theory of dualizing complexes was introduced by Alexander Grothendieck in the 1960's in the book [RD]. His theory applied to algebraic geometry, generalizing the well-known Serre duality (which refers to smooth projective varieties) to arbitrary proper morphisms between noetherian schemes of finite Krull dimension.

A complication of dualizing complexes is that they are unique only up to a twist by an invertible sheaf and a shift by a constant integer, making them not functorial. In order to overcome this problem, several solutions were proposed. Yekutieli [YE4] introduced the notion of balanced dualizing complexes in the graded and local case (not necessarily commutative). Later, Van den Bergh introduced [VdB] (again, not assuming commutativity) the notion of rigid dualizing complexes. By imposing an extra condition, one gets a theory of rigid dualizing complexes which are unique up to a unique rigidifying morphism (see definitions below). This theory was later extensively developed in the commutative case by Yekutieli and Zhang in their series of papers [YZ1,YZ3,YZ4]. A different approach to the subject was developed by Avramov, Iyengar and Lipman in their papers [AIL1,AIL2].

In the context of adic rings, the theory of dualizing complexes was developed by Yekutieli [YE2], and by Alonso, Jeremias and Lipman [AJL1,AJL1C]. In this setting, two kinds of dualizing complexes exist: one with coherent cohomology, and another with torsion cohomology. The two sets of dualizing complexes are related via the Matlis-Greenlees-May equivalence.

In this thesis, we develop the theory of rigid dualizing complexes over adic rings. We begin in section 1 by defining the category of preadic rings, and its full sub-category of adic rings. These are the categories in which this entire thesis takes place. Next, we recall the Matlis-Greenlees-May (MGM) equivalence, which relates the derived torsion and derived completion functors. This equivalence always holds when the base ring is noetherian. More generally, it holds when the ideal of definition of the adic topology is weakly pro-regular, a technical notion recalled in Definition 1.17 below. We finish section 1 by developing a new technique, which is very useful in the context of this thesis, to show that a given ideal is weakly pro-regular (Theorem 1.26).

Given a base ring $A$, and an $A$-algebra $B$, Yekutieli and Zhang constructed in [YZ1] a functor $\mathrm{Sq}_{B/A} : \mathrm{D}(\mathrm{Mod}\, B) \to \mathrm{D}(\mathrm{Mod}\, B)$, called the squaring functor over $B$ relative to $A$. They then defined a rigid complex to be a complex $M$ over $B$ such that $M \cong \mathrm{Sq}_{B/A}\, M$, and such that $M$ has finite flat dimension over $A$. In order to construct the squaring functor, Yekutieli and Zhang used differential graded algebras. Thus, we start section 2 by reviewing the notion of a DG-algebra, and some related concepts. Next, we define the adic completion and torsion functors in the context of DG-algebras, and show that, by imposing a slight technical restriction (called internal flatness), we are able to extend the Matlis-Greenlees-May equivalence to the category of DG-algebras (Theorem 2.16).

In section 3, we extend the squaring functor to the category of adic rings. Actually, as suggested by the MGM equivalence, we define two squaring functors: the complete squaring functor, and the torsion squaring functor. In the remainder of section 3, we give some useful explicit formulas to compute the complete squaring and torsion squaring functors (Theorem 3.7, and Theorem 3.8).

In section 4, we develop the theory of Kähler differential forms in the context of adic rings. A useful formula to compute the complete module of differentials is given in Proposition 4.5.

Section 5 is devoted to the study of smooth maps in the category of adic rings, which we call adically smooth maps. In Theorem 5.9, we extend the fundamental local isomorphism of [RD] to the category of adic rings. In Theorem 5.14, we show that if the map between adic rings is adically smooth, then some corresponding diagonal map is a regular immersion. Using these results, we show in Theorem 5.19 that if $A \to B$ is an adically smooth map in the category of adic rings of relative dimension $n$, then a shift of the module of complete $n$-differentials over $B$ relative to $A$ is isomorphic to its own complete-squaring.

In the very technical section 6, we deal with the situation in which we have a base ring $\Bbbk$, and a $\Bbbk$-algebra map $A \to B$ between two adic rings. We construct the cup product map, which relates torsion squaring over $A$ relative to $\Bbbk$ and torsion squaring over $B$ relative to $A$, to torsion squaring over $B$ relative to $\Bbbk$. We show (Theorem 6.12) that under certain conditions, this map is an isomorphism.

In section 7, we study maps between adic rings which are finite in some "topological" sense, called adically finite maps. We define the notion of an adically free DG-algebra resolution of an adically finite map (Definition 7.1), and show that it may be used to compute a functor called the derived relative torsion functor (Proposition 7.4). Using this result, we are able to show that if we have a base ring $\Bbbk$, and an adically finite $\Bbbk$-algebra map $A \to B$ between two adic rings, then given a complex $M$ over $A$ which is isomorphic to its torsion squaring over $A$ relative to $\Bbbk$, the derived relative torsion of $M$ is isomorphic to its torsion squaring over $B$ relative to $\Bbbk$ (Theorem 7.7).

Section 8, whose results are essentially not new, recalls and organizes the theory of dualizing complexes over adic rings.

Finally, all the above results connect in Section 9. We first define the notions of a torsion rigid complex and complete rigid complexes (Definition 9.1), and of torsion rigid dualizing and complete rigid dualizing complexes. We show, using the MGM equivalence, that the derived torsion of a complete rigid dualizing complex is a torsion rigid dualizing complex, and that the derived completion of a torsion rigid dualizing complex is a complete rigid dualizing complex (Proposition 9.6). We show that torsion and complete rigid dualizing complexes are functorial with respect to adically finite maps (Corollary 9.7 and Corollary 9.9, respectively). We show that torsion and complete rigid dualizing complexes are functorial with respect to adically smooth maps (Corollary 9.12 and Corollary 9.10, respectively). Finally, we show that over a regular noetherian ring of finite Krull dimension, torsion and complete rigid dualizing complexes always exist (Theorem 9.13), and are unique up to a unique rigid isomorphism (Theorem 9.15 and Corollary 9.16). We end the thesis with Example 9.17, which explains how the above theory gives rise to residue maps in many interesting situations.

# נושא העבודה: קומפלקסים דואליזנטים קשיחים מעל חוגים שלמים.


## שם המגיש: לירן שאול

## שם המנחה: פרופ׳ אמנון יקותיאלי


## תקציר העבודה


מטרת עבודה זו היא לפתח את התורה של קומפלקסים דואליזנטים קשיחים בקטגוריה של חוגים חילופיים שלמים. כל החוגים בעבודה זו הם חילופיים ובעלי יחידה. חוג שלם הוא חוג המצויד בטופולוגיה אדית ואשר שלם ביחס אליה (ראו הגדרה מדויקת בפרק 1).

התורה של קומפלקסים דואליזנטים הוצגה לראשונה על ידי אלכסנדר גרותנדיק בשנות ה-60, בספרו [RD]. התורה שלו יושמה בגאומטריה אלגברית, והכלילה את דואליות סר הידועה (אשר התייחסה לירִיעות פרוייקטיביות חלקות) להעתקות נאותות בין סכמות נתריות ממימד קרול סופי.

אחד הסיבוכים העיקריים של קומפלקסים דואליזנטים הוא שהם יחידים רק עד כדי שזירה באלומה הפיכה והזזה במספר שלם קבוע, ולכן הם אינם פונקטוריאלים. על מנת להתגבר על סוגיה זו, מספר פתרונות הוצעו. יקותיאלי [YE4] הציג את המושג קומפלקס דואליזנטי מאוזן במקרה המדורג והמקומי (מעל חוג שהוא לא בהכרח חילופי). לאחר מכן, ואן דן ברג [VdB] (שוב, ללא הנחת חילופיות) הציג את המושג קומפלקס דואליזנטי קשיח. על ידי הוספת תנאי נוסף, מקבלים תיאוריה של קומפלקסים דואליזנטים קשיחים שהינם יחידים עד כדי איזומורפיזם קשיח יחיד. תורה זו פותחה לאחר מכן ביסודיות במקרה החילופי על ידי יקותיאלי וזאנג בסדרת המאמרים [YZ1,YZ3,YZ4]. גישה אחרת לנושא פותחה על ידי אברהמוב, איאנגר וליפמן במאמרים [AIL1,AIL2].

בהקשר של חוגים שלמים, התורה של קומפלקסים דואליזנטים פותחה לראשונה על ידי יקותיאלי [YE2], ועל ידי אלונזו, ג׳רמיה וליפמן [AJL1,AJL1C]. בהקשר זה, שני סוגי של קומפלקסים דואליזנטים קיימים, אחד עם קוהומולוגיה קוהרנטית, ואחד עם קוהומולוגיה פיתולית. שתי קבוצות אלו של קומפלקסים דואליזנטים מתקשרות זו לזו על ידי שקילות מטליס-גרינלס-מאי.

בעבודה זו, אנו מפתחים את התורה של קומפלקסים דואליזנטים קשיחים מעל חוגים שלמים. ראשית, בפרק 1, אנו מגדירים את הקטגוריה של חוגים קדם-שלמים, ואת תת הקטגוריה המלאה של חוגים שלמים. כל העבודה מתרחשת בתוך קטגוריות אלו. בהמשך הפרק, אנו מזכירים את שקילות מטליס-גרינלס-מאי, המקשרת בין פונקטור הפיתול הנגזר לפונקטור ההשלמה הנגזרת. שקילות זו מתקיימת תמיד מעל חוג נתרי. באופן כללי יותר, השקילות מתקיימת כאשר האידאל שמשלימים ביחס אליו הוא חלש פרו-רגולרית, מושג טכני המוזכר בהגדרה 1.17. בסיום פרק 1 אנו מציגים טכניקה חדשה, אשר מתגלה כשימושית מאוד לצורכי עבודה זו, על מנת להראות שאידאל נתון הוא חלש פרו-רגולרית (משפט 1.26).

בהינתן חוג A, וA-אלגברה B, יקותיאלי וזאנג בנו במאמרם [YZ1] פונקטור מהקטגוריה הנגזרת של B לעצמה, הנקרא הפונקטור הריבועי מעל B ביחס לA. על פי יקותיאלי וזאנג, קומפלקס קשיח מעל B ביחס לA הוא קומפלקס M בעל מימד שטיחות סופי מעל A, האיזומורפי בקטגוריה הנגזרת של B לקומפלקס המתקבל מהפעלת הפונקטור הריבועי מעל B ביחס לA על הקומפלקס M. על מנת לבנות את הפונקטור הריבועי, יקותיאלי וזאנג השתמשו באלגבראות דיפרנציאליות מדורגות. לפיכך, פרק 2 מתחיל בסקירת המושג אלגברה דיפרנציאלית מדורגת, ובמושגים הקשורים אליו. לאחר מכן, אנו מגדירים את פונקטורי ההשלמה והפיתול בהקשר של אלגבראות

דיפרנציאליות מדורגות, ומראים שעל ידי הוספת הנחה טכנית קלה, ניתן להכליל את שקילות מטליס-גרינלס-מאי לקטגוריה של אלגבראות דיפרנציאליות מדורגות. (משפט 2.16).

בפרק 3 אנו מרחיבים את הפונקטור הריבועי לקטגוריה של חוגים שלמים. למעשה, כפי שמוצע על ידי שקילות מטליס-גרינלס-מאי, אנו מגדירים שני פונקטורים ריבועיים - הפונקטור הריבועי הפיתולי, והפונקטור הריבועי השלם. בהמשך הפרק אנו מציגים נוסחאות מפורשות לחישוב הפונקטור הריבועי הפיתולי והפונקטור הריבועי השלם (משפט 3.7 ומשפט 3.8).

בפרק 4 אנו מפתחים את התורה של תבניות דיפרנציאליות בהקשר של חוגים שלמים. בטענה 4.5, אנו מוכיחים נוסחה שימושית לחישוב מודול התבניות הדיפרנציאליות האוניברסלי השלם מעל חוג שלם.

פרק 5 מוקדש לחקר העתקות חלקות בקטגוריה של חוגים שלמים. ראשית, אנו מרחיבים במשפט 5.9 את האיזומורפיזם המקומי היסודי של [RD] לקטגוריה של חוגים שלמים. במשפט 5.14, אנו מראים שבהינתן העתקה חלקה בין חוגים שלמים, העתקת האלכסון מתאימה היא הטבלה (Immersion) רגולרית. בעזרת תוצאות אלו, אנו מראים במשפט 5.19 שבהינתן העתקה חלקה ממימד n בין שני חוגים שלמים A ו-B, ההסטה ב-n מקומות של מודול ה-n תבניות הדיפרנציאליות האוניברסלי השלם מעל B ביחס לA איזומורפי להפעלת הפונקטור הריבועי השלם עליו.

בפרק 6, שהינו טכני למדי, נתון לנו חוג בסיס k, והעתקה של k-אלגבראות בין שני חוגים שלמים A ו-B. במצב זה, אנו בונים העתקה הנקראת מכפלת ספל (cup product) המקשרת בין הריבוע הפיתולי מעל A ביחס לk והריבוע הפיתולי מעל B ביחס לA לריבוע הפיתולי מעל B ביחס לk. במשפט 6.12 אנו מראים כי בתנאים מסוימים העתקה זו היא איזומורפיזם.

פרק 7 עוסק בהעתקות בין חוגים שלמים שהן סופיות במובן טופולוגי מסוים. העתקות אלו נקראות העתקות סופיות אדית. אנו מגדירים את המושג רזולוציה חופשית-אדית בעזרת אלגבראות דיפרנציאליות מדורגות (הגדרה 7.1), ומראים כי ניתן להשתמש ברזולוציות מסוג זה על מנת לחשב פונקטור הנקרא פונקטור הפיתול היחסי הנגזר (טענה 7.4). בעזרת תוצאה זו, אנו מראים כי בהינתן חוג בסיס k, ובהינתן העתקה של k-אלגבראות בין חוגים שלמים A ו-B שהינה סופית אדית, בהינתן קומפלקס M מעל A אשר איזומורפי להפעלת הפונקטור הריבועי הפיתולי על עצמו מעל A ביחס לk, הפיתול הנגזר היחסי של M איזומורפי להפעלת הפונקטור הריבועי הפיתולי על עצמו מעל B ביחס לk (משפט 7.7).

מטרת פרק 8, שתוצאותיו אינן חדשות, היא להזכיר ולארגן את המושגים היסודיים של התורה של קומפלקסים דואליזנטים מעל חוגים שלמים.

לבסוף, כל התוצאות המוזכרות לעיל מתחברות בפרק 9. ראשית, אנו מגדירים את המושגים קומפלקס קשיח פיתולי וקומפלקס קשיח שלם (הגדרה 9.1). לאחר מכן, אנו מגדירים את המושגים קומפלקס דואליזנטי קשיח פיתולי וקומפלקס דואליזנטי קשיח שלם. אנו מראים בעזרת שקילות מטליס-גרינלס-מאי כי הפיתול הנגזר של קומפלקס דואליזנטי קשיח שלם הוא קומפלקס דואליזנטי קשיח פיתולי, ולהפך, ההשלמה הנגזרת של קומפלקס דואליזנטי קשיח פיתולי היא קומפלקס דואליזנטי קשיח שלם (טענה 9.6). אנו מראים כי קומפלקסים דואליזנטים קשיחים פיתוליים ושלמים פונקטוריאלים ביחס להעתקות סופיות אדית (מסקנה 9.7 ומסקנה 9.9). אנו מראים כי קומפלקסים דואליזנטים קשיחים פיתוליים ושלמים פונקטוריאלים ביחס להעתקות חלקות (מסקנה 9.10 ומסקנה 9.12). לבסוף, אנו מראים כי מעל חוג נתרי רגולרי ממימד קרול סופי, קומפלקסים דואליזנטים קשיחים פיתוליים ושלמים תמיד קיימים (משפט 9.13), ויתר על כן, הם יחידים עד כדי איזומורפיזם קשיח יחיד (משפט 9.15 ומסקנה 9.16). העבודה מסתיימת בדוגמה 9.17, אשר מדגימה כיצד התיאוריה שפותחה פה מראה קיום של העתקות שארית (Residue maps) במקרים מעניינים רבים.

**Title**: More: Fat Women in Israel- Genres and Issues in Identity Construction and Resistance to Social Oppression

**Author:** Maya Maor

**Advisor:** Henriette Dahan Kalev

**Abstract**

The dissertation explores how the body image of women in Israel is constructed, and how the latter negotiates hegemonic messages about female appearance. This is the first work to describe and analyze, in the Israeli context, the complex ways global discourses around "obesity", health, gender and the body shape the identities of people perceived as "fat", and how these people actively respond to these messages. It addresses four major themes of identity construction, specified below.

Mother-daughter relationships as a significant analytic category in the social construction of fat female identity: Contemporary scholarship emphasizes the central role of mother-daughter relationships in the development of body image and identity among women. However, most works analyze the susceptibility of mothers and daughters to hegemonic cultural messages regarding the feminine body, and do not pay enough attention to the possibility of resistance in these relationships. This chapter examines the dual role of mother-daughter relationships. On the one hand, employing a social constructivist approach, I examine the central role these relationships' play in the construction of fat identity in a negative sense, i.e. how fatness becomes associated with stereotypes such as ugliness, laziness, etc. However, drawing on Patricia Mann's theory of micro-political agency, I also argue that exposure to competing social discourses allows mothers and daughters to examine, evaluate and utilize complexities and contradictions inherent to discourses regarding mother-daughter relationships and regarding the meaning of the fat female body. I conclude by arguing that mother-daughter relationships should be viewed as an analytic category in their own right in relation to the acquisition of fat identity; and at the same time, that the effect of these relationships cannot be pre-determined and encompass many possibilities.

Participation in Israeli lesbian/gay communities as a resource of empowerment for fat women: Contemporary scholarship emphasizes the central role of lesbian/queer communities in the U.S. fat acceptance movement, as well as the employment of

lesbian/queer politics in the service of the movement. Most works tend to take this affiliation for granted, and assume that fatness is intrinsically connected to queerness. Adrianne Hill, however, argues in favor of exploring historically-specific connections between lesbian/queer communities and fat acceptance. After tracing the historically-specific nuances of lesbian/queer counter-cultures in Israel and their role in women's narratives, I conclude that the employment of a mixture of disparate feminist-lesbian and queer discourse in a similar manner to the one used in the U.S. context was crucial in participants' ability to appreciate their fat bodies and those of other women. First, participants assign positive value to the fat body by linking it to fertility and motherhood. This draws on themes that are very powerful in Israeli culture, and it would be interesting to see if this association is also relevant for other societies. Second, one of the major differences is that queer/lesbian communities in Israel are not in contact with the Israeli fat acceptance movement. This means the combination of queer/lesbian discourses and practices can promote fat acceptance, even without contact with the fat acceptance community.

Comparative examination of the emergence and development of the Israeli fat acceptance movement, in the context of the local conditions and strong American cultural influences: This chapter uses the Israeli movement as a case study to examine tension regarding the building of collective identity faced by groups that operate against body-centered social oppression. Boundary work, i.e. deciding who belongs in the group and on behalf of whom the group makes claims, is important in all social movements; but the instability of bodily-based categories makes boundary work particularly complicated in movements where bodily attributes are key to identity formation. Many Anglo-American fat acceptance groups have attempted to draw boundaries on the basis of two ‘ideal fat subjects’: one with a stable, unitary ‘resisting’ consciousness and/or one based on excluding those who are not ‘really’ fat or fat ‘enough’. The former excludes members who display ambiguity or ambivalence in relation to accepting their bodies, while the latter excludes members seen as not being fat enough to participate. In contrast, the Israeli fat acceptance community establishes its boundaries based on shared negative social reactions to body size. This increases its ability to tolerate ambiguity and contradictions among members and accept members who do not fit into fixed bodily identity categories. Simultaneously, this collective identity poses other problems, like reducing members to their identity

as fat, and encouraging constant preoccupation with weight or social oppression based on body size.

The construction of life narratives: Contemporary scholarship does not pay enough attention to stigma in relation to its temporal status; i.e. whether it is temporary and changeable or permanent. This chapter links the study of sociology of time, de-stigmatization strategies and narrative resistance through a case study of individuals who are stigmatized on the basis of an attribute perceived as temporary and changeable - fatness. Conducting a comparative analysis of before-and-after weight-loss articles in an Israeli online health magazine, I examine how these narratives marginalize fat people by presenting fatness as temporary and changeable. I then compare these narratives to life narratives produced by Israeli-Jewish women, who self-identify as fat. Participants subvert mainstream narratives in two ways: (1) assigning the fat body to the "After" category, thereby challenging the temporary and transient status of fatness; (2) subverting other discursive characteristics of before-and-after weight-loss narratives. As a result, participants produce valid knowledge and social criticism from a stable fat subject position.

Key words: Israel, fat acceptance, identity, fatness, stigma, boundary work, mother-daughter relationship, lesbian/queer communities, agency, before-and-after

**נושא העבודה:** יותֵר: נשים שמנות בישראל- סוגות וסוגיות בכינון זהות ובהתנגדות לדיכוי חברתי

**שם המגיש:** מאיה מאור

**שם המנחה:** הנרייט דאהן כלב

**תקציר**

עבודת דוקטורט זו בוחנת את כינון דימוי הגוף וזהויות מבוססות משקל גוף של נשים בישראל, וכיצד נשים יכולות לאתגר מסרים הגמוניים לגבי הופעה נשית. זוהי העבודה הראשונה המתארת ומנתחת כיצד שיחים גלובליים בנוגע ל"מגיפת ההשמנה", בריאות, מגדר והגוף מעצבים את זהותם של אנשים הנתפסים כ"שמנים" בישראל, וכיצד אנשים מגיבים למסרים אלה. במהלך עבודת הדוקטורט מצאתי ארבע זירות מרכזיות לכינון זהות ולהתנגדות למסרים הגמוניים לגבי הגוף השמן:

יחסי אימהות-בנות כזירה משמעותית בכינון הזהות של נשים שמנות: גוף הידע העכשווי מדגיש את חשיבותם של יחסי אימהות-בנות בכינון זהויות גופניות ודימוי גוף בקרב נשים. בה עת, מרבית המחקרים בחנו יחסים אלה כזירה להעברת מסרים הגמוניים לגבי הופעה נשית, ולא הקדישו מספיק תשומת לב לחקר הדרכים בהן יחסי אימהות-בנות עשויים לשמש כזירה להתנגדות ומשא-ומתן לגבי מסרים הגמוניים אלה. הפרק הראשון של עבודת הדוקטורט בוחן יחסי אימהות-בנות כזירה בעלת פוטנציאל הן להעברת מסרים הגמוניים לגבי הגוף הנשי השמן, והן להתנגדות ומשא ומתן אודות מסרים אלו. מצד אחד, השתמשתי בגישה תיאורטית של הבנייה חברתית כדי לבחון את תפקידם של יחסי אימהות-בנות בכינון זהות של "אישה שמנה" כזהות בעלת תוכן שלילי, המקושרת עם סטריאוטיפים כגון, כיעור ועצלנות. בה בעת, השתמשתי בתיאוריה של "סוכנות מיקרו-פוליטית", כדי להראות כיצד חשיפה לשיחים חברתיים מתחרים (הן בנושא הופעה חיצונית, הן בנושא הגוף השמן והן בנושא תפקידי מגדר ויחסי אימהות-בנות) מאפשרת לאימהות ולבנות לשאת ולתת, במסגרת מערכת היחסים ביניהן, לגבי משמעותו של הגוף הנשי השמן. לבסוף, אני טוענת כי יחסי אימהות-בנות הם קטגוריה אנליטית משמעותית העומדת בפני עצמה ביחס לכינון הזהות של נשים שמנות. כמו כן, השפעת יחסי אימהות-בנות כינון הזהות ודימוי הגוף של נשים אינה קבועה מראש ועשויה להוביל לתסריטים שונים.

חברות בקהילות לסביות/קוויריות כמקור העצמה לנשים שמנות: גוף הידע העכשווי מראה כי קהילות לסביות/קוויריות מילאו תפקיד מרכזי בהקמה והתפתחותה של התנועה למען זכויות שמנים בארצות הברית. מרבית החוקרים והחוקרות שבחנו תופעה זו הניחו שהקשר בין פוליטיקה לסבית/קווירית לתנועה למען זכויות שמנים הוא מובן מאליו והכרחי. החוקרת אדריאן היל, לעומת זאת, קוראת לבחון את הקשרים הספציפיים להקשרים תרבותים/גיאוגרפיים שונים בהם מתקיים החיבור בין קהילות פוליטיקה לסבית/קווירית ולבין התנועה למען זכויות שמנים. על ידי ניתוח סיפורי החיים של נשים שמנות שטוענות כי חברות בקהילות לסביות/קוויריות היו גורם משמעותי ביכולתן ליחס ערך חיובי לגוף הנשי השמן, אני בוחנת את הקשרים בין פוליטיקה לסבית/קווירית לפוליטיקה למען זכויות שמנים בהקשר הישראלי. אני טוענת כי נשים בקהילות לסביות/קוויריות משתמשות בתמהיל של שיחים לסביים-פמיניסטיים

ושיחים קוויריים על מנת להעניק ערך חיובי לגוף הנשי השמן בדרך דומה לזו שעושות נשים בהקשר האנגלו-אמריקאי. בה בעת, ישנם מספר הבדלים משמעותיים בין המקרה הישראלי למקרה האנגלו-אמריקאי. ראשית, בישראל, נשים עושות שימוש בשיח של אימהות ופיריון כדי ליחס ערך חיובי לגוף הנשי השמן. שנית, בעוד שבהקשר האמריקאי, הקשרים והזיקות בין

קהילות לסביות/קוויריות לקהילה למען זכויות שמנים ממוסדים מזה עשורים רבים, בהקשר הישראלי אין זיקות או שיתוף פעולה בין קהילות לסביות/קוויריות לקהילה למען זכויות שמנים. לכן, על נשים בישראל לייצר את הקישור בין פוליטיקה לסבית/קווירית לבין פוליטיקה זכויות שמנים כאינדיוידואליות, בעצמן.

ניתוח היווצרותה והתפתחותה של הקהילה הישראלית למען זכויות שמנים: בפרק זה, אני משתמשת בתנועה הישראלית למען זכויות שמנים כמקרה מבחן לחקר מתחים שעומדים בפני תנועות חברתיות שמתאחדות על מנת להתנגד לדיכוי מבוסס זהויות גופניות. כינון גבולות התנועה החברתית, כלומר, משא ומתן לגבי קהל היעד של התנועה ובשם מי מנסחת התנועה את תביעותיה, הוא תהליך משמעותי בקרב תנועות חברתיות באופן כללי. משום שזהויות מעוגנות-גוף הן יחסיות ובלתי יציבות, בתנועות חברתיות שמתאגדות על בסיס זהויות מעוגנות-גוף תהליך כינון הגבולות הוא משמעותי במיוחד. תנועות למען זכויות שמנים בהקשר האנגלו-אמריקאי נוטות לכונן את גבולותיהן סביב שני טיפוסים אידיאליים: הסובייקט השמן המתנגד באופן מוחלט וחד-משמעי לדעות קדומות לגבי משקל והשמנה, והסובייקט השמן "באמת", לעומת אלה שאינם "באמת" שמנים. בניגוד לכך, התנועה הישראלית למען זכויות שמנים מכוננת את גבולותיה סביב חוויות משותפות של סנקציות חברתיות שליליות סביב משקל גוף. כינון גבולות זה מגביר את יכולת הקהילה לסבול עמימות וסתירות בקרב חברים בקהילה שאינם בהכרח מתאימים לקטגוריות זהות קבועות מראש. בו זמנית, כינון זהות זה עשוי לייצר בעיות נוספות עבור הקהילה, כגון, עיסוק יתר או "תקיעות" בעיסוק בחוויות חברתיות שליליות על בסיס משקל.

סיפורי חיים: גוף הידע העכשווי העוסק בסטיגמה אינו עוסק דיה בהבניה החברתית הטמפורלית של סטיגמה; כלומר, האם מקור הסטיגמה נתפס כזמני וניתן לשינוי, או כקבוע. פרק זה בעבודת הדוקטורט מחבר בין הסוציולוגיה של הזמן, הסוציולוגיה של אסטרטגיות התמודדות עם סטיגמה, והסוציולוגיה של התנגדות נרטיבית, דרך ניתוח מקרה מבחן של מאפיין מעורר סטיגמה שמובנה חברתית כזמני וכניתן לשינוי- הגוף השמן. ניתוח השוואתי של סיפורי "לפני ואחרי ירידה במשקל" שפורסמו במגזין בריאות אינטרנטי בישראל מסייע לי להראות כיצד פירסומים אלה תורמים להדרתם התרבותית של אנשים שמנים על ידי הצגת השמנה, או הגוף השמן, כזמניים וכניתנים לשינוי. לאחר מכן, אני מנתחת סיפורי חיים שסופרו על ידי נשים יהודיות-ישראליות שמזדהות כנשים שמנות. אני מראה כיצד נשים אלה מנכסות את קטגוריות ה"לפני ואחרי ירידה במשקל" כדי לספר סיפור חיים שמאפשר להן לייחס ערך אלטרנטיבי וחיובי יותר לגוף הנשי השמן. הן עושות זאת בשתי צורות עיקריות: א. מציבות את הגוף השמן בקטגוריית ה"אחרי" (במקום בקטגוריית ה"לפני")- על ידי כך מאתגרות את ההנחה שהגוף השמן הוא זמני וניתן לשינוי, ב. משנות מאפיינים נרטיביים אחרים של סיפורי "לפני ואחרי ירידה במשקל" הגמוניים. כך, נשים אלה מייצרות ידע אלטרנטיבי לגבי הגוף הנשי השמן, המאתגר הנחות ודעות קדומות לגבי שמנים והשמנה בחברות מערביות בנות-זמנינו.

מילות מפתח: ישראל, התנועה למען זכויות שמנים, זהות, השמנה, סטגימה, כינון גבולות (תנועות חברתיות), יחסי אימהות-בנות, קהילות לסביות/קוויריות, סוכנות, סיפורי "לפני ואחרי

**Age-dependent cortical plasticity in synapsin triple knockout epileptic mice**

Submitted by: Maya Ketzef

Supervisors: Dr. Daniel Gitler and Prof. Alon Friedman

Epilepsy is a complex group of neurological disorders of the central nervous system affecting up to 0.5% of the population worldwide. They pose a substantial clinical and socio-economic challenge since many affected patients do not respond to antiepileptic pharmacotherapy. Idiopathic epilepsy accounts for 20–30% of generalized epilepsies and is considered to possess a significant genetic component. Most patients, including those suffering from genetic epilepsy, do not present seizures at birth but develop them later in life.

*Epileptogenesis* is the process by which a normal healthy brain becomes epileptic. It is a dynamic process that progressively alters neuronal and network excitability, and which culminates in the appearance of spontaneous recurrent seizures. Epileptogenesis can be initiated by environmental causes such as traumatic brain injury, tumors, or ischemia, but in genetic epilepsy this cause can be absent. In other words, people with genetic epilepsy may be considered as being born into an epileptogenic state. The study of epileptogenesis holds the key for potential therapies for this disabling disease, and may provide information that could lead to therapeutic approaches that delay its onset, alleviate its symptoms, and in the best possible scenario prevent epilepsy altogether.

The synapsins are abundant phosphoproteins that are associated with the membrane of synaptic vesicles. They have been suggested to take part in the mobilization and recruitment of synaptic vesicles and even in their structural stabilization. The synapsins have been studied in the context of epilepsy because a case of complex human familial epilepsy has been linked to a deletion mutation in *SYN1*, while *SYN2* has been identified as one of five susceptibility genes for epilepsy and has also been associated with idiopathic epilepsy. Indeed, deletion of all three known synapsin genes in mice produces epilepsy that consistently manifests as generalized tonic-clonic seizures during adulthood. The synapsin triple-knockout (TKO) mice therefore provide us with the opportunity to study epileptogenesis in a reliable animal model that is also clinically relevant.

Previous studies that were performed on various synapsin KO mice (single, double, and triple) suggested that a congenital reduction in inhibitory transmission, resulting in an inherent excitation-inhibition imbalance, is the direct culprit for epilepsy in these mice. However, by carefully defining the age of onset of seizures, we showed that young TKO mice are asymptomatic, and therefore we hypothesized that the initial reduction in inhibitory transmission is not sufficient to explain the onset of epilepsy. We determined the timing of seizure onset by daily visual inspection of the mice, but more importantly by long-term video and telemetric-EEG monitoring. We found that during early adulthood TKO mice exhibit an abrupt transition from a seizure-free asymptomatic state to a persistent state of seizures induced by sensory stimulation. The average age of transition was 2.5–months-of-age, in agreement with previous reports. Unlike in other models of epilepsy, immunohistological methods revealed no overt gross morphological changes or alterations in cell counts between TKO and control mice at the chronic epileptic state.

To explore in more detail the underlying characteristics of the onset of epilepsy, we utilized both extracellular and intracellular electrophysiological recordings from brain slices. In this manner we examined the synaptic and network changes that take place before, during, and after the transition from the asymptomatic to the symptomatic stages. We found that during the latent period evoked basal responses were enhanced, but that otherwise pre-symptomatic TKO and wild-type slices did not react differently to pharmacological perturbations. On the synaptic level we observed a reduction in the amplitude and frequency of inhibitory spontaneous release, shifting the excitation/inhibition ratio towards excitation. Concurrently, mEPSCs and mIPSCs were unaffected, suggesting that either excitability or release probability is enhanced. On the other hand, we identified at this age an enlarged tonic inhibitory current as well as acceleration in the kinetics of synaptic depression of the excitatory component. Both reverted to WT values in adult epileptic mice, implying the occurrence of widespread adaptations in synaptic properties. In contrast, a high incidence of evoked epileptiform activity was observed in slices obtained from symptomatic adult TKO mice. These responses were insensitive to 4-AP, were hyper-sensitive to BMI, and were unresponsive to APV application. Real time PCR revealed upregulation of mRNA levels for GluR1, GAD65, and GAD67, and down-regulation of NR2A mRNA, while Western blot analysis confirmed the upregulation of GAD67 protein in the symptomatic TKO brain. Intracellular recordings revealed an enhancement in quantal, spontaneous, and evoked inhibitory release under control conditions, with only a transient increase in the amplitude of the

mEPSC at the age of seizure onset. This observation illustrates most clearly that contrary to the aforementioned hypothesis, during the symptomatic stage in adult TKO mice the excitation to inhibition balance is inverted in favor of inhibition, precluding an explanation of epilepsy on this basis. However, our results indicate that significant secondary changes take place in the TKO brain. Most strikingly, we observed alterations in the kinetics of the action potential (AP) of cortical pyramidal neurons: while in wild-type mice the AP significantly shortened in an age-dependent manner, this did not occur in adult TKO, resulting in a *relative* lengthening of the AP in the adult TKO.

While our study revealed significant alterations in the properties of brain activity in TKO mice, this is only the first step. We cannot at this point determine which alterations promote epilepsy, and which may act as compensatory changes that are put in place to mitigate it. While the reduction in inhibitory release at the very young ages may account for the congenital hyperexcitability of the TKO network and may initiate epileptogenesis, it does not manifest as seizures. On the other hand, increased inhibition coincides with chronic epileptic seizures and may be a result of the epileptic condition or may even promote it. The nature of increased inhibition is not clear and calls for additional examination; but further behavioral inspection may shed light into this phenomenon. The increasing seizure threshold with age in the adult TKO mice suggests a role for the heightened inhibition in opposing hyperexcitability of the TKO network, implying that it serves as a compensatory mechanism.

To conclude, we report that the loss of the synapsins exerts long-term progressive effects that extend well into adulthood. Although congenital impairments in inhibitory transmission may initiate epileptogenesis in the synapsin TKO mice, we suggest that secondary adaptations are crucial for the establishment of a chronically epileptic network. Elucidating the mechanism by which epileptogenesis manifests is crucial for determining the type of pharmacological agents suitable for disease control, and in the long run, may assist in developing novel approaches to prevent epilepsy in genetically prone individuals.

**Key words:** epileptogenesis, excitation to inhibition ratio, synapsin, genetic epilepsy, compensatory mechanisms

**פלסטיות תלוית גיל של קליפת המוח בעכברים אפילפטים חסרי חלבוני סינפסין**

מגישה: מאיה קצף

מנחים: ד"ר דניאל גיטלר ופרופ' אלון פרידמן

אפילפסיה (כפיון) הינה קבוצה מורכבת של הפרעות של מערכת העצבים המרכזית המשפיעה על כחצי אחוז מאוכלוסית העולם. עובדה זו מהווה אתגר קליני וסוציואקונומי משמעותי מכיוון שבמקרים רבים החולים אינן מגיבים לטיפול תרופתי. מעריכים שלאפילפסיה אידיופטית (שהגורם לה אינו ידוע) ישנו רקע גנטי משמעותי ושהיא הגורם לכ-20-30% מכלל האפילפסיות הכלליות (המאופיינות בהתקפים כלליים). רוב החולים, ובכללם החולים הסובלים מאפילפסיה גנטית, מפתחים התקפים בשלבים מאוחרים יחסית בחייהם.

אפילפטוגנזה הינה התהליך בו המוח הבריא הופך לאפילפטי. זהו תהליך דינמי הגורם לשינויים מתמשכים באקסיטביליות (יכולת העירור) של הנוירונים ושל הרשת העצבית ושיאו בהופעת פרכוסים (התקפים) ספונטניים חוזרים ונשנים. התהליך האפילפטוגנטי יכול להתחיל עקב סיבות סביבתיות כגון חבלת ראש, גידולים ואיסכמיה, אולם במקרים של אפילפסיה גנטית לעיתים לא ניתן להגדיר אירוע מכונן מסוים. במילים אחרות, ניתן לדמות את החולים באפילפסיה גנטית כאילו נולדו הישר במהלך של אפילפטוגנזה. על כן, הבנת התהליך האפילפטוגנטי הינו המפתח למציאת טיפולים יעילים למחלה הרסנית זו, כך שיתאפשר לדחות את הופעתה, להקל את הסימפטומים שלה, ובמצב המיטבי, למנוע את הופעתה לחלוטין.

חלבוני הסינפסין הינם פוספו-חלבונים (חלבונים אשר מווסתים ע"י זרחון) נפוצים אשר נמצאים על פני ממברנת הוזיקולה הסינפטית. הוצעו עבורם תפקידים רבים וביניהם ניוד, גיוס, או ייצוב של הוזיקולות הסינפטיות. חלבוני הסינפסין נחקרו כבר בהקשר לאפילפסיה מכיוון שנמצא קשר נסיבתי בין מוטציה בחלבון סינפסין 1 להופעת מקרה של אפילפסיה גנטית-משפחתית. כמו כן, החלבון סינפסין 2 זוהה כאחד מחמישה חלבונים היכולים לשמש כמנבאי אפילפסיה, ולבסוף - מוטציה בחלבון זה נקשרה למקרה אחר של אפילפסיה אידיופטית. עכברים מהונדסים אשר בהם בוטלו כל שלושת הגנים של הסינפסין בגנום, סובלים מאפילפסיה המתבטאת בהתקפים כלליים טונים-קלונים המתחילים בגיל הבגרות. מסיבה זו עכברים אלו מספקים הזדמנות לחקור את התהליך האפילפטוגנטי במודל הרלוונטי מבחינה קלינית.

במחקרים קודמים בעכברים בהם בוטלו צירופים שונים של הגנים לסינפסין נמצאה החלשה של האינהיביציה הסינפטית כבר מלידה. הוצע שדבר זה גורם לחוסר איזון בין אינהיביציה (עיכוב) ואקסיטציה (עירור) ושזה הבסיס לאפילפסיה בעכברים אלו. בניגוד להצעה זו, אנו מראים כאן שעכברים צעירים אינם מפרכסים. בשל כך העלנו את ההשערה שההחלשות ההתחלתית בהעברה הסינפטית האינהיביטורית אינה מספיקה על מנת להסביר את הופעת האפילפסיה. בכדי לקבוע במדויק את גיל הופעת הפרכוסים ביצענו רישומי EEG (רישום חשמלי של פעילות המוח) ארוכי טווח ומצאנו שעל רקע העדר פרכוסים בצעירותם, במהלך בגרותם עכברים חסרי סינפסין מפתחים באופן פתאומי פרכוסים עקביים בתגובה לגירוי חושי. מצאנו שהגיל הממוצע לתחילת הפרכוסים הוא גיל 2.5 חודשים בעזרת מעקב התנהגותי בזמן פתיחת כלוב הבית שלהם. הגיל הנמצא הינו בהתאמה לגיל הממוצע שדווח בעבר עבור מודלים שונים של עכברים חסרי סינפסין. בשונה ממודלים אחרים למחלת האפילפסיה, לא מצאנו הבדלים מורפולוגיים בין חיות מודל וביקורת

בצביעות אימונוהיסטוכימיות וכן לא מצאנו הבדלים בספירות תאי העצב בכללם ובספירת תאים אינהיביטורים בפרט.

ע״מ לחקור לעומק את התהליכים המאפיינים את הופעת האפילפסיה, ביצענו רישומים אלקטרופיזיולוגיים חוץ ותוך תאיים בחתכי מוח. בדרך זו יכולנו לבחון את השינויים הסינפטיים והרשתיים המתרחשים לפני, תוך כדי ואחרי המעבר לשלב הסימפטומטי של האפילפסיה. מצאנו שכבר בשלב מוקדם, בו עוד לא נחוו פרכוסים, התגובה לגירוי חשמלי הייתה גדולה יותר בעכברים חסרי סינפסין ביחס לעכברי ביקורת. מעבר לזה לא מצאנו הבדלים בתגובות הנמדדות כאשר נעשה שימוש בחומרים פרמקולוגיים (ראה בהמשך). ברמה הסינפטית, ראינו ירידה במשרעת והתדירות של ארועי שחרור ספונטניים אינהיביטוריים שהטתה את היחס בין אקסיטציה ואינהיביציה לטובת אקסיטציה. לעומת זאת, המאפיינים של אירועים סינפטיים קוונטאליים לא היו שונים בין עכברי המודל והביקורת. דבר זה יכול להיות מוסבר ע״י שינוי באקסיטביליות או בהסתברות לשחרור של התאים האינהיביטוריים בשלב זה. לעומת זאת, באותו הגיל הבחנו בהתחזקותה של האינהיביציה הטונית ובקינטיקה מהירה יותר של הדפרסיה הסינפטית האקסיטטורית. שני תהליכים אלו נראו רק בגילאים צעירים, וחזרו לערכים נורמליים בגילאים מאוחרים יותר, דבר המרמז להסתגלות בתכונות הסינפטיות. בניגוד לאמור לעיל, מצאנו בחתכים מעכברים בוגרים חסרי סינפסין שכיחות גבוהה יותר של פעילות אפילפטיפורמית בתגובה לגירוי חשמלי. פעילות זו אופיינה בחוסר רגישות לחומרים 4-AP ו-APV , ותגובתיות יתר ל – BMI, המרמזת על עליה בטון האינהיביטורי. מדידה כמותית של רמות mRNA הראתה עליה בטרנסקריפציה של GAD65 GluR1 ו- GAD67 וכן ירידה בטרנסקריפציה של NR2A. מדידת כמות חלבון אישרה את העליה בביטוי GAD67 בעכברים מפרכסים. רישומים תוך תאיים הראו התחזקות השחרור האינהיביטורי הספונטני והקוונטלי וחיזקו את הממצאים לגבי עליה בטון האינהיביטורי. כמו כן נצפתה התחזקות התגובה האינהיביטורית לגירוי, כך שהיחס בין אינהיביציה לאקסיטציה בעכברים מפרכסים חסרי סינפסין הוטטה דווקא לכיוון האינהיביטורי. בעכברים אלו נצפתה עליה במשרעת השחרור הספונטני הקוונטלי האקסיטטורי במקביל להופעת הפרכוסים, אשר חלפה עם התבססותם. תצפיות אלו מצביעות בצורה ברורה על כך שבעכברים סימפטומטיים בוגרים האיזון בין אקסיטציה ואינהיביציה נוטה לכיוון האינהיביציה, ולכן אינו תומך בהשערה הרווחת שחוסר באינהיביציה משמש כהסבר העיקרי לאפילפסיה בעכברים אלו. למרות זאת, תוצאותינו מצביעות על מגוון שינויים משניים המתרחשים במוח של עכברים חסרי סינפסין. אחת התוצאות המפתיעות הייתה שינוי בקינטיקה של פוטנציאל הפעולה בתאים פירמידלים בקליפת המח: בעוד שבעכברי ביקורת משך פוטנציאל הפעולה התקצר עם התבגרות העכברים, בעכברי המודל התקצרות זו לא התרחשה כלל. כתוצאה מכך פוטנציאל הפעולה בעכברי המודל הבוגרים היה ממושך יותר באופן יחסי לזה שנמדד בעכברי הביקורת הבוגרים.

המחקר שלנו מראה הבדלים משמעותיים בפעילות המוח בעכברים חסרי סינפסין, אך זהו רק הצעד הראשון. איננו יכולים לציין בשלב זה אילו מבין השינויים שמצאנו מקדמים את האפילפסיה ואלו הינם שינויים שניוניים אשר מתרחשים על מנת למזער אותה. בעוד שהחלשות השחרור האינהיביטורי בגילאים הצעירים ביותר בעכברי המודל יכולה לתרום להיפר-אקסטביליות מולדת בפעילות העצבית שלהם ויכולה

להתחיל את תהליך האפילפטוגנזה, היא אינה מתבטאת בהופעת פרכוסים. מצד שני, עליה באינהיביציה המתרחשת במקביל להופעת הפרכוסים הכרוניים יכולה תאורתית גם לגרום להם וגם לנבוע מהם. טיבה של העלייה באינהיביציה אינו ברור ודורש בירור נוסף, אך מניסויים התנהגותיים שביצענו עולה שהסף לפרכוסים בעכברי מודל בוגרים עולה עם הגיל. עובדה זו מרמזת על כך שהעליה באינהיביציה יכולה להתנגד לעליה באקסיטבילויות ועל כן מהווה מנגנון פיצוי.

לסיכום, אנו מדווחים שאובדן חלבוני הסינפסין משליך השפעות ארוכות טווח הנמשכות עד הגילאים הבוגרים. למרות שהחסר האינהיביטורי המולד יכול לגרום להתחלת התהליך האפילפטוגנטי בעכברי המודל, אנו מציעים שהתאמות משניות הינן הכרחיות לביסוסה של רשת אפילפטית כרונית. חקירת מודלים כגון המודל בעכברים חסרי סינפסין, יכול להוות פריצת דרך בהבנת מחלת האפילפסיה בכללה. מציאת המנגנונים האחראיים לאפילפטוגנזה הנה הכרחית על מנת לברר את הטיפול התרופתי המתאים ביותר לשליטה על המחלה, ובטווח ארוך יותר על מנת לפתח גישות טיפוליות למניעת הופעת מחלת האפילפסיה על רקע גנטי באנשים המועדים לכך.

**<u>מילות מפתח:</u>** אפילפסיה גנטית, אפילפטוגנזה, סינפסין, מנגנוני פיצוי, יחס אקסיטציה לאינהיביציה.

נושא העבודה: טכניקות מבוססות זיכרון חדשות עבור אלגוריתמים ויוריסטיקות עבור חיפוש אופטימלי

שם המגיש: מאיר גולדנברג

שם המנחה/ים: פרופ' אריאל פלנר

# תקציר העבודה

מספר רב של בעיות חשובות ניתנות לביטוי כבעיות חיפוש מסלול בגרף. בתחומים כגון נווט GPS, רובוטיקה ומשחקי וידאו, גרף הקלט נתון באופן מפורש (explicit) וכולו שמור בזיכרון. בתחומים אחרים, כגון פאזלים קומבינטוריים, הגרף הוא גדול ומוגדר באופן מרומז (implicit) על ידי ציון חוקי המבנה הבסיסי של הגרף. בשני המקרים, היכולת למצוא מסלול אופטימלי (או קרוב לאופטימלי) בין שני קדקודים של הגרף הנה חשובה ביותר. חיפוש יוריסטי היא שיטה מבוססת היטב עבור מציאת מסלולים כנ"ל.

לשיטות חיפוש יוריסטי שני מרכיבים: אלגוריתם חיפוש ופונקציה יוריסטית. החלק העיקרי של הדיסרטציה מורכב מארבע פרקים. פרקים 2 ו 3 עוסקים בצד האלגוריתמי. פרקים 4 ו 5 עוסקים בצד היוריסטי. החוט המקשר של כל הפרקים הוא שכל השיטות האלגוריתמיים ושיטות היוריסטיות המוצגות בדיסרטציה מציעות דרכים חדשות של שימוש בזיכרון כדי לשפר ביצועים.

בכדי להבטיח אופטימליות, A* צריך לפתח את כל הקדקודים עם מחיר קטן ממחיר הפתרון האופטימלי. קדקודים אחרים ש A* מייצר לא תורמים מאומה להוכחת אופטימליות של הפתרון הנוכחי. ברם, A* מייצר הרבה קדקודים כאלו. בפרט, A* מייצר קדקודים עם מחיר גדול ממחיר הפתרון האופטימלי. אנחנו מכנים קדקודים אלו *קדקודי עודף* (באנגלית: surplus nodes). Yoshizumi *et al*. (2000) הציעו גרסת A* בשם *A* עם פיתוח חלקי* (Partial expansion A* - PEA*). אלגוריתם זה נמנע מלהכניס קדקודי עודף לרשימת OPEN של A*. שיטתם חוסכת בזיכרון, אך על פי רוב גורמת להאטת החיפוש. פרק 2 של הדיסרטציה מציג גרסה חדשה של A* בשם *A* עם פיתוח חלקי משופר* (Enhanced partial expansion A* - EPEA*). הרעיון העיקרי של EPEA* הוא שפעמים רבות אפשר לבנות *פונקציית בחירת אופרטורים* (Operator Selection Function - OSF) עבור בעיה ויוריסטיקה מסוימים. במקרים אלו EPEA* יכול להשתמש ב OSF כדי למנוע ייצור קדקודי עודף. EPEA* יכול לשפר ביצועים בזמן ובזיכרון גם יחד. הפרק מבסס מסקנה זאת על ניסוים עם בעיות מוכרות. אנחנו חוקרים את EPEA* גם ממבט התאורטי.

פרק 3 בונה על פרק 2. הוא מציג שתי גרסאות חדשות של EPEA* ומוכיח משפטים תאורטיים על גרסאות אלו. ידוע ש A* הנו אופטימלי לגבי מספר קדקודים מפותחים (D&P) [Dechter and Pearl, 1985]. משמעות מדויקת של אופטימליות זאת הנה תלויה בסוגים של האלגוריתמים וביוריסטיקות שלגביהם A* נקרא אופטימלי. A* לא מספק שום הבטחה לגבי מספר הקדקודים שהוא מייצר. ברם, הבטחות כאלו יכולות להיות קריטיות בכדי לפתור בעיות בעלות פקטור הסתעפות גדול באופן אופטימלי. פרק 3 מציג שתי גרסאות חדשות של EPEA* ומשתמש בתוצאות של D&P כדי להוכיח שגרסאות אלו הן בעלות אופטימליות לגבי מספר קדקודים מיוצרים. אופטימליות זאת מאד דומה לאופטימליות שיש ל A* לגבי מספר הקדקודים המפותחים.

מספר הקדקודים ש A* צריך לפתח כדי למצוא פתרון אופטימלי הנו תלוי ברמת דיוק של הפונקציה היוריסטית (יוריסטיקה). דרך אחת להעלות דיוק של יוריסטיקה היא לחשב מראש מידע חשוב על העולם והבעיה הספציפית ולשמור מידע זה בזיכרון. כשאלגוריתם חיפוש צריך לחשב יוריסטיקה עבור קדקוד מסוים, הוא שולף את המידע המתאים השמור בזיכרון ומשתמש בו כדי לחשב ערך יוריסטי מדויק.

Sturtevant *et al.* (2009) הציעו מחלקה שלימה של יוריסטיקות מבוססות זיכרון עבור חיפוש מסלולים בגרפים מפורשים בשם *יוריסטיקות עם מרחקים מדויקים* (True Distance Heuristics - TDH). טבלת בדיקה (באנגלית: lookup table) של TDH שומרת מרחקים בין זוגות מובחרות של קדקודים. TDH משתמש במרחקים אלו כדי לחשב ערכים יוריסטיים קבילים (באנגלית: admissible) בזמן החיפוש. פרק 4 מפתח TDH חדש בשם *portal heuristic* (PH). היוריסטיקה זאת משתמשת בעובדה שלפעמים אפשר לחלק את גרף הקלט לאזורים שאינם חופפים ושיש ביניהם מספר קטן של נקודות כניסה\יציאה. תכונה זאת יש לכמה טופולוגיות פופולריות של מפות משחקים, כגון "חדרים" ו "מבוכים". בניגוד לעבודות קודמות שהשתמשו בתכונה זאת, העבודה שלנו חוקרת את השפעת כמות הזיכרון בו היוריסטיקה משתמשת. הפרק מציג תוצאות ניסוים עם כמה סוגי מפות כדי להבהיר נקודות חוזק וחולשה של PH. על סמך תוצאות אלו, אנו מציעים הדרכה מתי להשתמש או לא להשתמש ב PH.

בפרק 5, אנו מנצלים את התכונה של כמה יוריסטיקות מבוססות זיכרון המאפשרת דחיסה עם פקטור גמיש של המידע השמור בזיכרון. אף שיוריסטיקה דחוסה יכולה להיות פחות מדויקת מהיוריסטיקה המקורית, היא יכולה לצרוך הרבה פחות זיכרון. לכן, בהינתן כמות זיכרון קבועה, יוריסטיקה דחוסה יכולה להיות יותר מדויקת מהמתחרה הלא דחוסה. כיוון חשוב של מחקר הנו אופטימיזציה של פקטור הדחיסה של יוריסטיקות כאלו. פרק 5 מפתח שיטת דחיסה עבור יוריסטיקת TDH פשוטה ויעילה בשם *differential heuristic* (DH). ל *DH דחוסה* (Compressed DH - CDH) יש מספר פרמטרים המשפיעים על הביצועים. הפרק חוקר את כל הפרמטרים האלו. הניסויים על שש סוגי בעיות מראים שבהינתן כמות זיכרון קבוע, לCDH ביצועים טובים יותר מ DH רגילה. הסברים אנאליטיים ניתנים כדי להבהיר תכונות חשובות הקיימות ב CDH.

חלקים של הדיסרטציה פורסמו ב [Goldenberg *et al.*, 2013; 2012; Felner *et al.*, 2012; Goldenberg *et al.*, 2011; 2010]. פרקים 2 ו 5 הנם העתקות של מאמרי ז'ורנל (אחד בשיפוט ואחד בשלבים אחרונים של הכנות). רשימת הפרסומים עבור כל פרק מובאה בסוף פרק 1.

Topic: Novel Memory-Based Techniques for Algorithms and Heuristics for Optimal Search

Name of the author: Meir Goldenberg

Name of the supervisor: prof. Ariel Felner

# Abstract

A large number of important problems can be postulated as a pathfinding problem on some input graph. In domains such as GPS navigation, robotics and computer games, the input graph is given explicitly and is completely stored in the memory. In other domains such as combinatorial puzzles, a large graph is defined implicitly by specifying the underlying regular structure. In both cases, quickly finding an optimal or near-optimal path between a given pair of vertices is of utmost importance. A well established method for finding such paths is *heuristic search*.

A heuristic search method consists of two components: a search algorithm and a heuristic function. The main part of the thesis consists of four chapters. Chapters 2 and 3 deal with the algorithmic aspect, while Chapters 4 and 5 deal with the heuristic aspect. One thread *unifies* all chapters: both the algorithmic and the heuristic techniques presented in this thesis propose novel ways of using the available memory to achieve better performance .

In order to guarantee optimality, A* has to expand all nodes whose cost is less than the cost of the optimal solution. The other nodes generated by A* do not contribute to proving that the found solution is optimal. However, A* may generate many such nodes. In particular, A* generates nodes whose cost is greater than the cost of the optimal solution. We designate such nodes as *surplus*. Yoshizumi et al. (2000) introduced a variant of A* called the *partial expansion A** (PEA*), which avoids putting the surplus nodes into the open list (OPEN) of A*. Their method saves memory, but introduces a run-time tradeoff. Chapter 2 of this thesis presents a new variant of A*, called the *enhanced partial expansion A** (EPEA*). The main idea of EPEA* is that, for many domains and heuristics, one can construct a domain- and heuristic-specific memory-based *operator selection function*, which can then be used by EPEA* to avoid *generating* the surplus nodes altogether. This allows EPEA* to improve run-time performance, while maintaining the memory savings offered by PEA*. The chapter supports this claim experimentally using well-known benchmark domains. Extensive theoretical studies contribute to deeper understanding of EPEA* and its limitations.

Chapter 3 builds on Chapter 2. It introduces two new variants of EPEA* and proves interesting theoretical results about them. It is known that A* is optimal with respect to the *expanded* nodes [Dechter and Pearl, 1985] (D&P). The exact meaning of this optimality varies depending on the class of algorithms and instances over which A* is claimed to be optimal. A* does not provide any optimality

guarantees with respect to the generated nodes. However, such guarantees may be critical for optimally solving instances of domains with a large branching factor. Chapter 3 introduces two new variants of EPEA* and leverages the results of D&P to show that these variants possess optimality with respect to the generated nodes in much the same sense as A* possesses optimality with respect to the expanded nodes .

The number of nodes that A* expands to find an optimal solution depends on the accuracy of the heuristic function. One way to increase heuristic accuracy is to pre-compute and store important information about the domain or the specific problem instance in memory. When a heuristic estimate is being computed for a given node, the information stored about the corresponding state is retrieved and used to obtain an accurate heuristic estimate. Such heuristics are called *memory-based*.

Sturtevant et al. (2009) introduced a class of memory-based heuristics for pathfinding in explicit graphs called the *true distance heuristics* (TDHs). The lookup table of a TDH stores distances between selected pairs of vertices. The TDH uses these distances to obtain admissible heuristic estimates during the search. Chapter 4 develops a new TDH called the *portal heuristic* (PH). This heuristic exploits the fact that, sometimes, the input graph can be partitioned into non-intersecting regions that have few entry/exit points. A few popular game map topologies, such as mazes and ``rooms" maps possess this graph property. Unlike previous works that made a use of this property, our work puts a special emphasis on controlling the amount of memory used by the heuristic. The thesis presents experimental studies using grid-based instrumented maps, real game maps and non-grid graphs that highlight both the strengths of PH and its limitations. Based on these results, we provide guidelines of when PH should or should not be used.

In Chapter 5, we exploit the fact that some memory-based heuristics are flexible in that they allow compression with customizable ratio of the information stored in memory. Although the resulting heuristic may be *somewhat* less accurate, it may occupy *much less* memory. Thus, given a fixed amount of memory, a compressed heuristic might be more accurate than its uncompressed counterpart. An important direction of research is optimizing the compression ratio of such memory-based heuristics. Chapter 5 develops a method for compressing a simple and effective TDH called the *differential heuristic* (DH). The resulting *compressed differential heuristic* (CDH) has a number of tunable parameters, which provide a fruitful ground for research. Experimental results on three real-world domains and three synthetically generated domains all suggest that, given a fixed amount of memory, CDH significantly outperforms the regular DH. Analytical explanations are given to clarify the important trade-offs involved in the parameters of CDH .

Parts of this thesis have been published in [Goldenberg et al., 2013; 2012; Felner et al. 2012; Goldenberg et al. 2011; 2010]. Chapter 2 constitutes a journal paper currently under review. Chapter 5 constitutes a journal paper in preparation. A per-chapter listing of publications is given at the end of Chapter 1.

# Abstract

**Journeys to the Back Yard; Socio-Political Documentary Literature in Israel (1982-2007)**

Submitted by Meira Turetzky

Advisor: Professor Yigal Schwartz

The subject matter of this dissertation is socio-political documentary books that were written in Israel between the years 1982-2007. These books have been hardly researched, mainly since most researchers are interested in the traditional venues of literature – poetry and prose – and they usually do not consider socio-political documentary books as proper literature. In addition, since the documentary books discussed in this dissertation belong to different genres or sub-genres, and sometimes even to different disciplines (literature, journalism, ethnography, etc.), researchers have not recognized the intense relationships between them, their common characteristics, and the connection between these books and the complex socio-political reality that they represent. This research reveals that when these documentary books are examined as a group, a distinct narrative channel emerges.

The main purpose of the preface is to describe the main internal and external elements that afforded the emergence of this narrative channel and contributed to its formation. After the political upheaval in Israel in 1977 and as a result of the war in Lebanon and the Occupation of the West Bank and Gaza, a split occurred between "left" and "right", Ashkenazi Jews (the establishment) and Sephardi Jews, the "elite" and the "mob". Writers and other intellectuals started to realize that they did not actually know vast segments of the society of which they are a part, and their feelings of general estrangement grew stronger. During those years, mainly due to the Lebanon War (but also prior), writers and intellectuals deliberated the "right" way to respond to reality and how they could bring change about. The connection between literature and politics was repeatedly and explicitly discussed in various public forums. The feeling that fictional literature was not sufficient for expressing the difficult reality at the time was articulated in several ways. Most writers chose the conventional ways of responding: they published novels, protest poems, essays, articles or personal columns. But some of them chose to confront the situation, especially the feeling of alienation that arose in them, by going to the field. One of the channels that the Hebrew literature chose in order to express the atmosphere that developed in those years was socio-political documentary books: writers, editors, journalists and ethnographers embarked

upon journeys into their close and immediate surroundings and expressed their impressions in the books they had written.

* * *

I have found out that the standard tools used for analyzing fictional literary texts are not sufficient for analyzing documentary books because they do not take into account the genre's main characteristic. The common characteristic to all documentary books is that they are based upon a real meeting between the documenter and the documented. When I examined the relationship between meetings and their representation in different documentary books, I found that basic elements of those meetings are often excluded from the text, or that their representations are partial or distorted. Contrary to our expectations as readers of documentary books, the text does not always enable us to imagine the real meeting in all its details. Moreover, sometimes the meeting we imagine is very different from that which a fly on the wall would have experienced. In the first chapter, I offer several tools that can assist the researcher of documentary books in a systematical examination of different aspects of the affinity between the meetings and their representations, and in understanding their meaning.

* * *

From the abundance of books belonging to this documentary narrative channel, I chose to examine three books in depth. In the second, third and fourth chapters I analyze *In the Land of Israel*, by Amos Oz, *The Yellow Wind*, by David Grossman, *In Foreign Parts*, by Ilana Hammerman. In the analysis I use the toolbox presented in Chapter 1, in addition to the standard literary tools.

* * *

Fiction clearly gets preference among literary researchers. However my work proves that literary research can benefit if it takes non-fiction texts as its proper and worthy subject matter. In the epilogue I show that when the priority given to fiction is neutralized, new and interesting research venues open up, and I provide three examples for such future venues that were inspired by this dissertation.

**תקציר**

**מסעות אל החצר האחורית; ספרות תעודה חברתית-פוליטית, 1982-2007**

שם המגיש: מאירה טורצקי

שם המנחה: פרופסור יגאל שוורץ

המחקר עוסק בספרי תעודה חברתיים-פוליטיים שנכתבו בארץ משנות השמונים של המאה העשרים עד העשור הראשון של המאה העשרים ואחת. ספרים אלו כמעט לא נחקרו, בעיקר משום שחוקרים רבים נוטים לתת מעמד מועדף לערוציה המסורתיים של הספרות היפה – השירה והפרוזה – ובדרך כלל אינם רואים בספרי תעודה ספרות יפה. לא זו אף זו. כיוון שספרי התעודה הנדונים במחקר זה משתייכים לז׳אנרים או תת-ז׳אנרים שונים, ולעתים אף לדיסציפלינות שונות (ספרות, עיתונות, אתנוגרפיה ועוד), לא עמדו החוקרים על הקשרים ההדוקים ביניהם, על המאפיינים המשותפים להם ועל הזיקה ביניהם ובין ההוויה החברתית-הפוליטית המורכבת שהם מבטאים. מן המחקר עולה שכאשר בוחנים את ספרי התעודה הללו יחד מסתמן ערוץ נרטיבי מובחן.

עיקר עניינו של המבוא הוא הגורמים החוץ-ספרותיים והפנים-ספרותיים שאִפשרו את צמיחתו של ערוץ זה ותרמו לעיצובו. לאחר המהפך הפוליטי של 1977, ובעקבות מלחמת לבנון והתמשכות הכיבוש, נִבעה סדק בין השמאל לימין, בין אשכנזים (הממסד) למזרחים, בין ״אליטה״ ל״אספסוף״. סופרים ואנשי רוח החלו מבינים שאין הם מכירים שדרות רחבות של החברה שהם חיים בה והרגשת הניכור רק הלכה והתעצמה. בשנים ההן, בעיקר בגלל מלחמת לבנון (אבל גם לפניה), התלבטו סופרים ואנשי רוח בשאלה מהי דרך התגובה ה״נכונה״ למציאות וכיצד יוכלו להביא לידי שינוי. סוגיית הקשר שבין ספרות לפוליטיקה אף חזרה ונדונה במפורש מעל במות שונות. ההרגשה שלא די בספרות הבדיונית לתת ביטוי למציאות הקשה זכתה לניסוחים שונים. רוב המחברים אמנם בחרו בדרכים סלולות – רומן, שיר מחאה, מסה, רשימה או טור אישי – אבל מקצתם בחרו להתמודד עם המצב, ובעיקר עם תחושת הניכור והזרות שהתעוררה בהם, על ידי יציאה אל השטח. אחד הערוצים שבחרה לה הספרות העברית לבטא את הלך הרוח שהלך והשתרר בשנים ההן היה ספרי תעודה חברתיים פוליטיים: סופרים, עורכים, עיתונאים ואתנוגרפים יצאו למסעות בסביבתם הקרובה וביטאו את רשמיהם בספרים.

* * *

נמצא שהכלים המשמשים אותנו לניתוח טקסטים ספרותיים בדיוניים אינם מספיקים לניתוחם של ספרי תעודה, כיוון שאין הם נותנים את הדעת על התכונה המהותית ביותר שלהם. התכונה היחידה המשותפת לכל ספרי התעודה היא שהם מבוססים על מפגש ממשי בין המתעד ובין מושא תיעודו. כשבחנתי את הזיקה בין המפגש לייצוגו בספרי תעודה שונים התברר לי שיסודות של המפגש מודרים לעתים מן הטקסט או זוכים לייצוג חלקי או מעוּות. בניגוד לציפיותינו כקוראים של ספרי תעודה, הטקסט לא תמיד מאפשר לנו לדמות את המפגש הממשי על כל פרטיו. יתר על כן, לעתים המפגש שאנחנו מדמים בעיני רוחנו שונה מאוד ממה שהיה רואה הזבוב שעל הקיר.

בפרק הראשון אני מציעה אפוא כמה כלים שיש בהם כדי לסייע לחוקר של ספרי תעודה לבחון בשיטתיות היבטים שונים של הזיקה בין המפגש לייצוגו ולעמוד על משמעותה.

* * *

מתוך שפע הספרים הנמנים עם הערוץ הנרטיבי הנדון במחקר, ומתוארים במבוא, בחרתי לדון בשלושה ספרים בהרחבה. בפרק השני, השלישי והרביעי אני מנתחת אפוא ניתוח מדוקדק את "פה ושם בארץ ישראל" מאת עמוס עוז, "הזמן הצהוב" מאת דויד גרוסמן ו"במחוזות זרים" מאת אילנה המרמן. הניתוח מתבסס הן על "ארגז הכלים" שגובש בפרק הראשון הן על הכלים הרגילים הנהוגים בחקר הספרות היפה.

* * *

הספרות הבדיונית זוכה בבירור למעמד מועדף בקרב חוקרי הספרות. ואולם מחקר זה מוכיח שחקר הספרות יכול לצאת נשכר אם יראה גם בטקסטים לא-בדיוניים מושא מחקר ראוי. באחרית הדבר אני מראה שאם נצליח לנטרל את העדפתנו לספרות הבדיונית ייפתחו לפנינו אפיקי מחקר חדשים ומעניינים, ומציעה כדוגמה שלושה כיוונים למחקרים עתידיים שנולדו בהשראת מחקר זה.

תקציר של מחקר

לשם מילוי חלקי של הדרישות לקבלת תואר "דוקטור לפילוסופיה"

# אלגוריתמים אלגבריים להפצת מידע

מאת


## מיכאל בורוכוביץ'

מנחים

ד"ר חן אבין, פרופ' צבי לוטקר



הוגש לסינאט אוניברסיטת בן גוריון בנגב, באר שבע, 2013



אנו לומדים בעיות של הפצת מידע ברשתות תקשורת בעזרת שיטות ואלגוריתמים אלגבריים. ראשית, אנו מנתחים זמני עצירה של אלגוריתמי הפצה אקראיים אחידים (uniform gossip algorithms), כאשר ב"אחידים" הכוונה ששותף לתקשורת תמיד נבחר באופן אקראי ואחיד. עקרון אלגוריתם ההפצה אקראית בכך, שבכל יחידת הזמן, קדקוד אקראי בוחר שכן אקראי ומתקשר איתו. הפצה אקראית מתחלקת לשלוש שיטות שאת כולן אנו חוקרים: "דחיפה" (PUSH) – הודעה אחת נשלחת מקדקוד לשכן שנבחר על ידו, "משיכה" (PULL) – הודעה נשלחת משכן הנבחר אל הקדקוד, "החלפה" (EXCHANGE) – הקדקוד והשכן מחליפים הודעות. אנו מסתכלים על אלגוריתמי הפצה אקראיים אשר מעליהם פועל פרוטוקול של "קידוד רשתי ליניארי אקראי" (random linear network coding). שיטת הפצה כזאת נקראת "הפצה אקראית אלגברית" (algebraic gossip). ידוע כי זמן עצירה של "הפצה אקראית אלגברית" הוא ליניארי עבור הפצה "מכולם לכולם" עבור גרף מלא, אך השאלה של מציאת חסמים (עליון ותחתון) הדוקים עבור כל גרף, נשארה פתוחה על למחקר שלנו. אנו עושים צעד גדול בפתרון הבעיה ומוכחים שעבור כל גרף בעל $n$ קדקדים, "הפצה אקראית אלגברית" מסתיימת ב- $O(\Delta n)$ שלבים, כאשר $\Delta$ זו הדרגה המקסימאלית של הגרף. מכאן, מקבלים חסם הדוק של $\Theta(n)$ עבור גרפים בעלי דרגה חסומה, וחסם של- $O(n^2)$ עבור גרף כלשהו. אנו מראים שהחסם האחרון הדוק, ע"י הצגת דוגמה של גרף שעבורו זמן עצירה הוא $\Omega(n^2)$. כדי לנתח זמן עצירה של "קידוד רשתי", השתמשנו בשיטה חדשה שמתבססת על משפט ג'קסון מתורת התורים. השיטה זו עשויה להיות שימושית למחקר עתידי.

שנית, אנו מרחיבים את המחקר שלנו על הפצה אקראית. הפעם, אנו משתמשים ב"הפצה אקראית אלגברית" כדי להפיץ $k$ הודעות שונות לכל ה- $n$ קדקדים בגרף (בעיית ההפצה "מרבים לכולם"). עבור כל גרף, הוכחנו חסם עליון חדש עבור "הפצה אקראית אלגברית" אחידה: $O\left(\left(l+\log n+D\right)\Delta\right)$ שלבים בהסתברות גבוהה, כאשר $D$ ו- $\Delta$ הם הקוטר והדרגה המקסימאלית של הגרף, בהתאמה. עבור טופולוגיות רבות ועבור בחירות רבות של $k$, החסם משפר את התוצאות הקודמות, ובפרט, עבור גרפים בעלי דרגה חסומה מקבלים ש"הפצה אחידה" היא אופטימאלית וזמן ריצה שלה הוא $O\left(k+D\right)$. כדי "לחסל" את ה- $\Delta$ מתוך החסם העליון, אנו מציעים פרוטוקול הפצה "לא אחיד", TAG (Tree Based Algebraic Gossip), שמבוסס על הפצה אקראית אלגברית ביחד עם פרוטוקול כלשהו של עץ פורס, $S$. זמן עצירה של TAG הוא: $O\left(k+\log n+d\left(S\right)+t\left(S\right)\right)$, כאשר $t\left(S\right)$ זהו זמן עצירה של פרוטוקול עץ פורס, ו- $d\left(S\right)$ זהו הקוטר של העץ הפורס שנבנה ע"י $S$. אנו מתארים מקרה כללי שבו החסם נותן פרוטוקול הפצה אופטימאלי. עבור $k=\Omega\left(n\right)$, בעזרת פרוטוקול broadcast פשוט שבונה עץ פורס בזמן ליניארי, אנו מראים ש- TAG מסיים לאחר $\Theta\left(n\right)$ שלבים בכל גרף.

לבסוף, אנו פונים אל בעיה מעניינת אחרת. התסריט של הבעיה הוא – רשת אלחוטית עם $n$ מקלטים ו- $m$ ($m\geq n$) משדרים המשובצים ב- $R^d$. לכל מקלט יש מספר מסוים של משדרים ייעודיים שיכולים לשדר אליו (ורק אליו) באופן סינכרוני. כל המשדרים משדרים באותו הזמן ובאותו התדר ולכן גורמים להפרעות (אינטרפרנציה) למקלטים אחרים. לכן, קליטה ופענוח של ההודעה במקלט $r_i$ תלוי בעוצמת שידור של המשדרים הייעודיים שלו (האות הרצוי) וגם בעוצמות שידור של כל השאר המשדרים ברשת (הפרעות). אנו מניחים מודל SINR עבור ערוץ תקשורת, כלומר, אם עוצמת האות במקלט חלקי סה"כ ההפרעות מכל השידורים האחרים, גדולה מ"סף הקליטה" $\beta$, המקלט מפענח את ההודעה בהצלחה, אחרת הוא לא מסוגל לפענח. השאלה של בקרת עוצמה היא מציאת השמת עוצמות אופטימאלית עבור כל המשדרים, כך שה- $\beta$ תהיה גדולה ככל האפשר כדי להקל ולהוזיל את תהליך הפענוח. אנו מראים שקיימת השמת עוצמות שבה, עבור כל מקלט, רק משדר אחד משדר (אנו קוראים לפתרון כזה $0^*$), ונותנים אלגוריתם פולינומיאלי אשר משתמש בכלים אלגבריים לא טריביאליים ים, שמוצא את הפתרון.

# Abstract of the Thesis

# Algebraic Algorithms for Information Spreading

By: **Michael Borokhovich**

Advisors: **Dr. Chen Avin, Prof. Zvi Lotker**

September 30, 2013

We study problems of information spreading in communication networks using algebraic methods and algorithms. First, we study the stopping times of *uniform* gossip algorithms for network coding, where *uniform* means that a communication partner is always chosen uniformly at random. We analyze algebraic gossip (i.e., random linear network coding) and consider three gossip algorithms for all-to-all information spreading: `PULL`, `PUSH`, and `EXCHANGE`. The stopping time of algebraic gossip for all-to-all dissemination is known to be linear for the complete graph, but the question of determining a tight upper bound or lower bounds for general graphs remained open prior to our work. We take a major step in solving this question, and prove that algebraic gossip on any graph of size $n$ is $O(\Delta n)$ where $\Delta$ is the maximum degree of the graph. This leads to a tight bound of $\Theta(n)$ for bounded degree graphs and an upper bound of $O(n^2)$ for general graphs. We show that the latter bound is tight by providing an example of a graph with a stopping time of $\Omega(n^2)$. Our proofs use a novel method that relies on Jackson's queuing theorem to analyze the stopping time of network coding; this technique is likely to become useful for future research.

Then, we extend our study of gossip-based information spreading. We use algebraic gossip to disseminate $k$ distinct messages to all $n$ nodes in a network ($k$-dissemination problem). For arbitrary networks we provide a new upper bound for

uniform algebraic gossip of $O((k + \log n + D)\Delta)$ rounds with high probability, where $D$ and $\Delta$ are the diameter and the maximum degree in the network, respectively. For many topologies and selections of $k$ this bound improves previous results, in particular, for graphs with a constant maximum degree it implies that uniform gossip is *order optimal* and the stopping time is $\Theta(k + D)$. To eliminate the factor of $\Delta$ from the upper bound we propose a non-uniform gossip protocol, TAG, which is based on algebraic gossip and an arbitrary spanning tree protocol $\mathcal{S}$. The stopping time of TAG is $O(k + \log n + d(\mathcal{S}) + t(\mathcal{S}))$, where $t(\mathcal{S})$ is the stopping time of the spanning tree protocol, and $d(\mathcal{S})$ is the diameter of the spanning tree. We provide a general case in which this bound leads to an order optimal protocol. For $k = \Omega(n)$, using a simple gossip broadcast protocol that creates a spanning tree in at most linear time, we show that TAG finishes after $\Theta(n)$ rounds for any graph.

Finally, we turn to another interesting problem. Consider $n$ receivers and $m$ ($m \geq n$) transmitters embedded in $\mathbb{R}^d$. Each receiver has a certain number of dedicated transmitters that can transmit to it (and only to it) synchronously. All transmitters are set to transmit at the same time with the same frequency, thus causing interference to the other receivers. Therefore, receiving and decoding a message at receiver $r_i$ depends on the transmitting power of its dedicated transmitters (the desired signal) as well as the power of the rest of the transmitters (the interference). We assume the SINR model for communication channel, i.e., if the signal strength received by a device divided by the interfering strength of other simultaneous transmissions is above some *reception threshold* $\beta$, then the receiver successfully receives the message, otherwise it does not. The question of power control is then to find an optimal power assignment for the transmitters, so as to make $\beta$ as high as possible and ease the decoding process. We show that there exists an optimal power allocation in which for every receiver only one dedicated transmitter transmits (so-called $\mathbf{0^*}$ solution), and give a polynomial time algorithm that uses nontrivial algebraic tools for finding it.

Thesis title: **Shock wave interaction with aqueous particulate foams**

Submitted by: **Michael Liverts**

Name of Advisor: **Prof. G. Ben-Dor**

Although blast-wave mitigation in aqueous foams is well documented, both theoretical and experimental investigations of shock–foam interaction still pose challenging problems. Interactions of shock waves with foam barriers have been studied mostly for two limiting cases: in the near field of the blast source or in the far field. Close to the explosive charge, peak overpressures are so high that the foam is shattered into extremely fine droplets immediately behind the leading shock wave, where heat and momentum are transferred rapidly. In the far field, the leading shock wave is weak, and while the foam remains generally intact, the penetrating shock wave loses energy by scattering numerous interfaces and through viscous dissipation of the liquid flowing through the Plateau borders and films. Since these two mechanisms are a direct consequence of the bubble pulsation, it is advantageous to design protective barriers made of wet aqueous foams that are composed of fine bubbles with a large total surface area, which maximizes energy dissipation. In general, wet foams drain quickly, resulting in a dry top and a wet bottom region. The changing liquid distribution process affects the way the shock wave interacts with the foam and poses a significant threat to objects protected beneath the protective foam layer. The transient features of the foam need to be considered in modern experimental and simulation attempts. To improve existing understanding of sound–blast–shock wave interaction with wet aqueous particulate foams, this study mainly focused on two lacking ingredients: the transient behavior of the decaying foam and efforts to enhance its stability and capacity to mitigate shock waves. We studied the two general objectives separately and then examined the relationships between them.

As a first step, detailed investigations of the mechanical properties of aging foams were performed. These included studies of foam stability dependence on bubble growth, spatial and temporal distribution of the liquid content, and time rate of the drainage. To enhance foam stability and reduce variations in liquid content, we created foams with different concentrations of micron-sized particles of coal fly ash. These foams drained and coarsened relatively slowly and, consequently, improved the blast mitigation. To control the responsible mechanisms of

particulates occurring in foam, we developed a special treatment procedure for changing the hydrophobic properties of the particle surface. This procedure allowed control of the fractions of particles that cover ("armor") foam bubbles and those that flow with the foaming liquid during the drainage, thus, increasing fluid viscosity. Both mechanisms retarded the foam's decay and enhanced its stability. As a next step, we applied and modified an available coupled theory of aqueous foam drainage and coarsening to predict the experimental findings obtained in particulate foams. Our results indicate that modification of the permeability exponent and pre-factor yielded good agreement between the measurements and the predictions. However, unusually high quantities of the fitted parameters were observed whose possible origins are discussed.

As a next step, we approached the dynamic analysis of foam interaction with shock waves. The numerous mechanisms in this interaction complicate the analysis of the occurring processes and ensure that new factors involved in the studied problem must be tested one by one, after the result of the previous step is well understood. To follow this strategy, we focused first on low intensity regimes, namely sound waves. Two methods of measuring sound wave propagation in aqueous foam were applied and the effect of coal ash powder on the sound attenuation was measured. Besides serving as effective stabilizers, the particulates also enhanced the capacity of particulate foams in sound mitigation. Further, we looked at the relation between the stability of particulate foams and the possible enhancement of the shock mitigation performance in detail. We studied the mitigation of shock waves as a function of the initial impact intensity and the pressure profile, the barrier geometry, the foam structure, the density and the length of the barrier, and concentration of the particulates. We discuss the merits and restrictions of shock tube experimental procedure and the important details of the shock wave interaction with the side-on pressure transducer. Foam mitigation performance was briefly compared with mitigation abilities of granular filters. Finally, three available approaches to macro-mechanical modeling: the single-phase effective gas flow, the two-phase mixture, and the single bubble/shock wave interaction are used to describe the shock–foam interaction.

Keywords: Aqueous foam, Particulate foam, Sound wave, Blast wave, Shock wave, Mitigation

נושא העבודה: **אינטראקצית גלי הלם עם קצף נוזלי חלקיקי**

שם המגיש: **מיכאל ליברץ**

שם המנחה: **פרופ׳ גבי בן-דור**

למרות שהחלשת גל ההדף בקצף נוזלי מתועדת היטב בספרות, אינטראקצית הלם/קצף עדיין נשארה בעיה מאתגרת הן מהבחינה התיאורטית והן מהבחינה הניסיונית. אינטראקציות גלי הלם עם מכשולי קצף נחקרו בעיקר עבור שני מקרים גבוליים: בשדה הזרימה הקרוב למקור הפיצוץ ובשדה הזרימה הרחוק ממנו. בשדה הזרימה הקרוב למטען הנפץ שיא הלחץ של גל ההדף גבוה ולכן הקצף נשמד ומתפרק לטיפות קטנות מאוד מייד מאחורי גל ההלם הראשי. בשדה הזרימה הרחוק, גל ההלם חלש ותוך כדי מעברו בקצף אשר נשאר שלם, הוא מאבד אנרגיה על ידי פיזור ממשטחי הפנים של הבועות הרבות המרכיבות את הקצף וכן כתוצאה מחיכוך המתרחש בתעלות הקצף. מאחר ושני מנגנוני איבוד אנרגיה אלה נגזרים ישירות מפעימת הבועות, מתבקש לייצר מחסומי מגן מקצף נוזלי עם צפיפות נוזלית גבוהה אשר מורכב מבועות קטנות עם שטח פנים כולל גדול, אשר יביא להגדלת איבודי האנרגיה. באופן כללי, קצף רטוב מתנקז מהר, וכתוצאה מכך, עם חלוף הזמן, שכבותיו העליונות מתייבשות ושכבותיו התחתונות נהיות צפופות יותר. תהליך שינוי צפיפות הנוזל משפיע על אינטרקצית גל ההלם עם הקצף ומהווה סיכון משמעותי לאובייקטים המוגנים ע״י מכשול הקצף. תלות תכונות הקצף בזמן חייבת להילקח בחשבון במאמצים הניסויים והנומריים לחקר אינטראקציית ההלם/קצף. כדי לשפר את ההבנה הקיימת, המחקר הנוכחי התמקד בעיקר בחקירת שני מרכיבים חסרים אשר נחקרו לחוד ויחדיו:

- ההתנהגות בזמן של הקצף המתנקז
- שיפור יציבות הקצף ויכולתו של מכשול קצף להחליש גלי הלם.

כצעד ראשון, בוצעה חקירה מפורטת של התכונות המכניות של קצף. נחקרה תלות יציבות הקצף בגודל הבועות, ההתפלגות במרחב ובזמן של הצפיפות הנוזלית וקצב הניקוז. על מנת לשפר את יציבות הקצף ולהפחית שינויים בפילוג הנוזל, חלקיקי אפר פחם בריכוזים שונים הוספו לקצף. קצף זה התנקז לאט יחסית, וכתוצאה מכך תמך בהחלשה המשופרת של גלי הלם. כדי לשלוט על המנגנונים הקשורים לחלקיקים אשר מתרחשים בתוך הקצף פיתחנו שיטת טיפול מיוחדת אשר באמצעותה שונו התכונות ההידרופוביות של משטחי חלקיקים. הליך זה אפשר שליטה על כמות החלקיקים שעטפו את בועות הקצף וכן על כמות החלקיקים שזרמה יחד עם הנוזל במהלך ניקוזו וזאת על ידי הגברת צמיגות הנוזל. שני המנגנונים עכבו את הניקוז ושיפרו משמעותית את יציבות הקצף. לאחר מכן, יישמנו ושיפרנו תאוריה קיימת עבור ניקוז הקצף הנוזלי בכדי לחזות את תוצאות הניסויים שהושגו בקצף עם חלקיקים. נמצאה התאמה טובה בין פקטורי החדירות בניסוי ובחישוב, אך באופן בלתי רגיל נצפו ערכים גדולים במיוחד של פרמטרי ההתאמה. הסיבות האפשריות לכך נדונו בעבודה.

כצעד הבא, ניגשנו לניתוח דינמי של אינטראקצית גלי ההלם עם הקצף. ידוע כי, המנגנונים הרבים המופיעים באינטראקציה זו, מסבכים את הניתוח האיכותי של התהליכים המתרחשים. כתוצאה הגענו למסקנה כי יש לחקור את הנושא בשלבים, צעד אחר צעד, ולערב בבעיה הכללית כל גורם חדש אך ורק כאשר התוצאה של השלב הקודם מובנת היטב. התמקדנו תחילה במשטרים בעוצמות נמוכות, קרי גלי קול. שתי שיטות למדידת התפשטות גל קול בקצף נוזלי יושמו וההשפעה של חלקיקי אפר פחם על החלשת גלי הקול נמדדה. חוץ מלשמש כמייצבים יעילים, החלקיקים שיפרו את יכולת הקצף בהחלשת גלי הקול.

לאחר מכן חקרנו בפירוט את הקשר בין יציבות הקצף החלקיקי לבין השיפור האפשרי של יכולתו להחליש גלי הלם. חקרנו את אפקט ההחלשה של גלי ההלם כפונקציה של עוצמת הפגיעה הראשונית ופרופיל הלחץ, גיאומטרית המכשול, מבנה הקצף, הצפיפות ואורכו של המכשול וריכוז החלקיקים. דנו ביתרונות והמגבלות של המחקר הניסויי בנקבת ההלם ובפרטים החשובים של אינטרקצית גל ההלם עם מתמר הלחץ המותקן בדופן הצדדית של הנקבה. ביצועי קצף בהחלשת גלי הלם הושוו בקצרה ליכולות ההחלשה של חומרים גרגריים. לבסוף בכדי לתאר אינטרקצית הלם/קצף השתמשנו ושיפרנו שלושה מודלים אנליטיים קיימים: מודל גז אפקטיבי חד-פאזי, מודל תערובת גז/טיפות דו פאזי, ומודל אינטראקציית ההלם עם בועה בודדה.

מילות מפתח: קצף נוזלי, קצף חלקיקי, גל קול, גל הלם, גל הדף, החלשה

Work Title: Social Network Data Analytics using Machine Learning and Graph Theory Algorithms

Written by Michael Fire

Advisor: Prof. Yuval Elovici

Social networks have been studied fairly extensively over the last two decades in the general context of analyzing interactions among people and determining the important structural patterns in such interactions. In recent years, with the growth of the internet, smartphones, and online social network usage, the social sciences have undergone a digital revolution, heralded by the emerging new field of Computational Social Science. In this emerging field, we use technology in order to store unprecedented quantities of data collected from individuals, groups, and even entire communities. We combine this data with algorithms, techniques, and tools from the fields of Computer Science, Mathematics, Economics, and Physics in order to investigate the topological structure and behaviors of individuals, groups, and communities. Through these methods, we can identify interesting communication and behavioral patterns as well as predict future interactions among members of a network.

In this dissertation, we present our studies from recent years in which we primarily used state-of-the-art machine learning (ML) algorithms combined with graph theory algorithms to predict the behaviors of individuals and groups in various types of social networks. In most of our studies, we solved various problems by using the following method: First, we collected data from the relevant social network sources using a range of techniques, such as web-crawler. Next, we used the collected data to create labeled training datasets, in accordance with the problem we intended to solve. For every instance in our datasets, we extracted pertinent features, mainly by using different graph theory algorithms, such as PageRank. We then used our training dataset with the extracted features to create various ML classifiers. Lastly, we used assorted techniques and various measures to evaluate our classifiers' performances.

By using the method described above, and by combining interdisciplinary ML and graph theory algorithms, we succeeded in developing algorithms which are able to (a) predict hidden links between members of different social networks;
(b) reconstruct the informal social networks of different organizations and pinpoint leadership roles inside each organization; (c) identify fake profiles in various online social networks, which can be used by cyber-criminals and online predators to identify their next victim; (d) predict people's individual traits such as age, origin, and ethnicity based on data collected from their mobile phones;
(e) identify anomalous events, such as terror attacks, by analyzing the social network created by billions of mobile phone records;
(f) predict students' final course exam grades based on properties extracted from their course social network; and even (g) improve road safety by analyzing data collected from geosocial networks. These algorithms and their results demonstrate that these interdisciplinary algorithms can work in synergy and effectively overcome difficult challenges.

This dissertation presents our four most significant and extensive studies on online social networks, where each study is presented in a separate chapter. In the first study, we present our methods on how to predict links among social networks members. In this research, we propose a set of simple, easy-to-compute structural features that can be analyzed to identify missing links. We show that by using simple structural features, a ML classifier can successfully identify missing links, even when applied to the predicament of classifying links between individuals with at least one common friend. We also present a method for calculating the amount of data needed in order to build more accurate
classifiers. The new *Friends-measure* and *Same-community* features we developed are shown to be good predictors for missing links. An evaluation experiment was performed on ten large social

networks datasets: Academia.edu, DBLP, Facebook, Flickr, Flixster, Google+, Gowalla, TheMarker, Twitter, and YouTube. Our methods provide social network site operators with the capability of helping users find known, offline contacts and to discover new friends online. These techniques may also be used for exposing hidden links in online social networks.

In the second study, we present algorithms for mining organizational data from online social networks by collecting data which the organization's employees have exposed in these type of networks. We use these algorithms to analyze several commercial organizations by mining employees' data from Facebook, LinkedIn, and other publicly available sources. Using our dedicated crawling algorithms, we extract a network of informal social relationships among employees of a given target organization. Our results show that, using centrality analysis and ML algorithms applied on the structure of the informal relationships network, it is possible to identify leadership roles within the organization. It is also possible to gain valuable non-trivial insights on the organizational structure by clustering this network and gathering publicly available information on the employees within each cluster.

Our third study shows algorithms which can assist online social network administrators identify fake and malicious profiles based solely on the social networks' own topological features. We evaluated our algorithms on Academia.edu, Anybeat, and Google+ social networks, and these algorithms were found to be effective in detecting various types of malicious profiles, such as spammers and socialbots.

Lastly, in our fourth study, we present methods that can help social network users recognize fake profiles among their friends, along with techniques to improve users' security and privacy. Namely, in this study we present the Social Privacy Protector (SPP) software for Facebook. This software contains three protection layers, which improve user privacy. The software first identifies a user's friends who might pose a threat and then restricts the access these friends have to the user's personal information. The second layer is an expansion of Facebook's basic privacy settings based on different types of usage profiles.
The third layer alerts users about the number of installed applications on their profile; such applications may have access to their private information. An initial version of the SPP software received high media coverage, and
more than 3,000 users from more than twenty countries have installed the software, out of which 527 have used the software to restrict more than 9,000 friends. In addition, we estimate that more than a hundred users accepted the software's recommendations and removed at least 1,792 applications from their profiles. By analyzing the unique dataset obtained by the software in combination with ML and graph theory algorithms, we developed classifiers which are able to predict which profiles have high probabilities of being fake. Moreover, in this study, we give statistics on users' privacy settings and also statistics on the number of applications installed on Facebook profiles. These statistics alarmingly demonstrate how exposed Facebook users' information is to both fake profile attacks and third-party applications.

Additionally, this dissertation contains appendices in which the interested reader can learn more about our research and results. There are three separate appendix, in which we present seventeen of our latest studies. In these studies, we not only examined online social networks, but also analyzed mobile phone social networks and real world social networks.

All the algorithms and results presented throughout this dissertation demonstrate that using ML algorithms combined with graph theory algorithms can assist in developing algorithms with real-life implications, from predicting individual's and group's future behaviors to predicting students' final exam scores. We hope that future study of these methods will help advance the field of Computational Social Science.

נושא העבודה: ניתוח מידע ברשתות חברתיות על ידי שילוב אלגוריתמים מתורת הגרפים ואלגוריתמי למידת מכונה

שם המגיש: מיכאל פייר

שם המנחה: פרופ' יובל אלוביץ

תחום הרשתות החברתיות נחקר לעומקו במשך שני העשורים האחרונים, כאשר חוקרים שמו את רב הדגש על ניתוח קשרים בין אנשים ואיתור תבניות מעניינות של תקשורת. בשנים האחרונות, עם התקדמות הטכנולוגיה וצמיחת תחומי האינטרנט בפרט, הטלפונים החכמים ואתרי הרשתות החברתיות, צמח תחום מחקר חדש המשלב בין חישוביות למדעי החברה. הסינרגיה בין התחומים הללו מאפשרת לאגור מידע בעומק ובהיקף חסרי תקדים על אינדיבידואלים, קבוצות ואף קהילות שלמות. בתחום מחקר זה, המכונה בשם Computational Social Science, מתקיים שילוב של טכניקות, אלגוריתמים וכלים מתחומים מגוונים; מדעי המחשב, מתמטיקה, כלכלה ופיזיקה ,שבאמצעותם נחקרת התנהגותם של אנשים וקבוצות ברשתות חברתיות. מטרת מחקרים אלו היא, לאתר תבניות מעניינות של תקשורת ובנוסף, ניבוי התנהגויות ואינטראקציות עתידיות של אנשים, כאינדיבידואלים או כקבוצה.

בעבודה זו אנו מציגים את עיקר מחקרינו מהשנים האחרונות. במחקרינו השתמשנו בסינרגיה הנוצרת על ידי שילוב של אלגוריתמים מודרניים של למידת מכונה ואלגוריתמים מתורת הגרפים, על מנת לחזות התנהגות של אינדיבידואלים או קבוצות ברשתות חברתיות מסוגים שונים. ברובו המוחלט של מחקרנו פתרנו בעיות שונות על ידי שימוש בטכניקה שלהלן: ראשית, אספנו מידע מרשתות חברתיות שונות על ידי שימוש בטכניקות מגוונות, כגון איסוף נתונים מרשתות חברתיות מקוונות באמצעות Web-Crawler. לאחר מכן, השתמשנו במידע שאספנו, שאיתו יצרנו סט אימון מתויג שנבנה במיוחד עבור הבעיה אותה רצינו לפתור. לאחר מכן, חילצנו תכונות שונות בעיקר על ידי שימוש באלגוריתמיים מתורת הגרפים, כגון PageRank עבור כל דגימה בסט האימון שיצרנו. מיד לאחר מכן השתמשנו בסט הנתונים עם התכונות שחולצו על מנת לבנות מסווגים שונים באמצעות טכניקות של למידת מכונה. לבסוף, השתמשנו בטכניקות שונות על מנת להעריך את ביצועי המסווגים שלנו.

באמצעות שימוש בטכניקה המתוארת לעיל הצלחנו לפתח אלגוריתמים שמסוגלים:

1. לחזות קשרים סמויים בין משתמשים ברשתות חברתיות מקוונות.
2. לשחזר את הרשת החברתית של ארגונים ותאגידים בסדרי גודל שונים ולהצביע על אנשים בגופים אלו המחזיקים בתפקידי ניהול.
3. לזהות פרופילים פיקטיביים ברשתות חברתיות העשויים לשמש פושעים ופדופילים במטרה למצוא את הקורבן הבא שלהם.
4. לחזות תכונות של אנשים, כגון גיל, ארץ מקור ומוצא אתני, בהתבסס על מידע שנאסף מהטלפון הנייד שברשותם.
5. לזהות אירועים אנומליים, כגון התקפות טרור, על ידי ניתוח רשתות חברתיות שנוצרו מניתוח של מיליארדי רשומות של שיחות בין מכשירים סלולריים.
6. לחזות את הציון הסופי של סטודנטים בקורס בהתבסס על תכונות שנאספו מהרשת החברתית שלהם.
7. לשפר את הבטיחות בדרכים על ידי איסוף מידע מרשתות חברתיות מבוססות מיקום.

האלגוריתמים הללו ותוצאותיהם מדגימים ששימוש בשיטות הבינתחומיות שפתחנו, מאפשר פתרון של בעיות קשות ומגוונות מתחומים שונים.

בתזה זו, אנו מציגים ארבעה ממחקרינו המשמעותיים והמעמיקים העוסקים ברשתות חברתיות מקוונות, כאשר כל מחקר מתואר בפרק נפרד. אנו פותחים את עבודה זו עם מחקרנו על ניבוי קשרים בין משתמשים ברשתות חברתיות. במחקר זה אנו מציעים סט של תכונות פשוטות לחישוב, המבוססות על המבנה הטופולוגי של הרשת. תכונות אלה מאפשרות חיזוי קשרים חסרים ומוסתרים בין משתמשי הרשת. אנו מראים שבאמצעות שימוש בתכונות פשוטות אלו, שמבוססות על אלגוריתמים מתורת הגרפים בשילוב עם טכניקות של למידת מכונה, ניתן לבנות מסווג המזהה בצורה טובה קשרים חסרים ברשת החברתית. במחקר זה אף הוכחנו שהמסווג לזיהוי קשרים שיצרנו עובד בצורה טובה גם במקרים קשים יותר לניבוי, כאשר בין המשתמשים יש לפחות חבר אחד משותף.

בנוסף על כך, במחקר זה אנו מחשבים את כמות המידע הנחוץ לבניית מסווג שיעבוד בצורה מיטבית. יתר על כן, במחקר זה מוצגות שתי תכונות טופולוגיות חדשות של קשרים: תכונת ה- Friends measure ותכונת Same-community, המאפשרות ניבוי טוב של קשרים חסרים. על מנת לבדוק את טיבם של המסווגים לזיהוי קשרים חסרים שפתחנו, הערכנו את המסווגים על עשר רשתות חברתיות המכילות מאפיינים טופולוגיים שונים, בין רשתות אלו ניתן לכלול את: פייסבוק (Facebook), גוגל+ (Google+), טוויטר (Twitter), פליקר (Flickr), יוטיוב (YouTube), פליקסטר (Flixster), גוואלה (Gowalla), DBLP, Academia.edu ואף רשת קפה דה-מרקר הישראלית. האלגוריתמים שפיתחנו, המוצגים בחלק זה, עשויים לעזור למנהלי רשתות חברתיות לסייע למשתמשי הרשת לאתר את חבריהם. בנוסף, האלגוריתמים הנ"ל יכולים לסייע לחשוף קשרים מוסתרים בין משתמשים ברשתות חברתיות.

במחקרנו השני, אנו מציגים אלגוריתמים לכריית מידע עבור ארגונים באמצעות ניתוח מידע שפורסם על ידי עובדי הארגון ברשתות חברתיות מקוונות, כגון פייסבוק ולינקדאין (LinkedIn). באמצעות האלגוריתמים שפתחנו עבור מחקר זה, אנו משחזרים את הרשת החברתית של הקשרים הבלתי פורמליים של עובדי הארגון אותו אנו רוצים לנתח. לאחר מכן, אנו מראים שבאמצעות שימוש באלגוריתמים מתורת הגרפים למדידת המרכזיות של העובד ברשת של הארגון, בשילוב עם שימוש באלגוריתמים ללמידת מכונה, ניתן לבנות מסווג המאתר עובדים בארגון אשר בהסתברות גבוהה הם בעלי תפקידים ניהוליים בארגון. בנוסף, אנו מראים ששימוש באלגוריתמים לזיהוי קהילות בגרף המשוחזר של הארגון, מאפשר לגלות פרטים מעניינים ואף סודיים על הארגון, כגון חלוקת הארגון למחלקות השונות וגילוי פריסה גיאוגרפית של הארגון.

במחקרנו השלישי, אנו מציגים אלגוריתמים שיכולים לסייע למנהלי רשתות חברתיות לאתר פרופילים פיקטיביים זדוניים ברשת החברתית אותה הם מנהלים. האלגוריתמים שפיתחנו משתמשים רק בניתוח התכונות הטופולוגיות של הרשת על מנת לאתר הפרופילים הללו. את ביצועי האלגוריתמים הנ"ל הערכנו על שלוש רשתות חברתיות מקוונות: Academia.edu, Anybeat וגוגל+. כאשר בכל שלושת הרשתות הנ"ל האלגוריתמים שכתבנו סייעו לאתר פרופילים פיקטיביים זדוניים של שולחי הודעות ספאם ושל פרופילים פיקטיביים מונחי מחשב (socialbots).

במחקרנו הרביעי והאחרון, הצגנו שיטות שיכולות לסייע למשתמשי רשתות חברתיות לזהות מי מבין חבריהם ברשת הוא למעשה ישות פיקטיבית ובאמצעות כך לשפר את הביטחון והפרטיות של המשתמשים ברשת. תהליך הזיהוי של הישות הפיקטיבית נעשה על ידי ניתוח רשימת החברים של המשתמש באמצעות תוכנת Social Privacy Protector אותה פיתחנו כחלק ממחקר זה עבור משתמשי פייסבוק. תוכנת Social Privacy Protector מספקת שלוש שכבות הגנה למשתמשיה: שכבת ההגנה הראשונה- מנתחת את רשימת החברים של המשתמש ומזהה מי מבין חבריו של המשתמש עשוי להוות איום על פרטיות המשתמש, שכבת ההגנה השנייה- הינה הרחבה של הגדרות הפרטיות של פייסבוק ומספקת הגדרות פרטיות מומלצות לסוגי משתמשים שונים, ולבסוף שכבת ההגנה השלישית- המזהירה את המשתמש על אפליקציות פייסבוק אחרות המותקנות על חשבון הפייסבוק של המשתמש ושעשויות להוות איום על פרטיותו.

גירסא ראשונית של תוכנת Social Privacy Protector זכתה להד תקשורתי נרחב, שבעקבותיו התוכנה הותקנה על ידי יותר מ-3,000 משתמשים מרחבי העולם, כאשר 527 משתמשים מתוכם השתמשו בתוכנה להסרת יותר מ-9,000 חברים בפייסבוק. כמו כן, אנו מעריכים שיותר ממאה אנשים הלכו בעקבות המלצת התוכנה והסירו לפחות 1,792 אפליקציות מחשבון הפייסבוק שלהם. במחקר זה בצענו ניתוח של מאגר הנתונים הייחודי שהושג באמצעות התוכנה וביחד עם אלגוריתמים של למידת מכונה, הצלחנו בלפתח מסווגים היכולים לזהות בהסתברות גבוהה פרופילים פיקטיביים בפייסבוק. בנוסף, במחקר זה הצגנו סטטיסטיקות על הגדרות הפרטיות של משתמשי פייסבוק וכן סטטיסטיקות על מספר האפליקציות המותקנות על הפרופיל שלהם. סטטיסטיקות אלו מדגימות ביתר שאת כמה חשופים הפרטים האישיים של משתמשי פייסבוק הן לפרופילים פיקטיביים והן לאפליקציות פייסבוק אחרות.

בנוסף לארבעת המחקרים העיקרים המתוארים לעיל, תזה זו מכילה גם שלושה נספחים בהם הקורא המתעניין יכול ללמוד יותר על מחקרינו האחרונים ועל ותוצאותיהם, אשר פרסומו בשבעה עשר מאמרים. במחקרים אלו אנו לא עוסקים רק ברשתות חברתיות מקוונות, אלא גם ברשתות חברתיות הנוצרות ממידע שנאסף מטלפונים ניידים ובנוסף, רשתות חברתיות שנוצרו מהתקשרויות בין אנשים בעולם האמיתי.

לאורך תזה זו הראנו שהשילוב שהצגנו בין אלגוריתמים בתורת הגרפים לבין עם אלגוריתמי למידת מכונה יוצר סינרגיה ומאפשר לפתור קשת רחבה של בעיות מתחומים שונים, מניבוי התנהגות עתידית של יחידים ושל קבוצות, עד לניבוי ציונים סופיים של סטודנטים במבחן. אנו מקווים שמחקר עתידי של אלגוריתמים מהסוג הנ"ל יסייע לקדם את התחום של Science Computational Social.

# Characterization of Carbohydrate and Peptide Epitopes in the Interaction of NKp46 with Viral and Cellular Ligands

**Michal Jaron-Mendelson**

*This work was carried out under the supervision of Prof. Angel Porgador from the Shraga Segal Department of Microbiology and Immunology andDr. Ayelet David from the Department of Clinical Pharmacology, Faculty of Health Sciences*

Natural killer (NK) cells serve as a crucial first line defense against tumors and virus-infected cells. NK cells belong to the innate immune system and as such, they are able to kill target cells without the need of prior antigen stimulation.

The natural cytotoxicity receptors have been identified as effector molecules responsible for the majority of NK-driven cytotoxicity, while blocking of these receptors results in significantly decreased killing by NK cells. To date, all three proteins have been structurally characterized, but some controversy still surrounds their ligands due to the absence of ligand-bound structures.

NKp46 is a cell surface receptor expressed on freshly isolated and activated NK cells, and plays a pivotal role in natural cytotoxicity.NKp46 is a type I transmembrane glycoprotein presumably displays two putative *O*-linked glycosylation sites, and one *N*-linked glycosylation site, all located within the NKp46 second domain-D2. Previous studies showed that the membrane-proximal domain (NKp46-D2), but not membrane-distal domain (NKp46D1), of NKp46 retained the binding of NKp46 to cellular and viral ligands.

We aim to characterize the binding sites and the ligand pattern of recognition by high-resolution structure determination of NKp46D2. Learning more about the NKp46 protein structure and its glycan sequencing can promote our understanding of the native interaction between the NKp46 receptor with its known and unknown ligands, and may enable discovery of new potential ligands.

We previously showed that lysis of influenza virus (IV)-infected cells is mediated by the interaction between sialyl groups on the NKp46-T225 *O*-glycoforms and the IV hemagglutinin (HA) type 1 expressed by the infected cells. Using *O*-glycans analysis assay for the NKp46-T225 mutant-derived glycans, we verified that binding to HA is not the result of a unique glycoform at this site. We showed that NKp46-Igs produced from different cell lines differentially bind influenza virus (IV)-H1N1 strains. This differential binding is the result of dissimilar glycoform patterns expressed on the NKp46-Igs. We characterized the glycoform sequences and the type of the sialic acid (Sia) linkages (α2,3 or α2,6) on three rNKp46 *O*-linked glycoforms produced in CHO, COS, and HEK293T cell lines. We further determined the *O*-glycans that are important for the interaction of NKp46 with viral HAs of the various influenza viruses (IV)-H1N1 strains A/PR/8/34, A/NC/20/99, and A/BRI/59/07; grown either in hen egg or in MDCK cell line. Branched α2,3sialylated*O*-glycoform, Neu5NAcα2,3-Galβ1,4-GlcNAcβ1,6[Neu5NAcα2,3-Galβ1,3]GalNAc, competently mediates the interaction of rNKp46 with IV-H1N1, manifesting preference for an α2,3 linkage. In contrast, linear α2,3sialylated*O*-glycoform, Neu5NAcα2,3-Galβ1,3-GalNAc, was not correlated with enhanced interaction between rNKp46 and IV-H1N1 with preference for an α2,3 linkage. Branched α2,3 and α2,6 sialylated*O*-glycoform, Neu5NAcα2,3-

Galβ1,3[Neu5NAcα2,6]GalNAc, competently mediates the interaction of rNKp46 with IV-H1N1, manifesting preference for an α2,6 linkage. Based on our *O*-glycan analysis results, several N-(2-hydroxypropyl) methacrylamide (HPMA) copolymer conjugates carrying the corresponding glycoforms were designed to serve as potential inhibitors for IV infection.

Next, we continued studying NKp46D2 by using a peptide-based epitope mapping approach. We identified suspected NKp46D2-derived linear epitopes that might participate in the receptor activation or inhibition balance of NK function. An epitope, designated as pep4 (aa 136–155), was found to interact with NKp46, and lysis by NK cells was inhibited by the presence of pep4. At the cellular level, fluorescent resonance energy transfer analysis revealed that pep4 is involved in dimerization of cell membrane-associated NKp46, suggesting that NKp46 dimerization contributes to NKp46-mediated lysis by NK cells.

Two other peptides, designated as peptide 7 (aa 151-170) and peptide 12 (aa 176-195) were found to enhance the recognition of NKp46 with target cells, and could directly bind membranal ligands on target cells. Previously, the NKp46-HS binding site was identified and characterized as positively charged amino acids on NKp46D2, which are part of peptide 7 sequense. We found a continuous region containing two more positively charged amino acids, which were identified as NKp46D2-derived peptide 12 epitope. Mutating these amino acid of peptide 12 into a non-charged amino acid suppressed the ability of peptide 12 to bind tumor cells, and the increased staining of rNKp46D2 in the presence of peptide 12 was annulled. Thus, Peptide 12 was confirmed as an HS binding peptide and proved to be essential for the NKp46 amplified binding. Moreover, a mechanism for NKp46 interaction with new repertoire of cellular ligands is presented base on the theory that HS acts as a co-ligand for the NKp46 receptor-ligand interaction. We aimed to further characterize the NKp46 heparan sulfate binding site and partially depict the unknown cellular ligand it recognizes.

It was recently reported that NK cells are also involved in type I diabetes mellitus via recognition between the NKp46 receptor and a self-ligand on beta cells. This recognition leads to cell killing in the pancreatic tissue. However, the exact mechanism is still unknown. Preliminary results show direct binding of NKp46 to sulfated glycosphingolipids (sulfatide), which are known to be present on beta cell insulin-secreting granules.

Since we further characterized a positively charged groove in the NKp46D2, which potentially could interact with negatively charged ligands, the sulfatide is a plausible cellular ligand for this receptor. In agreement, significant recognition of NKp46 and its mouse homologue NCR-1 to sulfatide expressed on target cells was observed.

In this study, we aim to identify and characterize the NKp46 cellular ligand(s) that are expressed by islet beta cells in order to further understand and characterize the functional relationship between NK cells and diabetes development.

This work is an imperative part of our aim to further explore and identify the NKp46's repertoire of viral and cellular ligands. We believe that NKp46 structures that have been determined allow us to gain an understanding of the complex mechanism involved in ligand recognition and NK cell activation and inhibition.

# אפיון אתרי סוכר ואפיטופים שונים המשתתפים בהכרה בין הקולטן NKp46 לליגנדים תאיים ונגיפיים

**מיכל ירון-מנדלסון**

**העבודה נעשתה בהדרכת פרופ׳ אנג׳ל פורגדור המחלקה לאימונולוגיה ומיקרוביולוגיה על-שם שרגא סגל ודר׳ איילת דוד המחלקה לפרמקולוגיה קלינית בפקולטה למדעי הבריאות**

תאי הרג טבעיים (Natural Killer Cell – NK) הם חלק ממערכת החיסון המולדת, והם חיוניים בהגנה ראשונית מפני תאים סרטניים ותאים המודבקים בנגיף.

קולטני ההרג הטבעיים זוהו כמולקולות הפעלה האחראיות לעיקר פעילות ההרג של תא ה-NK, בעוד חסימת קולטנים אלו מביאה לירידה משמעותית ביכולת ההרג של תא ה-NK. עד כה אופיינו המבנים החלבוניים של כל שלושת הקולטנים, אולם בהיעדר מבנים קושרי ליגנד, נותרה מחלוקת אודות הליגנדים הידועים.

NKp46 הינו קולטן גליקופרוטאיני (חלבון עם קבוצות סוכר) שאופיין בתאי NK מאוקטבים כקולטן ממברנאלי בעל תפקיד מרכזי בפעילות ההרג. על גבי הקולטן קיימים שני אתרי סוכר חיוניים מסוג *O*-linked ואתר סוכרי אחד מסוג *N*-linked, כולם ממוקמים במתחם השני (D2) של הקולטן. מחקרים קודמים הראו שדווקא המתחם השני (D2) המרוחק מהממברנה, ולא המתחם הראשון (D1), הוא ששומר על יכולת הקישור של NKp46 לליגנדים נגיפיים ותאיים. מטרתנו היא לאפיין את אתרי ההכרה והקישור בחלבון NKp46. אפיון המבנה החלבוני ורצפי הסוכרים של NKp46 יסייע בהבנה טובה יותר של יכולת הקישור בין הקולטן והליגנדים הלא ידועים שאותם הוא מזהה, ובכך יתאפשר גילוי של ליגנדים פוטנציאליים חדשים.

במעבדתנו התגלה כי הרג תא מודבק בנגיף על-ידי תא NK מתווך באמצעות קישור בין NKp46 ובין חלבון ההמגלוטינין (HA) של נגיף השפעת, המוצג על גבי התא המודבק. נוסף לכך, הראנו כי ההכרה בין NKp46 להמגלוטינין מבוססת על נוכחות חומצה סיאלית בקצה שרשרת סוכרית, המוצמדת לחומצה אמינית Thr225 בקולטן זה. ביצענו אנליזה לאפיון רצפי הסוכרים (*O*-glycans) מחלבון NKp46 מוטנטי בחומצה אמינית Thr225, והתגלה כי הקישור בין NKp46 להמגלוטינין אינו נובע מרצף סוכרי ייחודי האופייני לאתר גליקוזילציה זה. ריצפנו תחילה את השרשראות הסוכריות שעל גבי חלבוני ה- NKp46 אשר יוצרו בתאיCHO, COS ו-HEK293ואפיינו את קונפורמציית הקישור של החומצה הסיאלית (α2-3אוα2-6)בקצה כל שרשרת סוכרית. נמצא כי חלבוני NKp46כימאריים המיוצרים בשורות תאים שונות, מזוהים באופן שונה על-ידי מגוון זנים של נגיף השפעת H1N1. השוני בהכרה בין השניים נובע משוני ברצפים הסוכריים שעל גבי כל אחד מחלבוני ה-NKp46.בהמשך, קבענו את הרצף הסוכרי החשוב להכרה בין חלבוני ה-NK46 לבין ההמגלוטינין הנגיפי של זני השפעת השונים: A/PR/8/34, A/NC/20/99 ו-A/BRI/59/07 אשר גודלו בביצי תרנגולת או בתאי MDCK. חשוב לזכור, כי כאשר חוקרים נגיפים וליגנדים ממקור נגיפי, יש משמעות רבה למקור הנגיף, לשיטת הגידול ולמקור ייצור החלבון הכימארי בהכרה בין הנגיף לליגנד. התגלה כי שרשרת סוכרית מסועפת בעלת חומצה סיאלית בקשר α2-3: Neu5NAcα2,3-Galβ1,4-GlcNAcβ1,6[Neu5NAcα2,3-Galβ1,3]GalNAc היא שמתווכת את הקשר בין NKp46 לנגיף השפעת H1N1, המגלה העדפה לחומצה סיאלית בקשר α2-3. מנגד, שרשרת

סוכרית ליניארית בעלת חומצה סיאלית בקשר Neu5NAcα2,3-Galβ1,3-GalNAc : α2-3 לא הובילה להגברה בהכרה בין NKp46 לנגיף השפעת H1N1 המגלה העדפה לחומצה סיאלית בקשר α2-3. כמו כן, נמצא כי שרשרת סוכרית מסועפת בעלת קבוצות קצה של חומצה סיאלית בקשר α2-3 וגם Neu5NAcα2,3-Galβ1,3[Neu5NAcα2,6]GalNAc : α2-6 היא שמתווכת את הקשר בין NKp46 לנגיף השפעת H1N1 המגלה העדפה לחומצה סיאלית בקשר α2-6.

בהתבסס על תוצאות האנליזה הסוכרית, תוכננו מספר תצמידי פולימר-סוכר על בסיס N-(2-hydroxypropyl) methacrylamide (HPMA) במטרה לשמש כמעכבים פוטנציאליים להדבקה הנגיפית.

לצורך למידת האפיטופים השונים בקולטן, נקטנו בגישה מחקרית המבוססת על פפטידים. תחילה, זיהינו רצפים ב-NKp46D2 שככל הנראה מעורבים במאזן הדק בין שפעול ודיכוי הסיגנל לפעילות תא ה-NK. נמצא כי פפטיד 4 הנקרא pep4 (חומצות אמיניות 136-155), נקשר ישירות ל-NKp46 וגורם לעיכוב ביכולת ההרג של תאי ה-NK. באמצעות מודלים ביואינפורמטיים ויצירת מוטציות ברצפי הפפטיד והחלבון, הוכח כי האפיטופ של פפטיד 4 מעורב ביצירת דימר עצמי של הקולטן NKp46. שימוש בשיטת FRET חשפה כי הרצף של פפטיד 4 בקולטן הינו חלק מאתר הדימר, וכן שצורת הדימר של NKp46 תורמת לפעילות ההרג של תא ה-NK המתווכת על-ידי קולטן זה.

בהמשך נחקרו שני פפטידים נוספים: פפטיד 7 (חומצות אמיניות 151-170) ופפטיד 12 (חומצות אמיניות 176-195), שנמצאו בעלי יכולת קישור ישיר לליגנדים ממברנאליים על גבי תאי מטרה, ובנוכחותם הגבירו את ההכרה בין NKp46 לתאי המטרה. ממידע המבוסס על מחקר קודם שעסק בזיהוי ואפיון אתר ההכרה של הפראן סולפאט (HS) על גבי NKp46, נמצא כי פפטיד 7 מורכב מחומצות אמיניות בעלות מטען חיובי המעורבות באתר הקישור של הפראן סולפאט ב-NKp46D2. בעבודה זו מצאנו אזור נוסף של אתר הקישור, אשר זוהה כחלק מפפטיד 12. פפטיד 12 אומת כפפטיד קושר הפראן סולפאט והוכח כהכרחי להגברת הקישור של NKp46 לתאי מטרה. שאיפתנו היא לבסס את ההשערה כי ההפראן סולפאט משמש כקו-ליגנד בהכרה בין NKp46 לליגנדים שלו ולשרטט את מנגנון הקישור של NKp46 עם רפרטואר חדש של ליגנדים תאיים לא ידועים.

לאחרונה פורסם כי תאי NK מעורבים בהתפתחות סכרת מסוג 1, באמצעות הכרה בין הקולטן NKp46 לבין ליגנד המצוי על גבי תאי הביטא בלבלב. קישור זה מוביל להרג תאים ברקמת הלבלב, אולם אופן הפעולה עדיין אינו ידוע. התוצאות הראשוניות מראות קישור ישיר של NKp46 לשומנים בעלי שרשראות סוכר עם קבוצת גופרית (נקראים: סולפטידים) המוצגים על גבי תאי מטרה. הנחנו כי הסולפטיד, בדומה לאתר קישור להפראן סולפאט המאופיין כמגרעת בעלת מטען חיובי שנקשרת לליגנדים בעלי מטען שלילי, הינו ליגנד תאי פוטנציאלי לקולטן זה. בהתאמה לכך, נצפתה הכרה מובהקת של NKp46 וההומולוג העכברי NCR-1, לסולפטיד המוצג על גבי תאי המטרה.במחקר זה, מטרתנו לזהות ולאפיין את הליגנד התאי של NKp46 המבוטא ברקמת הלבלב, וללמוד מכך על אודות הקשר בין תאי ה-NK להתפתחות מחלת הסכרת.

עבודת מחקר זו היא חלק מלימוד מקיף ומעמיק על רפרטואר הליגנדים התאיים והנגיפיים לקולטן NKp46. אנו מאמינים כי חקר מבנה ה-NKp46 יאפשר לנו לרכוש תובנות על אודות המנגנון המורכב של הקשר בין ליגנדים תאיים ונגיפיים לבין עיכוב ו/או שפעול פעילות תא ה-NK.

**נושא העבודה:** חקירת התכונות של מתודולוגית מידול תגובה (RMM) והערכה השוואתית של RMM כבסיס להתאמת התפלגויות וכמודל רגרסיה

**שם המגישה:** מיכל שאולי-אהרונוב

**שמות המנחים:** פרופ׳ חיים שור, דר׳ ישראל פרמט

**תקציר העבודה**

מתודולוגית מידול תגובה (להלן: RMM ;Response Modeling Methodology) הינה מודל רגרסיה שהוצג בספר (שור, 2005) ובסדרת מאמרים (לדוגמא: שור 2007, 2011, 2012). מאז הצגתו, מודל RMM יושם בתחומי מדע שונים ומגוונים, ובמקרים רבים נמצא כמתחרה ראוי למודלים סטטיסטיים מובילים.

בעבודה זו חקרנו את מודל RMM בשני היבטים – תיאורטי ואמפירי – המשתלבים זה בזה לכדי שלושה מאמרים מדעיים, שאחד מהם התפרסם בכתב עת מדעי. בהיבט התיאורטי, מטרת המחקר היתה לחקור את מודל הרגרסיה של RMM ואת התפלגות הטעות במודל, ולפתח שיטות אמידה חדשות ו/או תובנות ושיפורים לשיטות הקיימות. בהיבט האמפירי, מטרת המחקר היתה לבחון את גמישותם וחסינותם של המודלים של RMM בהשוואה למודלים הנפוצים בשימוש. דהיינו, להעריך את דיוקו של מודל RMM במידול קשרים מונוטונים שונים בין משתנים, ואת טיב ההתאמה של התפלגות הטעות במודל לנתונים מהתפלגויות רבות ומגוונות.

במאמר הראשון חקרנו את התפלגות הטעות במודל RMM (להלן: התפלגות RMM). בחלקו התיאורטי, פיתחנו שיטה חדשה של התאמת התפלגויות עבור RMM, המבוססת על התאמת ארבעה אחוזונים של התפלגות נתונה להתפלגות הטעות של RMM . שיטה זאת מניבה פתרון סגור. בנוסף, מצאנו אילוצים על ערכי הפרמטרים של מודל RMM, ותיכננו פרוצדורה למציאת אומדי נראות מקסימלית לפרמטרים בכפוף לאילוצים שנמצאו. בחלק האמפירי, תיכננו וביצענו ניסוי המבוסס על סימולציה, להשוואת טיב ההתאמה של התפלגות RMM לזה של משפחת התפלגויות פירסון (Pearson Distribution System) הנפוצה בשימוש. RMM ופירסון הותאמו לנתונים משלוש התפלגויות אסימטריות שונות – כל אחת בשלוש רמות של אסימטריה ובשלושה גדלי מדגם. ההתאמה נעשתה ע״י אומדי נראות מקסימלית (תוך יישום הפרוצדורה שתוכנתה עבור RMM), וטיב ההתאמה נמדד ע״י $L_2$ (מדד מרחק פונקציונלי) בין פונקצית הצפיפות של המודל המותאם (עם אומדי הנראות המקסימלית) לבין פונקצית הצפיפות של המודל האמיתי. נמצא כי טיב ההתאמה של RMM לנתונים מהתפלגות Weibull ומהתפלגות log-normal גבוה באופן מובהק מזה של פירסון. יתרה מזאת, טיב ההתאמה של RMM לנתונים מהתפלגות Gamma היה דומה לזה של פירסון, אף על פי שהתפלגות Gamma כלולה במשפחת התפלגויות פירסון. בנוסף, נמצא כי טיב ההתאמה של RMM לא הושפע ממידת האסימטריה או מגודל המדגם, בעוד שפירסון התאימה פחות טוב למדגמים קטנים או בעלי אסימטריה גבוהה. לאור הראיות הרבות לגמישותה של התפלגות RMM, אנו מסיקים שהתפלגות זו תמדל כראוי התפלגויות אסימטריות (ימניות) באשר הן.

בהמשך לממצאים הנ״ל, חקרנו במאמר השני את המהימנות של התפלגות RMM כמודל התפלגותי באמידת מדדי כושר תהליך. בחרנו שני מדדים מרכזיים, $C_p$ ו- $C_{PU}$, וגם כאן השוונו את RMM למשפחת התפלגויות פירסון. אמידת המדדים נעשתה ע״י התאמת המודל ההתפלגותי לנתונים, דהיינו מציאת אומדי נראות מקסימלית, וחישוב האחוזונים הרלוונטים של המודל ההתפלגותי תוך הצבת אומדני הנראות המקסימלית. מידת הדיוק של המודל (RMM לעומת

פירסון) נאמדה ע״י ממוצע ריבועי השגיאות היחסיות ($MSE_R$), והושוותה עבור נתונים סימולטיביים משלוש התפלגויות אסימטריות שונות – כל אחת בשלוש רמות של אסימטריה ובשלושה גדלי מדגם. נמצא כי השימוש ב-RMM כמודל ההתפלגותי של הנתונים הניב אומדים מדוייקים יותר למדדים מאלו שהניב השימוש בפירסון, אפילו עבור נתונים מהתפלגות Gamma (שהינה, כאמור, מקרה פרטי של פירסון). ממצאים אלה פורסמו בכתב העת: *Quality and Reliability Engineering International* ב-2011.

במאמר השלישי חקרנו את מודל הרגרסיה של RMM. בחלקו התיאורטי, ניסחנו אילוצים על אומדי הפרמטרים במודל. בחלקו האמפירי, הערכנו את כושרו של המודל לייצג כיאות טווח רחב של קשרים (סטטיסטיים) מונוטוניים בין משתנים מקריים. קשרים שכאלה מתקיימים בתחומי מחקר שונים כגון ביולוגיה, רפואה, פסיכולוגיה ועוד, והם ממודלים על פי רוב ע״י מודלים לינארים מוכללים (Generalized Linear Models; GLM). בשונה מ-GLM, מידול באמצעות RMM אינו דורש בחירה של התפלגות משתנה התגובה ושל פונקצית הקישור בין המנבא הלינארי לתוחלת משתנה התגובה; המודל הינו רב-פרמטרי, ובו אומדי הפרמטרים קובעים, למעשה, את פונקצית הקישור ואת ההתפלגות. תוצאותיהם של שני ניסויים מבוססי-סימולציה מעידות כי ב-GLM, בחירה לא נכונה של פונקצית הקישור היא קריטית לדיוק המודל, מבחינת שני מדדי טיב-התאמה: ממוצע ריבועי שגיאות החיזוי (MSE), וממוצע השגיאות המוחלטות (MAD). דהיינו, הנחה שגויה על פונקצית הקישור גורמת לחוסר דיוק מובהק של המודל, בהשוואה למודל האמיתי. בהמשך לכך, נמצא כי מודל RMM מדויק כמו מודל GLM עם פונקצית הקישור הנכונה, ויותר ממודל GLM עם פונקצית קישור לא נכונה. יתרה מזאת, במדגמים מהתפלגויות גאמה ו-inverse-Gauss, לא נמצאו הבדלים מובהקים בין RMM למודל האמיתי (דהיינו GLM עם ההתפלגות הנכונה ופונקצית הקישור הנכונה), מבחינת שני המדדים. ממצא זה הביאנו להסיק כי RMM ראוי להבחן כמודל מועדף למידול קשרים מונוטוניים, שכן השימוש בו אינו מערב סיכון של החלטות שגויות, שעלולות להיות קריטיות לחיזוי ולהסקת מסקנות סטטיסטיות.

לסיכום, במחקר זה פותחו שיטות חדשות לאמידת הפרמטרים במודל RMM ונוסחו אילוצים על ערכי האומדים, ובנוסף, הוצגו יכולותיו וגמישותו של RMM כמודל רגרסיה וכמודל התפלגותי. תכונות אלה של RMM הן עיקר חשיבותו ותרומתו לתחום המידול הסטטיסטי.

**Title of the Thesis:** Investigating the Properties of Response Modeling Methodology (RMM) and a Comparative Evaluation of RMM as a Platform for Distribution Fitting and for Regression Modeling

**Submitted by:** Michal Shauly-Aharonov

**Advisors:** Prof. Haim Shore, Dr. Yisrael Parmet

## Abstract

Response modeling methodology (RMM) is a regression model developed by Shore in 2001, and thereafter expanded upon in a book (Shore, 2005) and in a series of papers (for example, Shore 2007, 2011, 2012). Since its introduction RMM has been used in various fields of science, engineering, and operations management. In many scenarios results have shown RMM to compare favorably with widely-used statistical models (Shore 2007, 2008, Benson-Karhi et al. 2007, Shore and A'wad 2010). In this research we analyzed the usefulness of RMM, when judged by its ability to model accurately differently-shaped statistical distributions and a variety of relations between a response variable and covariates. The practical objective was to show evidentially that the various models included in RMM are more flexible and robust than commonly used models for distribution fitting, process capability analysis, and regression modeling. The methodological objective was to investigate theoretically the RMM models in order to develop and improve their estimation procedures.

This work includes three articles, one of which has been published. In the first article we investigated the error distribution of RMM and made two significant contributions: (1) the development of a new distribution-fitting method, based on four-percentile matching and given in closed form (namely, parameters' values are explicitly expressed in terms of given percentiles); and (2) the formulation of new constraints on the parameters of the error distribution of RMM, and programming a (semi) maximum-likelihood estimation (MLE) algorithm for this distribution subject to the new constraints. In this research we also conducted a simulation-based experiment that aimed to compare the goodness-of-fit (GOF) of RMM distribution with the widely-used Pearson distribution system. Both RMM and Pearson were fitted to differently-shaped distributions (three right-skewed generating distributions, three levels of skewness, and three sample sizes). The fitting was done by MLE (applying the new algorithm for RMM), and the GOF was measured by $L_2$-norm (a measure of distance) between the

estimated PDF (i.e., the PDF of the fitted model, with ML estimators) and the true PDF. RMM was found to fit the data consistently better than Pearson in samples from Weibull distribution and from the log-normal distribution. In addition, RMM performed similarly to Pearson (and occasionally better) in samples from Gamma, which is a special case of the Pearson system (type 3). Furthermore, the GOF of RMM was not much affected by skewness or sample size, whereas Pearson tended to fit data poorly for skewed or small samples. According to this demonstrated flexibility, it is reasonable to assume that RMM distribution will better model right-skewed distributions, whichever they are. Therefore, we conclude that when data originated in an unknown distribution and are visibly skewed to the right, RMM may constitute a preferred option to pursue in distribution fitting.

Following these findings, in the second article we aimed to analyze the reliability of RMM distribution vs. the Pearson system, when used as underlying distribution in estimation of two common process capability indices (PCI), $C_p$ and $C_{PU}$. Estimation of these PCIs was carried out by fitting RMM / Pearson to the data (both with ML, as in the experiment of distribution fitting), and using the pa meters' estimates to evaluate the quantiles that appear in $C_p$ and $C_{PU}$ in the skewed non normal case. The models' accuracy was assessed by the mean square of the relative error, $MSE_R$, and compared for the same three generating distributions, three values of skewness, and three sample sizes. For both examined PCIs, RMM consistently produced more accurate estimates than those obtained by Pearson, even when the sampled distribution was Gamma, a special case of Pearson. The main conclusion from this study was that when the observations are visibly skewed yet their underlying distribution is unknown, RMM estimators for $C_p$ and $C_{PU}$ take account of the information stored in the data more precisely than the Pearson model. These findings were published in *Quality and Reliability Engineering International* in 2011.

In the third article we (1) formulated constraints on the estimates of the parameters in the RMM regression model; and (2) evaluated the ability of the RMM regression model to represent a wide range of monotone relationships. Such relationships are natural to applications in biology, medicine, epidemiology, psychology, and many other fields of science and engineering, and are commonly modeled by generalized linear models (GLM). Unlike GLM, in RMM there is no need to specify the distribution or the link function. These ם o decisions are "replaced" by a multi-parameter model, in which the estimates of the parameters determine the link and the

distribution. Results of two simulation-based experiments indicate that an incorrect decision about the link function in GLM is critical, when judged using accuracy measures such as mean squared (prediction) error (MSE) and mean absolute deviance (MAD). That is, assuming a wrong link function results in poor performance compared to the true model. On the other hand, assuming an incorrect distribution of the response is not critical. Following, it was found that using the RMM model is as good as applying GLM with the correct link function, and significantly better than GLM with incorrect link function. These findings are common to data from exponential-family distributions and from Weibull. Furthermore, in most examined types of data from exponential-family distributions, *RMM performed as well as the true model* (i.e., GLM with right decisions), both in terms of MSE and MAD. For these reasons we conclude that RMM should be preferred because using it does not involve a risk of wrong decisions that might be critical to prediction and inference.

In summary, this research developed new insights regarding RMM, via new fitting procedures and new constraints on RMM parameters, and demonstrated the usefulness of RMM both as distributional model and regression model. The revealed capabilities of RMM are the essence of its importance and contribution to the field of statistical modeling.

# The investigation of major steps leading to significant enhancement of ciliary beat frequency in supreme animals and humans

**Author: Michal Shaiman-Fainshtein**

**This work was carried out under the supervision of Professor Zvi Priel**

Ben-Gurion University of the Negev
Department of Natural Science
Faculty of Chemistry

## Abstract

Cilia are small cellular protrusions covered by a membrane contiguous with the cellular membrane. The primary task of the mucociliary system in mammals is to propel a mucus blanket containing various materials and particles over the epithelial tissues. Cilia enhance their beating in response to various stimuli, whenever physiologically needed. Indeed it is possible to increase the ciliary beat frequency to high levels in tissue cultures from frog palate and rabbit trachea, but the starting point of each research in the field is the increase of ciliary beat frequency in human tissues cultures. However the problem arises even earlier, when approaching the complexity level of supreme animals. In this work we succeeded to achieve enhancement in the ciliary beat frequency in porcine trachea and in human polyps tissue cultures by using the proper agonist. The supremeness of the animal complicates the cilia stimulation and the investigation of the mechanism leading to its activation, yet the validity of the mechanism including his main stages remains unchanged. In this study we have used various approaches like confocal

measurements of intracellular pH ($pH_i$) from a thin section of the sample, simultaneous measurement of ciliary beat frequency (CBF) and intracellular concentration of calcium ions ($[Ca^{2+}]_i$); measurement of the intracellular level of cyclic nucleotides using Enzyme Immunoassay ; in-real time detection of nitric oxide (NO) flux; identification of calmodulin using Immunohistochemistry and identification of different proteins using Western blot technique.

The major findings can be summarized as follows:

1. We have suggested the cascade of molecular events that underlies the CBF enhancement induced by $NH_4Cl$.
2. For the first time we have succeeded to discover the correct conditions leading to significant and reproducible enhancement in ciliary beat frequency in tissue cultures from human polyps.
3. We have suggested the cascade of molecular events that underlies the CBF enhancement induced by $NH_4HCO_3$. Ciliary stimulation occurs by skipping over receptor activation step. $NH_4HCO_3$ induces fast and strong intracellular alkalization in the ciliary vicinity. This study reveals that $NH_4HCO_3$ initiate the cascade of molecular events leading to CBF enhancement mainly via significant increase in cAMP and cross talk generation with cGMP pathway nearly without $Ca^{2+}$ involvement. The addition of ATP together with $NH_4HCO_3$ also causes major increase in $[Ca^{2+}]_i$ and leades to elevation of cytosolic concentrations of $Ca^{2+}$, cAMP and cGMP - the three second messengers which bring to even more significant and reproducible enhancement in ciliary beat frequency.

**Key words**：cilia, pH, $NH_4Cl$, $NH_4HCO_3$, $Ca^{2+}$, calmodulin, cGMP, cAMP, ATP.

# חקירת השלבים המובילים להאצה משמעותית של התדר הציליארי בחיות עילאיות ובבני אדם

**מאת: מיכל שיימן-פיינשטיין**

**העבודה נעשתה בהדרכת פרופסור צבי פריאל**

אוניברסיטת בן גוריון בנגב
פקולטה למדעי הטבע
מחלקה לכימיה

## *תקציר*

ציליות הנן ריסים זעירים הבולטים מפני שטח התא ומכוסות ע״י המשך רציף של הממברנה התאית. תפקידן העיקרי של ציליות בבעלי חיים עילאיים הוא הסעה ביולוגית של חלקיקים זרים על פני שכבת המוקוס. בתגובה לדרישה פיזיולוגית לייעל את ההסעה המוקו-ציליארית מתרחשת הגברה בתדר הפעימה הציליארית. אכן ניתן להעלות אל התדר הציליארי לרמות גבוהות מאוד בחיך של צפרדע ובטרכאה של ארנבת, אך נקודת המוצא של המחקרים בתחום היא הגברת התדר הציליארי באדם, אולם הבעיה בעליית התדר הציליארי מתעוררת עוד הרבה לפני כן, כאשר הולכים ומתקרבים בדרגת המורכבות של היצור העילאי. בעבודה זו הצלחנו להראות כי על ידי שימוש בתרכיב מתאים של אגוניסט ניתן להאיץ את הציליה הן בחזיר והן בבני אדם. עילאיות החיה מקשה אומנם על שפעול הציליה ופענוח המנגנון, אך תקפותו של המנגנון על שלביו העיקריים עומדת בעינה. במחקר זה נעשה שימוש במספר שיטות מדידה שונות: מדידה של שינויי $pH_i$ בעזרת מערכת קונפוקלית, המאפשרת מדידה משכבות אופטיות שונות בתוך התא; מדידה בו זמנית של ריכוז יוני הסידן התוך תאי ($[Ca^{2+}]_i$) ותדר פעימת הציליה (CBF); מדידה של רמה תוך תאית של הנוקלאוטידים המעגליים בשיטת Enzyme Immunoassay ; מדידה ישירה של שטף ה- NO ; זיהוי קלמודולין בשיטת אימונוהיסטוכימיה ; זיהוי חלבונים בשיטת Western blot.

סיכום הממצאים העיקריים בעבודה זו:

1. נחשפה שרשרת ארועים מולקולאריים המושרת ע״י $NH_4Cl$ והמובילה להאצת התדר הציליארי.
2. לראשונה הצלחנו למצוא את התנאים המתאימים לעליה משמעותית והדירה בתדר בתרביות רקמה מפוליפים של בני אדם.
3. הוצע מנגנון המוביל לשפעול התאים הציליאריים ע״י $NH_4HCO_3$. השפעול נעשה ללא מעורבות של קולטנים ממברנליים. $NH_4HCO_3$ גורם להבססה (alkalization) חזקה של $pH_i$ בחלקו העליון של התא. עבודה זו מראה שעליה בתדר המושרית ע״י $NH_4HCO_3$ מתרחשת בעיקר בעקבות עלייתו הרבת עוצמה של cAMP ויצירת cross talk עם מסלול cGMP ללא מעורבות משמעותית של $Ca^{2+}$. הוספתו של ATP יחד עם $NH_4HCO_3$ מאפשרת לעלות גבוה את ריכוזו של $Ca^{2+}$ ומביאה למעורבותם של שלושת השליחים השניוניים: $Ca^{2+}$, cGMP ו- cAMP המובילים לעליה הדירה וחזקה אף יותר של התדר הציליארי.

**מילות מפתח:** ציליה, pH, $NH_4HCO_3$ , $NH_4Cl$, $Ca^{2+}$, קלמודולין, cGMP, cAMP, ATP.

**Investigation of the mechanisms involved in autophagy of eukaryotic cells**

**Author:** Michal G. Shapira

**Supervisors:** Prof. Abraham H. Parola

Prof. Ilana Nathan

## Abstract

Autophagy is involved in both cell protective and destructive processes. The protective role of autophagy is to provide the constituents required to maintain the metabolism essential for survival during periods of nutrient depletion. The destructive role of autophagy provokes cell death and is named "autophagic cell death". Autophagy is also implicated in various diseases, including cancer, neurodegenerative diseases, pathogen invasion, as well as other disorders such as muscle and liver malfunction. In most of these situations, autophagy has both beneficial and harmful effects.

Serine proteases are involved in cell death processes, specifically in apoptosis and necrosis. However, very little is known about their role in autophagic cell death.

The purpose of our research was to investigate the role of serine proteases and their inhibitors in autophagic cell death. N-α-tosyl-L-phenylalanine chloromethyl ketone (TPCK), an inhibitor of chymotrypsin-like proteases (CLP), has been shown to induce apoptosis by several mechanisms. We show for the first time that TPCK induces autophagy in a time- and concentration-dependent manner, in MCF-7 (breast cancer cells) and HT-29 (colon cancer) cells by using several methods: label autolysosomes with monodensylcadaverine (MDC), label autophagosomes with GFP-LC3 and by measure the autophagic flux by inferring LC3-II turnover by western blot in the presence and absence of lysosomal degradation. Autophagy which has been induced by TPCK in these cells was suppressed by the autophagy inhibitors 3-methyladenine and bafilomycin A1.

Our results show that the effect of TPCK is related to autophagic cell death. Thus, TPCK in a dose dependent manner induced cell death in MCF-7 and HT-29 cells, as revealed by trypan blue staining. In addition, inhibition of autophagy by the autophagy inhibitors 3-methyladenine, bafilomycin A1 or combination of Pepstatin A

with E64-d or inhibition of autophagy by selective knockdown of ATG5, an essential protein in the formation of the autophagosome, reduced TPCK-induced cell death.
Using several methods, *i.e.,* staining with acridin orange/ ethidium bromide, Annexine V-FITC and cell cycle analy sis, we show that TPCK did not induce apoptosis in these cells. On the other hand, in addition to autophagy, apoptosis was observed as the main mechanism of cell death in U937 cells treated with TPCK.
The localization of the proteins to which the fluorescent analogues of TPCK (FLISP-Flurochrome–Labeled Inhibitors of Serine Protease) bound in the cells was assessed.
The tamoxifen (a known autophagy inducer) and TPCK-induced autophagy are associated with the early stage inhibition of several proteases that are present in control cells as measured by substrate SDS-PAGE. These proteases did not inhibited directly by TPCK but are inhibited by chymostatin. Mixing of control and treated lysate did not result in inhibition of the proteases, which implies that the observed inhibition required signaling through intact cells and that there is no presence of an inhibitor in the lysate. This result suggests that in addition to apoptosis, TPCK can induce autophagy in certain cell lines. The results show that the TPCK-induced autophagy was associated with inhibition of chymostatin sensitive proteases, which may play a role in protecting the cell against autophagy.

In order to identify the TPCK- target protein we prepared protein lysate of control and TPCK treated cells. Texas red- L-phenylalanylchloromethyl ketone (TRFCK) was added to both lysates and the fluorescently tagged protein was purified by ammonium sulfate precipitation, followed by separation on DEAE-sepharose anion exchange column and on a Texas Red-Ab affinity column. We unexpectedly discovered that the protein that binds TPCצ inside the cells is the serpin α-1 antitrypsin (AAT). The interaction between them was experimentally verified in vitro by mixing recombinant AAT with TRFCK and separation on SDS-PAGE. In addition, we discovered that TPCK prevents AAT inhibition of trypsin activity, following the addition of TPCK to AAT as measured by trypsin activity assay. We found that AAT is a novel cellular negative regulator of autophagy. Accordingly, its external addition to MCF-7 and HT-29 cells inhibited destructive autophagic cell death which is induced by TPCK and tamoxifen. Furthermore, AAT down-regulation by siRNA or by treatment with either TPCK or tamoxifen cause the reduction in AAT levels in the cells and the induction of autophagic cell death.

Since AAT known as inhibitor for trypsin and elastase, we examine if the downregulation in AAT levels was associated with increase in intracellular trypsin-like activity. Treatment with TPCK for 1h caused decrease in trypsin activity, but at longer treatment time we observed increase in trypsin activity as measured by colorimetric enzymatic assay using the $N_{\alpha}$-Benzoyl-L-arginine p-nitroanilide substrate. In contrary, tamoxifen caused increase in trypsin activity already after 1h. In addition, TPCK treatment caused the appearance of two trypsin-like proteases and the enhancement of two other as measured by zymography using the fluorescent substrate Boc-Gln-Ala-Arg-MCA.

We discover that silencing of two trypsin-like proteases genes, kallikrein-related peptidase 9 and hepsin, inhibit autophagic cell death in MCF-7 cells which has been induced by TPCK. AAT inhibits these proteases and therefore we suspect that these proteases are involved in the signaling of autophagic cell death. In addition, we discovered that silencing of two metalloproteases, MMP7 and MMP11, which are involve in AAT regulation, also inhibit autophagic cell death which has been induced by TPCK. These results suggest that degradation of AAT is essential for autophagic cell death signaling.

These results suggest that AAT protects cells against autophagic cell death and its down-regulation induces autophagic cell death via trypsin-like protease activation. Our findings offer a new clinical use for AAT, beyond the single presently used therapeutic application*, i.e.* in α-1 antitrypsin deficiency disease. Thus, AAT can be potentially used in those cases where one would wish to prevent autophagy like pancreatic cancer and in the neurodegenerative Alzheimer disease. On the other hand, the potential development of non-toxic AAT inhibitors or silencing the AAT gene could induce the desirable autophagic cell death in malignancies where apoptotic cell death is damaged due to mutations, e.g., breast cancer.

**חקר תהליכים המעורבים במנגנון האוטופאגי בתאים אאוקריוטים**

**מגישה:** מיכל שפירא

**מנחים:** פרופ׳ אברהם פרולה

פרופ׳ אילנה נתן

**תקציר**

תהליך האוטופאגי מעורב בתהליכים המגנים על התא וגם בתהליכים הרסניים. התפקיד של תהליך האוטופאגי כמגן הוא לשמור על חילוף חומרים ולספק את המרכיבים ההכרחיים לחיוניות והישרדות התא במהלך תקופות של תנאי רעב וחוסר בחומצות אמיניות. תפקידו ההרסני של תהליך האוטופאגי הוא לגרום למוות תאים. בנוסף תהליך האוטופאגי מעורב במחלות שונות, כגון סרטן, מחלות ניוון עצבים, פלישה של פתוגנים, מחלות ניוון שרירים ומחלות של הכבד. בחלק מהמקרים תהליך האוטופאגי יכול לתרום להתפתחות המחלה, לעומת זאת במקרים אחרים תהליך האוטופאגי יכול לעכב את המחלה או לגרום למוות של תאים שאינם רצויים.

סרין פרוטאזות מעורבות בתהליכי מוות תאי, בעיקר באפופטוזיס ונקרוזיס. למרות זאת מעט מאוד ידוע על תפקידן במוות תאי ע״י אוטופאגיה. מטרת המחקר שלנו הייתה לחקור את מעורבותן של סרין פרוטאזות במוות התאי הנגרם ע״י אוטופאגיה והשפעת מעכביהן על התהליך.

המעכב של פרוטאזות דמויות כימוטריפסין,(TPCK) N-α-tosyl-L-phenylalanine chloromethyl ketone, הנו משרן ידוע של אפופטוזיס במספר שורות תאים. בעבודה זו הראנו לראשונה כי TPCK משרה אוטופאגיה באופן תלוי ריכוז וזמן בתאי MCF-7 (תאי סרטן השד) ובתאי HT-29 (תאי סרטן המעי הגס) באמצעות מספר שיטות: 1. סימון אוטוליזוזומים עם monodansylcadaverine (MDC) ואנליזה ע״י מיקרוסקופ פלואורסנטי ומדידת הפלואורסנציה בפלואורמטר ועיכוב תהליך האוטופאגי ע״י שימוש במעכבים 3-methyladenine ו- bafilomycin A1 הידועים כמעכבי אוטופאגיה. 2. טרנספקציה של התאים עם פלסמיד ל-GFP-LC3, המסמן אוטופאגוזומים, ומעקב אחר יצירת אוטופאגוזומים במיקרוסקופ פלואורסנטי. 3. מדידת אוטופאגיה flux ע״י עלייה ברמת החלבון LC3-II בנוכחות המעכבים Pepstatin A ו- e64-d באמצעות Western blot.

הראנו כי TPCK משרה מוות תאי ע״י אוטופאגיה בתאים אלו באופן תלוי זמן וריכוז. כיוון שמעכבי אוטופאגיה והשתקת הגן ל-Atg5, ההכרחי לתהליך, גרמו לעיכוב המוות התאי המושרה ע״י TPCK במקביל לעיכוב בתהליך האוטופאגי, התוצאה מעידה שהמוות הנגרם הוא מסוג אוטופאגיה.

באמצעות שלוש שיטות שונות: צביעה באקרידין אורנג׳ ואיתדיום ברומיד, מדידת הקשירה של annexin V-FITC לפוספטידיל סרין ואנליזת מעגל התא, הוכח כי TPCK אינו משרה אפופטוזיס בתאים אלו. לעומת זאת במקביל לאוטופאגיה מנגנון המוות הראשי שנצפה בתאי U937 שטופלו ב- TPCK הוא אפופטוזיס. הוספת מעכבי אוטופגיה בתאים אלה גרמו להגברת התהליך האפופטוטי.

על מנת למקם את החלבונים אליהם נקשר TPCK בתא במהלך תהליך האוטופאגי השתמשנו ב- FLISP (Flurochrome–Labeled Inhibitors of Serine Protease), אנלוגים פלואורסנטיים של TPCK.

השריית אוטופאגיה ע״י טמוקסיפן (משרן ידוע של אוטופאגיה) ו- TPCK הייתה מלווה בעיכוב מוקדם של מספר פרוטאזות שהיו בתאי הבקרה כפי שנבדק ע״י הפרדת הפרוטאזות על גבי ג׳ל סובסטרט באלקטרופורזה. פרוטאזות אלו לא עוכבו באופן ישיר ע״י TPCK אך עוכבו ע״י chymostatin. ערבוב הליזט של תאי הבקרה עם ליזט של

תאים מטופלים לא גרם לעיכוב הפרוטאזות האלו. דבר זה מרמז כי עיכוב הפרוטאזות דורש תהליך של מעבר אותות בתאים שלמים ושאין בליזט מעכב ישיר לפרוטאזות האלו.

התוצאות מראות כי בנוסף לאפופטוזיס, TPCK משרה אוטופאגיה במספר שורות תאים. תהליך האוטופאגי אשר מושרה ע״י TPCK מעורב בעיכוב של פרוטאזות הרגישות ל- chymostatin. פרוטאזות אלו כנראה בעלות תפקיד בשמירה על התא מפני אוטופאגיה.

בנוסף, החלבון העיקרי אליו נקשר TPCK בודד מליזט של תאי MCF-7 באמצעות קישור ל-TRFCK והשוואה לליזט של תאים המטופלים עם TPCK. הבידוד נעשה ע״י שיקוע עם 40% אמוניום סולפט, קולונת מחליף אניונים- DEAE Sepharose ובשלב האחרון קולונת אפיניות anti-Texas Red Sepharose beads -. גילינו כי החלבון העיקרי אליו נקשר TPCK בתוך התאים הוא הסרפין α-1 antitrypsin (AAT). הקישור ביניהם הוכח ניסויית במבחנה ע״י ערבוב AAT מסחרי עם TRFCK והפרדה על גבי SDS-PAGE. הוספת TPCK ביטלה עיכוב של טריפסין מסחרי ע״י AAT כפי שנבדק ע״י פעילות אנזימתית עם סובסטרט של האנזים. גילינו כי AAT הוא רגולטור שלילי תוך תאי של תהליך האוטופאגי כיוון שהוספת AAT לתאי MCF-7 ו- HT-29 גרמה לעיכוב מוות ע״י אוטופאגיה שהושרה ע״י TPCK וטמוקסיפן.

בנוסף לכך, בקרה שלילית ע״י השתקת ביטוי AAT תוך תאי באמצעות siRNA או טיפול עם TPCK או טמוקסיפן גרמה לירידה ברמת הביטוי של AAT בתוך התאים ולהשריית מוות תאי ע״י אוטופאגיה.

היות ו-AAT הינו מעכב של טריפסין ואלסטאז בדקנו האם הירידה ברמת AAT מלווה בירידה בפעילות של פרוטאזות דמויות טריפסין בתוך התא. טיפול עם TPCK למשך שעה גרם לירידה בפעילות האנזימטית, אך לאחר זמן זה נצפתה עלייה בפעילות טריפסין כפי שנבדק באמצעות מבחן פעילות אנזימטית של טריפסין עם הסובסטרט $N_{\alpha}$-Benzoyl-L-arginine p-nitroanilide. לעומת זאת, טיפול עם טמוקסיפן גרם לעלייה בפעילות הפרוטאזות דמויות טריפסין כבר לאחר שעה. טיפול עם TPCK גרם להופעת שתי פרוטאזות דמויות טריפסין והגברת הפעילות של שתי פרוטאזות נוספות כפי שנבדק באמצעות ג׳ל אלקטרופורזה עם הסובסטרט הפלואורסנטי Boc-Gln-Ala-Arg-MCA.

על מנת לגלות מיהן פרוטאזות המעורבות במוות תאי המושרה ע״י TPCK, ביצענו טרנספקציה עם ספריית siRNA לשם השתקת הגנים של סרין פרוטאזות ומספר מטאלופרוטאזות ובדקנו שיתוק הגנים של אלו פרוטאזות גרמו לעיכוב המוות התאי שהושרה ע״י TPCK. מצאנו כי שיתוק הגנים של שתי פרוטאזות דמויות טריפסין, kallikrein-related peptidase 9 ו- hepsin , מונע מוות ע״י אוטופאגיה המושרה ע״י TPCK. ידוע כי פרוטאזות אלו מעוכבות ע״י AAT, ולכן חשודות כמעורבות בהעברת סיגנל המוות בתאים. בנוסף מצאנו כי שיתוק הגנים של שתי מטאלופרוטאזות, MMP7 ו- MMP11, המעורבות בבקרת AAT, מנע מוות תאי ע״י TPCK. תוצאה זו מחזקת את ההנחה כי עיכול AAT הכרחי להעברת סיגנל המוות.

התוצאות מראות כי AAT מגן על התאים מפני מוות תאי ע״י אוטופאגיה ובקרה שלילית עליו משרה מוות תאי ע״י אוטופאגיה דרך שפעול של פרוטאזות דמויות טריפסין.

ממצאי מחקר זה מציעים שימוש קליני חדש ל- AAT, בנוסף לשימוש הטיפולי היחיד הקיים היום עבור α1-antitrypsin deficiency. כיוון של- AAT יש את הפוטנציאל לשמש כטיפול במקרים בהם נרצה למנוע את תהליך האוטופאגי למשל בסרטן הלבלב או במקרה של מחלת האלצהיימר. מצד שני, פיתוח מעכבים לא רעילים ל-AAT או שיתוק הגן ל-AAT יכולים לגרום לשפעול מוות תאי ע״י אוטופאגיה בגידולים ממאירים בהם תהליך האפופטוזיס פגום עקב מוטציות גנטיות כמו במקרה של סרטן השד.

**נושא העבודה**: מטלורגיה, מאגיה וזהויות חברתיות בתרבות העיסולית בדרום הלבנט (4000-4500 לפנה"ס לערך)

**שם המגישה**: מילנה גושיץ'

**שם המנחה**: פרופ' יצחק גלעד

**תקציר העבודה**

התרבות העיסולית הופיעה באמצע האלף החמישי לפנה"ס ונמשכה עד 3900-4000 לפנה"ס לערך. היא נקראת על שם האתר תלילאת עיסול שמצפון-מזרח לים המלח. זוהי הישות התרבותית המתועדת ביותר של התקופה הכלקוליתית בדרום הלבנט והיא גם היחידה בה עסקו בייצור כלי מתכת. האתרים העיסוליים נפוצים בעיקר בנגב הצפוני, בבקעת ים המלח, במישור החוף הדרומי והמרכזי, בשפלת יהודה ובבקעת הירדן.

התרבות העיסולית התפתחה מתוך התרבות הנאוליתית המקומית, אך ייצור כלי נחושת החל רק בשלבה המאוחר של התרבות, במקביל ליסוד האתרים לאורך נחל באר שבע. נקודת המוצא לדיון היא שבפרק זמן זה הייתה המטלורגיה פעילות פולחנית: הטרנספורמציה מעפרה למתכת נתפשה כמעשה מאגי. בנוסף, נראה שהופעת המטלורגיה הפולחנית בחברה שאינה עוסקת במטלורגיה גרמה לשינויים חשובים בפולחן הקהילתי. טבע השינויים הללו והתפקיד שחרשי הנחושת מלאו בפולחן נחקרו בעבודה זו.

את המטלורגיה העיסולית מבחינה פולחנית ומבחינת הזהות החברתית של העוסקים בה לא ניתן לחקור על בסיס שרידים ארכיאולוגיים בלבד, על אף הממצא העשיר יחסית של חפצי נחושת ושאר שרידים הקשורים בכך. בנוסף לשרידים הפיסיים, מחקר זה מתבסס על עדויות אתנוגרפיות והיסטוריות העוסקות במטלורגיה בחברות קדומות או מסורתיות. מחקר משווה בין העדויות שמקורן במטלורגיה העיסולית למידע האתנו- היסטורי הוא הבסיס של עבודה זו.

פרק ההקדמה דן בהיבטים הנוגעים לתרבות העיסולית ולמתודולוגיה. הפרק השני עוסק במטלורגיה העיסולית וכולל תיאור של חומרי הגלם, טכניקות התכה ויציקה וטיפולוגיה של חפצי הנחושת. הפרק השלישי הוא דיון ביקורתי בשרידים החומריים שהותירה אחריה ההתנהגות הטקסית העיסולית על מנת להעריך את ההבדלים בין השלב המוקדם לשלב המאוחר של התרבות. נמצאו מספר הבדלים שחשוב לציינם. אתר העלייה לרגל בגילת והמקדש בתלילאת עיסול מייצגים אתרי פולחן מרכזיים של העיסולית המוקדמת. קרוב לוודאי שאתרים כאלה הוחלפו באתרי קבורה שניה, מאפיין חשוב של העיסולית המאוחרת. מאפיין טקסי אחר של העיסולית המאוחרת הוא קרוב לוודאי המטלורגיה הריטואלית והשימוש הריטואלי בתוצריה.

על מנת להעריך את המטלורגיה כחידוש של הפולחן העיסולי המאוחר, נדונות בפרק 4 העדויות האתנו-היסטוריות הנוגעות לפולחנים מטלורגיים ולסמלים שלהם. עדויות אלא מהוות בסיס להשוואה בין-תרבותית ונבחנת תרומתם האפשרית להבנת המטלורגיה העיסולית. מקור רוב העדויות האתנוגרפיות לפולחן מטלורגי הוא באפריקה שמדרום לסהרה ובמידה פחותה יותר, בסיביר ובמסו-אמריקה. העדויות ההיסטוריות לפולחן מטלורגי מקורן במזרח הקדום וביון הקדומה.

הפרק החמישי דן בארגון החברתי של העיסולית המוגדר כהטררכיה אגליטרית. כיוצרים של חפצים פולחניים, בתהליך פולחני במהותו, מילאו חרשי הנחושת תפקיד של טכנאים-מכשפים כמו גם מומחים לפולחן בכלל. למרות שהחברה העיסולית לא הייתה היררכית באופן מובהק, לחרשי הנחושת כמומחים בפולחן הייתה קרוב לוודאי השפעה ניכרת על קבלת ההחלטות, אולי בדומה לעדויות שמקורן באפריקה שמדרום לסהרה. מלאכת החרשים שינתה את חיי הפולחן של הקהילה בשתי דרכים. הפעילות המטלורגית, ובייחוד ההתכה, יצרה טקס חדש שאופיו הציבורי-למחצה הביא לידי ביטוי את ההיבט הדרמטי של התהליך, כאשר הטרנספורמציה החומרית הייתה גלויה לכל. השינוי השני הוא השימוש בחפצי הנחושת המוגמרים כסמלים בפולחן. הרעיון של הפעלנים (agents) ראשוניים ומשניים מבהיר את השינוי המעשי בפולחן העיסולי. הפעלנים הראשוניים היו חרשי הנחושת. הכוח לשינוי צורה היה בידיהם. הם יצרו את החומר, הכלים והסמלים והיכולת לטרנספורמציה הייתה בידיהם, ובכך הם הפכו את הכלים שיצרו לפעלנים משניים.

לסיכום, תעשיית המתכת העיסולית הייתה כרוכה בפעילות טקסית אשר השפיעה עמוקות על חיי הפולחן של הקהילה וארגונה. מסקנה זו מבוססת על התבוננות מפורטת בתעשיית המתכת העיסולית, הפולחן, הקבורה, הארגון חברתי והשינויים הבולטים שהתרחשו בין העיסולית הקדומה למאוחרת. העדויות האתנו-היסטוריות למטלורגיה פולחנית תומכות בגישה זו ומלמדות על הפוטנציאל של ההתנהגות ריטואלית שעדיין ממתין לגילוי.

Name of the dissertation: Metallurgy, Magic and Social Identities in the Ghassulian Culture of the Southern Levant (ca. 4500-4000 BC)

Submitted by: Milena Gošić

Supervisor: Prof. Isaac Gilead

Abstract

The Ghassulian culture emerged in the mid-5th millennium BC and lasted till about 4,000-3,900 cal. BC. It is named after the site of Teleilat Ghassul, located north-east of the Dead Sea. It is the best documented cultural entity of the Chalcolithic period in the southern Levant and also the only metalworking one. The Ghassulian sites are distributed mainly in the northern Negev, the Dead Sea basin, the southern and the central Coastal Plain, the Shephella and the Jordan Valley (Fig. 1.2.).

Stemming out from the local Neolithic, the Ghassulian culture did not emerge as a metal-working culture from its very beginning. Copper appears only at the later phase of the Ghassulian, with the establishment of the sites along Nahal Beer Sheva. The starting point is that metallurgy was a ritual activity; that transformation of ore to metal was perceived as magic. Furthermore, it is argued that the introduction of ritualized metallurgy into a non-metallurgical society involved pronounced changes in community ritual. The nature of these changes and the role of coppersmiths as ritual practitioners are explored in this dissertation.

Studying the Ghassulian metallurgy from the perspectives of ritualization and social identities cannot be based on archaeological remains only, albeit the relatively rich corpus of copper artifacts and other related remains. Beyond these physical remains, this study relies also on the rich ethnohistorical evidence concerning metallurgy and coppersmiths in ancient and traditional societies. The combination of the Ghassulian evidence and a comparative inter-cultural ethnohistorical corpus is the basis of the current research.

In the introductory chapter discusses are the background of the Ghassulian culture and the research methodology. The second chapter is devoted to a description of the Ghassulian metalworking, including details on raw materials, smelting and casting techniques and the typology of copper artifacts. The third chapter critically evaluates the material remains of the Ghassulian ritual behavior in order to assess the ritual changes between the early and late Ghassulian. Several differences are outlined of which three are worth noting. The pilgrimage site

of Gilat and the temples of En Gedi and Teleilat Ghassul are representative of early Ghassulian ritual central places. Probably some of the central places were substituted by second burial sites, hallmarks of late Ghassulian ritual. Other late Ghassulian aspects of ritual behavior are the ritualized production of copper artifacts and their use in rituals. .

In order to evaluate the nature of metallurgy as an innovative late Ghassulian form of ritual, ethnographic and historical records of ritualized metallurgy and the symbolism behind it are discussed in Chapter 4. Frequent manifestations of ritualization of metallurgy, as they are encountered in various ethnohistorical records, are used for cross cultural comparison and their relevance to the Ghassulian metallurgy is examined. The majority of ethnographic examples of ritualized metallurgy come from sub-Saharan Africa and, to a lesser extent, from Siberia and Mesoamerica. The historical evidence consists of data on metallurgy in the ancient Near Eastern and Greek sources.

The fifth chapter discussed Ghassulian social organization, which is defined as Egalitarian Heterarchy. Being producers of ritual artifacts in a process that was itself ritualized, coppersmiths played the role of technician-magicians as well as masters of ritual in general. Coppersmiths were experts of ritual and this probably gave them a considerable influence over decision making, as is common in all patterns of articulation of metallurgy in sub-Saharan Africa. Their craft changed the ritual life of the community in two ways. One change was that metalworking – and smelting in particular – was also a new ritual and its semi-public character added to the dramatic effects of the process, as the material transformation was visible to all. The second change is the actual introduction of the finished copper artifacts as elements of the ritual. The idea of primary and secondary agencies clarifies the practical change in the Ghassulian ritual. The primary agency was in the hands of coppersmiths. They created the material, the symbols and the power of transformation was in their hands and through this process they invested the secondary agency into the copper artifacts.

To summarize, it is suggested that the Ghassulian metallurgy was a ritualized activity that profoundly affected the ritual life of the community. This conclusion is based on a detailed analysis of Ghassulian metalworking, ritual and social organization and the pronounced changes that occurred between the early and late phases of the culture. The ethnohistorical records of ritualized metallurgies further support this idea and illustrate the potential of ritual behavior which still waits to be unearthed.

# Identity Exploration Among Young Adolescents in School: The School Context and Personal Characteristics

**By – Mirit Sinai**

**Advisors – Avi Kaplan & Hanoch Flum**

**Abstract**

ידentity exploration is a foundational element in adolescents' identity formation. It incorporates the individual's autonomy, initiative, and reflection, and serves an important role in the formation of a coherent sense of place and purpose in the world, thus contributing to well-being (Erikson, 1968; Marcia, 1980, 1993). Flum and Kaplan's (2006) definition of exploration is "a deliberate internal or external action of seeking and processing information in relation to the self…[with the outcome being] the creation of self-relevant meaning with an integrative effect and thus the facilitation of development" (p. 100). The formation of a coherent sense of identity, and of building confidence and skills in identity exploration, are particularly significant in the current era, which is characterized by rapid technological developments, the collapse of traditions and social structures, and the prevalence of ambiguity and uncertainty regarding the future. Indeed, in recent years, educators, parents, psychologists and researchers have been calling on schools to go beyond teaching content to emphasizing the formation of values, worldviews, domains of interest, and skills that would help students to cope with the impending changes—all potentially promoted by engaging in identity exploration (Brophy, 2009; Flum & Kaplan, 2006; Gee, 2000). In addition, promoting identity exploration in school may also promote more adaptive motivation for learning the academic content (Kaplan & Flum, 2010).

Yet, despite the recognition of the role of the school as a meaningful context in students' lives, research on identity exploration in the school context—particularly among early adolescents—is very scarce (Harrell-Levy & Kerpelman, 2010; Lannegrand-Wilems & Bosma, 2006). Moreover, research on the ways by which the school context may promote adaptive identity exploration among students is almost non-existent.

Thus, one main goal of the current research project was to investigate the manifestations of identity exploration among early adolescent students in the school context. The context for the research project was an agricultural youth village in the

center of Israel. During the past few years, the village has engaged in an educational experiment that is supported by the Israel Ministry of Education with the aim of promoting environmental leadership skills among the students

The research project involved three studies that built on each other for investigating the research questions. The first study employed a quantitative exploratory approach to the investigation of the relations between students' achievement goal orientations and identity exploration—both broader and more in-depth identity and contextualized exploration in a specific course. The participants were 523 $7^{th}$-$9^{th}$ grade students who responded to surveys. The findings indicated that these early adolescents did experience identity exploration in relation to different academic courses that they identified as meaningful. Moreover, the findings suggested a positive relationship between mastery goals in a particular subject domain, identity exploration in that subject domain, and in-depth exploration concerning studying in the village. However, the findings also pointed to different patterns of relations between identity exploration and achievement goals in different subject domains.

The second study employed a qualitative semi-structured interview method with 40 $7^{th}$-$9^{th}$ grade students. The conceptualization of the way by which the school context may facilitate identity exploration followed three principles defined by Kaplan and Flum (2006): identity exploration triggering, sense of safety, and exploration scaffolds. The analysis of the narratives suggested that the early adolescents engaged in identity exploration in a variety of domains that they perceived as relevant, such as future aspirations, domains of interest, and gender identity.

The third study employed a design-based collaborative action-research methodology for intervening to incorporate identity exploration promoting practices into a $9^{th}$-grade literature lesson. The analysis of these data demonstrated the way by which different features of the lesson promoted identity exploration among some, albeit not all, of the students. The findings did point to the role of engaging in identity exploration around the academic content in facilitating adaptive motivation for learning the content.

In summary, the findings of the three studies point to the relations between students' identity exploration and motivation to leern in school and the rol. ב the context in facilitating adaptive exploration and motivation. The findings support the contention that incorporating identity exploration into the curriculum may promote students' confidence and ability to cope with the characteristics of life in the $21^{st}$

century, as well as promote their motivation to learn the academic material. Thus, the findings have both theoretical implications to the understanding of the nature of identity exploration among early adolescents in the school context, and practical implications for facilitating identity exploration in the middle-grades' curriculum.

# אקספלורציה של זהות בקרב מתבגרים צעירים בבית הספר: מאפיינים אישיים וההֶקשר החינוכי

**מגישה – מירית סיני**

**שמות המנחים –פרופסור אבי קפלן ופרופסור חנוך פלום**

## תקציר

האקספלורציה (Exploration) היא אבן יסוד בהבניית זהותם של מתבגרים והיא כוללת רכיבים של אוטונומיה, יוזמה ורפלקטיביות. האקספלורציה של הזהות הוגדרה על-ידי פלום וקפלן (Flum& Kaplan, 2006) כ"תהליך אקטיבי של חיפוש ועיבוד מידע ביחס ל'עצמי', המשלב מכוונות אישית, כגון בדיקה של יכולות, רצונות ותחומי עניין, עם אוריינטציה חברתית הכרוכה בבירור הצרכים המוערכים בחברה, ומה נחשב לנכון ומתאים במסגרת מסוימת. תוצאת עיבוד שכזה יכולה להביא ליצירת משמעות עצמית רלוונטית וחשובה " (עמ' 100). הבנייתן של תחושת זהות ותחושת ביטחון במיומנויות של הפרט בחקר זהותו המשתנה מהוות נדבך מרכזי בהשגת מיטביות רגשית ובקידום יכולתו של היחיד בהתמודדות אדפטיבית עם שינויים. תהליכים אלה של חקר הזהות ויכולת ההתמודדות עם שינויים, מקבלים משמעות יתרה בעידן המודרני, המאופיין בהתפתחויות טכנולוגיות מהירות, בערעורן של מסורות ומבנים חברתיים ובצורך של הפרט להתמודד עם מצבי עמימות וחוסר וודאות. ואכן, בשנים האחרונות התרבו הקולות בקרב אנשי חינוך, הורים, פסיכולוגים וחוקרים כי תפקידו של בית הספר לשלב בין למידה פורמלית לבין קידום תהליכי הבניית הזהות של התלמידים, שיסייעו להם בגיבוש ערכים, עמדות, תפיסות עולם, תחומי עניין, התנהגויות ומיומנויות, ויאפשרו להם להתמודד עם השינויים הרבים המאפיינים את התקופה (Brophy, 2009; Gee, 2000; Kaplan & Flum, 2012). כמו- כן לאחרונה אף טענו חוקרים כי ניתן למצוא קשר בין אקספלורציה של זהות לבין דפוסים מוטיבציוניים בלמידה ( Kaplan & Flum,2010). אולם למרות ההכרה בתפקידו של בית הספר, כהֶקשר חיים משמעותי, שיכול לעורר ולקדם פעילויות אקספלורטיביות ולעודד את תהליכי הבניית הזהות של מתבגרים, עיון בספרות המחקרית מראה כי המחקר המאפיין את הביטויים הקוגניטיביים, ההתנהגותיים והרגשיים של האקספלורציה בגיל ההתבגרות בכלל, ובגיל ההתבגרות המוקדמת בפרט, עדיין דל מאד (Harrell-Levy & Kerpelman, 2010; Lannegrand-Wilems & Bosma, 2006). מעבר לכך, מחקר הנוגע באופנים שבהם הֶקשר החינוכי והחברתי הבית-ספרי קשור לאקספלורציה של זהות ולחיזוק מוטיבציות בלמידה כמעט איננו קיים.

מטרת המחקר הנוכחי היא אפוא לבחון את ביטויי האקספלורציה ואת האינדיקציות להתפתחותה של אוריינטציה אקספלורטיבית בקרב מתבגרים צעירים בהֶקשר חינוכי. המחקר נערך בסביבה חינוכית ייחודית: בכפר נוער חקלאי, שבו מתקיים בשנים האחרונות ניסוי חינוכי, המתמקד בפיתוח כישורי מנהיגות סביבתית בקרב התלמידים.

I

בחינת שאלות המחקר והשערות המחקר נעשתה בשלושה שלבים, באמצעות שלושה מחקרים שנבנו זה על גבי זה. במחקרים אלה נעשה שימוש בכמה מתודולוגיות מחקריות. הראשון הוא מחקר גישוש כמותני, שמטרתו לבחון את קשרי הגומלין בין אוריינטציות מטרות ההישג לבין אקספלורציה של זהות – הן אקספלורציה לעומק והן אקספלורציה מצבית. במחקר השתתפו 523 תלמידים בכיתות ז׳-ט׳. ממצאי המחקר הראו כי תלמידי חטיבת הביניים בכפר הנוער אכן חוו חוויות של עירור לאקספלורציה של זהות ביחס לתכנים אקדמיים שונים, שאותם הם זיהו כמשמעותיים עבורם. כמו כן נמצא קשר חיובי בין אקספלורציה של זהות המתקיימת בלמידת המקצוע ואקספלורציה לעומק, לבין אוריינטציה מוטיבציונית של מטרות פיתוח מומחיות ללמידה בתחום תוכן לימודי ספציפי. הממצאים אף הצביעו על דפוסים שונים של קשר בין אקספלורציה של זהות לבין אוריינטציות מוטיבציוניות בתחומי דעת הומניים וריאליים. (AERA) (Sinai, Kaplan & Flum, 2012a).

המחקר השני הוא מחקר איכותני, שבמהלכו רואיינו בראיונות עומק מובנים-למחצה כארבעים תלמידים בכיתות ז׳-ט׳. מטרת המחקר הייתה ללמוד לעומק את מאפייניה של הפעילות האקספלורטיבית, את מאפייני המרחב החינוכי היכול לקדם או לעכב אקספלורציה של זהות ואת שלושת העקרונות המתווכים בין פעילות אקספלורטיבית למרחב החינוכי – חווית עירור לאקספלורציה, תחושת ביטחון ופיגומים לאקספלורציה של זהות. ממצאי המחקר המרכזיים הראו כי המתבגרים הצעירים בבית הספר עסקו באקספלורציה בתחומים שונים ורבים (שאיפות לעתיד, תחומי עניין, זהות מגדרית ועוד). כמו כן נמצא כי חלק מהתלמידים חוו שיעורים בתחומי תוכן שונים כמסַפקים הזדמנות לשאול שאלות ולבחון הזדהויות קודמות, ערכים, מחויבויות, תפיסות והתנהגויות.

המחקר השלישי הוא מחקר התערבותי בגישת מחקר-פעולה משתף (research ) (Kaplan, Katz, & Flum, 2012), ובו מתואר – שלב אחר שלב – התכנון, היישום וההערכה של התערבות חינוכית, המתמקדת בקידום תהליכי אקספלורציה בהוראת שיר הלקוח מתכנית הלימודים של משרד החינוך. ממצאי המחקר הראו כיצד היבטים שונים של השיעור היו יעילים בקידום חוויות של עירור לאקספלורציה של זהות עבור מרבית התלמידים (Sinai, Kaplan & Flum, 2012).

לסיכום, ממצאי המחקר מצביעים על הקֶשר בין אקספלורציה של זהות ובין למידה בבית הספר ועל התרומה האפשרית של שילוב תהליכים המעוררים אקספלורציה של זהות בתוך תכני הלימוד למוטיבציה האיכותית של התלמידים ללמידה. ממצאים אלה מחזקים את התפיסה שפיתוח אוריינטציה אקספלורטיבית בבית הספר יכול לקדם תחושת מסוגלות ויכולת התמודדות עם השינויים המהירים המאפיינים את העידן המודרני, בד בבד עם חיזוק המוטיבציה האיכותית ללמידה (Flum & Kaplan, 2006). למחקר השלכות תיאורטיות על הבנת תהליכי אקספלורציה של זהות בהֶקשרים חינוכיים, והשלכות מעשיות לפיתוח פרקטיקה חינוכית המקדמת אקספלורציה של זהות בהוראת תחומי תוכן לימודיים.

**Title: Nannofossil Assemblages and Palaeoceanography of the Eocene Levant Margin of Israel**

**Submitted by: Menahem Weinbaum Hefetz**

**Supervised by: Professor Chaim Benjamini**

**Abstract:** Calcareous nannofossil assemblages from the Early to Middle Eocene transition were studied in the Levant region. Coupled with previously published data on the Avedat plateau, 13 sections were added along a traverse beginning from the Arava valley at the south and ending at the Menashe region in the north. The current study was aimed at developing a method to analyse the paleoecology of the calcareous nannofossil assemblages to study the paleoceanography of the Israeli Levant margin in the Eocene.

Assemblages of calcareous nannofossil show significant and well defined variances through time and space and this paleoecological structure was found to be imprinted on evolutionary lineages. Changes in in these patterns are correlative with environmental trends and factors. According to the current study, mass movements exerted no significant influence on calcareous nannofossil assemblages in the chalky sediment and both diagenetic and pedogenetic characteristics are identifiable and therefore isolated. Moreover, eogenetic processes are covariant with paleoceanographic events and help in explaining the environmental data.

Tests show that contemporaneous Syrian – Arc structural basin paleotopography did not exert any influence on calcareous nannofossils and all assemblages were found to be identical under this factor. However, the proximal-distal position along the traverse shows spatial and temporal evidence for a source of nutrient enrichment was the major factor affecting the calcareous nannofossil-based paleoceanography of the Levant region. The current study shows that in the Early Eocene, the Arava valley was subject to higher trophic levels than the Shefela region, and the north of Israel was somewhat similar to the Arava conditions. Conditions were much more even along the traverse during the Middle Eocene. Rates of sedimentation were generally enhanced and somewhat higher in the Arava region. Into the Middle Eocene, rates of sedimentation in the Levant region fell, and were low also in the Arava region, as high trophic conditions again pervaded in this area.

The current study presents a model describing the response of calcareous nannoplankton to trophic level changes in the Levant. According to this model the population of calcareous nannooplankton

show a log-normal behaviour. Under oligotrophic conditions the rate of sedimentation is low as a result of low productivity. The low trophic level is characterised by an increase of discoaster forms and a low fraction of organic matter supplied to the sea bottom. At the first stage of increasing trophic level, the high carbonate-per-cell producers, such as *Coccolithus*-type placoliths, were dominant. Further increase in the trophic level led to an unstable equilibrium, which caused a turn-over of the population to less carbonate-productive forms but with higher diversity. Dominance at this stage belongs to *Chiasmolithus* spp. and *Toweius*-type. The total rate of sedimentation reached its climax at this stage. A further increase of the trophic level in the Middle Eocene caused the unstable population to shift towards common appearance of *Reticulofenestra*-type placoliths. Further increase in the trophic level forced populations towards decrease and finally even disappearance. The rate of sedimentation at this final stage decreased as well. At this stage, accumulation of organic matter at the sea floor increased, and together with low rates of carbonate sedimention, resulted in enhanced eogenetic processes, of modification, induration and silicification of the originally pelagic chalky sediment.

A connection was found between these long-term population patterns and environmental conditions, changes that take place both in the time scale of the Early/Middle Eocene transition, and at 10-100 Kyrs repetitions. The long-term change begins at the step-out from the EECO event, continues thorough cooling at NP13 and NP14, and stabilizing around the NP14/15 boundary. This short-term repetitive pattern is apparent in the field as alternations of friable chalk and indurated horizons. Two prominent reworking peaks occur: the lower is in NP12, in the Arava and Menashe regions, and the second is widespread around the NP14/15 boundary. These reworking events may be correlated to regressive phases of the Arabian Plate onlap curve, but also correlate to large-scale changes in the oceanic current regime as the cooling event of the Middle Eocene proceeds. The methods of analysis of calcareous nannofossil assemblage patterns proposed here, applied to all pelagic Paleogene rocks in the Levant region, has the potential to be a major step towards completing our knowledge of the paleoceanography of this part of the global ocean.

**נושא העבודה: מאספי הננומאובנים הגירניים והפליאוקיאנוגרפיה של שולי הלבנט האיאוקני בישראל**

**שם המגיש: מנחם וינבוים חפץ**

**שם המנחה: פרופסור חיים בנימיני**

**תקציר העבודה:** מאסף הננומאובנים הגירניים באזור הלבנט בתקופת המעבר בין האאוקן הקדום לאאוקן התיכון נחקר בעבודה הנוכחית. מטרות העבודה היו לפתח שיטה לניתוח הפליאואקולוגיה של מאספי הננומאובנים הגירניים ובעזרתה לחקור את הפליאואוקיאנוגרפיה של שולי הלבנט הישראלי בתקופה זו. מלבד נתוני רמת עבדת נוספו עוד 13 חתכים לאורך קו חתך מהערבה שבדרום-מזרח ועד אזור מנשה בצפון-מערב.

מאסף הננו-מאובנים הגירניים מראה שינוי מובהק ומוגדר בזמן ובמרחב הלבנט. ניתן למצוא מבנה פליאואקולוגי בתוך מאסף הננומאובנים הגירניים בשולי הלבנט באאוקן, ושינוי זה מוטבע על פני ויחד עם הקווים האבולוציוניים הידועים. השינויים במאסף הננו-מאובנים הגירניים מתאימים לשינויים סביבתיים וניתן לבצע קורלציה ביניהם. ניתן לזהות מאפיינים איאוגנטיים שניתן לגייסם לטובת ההסבר הפליאואוקיאנוגרפי, וכן השפעות של דיאגנזה ופדוגנזה מאוחרים, שיש לבודדם.

המבחנים מראים כי קיים הבדל בין מאספי הננו-מאובנים לאורך קו חתך פרוקסימלי/דיסטלי. הבדל זה מראה על החשיבות שהיתה במיקום חתך ביחס למקורות ההעשרה בנוטריאנטים. לעומת זאת, נראה כי הפליאוטופוגרפיה של מבני הקשת הסורית השונים שהיו ואולי אף הופעלו בתקופת האאוקן, לא השפיעה על אוכלוסיית הננו-מאובנים הגירניים, ומאסף הננו מאובנים נמצא זהה בין האגנים השונים שלאורך הלבנט. על פי העבודה הנוכחית ניכר גם כי אין השפעה משמעותית של תנועות מסה על מאסף הננומאובנים הגירניים שבקירטון.

מוצע מודל המתאר את תגובת הננופלנקטון הגירני לשינויים ברמה הטרופית באזור הלבנט באאוקן. במסגרת מודל זה, מתנהגת אוכלוסית הננופלנקטון הגירני בדרך לוג-נורמלית. בתנאים אוליגוטרופיים יהיה קצב ההשקעה נמוך עקב יצרנות ראשונית נמוכה. בשלב ראשון של עלייה ברמה הטרופית שולטת אוכלוסיה כגון *Coccolithus*-type המייצרת מסת קרבונט גבוהה לתא. רמה טרופית נמוכה זו מאופיינת על ידי עלייה בדומיננטיות הדיסקואסטרים ובשלב זה שטף החומר האורגני לקרקעית הינו נמוך. עלייה ברמה הטרופית תוביל לשווי משקל בלתי יציב ובמסגרתו יחל חילוף באוכלוסיה לכזו המייצרת פחות קרבונט לתא, אך המגוון הוא גדול יותר והדומיננטיות עוברת לצורות *Chiamolithus*-type ו- *Toweius*-type. קצב ההשקעה הכולל של הקרבונט בשלב זה נמצא בשיאו. המשך העלייה ברמה הטרופית יוביל לאי יציבות האוכלוסיה והוא מאופיין באאוקן התיכון בתפוצה רבה של *Reticulofenestra* – type . עלייה גבוהה יותר ברמה הטרופית מסלקת למעשה את אוכלוסיית הננופלנקטון הגירני וקצב ההשקעה יורד. בשלב זה ישנה הצטברות רבה של חומר אורגני בקרקעית והשטף הקרבונטי נמוך במיוחד. ההצטברות הנמוכה של סדימנט קרבונטי תוביל אף להסרה של סדימנטים או להקשיית אופקים כתוצר דיאגנטי.

מתוך כך נמצא כי באיאוקן המוקדם אזור הערבה היה מצוי בתנאים טרופיים גבוהים יותר מאשר אזור השפלה, ותנאים דומים במקצת היו גם באזור מנשה. במהלך האאוקן הושוו התנאים, וקצבי ההשקעה עלו

כללית אך באופן חריף יותר באזור הערבה. בהמשך האאוקן התיכון, כשבאזורי השפלה ומנשה ממשיכים לשקוע סדימנטים קרבונטים בקצבים נמוכים יותר, יורדת בערבה קצב השקעת הקרבונט באופן ניכר כשבאופן ייחודי התנאים שם חוזרים לרמה טרופית גבוהה.

בעבודה הנוכחית נמצא כי קיים קשר בין מבני האוכלוסיות ובין השינויים בתנאי הסביבה. קשר זה מתקיים גם בקנה מידה של המעבר הגדול על פני מליוני שנים מהאאוקן התחתון לתיכון, ועליו מוטבעת גם מערכת שינויים דומים אך בקנה מידה של עשרות או מאות אלפי שנים. השינוי בקנה מידה גדול בעת היציאה מאירועי EECO , תוך התקררות והתייצבות בגבול /NP14, מזוהה גם בטווחי זמן קצרים הניכרים בשטח כחילופים של קירטון ושכבות מוקשות ברמת המחשוף הבודד.

שתי תופעות בולטות של מיחזור ננומאובנים גירניים מתקופות קדומות מתרחשות ב- NP12 באזור הערבה ומנשה, ובסביבת גבול NP14/15 בכל הלבנט. התופעות מוסברות בהקשר לשינויים רגרסיביים על פני הפלטה הערבית, יחד עם שינויי משטר הזרימה באזור הלבנט כתוצאה מתהליך ההתקררות שהתחיל בסוף האאוקן הקדום.

מאסף הננומאובנים הגירניים באאוקן מראה הבדלה בין אזור הערבה ובין שאר חלקי שולי הלבנט. הבדלה זו מתפרשת על ידי קרבת אזור הערבה אל מקור העשרה בנוטריאנטים אשר היה ככל הנראה במיקום פרוקסימלי יותר מאיזור קו החתך שנבדק. האוקינוס האיאוקן של אזור הערבה מגיב היטב לשינויים ברמה הטרופית והשקעת הקרבונט בו משתנה בקיצוניות רבה. תגובות חריפות אלו מתבטאות גם בתוצרים הדיאגנטיים באזור: מעברים בולטים מקירטון הומוגני לצירור, הקשייה ויצירת תרכיזי גיר.

השיטות המוצעות במחקר הנוכחי, ובפרט תיאור השינויים שחלים במאסף הננומאובנים הגירניים, עשויות להיות מיושמות לחקר הפליאואוקיאנוגרפיה של שולי הלבנט במשך השלישון, ולניתוח כולל של סלעים פליאוגנים בטתיס כולו ואף מעבר לו.

Title: Good Deeds, Risky Bids: Accessible Pro-Social Behavior Increases Monetary Risk Taking

Submitted by: Maria Blekher

Advisors: Dr. Amir Grinstein, Prof. Shai Danziger

## Abstract

Pro-social behavior, and especially volunteering, is currently quite common. A rich literature explains why people act pro-socially (e.g., Boezeman & Ellemers 2007; Erez, Mikulincer, Ijzendoorn, & Kroonenberg 2008), and documents positive consequences of pro-social behavior on well-being and health (Borgonovi 2008; Post 2005; Strahilevitz 2011; Thoits & Hewitt 2001; Van Willigen 2000). At the same time, the number of companies across the globe that are committed to corporate social responsibility (CSR) practice is also constantly growing (Rangan, Chase, & Karim 2012). Given the increasing tendency towards pro-social behavior both for individuals and companies it is important to understand how it affects individual and managerial decisions. The current research proposes a yet unexplored outcome of pro-social behavior: risky decision making. Specifically, it suggests that accessible pro-social behaviors may increase preference for risky monetary options over safe ones, via a mechanism where decision makers estimate risk by how they feel at the time of choice. Moreover, given that experts (managers and employees) often engage in sequential decision making and that in many domains expert decision makers are subject to similar context effects as non-experts (Northcraft & Neale 1987; Danziger, Levav & Avnaim-Pesso 2011; Kahneman, Lovallo & Sibony 2011), this research proposes that a reminder of an organization's pro-social activities will increase the financial risk-taking of its members.

The purpose of this dissertation is therefore to address two main research questions: (1) *How does accessible volunteering behavior or expressing intent to volunteer affect risk preference and does a sense of security mediate this preference?* (2*) How does engagement in CSR activities affect managerial and employee financial risk taking*?

Seven studies were conducted to examine the research questions and to enhance both the internal validity and the generalizability of this research: five

experimental studies with undergraduates and MBA students, and two quasi-field experiments with branch managers and investment advisors from large Israeli banks. The studies tested the prediction that accessible volunteering or expressing volunteering intent increases preference for financial risk, demonstrating the underlying role of feelings of security in this process, as well as the effect of CSR on employees' decision making. Three different measures for risk preference were used; in the first three studies, I asked participants to make 14 choices between a certain payoff and a risky choice, while in the forth study I asked participants to allocate a budget between two activities, one riskier than the other. In studies 5 and 6 a monetary investment task was used, and finally in the 7th study loan approval measured branch managers' risk preference.

Study 1 demonstrates the basic phenomenon – that an accessible act of prior volunteering increases risky monetary decision making. This study also demonstrates the mediating role of feelings of security. Study 2 demonstrates that the effect found in Study 1 is not contingent on just-world beliefs. Study 3 establishes the moderating role of feelings of security by showing that expressing volunteering intent increases monetary risk taking in participants primed to feel insecure, but not in participants primed to feel secure. Study 4 finds that MBA students acting as members of a management team supported riskier corporate actions after a reminder of the team's decision that the company engages in corporate pro-social behavior. Thus, an accessible pro-social decision primes risk taking even when the decision entails committing other peoples' resources. Study 5 tested whether the link between accessible pro-social actions and risky decisions extends to a possible effect of CSR on managers' decision-making process. Study 6 examined whether investment experts who participated in organizational social responsibility activities were affected by the reminder of these activities when advising a typical client regarding the best way to invest his/her money. Finally, Study 7 examined whether a reminder of participation in CSR activities affects risky choices in real organizations in another type of risky financial decision – loan approval.

In summary, results of seven studies indicate that accessible individual volunteering behavior or intent to volunteer increases preference for financial risk, and this preference is mediated by a sense of security. In addition, awareness or participation in corporate pro-social behavior increases financial risk-taking of organization members.

This dissertation offers several contributions. First, it demonstrates for the first time that an accessible act of volunteering or intent to volunteer increases monetary risk taking. In so doing it adds to recent evidence that accessible pro-social decisions transiently influence self-perceptions that consequently influence choice. However, whereas previous research examined how accessible pro-social behaviors influence moral decision making (Mazar & Zhong 2010; Monin & Miller 2001; Sachdeva, Iliev, & Medin 2009) and the relative preference for a vice over a virtue (Khan & Dhar 2006), this research tests for effects on risky choice. Second, it demonstrates that volunteering behavior increases feelings of security and that these feelings are associated with increased risk taking (see also Levav &Argo 2010). Previous studies have examined how perceived support from others affects financial risk taking behavior (e.g., Hsee & Weber 1999; Levav & Argo 2010; Mandel 2003). This investigation differs from that work in focusing on the effects of supporting others, and as such demonstrates yet another factor that can impact financial risk taking. Finally, it examines relatively distal effects of CSR that have not been previously considered, and tests real managerial decisions. I believe that the results will be of broad interest to both academics and managers and may carry significant policy implications.

*Keywords*: volunteering, CSR, accessibility, risk-taking, feeling of security, decision-making.

נושא העבודה: השפעת הזמינות של התנהגות פרו-חברתית על העדפה לסיכון פיננסי

שם המגיש: מריה בלכר

שמות המנחים: דר' אמיר גרינשטיין, פרופ' שי דנציגר

תקציר העבודה

התנהגות פרו חברתית בכלל והתנדבות בפרט, הפכו להיות מקובלות מאוד בשנים האחרונות. ספרות רחבה עוסקת בהסברים למוטיבציות של אנשים להתנדב ומתעדת את ההשלכות החיוביות שיש לעיסוק בהתנהגות פרו חברתית על תחושת רווחה ועל מדדי בריאות שונים. במקביל, מספר החברות בעולם שמחויבות לאחריות חברתית תאגידית נמצא בגידול מתמיד. בהינתן המגמה הגוברת של התנהגות פרו חברתית גם עבור יחידים ועבור חברות, קיימת חשיבות להבנת ההשפעה של המגמה הנ"ל על קבלת החלטות ברמת היחיד וברמת המנהל/עובד חברה. המחקר הנוכחי מציע השפעה שלא נחקרה עד כה בהקשר של התנהגות פרו חברתית: קבלת החלטות עם מרכיב סיכון פיננסי. באופן ספציפי, המחקר מציע שהתנהגויות פרו חברתיות זמינות יכולות להגביר העדפה להחלטות פיננסיות עם מרכיב סיכון על פני החלטות בטוחות יותר דרך מנגנון שבו מקבלי ההחלטות מעריכים סיכון על פי תחושתם ברגע הבחירה. יתרה מכך, בהינתן שמקבלי החלטות מומחים (מנהלים ועובדים) נוטים להיות מושפעים מהטיות בדומה למקבלי החלטות לא-מומחים ונמצאים פעמים רבות במצבים בהם עליהם לקבל סידרה של החלטות ברצף, המחקר הנוכחי מציע שתזכורת על התנהגות פרו חברתית של החברה תגביר העדפה לסיכון בקרב עובדיה ומנהליה.

המטרה של המחקר הנוכחי היא להתייחס לשתי שאלות מחקר מרכזיות: 1. כיצד התנדבות זמינה או הבעה של כוונה להתנדב משפיעה על העדפת סיכון כלכלי וכיצד משפיעה תחושת הביטחון על ההעדפה הזאת? 2. כיצד השקעה בפעילות של אחריות חברתית תאגידית משפיעה על העדפת סיכון כלכלי בקרב מנהלים ועובדים?

שבעה ניסויים נערכו במטרה לבחון את שאלות המחקר, חמישה ניסויי מעבדה בהשתתפות סטודנטים מתואר ראשון ושני (MBA), ושני ניסויים בהשתתפות מנהלי סניפים ויועצי השקעות מבנקים גדולים בישראל. שבעת הניסויים בחנו את ההשערה שהתנדבות זמינה או הבעה של כוונה להתנדב מגבירה העדפה לסיכון כלכלי ואת ההשפעה שיש לתחושת הביטחון על התהליך כמו גם את ההשפעה של אחריות חברתית תאגידית על קבלת ההחלטות של העובדים בחברה.

הניסויים כללו שלושה מדדים שונים של העדפת סיכון כלכלי; בשלושת הניסויים הראשונים הסיכון נמדד על ידי סידרה של 14 החלטות בין תשלום בטוח לבין הימור. בניסוי הרביעי הנבדקים התבקשו להקצות תקציב בין שתי החלטות שהובאו לביצוע בחברה, כאשר רמת הסיכון בין ההחלטות הייתה שונה. בניסויים חמש ושש, השקעה כלכלית במניות אל מול השקעה בטוחה שימשה כמדד לסיכון,

ולסיכום בניסוי השביעי אישור על מתן אשראי ברמות סיכון שונות היווה כמדד לסיכון של מנהלים בסניפי הבנק.

הניסוי הראשון מדגים את התופעה הבסיסית- שהתנדבות זמינה מגבירה העדפה לסיכון פיננסי. כמו כן, הניסוי הזה מציג את התפקיד המתווך של תחושת הביטחון. הניסוי השני מוצא שהאפקט שנמצא בניסוי הראשון לא מושפע מאמונה בעולם צודק. הניסוי שלישי מחזק את התפקיד של תחושת הביטחון כמתווך בהשפעה , תוך שהוא מראה שהבעת כוונה להתנדב מגבירה את העדפת הסיכון בקרב נבדקים שתופעלו להרגיש חוסר ביטחון לעומת כאלו שתופעלו להרגיש בטחון. הניסוי הרביעי מוצא שתלמידי MBA שמתופעלים להתנהג כחברי הנהלה תומכים בפעילות מסוכנת יותר לאחר תזכורת על הפעילות הפרו חברתית של החברה שבה הם מועסקים. מכאן שהתנהגות פרו חברתית זמינה מתפעלת העדפת סיכון גם כאשר המשאבים שמופנים למטרה זו הם משאבים של אנשים אחרים. ניסוי מספר חמש בחן האם הקשר בין התנהגות פרו חברתית זמינה לבין העדפת סיכון מתרחב להשפעה של אחריות חברתית תאגידית על תהליך קבלת ההחלטות של עובדים ומנהלים בארגון. הניסוי השישי בחן האם יועצי השקעות שהשתתפו בפעילות של אחריות חברתית תאגידית הושפעו מהתזכורת אודות הפעילות הזאת כאשר נתנו ייעוץ השקעות ללקוח על הדרך הטובה ביותר להשקיע את כספו. לבסוף, הניסוי השביעי בחן האם תזכורת אודות פעילות של אחריות חברתית תאגידית משפיעה על העדפת סיכון בקרב מנהלי סניפים בעת מתן אישור לבקשות אשראי.

לסיכום, תוצאות הניסויים הללו מעידות על כך שהתנהגות פרו חברתית זמינה או הצהרה על כוונה להתנהגות כזאת בעתיד, מגבירה העדפה לסיכון פיננסי וההעדפה הזאת מתווכת על ידי תחושת ביטחון. בנוסף, מודעות או השתתפות בפעילות של אחריות חברתית תאגידית במסגרת חברה, מגבירה העדפת סיכון בקרב עובדיה ומנהליה. המחקר הנוכחי מציע ספר תרומות תיאורטיות ויישומיות. בשלב הראשון, המחקר מציג לראשונה את הקשר שבין התנדבות זמינה לבין העדפה לסיכון פיננסי. בצורה זו הוא מוסיף למחקרים קודמים שבחנו את ההשפעות שיש להתנהגות פרו חברתית זמינה על החלטות עוקבות שמתקבלות אחריהן. יחד עם זאת, בעוד שמחקרים קודמים בחנו את ההשפעה של התנהגות פרו חברתית על החלטות בתחום המוסר או העדפת מוצרים, המחקר הנוכחי בחן את ההעדפה עבור סיכון פיננסי. שנית, המחקר מדגים שהתנדבות מגבירה את תחושת הביטחון של הפרט והקשר שלה להעדפת סיכון. מחקרים קודמים בחנו כיצד קבלת עזרה מהסביבה משפיעה על העדפה לסיכון פיננסי, בעוד המחקר הנוכחי מציע שגם מתן תמיכה לאחרים מגביר העדפה זו. לבסוף, המחקר בוחן את ההשפעה של אחריות חברתית תאגידית על העדפת סיכון בקרב מנהלים ועובדים שלא נבחנה קודם לכן. במיוחד על בסיס כיוון מחקרי זה קיים פתח לשימוש בממצאים של מחקר זה בקרב קובעי המדיניות הרלוונטיים.

*מילות מפתח:* התנדבות, אחריות חברתית תאגידית, זמינות, לקיחת סיכון, תחושת ביטחון, קבלת החלטות.

**Title:** The role of cutaneous water loss as a trigger for periodic arousal in hibernating bats
**Full name:** Miriam Ben-Hamo
**Advisor:** Berry Pinshow

Maintaining water balance is a central tenet of physiological homeostasis, particularly for terrestrial animals. Bats are especially interesting in this context because, on the one hand, they are thought to have relatively high evaporative water loss, but on the other hand, they have adapted means of reducing water loss in general. One physiological mechanism bats use to reduce energy expenditure and water loss is torpor. In winter, when ambient temperatures ($T_a$) and food availability drop, bats enter hibernation with prolonged torpor bouts to avoid the harsh environmental conditions. However, hibernation is frequently interrupted by arousals, when bats increase body temperature ($T_b$) and metabolic rate (MR) to normothermic levels. Arousals account for more than 85% of a bat's winter energy expenditure. This has been associated with either variation in $T_b$, in $T_a$, or in both, leading to a single testable prediction, i.e. that torpor bout length (TBL) is negatively correlated with $T_a$ and $T_b$. $T_a$ and $T_b$ were both found to be correlated with TBL, but correlations alone cannot establish a causal link between arousal and $T_b$ or $T_a$. Since hydration state has also been implicated in arousals from hibernation, I hypothesized that evaporative water loss during hibernation underlies the need in bats to arouse to drink. I measured TBL of bats (*Pipistrellus kuhlii*) at the same $T_a$ but under different humidities, and found an inverse relationship between TBL and total evaporative water loss (TEWL), independent of metabolic rate, which directly supports the hypothesis that hydration state is a cue to arousal in bats.

Total evaporative water loss is the sum of cutaneous water loss (CWL) and respiratory water loss (RWL), and each of these pathways is regulated independently of the other. I was interested in the relative contribution of RWL and CWL to TEWL when the bats are in different thermoregulatory states. There is no clear evidence that TEWL decreases in torpid bats although it has been hypothesized that both CWL and RWL should decrease due to the reduction in both $T_b$ and MR during torpor. It has been reported that in some species of bat, TEWL of torpid animals is not different than that of euthermic ones, and in a single study it was suggested that torpid bats increase their TEWL. Because RWL should decrease in torpid bats as a result of a reduction in resting metabolic rate (RMR), no change in TEWL imply that the decrease in CWL is not always significant. In addition, these results spawn the intriguing idea that CWL in bats in deep torpor might even increase above that of bats in

shallow torpor. With the above in mind, I predicted that bats reduce evaporative water loss during bouts of deep torpor by decreasing RWL and CWL. I measured $T_b$, RWL, CWL and RMR in Kuhl's pipistrelle, and found that RWL decreased with decreasing RMR. As predicted, I found that CWL was lower in torpid individuals than in normothermic bats; however, bats in deep torpor had similar or higher CWL than bats in shallow torpor, suggesting that they exert a less effective physiological control over CWL when in deep torpor. Since insectivorous bats spend much of their lives in torpor or hibernation, the regulation of CWL in different heterothermic states has relevant ecological and evolutionary consequences.

Finally, since bats are heterothermic animals, and can be found in different thermoregulatory states, I was interested in quantifying their depth of torpor. A precise index quantifying torpor would be useful, especially since torpor is correlated with important physiological variables that determine fitness of animals. Therefore, I developed a thermoregulatory index ($TR_i$), a proxy for the thermoregulatory state of an animal that incorporates resting metabolic rate, $T_b$ and $T_a$. Advantages of using the $TR_i$ include the elimination of the need to define a $T_b$ threshold, and $TR_i$ is a unique number on an ecological axis that can be used to define and compare thermoregulatory states within and among species. Interestingly, when I tested the relationship between TEWL and $TR_i$ of several bat species, I found further support to my previous observation that is CWL of bats in deep torpor is greater than that of bats in shallow torpor.

**כותרת:** התפקיד של איבוד מים באידוי דרך העור בהפעלת יקיצות מחזוריות אצל עטלפים במהלך תרדמת החורף

**שם מלא:** מרים בן-חמו

**שם המנחה:** ברי פינשאו

השמירה על מאזן מים חיונית להומאוסטזיס פיסיולוגי, בייחוד עבור בעלי-חיים יבשתיים. עטלפים מעניינים במיוחד בהקשר זה, כיוון שמצד אחד יש להם קצב גבוה של איבוד מים באידוי, ומצד שני, הם פיתחו מגנונים שמאפשרים להם להפחית איבוד מים. אחד המנגנונים הפיסיולוגיים שמאפשרים לעטלפים להפחית הוצאת אנרגיה ואיבוד מים הוא כניסה לטורפור, מצב פיזיולוגי שמתאפיין בהורדה מבוקרת של קצב מטבוליזם וטמפרטורת הגוף. בחורף, כאשר טמפרטורת הסביבה צונחת והאוכל נעשה פחות זמין, העטלפים נכנסים לתרדמת חורף עם תקופות ממושכות של טורפור וכך הם חומקים מתנאי הסביבה הקשים. עם זאת, תרדמת החורף מופרעת באופן תדיר באמצעות יקיצות, במהלכן העטלפים מעלים את טמפרטורת הגוף והמטבוליזם שלהם לרמות הנורמליות. היקיצות הללו אחראיות ליותר מ-85% מתצרוכת האנרגיה של העטלף במהלך החורף. מחקרים קודמים מראים כי היקיצות הללו קשורות בשונות טמפרטורת הגוף ו/או טמפרטורת הסביבה. ממחקרים אלו עולה התחזית לפיה, אורך התרדמה נמצא ביחס הפוך לטמפרטורת הסביבה וטמפרטורת הגוף. עם זאת, אין ביחסים אלו כדי להעיד על סיבתיות בין היקיצות וטמפרטורות הגוף והסביבה. לאור זאת, שיערתי שאיבוד מים באידוי במהלך תרדמת החורף, יוצר צורך אצל העטלפים להקיץ מהתרדמה ולשתות. מדדתי את אורך פרקי הטורפור של עטלפים ממין עטלפון לבן שוליים, *Pipistrellus kuhlii*, תחת אותה טמפרטורת סביבה, אבל בתנאי לחות שונים. תוצאות המחקר שלי מצביעות על יחס הפוך בין אורך פרקי הטורפור לבין סך-כל איבוד המים באידוי ועל חוסר תלות בין אורך פרקי הטורפור לבין רמת המטבוליזם של העטלפים. ממצא זה תומך ישירות בתחזית שהצורך לשתות הוא שמניע את היקיצות מתרדמת החורף בעטלפים.

איבוד מים באידוי הוא הסכום של איבוד מים דרך העור ואיבוד מים בנשימה, כשכל אחד מהמסלולים הללו מבוקר בצורה עצמאית. אני רציתי לבחון מהן התרומות היחסיות של איבוד מים דרך העור ואיבוד מים בנשימה לסך-כל איבוד המים בעטלפים שנמצאים במצבים תרמורגולטורים שונים. עד היום, לא נמצאה עדות חד-משמעית לכך שסך-כל איבוד המים באידוי פוחת בעטלפים בתדרמה, אבל ההשערה הרווחת היא שגם איבוד מים דרך העור וגם איבוד מים בנשימה, פוחתים עקב הירידה בטמפרטורת הגוף

ובמטבוליזם במהלך הטורפור. מחקרים קודמים הראו שבמספר מינים של עטלפים, סך-כל איבוד המים של עטלפים בתרדמה אינו שונה מזה של עטלפים ערים, וישנו אף מחקר אחד שמראה כי עטלפים בתרדמה מעלים את סך -כל איבוד המים באידוי. כיוון שאיבוד מים בנשימה צפוי לרדת בעטלפים בטורפור כתוצאה מהירידה במטבוליזם, התוצאות הללו מרמזות על כך שהירידה באיבוד מים דרך העור היא לא תמיד משמעותית. בנוסף, הנתונים הללו תומכים ברעיון שאיבוד מים דרך העור בעטלפים שנמצאים הטורפור עמוק, גדל בהשוואה לעטלפים שנמצאים בטורפור רדוד. אני חזיתי שעטלפים מפחיתים איבוד מים באידוי במהלך תרדמה עמוקה באמצעות הפחתה של איבוד מים בנשימה ואיבוד מים דרך העור. מדדתי טמפרטורת גוף, איבוד מים בנשימה, איבוד מים דרך העור ומטבוליזם בעטלפון לבן שוליים, ומצאתי שאיבוד המים בנשימה פוחת יחד עם ירידה במטבוליזם. כפי שחזיתי, מצאתי שאיבוד המים דרך העור נמוך יותר בפרטים שנמצאים בטורפור מאשר פרטים ערים. עם זאת, עטלפים שנכנסו לטורפור עמוק איבדו מים דרך העור בקצב דומה או גבוה יותר בהשוואה לעטלפים בטורפור רדוד. ממצא זה מרמז על כך שהיעילות של הבקרה הביולוגית על איבוד מים דרך העור פוחתת אצל עטלפים בטורפור עמוק. כיוון שעטלפים אוכלי חרקים מבלים את רוב חייהם בטורפור או בתרדמת חורף, הבקרה על איבוד מים דרך העור במצבים תרמורגולטורים שונים היא בעלת השלכות אקולוגיות ואבולוציוניות.

לבסוף, כיוון שעטלפים, בהיותם בעלי חיים הטרותרמים, נמצאים במצבים תרמורגולטורים שונים, התעניינתי בכימות העומק של הטורפור שלהם. מדד מדויק שיכמת את עומק הטורפור עשוי להיות שימושי, בייחוד כיוון שטורפור קשור בתהליכים פיסיולוגיים רבים שמשפיעים על כשירותם של בעלי חיים. לפיכך, פיתחתי אינדקס תרמורגולטורי, שמהווה מדד למצב התרמורגולטורי של בעל החיים ומאגד בתוכו מידע על מטבוליזם, טמפרטורת גוף, וטמפרטורת סביבה. היתרון בשימוש באינדקס זה כולל את ביטול הצורך להגדיר סף טמפרטורת גוף, בנוסף האינדקס מהווה ערך ייחודי על ציר אקולוגי שעשוי לשמש אחרים כדי להגדיר ולהשוות מצבים תרמורגולטורים בין ובתוך מינים שונים של בעלי חיים. מעניין לציין, שכאשר בדקתי את היחס בין סך-כל איבוד המים במיני עטלפים שונים לבין האינדקס התרמורגולטורי שלהם, מצאתי תמיכה נוספת לתצפית הקודמת שלי, לפיה איבוד מים דרך העור בעטלפים שנמצאים בטורפור עמוק גבוה מאיבוד המים דרך העור של עטלפים בטורפור רדוד.

# Interactions between Coherent Configurations and Some Classes of Objects in Extremal Combinatorics

Submitted by: Matan Ziv-Av
Advisor: Mikhail Klin

**Abstract**

A strongly regular graph with parameters $(v, k, \lambda, \mu)$ is a regular graph on $v$ vertices with valency $k$, such that two neighbors have $\lambda$ common neighbors and two non-neighbors have $\mu$ common neighbors.

An equitable partition of a graph is a partition of the vertex set such that the number of neighbors a vertex from cell $X$ has in cell $Y$ depends only on the selection of the cells, not the selection of vertex.

A coherent algebra of order $n$ is a subalgebra of $M_n(\mathbb{C})$ that contains the matrices $I_n$ and $J_n$ (the all ones matrix), and is closed under transposition and Schur-Hadamard (entrywise) product. Such an algebra has a (unique) basis of $(0, 1)$ matrices whose sum is $J_n$. An association scheme over a set $X$ is a partition of the cartesian product $X \times X$, such that the adjacency matrices of the relations in the partition form a basis of a homogeneous coherent algebra. The set of 2-orbits (orbitals) of a transitive permutation group is an association scheme. An association scheme which is the set of 2-orbits of a transitive permutation group is called Schurian, otherwise it is called non-Schurian.

A Schur ring (S-ring) over a group $H$ is a subring of the group ring $\mathbb{Z}[H]$ which has a special basis. For our purpose, S-rings over $H$ may be identified with association schemes whose automorphism group contains a regular subgroup isomorphic to $H$.

A graph is called semisymmetric if its automorphism group is transitive in its action on the edges of the graph, but intransitive in its action on the vertices of the graph. Such a graph is bipartite.

There are seven primitive known triangle-free strongly regular graphs (that is, connected strongly regular graphs with $\lambda = 0$, having also a connected complement). Using a computer, for each pair of graphs, we enumerated the number of embeddings of the small graph

into the larger graph. For the four smallest graphs, we enumerated all equitable partitions. For the three larger graphs, we enumerated all equitable partitions satisfying some symmetry condition. For a few of those embeddings and equitable partitions, we provide a theoretical proof or explanation.

All S-rings over groups of orders up to 47 were previously enumerated (using a computer). We extend this enumeration to three groups: $A_5$, $\mathrm{AGL}_1(8)$ and $\mathbb{Z}_{11}\rtimes\mathbb{Z}_5$ (of orders 60, 56 and 55 respectively). The results for $\mathbb{Z}_{11}\rtimes\mathbb{Z}_5$ are preliminary. Our results for $A_5$ confirm the theoretical classification of primitive S-rings over $A_5$. We provide theoretical explanation for the S-rings over $A_5$ and $\mathrm{AGL}_1(8)$.

Using an association scheme of order 56 and rank 20 and incidence double covers of graphs, we present new links between two well-known semisymmetric graphs on 112 vertices. One of the graphs is the cubic Ljubljana graph, and the other is the Nikolaev graph of valency 15.

Two interesting new non-Schurian association schemes are presented and discussed. One has rank 4 and order 125, and is related to the generalized quadrangle $GQ(4,6)$. It may be a member of a series of non-Schurian primitive association schemes on $p^3$ points. The other association scheme is of rank 6 and order 90. This scheme is related to the $(7,6)$-cage and to Baker's semiplane on 45 points. Together with the $(6,5)$-cage on 40 vertices, the $(7,6)$-cage is one of the two known non-Schurian coherent cages which do not appear as the incidence graph of a generalized quadrangle.

A well-known stabilization algorithm with polynomial time complexity (due to Weisfeiler and Leman) computes the coherent closure of a simple graph. We generalize this algorithm to an arbitrary colored directed graph $\Gamma$. A comparison of the output of the classical and of the new version of the WL-stabilization resulted in the discovery of new pseudo S-rings (with quite unusual properties) on $\frac{p(p-1)}{2}$ points, for $p \in \{7, 11, 19\}$.

# אינטראקציה בין קונפיגורציות קוהרנטיות למחלקות של עצמים בקומבינטוריקה קיצונית

מגיש: מתן זיו-אב

מנחה: מיכאיל קלין

## תקציר

גרף רגולרי בחזקה עם פרמטרים $(v,k,\lambda,\mu)$ הוא גרף רגולרי מערכיות $k$ על $v$ קדקודים בו לכל שני קדקודים שכנים יש $\lambda$ שכנים משותפים ולכל שני אי-שכנים יש $\mu$ שכנים משותפים.

חלוקה שוויונית של גרף היא חלוקה של קבוצת הקדקודים בה מספר השכנים של קדקוד ממחלקה אחת במחלקה שניה לא תלוי בבחירת הקדקוד, אלא רק בבחירת המחלקות.

אלגברה קוהרנטית מסדר $n$ היא תת אלגברה של $M_n(\mathbb{C})$ שכוללת את מטריצה היחידה ואת המטריצה שכל אבריה 1, וסגורה תחת שחלוף ותחת מכפלת שור-הדמר (כלומר מכפלה לפי קואורדינטות). לאלגברה כזו יש בסיס של מטריצות שכל אבריהן הם 0 או 1, וסכום מטריצות הבסיס הוא המטריצה שכל אבריה הם 1. סכמת התאמה על קבוצה $X$ היא חלוקה של המכפלה הקרטזית $X\times X$ כך שמטריצות הסמיכויות של המחלקות מהוות בסיס לאלגברה קוהרנטית הומוגנית. קבוצת המסלולים של חבורה טרנזיטיבית בפעולתה על המכפלה הקרטזית היא סכמת התאמה. סכנת התאמה כזו נקראת סכמת התאמה שורית. סכמה שמקורה אינו חבורת תמורות נקראת אי-שורית.

חוג שור מעל חבורה $H$ הוא תת חוג של חוג החבורה של $H$ שיש לו בסיס המקיים תכונות מסוימות. יש התאמה בין חוגי שור מעל חבורה $H$ לבין סכמות התאמה שחבורת האוטומורפיזמים שלהן מכילות פעולה רגולרית של $H$.

גרף נקרא סימטרי למחצה אם חבורת האוטומורפיזמים שלו היא טרנזיטיבית בפעולתה על צלעות הגרף, אך אי-טרנזיטיבית בפעולתה על הקדקודים. גרף כזה הוא בהכרח דו-צדדי.

ישנם שבעה גרפים ידועים שהם פרימיטיביים, רגולריים בחזקה, וחסרי משולשים (כלומר שהם קשירים, משלימיהם קשירים, ו- $\lambda=0$ ). בעזרת מחשב מנינו לכל צמד גרפים כאלו את מספר האפשרויות לשבץ את הקטן בתוך הגדול כתת גרף מושרה. עבור ארבעה הגרפים הקטנים, מנינו את כל החלוקות השוויוניות. עבור שלושה הגרפים הגדולים יותר מנינו את כל החלוקות השוויוניות המקיימות תנאי סימטריה מסוימים. עבוא חלק מהתוצאות אנו כוללים הוכחות או הסברים תאורטיים.

עבור כל החבורות מסדר קטן מ-48, כל חוגי-שור נמנו בעזרת מחשב. אנו מרחיבים מניה זו לחבורות $A_5$ , $AGL_1(8)$ ו- $\mathbb{Z}_5\rtimes\mathbb{Z}_{11}$ (מסדר 60, 56 ו-55 בהתאמה). התוצאות עבור $A_5$ מאשרות מיון קודם של חוגי שור פרימיטיביים מעל חבורה זו. התוצאות עבור החבורה מסדר 55 הן מקדמיות.

בעזרת סכמת התאמה מסדר 56 ודרגה 20, ובעזרת בניה מסוג כיסוי החלה כפול, אנו מציגים קשרים בין שני גרפים סימטריים למחצה ידועים על 112 קדקודים: גרף לובליאנה מערכיות שלוש, וגרף ניקולייב מערכיות 15.

אנו מציגים ודנים שתי סכמות החלה אי-שוריות מעניינות. האחת, מדרגה 4 וסדר 125 קשורה למרובע המוכלל $GQ(4,6)$ . סכמה זו עשויה להיות חלק מסדרה של סכמות התאמה פרימיטיביות מסדר $p^3$ . הסכמה האחרת היא מדרגה 6 וסדר 90. היא קשורה לכלוב מערכיות 7 ומותן 6, ולמישור למחצה של בייקר על 45 נקודות. הכלוב הנ"ל והכלוב מערכיות 5 ומותן 6 הם הכלובים הקוהרנטיים האי-שוריים הידועים היחידים שמקורם אינו גאומטרי.

אלגוריתם הייצוב של וויספילר ולמן הוא אלגוריתם ידוע לחישוב הסגור הקוהרנטי של גרף פשוט בסיבוכיות פולינומיאלית. אנו הכללנו את האלגוריתם לכזה שמייצב גם גרפים מכוונים צבועים. השוואת הפלט של האלגוריתם המקורי והאלגוריתם המוכלל הביאה לגילוי של חוגי שור מדומים על $\frac{p(p-1)}{2}$ נקודות, עבור $p\in\{7,11,19\}$ .

# נושא העבודה: האם רגש יכול להשפיע על תהליכים קשביים או שמא תהליכים קשביים משפיעים על רגש?

שם המגישה: נוגה כהן
שם המנחה: פרופ' אבישי הניק

יחסי הגומלין בין תהליכים רגשיים ותהליכים קשביים מהווים תמה מרכזית בקרב פסיכולוגים קוגניטיביים וחוקרי מוח. אחת השאלות המרכזיות בתחום הינה האם גירויים רגשיים מקבלים עדיפות מבחינה קשבית עקב הערך האבולוציוני שלהם או שמא קיימות סיטואציות בהן גירויים רגשיים מווסתים ע"י מערכות קוגניטיביות. מחקרים מעידים על כך שגירויים רגשיים מפעילים מערכות מוחיות תת-קורטיקליות (כגון האמיגדלה) אשר לא מושפעות מתהליכים קוגנטיביים או אזורים קורטיקליים. כמו כן, חוקרים טוענים שגירויים רגשיים משפיעים באופן אוטומטי על התנהגות ועל עוררות פיזיולוגית, אפילו כאשר אינם רלוונטיים למטלה. לעומת זאת, ניתן להניח שישנה אפשרות לווסת את ההשפעה של גירויים רגשיים, כאשר הם לגמרי לא רלוונטיים ויכולים להפריע בביצוע המטרות שלנו.

בעבודה הנוכחית אנו מראים שתפקודים ניהוליים (אקזקוטיביים), תפקודים קשביים שאחראיים על שמירה ובקרה של התנהגות מוכוונת מטרה, משמשים בנוסף כמנגנון לויסות רגשי אוטומטי (לא מודע ובלתי נשלט). המחקרים המוצגים בעבודה זו מראים שההשפעה של גירויים שליליים (כגון תמונות) על מטלות קוגנטיביות (ניסויים 1, 2) ועל תגובות פיזיולוגיות (ניסויים 3, 4) פוחתת כאשר מתרחש גיוס של תפקודים ניהוליים. בנוסף לכך, אנו מראים שהקשר האינהיביטורי בין תהליכים ניהוליים ורגש תלוי בהבדלים בין-אישיים ביכולת להשתמש באסטרטגיות אקספליציטיות לויסות רגשי (כגון הערכה מחדש; ניסויים 5, 6) ושאימון הקשר בין תהליכים ניהוליים ורגש מפחית את השימוש ברומינציה, אסטרטגית ויסות רגשי שאינה אדפטיבית ונחשבת כמקור סיכון מרכזי לדיכאון (ניסוי 7). מעבר לכך, אנו מראים שפעילות באמיגדלה (אזור מוחי שמופעל כתוצאה מהצגת גירויים רגשיים) פוחתת באופן משמעותי לאחר שישה ימי אימון של תפקודים ניהוליים (ניסוי 8). אנו מציעים שהקשרים ההדדיים בין תהליכים רגשיים ותפקודים ניהוליים הכרחיים לשמירה על התנהגות מוכוונת מטרה.

Topic: Can Emotion Modulate Attention or is it the Other Way Around?

By: Noga Cohen
Supervisor: Prof. Avishai Henik

The relationship between attention and emotion is a major theme among psychologists and neuroscientists. A significant question is: are emotions prioritized so that they have privileged access to our cognitive apparatus or can they be regulated by other systems such as attention? Researchers have reported that emotional stimuli activate sub-cortical structures (e.g., amygdala) that cannot be affected by higher functions or cortical processes. Moreover, it has been suggested that emotional stimuli have automatic effects on our behavior, even when completely irrelevant to the task at hand. However, it makes sense that we should be able to regulate our emotions when they are completely irrelevant to our performance or can interfere with achieving our goals.

In the current research we show that executive control, an attentional mechanism that is responsible for monitoring and controlling irrelevant information in order to enable goal-directed behavior, serves also as an automatic (i.e., involuntary and unconscious) emotion regulation mechanism. Specifically, the studies presented in this work show that the influence of negative stimuli on behavioral performance (Experiments 1 & 2) and physiological reactions (Experiments 3 & 4) is reduced when executive control is recruited. Moreover, we show that this inhibitory link between executive control and emotion depends on individual characteristics in habitual emotion regulation (i.e., reappraisal; Experiments 5 & 6) and that training this link reduces the use of rumination, a maladaptive emotion regulation strategy that is considered to be a core factor in depression (Experiment 7). Importantly, we show that activation in the amygdala (a brain region that is activated in response to the presentation of emotional stimuli) is significantly reduced following six days of executive control training (Experiment 8). We suggest that the interplay between emotion and executive control is crucial for maintaining adaptive and goal-directed behavior.

**Subject:** Paths to Early Cognitive and Social Development among Preterm and Full-term infants: The Roles of Parental Distress, Dyadic and Triadic Family Interactions

**Submitted by**: Noa Gueron-Sela

**Supervisors**: Doctor Naama Atzaba-Poria and Professor Judy Auerbach

## Abstract

Infants born prematurely are considered to be at a higher risk for medical, developmental and behavioral problems compared to full-term infants. However, the risk associated with prematurity is not homogeneous, and while some preterm infants demonstrate poor developmental outcomes, others fall within the normal range. Previous research has mainly focused on examining how maternal emotional distress and maternal behavior predict developmental outcomes among infants who were born preterm. The current doctoral research aimed to address this gap in the literature and move beyond the single-relationship context toward a broader understanding of the impact that different relationships (i.e., father-infant, mother-father-infant) have on infant development. Additionally, this research systematically examined the differential susceptibility hypothesis (Belsky, 1997; 2005) among preterm and full-term infants, to explore whether preterm infants are affected only for "worse" (i.e., low functioning under low quality environments) or also for "better" (i.e., out-performing their full-term counterparts under high-quality environments).

Participants were 150 two-parent families including mothers, fathers, and infants who participated in a prospective longitudinal study of infant development from birth to 12 months of age. The sample included two groups: 83 infants born preterm (gestation 28-34 weeks) with no significant neonatal neurological complications and 67 healthy infants born at full-term (gestation >37 weeks). Data were collected at home visits when the infants were at the age of 6 months and 12 months. When infants were 6 months old, each parent completed questionnaires assessing emotional distress (depression and anxiety symptoms, parenting stress). In addition, dyadic (mother-infant; father-infant) interactions were videotaped during free play, and triadic (mother-father-infant) interactions were videotaped during a semi structured play session. At the age of 12 months, infants' cognitive and social functioning was assessed and mother-child interactions were observed and assessed using a structured observation.

Parents of preterm infants demonstrated slightly less positive dyadic interactions with their infants compared to parents of full-term infants at 6 and 12 months of age. Furthermore,

preterm infants demonstrated lower cognitive functioning at the age of 12 months compared to full-term infants. No group differences were found in parental emotional distress and triadic interaction at the age of 6 months and infant social functioning at the age of 12 months. Structural Equation Modeling (SEM) indicated that higher levels of maternal emotional distress at 6 months directly predicted lower cognitive and social functioning at 12 months. In addition, more positive triadic family interaction at 6 months predicted better cognitive and social functioning directly and indirectly through mother-infant interaction at the age of 12 months. Finally, higher paternal emotional distress at 6 months indirectly predicted lower cognitive and social functioning via mother-infant interaction at the age of 12 months. However, multi-group analyses indicated that these paths were stronger among the preterm group compared to the full-term group, suggesting a moderation effect for prematurity. A systematic examination of differential susceptibility between the preterm and full-term groups using Regions of Significance (RoS) analyses indicated that for cognitive functioning the interaction between prematurity and the care-giving environment was consistent with a diathesis-stress approach (Heim & Nemeroff, 1999; Monroe & Simons, 1991): Preterm infants who were exposed to high levels of maternal emotional distress had particularly low cognitive scores. However, when exposed to low levels of distress, the cognitive functioning of preterm infants was no different than full-term infants. For social functioning, the interaction was consistent with a differential susceptibility approach: Preterm infants who were exposed to high maternal emotional distress or low quality triadic interaction demonstrated the lowest social competence, whereas preterm infants exposed to low distress or positive triadic interaction demonstrated the highest social competence, out-performing their full-term counterparts.

The scientific implications of this study include extending research focusing on differential susceptibility to focus on prematurity not only as a *risk* factor but also as a *susceptibility* factor and to broaden the assessment of the care-giving environment to include *triadic - mother, father, child -* family interactions as significant contributors to early cognitive and social development. Practical implications include providing new directions for the type of medical surveillance and care provided for preterm infants. Involving both parents in developmental follow-ups and specifically promoting supportive positive mother-father-infant relations in pediatric settings may be highly effective, given the potential benefits that positive triadic interactions have on infants' cognitive and social functioning.

**נושא העבודה:** נתיבי התפתחות של יכולות קוגניטיביות וחברתיות מוקדמות בקרב תינוקות אשר נולדו פגים ובמועד: התפקיד של מצוקה רגשית הורית ואינטראקציות משפחתיות דיאדיות וטריאדיות

**מגישה**: נועה גרון-סלע

**מנחות**: דר' נעמה עצבה-פוריה ופרופ' ג'ודי אורבך

**תקציר**

לידות פג (שבוע לידה < 37 שבועות של היריון) מהוות כ-11% מלידות החי ברחבי העולם. תינוקות אשר נולדו פגים נמצאים בסיכון גבוה יותר לבעיות רפואיות, התפתחותיות והתנהגותיות בהשוואה לתינוקות אשר נולדו במועד. עם זאת, הסיכון ההתפתחותי המיוחס לפגות אינו הומוגני. מחד, ישנם פגים אשר מפגינים בהמשך קשיים התפתחותיים ומאידך ישנם פגים אשר מתפקדים בטווח הנורמה. נמצא כי גורמים סביבתיים כגון סגנון הורות, מצב רגשי הורי, תפקוד משפחתי וטיב הסביבה הביתית תורמים לשונות בתפקודם של תינוקות אשר נולדו פגים. על כן, תפקידה של הסביבה ההורית בהתפתחותם של פגים הינה נושא מחקר מרכזי בתחום הנאונטלי.

מחקרים קודמים התמקדו בעיקר באופן בו מצוקה רגשית והתנהגות אימהית מנבאות מדדי התפתחות שונים בקרב תינוקות אשר נולדו פגים. עם זאת, התהליך בו הסביבה ההורית מגבירה או לחילופין מפחיתה את הסיכון ההתפתחותי המיוחס לפגות ברור רק באופן חלקי, בשל שתי מגבלות עיקריות: ראשית, מחקרים קודמים התמקדו רק בהיבט אחד של יחסי הורה-ילד – אינטרקאציות אם-ילד, תוך התעלמות מתרומתם של אינטרקאציות *אב-ילד* ואינטרקאציות משפחותיות טריאדיות (*אם-אב-ילד*). שנית, האופן בו הסביבה ההורית משפיעה על ההתפתחות אינו ברור. למשל, לא ידוע האם סביבה הורית חיובית *מפחיתה את הסיכון* המיוחס לפגות ותורמת להתפתחות בטווח הנורמה, או לחילופין האם סביבה חיובית אף *מקדמת התפתחות* של פגים מעבר לטווח הנורמה. מטרתו של המחקר הנוכחי היתה להעמיק את ההבנה של האופן בו הסביבה ההורית הרחבה, מעבר ליחסי אם-ילד, משפיעה על ההתפתחות המוקדמת של תינוקות אשר נולדו פגים. בנוסף, המחקר בחן באופן שיטתי את השערת הרגישות הדפרנציאלית (Differential Susceptibility; Belsky, 1997; 2005) בקרב תינוקות אשר נולדו פגים ובמועד, על מנת לבחון האם פגים מושפעים רק "לרעה" (תפקוד התפתחותי נמוך תחת סביבה הורית שלילית) או גם ל"טובה" (תפקוד מעל לטווח הנורמה תחת סביבה הורית חיובית).

במחקר השתתפו כ-150 משפחות דו-הוריות הכוללות אימהות, אבות ותינוקות אשר השתתפו במחקר אורך שעקב אחר התפתחותם של תינוקות מהלידה ועד גיל 12 חודשים. המדגם כלל 2 קבוצות: 83 תינוקות אשר נולדו פגים (שבוע לידה 34-28) ללא פגיעות נוירולוגיות משמעותיות ו-67 תינוקות בריאים אשר נולדו במועד (שבוע לידה > 37). המידע נאסף במהלך ביקורי בית כאשר התינוקות היו בני 6 ו-12 חודשים. בגיל 6 חודשים, הורים מילאו שאלונים המודדים מצוקה רגשית (סימפטומים של דיכאון, חרדה ולחץ הורי). בנוסף, אינטראקציות דיאדיות (אם-תינוק, אב-תינוק) צולמו במהלך משחק חופשי ואינטראקציות טריאדיות (אם-אב-תינוק) צולמו במהלך אפיזודת משחק חצי מובנית. האינטרקאציות קודדו לאחר מכן במעבדה על פי שיטות קידוד סטנדרטיות. בגיל 12 חודשים, הוערך תפקודם הקוגניטיבי והחברתי של התינוקות ואינטראקציות אם-תינוק הוערכו בעזרת תצפית מובנית.

הורים לפגים נטו להפגין אינטראקציות הורה-תינוק פחות חיוביות מאשר הורים לתינוקות אשר

נולדו במועד בגילאים 6 -12 חודשים. בנוסף, תפקודם הקוגניטיבי של תינוקות אשר נולדו פגים היה נמוך מתפקודם של תינוקות אשר נולדו במועד בגיל 12 חודשים. לא נצפו הבדלים בין הקבוצות במצוקה רגשית הורית ואינטראקציה טריאדית בגיל 6 חודשים ובתפקוד חברתי של התינוקות בגיל 12 חודשים. ניתוח משוואות מבניות (Structural Equation Modeling; SEM) מצא כי מצוקה רגשית אימהית גבוהה בגיל 6 חודשים ניבאה באופן ישיר תפקוד קוגניטיבי וחברתי נמוך בגיל 12 חודשים. בנוסף, אינטרקאציות טריאדיות חיוביות בגיל 6 חודשים ניבאו תפקוד קוגניטיבי וחברתי גבוה בגיל 12 חודשים באופן ישיר, ובאופן מתווך על ידי אינטראקציות אם-תינוק בגיל 12 חודשים. לבסוף, מצוקה רגשית אבהית גבוה בגיל 6 חודשים ניבאה תפקוד קוגניטיבי וחברתי גבוה בגיל 12 חודשים באופן מתווך על ידי אינטראקציות אם-תינוק בגיל 12 חודשים. השוואה של נתיבי המודל בין הקבוצות העלתה כי נתיבים אלו היו חזקים יותר בקרב קבוצת הפגים בהשוואה לקבוצת התינוקות אשר נולדו במועד. בדיקה שיטתית של השערת הרגישות הדפרנציאלית העלתה כי עבור התפתחות קוגניטיבית, דפוס האינטראקציה בין פגות לבין הסביבה ההורית תאם להשערת הדיאתזה-דחק (Diathesis-stress; Heim (& Nemeroff, 1999; Monroe & Simons, 1991: פגים אשר נחשפו לרמות גבוהות של מצוקה רגשית אימהית הפגינו את היכולת הקוגניטיבית הנמוכה ביותר. אולם כאשר הם נחשפו לרמות נמוכות של מצוקה רגשית אימהית, תפקודם הקוגניטיבי לא נבדל מתפקודם של התינוקות אשר נולדו במועד. עבור התפתחות חברתית, האינטראקציה בין פגות לבין הסביבה ההורית תאמה להשערת הרגישות הדפרנציאלית: פגים אשר נחשפו לרמות גבוהות של מצוקה רגשית אימהית ולאינטראקציות טריאדיות שליליות הפגינו את התפקוד הקוגניטיבי הנמוך ביותר, אך כאשר הם נחשפו לרמות נמוכות של מצוקה רגשית אימהית ואינטראקציות טריאדיות חיוביות תפקודם החברתי היה אף גבוה מתפקודם של תינוקות אשר נולדו במועד.

תוצאות המחקר הנוכחי מדגישות את החשיבות של הסתכלות משפחתית רחבה בהבנה של התהליך בו יחסי הורה-ילד משפיעים על ההתפתחות המוקדמת. בחינת השערת הרגישות הדפרנציאלית בין תינוקות אשר נולדו פגים ובמועד תורמת להבנה של תהליכי התפתחות תקינה ולא תקינה בקרב תינוקות בסיכון התפתחותי גבוה. תרומתו המדעית של המחקר הנוכחי הינה בהרחבת השערת הרגישות הדפרנציאלית ובחינה של פגות לא רק כגורם *סיכון*, אלא גם כגורם *רגישות* להשפעות הוריות, והרחבה של ההסתכלות על יחסי הורה-ילד להקשר של *טריאדת האם-אב-ילד*. מבחינה יישומית, תוצאותיו של המחקר עשויות לסייע בתכנון והכוונה של סוג המעקב הרפואי ותוכניות המניעה הניתנות למשפחות של תינוקות אשר נולדו פגים. באופן ספציפי, תוצאות המחקר מדגישות את החשיבות של השתתפותם של שני ההורים במעקבי התפתחות של פגים, ואת החשיבות שבקידום יחסים משפחתיים טריאדים תומכים וחיוביים בקרב משפחות אלו.

Title: Age and Phenotype: Data Mining and Knowledge Representation

Submitted by: Nophar Geifman

Advisors: Dr. Eitan Rubin and Prof' Jacob Gopas

Abstract:

Medical research is undergoing a paradigm shift toward personalized medicine by which a patient's specific characteristics are considered in reaching diagnoses and making decisions regarding treatment. One of these characteristics is the patient's age.

Age plays an important role in medicine and medical research; it may affect the course and progression of a disease or may be an important factor in determining the right course of treatment. Much data exists regarding the links between age and different forms of phenotype such as disease and other clinical traits such as blood test results. However, until recently. the plethora of available data about age-phenotype associations was not systematically organized and could not be studied methodically.

We developed the Age-Phenome Knowledgebase (APK) as a means to hold knowledge about age-related phenotypic patterns and events and to allow access to this knowledge. To extract information from biomedical literature, we developed our own, lexicon-based text mining pipeline. The APK database was populated with over 35,500 entries mined from over 1.5 million PubMed abstracts. Extensive evaluation of the mining process, by comparing the computational tasks to those performed by a human reader, suggests an overall precision of ~82%.

As part of the APK we developed the Age-Phenome Wiki as a means to share APK-derived knowledge and to further enrich APK with community amendments and contributions. In addition to the wiki view of the knowledge, we developed a user-friendly query engine which allows naïve users to browse and retrieve information from the APK. The APK presents an innovative approach to knowledge modelling and representation in the Biomedical domain in addition to providing an exemplar for the use of ontologies in the rapid development of new knowledge models.

The knowledge stored in APK was investigated and utilised to extract new and potentially useful patterns using several different clustering techniques. The results of these efforts revealed that not only does the knowledge captured in APK mirror current medical views but also that new insights may be gained into the interplay of age and disease.

Clustering of APK data suggests thirteen new, partially overlapping age groups. These overlapping ranges possibly reflect parallel yet different underlying processes. Furthermore, these new age ranges are potentially better suited to describe important ages in the context of patient health; the diseases that define these groups suggest that the proposed divisions are biologically meaningful.

We further showed that the number of different age ranges that should be considered depends on the type of disease being evaluated. Some of the intervals defined by clustering specific disease groups are not currently used, to the best of our knowledge, to classify patient ages. Finally, similar results were obtained by clustering ages based on abnormal blood measurements, showing that, as with different disease classes, various abnormal blood measurements differ in the number of age ranges they define.

Taken together, our results suggest that the current universal division of life (i.e., division in into childhood, adulthood, etc.) might need to be revisited, and that disease- or process-specific classification should be considered. Finally, we demonstrated that grouping of diseases that share a similar pattern of disease-related reports may be used to generate new and reasonable hypotheses regarding links between diseases.

Recently, we have further extended the APK, by developing the mouse-APK, aimed at capturing age and disease associations in mice as they are described in biomedical literature. The text mining pipeline used for the APK was modified to mine all mouse-related PubMed abstracts. Over 9000 association between age and disease in mice were identified and stored in a structured knowledgebase. Given the human and mouse disease-age knowledgebases, age distribution patterns for over 800 diseases were compared between the two species. By matching these patterns, allowing for age differences by shifting either of the patterns, high correlation (defined as $r^2>0.5$, Kendall correlation) was found for 118 diseases. These results demonstrated that many diseases share similar patterns in age between mice and humans. Furthermore, by matching age ranges between humans and mice, murine disease models can be improved by considering mice at the optimal age range. Thus, by capturing age-disease relationships in mice, as they are represented in the research corpus, a further step is made to bridging the gap between humans and mice.

To conclude, this work demonstrates both new approaches in knowledge modelling and representation and new insights gained regarding the role age plays in medicine and biomedical research. The APK is a useful resource and has the potential to become a significant asset to the Biomedical research community. Furthermore, we present a new framework for studying age-disease relationships and other phenotypic processes.

**Keywords:** Age, Phenotype, Disease, Knowledge representation, data mining.

נושא העבודה: גיל ופנוטיפ: כריית מידע וייצוג ידע

שם המגישה: נופר גיפמן

מנחים: דר' איתן רובין ופרופ' יעקב גופס

תקציר העבודה:

מחקר ביו-רפואי עובר שינוי לכיוון רפואה מותאמת אישית (Personalized medicine), גישה התומכת בטיפול בחולה כפרט ולא כממוצע של האוכלוסייה אליה הוא שייך. אחת התכונות המבדילות בין פרטים שונים הינה גילם. לגיל יש תפקיד חשוב ברפואה ובמחקר רפואי, הוא יכול להשפיע על מהלך מחלה והתקדמותה, או עשוי להיות גורם חשוב בקביעת הטיפול הנכון. קיימים נתונים רבים לגבי הקשר בין גיל ופנוטיפים שונים כגון מחלות ותכונות קליניות אחרות כגון מרקרים המתקבלים בתוצאות בדיקות דם. עם זאת, עד לאחרונה, שפע המידע הזמין על היחסים שבין גיל ופנוטיפ לא היה מאורגן וזמין ולא ניתן היה ללמוד ממנו באופן שיטתי.

אנו פיתחנו והקמנו את מאגר המידע של גיל ופנוטיפ (Age-Phenome Knowledgebase, APK), כאמצעי לאגירת ידע על דפוסים ואירועים פנוטיפיים הקשורים לגיל ועל-מנת לאפשר גישה לידע הזה. על מנת לחלץ מידע מהספרות הביו-רפואית, פיתחנו כלי יעודי לכריית המידע מהטקסטים הרלוונטיים. את מסד הנתונים של ה-APK אכלסנו עם למעלה מ 35,500 ערכים שנכרו מיותר מ-1.5 מיליון תקצירי PubMed. בדיקה מקיפה של איכות תהליך הכרייה ותוצאותיו הראתה דיוק של כ-82%. כחלק מה-APK הקמנו אתר wiki של גיל ופנוטיפ. אתר זה משמש אמצעי לחלוקת הידע האגור ב-APK וכאמצעי לעדכון המידע על-ידי קהילת המשתמשים במטרה להעשיר את ה-APK. בנוסף בנינו ממשק שאילתות המאפשר למשתמשים ב APK להוציא מידע שימושי מהמאגר ללא ידע מקדים בשפות שאילתות ובאופן ידידותי למשתמש. ה-APK מציג גישה ייחודית וחדשנית למידול וייצוג ידע בתחום הביו-רפואה ובנוסף מספק דוגמה ליתרונות שבשימוש באונטולוגיות בפיתוח של מאגרי ידע חדשים.

בעזרת שיטות אִשְׁכּוּל שונות, השתמשנו בידע המאוחסן בAPK כדי לחלץ דפוסים חדשים ומעניינים בקשר לגיל. התוצאות מצביעות על כך שלא רק שהידע הקיים ב- APK משקף את הידע הרפואי המקובל, אלא גם מאפשר להגיע לתובנות חדשות לגבי יחסי הגומלין שבין גיל ומחלות. ניתוח הנתונים מה- APK בעזרת אִשְׁכּוּל מצביע על 13 קבוצות גיל חדשות, שבחלקן חופפות זו לזו. קבוצות הגיל החופפות עלולות לשקף תהליכים ביולוגיים בסיסיים מקבילים אך שונים. יתר על כן, טווחי הגילאים החדשים הללו הם בעלי פוטנציאל להיות מתאימים יותר לאפיון גילאים בעלי חשיבות קלינית בפרטים חולים היות והמחלות המשויכות לקבוצות אלה מראות כי לקבוצות הגיל החדשות ישנה משמעות ביולוגית. אנו מראים, בנוסף, כי מספר טווחי הגיל השונים אליהם יש להתייחס תלוי בסוג המחלה הנבדקת. חלק מהטווחים שהוגדרו על ידי קבוצות אשכול עבור מחלות ספציפיות אינו משמש כיום, למיטב ידיעתנו, לסיווג גילאי מטופלים. ממצא זה אף מתחזק על-ידי תוצאות דומות שהתקבלו מנתוני מדדי בדיקות דם קליניים. יחדיו, התוצאות שלנו מראות כי החלוקה האוניברסאלית הנוכחית של החיים באספקט של גילאים (כלומר, חלוקה לילדות, בגרות, וכו') צריכה להבחן מחדש וכי יש להתחשב בסוג המחלה הנחקרת. לבסוף, אנו מראים כי קיבוץ של

מחלות עבורן קיימים דיווחים בעלי דפוס דומה יכול לשמש ליצירת השערות חדשות וסבירות בנוגע לקשר בין מחלות.

לאחרונה, הרחבנו את ה-APK, על ידי פיתוח של מאגר ידע מקביל לעכבר וזאת במטרה למצוא את הקשר שבין גיל ומחלות בעכברים כפי שהם מתוארים בספרות הביו-רפואית. כלי כריית טקסט, המבוסס על זה ששימש עבור ה-APK, שימש לניתוח של כל תקצירי PubMed הקשורים לעכבר והוציא מעל 9,000 קשרי גיל-מחלה בעכברים. דפוסי שכיחות מחלה כתלות בגיל הושוו בין בני-אדם ועכברים ליותר מ -800 מחלות. על-ידי התאמת דפוסים אלה תוך כדי התרת תזוזות בין הדגמים של שני האורגניזמים, נמצא מתאם גבוה (מוגדר כ- $r^2>0.5$, מתאם קנדל) בין בני-אדם ועכברים עבור 118 מחלות. תוצאות אלו מעידות כי מחלות רבות חולקות דפוסים דומים כתלות בגיל בין עכברים ובני-אדם. כמו כן, ע"י התאמת דפוסים אלו בין בני אדם ועכברים, ניתן למפות בין הגילאים בין האורגניזמים ובכך לשפר את בחירת גיל המודל העכברי ואת תוצאות הניסוי. כך, על ידי מציאת היחסים שבין גיל ומחלה בעכברים, כפי שהם מיוצגים בספרות המחקרית, ניתן לגשר על הפער בין בני-אדם ועכברים.

לסיכום, עבודה זו מציגה, מצד אחד, גישה חדשה במידול וייצוג ידע ומצד שני היא מציגה תובנות חדשות שהושגו לגבי התפקיד שגיל משחק ברפואה ומחקר ביו-רפואי. ה-APK הינו משאב שימושי אשר עשוי להפוך לנכס משמעותי בקהילת המחקר הביו-רפואי. יתר-על-כן, אנו מציגים מסגרת חדשה לחקר יחסי גיל ומחלות ותהליכים פנוטיפיים אחרים.

**מילות מפתח:** גיל, פנוטיפ, מחלות, כריית מידע, ייצוג ידע.

**State, Citizenship and Health in an Age of Global Mobility. A Comparative Study of Labor Migrants' Health Rights in Germany and Israel**

Submitted by: Nora Gottlieb
Supervision: Prof. Nadav Davidovitch and Prof. Dani Filc

**Abstract**

Background: The effects of globalization and migration on countries worldwide cannot be overestimated; they pose distinctive challenges to liberal welfare states. Health policies towards labor migrants bring to the fore tensions between universalistic and closed national concepts of citizenship and rights. This study investigates the rationales underlying states' policy choices concerning labor migrants' entitlement to publicly funded healthcare. Germany and Israel serve as test-cases, having in common a) a globalized labor market, b) exclusionary conceptualizations of citizenship, and c) a commitment to universal health coverage. However, the German public healthcare scheme operates independently of legal status parameters, while eligibility for public health coverage in Israel is based on permanent residence status. A comparative analysis of the particular labor migrant health policies and related decision-making processes thus offers a showcase for the development of health rights and social citizenship in an era of migration.

Goals: a) To illuminate the rationality of states' health policies towards documented and undocumented labor migrants; and b) to contribute to a better understanding of the meaning of social citizenship in an age of globalization.

Methods: Qualitative methods include the analysis a) of relevant policy documents, and b) of 71 semi-structured in-depth interviews with policy-makers and labor migrants in Germany and Israel. The interviews were recorded, transcribed and a software-aided (ATLAS.ti) analysis, based on grounded theory, was performed. Quantitative methods comprise a) an economic assessment of the Israeli labor migrant healthcare scheme, based on secondary data; and b) the analysis of socio-demographic and healthcare-related data that was retrieved from NGO-run walk-in clinics. The respective datasets include 9,379 patient records and 683 advocacy files for the Israeli setting, and aggregated data based on 16,265 patient records for the German one. They were analyzed by means of SPSS.17 software, using single- and multi-variate tests.

Results: The comparative policy analysis reveals that, rather than clear-cut in-/exclusion, both countries maintain multi-tiered systems of stratified health rights. Yet the particular policies and practices produce distinct categories and exclusions in each setting, along the lines of legal/illegal residence and employment in the German context and along the lines of migrant/citizen status in the Israeli context. In Germany, documented labor migrants enjoy formal health entitlements equal to citizens; whereas undocumented migrants' access to care is severely restricted. In Israel, all labor migrants remain excluded from the national healthcare scheme. The qualitative analyses furthermore found that both states' health policies towards labor migrants are shaped by an interplay of divergent rationales such as the logic of health rights, public health, medical ethics, health economy, the labor market, immigration control, welfare protectionism and the social contract. The study's findings indicate that granting universal access to basic primary healthcare offers a range of advantages, including public health and economic benefits. Nonetheless, both states' maintain above described exclusions. The respective policy decisions are rationalized by context-specific 'discourses of deservingness' which interweave evidence- and value-based arguments: German policy-makers justify restrictions on undocumented migrants' healthcare access with the social contract's tenets of solidarity, reciprocity and rule of law, and with undocumented migrants' violations thereof. By way of comparison, the Israeli narrative centers on ethno-cultural belonging as prerequisite for membership in the national healthcare scheme. Concerns over waning welfare resources shape policies towards labor migrants in both settings. Finally, the study illustrates that the various forms of partial membership and health rights that are produced by policies both in Germany and Israel affect not only migrant- but to an increasing extent also citizen-populations.

Conclusions: The study elucidates how differences between German and Israeli labor migrant health policies are related to contrasting conceptualizations of citizenship: The German emphasis on abidance by the rules of the social contract reflects a moral economy-framework of rights; whereas an ethno-national citizenship-concept dominates Israeli policies. The study furthermore points to the pervasive effects of welfare states' neo-liberal reconfiguration, which compromise migrants' and citizens' social rights and security alike. Hence, the restricted health rights of certain labor migrant populations in both countries may herald the erosion of social citizenship from the margins rather than its post-national expansion.

**מדינה, אזרחות ובריאות בעידן של ניידות גלובלית. מחקר השוואתי על זכויות-בריאות של מהגרי עבודה בגרמניה ובישראל**

**מאת: נורה גוטליב**

**מנחים: פרופ׳ נדב דוידוביץ׳ ופרופ׳ דני פילק**

**תקציר**

רקע: נדמה כי לא ניתן להפריז בחשיבות השפעתם של תהליכי גלובליזציה והגירה על מדינות ברחבי העולם; שכן גורמים אלו מציבים אתגרים ייחודיים למדינות רווחה ליברליות. מדיניות בריאות כלפי מהגרי עבודה מביאה לקדמת הבמה מתחים בין המשגות אוניברסליות והמשגות אקסלוסיביות-לאומיות של זכויות ואזרחות. מחקר זה בוחן את הנימוקים העומדים בבסיס החלטות אודות זכאותם של מהגרי עבודה לשירותי בריאות במימון ציבורי. במסגרתו, גרמניה וישראל שימשו כמקרי-בוחן בשל הדימיון השורר בינהם בתחומים הבאים: א) שוק עבודה גלובלי, ב) המשגות אקסקלוסיביות של אזרחות, ו-ג) מחויבות לביטוח בריאות אוניברסלי. יחד עם זאת, בגרמניה, הזכאות לשירותי בריאות ציבורית אינה תלויה במעמדו החוקי של החולה, ואילו הזכאות לביטוח בריאות ממלכתי בישראל מבוססת על מעמד של תושב קבע. ניתוח השוואתי של מדיניות הבריאות של שתי המדינות כלפי מהגרי עבודה ותהליכי קבלת החלטות בנושא מציע, אם כן, תובנות אודות ההתפתחות של זכויות בריאות ואזרחות חברתית בעידן של הגירה.

מטרות: א) להבהיר את הרציונליות של מדיניות הבריאות כלפי מהגרי עבודה בעלי וחסרי אשרה; ו-ב) לתרום להבנה טובה יותר אודות משמעותה של אזרחות חברתית בעידן של גלובליזציה.

שיטות: שיטות איכותניות כללו ניתוח של א) מסמכי מדיניות רלבנטיים, ו-ב) 71 ראיונות עומק חצי-מובנים עם קובעי מדיניות ומהגרי עבודה בגרמניה ובישראל. הראיונות הוקלטו, תומללו ונותחו על פי תאוריה מעוגנת בשדה (grounded theory) בעזרת תוכנת ATLAS.ti. שיטות כמותניות כללו א) הערכה כלכלית של המודל הישראלי לביטוח בריאות של מהגרי עבודה המבוססת על נתונים משניים; ו-ב) ניתוח של נתונים דמוגרפיים ונתונים הקשורים לצרכי בריאות שנאספו ממרפאות המנוהלות ע״י ארגונים לא ממשלתיים. נתונים אלא כללו 9,379 תיקים רפואיים ו-683 תיקי סנגור בצד הישראלי, וסיכום נתונים המבוסס על 16,265 תיקים רפואיים בגרמניה. הם נותחו באמצעות תוכנת SPSS.17 באמצעות בדיקות חד- ורב-משתנים.

תוצאות: ניתוח השוואתי של מדיניות הבריאות מגלה כי, במקום מדיניות הכלה/הדרה חד משמעית, שתי המדינות מקיימות מערכות רב שכבתיות של זכויות בריאות מרובדת. יחד עם זאת, מדינויות ופרקטיקות ספציפיות מייצרים דפוסי הדרה שונים בכל אחת מהמדינות, על פי מעמד והעסקה חוקיים/בלתי חוקיים בהקשר הגרמני ועל פי מעמד זר / אזרח בהקשר הישראלי . בגרמניה, מהגרי עבודה בעלי אשרה נהנים מזכויות בריאות בשווה לאזרחים ואילו גישתם לטיפול רפואי של מהגרים חסרי אשרה מוגבלת מאוד. בישראל, כל

מהגרי העבודה מודרים מתכנית ביטוח הבריאות הממלכתי. בנוסף לכך, הניתוח האיכותני מציע כי מדיניות הבריאות של שתי המדינות כלפי מהגרי עבודה מעוצבות על ידי יחסי גומלין בין נימוקים שונים כגון: זכויות אדם, בריאות הציבור, כלכלת בריאות, אתיקה רפואית, שוק העבודה, בקרת הגירה, פרוטקציוניזם, והאמנה החברתית. ממצאי המחקר מצביעים על כך שמתן גישה אוניברסלית לשירותי בריאות בסיסים מציע מגוון של יתרונות, המתייחסים, בין השאר, לבריאות הציבור והטבות כלכליות. אף על פי כן, שתי המדינות שומרות על כללי ההדרה המתוארים מעלה. ההחלטות המדיניות הנ"ל מנומקות על ידי "שיח של זכאות" (discourse of deservingness ) תלוי-הקשר בו שזורים ראיות עובדתיות וטיעונים ערכיים: קובעי מדיניות גרמנים מצדיקים את ההגבלות על גישתם של מהגרים חסרי אשרה לשירותי בריאות באמצעות עקרונות האמנה החברתית של סולידריות, הדדיות ושלטון החוק, כמו גם באמצעות התייחסותם לפגיעתם של מהגרים חסרי אשרה בעקרונות אלה. לשם השוואה, הנרטיב הישראלי מתמקד בשייכות האתנית-תרבותית כתנאי מוקדם לחברות במערכת הבריאות הלאומית. חששות משחיקת מדינת הרווחה ודעיכת משאביה תורמים גם כן לעיצוב המדיניות כלפי מהגרי עבודה בשתי המדינות. לבסוף, המחקר ממחיש כיצד הצורות השונות של חברות-אזרחית וזכויות בריאות חלקיות, המיוצרות על ידי המדיניות בגרמניה ובישראל, משפיעות לא רק על מהגרים אלא גם על מגזרי שוליים באוכלוסייתן האזרחית בשיעור הולך וגדל.

<u>מסקנות</u>: המחקר מבהיר כיצד הבדלים בין מדיניות הבריאות הישראלית והגרמנית כלפי מהגרי עבודה קשורים להמשגות מנוגדות של אזרחות: הדגש הגרמני על הכפיפות לכללי האמנה החברתית משקף תפיסת זכויות של כלכלה מוסרית (moral economy), ואילו המושג של אזרחות אתנית-לאומית שולט בקביעת המדיניות הישראלית. יתר על כן, המחקר מצביע על השפעתה הרחבה של הטרנספורמאציה הניאו-ליברלית של מדינת הרווחה אשר פוגע בזכויות החברתיות ובביטחון החברתי של מהגרים ואזרחים כאחד. לפיכך, בשתי המדינות, הגבלת זכויות הבריאות של אוכלוסיות מהגרי עבודה מסוימות עשויה לבשר את שחיקתה של אזרחות חברתית מהשוליים ולא את הרחבתה הפוסט-לאומית.

# The Role of the Mitochondrial Protein VDAC1 in Apoptosis: Oligomeric Structure as an Intermediate in Apoptosis

**By Nurit Keinan**

**Advisor Prof. Varda Shoshan-Barmatz**

## Abstract

The voltage-dependent anion channel (VDAC1), located at the outer mitochondria membrane (OMM), mediates interactions between mitochondria and other parts of the cell by transporting anions, cations, ATP, $Ca^{2+}$, and metabolites. Accumulating evidence implicates VDAC1 functions in mitochondrion-mediated apoptosis and as a critical player in the release of apoptogenic proteins, such as cytochrome *c* (Cyto *c*), triggering caspase activation and apoptosis. The mechanisms regulating Cyto *c* release and the molecular architecture of the Cyto *c*-conducting channel remain unknown. At first, we explored the relationship between VDAC1 oligomerization and the induction of apoptosis. We demonstrated that apoptosis induction by various stimuli was accompanied by highly increased VDAC1 oligomerization, as revealed by chemical cross-linking and directly monitored in living cells using bioluminescence resonance energy transfer (BRET) technology. VDAC1 oligomerization was induced in all cell types and with all apoptosis inducers tested, including staurosporine, curcumin, $As_2O_3$, etoposide, cisplatin, selenite, tumor necrosis factor alpha (TNF-$\alpha$), $H_2O_2$, and UV irradiation, all acting through different mechanisms yet all involving mitochondria. Moreover, correlation between the levels of VDAC1 oligomerization and apoptosis, as mediated by using different drug concentrations or time of treatment, was observed. Furthermore, the apoptosis inhibitor 4,4'-diisothiocyanostilbene-2,2'-disulfonic acid (DIDS) inhibited VDAC1 oligomerization. Finally, a caspase inhibitor was found to have no effect on VDAC1 oligomerization and Cyto *c* release, suggesting VDAC1 oligomerization occurs prior to caspase activation. We proposed that VDAC1 oligomerization is a general mechanism common to numerous apoptogens acting via different initiating cascades, and suggest that a protein-conducting channel formed within a VDAC1 homo/hetero oligomer mediates Cyto *c* release. However, the molecular mechanism responsible for VDAC1

oligomerization remains unclear and thus, next we sought a common signal that may regulate the VDAC1 oligomerization process. Several studies have shown that mitochondrial $Ca^{2+}$ is involved in apoptosis induction and that VDAC1 possesses $Ca^{2+}$-binding sites and mediates $Ca^{2+}$ transport across the OMM. Here, the relationship between the cellular $Ca^{2+}$ level, $[Ca^{2+}]i$, VDAC1 oligomerization, and apoptosis was studied. Decreasing $[Ca^{2+}]i$ using the cell-permeable $Ca^{2+}$ chelating reagent BAPTA-AM was found to inhibit VDAC1 oligomerization and apoptosis, while increasing $[Ca^{2+}]i$ using $Ca^{2+}$ ionophore resulted in VDAC1 oligomerization and apoptosis induction in the absence of apoptotic stimuli. Moreover, induction of apoptosis elevated $[Ca^{2+}]i$ concomitantly with VDAC1 oligomerization. AzRu-mediated inhibition of mitochondrial $Ca^{2+}$ transport decreased VDAC1 oligomerization, suggesting that mitochondrial $Ca^{2+}$ is required for VDAC1 oligomerization. In addition, increased $[Ca^{2+}]i$ levels up-regulate VDAC1 expression. These results suggest that $Ca^{2+}$ promotes VDAC1 oligomerization via activation of a yet unknown signaling pathway or by increasing VDAC1 expression, leading to apoptosis.

This study offers a new therapeutic strategy for combating cancers and neurodegenerative diseases by targeting the oligomeric status of VDAC1, and hence apoptosis.

# תפקיד החלבון המיטוכונדרימלי VDAC1 באפופטוזיס:

# ארגון אוליגומרי של החלבון כשלב מכריע באפופטוזיס

**מאת נורית קינן**
**מנחה פרופ' ורדה שושן-ברמץ**

## תקציר

למשרכרנדריה תפקיד מכריע לא רק באספקא אנרגיה אלא גם בתמותה מתוכנתת של התא- אפופטוזיסי אחד מחלבוני המיטוכונדריה המשתתפים בתהליך האפופטוזיס והממוקם בממברנה החיצונית של המיטוכונדריה הוא Voltage-Dependant Anion Channel (VDAC) . חלבון זה הינו תעלה המאפשרת מעבר יונים, נוקלאוטידים, יוני סידן ומטבוליטים שונים מהמיטוכונדריה אל הציטוזול וממנו למיטוכונדריה ולכן מהווה חוליה מקשרת בין המיטוכסדריה לבין הציטוזולו כיום, ישנן עדויות רבות לכך ש -VDAC1- הינו חלבון בעל תפקיד מפתח בתהליך האפופטוזיס ומעורב בשחרורם של חלבונים פרו-אפופטוטים כגון Cytochrome *c* (Cyto *c*). המנגנון המדויק המבקר את שחרורו של Cyto *c* וחלבונים אפופטוטיים אחרים מהמרווח הבין ממברנלי במיטוכונדריה אעדם ידוע, וכן זהות התעלה המאפשרת את מעברו של Cyto *c* לא נקבעה עד כה.

עבודת דוקטורט זו בוחנת את תפקיד המבנה האוליגומרי של VDAC1 בתהליך האפופטומס התאי. הראנו כי השראת אפופטכזיס בסוגי תאים שונים ובאמצעות ראגנטים אפופטוטיים שונים בעלי מנגנוני פעולה מוצעים שונים גרמה לעלייה דרמטית ברמת אוליגומריזציית VDAC1, כפי שנבחנה בשיטות של צילוב כימל ושל Bioluminescence Resonance Energy Transfer (BRET). כמו כן, ראגנט המעכב אפופטוייס, DIDS, גרם לעיכוב באוליגומלזציית VDAC1. לבסוף, עעכב קספאזות לא גרם לעיכוב באולאגומריזציית VDAC1 ובשחרור Cyto *c*, ממצא המצביע על אוליגומריזציית VDAC1 כשלב התחלתי, הקודם לשפעול הקספאזות, בתהליך ה יפיפטוזיס התאי. בהתאם לתוצאות אלו אנו מציעים כי אוליגומריזציית VDAC1 מעורבת בתהליך האפופקזיס המיטוכנדריאלי וכי אוליגומר של VDAC1 יוצר את הלעלה דרכה משתחרר Cyto *c*. למרות הממצאים הרבבם המצביעים על תפקיד המבנה האוליגומרי של VDAC1 באפופטוזיס המנגנון המולקולרי הגורם להתארגנות החלבון כאוליגומר אינו ידוע. עחקרים קודסים הראו כי עלייה ברמת הקלציום במיטוכונדריה מעורבת בתהליך האפופטוזיס וכי VDAC1 מכיל אתרו קישור ליוני סידן ומשמש תעלה למעברם בין המיטוכונדריה לציטוזול. בעבודה זו חקרנו את היחס בין הרמה התאית של יוני הסידן, אוליגומריזציית VDAC1 ואפופטוזיס. הראנו כי הורדת רמת יוני סהן בתא בעזרת קלטור ספציפי BAPTA-AM , מעכבת את אוליגומריזציית VDAC1 ואת האפופטוזיס; בעוד העלאת רמת יוני סידן בעזרת יונופורים , ללא לוספת משרה אפופטוזיס, גרמה לעלייה באוללומריזציית VDAC1 ובסמת האפופטוזיס. בנוסף, עיכוב מעבר יוני סידן

למיטוכונדריה על-ידי AzRu הביא ליולדה באוליגומריזציית VDAC1. ממצאים אלה מצביעים על מעורבות יוני נידן המיטוכונדריאלים באוליגומריזציית VDAC1ו יתרה יכך, עלייה ברמה התאית של יוני סידן גרמה לעלייה ברמת הביטוי של VDAC1. תוצאות אלו מציעות כי יוני סידן מעורבב באוליגומריזציית VDAC1 דרך סדרת אותות שאינה ידועה עד כה או באמצעות העלאת רמת ביטוי VDAC1ף

עבודת מחקר זו בוחנת רשעין מקורי של אוליגומרסיית VDAC1 תמנגנון חדשני ומכריע לתהמיך האפופטוזיס בתאמה האפשתבת לשלוט על תהליך במותת התא על-ידי בקרה של אוליגומתבזצפית VDAC1 מהווה מטרה ריררית לפיתוח דור חדש של תרופות לטיפול במגוון של מחלות בהם תמותת התא מזורזת כמו במחלות ניורו-דגנרטיביות או מעוכבת כמו בסרטן.

**Subject : Varicella in Israel – the Disease and its Prevention**

**Submitted by : Natalie Gavrielov-Yusim**

**Advisors : Prof. Ran Balicer and Prof. Lily Neumann**

**Abstract**

Varicella, commonly known as chickenpox, is a highly contagious childhood disease caused by varicella zoster virus. Most varicella cases in children are mild and resolve without complications. However, 1 in every 300 varicella cases in Israel become complicated and may result in a serious secondary bacterial infection or in a viral complication of the central nervous, pulmonary, and gastro-intestinal systems. Almost 10% of all varicella complications resolve in permanent sequelae, demanding life-long medical follow up. Groups at high risk of varicella disease complications include people over the age of 18, newborns, pregnant women, and immuno-compromised individuals. Varicella is a highly prevalent disease reaching 98% of seroprevalence by 18 years in the unvaccinated Israeli birth cohorts. The proportion of complicated cases coupled with high disease prevalence, results in a significant burden of varicella disease both on healthcare and on the affected individuals.

In 2000, a vaccine against varicella was introduced in Israel. Although the vaccine was considered a safe and effective means of varicella prevention, it was not initially endorsed as part of the state-funded immunization schedule. Consequently, during the first 9 years the vaccine was offered to the public by health maintenance organizations (HMO) as a privately purchased and voluntary immunization. During this period, the vaccine has been gradually diffusing throughout the Israeli population. There was strong evidence that vaccination was adopted disproportionately among certain population subgroups, especially among different socio-economic status (SES) groups. Accordingly, the epidemiology of disease was expected to change differentially among various sectors in the population, shifting the disease burden onto underprivileged social groups.

Following the period of private varicella vaccination, the vaccine was finally included in the Israeli immunization schedule in September 2008. The formulation, accepted for universal Israeli immunization against varicella, was a combined vaccine against mumps, measles, rubella, and varicella (MMRV) manufactured by GSK. As varicella vaccine was entering the national immunization schedule, new evidence of rare adverse events following

MMRV immunization was published. An elevated risk of febrile convulsions (FC) was detected during the second week following MMRV vaccination with vaccine produced by Merck. Compared to the separate MMR and varicella immunizations, vaccination with the combined MMRV preparation was associated with a 2-fold higher risk of FC.

Based on the herein-described epidemiological evidence, several objectives were formulated for our study:

1. To describe varicella vaccine coverage among CHS insurees and the changes in varicella epidemiology caused by it during 2003–2008. Our goal was to specifically examine whether the disease burden differed across SES levels in CHS insurees. Moreover, we aimed to investigate the specific effect of vaccination on uncomplicated and hospitalized varicella incidence among other factors affecting the spread of disease in the community.

2. To describe factors associated with private utilization of varicella vaccine, and thus to depict the socio-demographic profile of pediatric CHS insurees privately vaccinated against varicella during 2003–2008.

3. To investigate the rate of FC in children during the first 40 days after MMRV immunization compared to MMR vaccination, and to estimate the excess fraction of MMRV-associated FC among all FC in children aged 10–24 months.

The results of our study demonstrate that the 9-year-long private purchase period has brought about large gaps in the utilization of varicella vaccine. Fourfold difference in vaccination rates was demonstrated between low and high SES in age-groups with highest immunization rates. As a result of disproportionate vaccination, gaps in varicella prevalence gradually grew. While in 2003 the age-adjusted varicella prevalence in low SES was equal to that in high SES, in 2008 a clear inverse relationship of varicella rate was associated with SES. Meaning that as a result of a period of unequal immunization, low SES had the leading rate of varicella and high SES had the lowest disease rate.

Immunization during the private purchase period was beneficial in reducing overall varicella rates of both complicated and uncomplicated disease forms. We found that on average the vaccine had 60% effectiveness in preventing any type of disease. The SES-associated gaps in disease incidence did not seem to involve herd immunity mechanisms, since the overall vaccine coverage in the pediatric population was well below the critical point needed for herd immunity establishment.

To address our second objective, the "private vaccinee" profile was constructed using various socio-demographic factors. We found that vaccine underutilization was strongly associated with Arab and Bedouin ethnicity, rural residence, place of child's and parents' birth, SES, and birth order. Birth order was one of the most significant independent risk factors for under-immunization in different social subgroups. It was inversely associated with a child's vaccination status beyond ethnicity, SES, area of residence, place of birth, and family size. Dramatic differences in vaccination odds were found starting from 5$^{th}$ birth ranking, which was almost 7-times less associated with vaccination compared to firstborn child. The relationship between birth order and vaccination was remarkably similar among different ethnicity and SES groups. This suggests a common mechanism of parental decision making while vaccinating a child against varicella, regardless of parents' social or cultural background.

Investigation of FC after MMRV immunization has demonstrated the following findings. There is a transient 2-fold elevated risk of FC occurring in children immunized with MMRV vaccine during the second week following immunization. By the 40$^{th}$ day following immunization the risk of FC evens out between MMR- and MMRV-recipients. We demonstrated several other factors associated with FC risk in children younger than 24 months. These included preterm birth, low birth weight, age, and winter season. Compared to these factors, MMRV immunization has the lowest attributable risk of FC.

To summarize, we believe that varicella vaccination was an effective and safe means of disease prevention both on individual and on population levels. Introduction of new vaccines on a private purchase basis brought about significant SES-associated disparities in vaccination coverage. The gaps in varicella prevalence accumulated at a much slower rate, remaining for years well below the critical point at which partial immunization becomes deleterious on a population level. Thus, while endorsing private immunizations, timely detection of changing disease trends should be planned along with planning a national catch-up immunization program, as was done in the case of varicella vaccination in Israel.

**Keywords**
Varicella, vaccine, private immunization, inequity, socioeconomic status, birth order, adverse events, febrile convulsions

**נושא העבודה : אבעבועות רוח בישראל – המחלה ומניעתה**

**שם המגיש : נטלי גבריאלוב-יוסים**

**שמות המנחים : פרופ' רן בליצר ופרופ' לילי נוימן**

## תקציר העבודה

אבעבועות רוח היא מחלת ילדות בעלת שיעורי הדבקה גבוהים מאוד, אשר נגרמת על ידי הנגיף וריצלה זוסטר. מרבית מקרי אבעבועות רוח בילדים עוברים בצורה קלה. עם זאת, 1 מכל 300 מקרי המחלה בישראל מסתבכים ועלולים לכלול זיהומים חיידקים משניים קשים כמו גם סיבוכים וירליים במערכת העצבים המרכזית, במערכת הריאתית והגסטרו-אינטסטינלית. קרוב ל-10% מכלל סיבוכי אבעבועות רוח נגמרים בנזקי בריאות קבועים, אשר מצריכים מעקב והתערבויות רפואיות למשך כל החיים. קבוצות אשר נמצאות בסיכון גבוה לסיבוכי המחלה כוללות אנשים מעל גיל 18, תינוקות, נשים בהריון וכן אנשים בעלי חסר חיסוני. אבעבועות רוח היא מחלה מאוד נפוצה בישראל, בעלת שיעורי הדבקה שמגיעים לכ-98% בעוקבות הלידה הלא מחוסנות. שיעור הסיבוכים בשילוב עם שכיחות המחלה הגבוהה יוצרים עומס משמעותי על מערכת הבריאות ועל המטופלים עצמם.

בשנת 2000 הוכנס ואושר בישראל החיסון נגד אבעבועות רוח. אף על פי שחיסון זה נחשב לאמצעי יעיל ובטיחותי למניעת המחלה, בשלבים ראשונים הוא לא נכלל בתכנית חיסוני ילדות בארץ. בעקבות זאת, במהלך כ- 9 שנים ראשונות, החיסון הוצע לתושבי ישראל במסגרת רכש פרטי וולונטרי על ידי קופות החולים. במהלך תקופה זו החיסון הוטמע באוכלוסייה בצורה הדרגתית. בנוסף לכך, הצטברו ראיות חזקות המצביעות על כך שההתחסנות התבצעה באופן לא פרופורציוני בין תת-אוכלוסיות מסוימות, ביחוד אלו השייכות לשכבות סוציו-אקונומיות שונות. בהתאם לכך, האפידמיולוגיה של המחלה הייתה צפויה להשתנות באופן דיפרנציאלי בין קבוצות שונות, תוך כדי העתקת עומס התחלואה אל האוכלוסיות המוחלשות.

תקופת ההתחסנות הפרטית הסתיימה בספטמבר 2008, אז הוכנס החיסון לשגרת חיסוני הילדות בישראל. התרכיב שאושר לשימוש בהתחסנות אוניברסלית נגד אבעבועות רוח בארץ היה החיסון המשולב כנגד חזרת, חצבת, אדמת ואבעבועות רוח (MMRV), המיוצר על ידי חברת GSK. בתקופת הכנסת חיסון ה- MMRV לשיגרת חיסוני הילדות, התפרסמו עדויות חדשות על קיום תופעת לוואי נדירה לאחר ההתחסנות ב-MMRV . בקרב המחוסנים בתרכיב ה-MMRV המיוצר על ידי חברת Merck נמצאה עליה בהארעות התכווציות חום במהלך השבוע השני שלאחר החיסון. בעקבות השימוש בחיסון המשולב זוהתה בילדים שכיחות התכווציות חום הגבוהה פי 2 בהשוואה לזו שלאחר מתן חיסון נפרד נגד אבעבועות רוח וה-MMR . בהתבסס על נתונים אפידמיולוגיים אשר תוארו כאן, נוסחו מספר מטרות שבהן התמקד המחקר שלנו :

1. לתאר את הכיסוי החיסוני נגד אבעבועות רוח בקרב מבוטחי שירותי בריאות כללית ואת השינויים האפידמיולוגיים אשר נוצרו במהלך 2003-2008 כתוצאה מהכנסת החיסון . באופן ספציפי, מטרת המחקר הייתה לבדוק האם נוצרו פערים בעומס התחלואה בין שכבות סוציו-אקונומיות שונות בקרב מבוטחי כללית. בנוסף לכך, התכוונו לחקור את ההשפעה הספציפית של ההתחסנות על

הארעות מקרי אבעבועות רוח לא מסובכים ומסובכים בין יתר הגורמים המשפיעים על התפשטות המחלה בקהילה.

2. לתאר את הגורמים הקשורים להתחסנות פרטית נגד אבעבועות רוח ובכך לאפיין את הפרופיל הסוציו-דמוגרפי של המתחסן הפרטי כנגד מחלה זו בקרב מבוטחי כללית בשנים 2003-2008.
3. לחקור את שיעור התכוציות החום בילדים במהלך 40 יום לאחר התחסנות ב-MMRV בהשוואה להתחסנות ב-MMR ולהעריך את התוספת הסגולית של התכוצויות חום הנובעת מחיסון MMRV בילדים בגיל 10-24 חודשים.

תוצאות המחקר הראו כי תקופת הרכש הפרטי בת ה-9 שנים הביאה עמה פערים גדולים בשיעורי התחסנות נגד אבעבועות רוח. בקבוצות גיל בעלות שיעורי התחסנות מקסימליים, נמצאו פערים של עד פי 4 בשימוש בחיסון בשכבות סוציו-אקונומיות גבוהות יחסית לשכבות נמוכות. כתוצאה מהתחסנות לא שווה, פערים בתחלואה בין שכבות סוציו-אקונומיות גדלו באופן הדרגתי. בשנת 2003 שיעור הארעות אבעבועות רוח המתוקנן לגיל היה זהה בין בני מעמד מבוסס למעמד נמוך. לעומת זאת, בשנת 2008 נוצר קשר הפוך ברור בין שיעורי אבעבועות רוח לבין מעמד סוציו-אקונומי. הווה אומר כתוצאה מהתחסנות לא שווה המעמד הנמוך היה בעל שיעור התחלואה הגבוה ביותר ואילו המעמד הגבוה בעל השיעור הנמוך ביותר. הפרש בשיעורי תחלואה בין שתי תת-אוכלוסיות אלו הגיע ל-18%.
בנוסף לכך, תוצאות המחקר שלנו מראות כי התחסנות במהלך תקופת רכש פרטי וולונטרי הורידה משמעותית את הארעות מקרי האבעבועות רוח, קלים כקשים. הראנו כי יעילות החיסון הממוצעת במניעת ביקורי אבעבועות רוח בקהילה או באשפוז הינה כ-60%. הפערים בתחלואה אשר נצפו בין שכבות סוציו-אקונומיות לא הראו מעורבות של מנגנוני חיסוניות עדר, מאחר וסך הכיסוי החיסוני באוכלוסיית הילדים היה הרבה מתחת לנקודה קריטית הדרושה לביסוס חסינות עדר באוכלוסיה. המשך התחסנות במתכונת פרטית לתקופה ארוכה יותר היה עלול להביא את האכולוסיה לנקודה קריטית זו, תוך כדי ביסוס חסינות לא ישירה בקבוצות מסוימות והעלאת גיל התחלואה וסיכון לסיבוכי המחלה כפועל יוצא מכך.
על מנת לענות על שאלת המחקר השניה שלנו, בנינו את פרופיל ה"מתחסן הפרט כנגד אבעבועות רוח" תוך כדי שימוש בגורמים סוציו-דמוגרפיים שונים. מצאנו כי תת-שימוש בחיסון היה קשור חזק למוצא בדואי וערבי, מגורים באזורים כפריים, ארץ לידת ילד וארץ לידת הוריו, מעמד סוציו-אקונומי וסדר לידת ילד. סדר הלידה היה אחד הגורמים הכי מובהקים, אשר השפעתו העצמאית על סיכויי הילד להתחסן בלטה בקבוצות שונות באוכלוסיה. גורם זה נמצא בקשר הפוך חזק עם התחסנות מעבר להשפעת מוצא אתני, מצב סוציו-אקונומי, אזור מגורים, ארץ לידה וגודל משפחה. הבדלים דרמטיים בהשפעת סדר לידה נצפו החל מילד חמישי, שסיכויו להתחסן היו בממוצע נמוכים פי 7 בהשוואה לאלו של הילד הבכור. הקשר בין סדר לידה להתחסנות היה דומה מאוד בין קבוצות בעלות מאפיינים תרבותיים וכלכליים שונים. הדבר מצביע על כך שקיים מנגנון קבלת החלטות הורי משותף בנושא חיסון ילדים, אשר לא קשור לרקע תרבותי וחברתי של ההורים.
חקירת הארעות התכוצויות החום לאחר החיסון MMRV הניבה את הממצאים הבאים. במהלך השבוע השני שלאחר החיסון קיים סיכון מובהק וזמני להתכווצויות חום הגבוה פי 2 יחסית להתחסנות ב-MMR . לקראת היום ה-40 שלאחר החיסון, הסיכוי להתכווצויות חום משתווה בין מקבלי MMR ו-MMRV.
איתרנו מספר גורמים אחרים הקשורים לסיכון מוגבר להתכווצויות חום בילדים מתחת לגיל שנתיים.

הגורמים הללו כוללים לידה מוקדמת, לידה במשקל נמוך, גיל הילד ועונת מחלות החורף. בהשוואה לגורמים אלו השימוש ב-MMRV הינו בעל מדד attributable risk הנמוך ביותר. בהערכת הסיכון הכולל להתכווצות חום במהלך שנת חייו השניה של הילד לא נצפתה השפעה מובהקת סטטיסטית של החיסון MMRV .

לסיכום, אנו מאמינים כי ההתחסנות נגד אבעבועות רוח הינה אמצעי יעיל ובטוח למניעת המחלה הן ברמת הפרט והן ברמת האוכלוסיה. הכנסת החיסון ברכש פרטי גרמה ליצירת פערים חזקים בכיסוי חיסוני בין שכבות סוציו-אקונומיות שונות. הפערים בתחלואה הצטברו בקצב איטי בהרבה. במהלך השנים הטמעת החיסון באוכלוסיה נשארה הרבה מתחת לנקודה קריטית שבה התחסנות פרטית הופכת למזיקה ברמת אוכלוסיה. בהתבסס על ממצאים אלו אנו מאמינים כי במקרים של הכנסת חיסונים ברכש פרטי חשוב ליזום תכניות לניטור מגמות ההתחסנות והתחלואה המשתנות. בהתאם לאפידמיולוגיה המשתנה של המחלה יש לתכנן את כניסת החיסון לשגרת חיסוני הילדות בגישת "catch-up" ולהוציאה לפועל ברגע שחסרונות ההתחסנות החלקית יגברו על יתרונותיה.

## מילות מפתח

אבעבועות רוח, חיסון, התחסנות פרטית, אי-שוויון, מצב סוציו-אקונומי, סדר לידה, תופעות לוואי, התכווצויות חום.

נושא העבודה: חקר מבנה תפקוד של החלבון המגנזומלי, MamA

שם המגיש: נטלי זיתוני

שם המנחה: ד"ר רז זריבצ

תקציר העבודה:

חיידקים מגנטיים הם מיקרואורגניזמים ימיים והם נמצאו במגוון רחב של קבוצות פילוגנטיות, כגון: *Alphaproteobacteria, Deltaproteobacteria, Gammaproteobacteria* ו – *Nitrospira*. חיידקים אלו הם בעלי יכולת ניווט לאורך השדה המגנטי של כדור הארץ, התנהגות המיוחסת כ"מגנטוטקסיס". סביבות החיות המועדפות על חיידקים אלו הן בעלות ריכוזי חמצן נמוכים ומשוער כי מגנטוטקסיס מסייעת בתנועה פסיבית לעברן. יכולות הניווט של חיידקים אלו מתאפשרות הודות למגנטוזום, המהווה אברון תוך תאי ייחודי המורכב משרשרת של וזיקולות ממברנליות העוטפות גבישי ברזל ממוגנט בגודל ננומטרי. גודלם וצורתם של גבישי הברזל הננומטרים שונים בין מינים שונים של חיידקים מגנטיים אך יצירתם נשלטת על ידי סט של גנים מגנטזומליים ייחודיים המשותפים לכלל המינים. אחד מהחלבונים המגנטזומלים השמורים והנפוצים בחיידקים מגנטיים הינו MamA. לחלבון זה תפקיד מרכזי משוער בשפעול התהליך הביולוגי של שיקוע גבישי הברזל וכן בהכוונת חלבונים נוספים לאזור המגנטוזום. על פי רצף חומצות האמינו, החלבון מכיל 5 מוטיבים מבניים מסוג TPR (Tetratrico Peptides Repeats) ואחד נוסף משוער בקצה האמיני. המוטיב המבני TPR הוא מוטיב העומד בפני עצמו או כחלק מקיפולים מורכבים וגדולים יותר של חלבונים. הוא משמש כבסיס לאינטראקציות חלבון – חלבון ומתווך ביצירת קומפלקסים רב חלבוניים. בעבודת מחקר זו מוצגים מבני החלבון משלושה מינים שונים וזאת לאחר ביצוע מוטציית מחיקה בה הוסר המוטיב TPR המשוער בקצה האמיני של החלבון. מבנים אלו הראו כי החלבון אכן בעל קיפול של 5 מוטיבי TPR ומציג שני משטחי קישור פוטנציאליים באזור הקעור והקמור של החלבון. בנוסף מוצג אפיון ביוכימי וביופיסי מלא של החלבון המלא היוצר קומפלקס חלבוני-עצמי גדול במיוחד. פירוק קומפלקס זה נמצא כתלוי בנוכחות מוטיב ה-TPR המשוער בקצה האמיני של החלבון אשר מהווה משטח קישור חלבוני נוסף. תימוכין ביולוגי להרכבת הקומפלקס החלבוני, על ידי זיהוי שיירי ואזורי מפתח בחלבון, התקבלו על ידי עבודת מחקר ניסויית בחיידקים המגנטיים עצמם בה התבצע מעקב אחר המיקום התוך תאי של החלבון וניגזרותיו. נוסף על כך, בעבודה זו מוצג דיון מקיף ומעמיק על הדמיון והשוני המבני בין החלבון MamA ממינים שונים. לסיכום, ממצאי מחקר זה מחזקים את ההשערה הגורסת כי גנים מגנטוזומלים הועברו בצורה אופקית בין מינים שונים של חיידקים מגנטיים.

Title: Structure-Function Studies of the Magnetosome-Associated Protein, MamA

Name: Natalie Zeytuni

Supervisor: Dr.Raz Zarivach

Abstract:

Magnetotactic bacteria (MTB) are a diverse phylogenetic group of aquatic bacteria mostly assigned to the α-Proteobacteria class. Nevertheless, recent studies revealed the existence of additional, uncommon MTB species assigned to the γ- and δ-Proteobacteria classes and even to more distally related Nitrospira. MTB possess the unique ability to navigate along geomagnetic fields in search of growth-favoring environments. Such movement is enabled by the magnetosome, a unique sub-cellular organelle ranging in number and morphology across the MTB group. The magnetosome allows the biomineralization and encapsulation of magnetic nano-crystals. MamA, a highly abundant and conserved magnetosome-associated protein, affects iron biomineralization and is presumed to play a key role in protein sorting. MamA was predicted to contain 5 tetra-trico-peptide repeat (TPR) motifs, as well as an additional N-terminal putative TPR motif. The TPR motif is a structural motif found alone or as part of a bigger fold in a wide range of proteins. The motif serves as a template for protein-protein interactions and mediates multi-protein complexes. In this study, an extensive structure-function analysis of MamA from phylogenetically different groups was performed. In contrast to other TPR-containing proteins, MamA displays a unique homo-oligomeirzation ability, giving rise to highly stable and large protein complexes. A putative MamA TPR motif was identified in several deletion mutants and via biophysical measurements as the first protein interaction site responsible for complex formation. Complex formation was found to be significant *in vivo*, as alternations in the localization pattern of MamA were observed for mutants lacking such oligmerization ability. Structure determination by X-ray crystallography revealed that MamA truncation mutants are indeed TPR-containing proteins that display a distinctive separation into two domains. These structures presented two additional binding sites at concave and convex surfaces. Based on these observations, I suggest that MamA self-assembly is mediated by the putative TPR motif and the protein concave site serves to create a large homo-oligomeric scaffold. According to this model, the MamA convex surface mediates additional interactions with other magnetosome-associated proteins to allow activation of the magnetosomal biomineralization process. Moreover, the common structural features and differences between MamA proteins from different phyla were addressed by structural comparison and thermal properties. These experimental findings provide additional support to the polyphyletic horizontal magnetosome gene transfer hypothesis.

**Growth Retardation Following Airway Loading in Rats: Interaction Between Sleep and the Somatotropin Axis.**

**By Nilly Berdugo. ID 23965049**

**This work was carried out under the supervision of Prof. Yael Segev and Prof. Ariel Tarasiuk.**

## Abstract

**Introduction**: One of the co-morbid consequences of pediatric sleep disordered breathing is growth retardation. Only a few studies have critically investigated the mechanisms leading to growth retardation in pediatric sleep-disordered breathing, and mechanisms continue to be highly controversial. Our laboratory has suggested that pediatric sleep-disordered breathing is associated with abnormal GH/IGF-I homeostasis, leading to growth retardation. It is possible that impaired deep slow wave sleep (SWS) duration is associated with this abnormal GH homeostasis in affected children. The UAO in juvenile rats can serve as a model since it simulates phenotypes of children who suffer sleep disorder breathing. Little is known of sleep function and sleep recording in juvenile. Therefore, significant portion of this study was devoted to validating system for recording and analyzing sleep in juvenile rats to make this research possible.

**Study hypothesis**: The fragmented sleep following UAO will impair both global and local GH/IGF-1 axis, consequently leading to longitudinal growth retardation. Ritanserin (selective antagonist of the receptor of 5-TH2) administration will promote endogenous GH secretion, consequently minimizing longitudinal growth impairment. We will explore the possibility that the abnormalities in hypothalamic growth hormone releasing hormone GHRH/ GH axis underlie both growth retardation and sleep disorder in UAO. The fragmented sleep and increased wake periods during sleeping time are associated with increased hypothalamic orexins, a protein associated with suppression of hypothalamic GHRH content, which regulate both GH secretion and SWS.

**Study Aim**: To explore somatic growth, sleep and GH/IGF-1 axis in UAO juvenile rats. We will also explore the long-term effects (7 weeks) of UAO that may reflect the clinical condition observed in affected children. The following specific aims were explored: 1. Develop and validate sleep recording system in juvenile rats. 2. To characterize wake-sleep function following UAO. 3. To characterize global (liver and serum) and local (epiphyseal growth plate, EGP) GH/IGF-1 axis. 4. To explore the effects of ritanserin on sleep, GHRG, GH/IGF-1 axis and growth. 5. To explore the long-term effects of UAO on sleep and growth.

**Methods**: Tracheal narrowing surgery was used to induce UAO in 22-day-old Sprague-Dawley male rats. Controls underwent surgery with no tracheal narrowing. We used 2 protocols: short term, the track after the rats lasted 16 days, and through long-term protocol they were tracked after for 7 weeks, until the age of 10 weeks. Somatic growth was measured by body weight, tibial and tail lengths and by bone EGP width that was measured by histochemical analysis. Body temperature (Tb), locomotion activity (MA) and sleep were recorded using telemetric transmitters (Data Science International, St. Paul, MN, USA). The duration of sleep-wake states was calculated in 1-h time blocks. Power density was performed separately for each vigilance state. Excessive active phase sleepiness was measured after 7 weeks by a performing the rats multiple sleep latency test (MSLT). Serum GH and IGF-1, and

hypothalamic GHRH levels were measured by ELISA. Levels of the GH and GHRH receptors were measured by the Western blot, and mRNA levels of IGF-1 on the liver and the EGP and of GHRH and Orexin on hypothalamus were measured by real time (RT)-PCR method. UAO and control rats were treated with ritanserin to stimulate slow wave sleep and GH secretion. Sleep deprivation was done by the gentle handling method, through the first 4 hours after the light in the cages was turned on.
**Results**: Following tracheal narrowing surgery, there were signs of increased mechanical load. Two weeks after the UAO procedure, Growth rate was significantly lower in UAO animals compared to controls. No significant differences between the groups were seen regarding daily food consumption or respiration measures seen by Arterial blood gases, which were within the normal range. Serum and liver levels of GH and IGF-I showed a 38% difference between UAO and control animals. EGP IGF-I mRNA levels decreased by 30% in UAO animals. Hypothalamic GHRH mRNA and protein decreased in UAO animals by about 28%. Hypothalamic GHRHR protein Decreased by 72% in UAO animals. The hypothalamic GHR mRNA and protein levels decreased in the UAO group by 38% and 66%, respectively. Hypothalamic orexin mRNA increased in UAO by 73%. The obstructed group was awake 30% more and had 13% less SWS duration during the light period. During the dark period UAO animals had 38.3% more SWS than controls and had over 50% less PS than controls during both light and dark periods. Spectral analysis showed complete suppression of the depth and daily rhythm of SWA. The sleep functioning impairment was also shown by a decline of about $0.5^{O}C$ in mean Tb and decline in MA during activity hours. Administration of ritanserin, normalized sleep and hypothalamic GHRH, global and local IGF-I content in UAO animals. However, the linear growth measures were partially improved. The growth retardation, 7 weeks after surgery, was greater suppression. Food and water consumptions of UAO were higher. The mRNA and IGF-1 levels in liver and EGP were even lower compared to the control group. 7 weeks after obstruction, the light time tendencies maintained similar to the levels described after 2 weeks. However, the tendencies seen during the last six activity hours of darkness periods became so significant that the wake time was about 20% lower than the control group's amount and was gathered by significant increase in SWS sleep. The airway obstruction shortened MSLT during the last three hours of darkness.
**Conclusion**: UAO lead to growth retardation that is associated with alterations in the GH/IGF-1 axis. Stimulation of GH release by ritanserin restored both global and local GH/IGF-1 pathways, yet growth parameters were only partially restored. This study present evidence that growth retardation is associated with a reduction in hypothalamic GHRH content. Thus abnormalities in GHRH/ GH axis underlie both growth retardation and SWS disorder UAO. These findings may suggest that a similar mechanism could be responsible for growth retardation of children suffering from upper airway obstruction without preserved sleep architecture. Interestingly, the neuroendocrine effects, which we observed in UAO rats, resemble those seen following prolonged sleep deprivation/restriction in rats, including decreased body temperature, depletion of hypothalamic GHRH content, and reduction of serum GH-IGF-I axis. It is possible that sleep fragmentation due to UAO leads to orexin increase and abnormal serotonergic balance, which results in reduced SWS and GHRH.

**כשל בגדילה בחולדות בעקבות חסימת דרכי הנשימה: אינטראקציה בין שינה לציר הורמון הגדילה**

**מאת: נילי ברדוגו, תז:23965049**
**מנחים: פרופ' יעל שגב ופרופ' אריאל טרסיוק**

**תקציר**
**מבוא**: המנגנונים המעורבים בקשר בין היצרות ממושכת של דרכי הנשימה העליונות לבין פיגור בגדילה והפרעת שינה אינם ידועים. מחקר זה בדק את ההשפעה של היצרות מתמשכת של קנה הנשימה על תפקוד הנשימה, השינה, הגדילה ועל ציר הורמון גדילה (GH) בחולדות צעירות בתקופת ההתפתחות. נחקרה ההשפעה ארוכת הטווח של היצרות קנה הנשימה על מדדי השינה והגדילה בחולדות אלו עד הגיען לבגרות. מחקרים קודמים ממעבדתנו בילדים שיערו כי הירידה בציר ה GH מתרחשת עקב פגיעה בשנת הגלים האיטיים (SWS). עיקר ההפרשה של GH מתרחשת בתחילת השינה, במהלך SWS, שני תהליכים הנמצאים תחת בקרה היפותלמית משותפת של הורמון משחרר הורמון גדילה (GHRH). היצרות קנה הנשימה ( Upper Airway Obstruction, UAO) בחולדות צעירות בתקופת ההתפתחות יכולה לשמש כמודל במחקר זה כיוון שהוא מדמה פנוטיפ של ילדים החולים בהפרעות נשימה חסימתיות בדרכי האוויר העליונות בשינה. מעט מאוד ידוע על מערכת לרישום שינה מתמשך בחולדות צעירות, ומעט ידוע על ההשפעה של היצרות קנה הנשימה על הגדילה. מתוך מטרה לבדוק את הקשר בין נשימה חסומה לתפקוד השינה והשפעתן על הגדילה הסומאטית, חלק משמעותי בעבודה זו הוקדש להקמת מערכת שתאפשר מחקר זה.
**השערות המחקר**: ההשערה המרכזית של המחקר היא שהיצרות קנה הנשימה בחולדות תגרום לעלייה בעבודת שרירי הנשימה ולחדירה של ערות לזמן השינה בכדי לשמר את פעילות הנשימה בעת השינה. אלו יגרמו לפגיעה בתפקוד השינה. העלייה באירועי העירות ובעבודת שרירי הנשימה קשורים בעלייה בתכולת האורקסין בהיפותלמוס, חלבון הקשור בדיכוי תכולת GHRH ההיפותלמי. היצרות הקנה תגרום בנוסף לפגיעה בציר ה GH/IGF-I ולהאטה בגדילה הליניארית. הגברת העירות בזמן השינה תגרום לפגיעה בבקרה ההומיאוסטתית של הגוף אשר תתבטא במאזן אנרגיה שלילי ובהיפותרמיה. מתן ריטנסרין (אנטגוניסט סלקטיבי לרצפטור של 5-TH2) הידוע כמעורר SWS וכמדרבן הפרשת GH יוביל לתיקון הפרשת GHRH ולכן לתיקון השינה, ציר ה GH והגדילה הליניארית. גם דחיקה פיזיולוגית של השינה באמצעות מניעת שינה מתונה תגרום לתיקון מלא של תפקודי השינה. אנו משערים כי היצרות ממושכת של קנה הנשימה למשך 7 שבועות תעצים את הפגיעה בכל המדדים שנבדקו בחולדות צעירות.
**מטרת המחקר** העיקרית לבדוק את המנגנונים הקושרים בין שינה לציר הורמון גדילה והגדילה הסומטית בעקבות היצרות של קנה הנשימה בחולדות צעירות. לצורך כך הוגדרו המטרות הבאות: 1. הקמת מערכת מכוילת ומבוקרת המאפשרת רישום ואיסוף מדדים הקשורים בשינה בחולדות צעירות מתנהגות חופשי. 2. אפיון תפקוד השינה-ערות בחיות צעירות לאחר היצרות קנה הנשימה. 3. אפיון רמות הורמונים הקשורים לציר ה GH בהיפותלמוס, בסרום, בכבד ובקודקודי הצמיחה בעצם. 4. בדיקת ההשפעה של ריטנסרין, על תפקוד השינה, על מדדי גדילה ועל התפקוד של ציר ה GH מהרמה ההיפותלמית ועד לקודקודי הצמיחה בעצם. 5. אפיון ההשפעה ארוכת הטווח של היצרות קנה הנשימה בחולדות משלב צעיר לבוגר על תפקוד השינה ועל מדדי הגדילה הסומאטיים.
**שיטות**: ניתוח היצרות קנה הנשימה בוצע בחולדות ממין זכר בגיל 22 ימים (מיד לאחר הגמילה מההנקה) והמעקב נמשך 16 ימים. בפרוטוקול ארוך טווח המעקב נמשך 7 שבועות עד לגיל 10 שבועות. מעקב למשך 16 ימים מדמה בקירוב טווח גילאים של חצי שנה ועד שמונה שנים בילדים, ומעקב לאורך 7 שבועות מקביל לפרק זמן של כ 20 שנים באדם. קבוצת הביקורת כללה חולדות שעברו ניתוח דומה לזה של קבוצת הניסוי אך ללא היצרות קנה הנשימה (Sham control). גדילה נקבעה על ידי מדידת משקל גוף, אורך השוק, אורך הזנב ועובי לוחיות הגדילה של הטיביה על ידי אנליזה היסטוכימית. טמפרטורת גוף, תנועתיות ורישום השינה נבדקו על ידי חיישנים טלמטריים (Data Sciences International, St. Paul, MN, USA) שהוחדרו לגוף החיות בהליך ניתוחי. בוצעה אנליזה בזמן לקביעת משך שלבי שינה-ערות ולקביעת מספר ומשך כל אחד מאירועי העירות והשינה. בוצעה אנליזה בתדר לקביעת עוצמת השינה ולבדיקת הבקרה ההומיאוסטטית של השינה. עייפות היום נבדקה על ידי מבחן חביוני שינה (MSLT). רמות GH ו IGF-I בסרום ורמות GHRH בהיפותלמוס נקבעו בשיטת ELISA. רמות GHR ושל GHRHR נקבעו בשיטת Western blot, ורמות ה mRNA של IGF-I בכבד ובלוחיות הגדילה של העצם ושל GHRH

ואורקסין בהיפותלמוס נקבעו בשיטת real time (RT)-PCR. ריטנסרין (2mg\kg) ניתן בהזרקה תוך בטנית. מניעת שינה (Sleep Deprivation) התבצעה בשיטת הטיפול המתון ( gentle handling) במשך 4 שעות ראשונות מהדלקת האור.

**<u>תוצאות</u>**: לאחר היצרות קנה הנשימה הלחץ השאיפתי בוושט והתנגדות קנה הנשימה בחיות הניסוי עלו פי 3 ופי 1.7, בהתאמה וקצב הנשימה ירד ב 28%. שבועיים לאחר היצרות קנה הנשימה התקבל פיגור משמעותי בגדילה של 39%, 21.5% ו 22.5% במשקל גוף, אורך הרגל ואורך הזנב, בהתאמה. לא נצפו הבדלים משמעותיים בין הקבוצות בצריכת המזון היממתית ובמדדי הנשימה בדם שהיו בטווח הנורמה. נצפתה ירידה ברמות GH ו IGF-I בסרום המלווה בירידה מובהקת של כ 38% ברמות הmRNA של IGF-I בכבד. התקבלה ירידה של 30% ברמה של ה mRNA של IGF-I בלוחיות הגדילה של העצם. בהיפותלמוס, נצפתה ירידה של 30% ו 25% בתכולת ה mRNA והחלבון של GHRH, בהתאמה, וירידה של 73% ברמות ה mRNA של אורקסין. היצרות קנה הנשימה גרמה לעלייה של כ 30% במשך העירות וירידה של כ 13% במשך SWS ובעיקר במשך SWS2. בשעות הפעילות נצפתה חדירה של SWS על חשבון ירידה בעירות. נצפה דיכוי מוחלט של מעל ל 50% במשך השינה הפרדוקסלית במהלך כל שעות היממה. השינויים בתפקוד השינה התאפיינו גם בפגיעה בעוצמה ובמקצב היממתי של SWA. התקבלה גם ירידה של כ $0.5^{o}C$ בטמפרטורת הגוף וירידה משמעותית בתנועתיות החיות בשעות הפעילות.

מתן ריטנסרין למשך שבוע תיקן את המדדים האנדוקרינים ואת משך השינה ועומקה לרמות הנורמה. עם זאת, מדדי הגדילה הליניאריים שופרו באופן חלקי, למרות שמאזן האנרגיה הכללי ומדדי החמצון בדם לא השתנו.

7 שבועות לאחר היצרות הקנה העלייה בהתנגדות שהושגה נשמרה דומה לזו שהתקבלה לאחר שבועיים. הפיגור בגדילה 7 שבועות לאחר ניתוח היה גדול יותר, דיכוי של כ 54%, 40% ו 35% במשקל הגוף ובהתארכות זנב והרגל, בהתאמה. היחס בין אורך מעי לבין אורך גוף/זנב היה גבוה באופן מובהק, 22% בקבוצת הניסוי לעומת קבוצת הביקורת. צריכת המזון והמים של קבוצת הניסוי היו גבוהות יותר ב 19% וב 49%, בהתאמה. רמות ה mRNA של IGF-I בכבד ובקודקודי הצמיחה של העצם היו נמוכות בקבוצת הניסוי, ירידה של 52% ושל 41%, בהתאמה. השינויים במשך שלבי שינה-ערות בזמן האור נשמרו דומים לאלו שתוארו עבור שבועיים. עם זאת, נצפתה חדירה רבה יותר של ערות לזמן השינה וחדירה של שינה לזמן העירות. היצרות הקנה, קיצרה את זמן הממוצע להרדמות (MSLT), 3.4±0.4 דקות בקבוצת הניסוי לעומת 9.60±0.50 דקות בקבוצת הביקורת. שינויים אלו במהלך הזמן אופיינו גם בירידה נוספת של $0.8^{0}C$ בטמפרטורת גופן של קבוצת הניסוי ובעלייה בתנועתיות שלהן במהלך זמן שינה.

**<u>סיכום</u>**: במחקר זה מתוארת לראשונה מערכת להערכת שינה-ערות ותפקוד ציר הורמון הגדילה בחולדות צעירות בתקופת ההתפתחות המתנהגות חופשי לאחר היצרות קנה הנשימה. היצרות קנה הנשימה גורמת לריבוי יקיצות בעת השינה, מנגנון הישרדותי המאפשר שימור אוורור ריאתי וגזי דם בטווח הנורמה בעת השינה. העלייה במשך העירות בזמן השינה עשויה להיות קשורה לעלייה ברמת האורקסין בהיפותלמוס, חלבון המעכב יצירה והפרשה של GHRH היפותלמי. ירידה בתכולת GHRH מסבירה את הפגיעה המשותפת ב SWS ובהפרשת הורמונים מציר ה GH ואלו יחד מסבירים את הכשל בגדילה של החולדות החסומות. הפגיעה בתכולת ה GHRH יכולה להסביר גם את הפגיעה בבקרה ההומיאוסטתית של השינה כפי שבא לידי ביטוי בירידה במשך ובעוצמה של SWS2 ובדיכוי ה SWA במהלך היממה.

טיפול בריטנסרין תיקן את ציר ה GH-IGF-I, את GHRH בהיפותלמוס ואת ה SWS. לעומת זאת, מדדי הגדילה תוקנו באופן חלקי ומשך השינה הפרדוכסלית לא תוקן. ממצא זה מרמז שהחולדות החסומות לא יכולות לשהות בשלב זה המאופיין בשיתוק שרירי השלד להוציא הסרעפת. במצב זה אין מספיק דחף לשרירי הנשימה להתגבר על היצרות הקנה ולספק את עבודת הנשימה הדרושה לקיים אוורור תקין. התיקון החלקי בגדילה, למרות התיקון המלא ב SWS ובהפרשת GHRH מרמז על מעורבותם של מנגנונים נוספים בדיכוי תהליך הגדילה בחולדות החסומות. העלייה בצריכת המזון והמים, התקצרות משך השינה והתארכות המעי הדק לאחר 7 שבועות מעידים במקובץ על התאמה של הגוף לצריכה גבוהה יותר של אנרגיה שככל הנראה נועדה לתמוך במנגנונים השומרים על ההומאוסתזיס. ממצאים אלו בנוסף לאיבוד חום הגוף, עלייה ביצירת אורקסין ודיכוי בציר GHRH תומכים באפשרות כי החיות נמצאות במניעת שינה חלקית מתמשכת על מנת לשמור על דחף הנשימה הדרוש לאוורור תקין. במקובץ תוצאות מחזקות את ההשערה כי הפיגור בגדילה נובע מפגיעה בציר הורמון הגדילה מהרמה ההיפותלמית ועד לקודקודי הצמיחה שבעצם. ככל הנראה עקב שיבוש מנגנונים הקשורים בשינה ובעיקר עקב חדירה של ערות לתוכה.

Subject of work: The Relationship Between Meristem Organization and Flower Morphogenesis – Insights From the *fil-9* Mutant

Written by: Nitsan Lugassi

Advisors names: Dr. Moriyah Zik and Dr. Michele Zaccai

Abstract:

The *Arabidopsis FILAMENTOUS FLOWER* (*FIL*) gene belongs to the *YABBY* (*YAB*) family, encoding for putative transcription factors implicated in the specification of abaxial cell identities and thereby regulating lateral organs polarity. In contrast to double mutants of *fil* and other *YAB* genes, *fil* single mutants display mainly floral and inflorescence morphological defects that do not merely reflect a loss of abaxial identity. Rather, recent studies have shown that *FIL* and other *YAB*s also regulate meristem organization in a non-cell-autonomous manner.

Detailed analysis of the development of *fil-9* inflorescence and flowers throughout flower development enabled to draw a causal link between multiple traits of *fil-9* phenotypes. The current study reinforces the suggested role of *FIL* in meristem organization. The loss of spatial and temporal organization of *fil-9* inflorescence and floral meristems presumably leads to disrupted cell allocation to developing floral organs and to a blurring of organ whorl boundaries. This disruption is reflected in morphological and organ identity aberrations of *fil-9* floral organs and in the production of filamentous organs that are not perceived as flowers. Here, we show the role of *FIL* in the development of the reproductive meristem and emphasize the potential of using *fil* mutants to study meristem organization and the related effects on flower morphogenesis.

נושא העבודה: היחסים בין ארגון מריסטמתי ומורפוגנזה של הפרח – תובנות מהמוטנט *fil-9*

שם המגיש: ניצן לוגסי

שמות המנחות: ד״ר מוריה זיק וד״ר מישל זכאי

תקציר העבודה:

הגן (*FIL*) *FILAMENTOUS FLOWER* השייך למשפחת ה (*YAB*) *YABBY* מארבידופסיס מקודד, ככל הנראה, לפקטור שעתוק. הגן נמצא כבעל תפקיד בספציפיקציה של זהות התאים האבקסיאליים ובכך כבקר של פולאריות האיברים הצידיים של הנצר. בניגוד למוטנטים כפולים של *fil* וגנים אחרים השייכים למשפחת ה *YAB*, מוטציות בלוקוס *fil* בלבד מובילות לשינויים מורפולוגיים והתפתחותיים רק בתפרחת ובפרחים ולא בחלקי הצמח האחרים. שינויים אלו אינם משקפים מצב שניתן להסבר כאיבוד הזהות האבקסיאלית. לאחרונה הראו ש *FIL* וגנים נוספים השייכים למשפחת ה *YAB* משתתפים גם בבקרה של ארגון המריסטמה ושפעילותם מתבצעת באופן non-cell-autonomous.

אנליזה מפורטת העוקבת אחר שלבי התפתחות של הפרח והתפרחת בצמחי *fil-9* אפשרה להבחין בקו המחבר בין המאפיינים הפנוטיפיים המרובים אשר מציג *fil-9*. ממצאי העבודה מחזקים את התפקיד המוצע ל *FIL* בארגון מריסטמתי. האיבוד של הארגון המרחבי ואיבוד התזמון של יציאת הפרימורדיות במריסטמות הפרח והתפרחת של *fil-9* מובילים ככל הנראה להפרעה בהקצאת תאים לאיברי הפרח ולטשטוש הגבולות בין דורי הפרח. הפרעה זו משתקפת בליקויים מורפולוגיים ובליקויי זהות של האיברים המתפתחים בפרחי *fil-9* וביצירת איברים פילמנטים במקום מריסטמות פרח על ידי מריסטמת התפרחת. בעבודה זו מוצגות עדויות גנטיות התפתחותיות ומורפולוגיות המעלות היפותזה באשר לתפקידו של *FIL* בארגון מריסטמות התפרחת והפרח. עדויות אלו מדגישות את הפוטנציאל הטמון בשימוש במוטנטים של *fil* ללמידת הארגון המריסטמתי והאפקט המשתקף במורפוגנזה של הפרח.

# Subject: The Link between Spectral Signatures and the Shape of Flexible Molecules

By: Nitzan Mayorkas

Advisor: Prof. Ilana Bar

Obtaining detailed understanding of the three-dimensional structures of biomolecules, their dynamical flexibility, and the role played by their inter- and intra-molecular interactions with each other and with the ubiquitous solvent water is one of the everlasting challenges of chemical physics. Recently, progress has been made in understanding the structure of isolated flexible molecules by combining novel laser spectroscopies with quantum computations.

By using spectroscopic techniques including resonantly enhanced two-photon ionization (R2PI), ultraviolet-ultraviolet hole-burning (UV-UVHB), and infrared-ion dip spectroscopy (IR-IDS), it has become possible to monitor electronic and vibrational spectra and to investigate the conformational landscapes of isolated molecules in the gas phase. These wavelength- and mass-selected methods allow measurement of ion signals from specific conformers. Specifically, IR-IDS vibrational spectra, obtained by IR induced depletion in the ion signal, were used extensively for studying different molecular systems. These spectra suffer from the drawback that they are mainly restricted to hydride stretch vibrations, due to the limited ranges provided by the employed IR sources.

An alternative and complementary method suggested by us to provide vibrational signatures of molecules in the entire spectral range is that of ionization-loss stimulated Raman spectroscopy (ILSRS), where the population of ground state molecules is depleted by stimulated Raman scattering, affected by two visible photons. The focus of this research was twofold: developing and implementing the ILSRS for obtaining vibrational spectra of flexible molecules in an expanded spectral range and studying hydrated carbohydrates by IR-IDS.

The ILSR spectra of 2-phenylethanol (PEAL) (a hydroxy analogue of the 2-phenylethylamine neurotransmitter) and tryptamine (TRA) (a derivative of the natural amino acid tryptophan and a neurotransmitter or neuromodulator) in the 400 – 3850 $cm^{-1}$ range, were measured here for the first time. For PEAL, it was found that the

bands observed in the ILSR spectra of its two conformers uniquely identify their structures when compared to anharmonic results obtained by density functional theory (DFT) calculations. For TRA conformation-specific ionization-detected stimulated Raman (IDSR) spectra, including Raman loss and Raman gain lines, as well as visible-visible-UV hole-burning (vis-vis -UVHB) spectra were measured to determine the unique signatures of the seven most stable conformers of TRA. Comparison of the ILSR spectra of the different conformers to DFT scaled harmonic Raman spectra, especially in the alkyl C-H and amine N-H stretch regions - while taking into account their stabilities - assisted their characterization and structural identification.

For the carbohydrates, the anomeric effect in microsolvated D-mannose was explored and directly exposed, through an investigation of the IR-IDS vibrational spectroscopy of the doubly and triply hydrated $\alpha$ and $\beta$ anomers of phenyl D-mannopyranoside, isolated under molecular beam conditions in the gas phase. The anomeric effect, where the $\beta$ anomer of mannose changed its structure to the $\alpha$ anomer when hydrated with one water molecule, has been seen here for the first time. In addition, various carbohydrates and their hydrated clusters with heavy water have been studied, showing the unique vibrational signatures of each of the anomers including anomeric effects and subtle changes in structures due to microsolvation.

The picture derived from these studies significantly enhanced our understanding of the physical principles governing conformational patterns and interactions in neurotransmitters and hydrated carbohydrates. This study also demonstrated the importance of ILSRS in obtaining spectra in extended spectral ranges and the challenges and difficulties in using combined spectroscopic-theoretical efforts for analyzing the conformational preferences of flexible molecules.

# נושא העבודה: הקשר בין חתימות ספקטראליות לצורותיהן של מולקולות גמישות

מאת: ניצן מיורקס

מנחה: פרופ' אילנה בר

השגת הבנה מפורטת על מבניהן התלת ממדיים של ביומולקולות, הגמישות הדינמית שלהן ועל התפקיד שממלאות האינטראקציות הבין- והתוך-מולקולריות שלהן אחת עם השניה ועם המים - הממס הנפוץ ביותר - היא אחד האתגרים הנפוצים של הפיסיקה הכימית. לאחרונה, חלה התקדמות רבה בהבנת מבניהן של מולקולות גמישות מבודדות על ידי שילוב ספקטרוסקופיות לייזר חדשניות עם חישובים קוונטיים.

שימוש בשיטות ספקטרוסקופיות כגון יינון דו-פוטוני מוגבר תהודה (resonantly enhanced two-photon ionization (R2PI, פעירת חור ב-UV ultraviolet-ultraviolet hole-burning (UV-UVHB) והחסרת יונים על ידי עירור אינפרא-אדום infrared-ion dip spectroscopy (IR-IDS) מאפשר כעת לחקור את הספקטרא האלקטרוניים והויברציוניים ואת מרחב הקונפורמרים המבודדים בפאזה הגזית. בררנותן של שיטות אלו באורך גל ובמסה מאפשרת מדידה של האות הנובע מהיונים של קונפורמר ספציפי. בפרט, שיטת ה-IR-IDS מאפשרת קבלת ספקטרא ויברציוניים על ידי הפחתת כמות היונים על ידי עירור ויברציוני בתחום ה-IR ונמצאת בשימוש נרחב לצורך חקר מערכות מולקולריות שונות. אולם ספקטרא אלו סובלים מחסרון אחד עיקרי שהם מוגבלים בעיקר לתנודות מתיחה של הידרידים עקב התחומים הספקטרליים המוגבלים שמסופקים על ידי מקורות ה-IR בהם משתמשים.

שיטה אלטרנטיבית ומשלימה אשר הוצעה על ידינו לקבלת החתימות הספקטראליות בתחום ספקטרלי נרחב היא שיטת החסרת-יונים על ידי עירור רמאן מאולץ ionization-loss stimulated Raman spectroscopy (ILSRS), כאשר האכלוס של המולקולות ברמת היסוד האלקטרונית מונחת על ידי פיזור רמאן מאולץ הנגרם מאינטראקציה עם שני פוטונים בנראה. למחקר זה, היו שתי מטרות עיקריות: מצד אחד פיתוח והפעלת שיטת ה-ILSRS על מולקולות גמישות בתחום ספקטרלי נרחב לקבלת ספקטרא ויברציוניים ומצד שני חקר פחמימות מיוממות בשיטת ה-IR-IDS.

הספקטרא של מולקולת 2-פנילאתנול 2-phenylethanol (PEAL) (אנלוג לנוירוטרנסמיטר הפניאתילאמין, 2-phenylethylamine, שבו קבוצת האמין מותמרת על ידי קבוצת הידרוקסיל) וטריפטאמין tryptamine (TRA) (נגזרת של החומצה האמינית טריפטופן ונוירטרנסמיטר, או נוירומודולטור) נמדדו כאן לראשונה בתחום ספקטרלי של 3850 - 400 $cm^{-1}$ כדי להראות את היתכנות השיטה. עבור מולקולת ה-PEAL נמצא כי השוואת המאפיינים הספקטראליים שנראו בספקטרומי ה-ILSR לתוצאות חישובים אנהרמוניים שבוצעו בעזרת density functional theory (DFT) אפשרו את

זיהויים הייחודי של שני הקונפורמיים שלה. עבור הקונפורמרים של TRA נמדדו ספקטרא של זיהוי-יינון על ידי עירור רמאן מאולץ ionization-detected stimulated Raman (IDSR) הכוללים החסרת והגברת יונים של קווי רמאן, כמו גם פעירת חור בשימוש בפוטונים בנראה וב-UV visible-visible-UV hole-burning (vis-vis-UVHB) כדי לזהות את המבנים הייחודיים של שבעת הקונפורמיים של TRA. השוואת ספקטרום ה-ILSR המדוד של כל קונפורמר לספקטרום ההרמוני המכויל שחושב, תרמה לאפיונם ולזיהוי מבניהם, בפרט באזורי מתיחת ה-C-H של האלקיל וה-N-H של האמין.

עבור הפחמימות, האפקט האנומרי במולקולת הסוכר המיוממת D-mannose נראה לראשונה ונחקר על ידי שימוש בשיטת הספקטרוסקופיה הויברציונית IR-IDS עבור האנומרים $\alpha$ ו-$\beta$ של phenyl D-mannopyranoside בעלי אחת, שתיים ושלוש מולקולות מים מבודדות תחת תנאי ניסוי של קרן מולקולרית קרה בפאזה גזית. לראשונה, האפקט האנומרי נראה בשינוי המבנה של אנומר ה- $\beta$ של mannose לאנומר $\alpha$, כאשר הוספה מולקולת מים אחת למולקולת הסוכר. בנוסף, מספר מונוסכרידים והצבירים המיוממים שלהם במים כבדים נחקרו, כדי למצוא את החתימות הספקטראליות הייחודיות של כל אנומר, כך שנראו אפקטים אנומריים ושינויי מבנה עדינים כתוצאה מהוספת המים.

התמונה שהתקבלה ממחקרים אלו הגבירה מאוד את היכולת שלנו להבין את היסודות הפיסיקליים השולטים בתבניות הקונפורמיים ובאינטראקציות של נוירוטרנסמיטרים ושל פחמימות מיוממות. מחקר זה גם הראה את החשיבות בשימוש בטכניקת ה-ILSRS כדי להשיג ספקטרא בתחומים רחבים ואת האתגרים והקשיים שבשילוב שיטות ניסוייות וחישוביות לחקר העדפות המבנים של קונפורמרי מולקולות גמישות.

**Title:** Interaction of RecA protein with double stranded DNA (dsDNA), using optical tweezers

**By:** Nitzan Maman

**Supervisors:** Prof. Mario Feingold

# Abstract

The DNA molecule represents one of the main building blocks of all biological systems and therefore it has been widely studied. On one hand, the DNA was studied as a polymer with regards to its elastic and dynamic properties. On the other hand, it has been studied as the carrier of the genetic information with respect to its synthesis, packaging in the cell nucleus, DNA repair and other features which, in turn, involve interaction with specific proteins such as DNA polymerase, histones and RecA. Deeper understanding of the interaction between proteins and DNA constitutes an important objective in many studies in both biology and biophysics due to the central role these play in a variety of cellular processes.

The development of tools that enable the manipulation of single DNA molecules has significantly promoted the experimental study of the interaction between proteins and DNA. In particular, these tools enable to exert external forces on individual DNA molecules and examine their influence on the rate constants of the reaction between the protein and the DNA. One way to manipulate an individual DNA molecule is to connect one of its ends DNA to the bottom of the sample and the other end to a polystyrene bead or to a micropipette. Using such construct, one can move, rotate or stretch the molecule by means of optical or magnetic traps, flow or micropipette. The force on the trapped molecule consists of two contributions: the Brownian force exerted on the DNA in the solution and the external force which causes the stretching. The advantage of the magnetic or optical traps over the use of electric fields is that one has better position control on the molecule and weak forces can be measured with higher accuracy.

Our study focuses on the RecA protein. The primary function of this protein is to exchange strands as part of the homologous recombination process in bacteria. In addition, RecA plays an important role in DNA repair. In homologous recombination, RecA protein covers the DNA molecule continuously, while each individual RecA monomer attaches to three DNA base pairs. The structure of the RecA-DNA complex is much less flexible. Its formation requires a divalent cation such as $Mg^{2+}$ and ATP. The secondary structures of DNA restrict the attachment of the RecA preventing full coverage of the DNA in their vicinity. In contrast, polymerization of the RecA on the DNA takes place via the growth of islands, where protein monomers are added to the previously bound proteins. The first few protein monomers that bind one next to another to a protein free region of the DNA are referred to as a nucleus. The growth is unidirectional, specifically, from the 5' end to 3' end of the DNA molecule. While for ssDNA nucleation and growth are relatively fast, when the protein binds to dsDNA the nucleation step is much slower. In the case of dsDNA the presence of single strand regions, e.g. a nick, accelerates the nucleation step. Nucleation on dsDNA is also accelerated by stretching the molecule or reducing the pH.

The RecA protein was widely studied using biochemical methods and many of its properties are known. But it turns out that single molecule methods allow to measure some features of the molecule itself that cannot be measured via the macroscopic methods. For example, magnetic and optical traps have been used to study the effect of external force and torques on the polymerization process and for the examination of the nucleation and growth models. Quick dynamic changes during the filament formation where measured using fluorescence resonance energy transfer (FRET). FRET also allows monitoring the kinetics of strand exchange process by selectively marking the two strands with different markers, one donor and one acceptor.

In this work, we have investigated the polymerization process of the RecA protein on dsDNA by using Optical Tweezers that allow measuring forces with high accuracy and high sampling rate. In the experiments, we use 1.6 micron diameter polystyrene beads that are attached to one end of a DNA molecule while the other end of the molecule was connected to the bottom of the sample. By trapping the bead we could stretch the DNA molecule and measure the forces it exerts on the bead via a QPD detector. In addition, the experimental system has the ability to control and stabilize the temperature of the sample, to exchange buffers in the sample during the experiment without affecting the measurements and to correct the changes in the force exerted on the molecule during the experiment such that the experiment takes place at constant force.

Since we study the attachment of the protein to the DNA we have performed our experiments in the presence of $ATP\gamma S$ instead of ATP. The former does not undergo hydrolysis and therefore the proteins do not detach from the DNA molecule. We measure the tension in the DNA, its extension and the attachment rate of the proteins. The way in which the experiment was carried out allows holding the molecule at constant tension and measuring the change in the forces with high accuracy. It also allows to separate the nucleation and growth steps and to identify the formation of new nuclei on the molecule. We developed a new analysis method that enabled us to identify the time and location of nuclei formation and the growth velocity of each nucleus in each direction. This data provides a complete description of the process of the polymerization from the moment the first protein monomer attaches to the DNA till the DNA molecule is fully covered with RecA. Using a numerical simulation of the polymerization process and its comparison to the experimental results we found the nucleation and growth average rate constants.

Our results are novel in several ways: 1. we have achieved separation between the nucleation and growth steps and distinguished between different nuclei of protein on the DNA in real time for the reaction between RecA and DNA, 2. we have shown that the reaction in the presence of $ATP\gamma S$ like the reaction with ATP is not symmetric, namely,the growth rate from the nucleus is much faster in one direction then in the other despite the lack of hydrolysis in the case of $ATP\gamma S$ , 3. we performed measurements of the elasticity of the complex DNA--RecA- $ATP\gamma S$ and compared it with the elasticity of the naked DNA.

**נושא העבודה:**

חקר האינטראקצייה של חלבון ה RecA עם מולקולת dsDNA בודדת בעזרת פינצטה אופטית

**שם המגיש**: ניצן ממן

**שם המנחים**: פרופ' מריו פיינגולד

# תקציר

מולקולת ה - DeoxyriboNucleic Acid (DNA) הינה בעלת חשיבות מרכזית כאבן היסוד של כל מערכת ביולוגית ולכן נחקרה באופן נרחב. מצד אחד, נחקרה מולקולת ה-DNA כפולימר בעל תכונות אלסטיות ודינאמיות ייחודיות. מצד שני, היא נחקרה כנושאת האינפורמציה הגנטית מבחינת הסינתזה שלה, האריזה בתוך הכרומוזומים, תיקון השגיאות ומאפיינים נוספים אשר בדרך כלל מערבים אינטראקציה עם חלבונים מסוימים כמו DNA פולימרז, היסטונים ו-RecA. הבנה מעמיקה יותר של האינטראקציה בין חלבונים וה-DNA הינה מטרה מרכזית במחקרים רבים בביולוגיה ובביופיסיקה כיוון שהן משחקות תפקיד חשוב במגוון רחב של תהליכים תאיים.

הפיתוח של כלים המאפשרים מניפולציה של מולקולות DNA בודדות קידמו באופן משמעותי את המחקר הניסיוני של האינטראקציות בין חלבונים ל-DNA. בפרט, כלים אלו אפשרו להפעיל כוחות חיצוניים על ה-DNA הבודד ולבחון את השפעתם על קצבי התגובה עם חלבונים שונים. ניתן לשלוט במולקולת DNA בודדת על ידי חיבור קצה אחד של המולקולה לתחתית הזכוכית של הדוגמא ואת הקצה השני לכדור פוליסטרין או מיקרו-פיפטה. בקישור מסוג זה, ניתן להזיז, לסובב או למתוח את המולקולה על ידי מלכודת אופטית, מלכודת מגנטית, זרימה או שדות חשמליים. הכוח על המולקולה הלכודה מורכב משתי תרומות: הכוח הבראוני אשר פועל על ה-DNA בתמיסה והכוח החיצוני אשר גורם למתיחה או לתנועה. היתרון של מלכודות מגנטיות או אופטיות על פני שדות חשמליים הינו בכך שהשליטה על המולקולה יותר מדויקת וניתן למדוד כוחות חלשים יותר אשר מופעלים עליה.

מחקר זה מתמקד בחלבון ה-RecA. התפקיד העיקרי של החלבון הוא לבצע החלפת גדילים בבקטריות כחלק מתהליך הרקומבינצייה ההומולוגית. בנוסף, ה-RecA מהווה מרכיב חשוב במנגנון לתיקון ה-DNA. בזמן תהליך הרקומבינצייה החלבון מכסה את מולקולת ה-DNA באופן רציף, כאשר כל מולקולת חלבון בודדת נצמדת לשלושה זוגות בסיסים. המבנה של הקומפלקס RecA-DNA הרבה פחות גמיש וליצירתו החלבון זקוק לקטיון דו-ערכי, לדוגמא $Mg^{2+}$, ול – Adenosine TriPhosphate (ATP). המבנים השניוניים של ה-DNA מעקבים את היקשרות ה-RecA ובכך מונעים את הכיסוי המלא של ה-DNA בקרבתם.

ההיווצרות של פילמנט ATP-RecA-DNA מתרחשת בשני שלבים: 1. נוקלאציה 2. גדילה. תהליך הנוקלאציה מתחיל במקום כלשהוא לאורך המולקולה ובזמן הפולימריזציה, יכולים להיווצר מספר גרעינים שונים. לעומת זאת, בתהליך הגדילה מתווספים חלבונים נוספים אל החלבונים אשר מרכיבים גרעין מסוים. הגדילה הינה חד-כיוונית, מקצה 5' לקצה 3' של מולקולת ה DNA ולכך אין עדיין הסבר ברור. בזמן שעבור Single Stranded DNA (ssDNA) שני התהליכים האלה יחסית מהירים, כאשר החלבון נקשר ל (dsDNA

- Double Stranded DNA) שלב הנוקלאציה הוא הרבה יותר איטי. במקרה של dsDNA המצאות קטע חד גדילי כמו למשל nick מאיץ את שלב הנוקלאציה. ב-dsDNA הנוקלאציה מואצת גם על ידי מתיחת המולקולה או הקטנת ה-pH.

חלבון ה-RecA נחקר באופן נרחב בשיטות ביוכימיות ורבות מתכונותיו ידועות. אולם התברר שהשיטות לחקר מולקולות בודדות מאפשרות למדוד חלק מתכונות המולקולה עצמה שלא ניתן לקבל בשיטות מקרוסקופיות. לדוגמא, מלכודות מגנטיות ואופטיות שימשו ללימוד האפקט של כוחות ומומנטים חיצוניים על תהליך הפולימריזציה ובחינת מודל הנוקלאציה והגדילה. שינויים דינאמיים מהירים בזמן היווצרות הפילמנט נמדדו על ידי שימוש fluorescence resonance energy transfer (FRET). FRET גם מאפשר ניטור הקינטיקה של תהליך החלפת הגדילים על ידי סימון סלקטיבי של שני גדילים בסמנים שונים, אחד donor והשני acceptor.

בעבודה זו חקרנו את תהליך הפולימריזציה של חלבון ה-RecA על dsDNA על ידי שימוש במלכודת אופטית במערכת המאפשרת למדוד כוחות ברזולוציה ובתדירות דגימה גבוהים, בניסויים השתמשנו בכדורי פוליסטרין בקוטר של 1.6 מיקרון אשר מחוברים לקצה אחד של מולקולת ה-DNA כאשר הקצה השני שלה מחובר אל תחתית הדוגמא. על ידי לכידת הכדור מתחנו את מולקולת ה-DNA ומדדנו את הכוח שהיא מפעילה בעזרת גלאי Quadrant PhotoDetector (QPD). בנוסף, למערכת יכולת לשלוט ולייצב את טמפרטורת הדוגמא, להזרים חומרים חדשים לדוגמא בזמן הניסוי ללא השפעה על המדידות ולתקן את השינויים בכוח המופעל על המולקולה במשך הניסוי כך שהניסוי יתבצע בכוח קבוע.

כדי לחקור את שלב ההיקשרות של החלבון אל ה-DNA, השתמשנו ב- Adenosine 5'-[Y-thio] triphosphate tetralithium ( $ATP\gamma S$ ) במקום ב- ATP. $ATP\gamma S$ אינו עובר הידרוליזה ולכן החלבונים אינם מתנתקים מה-DNA לאחר שנקשרו אליו. מדדנו את כוח המתיחה של ה-DNA, את ההתארכות שלו ואת קצב היקשרות החלבונים. הדרך בה בוצע הניסוי בשילוב עם היכולת להחזיק את המולקולה מתוחה בכוח קבוע ולמדוד שינויים קטנים בכוחות המופעלים עליה, אפשרו להפריד בין שלב הנוקלאציה והגדילה ולזהות היווצרות של גרעינים שונים על המולקולה. שיטת ניתוח חדשה שפיתחנו אפשרה לזהות את זמני היווצרות הגרעינים, מיקום היווצרותם ומהירות הגדילה של כל גרעין לכל אחד משני הכיוונים. נתונים אלה מאפשרים תיאור מלא של תהליך הפולימריזציה מהרגע שהחלבון מתחיל להתקשר על ה-DNA ועד שמולקולת ה-DNA מכוסה כולה בחלבון ה-RecA. על ידי סימולציה נומרית של תהליך הפולימריזציה והשוואה עם התוצאות הניסיוניות ניתן לקבל את קצבי הנוקלאציה וגדילה הממוצעים.

התוצאות שלנו הינם חדשניות מכמה בחינות: 1. לראשונה עבור התגובה בין RecA ל-DNA הושגה הפרדה בין שלבי הנוקלאציה והגדילה ואבחנה בין שני גרעינים שונים של חלבון על גבי מולקולת ה-DNA בזמן אמת. 2. הראנו שכמו במקרה שבו התגובה קוראת בנוכחות ATP גם עבור $ATP\gamma S$ קצב הגדילה של גרעיני החלבון מהירה הרבה יותר בכיוון אחד מאשר בכיוון השני למרות העדר ההידרוליזה. 3. ביצענו מדידות אלסטיות של הקומפלקס RecA-DNA- $ATP\gamma S$ והשוונו עם זו של ה-DNA הנקי.

# Kant on the Deduction of the Ideas of Reason

By Nir Friedman
Under the supervision of Dr. Yakir Levin and Dr. Ido Geiger

## Abstract

Among the many claims made by Kant's critical method, perhaps the most significant and important are the establishment of boundaries for man and for philosophy itself. A critique tells us what we can hope to know and what will forever remain beyond our attainment. It also determines which questions we might, or even must, answer, and which exceed our powers. The *Critique of Pure Reason* discusses the powers and structure of human cognition. Its main task is to detail the conditions of possible experience. Conditions are concepts and principles, the general modes through which the world is given to us through our senses, without which we would cognize or experience nothing. The entire set of legitimate conditions is the most general cognitive framework that offers an explanation as to how our experience is possible. Furthermore, the *Critique* warns us against the illegitimate use of certain concepts and principles. The criterion for legitimacy is their relation to experience. According to Kant, if we fail to show the essential contribution of a concept or principle to possible experience, we must not include it in this most general cognitive framework – the core of the critical philosophy.

Therefore, it is particularly surprising to discover that despite the critical criterion Kant himself formulates, he incorporates seemingly illegitimate conditions into the fundamental cognitive array. Kant identifies an inclination in human cognition to exceed its boundaries and demand unattainable knowledge. This inclination is a

necessity of reason to derive concepts and principles that are unrelated to experience. Kant is not sufficiently clear concerning the manner by which these concepts and principles are involved in the cognitive process. Nevertheless, it is obvious he finds the inclination deeply embedded in our cognition. This leads to an internal tension between what can be cognized and the natural aspiration to exceed our cognitive limitations. This tension, Kant seems to claim, is itself an essential element in cognition.

A standard reading of the *Critique* criticizes Kant's contention pertaining to this issue by arguing that the natural inclination and the accompanying tension play no essential role in cognition and experience. However, I find that this reading, which includes varied and even opposing interpretive approaches, does not meet the critical criterion of the Kantian philosophy. As I will contend in the Preface, ignoring the conflict arising from cognition's awareness of its boundaries and limitations falls into classic empiricism. In contrast to the standard reading, an alternative reading views this conflict as an essential element that involves any empirical cognition – a condition that is essential to the very possibility of experience. However, while it seems the alternative reading would ensure our advancement in comprehending the structure of cognition, it seemingly involves a fundamental difficulty concerning the critical method.

The inclination to exceed our cognitive boundaries leads to the derivation of unique concepts associated with objects of traditional metaphysics. However, the fact that we can formulate concepts such as God and soul does not guarantee their legitimate use. On the contrary, it seems that use of concepts the objects of which transcend the limits of human experience is exactly what we are warned of by the critical approach. Thus, it is peculiar to discover that Kant claims that a careful and restrained use of these metaphysical concepts, which are called '*transcendental ideas*', is a condition to any experience. If this is indeed his view, then we must clarify whether transcendental ideas

meet the fundamental criterion of the critical method, according to which any concept that is part of the genuine cognitive conditions of experience must be supported by an argument that grounds its connection and necessity to experience. Kant calls this argument a '*deduction*'. The problem with the transcendental ideas is that by definition we cannot find them any instance of them in experience. It seems, therefore, that there is a substantial difficulty to provide them with a proper deduction, and hence argue that they are a necessary component in experience.

In light of the aforementioned, a standard reading emphasizes the negative aspect of the demand to use ideas carefully. It argues against any involvement of the ideas in the cognitive process that constructs our experience. This claim is based on a general view that considers a positive use of the ideas incompatible with the critical framework. In contrast, the alternative reading claims exactly the opposite. It finds that a critical exposition of the condition of empirical cognition must also include a positive account regarding the use of the ideas. Hence, it seems that the tension arising from the natural inclination of human cognition to exceed its boundaries generates a tension between two interpretive approaches. The standard reading reasons that integrating ideas in the cognitive array of empirical cognition involves metaphysical assumptions, which Kant precisely wishes to bar from his critical philosophy. The alternative reading reasons that metaphysical assumptions are in fact an essential function in our cognitive array.

I find that in accepting Kant's analysis concerning the structure of human cognition we must consider the tension within it as an integral element of the conditions that construct our experience. In this way, I believe, we may get a more detailed and richer picture of our fundamental cognitive processes. However it is not the development of this picture that I seek to discuss in my dissertation. The challenge upon which I focus is a detailed reconstruction of Kant's argument that metaphysical concepts, which are transcendent

to any possible experience, are necessary conditions for constructing experience. This is the paper's primary task. The argument I will attempt to defend, as the title of the paper indicates, is that Kant provides an appropriate deduction for transcendental ideas according to the strict criterion of the *Critique of Pure Reason*.

This claim may help us in understanding the historical evolution of Kant's critical philosophy. Kant argues in the *Critique of the Power of Judgment* that metaphysical concepts of pure reason are part of the necessary conditions of human cognition. Thus, we may consider the primary contention of this dissertation, if I am successful in reconstructing the aforementioned argument, as a link in the development of the critical method. However, the claim that ideas of pure reason are necessary to empirical cognition also bears philosophical importance. I find that this claim may emphasize different and new facets of our cognitive functions and teach us more about the objects of the world that are revealed to us and their structure. This aspect of the question concerning the involvement of ideas of reason in cognition is what first motivated the writing of this dissertation.

# קאנט על הדדוקציה של אידיאות התבונה

על-ידי: ניר פרידמן
בהדרכת: ד״ר יקיר לוין וד״ר עדו גייגר

## תקציר

מבין התמורות הרבות שהשיטה הביקורתית של קאנט חוללה, אולי החשובה והמשמעותית ביותר היא הצבת גבולות עבור האדם ועבור הפילוסופיה עצמה. ביקורת אומרת לנו מה נוכל לדעת ומה לעולם יישאר מעבר להשגתנו. היא גם קובעת מהן השאלות עליהן אנחנו מסוגלים, ואולי אף חייבים לענות, ואלו שאלות הן מעבר לכוחותינו. *ביקורת התבונה הטהורה* עוסקת ביכולות הקוגניטיביות ובמבנה ההכרה שלנו. המשימה המרכזית שלה היא להתחקות אחר תנאיי אפשרות הניסיון. תנאים הם מושגים ועקרונות יסודיים, והאופנים הכלליים בהם העולם ניתן לנו בחושינו, אשר בלעדיהם לא היו יכולים להיות לנו ניסיון והכרה. מכלול התנאים הלגיטימיים הוא המסגרת ההכרתית הכללית ביותר, אשר אמורה להסביר כיצד הניסיון שלנו אפשרי. לצד זה *הביקורת* מזהירה אותנו מפני שימוש במושגים ועקרונות אשר אינם לגיטימיים. קריטריון ביקורתי שתנאים צריכים לעמוד בו, ואשר הופך אותם ללגיטימיים, הוא היחס שלהם לניסיון. לגישתו של קאנט, במידה ואנחנו נכשלים להראות את התרומה ההכרחית של מושג או עיקרון לאפשרות הניסיון אין לנו רשות לכלול אותו במסגרת ההכרתית הכללית ביותר, שהיא לב הפילוסופיה הביקורתית.

אולם, מפתיע לגלות כי קאנט משלב במערך הקוגניטיבי היסודי שלנו תנאים אשר נראים כלא לגיטימיים, וזאת לנוכח הקריטריון הביקורתי שהוא עצמו ניסח. קאנט מזהה בהכרה האנושית נטייה לפרוץ את גבולותיה ולדרוש את מה שאין ביכולתה לדעת. הנטייה הזו היא סוג של הכרח שלא ניתן להיפטר ממנו, המוביל לניסוח של עקרונות ומושגים שלכאורה אין להם יחס לניסיון. אמנם קאנט אינו בהיר מספיק בנוגע לתפקיד ולאופן בו העקרונות והמושגים האלה לוקחים חלק בתהליך ההכרה. אך נראה כי הוא מתעקש על קיום הנטייה של ההכרה, אשר יוצרת בה מתח פנימי בין מה שהיא יכולה לדעת לבין השאיפה שנטועה בה לחרוג מהמגבלה הזו. המתח הזה עצמו, כך עולה באופן לא צפוי מדבריו, הוא רכיב מהותי בהכרה.

הקריאה הסטנדרטית של *הביקורת* מבקרת את הטענות של קאנט בעניין הזה. היא גורסת כי הנטייה הטבעית האמורה והמתח שנלווה אליה לא משחקים תפקיד חיוני, אם בכלל, בניסיון והכרה. אני סבור כי קריאה כזו, אשר עליה נמנות גישות פרשניות מגוונות ואף מנוגדות, אינה עומדת במבחן הביקורת הקאנטי. כפי שאראה בפרק המבוא, התעלמות מהקונפליקט שעולה מתוך המודעות של ההכרה לגבולות שלה מובילה לאמפיריציזם קלאסי, הרואה בחושים שדרכם העולם נגלה לנו מקור בלעדי לניסיון והכרה. בשונה מהקריאה הסטנדרטית, קריאתי החלופית משקיפה על הקונפליקט בהכרה כעל רכיב מהותי אשר מלווה כל ידיעה אמפירית – תנאי שהוא הכרחי לעצם האפשרות שלנו להתנסות בעולם. אך בעוד שנראה כי הגישה הזו מבטיחה לקדם אותנו בהבנת מבנה ההכרה שלנו, כרוך בה לכאורה קושי עקרוני לשיטה הביקורתית.

הנטייה של ההכרה לנסות ולחרוג מגבולותיה מניבה סוג ייחודי של מושגים המזוהים עם מושאיה של המטפיזיקה המסורתית. אך העובדה כי אנחנו יכולים ליצור מושגים כגון אלוהים ונפש עדיין לא מהווה ערובה לכך שנוכל להשתמש בהם בבטחה. ההיפך הוא הנכון, דומה שהשימוש במושגים שמושאיהם חורגים מגבולות הניסיון האנושי הוא בדיוק מה שהגישה הביקורתית מזהירה מפניו. יחד עם זאת, ובאופן שעשוי להראות תמוה, קאנט טוען ששימוש זהיר ומרוסן במושגים המטפיזיים הללו, אותם הוא מכנה *האידיאות הטרנסצנדנטליות של התבונה*, הוא תנאי לכל ניסיון. אם יש בדברים האלה ממש, הרי שעלינו לבחון האם הם נאמנים לקריטריון היסוד של השיטה הביקורתית, לפיו כל מושג השייך למערך תנאיי היסוד הקוגניטיביים חייב להיות מגובה בטיעון המבסס את הקשר ואת הנחיצות ההכרחית שלו לניסיון. קאנט מכנה טיעון מהסוג הזה *דדוקציה*. הבעיה עם האידיאות הטרנסצנדנטליות של התבונה היא כי לא ניתן באופן עקרוני למצוא עבורן ייצוג הולם בניסיון. לכן נראה גם כי יש קושי ממשי לספק עבורן דדוקציה, ולפיכך לטעון כי הן הכרחיות לניסיון.

הקריאה הסטנדרטית מדגישה לאורה של הנקודה הזו את הקושי לעשות ולו שימוש זהיר באידיאות. היא יוצאת נגד כל מעורבות שלהן בתהליך הקוגניטיבי של הבניית הניסיון. לגישתה, שימוש באידיאות אינו יכול להתיישב במסגרת הפילוסופיה הביקורתית של קאנט. לעומת זה, הקריאה האלטרנטיבית טוענת בדיוק את ההיפך. היא מוצאת כי התחקות ביקורתית אחר התנאים לידיעה אמפירית מחייבת לכלול גם דוח חיובי בנוגע לשימוש באידיאות. דוח כזה אמור להצביע על הנחיצות שלהן למערך המושגי ההכרחי של ההכרה. כך, נראה כי המתח שעולה מתוך הנטייה הטבעית של ההכרה לפרוץ את גבולותיה מוליד מתח בין שני זרמים פרשניים מנוגדים. בעוד שהקריאה הסטנדרטית סבורה כי שילוב של האידיאות בתהליך הקוגניטיבי שמניב ידיעה אמפירית

כרוך בהנחות מטפיזיות אותן קאנט מבקש לסלק משיטתו, החלופה הפרשנית מוצאת, בניגוד לכך, כי הן דווקא לוקחות בו תפקיד מכריע.

אני מוצא כי בקבלתנו את הניתוח של קאנט לגבי מבנה ההכרה, עלינו גם להשקיף על המתח הפנימי בה כעל חלק בלתי נפרד ממכלול התנאים אשר מבנים את הניסיון שלנו. בדרך הזו, כך אני מאמין, יהיה בידנו לקבל תמונה עשירה ומפורטת על תהליכי ההכרה היסודיים ביותר. אך לא בפיתוח של תמונה זו עוסקת עבודתי. האתגר הניצב בפניי הוא להראות שקאנט טוען במפורט כי מושגים מטפיזיים, אשר חורגים מכל ניסיון אפשרי, משמשים תנאים הכרחיים להבניית הניסיון. זו המשימה המרכזית של החיבור. הטענה עליה אנסה להגן היא, כפי שכותרת החיבור מעידה, כי קאנט מספק עבור האידיאות הטרנסצנדנטליות של התבונה דדוקציה הולמת במסגרת הקריטריונים המחמירים של *ביקורת התבונה הטהורה*. לטענה הזו חשיבות להבנת ההתפתחות ההיסטורית של המפעל הביקורתי של קאנט. כידוע, קאנט טוען ב*ביקורת כוח השיפוט* כי מושגים מטפיזיים של התבונה הטהורה הם חלק ממערך התנאים ההכרחיים של ההכרה. לכן, נוכל להשקיף על הטענה המרכזית של החיבור, במידה ואצליח לבססה, כחוליה בפילוסופיה הביקורתית של קאנט. אך לטענה כי האידיאות של התבונה נחוצות להכרה יש גם חשיבות פילוסופית. אני סבור כי הטענה הזו עשויה להבליט צדדים שונים ואולי אף חדשים בהכרה שלנו, ואשר דרכם נוכל בעתיד אף ללמוד על מושאי העולם הנגלה לנו ועל המבנה שלו. ההיבט הזה של שאלת מעורבותן של האידיאות בהכרה הוא שהניע אותי בכתיבת החיבור הזה.

Does Study Lead To Results? The Contribution of the Pre – Army Mechina, Naomi Ebenspanger, : Zaki Shalom

**Abstract**

Today, at a time of a "crisis of values," deep rifts between the various sectors of Israeli society, and increasing polarization, the question of what educational options can promote a common denominator among Israelis, whatever their affiliation, has become ever more relevant.

The institution of the Pre-army Mechina (hereinafter the "Mechina") answers this question. This institution evolved out of the concern, involvement and awareness of the community needs of Israeli society felt by professional people of different backgrounds who decided to enter the world of non-formal education from personal choice.

This study demonstrates that the Mechina is a social education program which places values education its core despite the fact that Israel is a pluralist society, a fact which, some say, does not favor values education.

The success of the Mechina program is seen in its values-educational approach and emphasis on preparation for military service , the goal being to help youth develop their individual personalities and talents and broaden their range of interests so that they will fulfill the best of their abilities.

The ethos of the program is based on educational autonomy. The Mechina directors identified a vacuum in the domain of values education for youth as well as complex deficiencies which the youth themselves wished to strengthen and succeeded in transforming their vision into a new educational enterprise based on empowering student autonomy.

This study was surprised to find that preparation for the army is not the central motive of Mechina directors who wish to make youth more committed to meaningful military service

The study examined the approach of the Mechina to autonomy, vision and values in comparison to how these subjects are treated in schools and found that the Mechina is significantly more successful in this respect than schools. The study also examined the quantitative contribution of Mechina graduates in comparison to schools and to *shnat sherut* graduates

The reason for the poor showing of Mechina graduates is primarily a lack of balance in the messages imparted by Mechinot: in the vision of Mechina directors, in the way they perceive the program, in viewing the commitment to army service as one among many commitments, in the perception of youth as having weaknesses and needs and not all being suited for the army.

The Mechina, which succeeded in introducing in a post-modern society a values-based program thanks to the broad autonomy it was accorded, now has to create a balance between the "open approach" where Mechina directors serve as channels of value and educators who actively create a significant alternative values agenda.

A number of factors can help explain why the potential of Mechina graduates is not reflected in command positions: the program does not succeed in imparting to the students the message that the entire process is aimed at strengthening their commitment to significant military service. Furthermore, Mechina graduates grow accustomed, in the course of 12-18 months, to being the focus of attention of the Mechina directors due to the latter's desire to strengthen their abilities, experiences, and personalities. Then, suddenly, they enter a framework where the framework is more important than the individual. This intensifies the difficulty of moving from a civilian to a military environment, a move which the Mechina strives to facilitate. The difficulty identified parallels the transition from school to the army.

An educational program rich in content, experiences, enrichment, challenges and activism can fail solely because no one stops to think: what is the importance of preparing youth for the army, why is it important to convey to youth that the IDF and all its levels of command needs them because of the special training they have undergone. This is a mission. Is the Mechina system able to change in order to achieve better results? Only time will tell. This study identified the criticism leveled by Mechina directors at Israeli society, which led them to create a meaningful social-values educational program, and it is sad to see that the tools which they developed are not being used to achieve better results. The quantitative survey, which was carried out twice, supports this claim through the examination of the quantitative contribution of Mechina graduates to the army.

נושא העבודה: **לימוד מוביל למעשה, האומנם?** המכינות הקדם צבאיות ותרומתן , שם המגישה: נעמי אבנשפנגר, שם המנחה: פרופסור זכי שלום.

## תקציר


כיום, בתקופה של "משבר ערכים", בתקופה של שסעים עמוקים בין קבוצות שונות בחברה הישראלית, בתקופה שהקיטוב בה מעמיק והולך, חוזרת ועולה על סדר היום השאלה מהן האפשרויות החינוכיות שיקדמו את המשותף לכל הישראלים, ויהיה אשר יהיה שיוכם הקבוצתי.

מפעל המכינות הקדם צבאיות עונה על שאלה זו. מפעל זה צמח מתוך אכפתיות, מעורבות ויכולת להכיר בצרכי הקהילה של החברה הישראלית בכללותה ע"י אנשים שהיו בעלי קריירות אחרות, ונכנסו לעולם החינוך הבלתי פורמאלי מתוך בחירה אישית. מתוך עצמאות וחופש מוחלטים הם עשו מעשה, ויזמו תוכנית להעצמת הנוער. הם עשו זאת ע"י פיתוח תודעת שליחות, מעורבות, אחריות ואכפתיות כלפי הנעשה במדינה.

מחקר זה מצא כי המכינות הקדם צבאיות הן מפעל לחינוך חברתי ששם לו למטרה את החינוך הערכי בלב העשייה למרות שהחברה פלורליסטית, ויש הטוענים כי זה מקשה על החינוך הערכי. החינוך הערכי במכינות הוא כדי להעצים שיח ערכי משותף לכמה שיותר חניכים מכמה שיותר קבוצות זהות בחברה הישראלית על מנת שיישמר שיח מאחד ומשותף בחברה שסועה ופלורליסטית. מטרת ראשי המקד"צ היא להעצים בנוער ערכים שיהוו עבורם עקרונות שינחו אותם בהעדפת דרכם האישית והכללית. המכינות בחרו לכוון ולהנחות את הצעירים לתפיסותיהם הערכיות, וזה חותך את כל קבוצות הזהות היהודיות-ישראליות.

התהליך החינוכי-ערכי במקד"צ הוא הצלחת יישום זה עם דגש על הכנה לצבא במערכת הבית ספרית. המטרה היא לסייע לתלמיד כדי שיוכל לפתח את אישיותו ואת כישרונותיו ועל מנת שירחיב את תחומי ההתעניינות שלו באופן שיביא למיצוי יכולותיו.

הנעת התוכנית מבוססת על אוטונומיה חינוכית. ראשי המקד"צ זיהו ואקום בנושא החינוך הערכי לנוער, וזיהו חסכים לא פשוטים שבהם הנוער רוצה להתחזק.

הם בנו תוכנית לימודים מרתקת עבור הנוער, והראיה - יותר ויותר צעירים מצטרפים לשנה זו. לנוער המצטרף למכינה מניעים רבים, ולא בהכרח הכנה לצבא. התוכנית חייבת לענות על ציפיותיהם, ולכן היא מגוונת ועשירה בדברים שלא בהכרח מוליכים את בוגריהם לשירות צבאי משמעותי בפיקוד, בקצונה ובקבע.

מחקר זה הופתע למצוא שההכנה לצבא אינה נמצאת בנשמת כל ראשי המכינות כדי לחולל נוער יותר מחויב לשירות צבאי משמעותי. לא פחות חשוב מזה - ההכנה אינה נמצאת גם בנשמת הצעירים המשקיעים שנה מחייהם לחווייה זו.

תהליך האוטונומיה במבחן חזון חינוכי ששם לו את הלימוד הערכי במרכז עשייתו נלמד מול מה שקורה בבית הספר בנושאים אלו שנחקרו. נמצא כי המכינות מצליחות באופן משמעותי ביחס לבתי הספר. נבחנה גם תרומתן הכמותית ביחס לבתי הספר לצד בוגרי שנת השירות. מול בתי הספר בממוצע יש למכינות תרומה חשובה. לעומת זאת כאשר בוחנים הישגיהם של בוגרי המכינות בתרומתם לצבא מול בוגרי שנת השירות, הממצאים מפתיעים ומחלישים את הישגי תוכנית הלימוד מול תוכנית שכולה תרומה לקהילה.

המחקר מציין כי המכינות מצליחות לחולל שיח ערכי בנושא התרומה הכמותית, אולם הוא מדבר על הישג חלקי ביותר ואפילו נמוך לנוכח ההשקעה: שנה עד שנה וחצי תוכנית הממוקדת

בערכים ציוניים ובמחויבות לכלל, עבודה בקבוצות אינטימיות, מסגרת שלכאורה אמורה להיות ממוקדת במטרת-על, אולם אינה כזאת, גם בתפיסת ראשי המקד״צ המחוללים מפעל זה, בקרב החניכים והאחרונים הממסד.

הסיבות לחוסר המיצוי הן בעיקר חוסר איזונים במסרים: בחזונם של ראשי המקד״צ, בתפיסתם את התוכנית, בתפיסת השליחות בצבא כאחת מיני רבים, בהבנה כי לנוער יש חולשות וצרכים, ושלא כולם מתאימים למערכת. השאלה מה קורה עם החניכים ששומעים מסר זה. במקום לקבל רוח גבית: צריך אתכם חזקים, בנויים רוחנית, ערכית ואף גופנית אבל צריכים אתכם בצבא כי רבים לא הולכים לשם, מקבלים קול רפה למחויבות לצבא. היבט נוסף שיש לחזקו הוא מעורבות הממסד כבונה ולא הורסת. הממסד יכול להתנות פעילות רק במכינות שהתוכנית שלהם ממוקדת בתפיסה כי כל דבר משרת את ההכנה לצבא ולא תכנית העשרה לפיתוח האישיות. מתוך כך יש לגזור את מחויבות הנוער לצבא ולפיקוד בראש ובראשונה, ואח״כ לבחון זאת מעת לעת.

יש להבין כי במסגרת כזו שהצליחה להעמיד בחברה פוסט מודרנית תוכנית בזכות האוטונומיה הרחבה והמקיפה, חובה ליצור איזון בין ״חינוך להערכה״ הממקם את ראשי המכינות כמתווכי ערכים לבין מחנכים המחוללים סדר יום ערכי חליפי משמעותי. ריבוי המשימות הוא טוב ויפה להצהרה, אך במבחן המציאות הוא מחליש את התהליך העשיר כל כך, ראה כיצד החניכים מדירים רגליהם מהפיקוד כתוצאה מגישה חינוכית זו. המחקר מצא כי אפשר ונכון לחנך לערכים, אך התאכזב למצוא כי לא כולם מבינים שהם צריכים בראש ובראשונה לשים מטרת על אחת במסגרת מחייבת זו – מכינה קדם צבאית - ולפעול להעצימה, אחרת יש זליגה ובריחה ממחויבות ומאחריות של כל המעורבים במפעל זה: ראשי המקד״צ, הממסד והחניכים, ובזה הסדר. מה שלא בא מתוך בערה פנימית וממחויבות אישית כנראה שלא יחולל את השינוי גם אחרי שנה עד שנה וחצי. נמצא כי ערך מכונן חסר בכל המכינות, אולם במינונים שונים כשרקע הנוער במכינה משפיע על התרומה בצבא.

ניתן להסביר את חוסר מיצוי הפוטנציאל של בוגרי המכינות למערך הפיקוד בעזרת מספר גורמים: התוכנית לא הצליחה להעביר לחניכים מסר שכל התהליך החינוכי הוא להעצים את מחויבותם לשירות צבאי משמעותי. לא זאת בלבד, אלא שבוגרי המכינות הורגלו במהלך שנה עד שנה וחצי כי ראשי המכינות מרוכזים בהם מתוך רצון להעצים את יכולותיהם, את חוויותיהם ואת התנסויותיהם. פתאום הם מגיעים למערכת שבה המערכת מעל הפרט.

לו ידעו המכינות לאזן את התהליך החינוכי, בין השאר את העצמת הפרט לצד חיזוק ערך מכונן מוביל ולא הסתפקו ב״חינוך להערכה״, ייתכן שחוסר המיצוי של בוגריהם בצבא היה קטן יותר ובוגריהם היו מרגישים חובה לפרוע חובם כלפי החברה שאפשרה להם שנת התחזקות זאת ולהשתלב בפיקוד, בקצונה ובקבע המשמעותי אליו הם הוכשרו.

תוכנית חינוכית עשירה בתכנים, בחוויות, בהתנסויות, בהעשרה, באתגרים, בהתמודדויות שמפתחות ומחייבות עשייה יכולה להיכשל רק בגלל שאף אחד אינו עוצר לחשיבה: מהי חשיבות ההכנה לצבא, מהי חשיבות תביעה מהחניכים כי צה״ל על מסלול הפיקוד שלו צריך אותם בשל ההכשרה הייחודית שלקחו בה חלק. יש פה שליחות. האם מערכת זו תדע להתכוונן אחרת על מנת להשיג יעדים טובים יותר? רק ימים יגידו. מחקר זה ידע לזהות את הביקורתיות בקרב ראשי המקד״צ כמכוננת משהו משמעותי לחינוך חברתי ערכי, וכואב שאת הכלי שבנה מפעל זה אין הם מיישמים כדי להשתפר באופן ראוי. המדגם הכמותי שנערך בשתי פעימות תומך בטענה זו במבחן תרומה כמותית ממשית לצבא.

# עיכוב פעיל של חישת מניין בחיידקים

מגיש: נרי אמארא

מנחים: פרופ׳ מיכאל מ. מיילר ופרופ׳ אמיר אהרוני

תקציר:

המונח חישת מניין מתאר תהליך לפיו ההתנהגות הקולקטיבית באוכלוסיות חיידקים מבוקרת ע"י הפרשה וגילוי של מולקולות קטנות המכונות "משרנים עצמיים". בעזרת צורת תקשורת זו החיידקים מסוגלים לזהות את נוכחותם של תאי חיידקים מזן זהה או מזנים שונים וכן לחוש את גודל האוכלוסייה (צפיפות תאים). כאשר אוכלוסיית חיידקים מגיעה לצפיפות סף היא תחל בביטוי גנים מתוזמן ובכך מתאפשר התיאום והביצוע של תהליכים קריטיים כגון יצירת ביו-פילם או הפרשת מחוללי ארסיות ע"י כלל האוכלוסייה. בעבר הראו שעיכוב של חישת מניין גורר החלשות במבנה של הביו-פילם ופגיעה משמעותית בארסיות הבקטריות.[1] התמקדנו במערכת חישת המניין בפתוגן הסתגלני *פסאודומונס ארוגינוזה*, בו חישת המניין מאותחלת בקישור בין החלבון המכונה LasR (הידוע גם כגורם שיעתוק) לבין המשרן הטבעי 3-oxo-dedecanoyl-homoserine lactone (C12). התכנון של גשוש קוולנטי המבוסס על קבוצת איזותיוציאנט והמתבית ונקשר לחומצה אמינית הספציפית ציסטאין הנמצאת באתר הפעיל של LasR הוביל לעיכוב המוגדר בביטוי של גנים המבוקרים ע"י חישת מניין ובנוסף להפחתה במאפיינים פנוטיפים כגון ייצור הביו-פילם והפרשת מחוללי ארסיות.[2] בתיזה זו נעסוק בנושא זה ברחבה ונתאר את השיגנו בשימוש במעכבים המבוססים על קבוצת איזותיוציאנט וכן במעכבים מסוגים נוספים. מטרתינו היא ליצור מעכבי חישת מניין חזקים אשר יוכלו לשמש ככלים להבנת חשיבות התהליך ותרומתו לארסיות החיידקים ולהתנהגות הקולקטיבית במגוון סביבות שונות. בנוסף, נשתמש במעכבים אלו לביצוע הדמייה בתאים חיים בעזרת תהליך פוטולייבלינג ספציפי אשר יאפשר הבנה עמוקה יותר של הדינמיקה בחישת המניין ברזולוצית זמן-אמת.

# Reactive Inhibition of Bacterial Quorum Sensing

By Neri Amara

Supervised by Prof Michael M. Meijler and Prof Amir Aharoni

## Abstract

Quorum sensing (QS) describes a process in which bacterial group behavior is regulated through the secretion and detection of small signal molecules (autoinducers). Through this form of communication bacteria are able to detect fellow or foreign bacterium cells and sense the population size (density). Once a bacterial community reaches a threshold density it will engage in synchronized gene expression which enables the coordination of critical process such as the formation of biofilm or the secretion of virulence factors. It has been shown that inhibition of QS in bacteria results in weaker biofilm architecture and reduced virulence.[1] We have targeted QS in the opportunistic pathogen *Pseudomonas aeruginosa*, in which the QS process initiates by the binding of the LasR protein (a transcription activator) to its cognate ligand 3-oxo-dedecanoyl-homoserine lactone (C12). The design of an isothiocyanate-based covalent probe which targets and binds a specific cysteine residue in the LasR binding pocket resulted in specific inhibition of QS-regulated gene expression and reduction in phenotypic behavior such as biofilm formation and virulence factor secretion.[2] This thesis will elaborate on this theme describing our achievements with isothiocyanate-based irreversible inhibitors and others as well. Our aim is to generate strong QS inhibitors that can be used to understand the importance of QS for bacterial virulence and group behavior in various settings. We utilize these inhibitors to perform live cell imaging through a post translational specific photolabeling to provide a deeper understanding of QS dynamics in real time resolution.

# מיישרים בעלי נצילות גבוהה:
# ניתוח, מודלים וממשקים למקורות אנרגיה מתחדשים

מאת

**נתן קריכלי**

המנחים

**פרופ׳ יבגני פפרנו**

**פרופ׳ שמואל בן-יעקב**

מיישרים להמרת הספק (״Power Rectifiers״) הינם חלק מהותי כמעט בכל המערכות החשמליות המודרניות – החל ממכשירים ביתיים וטלפונים ניידים, דרך מעגלי VLSI, וכלה במקורות אנרגיה מתחדשים. התפקיד העיקרי של מיישרים הוא לספק אנרגיה לעומסי DC (זרם ישר) ממקורות מתח או זרם משתנים (לרוב זרם/מתח חילופין).

במאה ה-21 ישנה מודעות גבוהה מאד לחשיבות החסכון באנרגיה. כיום, בעקבות שיפורים משמעותיים בהתקני הספק אלקטרוניים, שילוב גנרטורים המפיקים אנרגיה שנקצרה מהסביבה הפך לחלופה מעשית במגוון רחב של יישומים במקום השימוש המקובל בגנרטורים מסורתיים. בטבע (מחוץ לסביבה הביתית), גלי ים ומשבי רוח יכולים להתאים למטרה זו, ואילו עבור צרכנים הפועלים בהספק נמוך יחסית, ניתן לנצל אנרגיה זמינה של אותות רדיו ותנודות מכאניות.

הדרישה ההולכת וגוברת למיישרים יעילים (מבחינת נצילות הספק גבוהה) מחייבת חוקרים לחפש ארכיטקטורות חדשות ולשדרג שיטות תכנון קיימות. אמנם, השימוש במיישרים הינו נרחב והנושא זוכה להתיחסות רבה בשיח המדעי, שילוב מעגלים אלו יחד עם גנרטורי זרם חילופין (AC) הניזונים ממקורות אנרגיה מתחדשת אינו דבר פשוט. הסיבה לכך נעוצה במגבלות האינהרנטיות של המקורות עצמם שמכתיבים צורך למעגלי עיבוד אנרגיה מאד יעילים, אשר בו בזמן חייבים להפיק אנרגיה מירבית על-מנת להוות פתרון מעשי למגוון צרכנים פוטנציאליים.

ניתן לסווג מיישרים לפי מספר הפאזות של המקור (מערכות חד-פאזיות או רב-פאזיות) וניתן לממש אותם כמעגלים בעלי דרגה אחת או מספר דרגות המרה. הקריטריונים לאימוץ מעגל המרה מסוים על פני האחר תלויים בעיקר בתכונות הגנרטור מבחינת מספר פאזות, אימפדנס פנימי, מתח והספק מוצא רצויים, תכונות הכוחות המכאניים המניעים את המתמר והיכולת לפעול לאורך זמן באופן אוטונומי (״self-powered operation״). אי לכך, לאור הצורך להתגבר על מגבלות הגנרטור, יש לבחון אפשרויות שונות להמרת הספק ממקורות אנרגיה בעלי זרם (או מתח) חילופין.

תזה זו עוסקת במספר אתגרים שעומדים כיום מול מתכנני מיישרים להמרת הספק מגנרטורים המפיקים אנרגיה מכוחות קינטיים הקיימים בסביבה כגון מהרוח ומתנודות חיצוניות. האתגרים העיקריים שנחקרו בתיזה זו הינם פיתוח מודלים ושיטות אנאליטיות, השבחת הספק המוצא ושיפור ביצועי הממיר הנתון. הגישה במחקר זה הינה לאתר תכונות ייחודיות ולפתח שיטות תכנון המייעלות את השימוש בטופולוגיות המרת הספק המקובלות כיום.

עבודה זו מתחילה בהקדמה קצרה המתארת קוצרי אנרגיה מתחדשת בזרם חילופין שקיימים כיום, יחד עם סקירת גישות וטופולוגיות נפוצות המתאימות לקצירת אנרגיה מכאנית מהרוח ומתנודות חיצוניות. הושם דגש על עמידה בדרישות המחמירות כגון הספק מוצא מקסימלי, נצילות גבוהה, כוחות מכאניים אקראיים וחשיבות היכולת לפעול כמערכת עצמאית.

פן חשוב במרבית המיישרים הינו ההפסדים שנובעים בגין תופעת "התאוששות אחורית" ("reverse recovery") של הדיודה. בניגוד לפלטפורמת ה- SPICE, סימולטורים כגון PSIM שמבוססים על שיטות מעבר דיסקרטי (discrete transition simulators) אינם מיישמים מודלים פיזיקאליים מלאים, ולכן אינם יכולים להראות תהליכים פרזיטיים כמו תופעת ההתאוששות האחורית של הדיודות. מטרה ראשונה בעבודה זו היא לפתח מודל התנהגותי המתאר את תופעת ההתאוששות האחורית של הדיודה כך שניתן יהיה לממשו בסימולטורים אלו ולנצלו בתכנון מעגל עזר (snubber) פסיבי חסר הפסדים למיישר תלת פאזי מוריד מתח מטיפוס Buck.

יעד נוסף של תיזה זו היה לבחון מיישר תלת פאזי אופציונלי מטיפוס Buck למימוש מערכת לטעינת סוללה. לשם השגת הספק מוצא אופטימלי לטעינת עומס הסוללה, קיימת חשיבות רבה בידיעת הקשר בין שינויי זרם המוצא, $i_o$, לבין מקדם המודולציה, $M$. כלומר, על ידי שינוי אות הבקרה $M$ תנאי העמסה של הגנרטור משתנים, וכתוצאה, הספק המוצא של המערכת משתנה בהתאם. על-מנת לקדם את יישום המיישר המוצע, פותח ביטוי אנאליטי עבור תגובת זרם המוצא, $i_o$, במונחים של תכונות ופרמטרי המעגל. פתרון תגובת זרם המוצא מבוסס על שיטת משוואות הפרש (difference equations).

גישה מקובלת למימוש מעגל המרה הינה קוצר אנרגיה דו-דרגתי (מיישר וממיר). בגישה זו, מוצא ה- AC של הגנרטור מיושר תחילה ולאחר מכן מוזן לדרגת ממיר DC-DC לשם עקיבה אחר הספק מקסימלי או וויסות מתח המוצא.

החלק הבא בעבודה זו עוסק בפיתוח ומימוש של מערכת אוטונומית יחד עם סדרת ניסויים המשווה בין ביצועי המעגל המוצע לבין ביצועיה של שיטת יישור סטנדרטית. מוצג פתרון כולל לתכנון מנגנון יישור שמשפר את כושר הפקת הספק המוצא מגנרטורים חשמליים בעלי קיבול מוצא גבוה. מערכת זו תורמת בהגדלת הספק המוצא בגנרטורים מסוג "פייאזואלקטרי" (PZG). הדרגה השניה של המעגל המוצע מבוססת על ממיר בעל הפסדים נמוכים שמייצב את מתח המוצא.

על אף שבשנים האחרונות הושגה התקדמות רבה בשיטות קצירת אנרגיה מתנודות, הטכנולוגיות בהווה עדיין לא בשלות לקצור אנרגיה מתנודות חלשות עם תכולת תדר רחבת סרט ("broadband"). הסיבה לכך נובעת מרמת המתח הנמוכה מאד במוצא הגנרטור כדוגמת התקן ה- PZG. יעד נוסף של

עבודה זו הינו לפתח מטען אוטונומי שנותן מענה לסוגיית תנודות סביבתיות חלשות. בעבודה זו אנו מציעים דרך נוחה לשפר את סיכויי קצירת האנרגיה גם כאשר לא ניתן לחזות מראש את מאפייני מקור התנודות כגון משרעת והרכב ספקטראלי.

לאור העובדה שבמציאות ספקטרום תנודות הסביבה הינו רחב סרט ואף משתנה בכל רגע נתון, קיימת סבירות גבוהה שמערכת ההמרה איננה מכויילת למצב תהודה כל הזמן וכתוצאה מכך, יעילות הפקת האנרגיה של מערכת בעלת אופן תהודה בודד פוחתת משמעותית. החלק הבא של עבודה זו מציג פתרון פשוט וידידותי להרחבת תגובת התדר של גנרטור ה- PZG.

המרת הספק נמוך מנקודת מבט של תכנון CMOS, מובא בחלק האחרון של המחקר. נושא זה הינו הרחבה של עבודת הדוקטורט אשר מתמקד בפיתוח דרגת המרה שנייה המבוססת על טכניקת קבלים מתמתגים SCC (switched capacitors converter) על גבי שבב בתהליך CMOS. כמו כן, מוצגת אסטרטגית אופטימיזציה לתכנון דרגת SCC מרובת טופולוגיות (למימוש מספר יחסי המרה) המשפרת את יעילותו של המעגל באופן שמשמר נצילות בטווח רחב של מתחי עומס.

# Rectifiers with High Efficiency:
# Analysis, Models and Interfaces for AC Harvesters

by

**Natan Krihely**

This work was carried out under the supervision of

**Prof. Eugene Paperno**

**Prof. Shmuel (Sam) Ben-Yaakov**

Power Rectifiers are an essential part of practically all modern electrical systems ranging from appliances and mobile phones through ultra-low power integrated circuits (VLSI), to renewable energy sources. The primary purpose of rectifiers is to drive DC loads from an alternating voltage or current source.

In the 21st century there is an acute awareness of the importance of saving energy. Today, following rapid improvements in power electronics devices, the integration of novel AC generators based on energy harvested from the environment has become a viable alternative to the use of traditional generators in a wide range of applications. In outdoor applications, ocean waves and wind can fit the purpose, whereas ambient radio-frequency (RF) signals and vibrations could be exploited in low-power electronics. The growing demand for power-efficient rectifiers forces researchers to explore new architectures and to upgrade current design methodologies. While rectifiers are widely used and discussed, interfacing them to renewable AC generators is far from trivial. This is because the inherent limitations of the sources themselves dictate the need for energy-processing circuits that must maintain high efficiency and, simultaneously, extract maximum energy in order that the final solution will be attractive.

Rectifiers can be classified as single phase or multi-phase systems, and can be realized as single-stage or higher-stage processing circuits. The criteria to adopt a particular interface circuit depend on the nature of the generator in terms of the number of phases, the internal impedance, the output voltage, the output power, the

characteristics of the external driving mechanical forces and the feasibility of sustaining self-powered operation. Hence, the possibility of interfacing AC harvesters needs to be examined in the light of overcoming the essential generator limitations.

This thesis addresses several present day challenges facing rectifier design that is suitable for interfacing with renewable AC generators driven by ambient kinetic forces such as wind and external vibrations. The major challenges treated are the development of models and analytical methods, output power enhancement and improving circuit performance. The approach adopted in our research is to identify intricate features and to develop design techniques that allow maximum use of commonly used interface topologies.

The study starts with a brief introduction on currently available renewable AC harvesters. This includes a review of common approaches and topologies suited to harvesting ambient mechanical energy from wind and external vibrations. Emphasis is placed on the demanding requirements and challenges to be met, such as maximum power output, high efficiency, irregular driving forces and the importance of self-powered operation.

An aspect of most rectifiers is the losses due to reverse recovery phenomena. In contrast to the SPICE platform, discrete transition simulators such as PSIM usually do not apply full physical models of devices and, as a result, they are incapable of showing parasitic processes such as diode reverse recovery. The first concern of this study was to develop a behavioral model of diode reverse recovery that can be implemented in these simulators and to exploit it to design a passive lossless snubber for a three-phase buck rectifier.

Another aim of the thesis was to explore an alternative unidirectional three-phase buck rectifier for interfacing battery charging system. In order to optimize the output power delivered to the battery load, the relationship between the changes in output current, $i_o$, and the modulation index, $M$, needs to be known. To promote the applicability of the proposed rectifier, an analytical expression of the output current, $i_o$, process in terms of circuit parameters has been derived, based on the difference equation method.

A two-stage harvester approach (rectifier and converter) is frequently adopted. In this approach, the AC generator output is first rectified and then fed to a loaded DC-DC converter to achieve maximum power tracking or voltage regulation.

The next part of this study describes the development and realization of a self-powered system and then presents an experimental evaluation that compares its performance to the performance of standard rectification technique. A complete rectification scheme solution is then provided to increase the available output power from electrical generators that have a high output capacitance. This system could be useful for increasing the output power of piezoelectric generators (PZG). The second stage of the proposed circuit includes a low-loss converter that stabilizes the output voltage.

Although enormous progress in vibrational energy harvesting techniques has been reported in the past years, current technologies still are not able to harvest power from weak broadband random vibrations since the output voltage level of a PZG is extremely low. Another concern of this study is to develop a self-powered charger targeted at weak ambient vibrations. This study proposes an attractive way to maximize the chances of harvesting where vibration source's characteristics such as amplitude and frequency content cannot be predicted in advance.

In real life, the frequency of ambient vibrations varies periodically and the interface system might not be tuned to the resonance condition all the time. As a result, the efficiency of the system with one fixed resonant mode drops significantly. The following work described in this thesis is a simple and user-friendly solution to extending the frequency response of the PZG.

It is well known that the use of a simple diode bridge or a synchronous rectifier is a convenient approach to interfacing low power AC generators. However, a second stage post regulator is required to regulate more precisely and to set the output load voltage.

To complete the work, the last study is an extension of the subject of low power processing circuits but from a CMOS design perspective. This work focuses on the development of an on-chip second stage switched capacitor converter (SCC) based on a CMOS process. An optimization strategy for designing multi-topology SCC that improves the effectiveness of the circuit and that preserve efficiency over large load voltages is presented.

Title: The Complexity of Direct-Sum Questions
Name: Sebastian Ben Daniel
Advisor: Prof. Amos Beimel
Summary: Given *k* instances of the same problem, does it take *k* times the amount of resources to solve these *k* instances? This is the direct sum problem, a fundamental question that has been studied in many computational models. In this thesis we study the direct sum question in two computational models.

The first model we focus on is communication complexity. We consider several questions inspired by the direct-sum in two-party communication complexity. In all questions, there are *k* fixed Boolean functions $f_1 \dots f_k$ and the parties have *k* inputs $x_1 \dots x_k$ and $y_1 \dots y_k$, respectively.
In the *eliminate* problem, the parties should output a vector $\sigma_1 \dots \sigma_k$ such that $f_i(x_i) \neq \sigma_i$ for at least one *i* (i.e., their goal is to eliminate one of the $2^k$ possible outcomes); in *choose*, the parties should return $(i, f_i(x_i, y_i))$ and in *agree* they should return $\mathrm{P}_{\mathrm{sel}}$ for some *i*. The question, in each of the three cases, is whether one can do better than solving one instance.
We study these three problems and prove various positive and negative results. We show that, for randomized protocols for eliminate in the public coin model, saving $O(\log k)$ bits is possible for some functions. On the negative side, we prove that the randomized communication complexity of computing a function *f* is a lower bound on the randomized communication complexity of solving eliminate of *k* instances of *f*.
The second model is polynomial Turing machines with advice, as introduced by Karp and Lipton. The main question we study in this model is how complex should the advice be as a function of the power of the interpreter, i.e., deterministic or probabilistic polynomial time Turing machine. In the deterministic case, Ko proved that quadratic advice suffice, and Hemaspaandra and Torenvliet showed that a linear advice is required. A long standing open problem is the question of how to close this gap.
We prove that in the probabilistic case a linear size advice is enough, as long as this advice depends on the randomness. This is the first sub-quadratic result for the class $\mathrm{P}_{\mathrm{sel}}$ for bounded-error probabilistic machines. As a consequence, several Karp-Lipton type theorems are obtained.
Our methods are based on several fundamental concepts of theoretical computer science, such as hardness amplification and Von Neumann's *Minimax* theorem, and demonstrate surprising connections between these and the seemingly unrelated notion of selectivity.

We conclude by showing that a small improvement in our parameters, which we showed to exist in particular cases, would lead to closing the gap between deterministic and non-deterministic advice length for P-selective sets. In addition, we suggest a simple version of the minimax principle which, unlike the original one, is easily applicable for polynomial Turing machines, which can be useful not only in the question proposed in this thesis but also in a more general context.

נושא העבודה: הסיבוכיות של שאלות סכום-ישר

שם המגיש: סבסטיאן בן דניאל

שם המנחה/ים: פרופ' עמוס ביימל

תקציר העבודה: שאלה בסיסית בתורת הסיבוכיות היא כיצד סיבוכיות החישוב של מספר קלטים בלתי תלויים קשורה לסיבוכיות החישוב של קלט יחיד. בעיות אלו, הנקראות בעיות סכום ישר, נלמדו במגוון מודלים חישוביים. באופן פורמלי, בעיית סכום ישר היא השאלה: אם במודל מסוים נדרשת עלות $c$ (עבור מידת סיבוכיות כלשהי) על-מנת לפתור בעיה נתונה על קלט יחיד $x$, מהי עלות פתרון הבעיה על קלטים בלתי תלויים $x_1,..,x_k$?

ביתר פירוט בבעית סכום ישר נשאל האם עלות הפתרון עבור $k$ קלטים יכולה להיות קטנה משמעותית מ- $k$ פעמים עלות הפתרון עבור קלט יחיד. בעבודה זו אנו חוקרים שאלות שהמוטבציה להן נובעת מבעיית הסכום הישר בשני מודלים, סיבוכיות תקשורת ומכונות טיורניג פולינומיות.
אנו מגדירים שאלות חדשות בסיבוכיות תקשורת בהשראת שאלת סכום ישר. אנו מכנים את השאלות בחר, הסכם והסר. בשאלת הסר $(f_1, f_2)$, כאשר $f_1$ וגם $f_2$ הן פונקציות בולאניות, אנו נדרשים לענות תשובה שאינה נכונה עבור $f_1$ וגם $f_2$, כלומר: שלוש מארבעת התשובות האפשריות נכונות עבור הסר.
בשאלת בחר $(f_1, f_2)$, אנו נדרשים לבחור את אחת הפונקציות ולהחזיר את התשובה שלה על הקלט, כמו גם את הפונקציה שבחרנו. לעומת זאת, בשאלת הסכם $(f_1, f_2)$, מספיק להחזיר תשובה שתואמת לאחת הפונקציות, בלי ציון של הפונקציה הזאת. כל השאלות ניתנות להכללה ל- $k$ קלטים. השאלה בכל המקרים הללו היא האם אנחנו יכולים לענות על אחת הבעיות בלי לדעת מה ערך הפונקציה.
לאחר מכן אנחנו מסתכלים על שאלות דומות בתחום של סיבוכיות של מכונות טיורניג. אנו מתמקדים בקושי החישוב של קבוצות בשם P-selective, שהן שפות שבהן צריך להכריע, בהינתן שני קלטים, מי הקלט בעל הסיכוי הגבוה ביותר להיות בשפה. שאלה פתוחה רבת שנים בתחום הזה היא מה גודל העצה הדרושה למכונה דטרמיניסטית בכדי להכריע שפות אלו. Ko [73] הראה כי עצה ריבועית מספיקה ואילו Hemaspaandra [54] ו-Torenvliet הראו כי צריך לפחות עצה לינארית, כלומר קיים פער ריבועי בין החסם התחתון לעליון.
בתיזה אנו מציגים אלגוריתם התפלגותי להכרעות קבוצות מסוג זה. בעזרת עקרון המינימקס של Von Neumman [88], שטוען באופן כללי כי לכל משחק סכום אפס סופי קיים ערך ששווה לשני השחקנים ללא תלות במי השחקן שמשחק ראשון, אנו מראים אלגוריתם אקראי להכרעת הקבוצות. למעשה אנחנו עושים שימוש בגרסה פשוטה שלו הנעזרת בניסוח של העיקרון בסיבוכיות שניתן על ידי Yao [116], ומקבלים אלגוריתם שבוחר בצורה אקראית מקבוצה קטנה של תוכניות בכדי השיג סיכוי הצלחה גבוה בהכרעה. אלגוריתם זה מקבל עצה לינארית התלויה במטבעות האקראיים.
בפרק האחרון אנחנו בוחנים דרכים אפשרות נוספות בכדי להוריד את הכמות הנדרשת של אקראיות וגודל עצה בתוצאות של הפרקים הקודמים. ראשית, בעזרת סיבוכיות קולמוגורוב, אנחנו מראים כי שיפור קל באלגוריתם האקראי אשר מצאנו לקבוצות P-selective, כזה שישפר את סיכוי ההצלחה לערך לא-קבוע (דוגמת התוצאה שהראנו בהתפלגות אחידה), יראה כי לקבוצות הללו יש אלגוריתם דטרמיניסטי בעל עצה לינארית. שנית, הראנו כי הנחות סבירות בתורת הדה-רנדומיזציה מסוגלות להפיק אלגוריתמים דטרמיניסטים גם במחלקות שהגדרנו. בחלק האחרון של הפרק אנו מראים עיקרון מינמקס חדש, שמתאים למקרים בהם חלק לא זניח מהאסטרטגיות הטהורות משיגות תוצאות טובות. בניגוד לעיקרון המקורי, כאן אפשר לקבל אלגוריתם בעל עצה לינארית. העקרון יכול להיות שימושי במחלקות שאנו דנים בהם בתיזה, אך גם בהקשר כללי יותר.

Title: Phase-Separation Transition in Liquid Mixtures in Electric Field Gradients

Author: Sela Samin

Advisor: Prof. Yoav Tsori

## Abstract

The phase behavior and structure of fluids is modified under the influence of external fields. The application of spatially uniform electric, magnetic, and gravitational fields to manipulate and control fluid structure has been studied extensively and is prevalent in science and technology. Of those fields, the electric is the most widely used since it is relatively simple to attain large enough fields. In this thesis we study fluids in spatially nonuniform electric fields. All fields are in fact nonuniform, and field gradients naturally occur in many scenarios due to the geometry of bounding surfaces or the intrinsic structure of the system.

We first investigate purely dielectric single-component fluids and binary mixtures in the vicinity of charged curved objects. We find that above a critical field value, a phase-separation transition occurs, whereby high- and low-permittivity domains appear separated by a sharp interface. The mechanism we describe is predicted to change the mixture's transition temperature by a delta much larger than that predicted in uniform fields. Moreover, it allows to reversibly control the interface location and composition and to nucleate non-spherical bubbles. We characterize the field-induced separation transition in the temperature-composition phase plane for several geometries, and identify the role of the linear and quadratic terms in the constitutive relation for the dielectric constant as a function of the mixture composition. In particular, the quadratic term leads to a non-trivial modification of the fluid's stability diagram near the critical temperature,

whereby the phase separation interface first appears far from the bounding surfaces. Lastly, the significant effect of nonuniform fields on the fluid's surface tension is also discussed.

In mixtures of polar fluids, fields near charged surfaces are always nonuniform due to dissolved counter-ions and salts. The presence of ions introduces a new energy scale to the mixture, since ions preferentially solvate in one of the mixture components. This modifies the interaction between surfaces in mixtures compared to single solvent systems. Our results can account for the reversible flocculation of colloids which occurs close to the mixture demixing curve, and also for the attraction between a colloid and a similarly charged wall observed far from the demixing curve.

We predict two novel phenomena in salty mixtures promoted by preferential solvation. The first, a long range and strong attraction between similarly charged colloids below the critical temperature, originating from novel liquid-liquid transitions. Secondly, the addition of a so-called antagonistic salt to the mixture results in a large repulsive barrier in the interaction potential of oppositely charged as well as electrically neutral colloids. This suggests a new polymer-and-surfactant-free pathway to particle stabilization without modification of the colloid surface chemistry.

Keywords: Liquid-liquid transitions, Dielectrophoresis, Vapor-liquid transitions, Dipolar fluids, Gas-liquid interfaces, Colloidal suspensions, Ion solvation.

נושא העבודה : הפרדת פאזות בתמיסות נוזליות בגרדיאנטים של שדה חשמלי

שם המגיש : סלע סמין

שם המנחה: פרופ׳ יואב צרי

# תקציר

המבנה והתנהגות הפאזות של נוזלים מושפעים משדות חיצוניים. השימוש בשדות חשמליים, מגנטים וכבידתיים אחידים במרחב על מנת לשלוט במבנה הנוזל נחקר רבות והינו שכיח במדע ובטכנולוגיה. מבין שדות אלו, השימוש בשדה החשמלי הוא הנפוץ ביותר מכיוון שקל יחסית ליצר שדות חשמליים גדולים מספיק. בעבודה זו, נבחן את השפעתם של שדות חשמליים לא אחידים על נוזלים. למעשה, כל השדות הינם לא אחידים, וגרדיאנטים בשדה הינם טבעיים ומקורם בגיאומטריה של המשטחים התוחמים או המבנה הפנימי של המערכת.

בחלק הראשון של עבודה זו אנו בוחנים נוזלים דיאלקטריים טהורים ותמיסות דו-מרכיביות בקרבת אובייקטים עקמומיים טעונים. אנו מוצאים כי מעל ערך קריטי של השדה מתרחשת הפרדת פאזות, וכתוצאה מכך נוצרים במרחב אזורים מובחנים של מקדם דיאלקטרי גבוה או נמוך. המנגנון שאנו מתארים צפוי לשנות את טמפרטורת המעבר של התמיסה בערך גדול בהרבה מזה שצפוי עבור שדות אחידים. בנוסף, הוא מאפשר לשלוט בצורה הפיכה במיקום והרכב הפאזות ולהביא ליצירתן של בועות שאינן כדוריות. אנו מאפיינים את מעבר הפאזה בהשפעת השדה במספר מערכות בעלות סימטריה פשוטה, ומזהים את תפקיד האיברים הליניארי והריבועי בקשר היסודי עבור המקדם הדיאלקטרי כתלות בהרכב התמיסה. בפרט, האיבר הריבועי מוביל לשינוי לא טריוויאלי ביציבות הנוזל בקרבת הטמפרטורה הקריטית, וכתוצאה מכך הפרדת הפאזות יכולה להתחיל גם הרחק מהמשטחים התוחמים. לבסוף, אנו דנים בהשפעה הגדולה שיש לשדות לא אחידים על מתח הפנים של הנוזל.

בתערובות של נוזלים פולאריים, השדה ליד משטחים טעונים אינו אחיד בשל נוכחות יונים-נגדיים ומלחים מומסים. נוכחותם של היונים מציגה קנה-מידה אנרגטי חדש בתערובת, מכיוון שליונים יש מסיסות מועדפת באחד ממרכיבי התמיסה. כתוצאה מכך, האינטראקציה בין משטחים בתמיסות שונה מזו שבממס טהור. תוצאותינו יכולות להסביר את הפלוקולציה ההפיכה של קולואידים בקרבת עקומת המסיסות של תערובות, וכן את המשיכה בין קולואיד למשטח הטעון באופן דומה הרחק מעקומת המסיסות.

אנו חוזים שתי תופעות חדשות שמקורן במסיסות מועדפת. הראשונה, משיכה חזקה וארוכת טווח בין שני משטחים הטעונים באופן זהה מתחת לטמפרטורה הקריטית של התערובת, כתוצאה ממעבר פאזה נוזל-נוזל. שנית, ההוספה של מלח אנטגוניסטי לתערובת מביאה ליצירת מחסום אנרגטי גדול בפוטנציאל האינטראקציה בין קולואידים בעלי מטען

הפוך או קולואידים ניטרליים חשמלית. תופעה זו מצביעה על דרך חדשה לייצוב חלקיקים שאינה מסתמכת על חומרים פעילי שטח ופולימרים, ובו בזמן אינה מצריכה שינוי כימי של פני השטח של החלקיקים.

מילות מפתח: מעברי פאזה נוזל-נוזל, מעברי פאזה גז-נוזל, נוזלים די-פולארים, אינטר-פאזה של גז-נוזל, תרחיפים קולואידליים, מסיסות יונית.

**שם העבודה**: אופטימיזציה של מבנים ננו פוטוניים ופלזמוניים לשימוש כביו חיישנים

**שם המגיש**: עאטף שלאבנה

**שם המנחה**: פרופ' איבראהים עבדולחלים

## תקציר

החיבור עוסק באופטימיזציה של מבנים פלזמוניים וננו פוטוניים לשימוש כביו-חיישנים. במסגרת העבודה, מבנים ננו פוטוניים שונים תוכננו, יוצרו, ונבדקו כדי לשמש כביו חיישנים ולצורכי זיהוי מולקולארי. במסגרת המחקר, שתי תופעות אופטיות נחקרו ושימשו כפלטפורמה לשמש חיישנים ומצעים לזיהוי מולקולות ביולוגיות.

חקר מבנים פלזמוניים וננו-פוטוניים לשימוש כביו-חיישנים היה מבוסס על: א) תופעת תהודת פלזמוני שטח (SPR) ב) פיזור ראמאן מוגבר מפני שטח (SERS) . המטרה של המחקר הייתה לבצע אופטימיזציה של חיישנים המבוססים על תופעת SPR בקונפיגורציה של קריטצ'מן-רייטר (KR) ולבצע אופטימיזציה של שכבות מתכתיות דקות מעוצבות (STF) כדי לשמש מצעים להגברת תופעת SERS לזיהוי מולקולארי.

חיישנים מסוג SPR המבוססים על הקונפיגורציה של KR שופרו באמצעות ביצוע שני שינויים מבניים במטרה להגביר את הרגישות של החיישנים ולשפר את הביצועים שלהם. ***השיטה הראשונה*** היא הוספת שכבה דיאלקטרית דקה מעל שכבת המתכת בקונפיגורציה הקונבנציונלית של KR. מכיוון שעובי השכבה הזו קטן מעובי הקטעון של האופן הבסיסי TM0, המבנה החדש נקרא על ידנו NGWSPR. ההשכלות של הוספת שכבה דיאלקטרית זו על הרגישות של החיישן בפרט ועל הביצועים בכלל נבחנו בכמה היבטים. כמו כן, פותח אלגוריתם מופשט לחישוב התפלגות הקרינה האלקטרומגנטית במבנה רב שכבתי ונבחנה הקורלציה בין צפיפות האנרגיה באזור החומר הנמדד (Analyte) לבין הרגישות של החיישן.

מכיוון שהושם דגש על השימוש במבנה NGWSPR במישור הספקטראלי, ההתחשבות בדיספרסיה של הפריזמה הפכה להיות שיקול חשוב בתכנון החיישן. חישוב יחס הדיספרסיה של מבנה דו-שכבתי התחום בין שני חצאים אינסופיים הומוגניים ואיזוטרופיים הראה שמתקבלת עוד נקודת חיתוך בין הדיספרסיה של הפלזמון הנוצר על שפת ה- Analyte לבין הדיספרסיה של האור הפוגע מתוך הפריזמה. הדבר בא לידי ביטוי ע"י כך שמתקבלים שני דיפים במישור הספקטראלי ולא רק אחד כפי שהיה ידוע עד כה בסוג זה של חיישנים. ניצול הדיפ השני לחישה הוא בעל חשיבות עצומה במיוחד שהוא נמצא באזור האינפרא אדום (IR), דבר שמקנה לו עומק חדירה גדול שיכול להיות מאוד שימושי בחישת מולקולות גדולות כמו, בקטריה או תאים אחרים.

שכבות דקות מעוצבות הן שכבות העשויות ממערך דו מימדי של מבנים ננו-מטריים מנודף על מצע נתון

בצורת ננו-מוטות מקבילים. כאשר השכבות עשויות ממבנים בצורת מוטות דקים ומקבילים הן נקראות (CTFs). ***השינוי המבני השני*** בקונפיגורציית KR היה החלפת שכבת המתכת הרגילה בחיישנים מסוג SPR בשכבה לא רציפה מסוג CTF. שינוי זה נבחן במהלך המחקר ונמצא שישנה אפשרות לעורר גלים פלזמונים משטחיים (SPW) על השפה של שכבות מסוג זה העשויות מכסף וזהב. בשלב השני של המחקר, הוכנו שכבות מסוג CTFs מכסף עם נקבוביות שונות, ונבחנה השפעת הנקבוביות על ביצועי חיישן מסוג SPR. נמצא כי הגדלת הנקבוביות של שכבות אלו משפרת הן את הרגישות הזוויתית של החיישן והן הרגישות הספקטראלית שלו. הרגישות הזוויתית משתפרת עקב הגדלת זוויות הרזוננס ביחס לחיישן הקונבנציונלי ואילו הגדלת הרגישות הספקטראלית מתקבלת בגלל הגדלת אורכי גל הרזוננס במישור הספקטראלי. בנוסף לשיני ברגישות, נמצא כי הדיפים נעשים רחבים יותר עקב הגדלת הנקבוביות בשני המישורים הזוויתי והספקטראלי. התכונות האופטיות של שכבות מסוג CTFs נחקרו ע"י חישוב הטנזור הדיאלקטרי האפקטיבי של המבנה האנ-איזוטרופי ע"י שימוש בפורמליזם ההומוג'ינזציה של Bruggeman.

שכבות מעוצבות STFs נבחנו גם לשמש כמצעים להגביר את פיזור ראמאן של מולוקולות מפני שטח SERS. בוצעה עבודה השוואתית שבה נבחן המבנה האופטימלי להגברת SERS ע"י חקירת ההשפעה של כל אחד מהגורמים המאפיינים השכבות על ההגברה של סיגנל ה- SERS ממולקולת מבחן. ההשפעה של סוג המצע, גודל וצורת המוטות והאוריינטציה של המוטות נחקרו באופן מקיף. המבנה האופטימלי להגברה אופיין ע"י מדידת סף גילוי מזערי. כמו כן, נבחנו שימושים ביולוגיים מעשיים למבנים שפותחו במהלך העבודה.

**Thesis title: Optimization of Plasmonic and Nanophotonic Structures for Biosensing**

**Submitted by: Atef Shalabeny**

**Under the supervision of: Prof. Ibrahim Abdulhalim**

# ABSTRACT

This dissertation deals with optimization of nanophotonic and plasmonic structures for biosensing and molecular detection. The study involved investigating, design, fabrication, and demonstration of plasmonic and nanophotonic structures for biosensing and molecular detection. Structures based on two optical phenomena were investigated and applied for biosensing.

Research and design of sensors were presented based on two concepts: (a) improving the sensitivity and performances of surface plasmon resonance (SPR) sensors based on the Kretschmann-Raether (KR) configuration (b) using sculptured metallic thin films as substrates to enhance surface enhanced Raman scattering (SERS) for molecular detection.

SPR sensors based on the KR configuration were improved by implementing two modifications to the conventional structure. The first method was based on adding ultra thin dielectric film with high refractive index (RI) on top of the metallic layer in the conventional SPR configuration. Since the thickness of this film is below the cutoff thickness of the TM0 mode, the new configuration was called near guided wave SPR (NGWSPR). The implications of this modification on several aspects and features of the sensor were extensively investigated. Simplified algorithm to calculate the electromagnetic fields distribution in multi-layer system was developed and the correlation between the intensity-analyte interaction volume and the sensitivity in the NGWSPR was confirmed.

The dispersion relation of two thin films embedded between two semi-infinite homogenous media was explicitly derived. The interaction between the surface Plasmon waves (SPW) that can be generated at the interface with the analyte in the NGWSPR configuration and the dispersion curve of the incident light in a dispersive prism yields two distinguishable modes in the spectral interrogation. The locations of these two modes can be easily controlled by adjusting the thicknesses of both the metal and the Si layers. Considering

the long wavelength mode, large biomolecules sensing such as bacteria can be feasible due to the extremely large penetration depth of this mode.

Sculptured thin films (STFs) are assemblies of tilted and parallel nano-wires prepared by many variants of the glancing angle deposition (GLAD) technique. Controlling appropriately the deposition process conditions and the substrate rotation; varies the shapes, sizes, and orientations of the generated nanostructures. Columnar thin films (CTFs) are STFs in which the nanostructures have tilted, parallel, and similar columns like shapes.

The second structural modification to the KR configuration was done by replacing the continuous metallic transducer layer in the conventional structure by a metallic CTF. First, the existence of SPWs at the interfaces of CTF based SPR sensor was experimentally confirmed. Second, the effect of the porosity of CTF on the angular and spectral sensitivity was examined. It was shown that by increasing the porosity of the films, both the angular and spectral sensitivities can be enhanced. The angular sensitivity is achieved by increasing the resonance angles, whereas the spectral sensitivity is increased by red shifting the resonance wavelengths. The optical properties of the metallic CTFs were deduced by using the effective medium theory of Bruggemann considering the exact depolarization dyadic of the nanostructures.

The use of STFs as substrates to enhance SERS was also examined through an extensive comparative study. For this purpose, wide manifold of STFs made of different materials and deposited on different substrates were prepared. The effects of the STFs material, substrates, orientation, and sizes on SERS enhancement were examined. The capability of the optimized STF for sensing was also confirmed by measuring the lowest detection limit (LOD) of the testing probe molecule 4-Aminotheophenol (4-ATP). It was shown that silver STFs have enhancement factors (EFs) that are comparable and even larger than other patterned substrates that were recently reported in the literature.

Another remarkable feature of silver STFs was their stability under environmental conditions. The films showed stability without any degradation in their enhancing abilities through a period of about one year despite the fact that silver is very reactive under standard conditions. This fact adds to their high potential as substrates for biosensing applications.

# African Politicians Accused: The Political Trials of Jomo Kenyatta and Nelson Mandela

**Submitted by: Adi Zalman (Rotem)**

**Supervisors: Prof. Mordechai Tamarkin and Dr Ruth Ginio**

**Abstract**

Jomo Kenyatta and Nelson Mandela, leaders of the anti-colonial movements in Kenya and South Africa, stood on trial under the authoritarian regime of their countries during the course of a struggle they led against that regime. This was an unequal struggle between a white government that controlled the state's resources and an oppressed black population. The government, which sought to establish the legitimacy of its actions, used legislation to define the permissible limits of protest and defended these limits through the efficient means of coercion available to it. Thus any effective anti-colonial struggle required violation of the law. The colonial government in Kenya and the white minority government in South Africa chose to use the domestic legal system in the course of this struggle and even hoped thereby to achieve political gains, both domestically and internationally. Both Kenyatta and Mandela used the legal arena to further their political struggle for equality and freedom for the Africans.

The colonial government in Kenya and the Apartheid regime in South Africa fought their political opponents through a range of measures, including imposing various restrictions on movement, detention without trial, and restraint orders. Although they had the extreme option of exile or assassination of the local African leaders available to them, in the cases of Jomo Kenyatta and Nelson Mandela, they opted to put them on trial. Communist, fascist, and other governments have also made use of this policy, but the trials of Kenyatta and Mandela are unique in that they followed the model of a Western trial in accordance with the colonial British heritage. In researching these cases I examined the specific use that was made of the legal system for the purposes of gaining and maintaining political control in Kenya and South Africa.

In the first part of this study I discussed the political trial of Jomo Kenyatta that took place in Kenya, a white colonial settlement, during the decline of British colonialism in Africa. Kenyatta's trial was part of the British struggle in Mau Mau for the return of law and order to the colony and the implementation of the process of widespread decolonization that the British government had adopted after World War II. Simultaneously the trial also served as a stage on which Kenyatta and other African leaders were able to justify their actions, their movement, and their guiding ideology in their ongoing struggle against oppression in Kenya.

Eventually, following a political trial conducted in a hostile atmosphere, Kenyatta was convicted even though he was not guilty. This outcome was made possible because the Kenyan legal system did not consistently apply basic universal principles of justice and permitted prejudicial behavior and unacceptable

acts on the parts of Kenya's government and officials. The sentence Kenyatta received was not only miscarriage of justice but also a demonstration of the subservience of Kenya's legal system to the colonial government and the use of this system to suppress anti-colonial struggles in the colony.

The second part of my research addressed the political trials of Nelson Mandela: the Treason trial, the trial for inciting persons to strike illegally and for leaving the country without a valid passport, and the Rivonia trial. These political trials took place under the Apartheid regime in South Africa, to which I referred for the purposes of this research as a state of internal colonialism without a metropolitan. In discussing Mandela's political trials I examined how the government of South Africa used the political trial to solidify its political control of the country, while suppressing the activities of opposing movements. Alongside the regime's aims in having the trials, I discussed how Nelson Mandela used his position as a defendant to further his struggle against the Apartheid regime, and what means he used towards this end.

In the course of analyzing Mandela's political trials I showed how during the 1950s and the early 1960s the South African legal system did not always obey the Apartheid government or follow the white public's opinion. The trials were conducted in accordance with the law and with the rules of criminal procedure and evidence, but the discriminatory laws of the Apartheid regime were another means of oppression used by the government. The legal system in South Africa as reflected in the political trials of Mandela, in contrast to Western legal systems, defended only the government and ignored basic human rights.

In the third and the concluding part of the research I compared the political trial of Kenyatta to the political trials of Mandela. I examined the tension the trials reflect within the colonial governments between their desire to rule and the desire to remain loyal to a liberal heritage claiming to represent the values of rule of law and judiciary independence. These values were part of the liberal British heritage of South Africa and were preserved in a limited extent in colonial Kenya. I explained the tension between colonial values which supported the legislative and judicial systems to suppress opposition to the government, and the liberal values which constrained those authorities who were interested in firm steps from acting with decisive determination. Ultimately, the liberal heritage did not prevent implementation of the colonial strategy. To understand the balance between these forces, my research focused on the reciprocal relations between three relevant elements of authoritarian regimes: the legislation, the prosecution, and the courts. Through legislation, the government defined the permissible space for political activity; the prosecution's drafting of the indictment, examination of witnesses, and presentation of evidence served the government in securing the desired conviction; and the actions of the judges provided the official legal seal to the desired political outcome. This study is original in its examination and comparison of the political trials of Kenyatta and Mandela and it thereby contributes to a better understanding of how legal systems operated in colonial contexts.

# הנהגה אפריקנית על ספסל הנאשמים

**מגישה: עדי זלמן (רותם)**

**מנחים: פרופ׳ מרדכי תמרקין וד״ר רות ג׳יניאו**

**<u>תקציר:</u>**

ג׳ומו קניאטה ונלסון מנדלה, מנהיגי תנועות ההתנגדות האנטי-קולוניאליות בקניה ובדרום אפריקה, עמדו למשפט בפני השלטון האוטוריטארי בארצם במהלך מאבק שניהלו כנגדו. היה זה מאבק בלתי שוויוני בין שלטון לבן המחזיק במשאבי המדינה ובין אוכלוסייה שחורה משועבדת. השלטון, אשר ביקש לקבע את הלגיטימיות של פעולותיו, הגדיר באמצעות חקיקה את גבולות המחאה המותרים והגן עליהם באמצעי כפייה יעילים שעמדו לרשותו, כך שכל מאבק אנטי קולוניאלי יעיל חייב פעילות מחוץ למסגרת החוק. השלטון הקולוניאלי בקניה ושלטון המיעוט הלבן בדרום אפריקה בחרו להשתמש במערכת המשפט המקומית על מנת לנהל את המאבק האמור ואף קיוו להשיג בדרך זו רווחים פוליטיים – הן בזירה המקומית והן בזירה הבינלאומית. גם קניאטה ומנדלה – שהפכו בעל כורחם לנאשמים – השתמשו בזירה המשפטית כהמשך למאבקם הפוליטי לשוויון ולחירות של האפריקנים.

השלטון הקולוניאלי בקניה ומשטר האפרטהייד בדרום אפריקה נקטו אמצעים מגוונים במלחמתם במתנגדיהם הפוליטיים, ביניהם הטלת הגבלות תנועה שונות, מעצר ללא משפט, וצווי ריתוק/איסור. אף כי עמדה לרשותם גם האפשרות הקיצונית להגלות או לחסל את המנהיגים האפריקנים המקומיים הם בחרו במקרים של ג׳ומו קניאטה ונלסון מנדלה, להעמיד אותם לדין. גם משטרים קומוניסטיים, פשיסטיים ואחרים נקטו לעתים במדיניות כאמור, אולם משפטם של קניאטה ומנדלה התייחד בכך שנערך על פי מודל של משפט מערבי בהתאם למורשת הבריטית הקולוניאלית. בעבודה זו בחנתי את השימוש הספציפי שנעשה במקרים אלה במערכת המשפט לצורך השגת שליטה פוליטית בקניה ובדרום אפריקה.

בחלק הראשון של העבודה דנתי במשפטו הפוליטי של ג׳ומו קניאטה שהתקיים בקניה, מושבת התיישבות לבנה. תקופת עריכת משפטו הפוליטי של קניאטה הייתה תקופה של דעיכת הקולוניאליזם הבריטי באפריקה. המאבק במאו מאו, שמשפטו של קניאטה היה חלק ממנו, היה למען השבת חוק וסדר למושבה ולהבטחת תהליך דה-קולוניזציה רחב שגיבשה ממשלת בריטניה לאחר מלחמת העולם השנייה. במקביל שימש המשפט גם כבמה שמעליה הצדיקו קניאטה ומנהיגים פוליטיים אפריקניים נוספים את מעשיהם, את תנועתם ואת האידיאולוגיה המנחה אותם במאבק נגד המשך הדיכוי בקניה.

בסופו של דבר, במשפט פוליטי שנערך באווירה ציבורית עוינת, הורשע קניאטה אף שהיה חף מפשע. תוצאה זו התאפשרה משום שמערכת המשפט בקניה הפרה בעקיבות עקרונות צדק אוניברסאליים בסיסיים והתירה הסתמכות על דעות קדומות ומעשים פסולים של ממשלת קניה ופקידיה. פסק דינו של

קניאטה לא רק עיוות את דינו של קניאטה, אלא העיד על כפיפות מערכת המשפט בקניה לממשלה הקולוניאלית ועל הפעלתה לצורכי דיכוי מאבקן של התנועות האנטי-קולוניאליות במושבה.

בחלק השני של העבודה עסקתי במשפטיו הפוליטיים של נלסון מנדלה: משפט הבגידה, משפט ההסתה לשביתה והנסיעה ללא דרכון ומשפט ריבוניה. משפטים פוליטיים אלו התקיימו בדרום אפריקה תחת משטר האפרטהייד, שבמחקר זה התייחסתי אליו כמצב של קולוניאליזם פנימי ללא מטרופולין. במהלך הדיון במשפטיו השונים של מנדלה בחנתי כיצד השתמשה ממשלת דרום אפריקה במשפט פוליטי כדי לבסס את מערכת השליטה במדינה תוך דיכוי פעילות תנועות ההתנגדות למשטר ולמדיניותו. במקביל למטרות השלטון בקיום המשפטים הצגתי כיצד השתמש נלסון מנדלה בספסל הנאשמים כהמשך למאבקו במשטר האפרטהייד ובאילו דרכים נקט להשיג זאת.

לאורך ניתוח משפטיו הפוליטיים של מנדלה הצגתי כיצד בתקופה הנדונה במחקר מערכת המשפט הדרום אפריקנית לא הייתה תמיד כפופה לממשלה ולרחשי הציבור. המשפטים התקיימו אמנם בהתאם לחוק ובדרך כלל תוך שמירה על כללי פרוצדורה וראיות, אך חוקי האפרטהייד המפלים שעמדו בבסיסם היו אמצעי דיכוי זכויות נוסף של השלטון. מערכת המשפט בדרום אפריקה שהשתקפה במשפטיו הפוליטיים של מנדלה לימדה כי בניגוד למערכות משפט מערביות, מערכת המשפט הגנה על המשטר בלבד והתעלמה מזכויות אדם בסיסיות.

בחלק השלישי של החיבור השוויתי בין המשפטים הפוליטיים של קניאטה ומנדלה ועמדתי על המתח שהשתקף בהם בין השלטון הקולוניאלי ורצונו למשול לבין הרצון להישאר נאמנים למורשת הליברלית תוך יומרה לייצג ערכים של שלטון החוק ועצמאות השפיטה. ערכים אלו היו חלק מהמורשת הבריטית הליברלית בדרום אפריקה ונשמרו במגבלות שונות גם במרחב הקולוניאלי בקניה. הסברתי כיצד השפיע המתח הנזכר על היכולת להשתמש במערכת החקיקה והשיפוט לדיכוי התנגדות לשלטון וכיצד הגביל את השלטונות המעוניינים בצעדים נחרצים לפעול בנחישות הנחוצה מבחינתם. על כל פנים, וכפי שהצגתי בדיון במשפטים הפוליטיים, המורשת הליברלית לא מנעה בשני המקרים יישום אסטרטגיה קולוניאלית. לצורך זה התמקדתי בבחינת יחסי הגומלין בין שלושה מרכיבים רלבנטיים של המשטרים הסמכותניים: מערכת החוקים, מערכת התביעה ומערכת בתי המשפט. באמצעות החקיקה הגדיר השלטון את מרחב הפעילות הפוליטית המותרת, ניסוח כתב האישום, חקירת העדים והצגת הראיות על יד התביעה שימשו את השלטון להשגת ההרשעה המבוקשת ואילו התנהלות השופטים העניקה את החותם החוקי הרשמי לתוצאה הפוליטית הרצויה. ייחודו של מחקר זה הוא בהתמקדות הנעשית בו לראשונה במשפטיהם הפוליטיים של קניאטה ומנדלה, בהשוואה ביניהם ובתרומתה של ההשוואה האמורה להבנת תפקודן של מערכות משפט בהקשרים קולוניאליים.

**נושא העבודה**: התמודדות עם סביבה לא מוכרת: היחס בין רכישה וניצול של ידע

**שם המגיש**: עודד ברגר-טל

**שם המנחה**: פרופ' דויד זלץ

**תקציר העבודה**:

היחס בין לימוד אפשרויות חדשות וניצול ידע קיים מהווה את אחת הדילמות הבסיסיות ביותר בטבע. הדילמה הזו נובעת מהעובדה שאיסוף מידע וניצולו הן ברוב המקרים פעילויות שאינן יכולות להתקיים בו זמנית והתנהגות אופטימאלית מצריכה בדרך כלל איזשהו שיווי משקל בין התנהגויות אלו. ההשלכות של שיווי משקל זה על העתיד של בעל חיים מסוים הן חשובות במיוחד כאשר לחיה אין שום ידע על סביבתה עקב הפצה או טרנסלוקציה (התקה למקום חדש על ידי בני אדם). בעל חיים כזה צריך ליזום השגת ידע על ידי ביצוע אקספלורציה בסביבתו החדשה, אך לאקספלורציה יכול להיות מחיר גבוה, מה שמספק מערכת מודל אידיאלית לחקירת המכניזם מאחורי היחס בין רכישה וניצול של ידע בממלכת החיות. בעבודה זו אני חוקר את ההתנהגות האופטימאלית של בעלי חיים בסביבה לא מוכרת. לשם כך אני משתמש במספר גישות משלימות: מודלים תיאורטיים, ניסויים התנהגותיים ועבודת שטח אקולוגית.

ראשית, בניתי מודל מתמטי אשר מתאר התנהגות רכישת-ניצול ידע אופטימאלית לאורך זמן. מירב המחקרים הקיימים שעוסקים ביחס בין רכישה וניצול של ידע מציעים פתרון אופטימאלי אשר מורכב מאסטרטגיה קבועה אחת או משילוב של מספר אסטרטגיות קבועות. גישה מציאותית יותר צריכה להתייחס לאסטרטגיה עצמה כמרכיב דינאמי אשר משתנה עם הזמן בכדי להגיע בדרך האופטימאלית למטרה מוגדרת, כגון צבירת אנרגיה. תוצאות המודל הביאו ליצירת מסגרת כללית ומולטי-דיסציפלינארית של היחס בין רכישה וניצול של ידע. בעזרתו זיהיתי ארבעה שלבים אופטימאליים אשר מופיעים בסדר מסוים במהלך חייו של כל פרט מרגע הגעתו לסביבה חדשה ומייצגים את השינוי שעובר הפרט ביחסו לידע, בין אם הפרט הוא בעל חיים, בן אדם או ארגון. השלבים הם: 1. יצירת ידע. 2. צבירת ידע. 3. שמירת ידע. 4. ניצול ידע. המסגרת אותה אני מציעה יכולה לשמש בכדי להסביר מגוון רחב של תופעות ולאפשר קבלת החלטות טובה יותר במגוון רחב של תחומים.

שנית, בניתי מודל ספציפי יותר של בעל חיים המשחר מזון בסביבה לא מוכרת. אני מראה בעזרת מודל סימולציה פשוט שכאשר קיימת חוסר ודאות בסביבה הטרוגנית של כתמי מזון, עדיף לבצע הערכת-יתר של איכות הסביבה (להיות "אופטימיסט") מאשר הערכה נמוכה יותר. זאת מפני שאופטימיות מעודדת אקספלורציה ולכן בעלי חיים אופטימיסטיים לומדים את הערך האמיתי של הסביבה מהר יותר. יתרה מכך, אני מראה שכאשר לבעל החיים יש את היכולת לזכור את המיקום והאיכות של כתמי מזון בו הוא ביקר, הערכת סביבה מוטה לחיוב גורמת לרווחי פיטנס (שרידות) גבוהים אף יותר מאשר הערכה מדויקת בגלל יתרונות התנהגות האקספלורציה. המודל גם מדגים איך מודל מאד פשוט של שיחור מזון עם ידע חלקי יכול ליצר דפוסי תנועה מורכבים הזהים לאלו הנצפים אצל בעלי חיים בטבע.

שלישית, תכננתי וביצעתי ניסוי בכדי לחקור איך משחר מזון מבצע הערכה מחדש של הידע הקיים שלו כאשר סביבתו משתנה, ואיך הערכה מחודשת זו תשפיע על ההתנהגות שלו. מכיוון שסביבות עוברות שינויים במרחב ובזמן, למשחרי מזון לא יכול להיות ידע מושלם על זמינות המשאבים בסביבתם והתפלגותם, ועליהם להסתמך על הערכות בכדי לבצע החלטות שיחור מזון (כפי שהדגמתי במודל המוזכר למעלה). הערכות אלו של הסביבה תלויות באופן בו משחר המזון תופס את הסביבה ותפיסה זו תלויה מצידה במצבו הגופני והתודעתי של משחר המזון. בניסוי שלי, שחררתי גרבילי חוף (*Gerbillus andersoni allenbyi)* לתוך מכלאה אשר בה הוצבו כתמי מזון מלאכותיים, וביצעתי מניפולציה באיכות הסביבה לאורך זמן על ידי הורדת כמות המזון ברב (אבל לא בכל) כתמי המזון למספר לילות, ולאחר מכן העלאת כמות המזון בחזרה לרמתה המקורית. מצאתי שהגרבילים שינו את התנהגות שיחור המזון שלהם כאשר הסביבה הפכה ענייה יותר. יתרה מכך, כתלות הניסיון שלהם, הגרבילים הגיבו בצורה שונה לסביבות העשירות הזהות. כאשר התקופה העשירה באה לאחר תקופה ענייה, הגרבילים השקיעו יותר זמן בשיחור מזון ואספו יותר מזון מהכתמים. תוצאה זו מדגימה שסביבות אשר לעיננו נראות זהות, יכולות להיחשב כשונות לחלוטין על ידי משחרי מזון כתלות בניסיון העבר והציפיות לעתיד שלהם, ושהערכת הסביבה של בעלי חיים היא תלוית-הקשר.

רביעית, חקרתי את השפעת הצורך באקספלורציה על התנהגות התנועה של יונקים גדולים המושבים לטבע. השבות לטבע נותנות לנו הזדמנות ייחודית לחקור את התגובות ההתנהגותיות של בעלי חיים לסביבות לא מוכרות. לבעלי חיים אשר מושבים בחזרה לטבע אין שום ידע מוקדם על סביבתם, מה שמאפשר לנו לחקור את ההתנהגות שלהם בשטח לא מוכר ואת השינוי בהתנהגות זו עם הזמן כשההיכרות שלהם עם סביבתם גדלה. עשיתי שימוש בקולרי GPS שהושמו על פרטים של יחמור פרסי (*Dama mesopotamica*) וראם לבן (Oryx leucoryx ) אשר הושבו לטבע ובחנתי את התנהגות התנועה שלהם מיד לאחר השחרור לטבע, כמו גם את השינוי בהתנהגות תנועה שלהם עם הזמן כאשר הם למדו להכיר את סביבתם. למרות גודל מדגם מצומצם שנגרם עקב מגוון בעיות טכניות (כתוצאה מעבודה על מערכת מאד מורכבת בתנאי שדה), התוצאות שלי מראות בבירור שהתנהגות התנועה של גם יחמורים וגם ראמים מיד לאחר השחרור שלהם היא שונה מהתנהגות התנועה של אותם פרטים כמה חודשים מאוחר יותר. תוצאות אלו תומכות בהיפותזה שלי שתנועה אקספלורטיבית בשטח לא מוכר היא שונה מתנועה אשר מבוססת על ידע בשטח מוכר.

לסיכום, המחקר שלי מראה שאסטרטגיית רכישת-ניצול ידע האופטימאלית משתנה עם הזמן, שעבור משחרי מזון אופטימאליים הערכת-יתר של איכות סביבתם מהווה אסטרטגיית למידה טובה ושהערכה זו של הסביבה היא תלוית-הקשר, ושתנועת אקספלורציה בסביבה לא מוכרת שונה משמעותית מתנועת מבוססת ידע בסביבה מוכרת. מחקר זה לא רק משפר את הידע שלנו על המניעים אשר מייצרים התנהגות בעלי חיים בכלל, והתנהגות תנועה בפרט, אלא גם מספק לנו כלי שמירת טבע חדשים אשר יאפשרו ממשק יעיל יותר של חיות מושבות לטבע.

**Thesis title**: Confronting novel environments: the trade-off between exploration and exploitation

**Submitted by**: Oded Berger-Tal

**Supervised by:** Prof. David Saltz

**Abstract**:

The trade-off between the exploration of new possibilities and the exploitation of old certainties constitutes one of the most basic dilemmas in nature. This dilemma stems from the fact that gathering information and exploiting it are in many cases two mutually exclusive activities. Optimal behavior usually requires some balance between these two behaviors. The implications of this trade-off on an animal's future prospects are especially important when an animal has no knowledge on its environment due to dispersal or translocation. Such an animal should actively seek to gain knowledge of its surroundings by exploring its environment, but exploration may have high costs, providing an ideal model system to investigate the mechanisms of the exploration-exploitation trade-off in nature. In this work, I investigate the optimal behavior of animals facing a novel environment. I approach this subject from several complementary perspectives: theoretical models, behavioral experiments and ecological field work.

First, I constructed a mathematical model describing optimal exploration-exploitation behavior over time. Most of the studies dealing with the exploration-exploitation trade-off show optimal solutions that are composed of one or several stationary strategies. However, a more realistic approach should consider the strategy itself as a dynamic component that varies with time in order to optimize a definite goal, such as the acquisition of energy, and the key question should be how does the optimal solution change with time? The model results gave rise to a general multi-disciplinary framework of the exploration-exploitation trade-off. I identified four discrete optimal phases differing in the subject's relation to knowledge and emerging in a particular order: 1. Knowledge establishment. 2. Knowledge accumulation. 3. Knowledge maintenance. 4. Knowledge exploitation. Each of these phases relates to a different stage in the life-span of the decision making subject, be it a foraging animal, a human or a company, making the framework relevant across all disciplines. The framework can be used to explain a multitude of phenomena and allow for better informed decision making.

Second, I constructed a more specific model of an animal foraging in a novel environment. Using a simple simulation model I show that when facing uncertainty in heterogeneous environments it is better to overestimate the quality of the environment (to be an "optimist") than underestimate it, since optimistic animals learn the true value of the environment faster, due to higher exploration rates. Moreover, I show that when the animal has the capacity to remember the location and quality of resource patches, having a

positively biased estimate of the environment leads to higher fitness gains than having an unbiased estimate, due to the benefits of exploration.

Third, I designed an experiment in order to investigate how does a forager re-evaluate its existing knowledge once the environment changes, and how will that affect its behavior. Because environments vary over space and time, foragers cannot possess perfect information regarding resources and must rely on estimates to make foraging decisions (as is demonstrated by my abovementioned model). However, these estimates depend on the foragers' perception of the environment which in turn may depend on their physical and information states. I released Allenby's gerbils (*Gerbillus andersoni allenbyi)* into an enclosure containing artificial food patches, and manipulated the quality of the environment over time by reducing the amount of food in most (but not all) food patches and then increasing it again. I found that the gerbils altered their foraging behavior when the environment became poor. Furthermore, depending on their experience, the gerbils reacted to identical rich environments differently. Specifically, when the rich period followed a poor period they spent more time foraging and harvested more food from the patches. This demonstrates that seemingly identical environments can be treated as strikingly different by foragers as a function of their past experiences and future expectations.

Lastly, I investigated the effects of exploration on the movement behavior of large reintroduced mammals. Reintroductions offer a unique opportunity to study behavioral responses of animals to novel environments. I equipped reintroduced Persian fallow deer (*Dama mesopotamica*) and Arabia oryx (*Oryx leucoryx*) with GPS collars and looked at their movement behavior immediately following their release into the wild, as well as at the change in their behavior with time as they became familiar with their surroundings. Despite a reduced sample size due to an array of technical problems (a result of working on very complex systems in the wild), my results clearly show that the movement behavior of both Persian fallow deer and Arabian oryx immediately following their release into the wild is different from the movement behavior of the same individuals several months later, supporting my hypothesis that explorative movement in an unknown landscape differs from knowledge-based movement in a familiar environment.

To summarize, my research shows that the optimal exploration-exploitation strategy changes with time, that for optimal foragers, overestimating the quality of the environment provides a good exploration strategy and that this estimate of the environment is context-dependent, and finally, that exploration movement behavior in an unfamiliar landscape differs substantially from knowledge-based movement in a familiar environment. This work does not only improve our understanding of the drivers that determine animal behavior in general and movement behavior in particular, but can also provide us with valuable new management tools for reintroduced species.

Thesis subject: Ecological and socio-economic aspects of artificial reefs

Submitted by: Omer Polak

Supervisor: Dr. Nadav Shashar

**Abstract**

The development of rehabilitation and restoration tools for coral reefs has been advocated for over the years. One tool used for restoration is the deployment of Artificial Reefs (ARs). ARs may serve as new and sometimes as surrogate habitats for the declining natural reefs and provide home for fish, corals and other marine organisms. But, the insertion of an AR does not end in change to the marine environment. ARs also provide socio- economic services for coastal users including the diving industry. It was my intention to observe, the ecological and social-economical aspects of ARs as one unit, and to understand patterns that link the two disciplines into one framework. The rational was to find ways how an AR could be made sustainably successful while catering for both fish and corals and humans (divers and snorkelers), while concurrently diverting divers from nearby natural reefs.

To understand the relationship between the AR structure and the location it is placed, I monitored the relocation of four ARs from a sandy patch close to a degraded natural reef to a sandy flat with nearby sea grass beds. Fish were census on the ARs, the sandy areas, the natural reef and the sea grass beds before and after AR relocation. An increase in the fish abundance, richness and biodiversity was noticed. Richness was dependent on the increase in abundance. Fish composition has changed between the two locations and the new location exhibited more diurnal fish than the former one. It was also found that the fish community on the ARs was different from the natural one.

As change in fish community was evident in relation to geographic location. I examined the fish behavior response to changes in coral distances on a small scale. I manipulated a set of two *Stylophora pistillata* corals with a pair of their coral dwelling fish *Dascyllus marginatus*, both very common species in the study area. The detached corals were located in the gravel area in front of the Marine Lab in Eilat. The distance between the coral was randomly changed and

the number of passes (that do not include foraging bouts) was counted. The same experimental setup was conducted with the addition of artificial objects to augment complexity and in a sandy patch within the natural reef. Results showed that the fish decreased their passes between the corals logarithmically as the distance between the corals increased. Similar results were observed between coral pairs in natural reef settings. Additionally, the number of passes was similar in the reef location and the augmented complexity experiments and both were different from the exposed gravel area. In general, *D. marginatus* restricts its travels to 50-60 cm and further travels are rare. A one month observation of tattooed fish in coral concentrates in the natural reef have shown that most (42%, n=40) of the *D. marginatus* had low activity levels (1%-10% change in changes in location, n=31 samplings) and show that the fish reside mainly in one coral.

A small (six units of 2x2 x2 m) concrete AR was deployed in the most heavily dived location in the coral reef of Eilat, Red Sea and in close proximity to a thriving natural reef. Corals were transplanted on the AR to accelerate fish colonization and increase attractiveness to divers. The AR was monitored for (1) fish colonization and community composition (2) natural coral recruitment and survivorship of coral transplanted on the AR (3) the ability of the AR to change diver's behavio. Fish colonized quickly to the ש and surpassed in numbers the nearby natural coral outcrops within 360 days of deployment. The main factor that controlled fish composition was time and it appeared that the fish composition developed in a stepwise rather than continuous manner, with a defined change attributed to a major fish recruitment event 17 months after deployment, until reaching a semi stable state. Coral transplantation increased fish abundance and richness but did no change the overall fish community composition. Transplanted corals were severely damaged by divers that caused 46.7% of the damage to corals in the first year after transplantation, by dislodgement. Natural death was high, especially after transplantation, but in similar scale as known in other transplantation experiments. Natural coral recruitment was constant and high (16.25±3.5 SD recruits $m^2yr^{-1}$). Overall, divers did not show any change in behavior over time to AR development or coral transplantation. A minor change (a drop from 20-40% of time in reserve to 10% after AR deployment) was found in the category of divers spending short amount of time of their dive in the nature reserve that were drawn out of the reserve. No effect was attributed to coral transplantation.

The amount of money divers are willing to pay to maintain a range of conservation levels in AR settings was valuated. A survey was delivered to divers on the beaches of Eilat during a holyday vacation. The interviewees were presented with pictures of an AR with different amounts of fish and corals that were manipulated using an image processing program. The interviewees were asked to note the amount of money they are willing to pay for conserving four levels of biodiversity (no biota, low amount of organisms, medium and high) and in seven different scenarios (such as increase in corals only, increase in fish only, increase in both fish and corals, etc). Divers were able to detect the levels of conservation but only partially differentiate between the different scenarios. They were able to detect higher levels of biodiversity and ranked the fish-only scenario as least favorite.

This research investigated the links between ecological and socio-economical aspects of AR deployment. In the rising trend of inserting ARs it is important to understand the confinements in which ARs need to function, and their requirements according to the desired targets of the deployment. We observed a relationship between fish and corals to the AR structure and the immediate environment. We saw differences in behavior in fish at micro scale, and related them to coral transplantation. We noticed that ARs with coral transplants can potentially increase attractiveness to divers but ultimately the AR structure and location play a more important role in diverting divers from one dive site to another. Divers were documented to severely damage transplanted corals, further reducing the significance of using coral transplants for tourism purposes. It is suggested that advanced techniques should be implemented to increase transplant's survivorship.

נושא העבודה: היבטים אקולוגיים וסוציו-אקונומיים של שוניות מלאכותיות

שם המגיש: עומר פולק

שם המנחה: דר' נדב ששר

**תקציר העבודה:**

שיקום ושימור של שוניות אלמוגים מהווה נושא למחקר תיאורטי ויישומי. כלי ייחודי לשיקום שוניות הוא שימוש בשוניות מלאכותיות. שוניות מלאכותיות מהוות בית גידול חדש ולפעמים כחלופה לבתי גידול קיימים בשוניות טבעיות ההולכות ונעלמות ומספקים בתי גידול לדגים אלמוגים וחסרי חוליות אחרים. אך להשקעה של שונית מלאכותית יש השלכות נוספות. שוניות מלאכותיות מספקות שירותים סוציו-אקונומיים באזורים חופיים ובמיוחד לתעשיית הצלילה. בעבודה זו, בחנתי במקביל את ההיבטים האקולוגיים וסוציו-אקונומיים, הקשורים לשוניות אלמוגים מלאכותיות, כמקשה אחת ואפיינתי דגמים המקשרים בין שני הדיסציפלינות השונות. הרציונאל העומד מאחורי העבודה הוא הצורך להעריך כיצד שונית מלאכותית יכולה להיות ברת קיימא ולשמש אטרקציה (בית גידול) עבור דגים, אלמוגים והאדם (צוללים ומשנרקלים) תוך כדי הסטה של צוללים משונית טבעית סמוכה.

כדי לבחון את הקשר בין מבנה שונית מלאכותית והסביבה בו היא נמצאת, ניטרתי ארבעה שוניות מלאכותיות שהועתקו מאזור חולי הסמוך לשונית טבעית אל אזור חולי הסמוך לכרי עשב ים. אומדן חברת הדגים נעשתה על גבי השוניות המלאכותיות, האזורים החוליים, השונית הטבעית וכרי עשב הים, לפני ואחרי ההעתקה של השוניות המלאכותיות. נמצאה עליה בשכיחות, עושר ומגוון המינים. עושר המינים היה תלוי בשכיחות הדגים. חברת הדגים השתנתה בין שני המיקומים כאשר המיקום החדש הראה יותר מגוון בדגים הליליים. כמו כן נמצא שחברת הדגים על השונית המלאכותית שונה משונית טבעית.

בשל היכולת לשנות את הרכב כיסוי האלמוגים על שונית מלאכותית (שתילת אלמוגים), בחנתי את הקשר בין בהתנהגות דגים למבנה בית גידולם בסקלה קטנה. נערך ניסוי עם זוג אלמוגי שיחן שכיח (*Stylophora pistillata*) ושני דגי אלמוגית שוליים (*Dascyllus marginatus*) החיים בו, שניהם נפוצים מאוד באזור המחקר. האלמוגים, מנותקי המצע, מוקמו באזור חלוקי האבן במעבדה הימית באילת. המרחק בין האלמוגים שונה באופן אקראי ונמדד מספר המעברים בין האלמוגים של אלמוגיות השוליים. חזרה על הניסוי נערכה באותו מקום כאשר הוספו חפצים שונים להגדלת מורכבות הסביבה וכן בכתם חול במרכז שונית טבעית. התוצאות הראו ירידה לוגריתמית במעבר הדגים כאשר המרחק בין האלמוגים גדל. תוצאות דומות נראו גם בין צמדי אלמוגים בשונית הטבעית. בנוסף, מספר המעברים בבתי הגידול המורכבים יותר (השונית והמורכבות המלאכותית) היו רבים יותר אך דעכו מהר יותר ככל שהמרחק בין האלמוגים גדל. באופן כללי, אלמוגית שוליים נעה עד מרחק של 50-60 ס"מ וגיחות למרחקים רחוקים יותר הן נדירות. תצפיות שנערכו במשך חודש שלם על אלמוגיות שוליים שסומנו בתוך אלמוגים מבודדים בשונית הטבעית הראו כי רוב הדגים ( ... ... ..) עברו בין אלמוגים שונים רק ב 1-10% מהפעמים שנבדקו ( ....) והם מבלים את עיקר זמנם באלמוג יחיד.

שונית מלאכותית קטנה (שש יחידות של 2×2×2 מ') מבטון הושקעה באזור הצלילה העמוס ביותר באילת ובקרבתה של שונית טבעית משגשגת. אלמוגים שגודלו במיוחד למטרה זו נשתלו על השונית המלאכותית

במטרה לזרז אכלוס של דגים ושפר את היות השונית מוקד משיכה עבור צוללים. השונית נוטרה עבור (1) אכלוס דגים ובחינת שינויים במבנה חברת הדגים (2) גיוס טבעי של אלמוגים ובחינת שרידות של אלמוגים שנשתלו (3) והיכולת לשנות התנהגות של צוללים ולהסיט צוללים משונית טבעית לשונית מלאכותית. דגים אכלסו את השונית במהירות והשכיחות והעושר שלהם השתווה ואף עלה על שוניות טבעיות סמוכות כעבור ... ימים לאחר הכנסת השונית. נמצא כי הגורם העיקרי המשפיע על מבנה חברת הדגים הוא הזמן ונראה כי חברת הדגים התייצבה לאורך זמן אם כי בצורה הדרגתית ולא רציפה, כנראה עקב גלי גיוס של דגים. שתילת האלמוגים העלתה את שכיחות ועושר מיני הדגים אך לא הייתה משמעותית מספיק לגרום לשינוי במבנה החברה. האלמוגים השתולים נפגעו עקב עקירה על ידי צוללים אשר היו אחראיים ל ..... ( ....) מתמותת האלמוגים. תמותה טבעית הייתה גבוהה, בעיקר לאחר השתילה, אך בקנה מידה המקובל גם במאמצי שתילה אחרים. גיוס אלמוגים טבעי היה קבוע וגבוה ( ..... מתגייסים למ״ר .לשנה). באופן כולל, נראה כי צוללים לא שינוי את אופי הצלילה שלהם בעקבות הכנסת השונית או שתילת האלמוגים. רק בקטגורית הצוללים שבילו זמן קצר בלבד בשמורת האלמוגים (צללו על הגבול של השמורה) נמצא שזמן הצלילה שלהם בתוך השמורה ירד מ- . ... .. מזמן הצלילה ל- 10% לאחר הצבת השונית . לא הובחנה השפעה של שתילת אלמוגים על הצוללים.

הערכה של הנכונות לשלם עבור רמות שימור שונות של דגים ואלמוגים, במתווה של שוניות מלאכותיות, נבחנה אף היא. נערך סקר בקרב צוללים בו הוצגו למרואיינים תמונות של שונית מלאכותית עם כמויות שונות של דגים ואלמוגים שהוספו באופן מלאכותי בתכנת עיבוד תמונות. המרואיינים התבקשו לציין את המחיר שהם היו מוכנים לשלם עבור ארבע רמות שימור שונות (שונית עירומה ללא דגים ואלמוגים, רמה נמוכה של אורגניזמים, בינונית וגבוהה) ובשבעה תרחישים שונים (לדוגמה, עליה בכמות האלמוגים בלבד, בדגים בלבד, עלייה בכמות הדגים והאלמוגים יחד וכיו״ב). צוללים הצליחו להבחין ברמות השימור השונות אך הבדילו בין התרחישים השונים באופן חלקי בלבד. הם העדיפו רמות גבוהות יותר של מגוון מינים ודרגו את תרחיש דגים בלבד בעדיפות הנמוכה ביותר.

מחקר זה בחן את הקשרים בגישות האקולוגיות והסוציו- אקונומיות של שוניות מלאכותיות. בעוד המגמה של הכנסת שוניות מלאכותיות נמשכת, חשוב ביותר להבין את הצרכים של שוניות מלאכותיות בהתאם למטרות ההשקעה של השונית. שילוב בר קיימה של שוניות למטרות שימור ושל שימושן על ידי האדם היא אידיאלית אך יתכנו מצבים בהם ייווצר קונפליקט בין השתיים. הגברת הידע, הבנת הצרכים של כל אחד מהגורמים ושימוש נכון ומושכל של שוניות מלאכותיות עם שתילה של אלמוגים, תאפשר לגשר על הפערים בין הגישות השונות. .

.

**נושא העבודה:** התארגנות עצמית של קליפות ליגנדים מעורבים על ננו-חלקיקי זהב במים

**שם המגיש:** עופר זעירי

**שם המנחה:** איירה ויינשטוק

**תקציר העבודה:**

חלקיקים מטולאים הם ננו-חלקיקים המכוסים בשניים או יותר סוגים של ליגנדים מגנים, ליצירת חלקיקים עם "טלאים" של ליגנדים שונים, וכתוצאה מכך, פני שטח אניזוטרופים. לסידור של פאזות מסוג זה על פניו של הננו-חלקיק יכולות להיות השפעות ייחודיות על התכונות שלו, וחלקיקים מטולאים כבר נמצאים בשימוש בתחומים שונים, הכוללים גבישים פוטונים, הובלת תרופות מדויקת, אלקטרוניקה, והתאספות מוכוונת של ננו-חלקיקים. בעבודה המוצגת חלקיקים מטולאים, מסיסים במים, אשר הוכנו על ידי עירבוב בין ליגנדים של צבר התחמוצת (**1**) $\alpha\text{-}AlW_{11}O_{39}^{9-}$ ואלקנתיאולים שונים על ננו-חלקיקים של זהב, נחקרים ומשמשים ללימוד ההתאספות העצמית של אלקנתיאולים על ננו-חלקיקי זהב, לייצור ושליטה בהתאספויות של ננו-חלקיקים, ולתכנון הגיוני של סוגים חדשים של חלקיקים מטולאים.

ראשית נחקרה ההתאספות העצמית של אלקנתיאולים על ננו-חלקיקי זהב מיוצבים אלקטרוסטטית במים, כאשר **1** מהווה אניון מגן מאבחן. השימוש ב **1** מאפשר להשתמש מיקרוסקפיה אלקטרונית חודרת קריוגנית (קריו-טם), מכיוון שהוא נראה בתמונות עקב צפיפות האלקטרונית הגבוה שלו (11 אטומי W, Z=73). שיכבה של **1** על חלקיקי זהב בגודל 14 נ"מ, הוסרה על ידי הוספה של האלקנתיאול $HS(CH_2)_{10}CO_2^-$ (**11-MUA**) במהלך התהליך, לא נצפו אגרגטים בספקטרוסקופיית אולטרא-סגול, וסידורי הביניים של **1** במעטפת החלקיק נצפתה בעזרת קריו-טם וחשפה נוכחות של שטחים, או "איים", הידרופובים גדלים של האלקנתיאולים בשכבת המגן של **1** סביב החלקיק. איים הידרופובים נצפו גם בשימוש באלקנתיאולים באורכים שונים. ננו-חלקיקי זהב מיוצבים על ידי ציטרט, מייצב אלקטרוסטטי נפוץ לננו-חלקיקי זהב, הוגבו גם כן עם **11-MU**, ולאחר מכן תגובה עם **1** (בעקבותיה צילום בקריו-טם) חשפה גם כן, איים הידרופובים של אלקנתיאולים.

שיטת טיטרציה מבוססת ספקטרוסקופיית אולטרא-סגול-נראה פותחה, על בסיס השינויים בתהודה הפלזמונית של פני השטח החלקיק (SPR) כאשר **1** מוחלף באלקנתיאול, ושימשה לאנליזה כמותית של חילוף הליגנדים. שימוש בשיטה הזו חשף ש ה 330 ± 30 מולקולות של **1** אשר נמצאות סביב כל חלקיק במקור, מוחלפות על ידי 2800 ± 30 מולקולות של **11-MU**. בדיקות קינטיות נערכו בעזרת ספקטרוסקופיית אולטרא-סגול-נראה עבור היווצרות שכבת המגן של **11-MU** חשפו פאזה איטית, ואחריה התאספות עצמאית מהירה. שימוש במודל ג'ונסון, מהל, אברהמי וקולמוגורוב (JMAK) נתן קבוע אברהמי של 2.9, המעיד על נוקלאיציה מתמשכת, וגידול דו מימדי של איים. נמצא כי לנוקלאציה תלות מסדר ראשון ב-[**11-MU**] , וקבוע $k_{nucleation} = 6.1 \pm 0.4 \times 10^2\ M^{-1}\ s^{-1}$. במהלך הנוקלאציה, ליגנדי **11-MU** המגיעים לחלקיק מסירים בצורה לא הפיכה את **1** מפני השטח של חלקיק הזהב דרך מנגנון אסוציאטיבי, ו- 19 ± 8 גרעינים, כל אחד מורכב מ 8 אלקנתיאולים, בערך, מופיעים על פני השטח של החלקיק לפני שגדילה מהירה הופכת לשולטת קינטית. לגדילת האיים תלות מסדר ראשון ב [**11-MU**] גם כן, עם קבוע קצב של $2.3 \pm 0.2 \times 10^4\ M^{-1}\ s^{-1}$, גדול פי בערך 35 מקבוע הקצב של הנוקלואציה. ההסבר להבדל בקבועי הקצב הוא שנוקלאציה דורשת מ **11-MU** להתגבר על המטען השלילי של השכבה הכפולה החשמלית בקירבת החלקיקי זהב, בצירוף למחסום הקינטי להסרה אסוציאטיבית של **1** מפני השטח של החלקיק המיוחס ליציבות שכבת ההגנה של **1**. לאחר שנוצרים גרעינים, לעומת זאת, מולקולות של **1** בגבולות בין האזורים ההידרופובים (אלקנתיאולים) ומיוצבים אלקטרוסטטית (אי-אורגנים) מיוצבות פחות, והמחסום הקינטי להסרתם מוחלש, וכתוצאה מתקבל קבוע קצב גדול יותר לגידול האיים.

בשלב הבא, הסרה של **1** על ידי אלקנתיאול נחקרה בעזרת שכבות מגן של **1** על ננו-חלקיקי זהב קטנים טטרהדרלים ואוקטהדרלים. החלקיקים הפוליהדרלים סונטזו בעזרת **1** כמייצב ו $NaBH_4$ כמחזר. וידוא כי **1** לא נפגע במהלך הסינטזה נעשה בעזרת ספקטרוסקופיית אינפרא אדום, ווולטומטריה ציקלית. חלקיקי הזהב נבחנו בעזרת מיקרוסקופ אלקטרוני חודר ברזולוציה גבוהה, ונמצאו להיות גבישים בודדים, והצורות שלהם נחקרו בעזרת מיקרוסקופ אלקטרוני חודר. הטכניקה הזו אישרה את צורות החלקיקים הטטראהדרלים ואוקטאהדרלים על ידי הטיית הדוגמא לקבלת תמונות של החלקיקים בזוויות שונות. בעזרת שיטת הטיטרציה הספקטרוסקופית שפותחה במחקר הקודם, ריכוז האלקנתיאול $HS(CH_2)_2CO_2^-$ (**3-MP**) הנדרש להסרה מוחלטת של **1** מהחלקיקים נמצא, ושברים של הריכוז הזה הוספו לחלקיקים המוגנים על ידי **1**. חלקיקים בהם בוצעה הסרה של כ- 20% מ **1** -על ידי **3-MP** צולמו בקריו-טם, וחשפו ש **1** הוסר בצורה סלקטיבית מפינות וקצוות חדים של החלקיקים. ההסרה הסלקטיבית מוסברת קינטית ותרמודינמית. קינטית, הגודל הקטן והזויות החדות

בהם פאות נפגשות בקצוות ופינות (שגודלם קרוב לשל **1**) יוצרים פגמים בשכבת המגן של **1** ומנמיכים את המחסום הקינטי להקשרות אסוציאטיבית במקומות אלו. תרמודינמית, העקמומיות הגדולה בקצוות ופינות ממזערת את הדחייה בין דיפולי הזהב-גופרית והקבוצות הקרבוקסיליות של האלקנתיאולים הקשורים לחלקיק, בנוסף למיקסום החופש המבני האנטרופי שלהם. בנוסף, העקמומיות הגבוהה מקטינה את אנרגיית הדחייה בגבולות בין התחומים ההידרופובים והאי-אורגנים.

לאחר צבירת ניסיון בעבודה עם שכבת מגן מעורבת מליגנדים של **1** ואלקנתיאולים, בוצע ניסיון לתכנן באופן רציונלי סוג חדש של חלקיק מטולא. אלקנתיאול קטיוני, $HS(CH_2)_{11}N(CH_3)_3^+$ (**HSR$^+$**) הוסף לננו-חלקיקי זהב מוגנים על ידי **1**, בשני גדלים. עבור שני הגדלים, חלקיקי 14 ו-4 נ״מ מוגנים בשכבה של **1**, הסרה מלאה של **1** על ידי **HSR$^+$** הובילה להיווצרות של המבנה המבוקש: חלקיק מטולא אשר מורכב מהילה של צברים אניונים של פוליאוקסומטאלאטים (פו״מ), מקיפים קליפה כדורית של אלקנתיולאטים קטיונים אשר קשורים ישירות לפני חלקיק הזהב. מבנה ליבה-קליפה משלושה רכיבים מסוג זה מעולם לא ניצפה. למרבה העניין, עבור חילוף ליגנדים חלקי נצפו שתי התנהגויות תלויות גודל מובדלות בברור. עבור חלקיקים מוגנים על ידי **1** בגודל 14 נ״מ, חילוף חלקי מוביל להווצרות טלאים מרובים. עבור חלקיקים קטנים יותר, של 4 נ״מ, חילוף ליגנידים חלקי מוביל להווצרות של חלקיקי ג׳אנוס, חלקיקים עם שני תחומים מופרדים לגמרי, אחד לכל סוג ליגנד. חלקיקי הג׳אנוס האלו, המכילים תחומים מנוגדים טעונים חיובית ושלילית, יוצרים אגרגטים לינארים ארוכים, או שרשראות ננו-חלקיקים. השרשראות מורכבות מאלפים של חלקיקים, מגיעים לאורך של מספר מיקרומטרים, ויציבים מעל לשנה בטמפרטורת חדר. הכח המניע עבור פילמור הננו-חלקיקים הוא אנטרופי, עקב הרווח הגדול באנטרופיה המשויך לשחרור של **1** והקטיונים הנגדיים שלו מהחלקיק אל התמיסה.

לסיום, התארגנות עצמית הידרופובית של ננו-חלקיקי זהב מטולאים נחקרה על ידי הוספה של אלקנתיאול הידרופובי, $CH_3(CH_2)_5SH$ (**6-S**) לחלקיקי זהב בגודל 4 נ״מ, מוגנים על ידי שכבה של **1**. מעקב אחרי הוספת האלקנתיאול בוצע בעזרת ספקטרוסקופיית אולטרא-סגול-נראה, וחשפה כי בעת הוספת **6-S** , **1** מוסר מהחלקיקים וכתוצאה הם עוברים אגרגציה. שילוב של ספקטרוסקופיית אולטרא-סגול-נראה, פיזור אור דינמי וקריו-טם חשפה היווצרות של ננו-חלקיקי סופר-סריג כדוריים, ומסיסים במים. בהתחלה, כאשר הוספת האלקנתיאול מתחילה, החלקיקים יוצרים אגרגטים קטנים, ברדיוס של כ- 10 נ״מ, אשר משמשים כגרעינים עבור ההווצרות של ננו-חלקיקי סופר סריג קולואידים . תמונות קריו-טם של הגרעינים חשפו אריזה צפופה של חלקיקי הזהב האינדיבידואלים. כאשר מוסף עוד אלקנתיאול, הגרעינים מתאחדים ליצירת ננו-חלקיקי סופר-סריג כדוריים. תמונות קריו-טם של קולואידי סופר-סריג שניזוקו חשף כי הננו-חלקיקים שמרכיבים אותם נותרים ארוזים בצורה צפופה כאשר הגרעינים מתאחדים. ננו-חלקיקי הסופר-סריג הכדוריים (קוטר של כ- 160 נ״מ) טוטרו בעזרת **11-MU** כדי למצוא את הכמות של **1** שעדיין נמצא על פני השטח (החיצוניים) של הננו-חלקיקים שמופנים לסביבה המימית. הערכים שנמצאו הראו התאמה טובה לערכים שחושבו תחת ההנחה ש-**1** נמצא רק על פני השטח החיצוניים של הננו-חלקיקי סופר-סריג הכדוריים. בנוסף **HSR$^+$**, הוסף לכדורי הסופר-סריג וקריו-טם חשף ישירות את ההסרה של **1** מפני שטח הכדורים. בעוד ש-**1** נחוץ ליצירת הסופר-סריגים על ידי שליטה והכוונה במיקום הקשירה של **6-S** אל חלקיקי זהב (בודדים או אגרגטים), לאחר שכדוריי הסופר-סריג מגיעים לרדיוס של כ- 70 נ״מ, **1** לא מצליח לייצב את המבנים הגדולים האלו (אשר יכולים לגדול עד לרדיוס של כ- 120 נ״מ), והם עוברים אגרגציה ושוקעים תוך מספר ימים. למרות זאת, ניתן לייצב אותם במים על ידי החלפה של **1** בליגנד הנקשר חזק יותר, כגון **11-MU** (שמכיל קבוצה קרבוקסילית). לאחר שיוצבו על ידי האלקנתיאול המסיס במים, הסופר-סריג יכול לעבור צנטריפוגה ולאחר מכן להתפזר מחדש בתמיסה ללא שינוי נראה בספקטרוסקופיית אולטרא-סגול-נראה או פיזור אור דינמי.

**Thesis subject:** The Self-Assembly of Mixed-Ligand Shells on Gold Nanoparticles in Water

**Name of writer:** Offer Zeiri

**Name of advisor:** Ira Weinstock

**Abstract:**

Patchy particles are nanoparticles (NPs) coated with two or more types of protecting ligands, to give particles with "patches" of different ligands, resulting in an anisotropic surface. Such ordered organizations of phases on the NP surface can have unique effects on their properties, and patchy particles are finding application in many fields, including photonic crystals, targeted drug delivery, electronics, and controlled particle assembly. In this work, water-soluble patchy particles, prepared by mixing ligands of the metal-oxide cluster $\alpha$-$AlW_{11}O_{39}^{9-}$ (**1**) and different alkanethiols on Au NPs, are investigated, and used to study alkanethiol self-assembly on Au NPs, to form and control NP assemblies, and to rationally design new types of patchy particles.

First, alkanethiol self-assembly on electrostatically stabilized Au NPs in water was studied, with **1** as a diagnostic protecting anion. Using **1** allows use of cryogenic transmission electron microscopy (cryo-TEM), as it is readily imaged due to its high electron density (11 W atoms, Z = 73). Monolayers of **1** on 14 nm diameter gold nanoparticles were displaced from the gold surface by mercaptoundecanoate, $HS(CH_2)_{10}CO_2^-$ (**11-MU**). During this process, no aggregation was observed by UV-vis spectroscopy, and intermediate ligand-shell organizations of **1** observed using cryo-TEM images revealed the presence of growing hydrophobic domains, or "islands", of alkanethiolates in the **1** monolayer. Hydrophobic islands were also observed using other similar alkanethiols of different lengths. Au NPs stabilized by citrate, a common electrostatic stabilizing ligand for Au NPs, were also reacted with **11-MU,** after which, reaction with **1** (followed by cryo-TEM imaging) revealed hydrophobic thiolate islands as well.

A UV-vis spectroscopic "titration" method was developed, based on changes in the surface plasmon resonance upon displacement of **1** by thiol, and used to quantify the ligand exchange. Use of this method revealed that the 330 ± 30 molecules of **1** initially present on each gold nanoparticle are eventually replaced by 2800 ± 30 molecules of **11-MU**. UV-vis kinetic data for **11-MU**-monolayer formation revealed a slow phase, followed by rapid self-assembly. The Johnson, Mehl, Avrami and Kolmogorov (JMAK) model was used, giving an Avrami parameter of 2.9, indicating continuous-nucleation and two-dimensional island-growth. Nucleation was found to be first order in [**11-MU**], with $k_{nucleation} = 6.1 \pm 0.4 \times 10^2$ $M^{-1}$ $s^{-1}$. During nucleation, the incoming **11-MU** ligands irreversibly displace **1** from the Au-NP surface *via* an associative mechanism, and 19 ± 8 nuclei, each comprised of ca. 8 alkanethiolates, appear on the gold-nanoparticle surface before rapid growth becomes kinetically dominant. Island-growth is also first order in [**11-MU**], with a rate constant, $k_{growth}$, of $2.3 \pm 0.2 \times 10^4$ $M^{-1}$ $s^{-1}$, ca. 35 times larger than for nucleation. The difference in rate constants is explained by nucleation requiring **11-MU** to overcome the negative charge of the electric double layer near the **1**-protected Au NPs, in combination with a kinetic barrier to associative displacement of **1** from the NP surface attributed to the stability of the **1** monolayer. Once nuclei are formed, however, molecules of **1** at the boundaries between the hydrophobic (alkanethiolate) and the electrostatically stabilized (inorganic) domains are destabilized, lowering the kinetic barrier for the displacement of **1** by thiol, resulting in a higher rate constant for island growth.

Next, alkanethiol displacement of **1** by thiols was studied using monolayers of **1** on small tetrahedral and octahedral Au NPs. The polyhedral Au NPs were synthesized using **1** as stabilizer, and $NaBH_4$ as reducing agent. Confirmation that **1** had not decomposed during synthesis was obtained using FTIR spectroscopy, and cyclic voltammetry. The Au particles were found by high-resolution TEM to be single crystals, and their shapes were studied by TEM. The TEM imaging confirmed

them as tetra- and octahedral by using tilting of the grid to obtain images of the particles at different angles. Using the UV-vis titration method previously developed, the concentration of 3-mercaptopropanoate, $HS(CH_2)_2CO_2^-$ (**3-MP**), necessary for complete displacement of **1** from the particles was determined, and fractions of that concentration were added to the polyhedral **1**-protected particles. Particles with ca. 20% displacement of **1** by **3-MP** were imaged by cryo-TEM, which revealed that **1** had been regioselectively displaced from the acute corners and edges of the particles. Regioselectivity of **1** displacement was explained both kinetically and thermodynamically. Kinetically, the small size and hence acute angles at which facets meet at the corner and edge regions (nearly the same size as **1**) create defects in the **1** monolayer, lowering the kinetic barrier for associative binding there. Thermodynamically, the higher curvature at the corners and edges minimizes the repulsion between the Au-S dipoles and between the carboxylate headgroups of the bound mercaptopropanoate ligands, as well as maximizes their configurational entropy. In addition, the high curvature lowers the unfavorable energy of the interfaces between the hydrophobic and inorganic domains.

After obtaining some experience with mixed ligand shells of **1** and alkanethiol, it was attempted to rationally design a new type of patchy particle. A cationic alkanethiol, $HS(CH_2)_{11}N(CH_3)_3^+$ (**HSR$^+$**) was added to **1**-protected Au NPs of two sizes. For both 14 and 4 nm **1** protected particles, full displacement of **1** by **HSR$^+$** lead to the formation of the desired structure: a patchy particle composed of a corona of polyoxometalate (POM) cluster-anions, surrounding a spherical shell of cationic thiolate ligands bound directly to the gold surface. Such a three-component core-shell aggregate was never observed before. Interestingly, for partial ligand exchange two distinct size-regimes were observed. For **1**-protected 14 nm diameter Au NPs, partial exchange gives rise to the formation of numerous patches. For smaller, 4 nm Au NPs, partial ligand exchange leads to the formation of Janus NPs, particles with two, fully separated domains, one for each ligand type. These Janus particles, containing positively and negatively charged opposing domains, in turn form long linear aggregates, or NP chains. The chains are composed of thousands of particles, reaching lengths of several micrometers, and are stable for at least a year at room temperature. The driving force for the NP polymerization is entropic, due to large entropy gains associated with the release of **1** and its counter cations from the nanoparticle ligands shells into bulk solution.

Finally, hydrophobic self-assembly of patchy Au NPs was investigated by adding hydrophobic alkanethiol (hexanethiol, $CH_3(CH_2)_5SH$, **6-S**) to 4 nm Au NPs, protected by monolayers of **1**. Alkanethiol addition was monitored by UV-vis spectroscopy, revealing that as **6-S** is added, **1** is displaced from the particles, which consequently aggregate. A combination of UV-vis spectroscopy, dynamic light scattering (DLS) and cryo-TEM revealed the formation of spherical, water-soluble superlattice nanoparticles. Initially, as addition of alkanethiol begins, the particles form small aggregates, with radii of ca. 10 nm, that act as nuclei for the formation of larger colloidal-superlattice nanoparticles. Cryo-TEM images of the nuclei revealed close packing of the individual Au nanoparticles. As more alkanethiol is added, the nuclei unite to form spherical superlattice nanoparticles. Cryo-TEM images of damaged colloidal superlattice particles revealed that the NPs remain close packed as the nuclei coalesce. The superlattice-nanoparticle spheres (ca. 160 nm in diameter) were titrated with **11-MU** to determine the amount of **1** still located on the outer surfaces of the (outer-most) water-exposed Au nanoparticles. Determined values were found to be in good agreement with those calculated under the assumption of **1** residing only on the outer surfaces of the spherical superlattice nanoparticles. In addition, **HSR$^+$** was added to the superlattice spheres and cryo-TEM directly revealed the displacement of **1** from these sphere surfaces. While **1** is required for the superlattices to form by controlling and directing the placement of **6-S** onto individual (isolated or aggregated) Au NPs, once the superlattice spheres reach a radius of ca. 70 nm, **1** is no longer able to stabilize these large structures (which can grow to a radius of ca. 120 mn), and they aggregate within a few days. However, they are effectively stabilized in water

by replacing **1** by a more strongly binding ligand, such as **11-MU** (that contains carboxylate endgroups). Once stabilized by this water-soluble alkanethiolate, the superlattices can be centrifuged and re-dispersed with no change observed by UV-vis spectroscopy or by DLS.

Name: Azzam Maraee
Title: UML Class Diagrams— Semantics, Correctness and Quality
Advisor: Prof. Mira Balaban

Abstract

Model Driven Engineering (MDE) is a model-centric approach that has gained growing interest in recent years. The aim of MDE is to shift the emphasis in software development from code writing to model building that can be translated and integrated into a final software product. The Unified Modeling Language (UML) is the de facto standard for today's modeling systems; and the Class Diagram is its most central view. As the model becomes the major development artifact, new challenges arise for model correctness and quality insurance.

Class diagrams suffer from correctness and quality problems that current modeling tools are unprepared to deal with. The major problems are *consistency*, which accounts for non-emptiness, *finite satisfiability*, which refers to the capability of a diagram to denote a finite but not empty reality, and *quality* problems that can be caused by various reasons such as *information redundancy* and *incomplete information*. Diagrams are often incorrectly designed because of the interaction of contradicting constraints, the limitations of today's tools, and the modeler's unawareness of modeling problems.

This thesis presents three main interrelated contributions to the quality and correctness challenges of UML class diagrams. The first involves reasoning methods. We present the ***FiniteSat*** algorithm, an efficient detection method for finite satisfiability in UML class diagrams. ***FiniteSat*** is strengthened by a pre-processing propagation-method that improves its performance and by an algorithm that identifies the cause of a finite satisfiability problem.

The second contribution deals with inter-association constraints whose semantics is ambiguous. We analyze their interaction and reach semantic agreement based on constraint observables that minimize meta-model changes. This analysis yields recommendations and guidelines for modelers.

The third contribution takes the human factor into consideration. Since formal methods cannot replace highly qualified modelers, we have developed a catalog of anti-patterns that characterize correctness and quality problems in class diagrams.

Formalization of the anti-patterns involves a template-oriented extension of the class diagram language. The educational role of the catalog is to increase designer awareness of inter-relationships between modeling elements that produce incorrect or low quality models. The catalog role is explained in a series of experiments. The novelty of this research is in the integration between the formal and educational methods in improving model design quality in class diagrams.

נושא העבודה: תרשימי מחלקות של שפת המידול המאוחדת— סמנטיקה, נכונות ואיכות

שם המגיש: עזאם מרעי

שם המנחה: פרופ' מירה בלבן

תקציר העבודה

בשנים האחרונות זכתה גישת "הנדסה מבוססת מודל", Model Driven Engineering (MDE), להתעניינות גוברת. מטרת גישה זו היא להעביר את הדגש בפיתוח תוכנה מכתיבת קוד לבניית מודלים, כאשר מודלים עוברים סדרה של תרגומים עד שמגיעים למוצר תוכנה סופי. שפת המידול המאוחדת, Unified Modeling Language (UML), היא שפה ויזואלית עם מספר סוגים של תרשימים שהתקבלה כסטנדרט למידול מערכות ומרכיב מרכזי בגישת MDE. השימוש במודלים כבסיס לפיתוח הנדסי מעלה אתגרים חדשים שנוגעים לאבטחת נכונות ואיכות.

תרשים מחלקות הוא התרשים המרכזי ב UML. השימוש בהם מעורר בעיות בנוגע לנכונות ואיכות שהכלים של היום אינם מסוגלים להתמודד איתן. הבעיות המרכזיות הן, *בעיית העקביות, consistency problem,* בעיית הספיקות הסופית *finite satisfiability problem,* ובעיית האיכות,*quality problem*. בעיית העקביות מתייחסת ליכולתו של התרשים לתאר עולם לא ריק. בעיית הספיקות הסופית מתייחסת ליכולתו של התרשים לתאר עולם סופי ולא ריק. בעיית האיכות מתייחסת למגוון סיבות כמו *יתירות של מידע* או *מידע חסר*. בעיות אלה קורות לעתים קרובות בגלל אינטראקציה בין אילוצים סותרים, מוגבלותם של כלים וחוסר מודעות של הממדלים.

מחקר זה מציג שלוש תרומות תלויות זו בזו, שנוגעות לאתגרים הקשורים בנכונות ובאיכות של תרשימי מחלקות. התרומה הראשונה כוללת שיטות אימות. אנחנו מציגים את האלגוריתם ***FiniteSat*** שהוא אלגוריתם יעיל המזהה קיום בעיית ספיקות סופית במודל. בהמשך מוצגים שני שיפורים. האחד מחזק את הביצועים של ***FiniteSat*** על ידי ביצוע של עיבוד מוקדם לתרשים המחלקות, והשני מציג שיטות שמאתרות את הגורמים לבעיית הספיקות הסופית בתרשים המחלקות.

התרומה השנייה נוגעת בסמנטיקה העמומה של אילוצים בין קשרים (inter-association constraints). אנחנו מנתחים את האינטראקציות שאילוצים כאלה מעורבים בהן ומציגים סמנטיקה אחידה שדורשת שינוי מינימאלי ב- meta-model לפי התכונות הנצפות (observables) של האילוצים. בעקבות ניתוח זה אנחנו מציגים המלצות והנחיות לממדל.

התרומה השלישית מתחשבת בגורם האנושי כחלק מהפתרון לבעיה. אנחנו מציגים קטלוג שמאגד *תבניות נגד*, *anti-patterns*, המאפיינות בעיות נכונות ואיכות בתרשים המחלקות. הניסוח הפורמלי של תבניות אלה היא דרך הרחבה של תרשים המחלקות ב- UML. מטרת הקטלוג היא להגביר את המודעות של ממדלים לבעיות של תרשימי מחלקות הנובעות מאינטראקציה בין אלמנטים ואילוצים במודלים. היעילות הפדגוגית של הקטלוג נבדקה בסדרה של ניסויים. החדשנות במחקר זה היא בשילוב שיטות פורמאליות יחד עם שיטות הוראה לפתרון בעיות נכונות ואיכות בתרשימי מחלקות.

**נושא העבודה:** המערכת הגבישית של אקרידין

**שם המגיש**: עינת שור

**שם המנחה**: פרופ' יואל ברנשטיין

# תקציר


תזה זו עוסקת בעיקרה בזיהוי, אפיון והשוואה של הצורות גבישיות של acridine.

מחקר זה כולל שלושה חלקים. הראשון כולל חקירת השכיחות של מערכות פולימורפיות המכילות מבנים גבישיים פולריים ולא פולריים זה לצד זה, תוך כדי חיפוש אחר מגמות מיוחדות בקבוצה זו העשויות לחשוף את הנטייה ליצירת גבישים פולריים. החלק השני מורכב מחקירת המערכת הגבישית של acridine. מערכת זו נבחרה לחקירה מפורטת יותר בשל עושר הצורות הגבישיות שלה וקיומם של גבישים סנטרוסימטריים ולא סנטרוסימטריים זה לצד זה. חלקה השלישי של התזה כולל מחקר של סדרה רציפה של גבישים מעורבים (mixed crystals) של acridine ו phenazine.

במאגר הנתונים של ה CCDC , CSD 5.29 ( נובמבר 2007) נמצאו 384 מערכות אורגניות לא יוניות המכילות לפחות צורה גבישית לא סנטרוסימטרית אחת. לא נמצא דמיון בין המולקולות המשתייכות לקבוצה זו. נתגלה כי אחוז גבוה של הגבישים הלא סנטרוסימטריים אינו קוטבי, זאת בשל פסיאודו סימטריה המתאפשרת הודות לקיומה של יותר ממולקולה אחת ביחידה האסימטרית,(Z'>1). ניתוח סטטיסטי של המבנים השייכים לחבורות פולריות לא כירליות בהשוואה לקבוצות מבנים אחרות ב CSD גרסה 5.34 (נובמבר 2012 +עדכון 1 ), גילה כי אכן אחוז המבנים הפולריים לא כירליים בעלי Z'>1 גבוה יותר מאשר בכל הקבוצות האחרות שנבדקו. בדיקה של שכיחות Z'>1 ,בקטגוריות שונות, במסד נתונים המכיל מערכות פולימורפיות בלבד גילה כי אחוז המבנים עם Z'>1 בקרב הפולימורפים גבוה ב 4 עד 8 % יותר מאשר בכל הקטגוריות המקבילות שנבדקו במאגר הנתונים הכולל.

המערכת הפולימורפית של אקרידין כללה בראשיתו של מחקר זה, שלוש צורות גבישיות שהתגבשו בחבורות סנטרוסימטריות ושלוש צורות שהתגבשו בחבורות לא סנטרוסימטריות.. במחקר זה התקבלו צורות I, II, III, IV ו-VII ונקבעו תנאי גיבושם והתנהגותם התרמית, כמוכן נקבע המבנה הגבישי של acridine hydrate שופר המבנה של צורה II. ונמצאה צורה חדשה שנקראה בשם Form IX. מפת האנרגיה הגבישית ( crystal energy landscape) של acridine חושבה כאשר הקונפורמציה האידיאלית במצב גזי שימשה כקלט. התוצאות עבור המבנים בעלי Z'=1 נותחו באופן מלא. לאחר מינימיזציה והסרת הכפילויות התקבלו 749

מבנים גבישיים ייחודיים בטווח אנרגיה של 5-10 $kJ\ mol^{-1}$ מהמינימום הגלובלי. בחלקה התחתון של מפת האנרגיה הגבישית המחושבת נמצאו שני מבנים כמעט שווים באנרגיה. זמן לא רב לאחר ביצוע החישובים, אחד ממבנים אלו, שלימים נקרא צורה IX, נמצא ואופיין באופן ניסיוני. הגבישים שהתקבלו לא היו באיכות טובה מספיק למדידה בקרני X של גביש יחיד ולכן המבנה נקבע מדיפרקציית אבקות. תנאי הגיבוש וההתנהגות התרמית של צורה IX נקבעו.

ניתוח והשוואה של כל הצורות הגבישיות בוצע באמצעות משטחי הירשפלד . כמוכן הוגדרו המאפיינים היחודיים של כל צורה וצורה. על פי חישובי אנרגית הסריג, סדר היציבות היחסית של הפולימורפים הוא: III, IX, II, VII, VI ו IV. סדר זה זהה לסדר הצפיפויות המחושבות ולסדר נקודות ההתכה של הפולימורפים. כמוכן נמצאה קורלציה בין רצף זה לאחוז קשרי חד···ח בצורות השונות.

המערכת הפולימורפית של acridine נחקרה לא רק כאוסף גבישים בעלי מכנה משותף אלא גם כקבוצה. נמצאו הבדלים משמעותיים באינטראקציות הבינמולקולריות בין קבוצת הפולימורפים הניסיוניים לבין שלושים המבנים המחושבים הנמוכים ביותר באנרגיה (שנלקחו ממפת האנרגיה הגבישית המחושבת). בהשוואת האינטראקציות הבינמולקולריות של אותם שתי צורות גבישיות מחושבות הנמוכות ביותר באנרגיה, נמצא כי האינטראקציות הבינמולקולריות עבור הצורה שנמצאה בפועל ( צורה IX) אופיינית לקבוצת הפולימורפים הניסיוניים, לא כך עבור המבנה השני.

ניסיון לכוון את הנוקלאציה של גבישי acridine ידי זריעת תמיסות acridine ב phenazine הביאה לגילויה של סדרה מתמשכת של גבישים מעורבים ( continuous series of solid solutions), סדרה זו מאמצת את המבנה הגבישי של β phenazine. נמצא קשר בין יחסם של שני הרכיבים בתמיסת המוצא לבין יחסם בגבישים שהתקבלו מאותה תמיסה. דיפרקציות האבקות של גבישים בעלי כמות שונה של אקרידין ופאנזין נמצאו דומות זו לזו למרות השוני בתא היחידה בין דוגמה לדוגמה. השינויים באינטראקציות הבינמולקולריות של הגבישים השונים נותחו ע"י שימוש ב Hirshfeld surface fingerprints.

.המערכת הבינארית של acridine phenazine איננה מתנהגת בהתאם לקביעותיו של Kitaigorodsky, אין איזומורפיות של חומרי הבסיס וכן acridine, המולקולה הגדולה יותר מחליפה את phenazine, המולקולה הקטנה יותר. הרחבה של תא היחידה, המצאות חללים במבנה של β phenazine ודמיון בפוטנציאל האלקטרוסטטי של שתי המולקולות הוצעו כגורמים המאפשרים את קיומה של המערכת.

**Topic work:** The Crystal Chemistry of Acridine

**Author name:** Einat Schur

**Advisor name**: Prof. Joel Bernstein.

# Abstract

This thesis deals mainly with the identification, characterization and comparison of the crystal forms of acridine.

The thesis is divided into three sections. The first consists of an investigation of the frequency of the polymorphic systems that contain both polar and nonpolar crystal structures, with a search for special trends in this group that might reveal the tendency to form polar crystals. The second part consists of an investigation of the acridine system. The acridine crystal system was chosen as a subject for a more detailed investigation due to its rich polymorphic system, containing centrosymmetric and noncentrosymmetric polymorphs. The third part of the thesis contains a study of a continuous series of mixed crystals of acridine and phenazine.

384 non-ionic organic polymorphic systems containing at least one noncentrosymmetric crystal form were found in the CSD version 5.29 (Nov 2007), No essential resemblance was found among the molecules belonging to this group. A high percentage of the noncentrosymmetric crystals are not chemically polar due to pseudo symmetry enabled by Z'>1. Statistical analysis of polar non-chiral structures in comparison to other groups of structures from CSD version 5.34 (Nov 2012) + 1 updates, revealed that indeed the percentage of polar non-chiral structures with Z'>1 is higher than in all other groups tested. An examination of Z'>1 percentage in a database containing only polymorphic systems revealed that the percentage of structures with Z'>1 among polymorphs is 4 to 8 % higher than in all the equivalent categories checked in the whole data base.

In this research, crystals forms I, II, III, IV, VII of acridine and a new form named Form IX were obtained, the crystallization conditions and thermal behavior were determined. Crystal structures of Forms I (hydrate), IV and IX have been determined

and an improved refinement of the structure of Form II has been obtained. Structural analysis and comparison of all the forms was carried out using Hirshfeld surfaces. The crystal energy landscape of acridine was investigated. The optimized conformation of acridine was used in CrystalPredictor to generate the crystal energy landscape. The results from the search with Z'=1 have been fully analyzed, after minimization and removal of duplicates, 749 unique crystal structures 5-10 kJ $mol^{-1}$ above the global minimum were found. In the bottom of the calculated energy landscape two nearly equal energy structures were found. Not long after performing the calculations, one of these, designated as form IX, was obtained and characterized experimentally. According to lattice energy calculations, the relative stability of the polymorphs is III, IX, II, VII, VI and IV. This agrees with the calculated crystal densities as well as the observed melting points. The π···π interaction percentage in the different polymorphs can be correlated to the stability order.

The acridine polymorphic system was investigated not only as discrete crystals but also as a group. The intermolecular interactions of acridine polymorphs were compared to those of the thirty lowest energy calculated structures obtained in the energy landscape. Significant differences were found between the two groups.

An attempt to direct the nucleation of acridine crystals by seeding acridine solution with phenazine resulted in a continuous series of solid solutions, in which acridine is soluble in phenazine. A correlation was found between the solutions ratio of the two components in the crystallization solutions to their ratio in the single crystals. Powder X-ray diffractions of various acridine phenazine mixed crystals (APH) resemble each other although they differ in their unit cell parameters. APH do not obey the guidelines of Kitaigorodsky for mixed crystals: None of the structures of phenazine and acridine are isomorphus; even so they form a continuous series of solid solutions, and the "nominally larger" molecule, acridine, replaces the smaller one, phenazine. The expansion of the unit cell, the existence of voids in β-phenazine and the similarities of their potential electrostatic maps are suggested as enabling the existence of acridine phenazine mixed crystals.

**Characterization of the Biofilm of the Polyethylene Degrader**

***Rhodococcus ruber* C208.**

**Submitted by: Irit Gilan**

**Supervised by: Prof. Alex Sivan**

# Abstract

Polyethylene (PE) is the most abundant synthetic polymer and appears to be one of the most inert plastic polymers. This promotes the continuous increase in polyethylene waste worldwide, imposing grave environmental hazards to marine and terrestrial life. Recycling of plastic waste handles only a small percentage of the problem, giving rise to the need for safe, appropriate ways to dispose of the plastic waste, thus bringing forth the concept of biodegradation.

Several studies in our laboratory have shown that unique bacteria are capable of growing on polyethylene as a sole carbon source resulting in its degradation. Highest degradation rate was obtained with *Rhodococcus ruber* C208.The major goal of the present study was to characterize the formation of biofilms associated with the degradation of PE by strain C208, which enable the microorganism to be in close contact with its substrate. Characterization of the biofilm and revealing its composition may shed some light on its mode of action and facilitate its use in biodegradation processes.

We believe that biofilm-mediated bioremediation or biodegradation presents a more proficient process than the alternative planktonic-mediated process, due to better stress endurance, higher cell density, ability to maintain higher concentrations of extracellular enzymes and maintenance of more optimal growth conditions (pH, nutrients concentrations, redox potential, etc.) in the vicinity of the cells.

Until recently, polysaccharides were considered the major component of the biofilm matrix; however, recent findings have demonstrated that extracellular proteins and DNA contribute much to biofilm stability and regulation.

Bacterial biofilms comprise bacterial cells embedded in self-secreted extracellular polymeric substances (EPS) whose main components are polysaccharides, proteins and nucleic acids. The composition and quantity of the EPS vary depending on the type of microorganisms, age of the biofilms, substrates upon which they attach and the

different environmental conditions under which the biofilms exist. Revealing the roles of the various components will enable further insight into biofilm development and, therefore, the EPS structure-function relationship.

One focus of the current study was on the influence of nucleases on biofilm formation via degradation of their corresponding substrates within the biofilm of C208. The application of either RNase or DNase to cultures of C208 resulted in decreased biofilm formation but had no significant effect on established, mature biofilm, as obtained by crystal violet staining. The structural role of extracellular DNA was more evident when the addition of DNA to cultures resulted in a massive enhancement of biofilm formation, an effect that was also more pronounced for forming rather than for mature biofilm. This finding indicates that eDNA is especially important in the early stages of C208 biofilm formation. RAPD-PCR analysis revealed different band patterns from intra-cellular DNA, extra-cellular DNA (supernatant) and biofilm fractions, indicating that perhaps only certain DNA molecules are utilized as part of the biofilm.

We next sought to determine the role of the protein component by applying proteases to the forming biofilm. Here we show how extracellular proteins contribute to the development of the biofilm of *R. ruber* C208. Several proteases were utilized to investigate their effects on biofilm formation, development and stability. Proteolysis of C208 biofilm gave conflicting results: Application of Trypsin significantly reduced biofilm formation and the resultant biofilm had a monolayered appearance. In contrast, proteinase K enhanced biofilm formation, resulting in a robust, multi-layered appearance. Our study indicates that C208 biofilm's response to external proteolytic activity differs from what has been previously reported.

The supportive effect of proteinase K on C208 biofilm is a novel finding. Many reports on proteinase K show that the enzyme acted as an efficient biofilm dispersant in systems that are protein dependent, or it evoked no response in polysaccharide dependent systems. It may be hypothesized that in C208 proteinase K degrades the self-secreted extracellular proteases responsible for the detachment process; thereby impairing the dispersal mechanism in a manner similar to agr-deficient *S. aureus* strains. This may explain the observation that the biofilm is more multilayered and less dispersed. Alternatively, the mechanism could involve the positive regulation of proteases that mediate extracellular DNA secretion. The proteases could contribute to

biofilm formation or robust appearance through the regulation of active cellular autolysis and DNA release.

This study further suggests that extracellular proteins play multiple roles in structure and function of the biofilm matrix and are, presumably, involved in detachment processes. Some of these proteins are probably extracellular proteases operating within the matrix.

The last focus of this research was investigation of the environmental cues that promote biofilm formation. These included carbon source and growth media variation, nitrogen source limitation and surface-bacteria interactions. Limited nutrient availability resulted in reduced planktonic biomass whereas the biofilm formation was enhanced, probably stemming from stress conditions of the basal medium culture, as biofilm existence improves survival rates. Polysaccharide production was also intensified under nitrogen source limitation. Generally, a medium containing a high ratio between carbon and the limiting nutrient, often nitrogen, may favor polysaccharide production due to modification of the cellular growth pathway towards EPS production, since there is insufficient nitrogen for protein synthesis.

Morphology of the biofilm was also altered in response to nutrient deprivation. In rich medium the biofilm was less aggregated in three dimensional structures and more spread-out on the surface.
Alteration of the carbon source also influenced the bacterial growth and amount of biofilm formed. Additionally, colony morphology was affected. We hypothesized that these phenomena may be due to the production of different kinds of EPS when biofilm is grown on different carbon sources.
One important factor that was examined for its effect on biofilm formation by C208 was surface hydrophobicity. In our work, we showed that the most hydrophobic surface was the most populated by C208 biofilm. Hydrophobicity reduction treatment of the polystyrene surface diminished biofilm formation of the bacterium. In addition, hydrophobicity assessment of the developing biofilm itself revealed an increase in hydrophobicity with biofilm age.
We observed that, depending on the conditions, different components of the matrix become more or less important for the formation and integrity of the biofilm.

The indication of biofilm dependence in matrix proteins could lead, eventually, to the development of an enzymatic method for the treatment of polyolefin waste.

# איפיון הביופילם של החיידק מפרק הפוליאתילן *Rhodococcus ruber* C208

**מגישה: עירית גילן**
**מנחה: פרופ׳ אלכס סיון**

## תקציר

פוליאתילן (PE) הוא הפולימר הסינטטי הנפוץ ביותר ואחד מהאינרטיים ביותר. עובדות אלה מקדמות את העלייה המתמדת בפסולת פוליאתילן ברחבי העולם, שהגיעה לממוצע של 80-60 מיליון טון / שנה במהלך העשור האחרון, ומהווה מפגע סביבתי חמור לבעלי חיים ימיים ויבשתיים. מחזור של פסולת פלסטיק מהווה פתרון חלקי ביותר ומטפל רק באחוז קטן מהבעיה, ומעלה את הצורך באיתור דרכים הולמות ובטוחות להיפטר מפסולת זו. מכאן עלה הרעיון של ביודגרדציה של פסולת הפלסטיק.

מספר מחקרים במעבדה שלנו הראו כי חיידקים ייחודיים מסוגלים לגדול על פוליאתילן כמקור פחמן יחיד ולגרום לפירוקו. קצב פירוק הטוב ביותר הושג עם החיידק. *Rhodococcus Ruber* C208. המטרה העיקרית של המחקר הנוכחי הוא לאפיין את תופעת היווצרות הביופילם, כחלק מתהליך הפירוק של הפלסטיק על ידי זן C208, והמאפשר למיקרואורגניזמים להיות בקרבה רבה לסובסטראט שלהם. אפיון הביופילם וחשיפת הרכבו עשויים לשפוך מעט אור על אופן פעולתו ולאפשר את ניצולו לתהליכי ביודגרדציה.

אנו מאמינים כי תהליכי פירוק ביולוגי (Biodegradation) ושיקום ביולוגי (Bioremediation) בתיווך ביופילם יעילים יותר מהחלופה של תהליך פלנקטוני, וזאת בשל סיבולת עקה טובה יותר, צפיפות תאים גבוהה, יכולת שימור ריכוז גבוה של אנזימים ושמירה על תנאי גידול אופטימליים יותר (ערך הגבה, ריכוזי נוטריאנטים, פוטנציאל חיזור, וכו ׳) בקרבת התאים. מכיוון שמחקרים רבים הראו כי עקות תזונתיות בחיידקים גורמות לשיפור תכונות ההיצמדות שלהם, בדקנו את הסמנים התזונתיים המעודדים היווצרות ביופילם.

ביופילם חיידקי עשוי תאי חיידקיים הגלומים בחומרים פולימריים מייצור עצמי המופרשים אל מחוץ לתא (EPS). עיקר מרכיביהם אלה סוכרים, חלבונים וחומצות גרעין. ההרכב והכמות של EPS משתנים בהתאם לסוג המיקרואורגניזמים, גיל הביופילם, הסובסטראט שאליו הם נצמדים ולתנאים הסביבתיים השונים שתחתם מתקיים הביופילם. חשיפת תפקידיהם של הרכיבים השונים יאפשר תובנה נוספת להתפתחות הביופילם, ומכאן, לקשר בין מבנה ה- EPS לתפקודם.

מוקד אחד של המחקר הנוכחי היה השפעת נוקלאזות על היווצרות הביופילם של החיידק C208 על ידי עיכול של הסובסטראטים התואמים. הוספת רנ״אז או דנ״אז לתרבויות של C208 הביא להיווצרות ירודה של ביופילם לעומת ביקורת ללא תוספת נוקלאזות, אבל על ביופילם בוגר ומבוסס לא הייתה השפעה משמעותית, כפי שנתקבל על ידי צביעה בקריסטל ויולט. התפקיד המבני של הדנ״א החוץ-תאי התברר עוד יותר, כאשר תוספת של דנ״א לתרבויות הביאה לשיפור מסיבי של היווצרות ביופילם, וגם אפקט זה היה בולט יותר בהיווצרות הביופילם ופחות ניכר בביופילם בוגר. ממצא זה מצביע על כך ש- eDNA חשוב במיוחד בשלבים המוקדמים של היווצרות ביופילם בזן C208. באנליזת RAPD-PCR התקבלה שונות בדפוסי הפסים בין דנ״א תוך תאי, לבין דנ״א חוץ תאי (מהסופרנטנט) ולבין דנ״א ביופילמי, ממצא המצביע כי אולי רק מולקולות דנ״א חוץ-תאיות מסוימות משמשות כחלק מהביופילם.

בהמשך בקשנו לקבוע את תפקידו של מרכיב החלבון החוץ-תאי על ידי יישום פרוטאזות בעת היווצרות הביופילם. בעבודה זו אנו מראים כיצד חלבונים חוץ-תאיים תורמים להתפתחות הביופילם של החיידק *Rhodococcus Ruber* C208. מספר פרוטאזות שימשו לבחינת השפעתם על היווצרות, התפתחות ויציבות הביופילם. בפרוטאוליזה של הביופילם התקבלו תוצאות סותרות: יישום של טריפסין צימצם באופן משמעותי את היווצרות הביופילם וכן את מידת תלת המימד שלו והתקבל מופע חד-שכבתי. לעומת זאת, יישום של פרוטאינאז K הוביל להיווצרות מוגברת או לאי-הנתקות של הביופילם, וכתוצאה מכך למראה מעובה, רב שכבתי. המחקר שלנו מצביע על כך שתגובת הביופילם של C208 לפעילות פרוטאוליטית חיצונית שונה ממה שדווח בעבר.

אפקט התמיכה של פרוטאינאז K בביופילם של C208 הוא ממצא חדש. דיווחים רבים על פעילות אנזים זה מצביעים על פעילותו היעילה בהסרת ביופילמים במערכות ביופילם תלויות-חלבון, או כאינרטי במערכות תלויות-פוליסכריד. השערה אחת יכולה להיות כי בביופילם של C208 הפרוטאינאז K פוגע באופן ספציפי באנזימים עצמיים האחראים לתהליך הניתוק; וכך פוגם במנגנון ההתפשטות של הביופילם. זה יכול להסביר את התצפיות שהביופילם ביישום פרוטאינאז Kנראה רב שכבתי יותר ופחות פרוש. לחלופין, המנגנון יכול להיות מעורב ברגולציה של פרוטאזות המתווכות את הפרשת הדנ״א החוץ-תאי. פרוטאזות אלה יכולות לתרום להיווצרות מוגברת של הביופילם או למופע רב שכבתי באמצעות הרגולציה של אוטוליזיס ושחרור אקטיבי מוגבר של דנ״א.

מחקר זה מצביע על כך שחלבונים חוץ-תאיים משמשים בתפקידים רבים במבנה ותפקוד של מטריצת הביופילם והם מעורבים, ככל הנראה, גם בתהליכי הנתקות הביופילם באמצעות מנגנוני חישת מניין. חלק מהחלבונים האלה הם כנראה אנזימים פרוטאוליטים חוץ-תאיים הפועלים בתוך המטריצה.

המוקד האחרון של מחקר זה היה בחינת התנאים הסביבתיים המעודדים היווצרות ביופילם. אלה כללו מגוון מקורות פחמן ומצעי גידול, הגבלת מקור חנקן ואינטראקציות משטח-חיידק. זמינות נוטריאנטים מוגבלת גרמה להפחתת הביומסה הפלנקטונית ואילו היווצרות הביופילם הוגברה, כנראה כתוצאה מתנאי עקה של התרבות במצע הגידול המינימלי, כיוון שקיום בביופילם משפר סיכויי הישרדות. ייצור הפוליסכריד החוץ-תאי גם התעצם תחת מגבלת מקור חנקן. באופן כללי, מצע גידול המכיל יחס גבוה בין פחמן ונוטריאנט מגביל, לעתים קרובות חנקן, עשוי להעדיף ייצור פוליסכריד עקב שינוי מסלול הגידול התאי לכיוון ייצור EPS, שכן אין חנקן מספיק לסינתזה של חלבונים.

מורפולוגית הביופילם גם הושפעה כתגובה לחסך תזונתי. במדיום עשיר הביופילם היה פחות באגרגטים תלת מימדיים ויותר פרוש על פני השטח.

שינוי מקור הפחמן השפיע גם הוא על גידול החיידקים ועל כמות הביופילם שנוצר. עקומות גדילה על מגוון מקורות פחמן הצביעו כי גלוקוז ומניטול מהווים מקורות פחמן מועדפים על C208, בעוד ההתפתחות האינטנסיבית ביותר של הביופילם היתה בסוכרוז. בנוסף, מורפולוגית מושבת-החיידקים בסוכרוז הייתה מקומטת ומקובצת יותר מאשר בסוכרים אחרים. החוקרים שערו כי תופעות אלה יכולות לנבוע עקב ייצור של סוגי EPS שונים בגידול הביופילם על מקורות פחמן שונים. הרמה הגבוהה של פוליסכריד שמופרשת בגידול על סוכרוז, אך לא על שילוב של גלוקוז ופרוקטוז, עשויה להעיד על ייצור של Levan (פולי-פרוקטוז) שהוא פוליסכריד תעשייתי חשוב. היחס בין סוכרים וחלבונים ב-EPS משתנה, בהתאם לגורמים תזונתיים, אבל ריכוז הפוליסכרידים תמיד היה גבוה פי כמה מזה של החלבונים. יחס זה הוא תכונה רווחת בקרב ביופילמים חיידקיים.

גורם חשוב נוסף שנבדקה השפעתו על היווצרות ביופילם על ידי C208 היתה מידת ההידרופוביות של פני השטח של הסובסטראט. בשנים האחרונות מספר מחקרים מצאו כי מיקרואורגניזמים נצמדים במהירות רבה יותר למשטחים הידרופוביים מאשר למשטחים הידרופיליים. דרך להגברת מידת הידרופוביות פני התא באמצעות הצטברות של חומצות שומן על פני התא, למשל, דווחה בספרות. בעבודתנו, הודגם כי המשטח ההידרופובי ביותר היה המאוכלס ביותר בביופילם של זן C208. טיפול להפחתת הידרופוביות פני השטח של הפוליסטירן (המבוצע כדי לשפר הצמדות של תרביות תאים), הביא לצימצום בהיווצרות הביופילם החיידקי. בנוסף, הערכת מידת ההידרופוביות של הביופילם המתפתח הצביעה על עליה עם התבגרות הביופילם. תופעה קשורת-משטח נוספת הייתה שביופילם שנוצר על פוליאתילן הכיל רמת פוליסכריד גבוהה יותר ותכולת חלבון נמוכה יותר מאשר על פוליסטירן. זה מדגיש את השפעת תכונות הסובסטראט על התנהגות הביופילם והרכבו.

הבחנו כי, בהתאם לתנאים, רכיבים שונים של המטריקס הופכים לחשובים יותר או פחות להווצרות ויציבות הביופילם. בנוסף, השונות בין המטריצות החוץ-תאיות של זנים ומינים שונים מהווה אתגר לאיתור תכונות משותפות. מחקרים עתידיים יתמקדו באפיון סוגים שונים של מולקולות המשתתפות בהיווצרות המטריצה כגון סוכרים, DNA, חלבונים וליפידים.

נושא העבודה: חקר הקשר בין פיזור מרחבי של מחלות לב, דרכי נשימה ומחלות נוירולוגיות וגורמים מטאורולוגים, זהום אוויר וגורמים סוציו-אקונומיים בנגב
שם המגישה: עליזה דרורי
שם המנחים: פרופסור דן בלומברג, פרופסור מיכאל פריגר, ד"ר שחר לבנת.

## תקציר


המחקר עוסק בניתוח התפלגות מרחבית של מחלות בבאר שבע ובבדיקה וניתוח השפעות קצרות טווח של משתנים מטאורולוגיים, זיהום אוויר תחבורתי ורמה סוציו אקונומית על התחלואה של מחלות דרכי נשימה, קרדיו וסקולריות ומחלות נוירולוגיות בבאר שבע ובנגב. במחקר נעשה ניתוח של התפלגות מרחבית של מחלות דרכי נשימה, מחלות לב איסכמי ומחלות נוירולוגיות ונותח הקשר בין משתנים גיאוגרפיים פיזיים ומשתנים סוציו אקונומיים ובין מחלות אלו בעיר באר שבע הממוקמת בדרום ישראל בחלק הצפוני של הנגב. המדד למידת התחלואה במחקר הוא שיעור ההגעה למיון והאשפוז היומי של חולים במרכז הרפואי סורוקה שבבאר שבע.

בעיית השפעה של זיהום אוויר ומשתנים מטאורולוגיים על בריאות בני אדם היא אחת הבעיות הקשות שמטרידות את העולם האנושי. כבר ב-430 לפני הספירה אמר היפוקראטס בכתביו "*Air, Sea and Places* " שתנאים סביבתיים הם הסיבה להיווצרות מחלות. מחקרים רבים נעשו בעשורים האחרונים על הקשר בין חשיפה לגורמי סביבה על תחלואה באוכלוסיות שונות ובמקומות שונים בעולם בגלל הדאגה ליכולת העמידה של האוכלוסייה בפני גורמים אלו (Best et al. 2000; Schwartz 1994).

המחקר הנוכחי נעשה בגישה אינטר-דיסציפלינארית ומשלב כלים גיאוגרפיים מרחביים (GIS), כלים אפידמולוגים סטטיסטיים, כלים מטאורולוגיים, כלים למידול זהום אוויר, כלים סוציו אקונומיים ואחרים. במחקר זה נעשה ניתוח של התפלגות מרחבית של מחלות דרכי נשימה, מחלות קרדיו וסקולריות ומחלות נוירולוגיות לפי שיעור הגעת חולים למיון ואשפוז, הוקם מאגר מידע תחבורתי למידול זהום האוויר התחבורתי ונעשה ניתוח של השפעות קצרות טווח של זיהום אוויר, משתנים מטאורולוגיים ורמה סוציו אקונומיים על מחלות אלו בעיר בא השבע.

המטרה העיקרית של המחקר היא לנתח את הקשר בין המשתנים הגיאוגרפיים פיזיים (משתנים מטאורולוגיים וזהום אוויר מכבישים) ורמה סוציו אקונומית ובין מחלות דרכי נשימה, קרדיו וסקולריות ונוירולוגיות בשימוש במתודולוגיה מתקדמת להערכת חשיפה לזיהום אוויר מתחבורה ושיטות גיאוגרפיות וסטטיסטיות מתקדמות.
שיטות המחקר הן: שיטות ניתוח של מערכות מידע גיאוגרפיות (GIS) לניתוח פיזור מרחבי של מקום המגורים של אוכלוסיית המחקר, לניתוח פזור מרחבי של התחלואה על פי מדד יומי ועונתי. מחקר זה נעשה בעזרת תוכנת ARCVIEW. מודלים לחישוב פיזור זהום אוויר: מודל גיאוסיאני המבוסס על עומסי תחבורה בכבישים ראשיים ועל פליטות מזהמים מרכבים, נתונים מטאורולוגיים ונתוני תכסית ונעשה בתוכנת ( AERMOD by Lakes,Canada)
שיטות סטטיסטיות: ANOVA, Post Hoc, Kruskal Valis לניתוח הקשרים בין משתנים מטאורולוגים ובין שיעורי אשפוז עונתיים,ובין רמות סוציו אקונומיות ושיעורי אשפוז עונתיים.

שיטות סטטיסטיות של רגרסיה ליניארית (Generalized Linear Models – GLM) המבוססות על טכניקות של סדרות עיתיות לניתוח הקשרים בין משתני הסביבה והתחלואה. ניתוחי רגרסיות בוצעו על 50 אזורים סטטיסטיים של העיר לכל קבוצת מחלה (דרכי נשימה וקרדיו וסקולריות ) בנוסף בוצעו 150 רגרסיות נוספות לכל קבוצת מחלות על תוצאות Lag של יום אחד, יומיים ושלושה. נתוני המחקר כוללים נתוני תחלואה של אוכלוסיית החולים היומית המגיעים למיון ומתאשפזים בבית חולים סורוקה מבאר שבע ומכלל הנגב בשנים 2003-2007, נתונים מטאורולוגיים מהתחנה המטאורולוגית של אוניברסיטת בן גוריון ושל המשרד לאיכות הסביבה מתחנת הניטור בבאר שבע. נתוני זהום אוויר מתחנה הניטור של המשרד לאיכות הסביבה בבאר שבע, ונתונים מחושבים ממודל זיהום האוויר התחבורתי שפותח במסגרת מחקר זה, נתונים סוציו אקונומיים של אוכלוסיית באר שבע מהלשכה המרכזית לסטטיסטיקה ונתוני מיפוי של העיר באר שבע מהלשכה המרכזית לסטטיסטיקה ומעיריית באר שבע.

תוצאות המחקר הראו <u>: זהום אוויר ממכוניות</u> 1. ל$NO_X$ ממקור תחבורתי יש אסוציאציה מובהקת עם שעור תחלואה יומי של מחלות דרכי נשימה ומחלות לב איסכמיות בבאר שבע בשנים 2003-2007 2. באזורים מרוחקים מהכביש הראשי לא נמצאה אסוציאציה מובהקת בין $NO_X$ ממקור תחבורתי ובין שעור אשפוז יומי של מחלות אלו. 3. רמת זיהום האוויר של בבאר שבע גבוהה מהתקן ה שעתי הארצי. ($NO_X$ מקסימום שעתי (300-800 $\mu g/m^3$)
<u>משתנים מטאורולוגיים</u> 1. למשתני ממוצע טמפרטורה יומית יש אסוציאציה מובהקת עם שיעור תחלואה יומי של מחלות דרכי נשימה דלקתיות בקבוצת גיל 0-14, אסוציאציה שלילית מובהקת עם מחלות דרכי נשימה דלקתיות בקבוצת גיל 65 +, כרוניות בקבוצת גיל 65 + ומחלות לב איסכמיות בקבוצת גיל 65 +. למשתני ממוצע לחות יומית יש אסוציאציה מובהקת עם שיעור תחלואה יומי של מחלות דרכי נשימה דלקתיות לקבוצת גיל 0-14 ולמחלות לב איסכמיות לקבוצת גיל 65 +, ואסוציאציה שלילית מובהקת עם שיעור תחלואה של מחלות דרכי נשימה כרוניות לקבוצת גיל 65 +. 2. יש הבדל מובהק בשיעור אשפוזים יומי של מחלות דרכי נשימה ולב לפי עונות השנה בבאר שבע. 3. שעור האשפוז הגבוה ביותר הוא בעונת החורף בשנים 2003-2007. 4. למחלות נוירולוגיות אין הבדל עונתי מובהק בשיעור אשפוז יומי 5. קיימת אסוציאציה חיובית בין רמה סוציו אקונומית ושיעור אשפוז עונתי של מחלות דרכי נשימה ולב בבאר שבע. שעור האשפוז היומי גבוה יותר ברמה סוציו אקונומית <u>נמוכה</u> במחלות דרכי נשימה ובמחלות לב איסכמיות ברמה סוציו אקונומית בינונית בבאר שבע.
מסקנות המחקר מעידות : א. על המצאות קשרי אסוציאציה מובהקים בין משתנים מטאורולוגיים, משתני זיהום אוויר ומשתנים סוציו אקונומיים ושיעור תחלואה יומית של מחלות דרכי נשימה ולב בבאר שבע ובנגב, בהתאמה להשערות הראשוניות של המחקר. על תופעות מחזוריות באסוציאציות של שנה, חצי שנה, עונה ושבוע. ב. על המצאות קשרי אסוציאציה שונים בין משתנים המטאורולוגיים ומחלות דרכי נשימה ולב לפי קבוצות גיל ועם תת קבוצות מחלות :דרכי נשימה זיהומיות וכרוניות. ג. בנוסף פותחה שיטה להערכת חשיפה לזיהום אוויר תחבורתי היכולה לשמש במקומות אחרים שאין בהם תשתית מדידה של נתוני זהום אוויר.

Research subject: Study of association between spatial dispersion of ischemic heart, respiratory and neurological diseases, and meteorological, air pollution and socio-economic factors in Israel Negev desert

Name: Alisa Drory
Advisors: Prof, Dan G. Blumberg , Prof, Michael Friger, Dr. Shahar Livnat

## Abstract

The potential effects of ambient and traffic related air pollution and meteorological factors on health are a major public concern and have received much attention over the past decade. Epidemiological studies in the U.S.A., Europe and elsewhere have shown that even small increases in air pollution are associated with increased morbidity and mortality. This study investigates the association between the spatial variation of respiratory, cardiovascular, and neurological diseases and meteorological, traffic related air pollution, and socio-economic factors in the semi-arid city of Beer-Sheva, which is located at the northern tip of the Negev dessert in Israel.

Health data were obtained from daily emergency room (ER) and hospitalization records of respiratory, cardiovascular and neurological diseases during 2003-2007 at Soroka University Medical Center.

Meteorological data were obtained from the meteorological station of Ben-Gurion University of the Negev.

Ambient air pollution data were obtained from the monitoring station of Israel's Ministry of Environment in Beer-Sheva.

Patients' addresses were geo-coded and disease spatial variation maps were created using GIS techniques. Traffic related air pollution within the city was estimated from traffic density data from the main roads of the city of Beer-Sheva by applying AERMOD technology.

For analyzing the association between the daily hospitalization rates of respiratory, cardiovascular and neurological diseases with meteorological, traffic related air pollution factors and socio-economic factors the following methodologies were applied: 1. Geographical Information Systems (GIS) to analyze and describe the spatial variation of the daily emergency room admission and hospitalization rates for respiratory, cardiovascular and neurological diseases; 2. Dispersion-exposure modeling based on traffic intensity calculation was developed and applied by using AERMOD software to estimate the spatial exposure of traffic related nitrogen oxide ($NO_X$) air pollutant; 3. Generalized linear models (GLM) and special time series techniques were used to analyze the association of environmental and demographic factors with health outcomes,

ANOVA, Post Hoc, and Kruskal Vallis test for analysis of the association of meteorological, air pollution and socio-economic factors with seasonal health outcomes.

The results of the study are: Air pollution factors: 1) Daily traffic $NO_X$ is significantly associated with daily emergency room (ER) admissions and hospitalization rates of respiratory and ischemic heart diseases; no significant associations in areas distant from main roads. 2) Maximum daily traffic related $NO_X$ concentration in Beer-Sheva is higher than the European guidelines. 3) Seasonal spatial dispersion of traffic related $NO_X$: during the winter, plume direction has a northwesterly direction, during the spring it has a north direction, and during summer and fall it has an east or southeasterly direction. Meteorological factors: 4) Mean daily temperature is significantly associated with daily hospitalization rates of infectious respiratory diseases for age group 0-14, and significantly negatively associated with daily hospitalization rates of infectious and noninfectious respiratory diseases and ischemic heart diseases for age group 65+. 5) Mean daily relative humidity is significantly associated with daily hospitalization rates of infectious respiratory diseases for age group 0-14 and with ischemic heart diseases for age group 65+ and is significantly negatively associated with daily hospitalization rate of ischemic heart diseases for people age 65+ for residents of the Negev. 6) Significantly different ER admission and hospitalization rates by seasons for respiratory and ischemic heart diseases for Beer-Sheva residents; 7) Highest daily hospitalization rates in the winter for respiratory and ischemic heart diseases in Beer-Sheva for years 2003-2007. Socio-economic factors: 8) Socio-economic status is significantly associated with daily hospitalization rates of respiratory and ischemic heart diseases in Beer-Sheva. The highest hospitalization rates were found in the lowest socio-economic status for respiratory diseases and in the medium socio-economic status for ischemic heart diseases.

In conclusion, the results of the study shed new light on the impact of air pollution on health and offer valuable insights that can be used by public health policy planners and decision makers.

A modified advanced methodology of traffic related air pollution exposure estimation within cities was used and proved its effectiveness and its generalization.

Key words: Geography, Epidemiology, Morbidity, Ischemic Heart diseases, Respiratory diseases, Neurological diseases, Temperature, Traffic related air pollution, Socio-economy status, Spatial-temporal analysis, Geographical Information Systems, Dispersion models, Generalized linear models.

Thema: The State of Kitsch: Kitsch in Contemporay Israeli Art as Presented
In works by Roee Rosen, Zoya Cherkassky and Nir Hod

By: Aliza Hirschauge

Supervising by: Professor Haim Finkelstein

**Abstract**

Once described as opposites, current definitions of Kitsch and avant-garde show basic similarities between the two terms. These similarities are usually found in the centrality of mass culture and its strong influence on communication in the era of late capitalism. While presented in late 19th century as contradictory and even more so in the first half of the 20th century, the post-modern discourse enabled the bringing together of these seemingly disparaged ends.

The research presented hereby focuses on the uses and roles of Kitsch in current Israeli art. Since the 1980's works by various Israeli artists incorporate features that could be described as Kitsch. This use indicates the relevancy of Kitsch to Israel as a multi-cultural entity. The widespread use of Kitsch in current Israeli art stems from its subversive qualities in an age where cultural, political and social perspectives lack a defining center. This research will show Kitsch to be a creational force that is both universal and local and will describe the ways it is used by some Israeli artists as a vessel for both national critic and a psychological self-reckoning.

The research will examine in detail the body of works of three artists – Roee Rosen, Zoya Cherkasky and Nir Hod – and show them to share at least some of the defining attributes of Kitsch. These three self-conscious artists work and create in light of current trends in world art. Like other Israeli artists their works explore the various manifestations of the Zionist idea and the loss of the Zionist meta-narrative.

The research will focus on three basic themes shared by the works these three artists:

- Pornography as a source for inspiration in an era where Trauma, The Degraded and The Despised reflect society as a whole
- Gender and its relevancy to a discourse expanding biological dichotomies into social structures, and socially structured differences between men and women. Rosen, Cherkasky and Hod present an always absent-constantly present sexual and national identity
- The Zionist meta-narrative and its rejection. The presentation of the Zionist ethos as defined in canonical Israeli art varies among these three artists but all of them explore the boundaries of national identities and the identity of

boundaries while moving away from canonical representation in order to present the Israeli reality in a more complex and accurate way.

The body of works of each of these artists should not be viewed as unambiguously within the definitions of Kitsch as it is currently defined. Psychoanalytic discourse and Lacan's and Kristeva's interpretations of the unconscious influence the intricate works of Rosen and Cherkasky and show through in the narcissistic qualities of Hod's works. The research will discuss this dichotomy presenting the corpuses of work as both presentations of social facts and material reality and of a psychological reality.

The use of Kitsch as it is described in post-modern and neo-avant-garde thought as a vehicle for criticism is relevant to Rosen, Cherkasky and Hod. It is also relevant to a larger cadre in current Israeli art. The introduction of features of Kitsch once described in derogatory terms enables current Israeli artists, Rosen, Cherkasky and Hod included, to create in their works new and innovative frames of thougt and conceptualization.

# נושא העבודה: מעמדו של הקיטש באמנות הישראלית העכשווית והופעתו בעבודתם של רועי רוזן, זויה צ'רקסקי וניר הוד

המגישה: עליזה הירשאוגה
המנחה: פרופ' חיים פינקלשטיין

**תקציר**

מעמדו של הקיטש באמנות העכשווית בעולם ובישראל בפרט, הוא הנושא של העבודה הנוכחית. על מנת להכיר נושא זה נבדקו עבודותיהם של שלושה יוצרים ישראלים: רועי רוזן, זויה צ׳רקסקי וניר הוד כמקרה בוחן, לבדיקת חדירתם ונוכחותם של אלמנטיים קיטשיים לאמנות הישראלית.

המחקר מעלה את השאלה אודות טבעו החדש של הקיטש העכשווי. בעבודה עולה הסוגיה אודות ההבחנה בין יצירות אמנות עכשוויות שקיימים בהן מאפיינים קיטשיים, ליצירות פוסט-מודרניות אחרות. בזכות המעקב אחר הקיטש ואחר יצירות פוסט-מודרניות, מתגלה הקרבה שבין המאפיינים הקיטשיים כפי שהוגדרו בעבר על ידי קלמנט גרינברג וההולכים בעקבותיו, למאפיינים של האמנות הפוסט-מודרנית. למרות הקרבה הזו, יש לראות באמנות הקיטשית העכשווית תופעה נבדלת ומובחנת בתוך האמנות הפוסט-מודרנית. בעידן התרבות הפוסט-מודרנית, ההגדרות הנוקשות והמדויקות של האמנות המודרנית, מתמוססות, וההבחנה בין אמנות גבוהה ונמוכה אינה אפשרית יותר. האמנות הקיטשית העכשווית, קשורה ונובעת מתרבות ההמונים והשפעתה הניכרת של התקשורת בעידן הקפיטליזם המאוחר בדומה לתהליכים תרבותיים אוונגרדים ופוסט-מודרנים הנובעים ממנו. בעוד שבשלהי המאה ה-19 ועוד יותר מכך במחצית הראשונה של המאה ה-20 נתפסו הקיטש והאוונגרד כמושגים הופכיים שאין ביניהם מכנה משותף, האפשרות ליצירת מכנה משותף בין השניים,נובעת מהשיח הפוסט מודרני.

המחקר הנוכחי עוסק בשימוש ובתפקיד של הקיטש באמנות הישראלית העכשווית. בחלק מן היצירות של אמנים ישראלים מאז שנות ה-80 של המאה שעברה ועד היום משולבים מאפיינים קיטשיים שקיומם מצביע על הרלוונטיות של הקיטש במדינה רב תרבותית כישראל שבה הזהות הישראלית נתונה במחלוקת תמידית. התפשטותו של הקיטש באמנות הישראלית העכשווית נובעת מרצונם של היוצרים לתאר ולהציג דימויים טראומתיים באופן המאפשר את עיכולם, תוך שמירה על האיכות החתרנית של יצירתם. איכות זו באה לביטוי בביקורת הפוליטית, התרבותית והחברתית הנוכחת בעבודתם, בעידן שבו פרספקטיבות אלו נטולות מרכז. המחקר מצביע על הקיטש כיסוד מכונן וחדשני, אוניברסאלי ומקומי שאומץ על ידי חלק מן היוצרים ככלי של ביקורת עצמית ולאומית.

המחקר עוסק במכלולי היצירות של רועי רוזן, זויה צ׳רקסקי וניר הוד, העונים באופן חלקי על ההגדרות של הקיטש. שלושת האמנים מודעים למגמות העכשוויות באמנות ופועלים לאורן. בדומה לאמנים ישראלים אחרים גם השלושה מתייחסים ביצירתם לתמה הציונית ולאובדן סיפור העל הציוני.

המחקר מציג שלושה היבטים הבאים לביטוי ביצירתם של שלושת היוצרים:

**הפורנוגראפיה** כסוגה המהווה מקור השראה בעידן שבו הטראומה, השפל והבזוי משקפים את פני החברה כיום.

**המגדר** והרלוונטיות שלו לדיון המבקש להרחיב את המין הביולוגי להסדרים חברתיים וכינון דיכוטומיה חברתית בין זהויות והתנהגויות של גברים ונשים. שלושת היוצרים מתמודדים באופן מושגי עם זהותם המינית והלאומית ויצירתם מצביעה על קיומה של זהות "נוכחת-נעדרת".
**סיפור-העל הציוני ודחייתו** הצגת האתוס הציוני כפי שנקבע באמנות הישראלית הקנונית שונה בעבודתם של שלושת היוצרים. השלושה בודקים את גבולות הזהות הלאומית ואת זהותם של הגבולות, תוך זניחת התיאור הקנוני לטובת תיאור ההולם את המציאות הישראלית העכשווית.

למרות כל הנאמר, אין לראות ביצירת השלושה יצירה הנכנעת ומוטמעת כליל בקיטש על פי הגדרתו החדשה. ההיבט הפסיכואנליטי ופרשנותם של לאקאן וקריסטבה לתיאוריית הלא-מודע מוצאת ביטוי בהיצגים המורכבים והמסובכים של רועי רוזן ושל זויה צ'רקסקי ונוכחת בנטייתו הנרקיסיסטית של ניר הוד. המחקר מציג את הדיכוטומיה בעבודת השלושה המכילה מחד התייחסות לעובדות החברתיות ולמציאות החומרנית ומאידך משקפת את ההתלבטויות האישיות ואת בעיות הקבלה העצמית כבני אנוש, כיהודים וכישראלים.

הקיטש קיים ונוכח כאלמנט ביקורתי באמנות הישראלית העכשווית בשל הסתירה הפנימית שקיימת בו: עיסוק בנושאים תראומטיים בעיצוב נעים, מתקתק ויפה. הדימויים המוקצנים והוולגרים, ועיצובם האסתטי ומושך העין, מצויים בסתירה פנימית המעצימה את איכותו החתרנית של הקיטש העכשווי. המאפיין הבולט בעבודותיהם של רוזן, צ'רקסקי והוד, הם התכנים המורבידיים שמשולבים בהם אובייקטים ילדותיים ואלמנטים גראפיים אסתטיים, נעימים לעין. באמצעות שילובים כאלה הם מבקרים את החברה הישראלית כיום, מחפשים את זהותם המגדרית, היהודית והישראלית, ומעצבים גישות אמנותיות פחות מסורתיות ביחס לאמנות המודרנית. יש לראות ביסודות הקיטש שהוגדרו בעבר באופן שלילי, יסודות חדשניים, המנוצלים היטב ביצירתם של השלושה, ולראות בטבעו העכשווי של הקיטש ובשימוש בו, תפיסה מקורית, חדשנית מובחנת ונבדלת בתוך האמנות הפוסט-מודרנית.

**השפעת חומרים פעילי שטח על קרקעות מושקות מים אפורים:**

**מאזן המסה וההשלכות על הכימיה ותכונותיה ההידראוליות של הקרקע**

**מאת**

**עלית וייל-שפרן**

**המנחים:**

**פרופ' עמית גרוס**

**פרופ' אילון אדר**

**פרופ' זאב רונן**

## תקציר

בישראל ומדינות רבות אחרות בעולם, המחסור במים שפירים ועלייה במודעות הסביבתית הובילו להגברת השימוש במשאבי מים חלופיים כגון מים אפורים. מים אפורים (דלוחין) הינם כלל הביוב הביתי למעט שפכי השרותים (צואין). מקור מים אלה בשטיפה, רחצה וכביסה והם מרכיבים כ-60% מהשפכים הביתיים. שימוש לא מושכל במשאב מים זה עלול לגרום לזיהום סביבתי ואף להפצת מחלות. כיוון שמקור המים האפורים הוא בעיקרו שטיפה, ריכוז החומרים הפעילי שטח (חפש"ים) הנפוצים במרבית חומרי הניקוי גבוה בהשוואה לשפכים ביתיים מלאים.

מטרתו המרכזית של מחקר זה, היתה לחקור את תפקידם של החומרים פעילי השטח שמקורם בשימוש במים אפורים להשקייה, על התכונות הכימיות-פיסיקליות של שלושה סוגי קרקעות: חול, חמרה ולס. תוך התמקדות במטרות הבאות: א) אפיון מים אפורים;ב) הערכת שארתיות החפש"ים בקרקעות מושקות במים אפורים; ג) הבנת ההשפעה של החפש"ים על הכימיה של הקרקע ותכונותיה ההידראוליות (כלומר, חידור ועליה קפילארית); ד) הרכבת מודל מאזן-מסה אשר יאפשר חיזוי של גורל החפש"ים בקרקעות אשר הושקו לאורך זמן רב במים אפורים; ה) ביצוע מקרה בוחן בשדה, על מנת להעריך את ההשפעות הסביבתיות של השקיה במים אפורים גולמים ומטופלים בגינות תוך התרכזות בחפש"ים.

ניטור ארוך טווח של מספר רב של מקורות מים אפורים וקרקעות מושקות מים אפורים, הראה שריכוז החפש"ים במים אפורים נע בין 0.7 ל 70 מג"ל ובממוצע גבוה יותר מריכוזם בכלל השפכים הביתיים. הצטברות חפש"ים בקרקעות מושקות מים אפורים יכולה להגיע עד 50 מ"ג לק"ג. השפעת החפש"ים על עליה קפילארית בלס וחול נבחנה בשני מערכי ניסוי, תוך שימוש בטווח הריכוזים אשר נמצא בקרקעות מושקות מים אפורים. נמצא כי העלייה הקפילארית של תמיסת סבון כביסה בריכוז חפשי"ם בין 0 מג"ל ל 1000 מג"ל

בחול הייתה דומה לזאת של מים שפירים. בקרקע לס, נצפתה ירידה בעלייה הקפילארית של אותה תמיסה. למרות זאת, ברגע שחפש״ים נספחו על חלקיקי הקרקע, נצפתה ירידה משמעותית בעליה הקפילארית, על פני טווח הריכוזים שנצפה בקרקעות מושקות מים אפורים. ההשפעה נראתה יותר בחול מאשר בלס. כמו במקרה של העליה הקפילארית, תבנית זרימה טיפוסית לקרקעות הידרופוביות, נצפתה כאשר קרקע ספוחה בחפש״ים הושקתה במים שפירים . על כן הוצע שהצטברות חפש״ים בקרקעות יכולה ליצור קרקעות דוחות מים (Shafran *et al.*2005; Wiel-Shafran *et al.*2006).

השפעת ההשקיה במים אפורים על תכונות הקרקע נבחנה גם בניסוי עציצים מבוקר ( Travis *et al.* 2010). שתילי חסה נשתלו במכלים של חול,חמרה ולס אשר הושקו במים שפירים ובמים אפורים גולמיים ומטופלים. המים האפורים טופלו במערכת טיהור של אגנים ירוקים מסוחררים אנכית (RVFCW). דוגמאות קרקע נלקחו כל 10 ימים במהלך 40 ימי הניסוי, ונבדקה צמיחת שתילי החסה. המשתנים הכימיים-פיסיקליים והביולוגיים של הקרקעות נבדקו לשם קביעת השפעת הטיפולים השונים.

השקיה במים אפורים גולמיים גרמה להתפתחות משמעותית של הידרופוביות בחול ובחמרה, אשר נקבעה בשיטת water-droplet penetration time (WDPT). לא נצפה שינוי משמעותי ברמת ההידרופוביות של הלס עקב הטיפולים השונים. נמצאה התאמה בין ריכוז החפש״ים בקרקע החולית לרמת ההידרופוביות אשר נוצרה. קרקעות אשר הושקו במים שפירים ובמים אפורים מטופלים לא הראו עליה ברמת ההידרופוביות.

קוליפורמים ממקור צואתי נמצאו בריכוז של < 10יחידות יוצרות מושבות לגרם או לא נמצאו כלל בקרקעות אשר הושקו במים שפירים או במים אפורים מטופלים, לעומת קרקעות מושקות מים אפורים גולמיים בהן נמצא ריכוז גבוה של קוליפורמים צואתיים שנע בממוצע בין $10^1$ ל $10^2$ לגר׳ קרקע. תוצאות אלו מצביעות על כך שהשימוש במים אפורים מטופלים להשקיה יכול להוות מקור מים חליפי ללא פגיעה משמעותית בגדילת הצמחים או בקרקעות ; לעומת זאת השימוש להשקייה במים אפורים גולמיים, יכול לגרום לשינוי תכונות הקרקע אשר יכול להוביל לתנועה והסעה של מזהמים בתווך הלא רווי.

מודל מאזן-מסה פותח על מנת להבין בצורה טובה יותר את גורל החפש״ים שמקורם בשימוש חוזר של מים אפורים בחול, חמרה ולס. ניסויי אצווה קצרי טווח, אשר כללו בין היתר קרקעות מושקות מים אפורים גולמיים מעוקרות, תוכננו לשם קביעת פוטנציאל הספיחה והביודגרדציה של חפש״ים אניונים בכל סוג קרקע. מקדם הספיחה וקבוע הביודגרדציה אשר נגזרו מתוצאות ניסויי האצווה, שימשו לפיתוח מודל מאזן המסה לכל סוג קרקע תחת תנאי מצב יציב (Steady-state).

תחזיות המודל נבחנו בניסוי ארוך-טווח (1.5-4 שנים), בו הושקו הקרקעות בשפכי כביסה אשר הכילו בממוצע 3 ± 20 מג״ל חפש״ים אניונים . תלות גבוהה נמצאה בין סוג הקרקע המושקת לגורל החפש״ים בקרקע . קרקעות חוליות הגיעו למצב יציב (Steady-state ) תוך ימים עד שבועות ותכולת החפש״ים בהן הראתה התאמה קרובה לתחזיות המודל. לעומת זאת, קרקע לס (בעלת תכולת חרסית גבוהה),אשר תהליכי הספיחה בה מורכבים יותר, הגיעה למצב יציב (Steady-state) בסדרי גודל של שנים ותכולת החפש״ים בה הייתה נמוכה בצורה משמעותית מזו של תחזיות המודל. תכונות הקרקע הנבדקת ובעיקר תכולת החרסית שבה, קבעו את מנגנון הספיחה, אשר הינו אחראי לרמת ההידרופוביות הנוצרת בקרקע.

לבסוף, בוצע ניסוי שדה במשק בית באזור השרון, אשר העריך את ההשפעה הסביבתית של השקיה במים אפורים גולמיים ומטופלים. הניסוי כלל ארבע חלקות של קרקע חמרה-חולית שתולות בעצים, כל חלקה ייצגה טיפול אחר כדלהלן: (א) השקיה במים אפורים גולמיים לאחר שיקוע ראשוני; (ב) השקיה במים אפורים מטופלים במערכת אגנים ירוקים מסוחררים אנכית (RVFCW); (ג) השקיה במים שפירים. חלקת הביקורת לא הושקתה כלל. הניסוי התבצע במהלך שנתיים, ובמהלכו מקורות המים השונים נוטרו בצורה שגרתית, ותכונות הקרקע נבחנו בחמישה דיגומי קרקע לאורך הניסוי. למרות ריכוז החפש״ים הנמוך במים האפורים הגולמיים וכתוצאה מכך ההצטברות הנמוכה בקרקע (<3 מ״ג ק״ג), נצפתה התפתחות של קרקע דוחת מים. יחס ספיחת הנתרן (SAR) נקבע לשני משטרי ההשקיה, של מים אפורים גולמיים ומטופלים, אך ערכו היה נמוך מ-0.5 ולכן לא צפוייה השפעה שלילית על תכונות הקרקע . ריכוז קוליפורמים ממקור צואתי הופחת בשני סדרי גודל בממוצע במערכת האגנים הירוקים המסוחררים אנכית (RVFCW) ולא נמצאו קוליפורמים ממקור צואתי בקרקעות המושקות במים אלו. מערכת האגנים הירוקים המסוחררים אנכית נמצאה כמערכת יעילה לטיפול במים אפורים במקום, המפחיתה את ריכוז המזהמים ומצמצמת את הסיכונים הסביבתיים כתוצאה משימוש חוזר במים אפורים להשקיה.

מקרה בוחן זה מצביע על הפוטנציאל הגלום בשימוש במים אפורים העוברים טיפול מתאים, כמקור מים נוסף להשקיית גינות. כמו כן, ניסוי שדה זה מחזק את הטענה ששימוש במים אפורים גולמיים להשקיה יכול להציב סיכונים סביבתיים ובריאותיים, עקב המצאות חפש״ים וקוליפורמים ממקור צואתי, אשר גם בריכוזים נמוכים יחסית, יכולים להיות בעלי השפעה משמעותית על תכונות הקרקע וסיכון בריאות הציבור, בהתאמה.

לסיכום, מים אפורים גולמיים יכולים להכיל ריכוזים גבוהים של חפש״ים, אשר עלולים להצטבר בקרקע . חפש״ים שמקורם במים אפורים יכולים לגרום להיווצרות קרקעות הידרופוביות, כאשר רמת ההידרופוביות תלויה בתכונות הקרקע, בעיקר תכולת החרסית: קרקעות חוליות נמצאו כמושפעות ביותר משינוי קטן בריכוז החפש״ים, בעוד שתכולת חרסית גבוהה גורמת לספיחת חפש״ים מוגברת אבל מפחיתה את פוטנציאל היווצרות הקרקעות ההידרופוביות. הפחתת חפש״ים ושאר מזהמים אפשרית ע״י טיפול ביולוגי של מים אפורים. טיפול יעיל מפחית\מבטל את הסיכונים הסביבתיים והבריאותיים המיוחסים לשימוש חוזר במים אפורים ועל כן נחשב לבטוח.

**מילות מפתח**: מים אפורים; חומרים פעילי-שטח; עליה קפילארית; קרקעות הידרופוביות; מודל מאזן-מסה; ספיחה; ביודגרדציה; מערכת אגנים ירוקים מסוחררים אנכית.

# The Role of Surfactants in Greywater-Irrigated Soils: Chemical Balance and the Effects on Soil Chemistry and Hydraulic Properties

**Submitted by**

**Alit Wiel-Shafran**

**Advisors:**

**Prof. Amit Gross**

**Prof. Eilon Adar**

**Prof. Zeev Ronen**

## Abstract

In Israel and many other regions of the world, scarcity of freshwater resources and increasing environmental awareness are driving the development of various practices for the reuse of greywater (GW) for irrigation. GW includes all non-toilet effluent produced by a household, including the water from bathtubs, showers, sinks, washing machines and dishwashers, constituting about 60% of domestic wastewater. The use of insufficiently treated GW for irrigation, a practice mistakenly considered safe, is becoming increasingly common. GW may contain high concentrations of surfactants, and little information exists on their environmental impact.

The main gole of this research was to study the effects of surfactants originating from reuse of GW for irrigation on the physicochemical properties of three types of soil: sand, loam, and loess. Specifically, the aims were to (a) characterize GW; (b) evaluate

the surfactant residuals in soils following GW irrigation; (c) understand the effects of surfactants on soil chemistry and hydrological properties (i.e. infiltration and capillary rise); (d) construct a mass-balance model for predicting the fate of surfactants in soils following long-term irrigation with GW; (e) perform an experiment in the field as a case study to assess the environmental impact of GW and treated GW reuse for landscape irrigation with a focus on surfactants.

Long-term monitoring of GW and GW-irrigated soils from numerous locations showed that concentrations of anionic surfactants in GW range from 0.7 to 70 mg $L^{-1}$ and generally are higher than concentrations in raw domestic wastewater. Accumulation of surfactants in GW-irrigated soils could reach 50 mg $kg^{-1}$. The effect of surfactants on capillary rise in loess and sand was then tested in two different laboratory setups, using the range of concentrations found in the garden soils. Interestingly, the rise of laundry detergent solutions in sand was similar to that of freshwater, whereas in the loess, capillary rise of the former was somewhat reduced. Yet, once surfactants were absorbed by the soil particles, a significant decrease in capillary rise, over the range of surfactant concentrations found in GW-irrigated soils, was observed. The effect was more noticeable in sand than in loess.

As with the capillary rise, a flow pattern typical of hydrophobic soil was observed when freshwater was imbibed by sand that had been pre-treated with a laundry detergent solution. It was suggested that surfactant accumulation might create water-repellent soils.

A controlled study of the effects of GW irrigation on soil properties was conducted. Containers of sand, loam and loess soils were planted with lettuce and irrigated with freshwater, raw artificial GW and treated artificial GW. GW treatment consiste a recirculating vertical-flow constructed wetland (RVFCW). Soil samples were collected every 10 days for the 40-day duration of the study, and plant growth was measured. Soils were analyzed for physicochemical and biological parameters to determine changes induced by the different treatments.

**Abstract**

Raw artificial GW significantly increased the development of hydrophobicity in the sand and loam soils, as determined by water-droplet penetration time. No significant changes in hydrophobicity were observed for the loess soil under any of the treatments. Observed hydrophobicity in the sand was correlated with surfactant concentrations in the soil. Soils irrigated with freshwater or treated GW did not exhibited hydrophobicity increase. This demonstrated that treated GW can be effectively used for irrigation with no detrimental effects on soil or plant growth; however, raw GW may significantly change soil properties and can impact the movement and transport of contaminants in the vadose zone.

A mass-balance model was developed to better understand the fate of anionic surfactants originating from GW reuse in sand, loam and loess. Short-term batch experiments with sterilized mature soils were designed to determine the adsorption and biodegradation potential of anionic surfactants with each of the soil types. The adsorption coefficient and biodegradation constant derived from the batch experiment were used to produce a mass-balance model for each of the soil types under steady-state conditions.

The model predictions were tested in a long-term irrigation experiment (1.5-4 years) with laundry effluents containing an average of 20 ± 3 mg $L^{-1}$ of anionic surfactants. The fate of the surfactants was found to be highly dependent on the type of irrigated soil. Sandy soils reached a steady state within days to weeks and their content of surfactants closely matched the model prediction. In contrast, loess soil (which has high clay content) in which adsorption processes were more complex, reaching a steady state on the order of years, and surfactant content in the soil was significantly lower than that predicted by the model. Soil properties, and in particular their clay content, determined the surfactants' adsorption mechanism, as the adsorption of anionic surfactants to the soil particles increases with an increase in clay content, and decreases with an increase in sand content, in particular; grain size distribution and the amount and scattering of specific surface sites govern the concentration of adsorbed surfactant.

These soil properties determined the adsorption isotherm patterns which can serve as an indication of the soil's level of hydrophobicity.

Lastly, a field case study assessing the environmental impact of raw GW, and GW treated by RVFCW was performed in a household located in the Sharon region. The experiment consisted of four planted Hamra (sandy loam) plots as follows: (a) irrigation with primary settled raw GW; (b) irrigation with RVFCW-treated GW; (c) irrigation with freshwater. The control plot was not irrigated at all. The experiment was lasted 2 years, during which the different water sources were monitored routinely, and soil properties were examined in five sampling events. Despite the low surfactant concentration in the raw GW, a surfactants accumulation in the soil (up to 3 mg $kg^{-1}$) that enables water repellency development was observed, as in soils containing a fairly low percentage of clay, the creation of a monolayer of surfactants on the soil surface causes the hydrophobic tail of the surfactant molecules to protrude toward the void space possibly resulting in water-repellent soils. Sodium adsorption ratio (SAR) was determined for both raw and treated GW-irrigated regimes, but its values were less than 0.5, and an adverse impact on soil properties is therefore not expected.

The RVFCW was found to be an effective on-site GW-treatment system, reducing most contaminant concentrations and minimizing environmental risks of GW reuse.

This case study substantiated the potential use of GW, providing it is appropriately treated, as an additional water source for landscape irrigation. It further emphasizes that reuse of raw GW for irrigation might pose environmental and public health risks, due to the presence of surfactants and FC, which even at moderate concentrations can have a significant effect on soil properties and possibly compromise public health, respectively.

To summarize, raw GW may contain high concentrations of surfactants; their accumulation in the soil is often observed when raw GW is used for irrigation. These Surfactants might enhance soil hydrophobicity, the degree of which is dependent upon the soil's properties, particularly clay content: sandy soils were found to be most affected by small changes in surfactant concentration whereas high clay content caused

an increase in surfactant adsorption but a decrease in the potential for soil hydrophobicity. The explanation can be embedded in the formation of surfactant hemimicelles through aggregation in soils which contain a fairly high percentage of clay which causes the surfactant's hydrophilic head to protrude toward the void space and therefore a hydrophilic environment is produced, possibly resulting in enhanced hydraulic conductivity. On the other hand, the creation of a monolayer of surfactants on the soil surface in soils containing a fairly low percentage of clay causes the hydrophobic tail of the surfactant molecules to protrude toward the void space, possibly resulting in water-repellent soils.

It is possible to reduce surfactant and other pollutants by biological treatment of the GW. Sufficient treatment minimizes/eliminates environmental and health risks associated with GW reuse and is therefore warranted.

**Keywords**: Greywater; Surfactant; Capillary rise; Water-droplet penetration time; Hydrophobic soil; Mass-balance model; Adsorption; Biodegradation; RVFCW

**Topic:** **Statistical Analyses Based on Gini for Time Series Data**

**Submitted by:** **Amit Shelef**

**Supervisors:** **Prof. Edna Schechtman**

**Prof. Shlomo Yitzhaki**

## Abstract

The most popular measure of variability is the variance, which is used as a measure of dispersion in most of the literature on time series analysis. This research aims to make an original contribution by applying the Gini's Mean Difference (GMD) as an index of variability. To accomplish this aim, the properties of an alternative but parallel GMD approach for time series analysis are developed. The GMD shares many properties with the variance, yet can be more informative for distributions that depart from normality and symmetry. The Gini methodology takes into account both the variate values and the ranks. Furthermore, it relies on first-order moment assumptions only and, hence, is valid for a wide range of distributions.

The importance of the proposed approach is that it enables testing some of the hidden assumptions imposed upon when using existing variance-based time series methods. In this regard, the Gini-based tools proposed in this research enable us to identify and deal with cases where a symmetric correlation measure is not appropriate for modeling the time series data at hand or when conventional assumptions about the underlying distribution are not valid.

This research develops Gini-based equivalents for time series concepts and Gini-based time series methods, applying the GMD as a measure of spread instead of the variance. The key idea is that the relationship between two variables using the GMD can be measured in two directions, which implies a built-in capability to discriminate between looking at the forward and backward directions in time series. The GMD creates two Gini correlations between two variables which are not necessarily symmetric. These Gini correlations are symmetric if the two variables are exchangeable up to a linear transformation. The two Gini autocorrelations (and Gini partial autocorrelations) between each pair of variables, looking forward and backward in time, are not necessarily equal. The difference between them, if there exists one, can be informative and may assist in identifying models with underlying heavy-tailed and non-normal innovations.

The research also suggests that the Gini autocorrelations (and the Gini partial autocorrelations) can be used to construct Gini-based correlograms. The Gini-based correlograms are a visual tool, which assist to identify a model for the data, as is done when using the existing correlogram. Beyond that, the Gini-based correlograms are used to examine departures from the

symmetry assumption. Gini-based estimation procedures for autoregressive and moving average models are also defined. Concentrating on the first-order autoregressive model and applying the semi-parametric Gini regression method facilitates looking at the series twice, once forward and once backwards. The resulting coefficients, which are not necessarily equal, offer additional information regarding the underlying distribution.

The Gini-based time series framework developed in this study is complemented with the development of two statistical tests. The first, a Gini-based time reversibility test, combines the information gained from comparing both bi-directional Gini autocorrelations and Gini partial autocorrelations. The second, a new stationarity test, is based on the Gini regression.

For various experimental model designs, the simulation method is used to illustrate the suggested Gini-based framework and to validate the two statistical tests by comparing their performances to those of other available procedures. In addition, an application to a real data set is presented.

Results of the simulations indicate that for models with normally distributed innovations the two Gini autocorrelations and the two Gini partial autocorrelations are close to one another, while for non-normally distributed innovations they differ. Furthermore, when estimating the coefficient of a first-order autoregressive process, the second Gini regression coefficient (looking forward) seems less accurate and therefore less informative relative to the first Gini regression coefficient (looking backward). In addition, for most design settings, the simulation results for the Gini-based time reversibility test seem to improve the empirical power relative to existing methods, for lags higher than one but not for the first lag. The results for the Gini-based test for stationarity indicate that the first test statistic (looking backward) improves the power for distributions which are relatively less heavy-tailed.

In conclusion, the Gini-based framework suggested in this research for time series analysis is defined under fewer assumptions than most other methods and thus is relatively more robust. It offers built-in capabilities for discriminating forward and backward directions. Furthermore, the framework provides Gini-based statistical tests for time reversibility and stationarity which are fundamental in time series analysis. Finally, it opens the door for further developments as a Gini-based cointegration test.

**Key-words**

Gini mean difference; Gini correlation; Gini regression; time series; autocorrelation; autoregression; stationarity.

**נושא העבודה: ניתוח סטטיסטי של סדרות עתיות המבוסס על מדד הג׳יני**

**שם המגיש: עמית שלף**

**שמות המנחים: פרופ׳ עדנה שכטמן**

**פרופ׳ שלמה יצחקי**

## תקציר

המדד הנפוץ ביותר לפיזור הוא השונות המשמשת ברוב הספרות העוסקת בסדרות עתיות (time series). מטרת מחקר זה היא שימוש במדד הג׳יני (Gini's Mean Difference, GMD) כמדד חליפי לשונות במודלים של סדרות עתיות. לצורך כך, פותחו המאפיינים של גישה אלטרנטיבית אך מקבילה לניתוח סדרות עתיות תוך שימוש ב - GMD. למדד ה - GMD מאפיינים רבים הדומים למאפייני שונות, אך עם זאת הוא עשוי להיות אינפורמטיבי יותר עבור התפלגויות הסוטות מנורמליות וסימטריה. מתודולוגיית הג׳יני לוקחת בחשבון גם את ערכי המשתנים וגם את הדרגות. יתרה מכך, היא מסתמכת על הנחות מומנט מסדר ראשון בלבד ולכן תקפה עבור מגוון רחב של התפלגויות.

חשיבותה של הגישה המוצעת במחקר זה בכך שהיא מאפשרת בדיקה של כמה מההנחות הסמויות עליהן מסתמכות שיטות המבוססות על השונות כמדד לפיזור. בהקשר זה, הכלים מבוססי הג׳יני המוצעים במחקר יאפשרו זיהוי והתמודדות עם מקרים בהם מדד מתאם (correlation) סימטרי אינו מתאים לנתוני הסדרה העתית, או כאשר ההנחות המקובלות בנוגע להתפלגות התצפיות אינן תקפות.

במחקר זה פותחו מונחים מבוססי ג׳יני, המקבילים למונחים ולשיטות הקיימים לניתוח סדרות עתיות, תוך החלפת השונות במדד ה - GMD. הרעיון המרכזי הוא שהשימוש ב - GMD מאפשר למדוד את הקשר בין שני משתנים בשני כיוונים ובצורה זו מתאפשרת יכולת מובנית להבחין בין הסתכלות קדימה ואחורה בזמן. ה - GMD יוצר שני מתאמי-ג׳יני בין שני משתנים ומתאמים אלו לא בהכרח סימטריים. מתאמי-ג׳יני הם סימטריים אם שני המשתנים הם ברי-החלפה (exchangeable), עד כדי טרנספורמציה לינארית. שתי הג׳יני-אוטוקורלציות ושתי הג׳יני אוטוקורלציות-החלקיות (ה - Gini autocorrelations וה - Gini partial autocorrelations) בין כל זוג משתנים, תוך הסתכלות קדימה ואחורה בזמן, הן לא בהכרח שוות. הבדל ביניהן, אם הוא קיים, עשוי להיות אינפורמטיבי ולסייע בזיהוי מודלים עם התפלגות שאריות לא נורמלית או עם זנבות עבים.

המחקר מציע לעשות שימוש ב - Gini autocorrelations (וב - Gini partial autocorrelations) לצורך בניית קורלוגרמות מבוססות ג׳יני (Gini-based correlograms). ה - Gini-based correlograms משמשות ככלי וויזואלי שמסייע בזיהוי מודל לנתונים, כפי שנעשה תוך שימוש בקורלוגרמות הקיימות. מעבר לכך, ה - Gini-based correlograms משמשות כדי לבחון סטייה מהנחת הסימטריה. בנוסף, במחקר הוגדרו שיטות אמידה מבוססות ג׳יני למודל אוטורגרסיוני וממוצע נע (autoregressive and moving average). התמקדות במודל אוטורגרסיוני מסדר ראשון תוך יישום שיטת הרגרסיה של ג׳יני (semi-parametric Gini regression) איפשרה הסתכלות על הסדרה בשני כיוונים בזמן, פעם קדימה ופעם אחורה. כתוצאה מכך, מתקבלים שני מקדמי רגרסיה שהם לא בהכרח שווים ואלו מציעים מידע נוסף בנוגע להתפלגות הנתונים.

מסגרת העבודה המבוססת ג׳יני שפותחה במחקר זה כוללת פיתוח של שני מבחנים סטטיסטיים. הראשון, מבחן מבוסס ג׳יני לרברסיביליות בזמן (time reversibility), המשלב את המידע המתקבל מהשוואת שתי ה -

Gini autocorrelations וה - Gini partial autocorrelations הדו כיווניות. השני, מבחן לבדיקת סטציונריות, המבוסס על רגרסיה של ג׳יני.

במחקר זה נעשה שימוש בסימולציה עבור מגוון מודלים לצורך המחשת יכולות מסגרת העבודה מבוססת הג׳יני שהוצעה ולצורך תיקוף שני מבחנים הסטטיסטיים על ידי השוואת הביצועים שלהם למבחנים אחרים הקיימים בספרות. בנוסף, נותחה סדרת נתוני אמת.

מניתוח תוצאות הסימולציה עולה כי במודלים בהם שאריות המודל מתפלגות נורמלית, שתי ה - Gini-autocorrelations ושתי ה - Gini partial-autocorrelations קרובות אחת לשנייה. לעומת זאת כאשר השאריות אינן מתפלגות נורמלית, הן שונות אחת מהשנייה. יתר על כן, באמידת מקדם המודל האוטוריגרסיוני מסדר ראשון, מקדם ה - Gini regression השני (בהסתכלות קדימה) פחות מדויק ולכן פחות אינפורמטיבי ביחס למקדם ה - Gini regression הראשון (בהסתכלות לאחור). בנוסף, ברוב המודלים שנבדקו, תוצאות הסימולציה למבחן מבוסס הג׳יני לרברסביליות מראות כי המבחן המוצע מגדיל את העוצמה המתקבלת ביחס למבחנים קיימים כשמדובר על בדיקת רברסביליות במרחק (lag) של יותר מתקופת זמן אחת, אך לא כשמדובר במרחק של תקופת זמן אחת (פיגור אחד). תוצאות מבחן הג׳יני לבדיקת סטציונריות מעלות כי מקדם ה - Gini regression הראשון (בהסתכלות לאחור) משפר את עוצמת המבחן עבור שאריות מהתפלגויות שהן בעלות זנב שאיננו עבה (heavy-tail) בצורה קיצונית.

לסיכום, מסגרת העבודה המבוססת ג׳יני המוצעת במחקר זה לניתוח סדרות עתיות מוגדרת תחת הנחות פחותות מאשר רוב השיטות הקיימות ולכן היא יחסית יציבה (robust) יותר. היא מציעה יכולת מובנית להבדיל בין הסתכלות קדימה ואחורה בזמן. מעבר לכך, היא כוללת מבחנים סטטיסטיים לבדיקת רברסביליות בזמן וסטציונריות שהן מונחים בסיסיים בניתוח סדרות עתיות. מסגרת העבודה המוצעת פותחת צוהר לפיתוח מבחנים ושיטות נוספות לניתוח סדרות עתיות כגון בדיקת קואינטגרציה מבוססת ג׳יני.

**<u>מילות מפתח</u>**

מדד הג׳יני (Gini mean difference), מתאם ג׳יני (Gini correlation), רגרסיית ג׳יני (Gini regression), סדרות עתיות (time series), אוטוקורלציה (autocorrelation), אוטורגרסיה (autoregression), סטציונריות (stationarity).

# Towards developing a hazard perception (HP) training program for enhancing child-p destrians' road-crossing abilities.

**Anat Meir.**

**Advisor: Tal Oron-Gilad, PhD**

Child-pedestrians, especially those in the age range of 5-to 9-years, are amongst the most vulnerable road user. These youngsters are highly represented in fatal and severe injury road crashes despite relatively low levels of exposure to traffic. The present study describes a series of five experiments (each described in a different chapter) conducted in aim to explore different aspects of child-pedestrians' hazard perception (HP) abilities and to contribute towards aiming to develop an effective training intervention to enhance their abilities. The experiments progress, both chronologically and in level of complexity, from comparing performance on categorization of traffic-scene still photographs to training child-pedestrians' HP abilities in a designated dynamic Dome projection lab.

The first experiment aimed to address I ild and adult pedestrians' perception o. hazards throug' a tr fic-scene free categorization task. Twenty young-children (6-8 years-old), twenty-two older-children (9-12 years-old) and twenty-one adults (24-28 years-old) were requested to observe 12 traffic-sce ' still photos taken rom a pedestrian's perspective a d to categorize them according to similarities in their hazardousness. With the intention of allowing participants to use their own subjective, unbiased criteria, n explanations were a iven co sidering the possible meanin of the 'sim ities' between traffic-scenes movies. Results have shown that experienced-adult pedestrians tend to be more aware of potential hazards (i.e., obscured field of view from where a hazard might appear) than both younger and older child-pedestrians. Consistent with expectations, child pedestrians categorized the photos on the basis of a single criterion (primarily Traffic density) while experienced-adults established a categorization criterion based on a combination of aspects derived from the traffic environment (Traffic density and Field of view).

The second experiment explored whether a paired-comparison task of the hazardousness-level (i.e., participants were cued to compare photos on the basis of their level of hazardousness) of traffic-scene photos would differentiate between the hazard-perception abilities of participants with differing age and experience levels. The second experiment utilized a refined set of traffic factors: Presence of zebra-crossing, Presence of moving vehicles and Field of view in order to better understand the effect of cuing on pedestrians' ratings of traffic hazardousness. Twenty adults (20-27 years-old) and thirty young-children (nine 7-9-year-olds, eight 9-10-year-olds and thirteen 10-13-year-olds) were presented with 11 pairs of still photographs displaying traffic situations and were instructed to compare between the hazardousness levels of two photographs by moving a bar along a scale. Results revealed a marked trend where experienced-adults tended to rate photographs depicting field of view partially obscured by parked cars as more hazardous than those depicting unrestricted field of view to a higher extent than did 7-9-year-olds. Moreover, they tended to rate photographs depicting vehicles closer to the crossing site as more hazardous to a higher extent than did 7-9-year-olds and 10-13-year-olds. Lastly, experienced-adults tended to rate photographs depicting roundabouts as more hazardous than photographs depicting T-intersection compared to the 7-10-year-olds. The differences between the results of experiments I and II bore a resemblance to Underwood et al.'s (2007) and Hill et al.'s (2000) results, suggesting that the younger children may be highly influenced by cueing. Moreover, results suggest child-pedestrians possess poor understanding of speed.

Aiming to better understand the development of hazard-perception abilities in a dynamic environment, the third experiment examined participants' hazard detection abilities in a Dome projection facility. Forty seven participants- 20 experienced-adult participants (20-27-year-olds) and 25 child-pedestrians (nine 7-9-year-olds, seven 9-10-year-olds and eleven 10-13-year-olds)- w e instructed to observe several typical residential scenarios from a pedestrian's point of vie and to engage in a hazard detection task (i.e., to press a response button each time they detected a hazard). Results revealed that less instanc es of obscures field of view by parked vehicles were reported as hazardous by 7-9-year-olds than by the other participants' groups. These youngsters were also prone to linger more in identifying situations depicting field of view partially obscured by parked vehicles compared to all other age groups. Lastly, reports of obscured field of view by road curvature as hazardous tended to increase with age.

In order to understand the relations between hazard detection and the decision to cross, the fourth experiment investigated child and adult pedestrians' perception of haz ds utilizing a crossing decision tas. Twenty-one adults (20-27 years-old) and twenty-five young-children (eight 7-9-year-olds, five 9-10-year-olds and twelve 10-13-year-olds) were requested to observe traffic-scene scenarios presented as in Experiment III, in a virtual reality dynamic environment rom a pedestrian's perspective. Participants were required to perform a crossing decision task (i.e., to press a response button whenever they assumed it was safe to cross). Results ha e showc that as pedestrians' age and experience-level increased their attentiveness towards potential hazards increases and their ability to anticipate upcoming events while engaging in a road-crossing task was enhanced. Furthermore, both the 9-10-year-olds and the 10-13-year-olds presented less decisive performance compared to both the experienced-adult pedestrians and the 7-9-year-olds.

Lastly, the fifth and last experiment aimed to put the cumulative knowledge gained in the four experiments to a practical use in the form of developing a training program for child-pedestrians. It explored the formation and evaluation of an innovative HP training intervention – the Child-pedestrians Anticipate and Act Hazard Perception Training (CAAHPT), which was based upon exposing participants to an array of traffic hazards from different angles, aiming to enhance their ability to anticipate potential hazards during testing. Twenty four 7-9-year-old child-pedestrians have participated. Trainees underwent a 40 inutes intervention w ere they were instructed to observe typical residential scenarios from a pedestrian's point of view while engaging in a hazard detection task (i.e., to press a response button each time they detected a hazard). At the end of each scenario, participants were to re-watch the scenario, displayed from a higher angle (revealing additional parts that could not be viewed due to the limited field of view condition). Participants were encouraged to note whether there is a difference between the scenarios presented to them from different angles. In the test session, trainees and control group members alike were required to perform a crossing decision task (similar to the one in Experiment IV). Participants' response sensitivity, response time, and verbal descriptions were examined and analyzed. Overall, CAAHPT trainees were found to be more aware of potential hazards relative to the control group.

Overall, understanding child-pedestrians' shortcomings in evaluating traffic situations may contribute to the effort of producing intervention techniques which may increase their attentiveness towards potential hazards and pave the way for reducing their over-involvement in road crashes. Advantages for better understanding of the hazard-perception skill and for the development of efficient training methodologies are discussed.

*Key words:* Hazard Perception, Skill, Child-Pedestrians, Training, Virtual Reality settings

# אל עבר פיתוח הדרכה לשיפור מיומנות תפיסת הסכנות של ילדים כהולכי-רגל

**ענת מאיר**

**מנחה: ד"ר טל אורון-גלעד**

תאונות דרכים המערבות הולכי רגל הינן גורם משמעותי למוות ופציעות בקרב ילדים. קיימות עדויות לכך שילדים צעירים בגילאי 5-9 מעורבים בתאונות באופן משמעותי יותר ממבוגרים למרות שיעורים נמוכים יותר של חשיפה לתנועה. המחקר הנוכחי בנוי כפרקים המתארים סדרה של חמישה ניסויים (כל ניסוי מתואר בפרק נפרד) שנערכו במטרה לבחון אספקטים שונים של מיומנות תפיסת הסכנות בקרב ילדים כהולכי רגל ולעשות שימוש בידע שנרכש לצורך בניית תוכנית הדרכה לשיפור מיומנות זו. הניסויים ממוקמים על רצף התפתחותי המתאר הן ההתקדמות הכרונולוגית של המחקר והן ההתפתחות ברמת המורכבות של הניסויים. המחקר מציג גישה תיאורטית וקונספטואלית שונה מהקיים בתחום ועושה שימוש בכלי מחקר מגוונים כסיווג תמונות ושימוש בסביבה של מציאות וירטואלית.

הניסוי הראשון בחן את יכולת תפיסת הסכנות של הולכי-רגל בקרב ילדים ומבוגרים באמצעות מטלת סיווג תמונות. עשרים בני 6-8, עשרים ושניים בני 9-12 ועשרים ואחד מבוגרים-מנוסים בני 24-28 נתבקשו לצפות ב- 12 תמונות המציגות סצנות תנועה המצולמות מנקודת מבט של הולך הרגל ולקטלג אותן על פי הדימיון במצבי הסכנה שמכילות. לא הוגדר לנבדקים מהו סוג הדימיון בו מדובר וכך נדרש תהליך של סיווג חופשי. נמצא כי נבדקים מבוגרים-מנוסים נטו לזהות יותר סכנות פוטנציאליות (שדה ראייה מוגבל ממנו עלול לצוץ רכב) בהשוואה לשתי קבוצות הילדים. בהתאם לציפיות, ילדים נטו לסווג את התמונות על בסיס קריטריון בודד (צפיפות כלי רכב) ואילו מבוגרים-מנוסים נטו לקטלג על בסיס של שילוב בין קריטריונים (צפיפות כלי רכב ושדה ראייה).

הניסוי השני התעתד לחקור האם ניתן להבחין בין יכולת תפיסת הסכנות של נבדקים בגילאים שונים וברמות ניסיון שונות באמצעות מטלת דירוג של השוואת תמונות על פי רמת הסכנה שהן מציגות. נבחנו סצנות תנועה שונות מאלה שהוצגו בניסוי הראשון אשר כללו שילוב של גורמים: נוכחות מעבר חצייה, נוכחות של כלי רכב נוסעים ושדה ראייה. עשרים נבדקים מבוגרים-מנוסים (בני 20-27) ושלושים ילדים (תשעה בני 7-9, שמונה בני 9-10 ושלושה עשר בני 10-13) צפו באחד עשר זוגות של תמונות המציגות מצבי סכנה שונים והשונות זו מזוגתה במאפיין אחד בודד. הנבדקים נתבקשו להזיז סמן שעמד במרכז המסך אל עבר התמונה המתארת מידה גבוהה יותר של סכנה. נמצאה מגמה של נטיית נבדקים מבוגרים-מנוסים לדרג את רמת הסכנה של תמונות המתארות שדה ראייה המוגבל על ידי מכוניות חונות (בהשוואה לשדה ראייה פתוח) כגבוהה יותר בהשוואה לבני 7-9. בהשוואה לבני 7-9 ולבני 10-13 ייחסו המבוגרים-מנוסים רמת סכנה גבוהה יותר במובהק לתמונות המתארות כלי רכב הקרובים לאיזור החצייה בהשוואה לכלי רכב רחוקים. ההבדל בין תוצאות שני הניסויים הראשונים תומך בתוצאות מחקרים קודמים שהעלו כי לסוג המטלה (סיווג חופשי בהשוואה לדירוג על פי מאפיין ברור) השפעה על יכולות הבנת סכנה של ילדים. התוצאות אף מספקות תמיכה לטענה כי לילדים קושי בתפיסת מהירות.

כדי להבין טוב יותר את התפתחותה של יכולת תפיסת הסכנות בסביבה דינמית ביקש הניסוי השלישי למצוא מהן יכולות איתור הסכנות של נבדקים בסביבת מציאות וירטואלית. ארבעים ושבעה נבדקים- עשרים מבוגרים מנוסים ועשרים וחמישה ילדים (תשעה בני 7-9, שבעה בני 9-10 ואחד עשר בני 10-13) נתבקשו לצפות בתסריטים המציגים הדמייה וירטואלית של סצנות תנועה בסביבה עירונית מנקודת מבט של הולכי רגל ולבצע מטלת איתור סכנות (ללחוץ על כפתור תגובה בכל פעם שהם מזהים סכנה). התוצאות הראו שמספר קטן יותר של אירועים המתארים שדה ראייה החסום על ידי רכבים חונים דווח על ידי בני 7-9 בהשוואה לשאר הקבוצות. נבדקים אלה אף נטו להשתהות יותר טרם זיהוי המצבים הכוללים שדה ראייה החסום על ידי רכבים חונים כמסוכנים בהשוואה לשאר קבוצות הגיל. לבסוף, כמות הדיווחים של מצבים שדה ראייה החסום על ידי עיקול בכביש נטתה לעלות עם הגיל.

הניסוי הרביעי בחן את יכולת תפיסת הסכנות של ילדים ומבוגרים-מנוסים העוסקים במטלת החלטת חצייה כדי לנסות ולהבין מהם היחסים בין איתור סכנות ובין קבלת ההחלטה לחצות את הכביש. עשרים ואחד מבוגרים-מנוסים (בגילאי 20-27) ועשרים וחמישה ילדים (שמונה בני 7-9, חמישה בני 9-10 ושניים עשר בני 10-13) נתבקשו לצפות בתסריטים המציגים הדמייה וירטואלית של סצנות חצייה שהוקרנו בסביבה הדינמית הוירטואלית. הנבדקים נתבקשו ללחוץ על כפתור תגובה בכל פעם שחשו כי ניתן לחצות את הכביש בבטחה ולהסביר את החלטתם האם לחצות או לאו. עם העלייה בגילאים וברמות הניסיון הנבדקים נטו לזהות יותר מצבי סכנה פוטנציאליים. ילדים בגילאי הביניים (9-13) הראו ביצוע פחות החלטי - נטו לחצות פחות ולהשתהות יותר עד קבלת ההחלטה לחצות בהשוואה לילדים הקטנים ביותר ומבוגרים-מנוסים.

לבסוף, הניסוי החמישי והאחרון התעתד לעשות שימוש בידע המצטבר שנרכש במהלך ארבעת הניסויים הראשונים לצורך פיתוח של תוכנית הדרכה חדשנית לתפיסת סכנות עבור ילדים כהולכי-רגל . התוכנית התבססה על חשיפת הנבדקים למגוון רחב של סכנות בסביבות חצייה שונות ומזוויות ראייה שונות במטרה לשפר את יכולת לתפוס סכנות פוטנציאליות במהלך שלב המבחן. עשרים וארבעה ילדים בגילאי 7-9 השתתפו כנבדקים. ההדרכה נמשכה כ- 40 דקות במהלכן נתבקשו הנבדקים לצפות בסצנות תנועה ולבצע מטלת איתור סכנות (בדומה לנדרש

בניסוי השלישי). בסוף כל תסריט, הוצג התסריט מחדש מזווית ראייה גבוהה יותר והנבדקים נדרשו לבצע את המטלה שנית. הנבדקים נדרשו לדון בהבדלים בין נקודות המבט במידה שחשו כי היו. בשלב המבחן נתבקשו הילדים לבצע החלטת חצייה (בדומה לנדרש בניסוי הרביעי). התוצאות הראו כי הנבדקים שעברו הדרכה בתפיסת סכנות נמצאו כטובים יותר בזיהוי סכנות פוטנציאליות בהשוואה לחברי קבוצת הביקורת.

לסיכום, המחקר הנוכחי מציע כי הבנת הכשלים של ילדים בהערכתם מצבי תנועה הינה בעלת פוטנציאל לתרום למאמץ ליצור טכניקות הדרכה שתוכלנה לשפר את יכולתם לזהות מצבי סכנה פוטנציאליים ולהוות שלב ראשוני אפשרי בסלילת הדרך להפחתת תאונות הדרכים. כיוונים אפשריים למחקרי המשך בתחום האימון ויישומים פרקטיים של התוצאות נידונים בהרחבה.

*מילות מפתח*: תפיסת סכנות, מיומנות, ילדים כהולכי-רגל, אימון, מציאות וירטואלית

**Subject :** Asset Pricing: Performance Ratings, Credit Ratings and Time Preferences

**Name :** Offer Moshe shaper

**Advisors:** Professor uri Ben-Zion

Professor Leif Danziger

Dr. Koresh Galil

**Introduction:**

This research examines financial issues related to risk aversion, including whether an individual should invest in mutual funds, the ability of a mutual fund's rating to predict success, the determinants that explain CDS spread and CDS spread changes and ways to measure the subjective discount rates of subjects. The analysis is divided into three chapters.

In the first chapter (Is the Morningstar Rating System Global? Evidence from Israel), we examine the ratings of Israeli mutual funds specializing in the major stock indices during the period from December 2003 to April 2007. We compare the predictive abilities of ratings provided by a local rating agency (S&P-MAALOT) with those of a Morningstar-type rating system and other alternatives. We show that the ratings of the commercial models (Morningstar and S&P-MAALOT) outperform the ratings of conventional measures (Sharpe, Jensen and Mean) and that the differences between the commercial models are not statistically significant, despite the relative simplicity of the Morningstar model.

In the second chapter (CDS spreads and spread change determinants: A firm-specific and market-factor study) we examine the determinants of CDS spreads and spread changes for a broad database of 692 US firms during the period from early 2002 to late 2009. We find that firm-specific variables consistent with structural models substantially explain spread changes. Yet contrary to previous studies, we discover that these variables have limited explanatory power after controlling for common market variables, especially when ratings are observable. We show that market variables still have explanatory power after firm-specific variables are controlled. Further, we show that ratings explain cross-section variation in CDS spreads even after controlling for structural model variables.

In the third chapter (Do time preferences for risky outcomes, riskless outcomes and commodities really differ?), we suggest that part of the implied time-Subjective Discount

Rate (SDR) collected by Willingness To Pay (WTP) is an immediate premium. This immediate premium may be a result of the decision-maker's willingness to receive a risk premium even for an immediate transaction. We offer a detailed analysis (theoretical and experimental) of the gross SDR, which contains the immediate premium, and the net SDR, which does not contain this premium. When comparing the net SDR for an assured monetary outcome to the SDR for a lottery or a commodity, we find that the time preferences are the same. The gross SDR for the assured outcome does not correlate with the SDRs for the lottery or for the commodity.

**נושא העבודה : <u>תמחור נכסים: ביצועי קרנות נאמנות, דירוגי אשראי והעדפות זמן</u>**

**שם המגיש : <u>עפר משה שפיר</u>**

**שם המנחים : <u>פרופסור אורי בן ציון</u>**

**<u>פרופסור לייף דנציגר</u>**

**<u>ד"ר כורש גליל</u>**

**תקציר העבודה :**

אנו חוקרים סוגיות מימוניות הקשורים לשנאת סיכון כגון : האם כדאי להשקיע בקרנות נאמנות, היכולת של דירוגי קרנות נאמנות לחזות הצלחה , גורמים המסבירים את מחירי ה- CDS ודרכים למדידת שיעורי הניכיון של הפרטים. אנו מחלקים את הניתוח לשלושה פרקים.

בפרק הראשון ("האם דירוג מורנינגסטאר גלובלי? עדויות מישראל") אנו חוקרים דירוגים של קרנות נאמנות בישראל אשר מתמחות במדדי מניות לאורך התקופה דצמבר 2003 עד אפריל 2007. אנו משווים את יכולת הניבוי של דירוגים אשר מספקת חברה מקומית (S&P מעלות) עם אלו של חברת מורנינגסטאר ומדדי חיזוי אלנטרנטיבים נוספים. אנו מראים שדירוגים של מודלים מסחריים (כדוגמת מורנינגרסטאר ו- S&P מעלות) מנבאים טוב יותר מאשר דירוגים קלאסים (שארפ, ג'נסן ותוחלת ) וההבדלים בין המודלים המסחריים לא מובהקים סטטיסטית למרות שמודל הדירוג של מורנינגסטאר הוא מודל דירוג פשוט יחסית למעלות.

בפרק השני ("משתנים המסבירים את מחירי ה- CDS ואת השינויים במחירי ה- CDS : מחקר אודות גורמי חברה וגורמי שוק") אנו חוקרים את המשתנים שמסבירים את מחירי ה- CDS ואת השינויים במחירי ה- CDS באמצעות מאגר גדול של 692 חברות מארה "ב במהלך התקופה של תחילת 2002 ועד סוף 2009. אנו מוצאים כי משתנים ברמת החברה עקביים עם מודלים מבניים ביכולת להסבי ר את השינויים במרווחי האשראי . יחד עם זאת, בניגוד למחקרים קודמים אנו מוצאים כי למשתנים אלו יש יכולת הסבר מוגבלת אחרי שמבקרים באמצעות משתני שוק שכיחים, במיוחד כאשר קיימים נתוני דירוג. אנו מראים כי משתני שוק הם בעלי יכולת הסבר גם אחרי שמנטרלים משתני חברה . יתרה מכך, אנו מראים כי לדירוגים יש יכולת הסבר בניתוח רוחבי אפילו כאשר מבקרים עם משתנים של מודלים מבניים.

בפרק השלישי ("האם העדפת זמן עבור נכסים מסוכנים, לא מסוכנים ומוצרים הם באמת שונים?") אנו מציעים כי חלק משיעור הנכיון האישי של הפרטים שנאסף משאלות "מוכן לשלם" (WTP) מכיל פרמיה מיידית . ייתכן כי פרמיה זאת היא תוצאה של רצון מקבל ההחלטות לקבל פרמית סיכון אפילו עבור קבלת תקבול מיידי . אנו מציעים ניתוח מפורט (תיאורטי וניסויי ) של שיעור ניכיון סובייקטיבי ברוטו , אשר מכיל את הפרמיה המיידית , וניתוח של שיעור הניכיון הסובייקטיבי נטו, אשר אינו מכיל את הפרמיה המיידית . כאשר משווים את התוצאות של שיעור ניכיון סובייקטיבי נטו עבור הכנסה וודאית לבין שיעור הניכיון הסובייקטיבי של הגרלה או מוצרים אנו מוצאים שהעדפות הזמן זהות . לעומת זאת, שיעור הניכיון הסובייקטיבי ברוטו עבור הכנסה וודאית אינו מתואם עם שיעור ניכיון סובייקטיבי של הגרלה או מוצרים.

# Adjustment Process to Separation and Divorce

**Erga Kapulnik**

Supervision: Prof. Yonathan Anson and Prof. Vered Slonim-Nevo.

.

## Abstract

What are the characteristics of the adjustment process to separation and divorce? Can an adjustment track be outlined, and if it can – what is it? Which variables affect it? What is the consequence of time? What are the differences between men and women? Is the adjustment process to separation and divorce parallel to the adjustment process to bereavement and loss, and can they be observed by means of the same models? This study has attempted to examine the process of adjustment to separation and divorce, and to provide answers regarding the adjustment process.

### Research questions

1. Is it possible to demarcate a core track that characterizes the adjustment process to separation that divorced people travel from the start of the separation process to adjustment?
2. Is it possible to find unique features for the time periods that elapse since the start of the separation process? (0-12 months; 13-24 months; 25-48 months; 49 and over months)
3. Do background variables affect the adjustment process? And if so, how?
4. What affects adjustment on a personal, couple's and parental dimension? How do these three dimensions interact and impinge on each other?

### Research methods

This research is a longitudinal study that examined the same sample at two points in time. The second evaluation was conducted one year after the first evaluation. The participants were either separated or divorced, between a few months and four years since the separation or divorce, and parents of at least one child under the age of 18 at the time of separation.

### Sample

The sample was a convenience sample, included only Jewish participants, and is not a representative sample of the separated and divorced population in Israel. The first stage included 151 participants: 101 women (66.5%) and 50 men (33.5%). The second stage, one year later, included 132 participants: 83 women (63%) and 49 men (37%), which were 87.4% of the participants in stage one.

**Research procedure**

Once the participants were located, we spoke to them on the phone to explain about the study, and mailed them a self-report questionnaire. One year later, we spoke again on the phone, and the participants were requested to answer the questionnaire again. When they agreed to continue to participate in the study, the questionnaire was mailed to them again. Most questionnaires were returned by mail; some were sent and returned by email. The questionnaire was a self-report questionnaire, and the participants were required to devote 15 to 30 minutes to answering it.

**Findings**

No connection was found between the time that had elapsed since the separation and the salience of the emotional responses. The hypothesis that two adjustment dimensions – personal and parental – would be found, was substantiated. The emotional adjustment track "behaved"rlike the Crisis Model. One year later, we found that most emotional adjustment measures had improved, whereas the parental adjustment track can be classified along the lines of the Chronic Distress Model. The initial grades were high, and remained stable over time. On the emotional adjustment track, the degree of stress and pressure decreased, depression was reduced, and acceptance with the separation increased.

**Theoretical contribution**

This study could not prove the existence of adjustment stages characterized by the salience of emotional reactions. However, the study found two parallel adjustment tracks, which together form the adjustment track to separation and divorce: the emotional adjustment track and the parental adjustment track. These tracks neither predict each other nor affect each other, but exist side by side. These findings shed new light on understanding the process of adjustment to divorce.

**Practical contribution**

1. It is recommended to suggest therapy that deals with parenting issues, communication and relationships with children to parents that are going through separation or divorce processes, parallel to or regardless of individual therapy that addresses building emotional separateness and acceptance of the divorce.

2. It should be considered to expand joint custody arrangements, in which both parents remain full partners in raising their children, in order to help men to cope with separation and divorce.
3. The results of this study point to the relationship between difficulties to reach points of ה reement and women's parental adjust. ent difficulties. It is important to ף

divorcing couples to choose the road of mediation or consensual divorce. Reducing difficulties might have a beneficial effect on ו omen's parental adjustment.

4. Men adjust better when they have joint custody of their children on one hand, and on the other hand these custody arrangements require employment flexibility. Workplaces that are flexible with divorced men may alleviate their adjustment difficulties.
5. It is recommended that therapeutic services make a greater effort to reach men, who adjust less well to separation than women do, and their ability to seek help is lower.
6. Understanding the relationship between attachment styles and adjustment could help tבerapists to better understand their patients' coping processes, and o appropriately adjust intervention programs.

# תהליך הסתגלות לפרידה וגירושים

**מגישה: ערגה קפולניק**

**מנחים: פרופ׳ יונתן אנסון ופרופ׳ ורד סלונים נבו**

מהם המאפיינים של תהליך ההסתגלות לפרידה וגירושים? האם ניתן לשרטט מסלול הסתגלות, ואם כן, מהו? מהם המשתנים המשפיעים עליו? איזו תרומה ניתן לייחס לזמן? מהם ההבדלים בין נשים וגברים, והאם ניתן להקביל את תהליך ההסתגלות לפרידה ולגירושים לתהליך ההתמודדות עם אובדן ושכול, ולהתבונן בתהליכים באמצעות אותם מודלים?

עבודה זו ניסתה לבחון את תהליך ההסתגלות לפרידה ולגירושים ולתת מענה לשאלות העוסקות בתהליך ההסתגלות.

**שאלות המחקר**

1. האם ניתן לסמן תוואי מרכזי שיאפיין את תהליך ההסתגלות לפרידה אותו צפויים גרושים לעבור מתחילת תהליך הפרידה ועד להסתגלות?
2. האם ניתן למצוא מאפיינים ייחודים לפרקי הזמן שחלפו מתחילת תהליך הפרידה? 0-12 חודשים ; 13-24 חודשים ; 25-48 חודשים ; 49 חודשים ומעלה.
3. האם למשתני הרקע תהיה השפעה על תהליך ההסתגלות? אם כן, איזו השפעה?
4. מה ישפיע על ההסתגלות בממד האישי, הזוגי וההורי? מה תהיה מידת הקשר וההשפעה של שלושת הממדים הללו אחד על השני?

**שיטות המחקר**

המחקר היה מחקר אורך אשר בדק את אותו מדגם בשתי נקודות זמן. המדידה השנייה התבצעה כשנה לאחר המדידה הראשונה. משתתפי המחקר היו פרודים או גרושים, ממספר חודשים ועד ארבע שנים לאחר הפרידה או הגירושים, והורים לפחות לילד אחד מתחת גיל 18 בעת הפרידה.

**המדגם**

המדגם היה ״מדגם נוחות״. נכללה בו אוכלוסייה יהודית בלבד והוא אינו מדגם מייצג של אוכלוסיית הגרושים והפרודים בארץ. בשלב הראשון השתתפו 151 משתתפים: 101 נשים (66.5%) ו-50 גברים (33.5%). בשלב השני של המחקר שהתקיים שנה לאחר השלב הראשון, השתתפו 132 אנשים: 49 גברים (37%) ו-83 נשים (63%), שהם 87.4% מהמדגם שהשתתף בשלב הראשון.

**הליך המחקר**

לאחר איתור המשתתפים, התקיימה עימם שיחת טלפון בה קיבלו הסבר על אודות המחקר ונשלח אליהם בדואר שאלון לדיווח עצמי. שנה לאחר מילוי השאלון הראשון, התקיימה שיחת טלפון נוספת עם הנחקרים, בה הם התבקשו לענות שוב על השאלון. לאחר הסכמתם להמשיך ולהשתתף במחקר, השאלון נשלח אליהם בדואר. רוב השאלונים נשלחו בדואר ומיעוטם נשלח והוחזר בדואר אלקטרוני. השאלון היה שאלון דיווח עצמי והנחקרים נדרשו לכ-15 עד 30 דקות כדי להשיב עליו.

**ממצאים**

לא נמצא קשר בין זמן שעבר מהפרידה ובין בולטות של תגובות רגשיות. ההשערה כי יימצאו שני ממדי הסתגלות שונים, אישי והורי, אוששה. מסלול ההסתגלות הרגשית "התנהגי" יותר על-פי המודל המשברי, וכעבור שנה ניתן היה לראות שיפור ברוב מדדי ההסתגלות הרגשיים, בעוד את מסלול ההסתגלות ההורית ניתן היה לאפיין יותר על-פי מודל המצוקה הכרונית. הציונים ההתחלתיים היו גבוהים, והם נשארו יציבים לאורך הזמן. במסלול ההסתגלות הרגשית רמת המתח והלחץ ירדה, הדיכאון פחת ורמת ההשלמה עם הפרידה גדלה. אצל נשים נמצא שיפור גדול יותר בהשוואה לגברים. המסלולים הללו נמצאו כשני מסלולים נפרדים אשר לא תלויים אחד בשני ולא מנבאים אחד את השני, והסתגלות במסלול אחד לא ניבאה את ההסתגלות או אי ההסתגלות במסלול האחר.

**תרומה תאורטית**

המחקר מצא שני מסלולי הסתגלות מקבילים, אשר יחד מהווים את מסלול ההסתגלות לפרידה ולגירושים: מסלול הסתגלות רגשית ומסלול הסתגלות הורית. מסלולים אלו לא מנבאים אחד את השני ולא משפיעים אחד על השני, אלא מתקיימים זה לצד זה. ממצאים אלו שופכים אור חדש על הבנת תהליך ההסתגלות לגירושים, בעיקר על יכולותיהם של הורים גרושים לתפקד בשני מסלולים ולהפריד את התפקוד ההורי מההסתגלות הרגשית ומבניית הנפרדות במישור האישי. מחקר זה לא הצליח להוכיח קיומם של שלבי הסתגלות המאופיינים על-ידי בולטות של תגובות רגשיות, אך מצא כי לזמן יש השפעה שונה על ההסתגלות ההורית ועל ההסתגלות הרגשית.

**תרומה יישומית**

1. מומלץ להציע להורים בהליכי פרידה או גירושים טיפול העוסק בתחומי ההורות, בתקשורת בין ההורים ובקשר עם הילדים, במקביל או ללא קשר לטיפול פרטני העוסק בבניית הנפרדות הרגשית ובהשלמה עם הגירושים.
2. יש לשקול הרחבה של הסדרי המשמורת המשותפת, בהם שני ההורים נשארים שותפים מלאים בגידול הילדים. במחקר הנוכחי נמצא כי משמורת משותפת מנבאת את ההסתגלות ההורית של גברים הן בשלב הראשון והן בשלב השני של המחקר.
3. תוצאות מחקר זה מצביעות על הקשר בין קשיים להגיע להסכמות בתהליך הגירושים ובין קשיים בהסתגלות ההורית של נשים. חשוב לסייע לבני זוג בהליכי פרידה וגירושים לבחור בדרכים של גישור או להגיע לגירושים בהסכמה מכיוון שהפחתת הקשיים עשויה להביא לשיפור בהסתגלות ההורית של נשים.
4. גברים מסתגלים טוב יותר כאשר יש להם משמורת משותפת על ילדיהם אך הסדרי משמורת אלו דורשים גמישות תעסוקתית. מקומות עבודה אשר יגלו גמישות כלפי גברים גרושים עשויים להקל על הסתגלותם.
5. מומלץ כי שירותים טיפוליים יעשו מאמץ רב יותר להגיע לגברים אשר הסתגלותם לפרידה פחות טובה משל הנשים ויכולתם להיעזר אף היא פחותה.
6. הבנה של הקשר בין סגנונות ההתקשרות להסתגלות, עשויה לסייע למטפלים להבין טוב יותר את תהליך ההתמודדות אשר מטופליהם עוברים ולהתאים את תוכניות ההתערבות.

# תל- אביב-יפו בין הגלובלי והמקומי:
# שלטון מרחבי, פיצול חברתי ומגמות תרבותיות בעיר עולם מתהווה בישראל


## ערן צין

**מנחים: פרופ׳ אורן יפתחאל ופרופ׳ אורי רם**


## <u>תקציר</u>


המרחב הינו תוצר חברתי וככזה הינו בר עיצוב ובעל השפעה מכוננת על תהליכים פוליטיים, כלכליים ותרבותיים. מתחת לחזותו הבטוחה, המוכרת והאובייקטיבית של המרחב מסתתרים יחסי כוח העומדים בבסיס יצירתו. כדי לעמוד על יחסי כוח אלה, יש לקרוא את המרחב מתוך תפיסה מבנית, המתייחסת לתחומים רבים ושונים, מאידאולוגיה ועד תצורת הליכי הייצור. לפי לפבר והרווי, ייצור המרחב מהווה חלק מהאמצעים המשמשים את המשטר הקפיטליסטי לביסוס ושיעתוק היחסים המעמדיים בחברה. מודל מבני-מטריאלי זה אותגר בעשורים האחרונים על ידי קולות פוסט-מודרניים, הטוענים כנגד האפשרות לכונן סיפורי-על. אחת מהטענות העיקריות העולות מביקורת זו נוגעת לחוסר ההתייחסות של המודל המעמדי לשאלות של אתניות ולאומיות.

מחקר זה מבקש לשוב ולהצביע על חשיבות הקריאה המבנית ועל האופן שבו משמש המרחב כאמצעי לשעתוק ואף להעמקה של יחסי הכוח העירוניים. במסגרת זו, הושם דגש על העובדה שהמשטר המרחבי הפועל ומעצב את המרחב הישראלי עובר עתה שינויים והתאמות כתוצאה מהמעבר לשלטון הצבר הון לאחר-פורדיסטי וגלובלי וכי המרחב האורבני, ובעיקר זה של העיר הגלובלית, משמש בסיס ליצירתו, פעילותו ושיעתוקו של משטר זה. אולם, העבודה מבקשת לעבות ולהעשיר את המודל המבני-מטריאלי הנ״ל, באמצעות הצבעה על ההיזון ההדדי בין מרכיב זה למרכיב האתנוקרטי הנוגע למקרה הבוחן הישראלי.

בהתאם לכך, נבחרו שלושה מקרי מבחן המייצגים פנים שונות של תהליך הגלובליזציה של העיר: (א) מגדלי-Yoo תל-אביב; (ב) ׳מתחם התחנות׳; ו-(ג) השכונות הערביות ביפו. מקרי מבחן אלה מושאים לדיאלקטיקה מרחבית שונה ועומדים בפני עצמם, אך גם כוללים בחובם חלקים שונים של מערך הכוחות הנ״ל (המתואר בעבודה כ״מקבילית הכוחות״). בחירתם, אם כן, מתבססת על ההשערה שכל אחד ממקרים אלה משמש כיסוד מרכזי במהפכה האורבנית המקומית. במסגרת זו, מקרה הבוחן של מיזם מגדלי-Yoo שימש לבחינת ״יסוד הראווה׳; מקרה הבוחן של ׳מתחם התחנות׳ שימש לבחינת יסודות ה׳שונות׳ וה׳יומיום׳; ומקרה הבוחן של השכונות עג׳מי וג׳בליה ביפו שימש לבחינת יסוד ה׳אי-פורמאליות׳.

דרך הדיון במקרי הבוחן נחשפים יחסי הכוח העומדים בבסיס ייצור המרחב העיר הגלובלית. חשיפה זו הכרחית בכדי לקדם הליכי ייצור מרחב הקוראים תיגר על משטר המקרקעין הישראלי המתהווה ומבקשים ליצור מרחב אלטרנטיבי, שוויוני ומכליל, בו יש, כדברי המשורר מאיר ויזלטיר, ״סימפטיה לאנשים מתייאשים.״

# Tel Aviv-Jaffa Between the Global and the Local: Spatial Regime, Social Division and Cultural Trends In an Israeli Globalizing City

**Eran Tzin**

**Supervisors: Professor Oren Yiftachel and Professor Uri Ram**

## Abstract

Space is a social product. As such, space can be produced to influence political, economic and cultural processes. The safe, familiar and objective surface of space conceals the axes of power that have produced it. In order to uncover those axes of power, one has to employ a structural-relational approach to space, an approach that considers different aspects, from ideology to the means of production. According to Lefebvre and Harvey, in capitalism, space is produced in order to reproduce the class structure. In recent decades, this structural-material model has been challenged by post-modern voices, which have argued against the construction of yet another hegemonic and discriminatory meta-narrative. Thus, for example, these voices have pointed to the failure of the class-based model to address issues of ethnicity and nationality.

This study wishes to re-emphasize the importance of the structural-material reading, and to point to the ways in which space has been used as a medium for the reproduction of the local axes of power. However, this study wishes to enrich the structural-material model, by weaving it together with the ethnocratic power relations in Israel.

In accordance, three test-cases were chosen, each of which represents different aspects of the globalization of Tel-Aviv-Jaffa: a) 'Yoo-Towers' Tel-Aviv; b) the 'Bus-Stations District'; c) the Arabic neighborhoods of Jaffa. Each of these test-cases is subject to a different spatial dialectic and stands as a case in itself, but each also represents different elements of the above-mentioned axes of power. Hence, the selection of the test-cases was informed by the notion that each one of them is a central pivot of the local urban revolution. Accordingly, the 'Yoo-Towers' case was used to study the element of 'the spectacle'; the 'Bus-Stations' case was used to study the elements of 'heterogeneity' and 'everyday life'; and the case of the Arabic neighborhoods of Jaffa was used to study the element of 'informality'.

Through the discussion of the three test cases, the forces that produce the global city of Tel-Aviv are revealed. Drawing the axes of power and exposing their role in the production of space is essential in order to produce space in a way that challenges the current Israeli spatial regime and advances alternative, equal and inclusive spatiality, which, as poet Meir Wizeltir wrote, "…has a sympathy for desperate people."

**נושא המחקר: מעורבות חלבוני תאום ממשפחת ה-Crk בתהליכי שיפעול לימפוציטים מסוג T**
מחבר: פולק ראנג'אן נאט (פספורט הודי מס. Z2726854)
מנחה: פרופ' נח איסקוב

חלבוני תאום (adaptor proteins) מתווכים אינטראקציות בין-מולקולריות באמצעות מתחמים יחודיים ומעורבים בתהליכי העברת אינפורמציה מקולטנים הקושרים ליגנדים יחודיים. הם משתתפים בתהליך ההרכבה של קומפלקסים רב-מולקולריים באזור הקולטנים המשופעלים, הנחוצים בשלב הראשוני של הפעלת מסלולי העברת האותות. חלבוני תאום ממשפחת ה-Crk, המכילים מתחמי SH2 ו-SH3, מעורבים בתהליכי העברת אותות ממגוון רחב של קולטנים המבקרים תהליכים תאיים שונים, כולל התרבות, התמיינות, התמרה ומוות של תאים. מחקרים שהתבצעו במעבדתנו הראו מעורבות של חלבוני Crk בשלבים הראשוניים של שפעול לימפוציטים מסוג T. בשלבים אלו, שלושת חלבוני ה-Crk העקריים, כולל CrkI, CrkII, ו-CrkL, עוברים אינטראקציה עם המולקולות האפקטוריות Cbl, p85, ו-ZAP-70, המשמש כטירוזין קינאז קריטי לתיפקוד תאי T.

בעבודה מוקדמת במעבדתנו נמצא ש-Crk קושר ZAP-70 במנגנון המותנה בשיפעול תאי T. הקישור מתבצע באמצעות מתחם ה-SH2 של Crk הנקשר לטירוזין 315 באזור ה-interdomain B של ZAP-70. בעבודה זו מצאנו שנוגדנים כנגד Crk משקיעים CD3ζ מזורחן על שיירי טירוזין (pTyr-CD3ζ), ממצא המעלה את האפשרות ש-ZAP-70 משמש כמולקולה המתווכת קישור Crk ל-pTyr-CD3ζ. בניגוד להשערה זו, מצאנו קו-אימונופרסיפיטציה של Crk עם pTyr-CD3ζ ממיצוי תאי P116, תאים מוטנטים הניגזרים משורת תאי Jurkat החסרים את האנזים ZAP-70. מימצאים אלו תומכים בהשערה ש-Crk קושר pTyr-CD3ζ בתאי T משופעלים גם ללא תלות בחלבון ZAP-70. כמו כן הראנו ששפעול תאי T מוביל לקישור החלבון Crk לשרשרת ζ של קומפלקס ה-CD3, בתהליך המותנה בזירחון CD3ζ על שיירי טירוזין. בניגוד לשרשרות αβ של הרצפטור לאנטיגן על פני תאי T (TCR), הקושרות פפטידים אנטיגניים בסמיכות למולקולות MHC, ההומודימר של CD3ζ משמש כיחידה קריטית המקשרת בין ה-TCR לבין מערכת העברת האותות המצומדת אליו. קישור Crk ל-pTyr-CD3ζ הודגם באמצעות מספר שיטות, כולל קו-אימונופרסיפיטציה, השקעת חלבונים באמצעות GST מצומד לחלבוני איחוי (fusion proteins), וקביעת מיקום תת-תאי של החלבונים באמצעות צביעה עם נוגדנים פלואורוסנטיים ואנליזה קונפוקלית. בנוסף, נמצא שקישור Crk ל-pTyr-CD3ζ מתבצע באמצעות מתחם ה-SH2 היחודי של Crk, כיוון שחלבוני תאום אחרים בעלי מתחם SH2, כגון Grb2, GRAP, Shc, ו-Nck אינם נקשרים ל-pTyr-CD3ζ.

קישור ZAP-70 באפיניות גבוהה ל-pTyr-CD3ζ מתקבל באמצעות אינטראקציה קואופרטיבית או אדיטיבית של שני מתחמי ה-SH2 של ZAP-70הנקשרים לשני שיירי טירוזין מזורחנים הנמצאים בכל אחד משלושת מתחמי ה-ITAM על פני הזנב הציטופלסמתי של שרשרת ה-CD3ζ. לפיכך, זירחון שיירי הטירוזין על פני CD3ζ הנה תנאי הכרחי על מנת לאפשר העברת אינפורמציה ואותות משפעלים מקומפלקס ה-TCR/CD3. אחת המיגבלות בחקר המעורבות של כל אחד משיירי הטירוזין האינדיוידואליים בתהליך העברת האותות מה-TCR, נובע מחוסר קיים של נוגדנים ספציפיים כנגד כל אחד מששת שיירי הטירוזין המזורחנים. על מנת להתגבר על בעיה זו, הכנו נוגדנים כנגד כל אחד מששת שיירי הטירוזין המזורחנים על פני שרשרת CD3ζ ממקור עכבר. הנוגדנים נוקו מאנטיסרום של ארנבות על סמך אפיניות קישור גבוהה לאימונוגן שנקשר לעמודות ניקוי. הנוגדנים אופיינו בהקשר לתגובתם הספציפית לאימונוגן המזורחן ולתגובתם הצולבת כנגד האימונוגן שאיננו מזורחן וכנגד חמשת שיירי הטירוזין האחרים שמקורם בשרשרת ה-CD3ζ.
שפעול חלקי של תאי T בתנאים מסוימים משרה דיכוי אימונולוגי (אימונוסופרסיה), חוסר תגובתיות (אנרגיה), או סבילות חיסונית (טולרנס), ומלווה בדרך כלל בזירחון חלקי של ה-CD3ζ. אנו מצאנו ש-Crk יכול להקשר ל-CD3ζ מזורחן חלקית ומשערים שמנגנון זה משמש לשמירת רמה בסיסית מינימלית של זירחון ה-CD3ζ, באמצעות הגנה על שיירי הטירוזין המזורחנים מפני פעלותן של טירוזין פוספטאזות. בנוסף, מנגנון זה מאפשר שמירת רמה בסיסית של חלבוני Crk וחלבונים קשורי Crk באתר הרצפטור. קישור בו-זמני של Crk ל-CD3ζ (באמצעות מתחם ה-SH2) ולמולקולות אפקטוריות נוספות בעלות מתחמים עשירים בשיירי פרולין (באמצעות מתחם ה-SH3) מאפשר ל-Crk לגייס מספר מולקולות אפקטוריות חשובות לאזורים בו נמצאות שרשרות CD3ζ מזורחנות חלקית.

על מנת לברר את התרומה היחסית של כל אחד משיירי הטירוזין מזורחנים בשרשרת ה-CD3ζ בהקשר לאינטראקציה עם Crk, השתמשנו במערכת הטרולוגית של תאי HEK-293T בהם ביטאנו את Crk בנוסף ל-LckY505 (מוטנט פעיל קונסטיטוטיבית של Lck) ו-CD3ζ נורמלי או מוטנטי בשיירי טירוזין שונים (בהם טירוזין הוחלף בפנילאלאנין). מצאנו שהשקעה של CD3ζ באמצעות נוגדן אנטי-Crk מותנית בזירחון ה-CD3ζ על שיירי טירוזין, כנראה באמצעות הטירוזין קינאז, Lck. על מנת למקם את שייר הטירוזין המזורחן החשוב יותר לצורך קישור Crk, השתמשנו באותה מערכת תאית וביטאנו שישה מוטנטים שונים של CD3ζ, כאשר כל מוטנט מבטא רק טירוזין פעיל אחד ושאר חמשת שיירי הטירוזין הוחלפו בפנילאלאנין. מצאנו שכל ששת המוטנטים עברו זירחון in vivo באמצעות ה-Lck המשופעל. השקעת Crk באמצעות

נוגדנים ספציפיים השקיעה גם את המוטנטים של CD3ζ המבטאים שיירי טירוזין במקום 111 ו-153. תוצאות דומות התקבלו כאשר השקענו את Crk ממיצוי של תאי HEK-293T המבטאים CD3ζ נורמלי, ושלב האימונובלוט התבצע באמצעות כל אחד מששת הנוגדנים המכוונים כנגד כל אחד משיירי הטירוזין המזורחנים השונים של CD3ζ.

מולקולת CrkII כוללת מתחם SH3 בקצה הקרבוקסי-טרמינלי (SH3C) הפועל כמתחם רגולטורי שלילי, המסוגל לחסום קישור חלבונים אל מתחמי ה-SH2 וה-SH3N. מנגנון זה מתאפשר על ידי זירחון שייר טירוזין 221 (Tyr221), המסוגל ליצור קשר אינטרא-מולקולרי באמצעות אינטראקציה עם מתחם ה-SH2. בניגוד ל-CrkII, לחלבון CrkI אין מתחם SH3C, ולכן הנו פעיל באופן קונסטיטוטיבי. מחקרים שפורסמו לאחרונה השתמשו בחלבון רקומביננטי הכולל מתחמי SH3N-SH3C של CRKII שמקורו בעוף, ובאמצעותו המחישו נוכחות מנגנון נוסף לבקרת קונפורמציה ופעילות של CrkII, המתבצע באמצעות איזומרזות (PPIases) ממשפחת הציקלופילין A (CypA), וה-FKBP, הנקראים אימונופילינים. בניסויים אלו, הדגרת CrkII עם האיזומרזות גרמה לשינוי קונפורמציה במולקולת CrkII כתוצאה מאיזומריזציה של החלבון באתר הפרולין 238.

אנו מצאנו שהחלבון CrkII בתאי T משורת התאים Jurkat יכול להקשר לחלבונים CypA, Cyp40, FKBP12, בניסוי של השקעת חלבונים באמצעות חלבוני איחוי קשורי GST. אחד החלבונים החשובים הנקשר למתחם ה-SH3N של CrkII, הנו החלבון C3G, חלבון רגולטורי של RAP1, המבקר תהליכי הצמדה של תאים ויכולת נדידתם לרקמות מרוחקות. קישור C3G ל-CrkII, אבל לא ל-CrkI התחזק בנוכחות החלבון CypA. לעומת זאת, נוכחות התרופות ציקלוספורין A (CsA) ו-FK506, המעכבים את הפעילות הקטליטית של CypA ושל FKBP, גרמה לירידה ביכולת קישור C3G לחלבון CrkII, אבל לא לחלבון CrkI. בנוסף לכך, המיקום התת-תאי הדומה (קו-לוקליזציה) של CrkII ושל CypA או C3G בתאי Jurkat הופרע על ידי מעכבי אימונופילינים. ביטוי הפלסמיד PICCHUx, המקדד לחלבון CrkII(1-236) הנמצא בין שני הסמנים הפלואורוסנטיים, CFP ו-YFP, בתאי Jurkat, איפשר מדידת FRET בתאים; מדידה של אור פלואורוסנטי הנפלט מהחלבון הכימרי לאחר הארה באורך גל ספציפי, המהווה מדד למידת הקירבה הפיסיקלית של שני קצות החלבון האחד אל השני. עליה ברמת ה-FRET הנה בקורלציה ישירה עם עליה במספר המולקולות המקופלות הנמצאות במצב cis. הוספת CypA ו-FKBP לתאים גרמה לעליה ברמת ה-FRET, הנובעת כנראה מעיכוב פעילות האימונופילינים, ומשנה את האיזון בין צורות ה-trans וה-cis של מולקולות ה-CrkII, ומובילה להצטברות כמות גדולה יותר של חלבונים במצב cis. ממצא זה תומך בהנחה שפעילות האימונופילינים בהקשר ל-CrkII הנה עידוד הפיכת המולקולות ממצב trans למצב cis.

החלבון C3G, הנקשר למולקולות Crk, מהווה מרכיב חשוב בתהליכי ההדבקה (adhesion) ונדידה (migration) של תאים. אנו מצאנו שביטוי יתר של CrkI או CrkII בתאי Jurkat הוביל לעליה ביכולת התאים להדבק לצלחות פטרי מצופות בפיברונקטין, ולעליה ביכולת התאים לנדוד דרך ממברנה לכוון הכמוקין SDFα1, מולקולה המתווכת נדידה של תאים. הוספה של מעכבי אימונופילינים לתאים המבטאים CrkII ביתר גרמה לעיכוב הגברת יכולת ההדבקה והנדידה של התאים, שנגרמה על ידי ביטוי היתר של CrkII. לעומת זאת, הוספה של מעכבי אימונופילינים לתאים המבטאים CrkI ביתר לא גרמה לעיכוב הגברת יכולת ההדבקה והנדידה של התאים, שנגרמה על ידי ביטוי היתר של CrkI.

הפעילות האימונוסופרסיבית של CsA ו-FK506 נגרמת עקב הקישור לאנזימים CypA ול-FKBP, בהתאמה, ויצירת קומפלקסים הנקשרים באפיניות גבוהה לפוספטאז, קלצינורין. קומפלקסים אלו מעכבים את פעילותו האנזימתית של קלצינורין ומונעים ממנו לגרום לדה-פוספורילציה של פקטור השעתוק, NFAT. כתוצאה מכך, מעבר NFAT לגרעין התא איננו מתאפשר ושיעתוק גנים המבוקרים על ידי NFAT, כולל הגן המקודד ל-IL-2, מעוכבים. המימצאים שלנו תומכים בהשערה, שבנוסף לפעילות המעכבת של האימונופילינים המתבצעת בנוכחות CsA ו-FK506, האימונופילינים משתתפים גם בתהליכי בקרה של מאורעות מוקדמים המתרחשים בשלב השיפעול המוקדם של תאי T ומתווכים, בין השאר, על ידי קישור CrkII ל-pTyr-ZAP-70 ול-pTyr-CD3ζ. מימצאים שהתקבלו לאחרונה במעבדתנו מראים ששפעול תאי T באמצעות נוגדנים ל-TCR/CD3 מוביל לקישור CypA ל-ZAP-70, וקישור PKCθ ל-Pin1, איזומראז שונה השייך למשפחת הפרוולינים (parvolins). מימצאים אלו תומכים בהשערה שמולקולות אפקטוריות נוספות המשתתפות בתהליכי העברת האותות בתאי T משופעלים מבוקרות על ידי איזומרזות מסוגים שונים, המשתתפות בבקרת תהליכי השיפעול של התאים.

בעבודה זו הדגמנו בפעם הראשונה נוכחות מנגנונים פיסיולוגיים יחודיים המשתתפים בתהליכי בקרת העברת האותות בתאי T משופעלים ומתבצעים באמצעות חלבוני תאום ממשפחת ה-Crk. חלק ממנגנונים אלו מבוקרים בין השאר על ידי איזומראזות ממשפחות האימונופילינים והפרוולינים. מימצאים אלו הראו אסוציאציה של ZAP-70 ו-PKCθ עם איזומרזות מסוגים שונים, במנגנון המותנה בשיפעול תאי T. מימצאים אלו תומכים בהשערה שלאיזומרזות תפקיד חשוב בוויסות האותות המתקבלים עקב קישור אנטיגן ל-TCR/CD3 ויתכן שהן משתתפות בקביעת האיכות, העוצמה, ומשך פעולתה של התגובה החיסונית המתבצעת על ידי תאי T.

Thesis topic: Involvement of Crk Adaptor Proteins in the Early Activation Events of T Lymphocytes

Author's name: Pulak Ranjan Nath (Passport No. Z2726854)

Advisor's name: Prof. Noah Isakov

Summary: Adaptor 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. The Crk adaptor proteins, which possess SH2 and SH3 protein interaction domains, are involved in signal transduction from a wide range of surface receptors that regulate cell growth, differentiation, apoptosis and transformation.

Previous studied performed at our laboratory demonstrated that Crk interact with ZAP-70 in a T cell activation dependent manner. In the present study we found that CrkII coimmunoprecipitates with tyrosine phosphorylated CD3ζ (pY-CD3ζ) independent of ZAP-70, as such association was evident from a lysate of TCR stimulated P116 cells, a Jurkat T cell-derived subline that is deficient in ZAP-70.

Further studies demonstrated that T cell activation leads to a rapid, specific, and transient association of Crk adaptor proteins with the pY-CD3ζ chain. Binding of Crk to pY-CD3ζ was demonstrated by pull-down assays, reciprocal coimmunoprecipitation and colocalization studies using confocal microscopy. This association was specifically mediated by the Crk-SH2 domain, since other SH2-domain containing adaptor proteins, including Grb2, GRAP, Shc, and Nck, did not interact with pY-CD3ζ.

High affinity interaction of ZAP-70 with activated CD3ζ is achieved through the cooperative interaction of the two tandem ZAP-70 SH2 domains, which bind two adjacent phosphotyrosyl (pY) residues in any of the three individual immunoreceptor tyrosine-based activation motifs (ITAMs) of the CD3ζ. A limitation of the research relevant to the physiological role of individual pY-containing motifs in the CD3ζ chain is the lack of availability of Abs specific for each of the pY residues. To overcome this limitation, we prepared Abs specific for each of the six different pY of the mouse CD3ζ ITAMs. The Abs were characterized with respect to their cross-reactivity, ability to recognize the phosphorylated versus non-phosphorylated forms of tyrosine-containing motifs, and cross-reactivity with the homologous phospho-motifs on the human CD3ζ chain.

To further dissect the role of individual pY residues in CD3ζ, with respect to the interaction with Crk, we used a heterologous system of HEK-293T cells, and cotransfected them with different combinations of CrkII, CD3ζ (wild type and mutants), and constitutively active Lck (LckY505F) expression vectors. We found that coimmunoprecipitation of CD3ζ with CrkII depends on tyrosine phosphorylation of the CD3ζ chain ITAMs, apparently by the Lck PTK. To pinpoint the pY residues most important for Crk binding, we used HEK-293T cells transfected with six different CD3ζ-ITAM mutants, each expressing a single and a different tyrosine residue. These tyrosine residues were phosphorylated in vivo by a co-transfected, constitutively active Lck. Immunoprecipitation of Crk and analysis of the coimmunoprecipitating CD3ζ mutants revealed that in vivo, CrkII preferentially associates with pY residues at positions 111 and 153 of the CD3ζ chain ITAMs. The results were validated by immunoblotting wild type CD3ζ coimmunoprecipitated by Crk using each of the six different anti-pY Abs.

CrkII possesses a C-terminal SH3 regulatory domain (SH3C) that can impose a closed conformation of the protein thereby blocking its SH2 and SH3N domains. In contrast, the alternatively spliced form of CRK, CrkI, lacks an SH3C domain and is therefore constitutively active. Recent in vitro studies performed on a truncated CrkII protein suggested a mechanism of regulation mediated by peptidyl-prolyl *cis-trans* isomerases (PPIases), which affect the rate of conversion between the *cis* and *trans* conformers of the adaptor protein.

We demonstrate that CrkII serves as an in vivo substrate for the cyclophilin A (CypA) and FK506 binding protein (FKBP) PPIases, collectively named immunophilins. We found that endogenous human Jurkat T cell-derived CrkII associates with CypA, Cyp40 and FKBP12 immunophilins in a pull-down assay. In vitro interaction of the Crk SH3 domain-binding guanine-nucleotide releasing factor (C3G) with the CrkII-SH3N domain increased in the presence of CypA. On the contrary, pull down of Jurkat T cell-derived CrkII, but not CrkI, by GST-C3G dramatically decreased when the cells were pretreated with a combination of the immunosuppressive drugs, cyclosporine A (CsA) and FK506. In addition, colocalization of CrkII with both CypA and C3G in Jurkat T cells was partially disrupted in cells by pretreatment with immunophilin inhibitors. Expression in Jurkat T cells of PICCHUx, which consists of the human CrkII (amino acids 1-236) sandwiched between CFP and YFP, and fluorescent analysis, demonstrated increased FRET emission following cell treatment with CsA and FK506. The results indicate that CsA plus FK506, which inhibit the immunophilin PPIase activity, shift the *cis*/*trans* balance of CrkII towards the formation of excess of *cis* conformers, suggesting that the in vivo activity of immunophilins, with respect to CrkII, is to promote the conversion of *cis* CrkII into *trans* conformers.

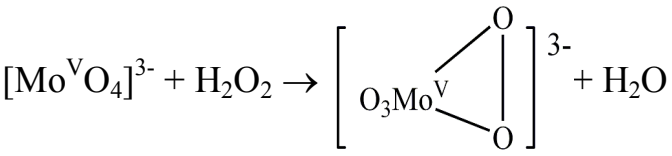
C3G is a Crk-binding protein playing a critical role in integrin-mediated cell adhesion and migration. Indeed, we found that overexpression of CrkI or CrkII increased the ability of Jurkat T cells to adhere to fibronectin-coated plates, and migrate across a membrane towards the SDF1α chemokine. Furthermore, immunophilin inhibitors, which inhibit C3G binding to CrkII, downregulated CrkII-dependent cell adherence and migration, but had no effect on CrkI-dependent cell adherence and migration. The immunosuppressive activity of CsA and FK506 is mediated by binding of the drugs to cyclophilins and FKBPs, respectively, and formation of complexes that inhibit the protein phosphatase, calcineurin. As a result, the signaling pathway regulating the activation of nuclear factor of activated T-cells (NFAT) is inhibited, and production of cytokines, including IL-2 is suppressed. The present data suggest that besides their inhibitory effects on the calcineurin-NF-AT signaling pathway, immunophilins regulate also early activation steps in TCR stimulated T cells that involve the activity of the ZAP-70- and CD3ζ-associated adaptor protein, CrkII. Furthermore, we found an activation-dependent association of ZAP-70 with CypA, and PKCθ with Pin1, respectively, suggesting that additional proteins that participate in the early activation steps of T cells are targets for regulation by PPIases. Thus, our work discovered new and novel physiological functions mediated by Crk adaptor proteins during the early phase of activation of TCR stimulated T cells, and demonstrated the potential regulation of some of these functions by immunophilins. In addition, the observation that ZAP-70 and PKCθ also associate with PPIases in a T cell activation-dependent manner, suggest that PPIase might have a critical role in fine-tuning the signals received through the TCR, and regulation of the quality and intensity of the resulting T cell mediated immune response.

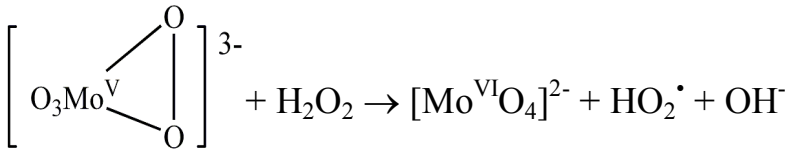
## תקציר

בעבודת המחקר המוצגת כאן נחקרו מנגנוני תגובה של קומפלקסים אנלוגיים של טונגסן ומוליבדנום עם הרדיקלים $^{\bullet}CH_2CR^1R^2OH$ ,$^{\bullet}CR^1R^2OH$, $^{\bullet}CH_3$ (R=H, $CH_3$) ורדיקלים אי אורגניים פשוטים בתמיסות מימיות. קומפלקסים אלו נבחרו לאור השימוש הרחב בתרכובות המבוססות על קומפלקסים אלו הן ברפואה והן בקטליזה והרצון להבין את מנגנוני התגובה שלהם בתגובות חימזור חד אלקטרוניות. המנגנונים נחקרו ע"י שימוש בטכניקת העצירה המאולצת (stopped flow), באלקטרוכימיה, בשיטת הפולס רדיוליזה המאפשרת יצירת רדיקלים in situ ומעקב אחר השתנות הבליעה של תוצרי הביניים בטווחי זמן של $1x10^{-6}$-200 sec, ושימוש במקור $^{60}Co$ ליצירת הרדיקלים in situ ואנליזת תוצרי התגובות.

ב-pH-ים נמוכים מופיעים היונים $MO_4^{2-}$ (M=Mo,W) בצורתם היציבה כתרכובות של פוליאוקסומטאלאטים, כאשר הנפוצים שבהם הם פוליפוספומוליבדאט $[PMo_{12}O_{40}]^{3-}$ ופוליפוספוטונגסטאט $[PW_{12}O_{40}]^{3-}$, לכן נחקרו תגובות של פוליפוספומוליבדאט ופוליפוספוטונגסטאט מחוזרים עם רדיקלים. נמצא כי לשני הקומפלקסים חרף היותם אנלוגיים מנגנוני תגובה עם רדיקלים השונים זה מזה באופן מהותי. קומפלקס הפוליפוספוטונגסטאט המחוזר מחזר את הרדיקלים $^{\bullet}CH_2CR^1R^2OH$ ומתקבלים אלקנים שהינם תוצרים של β אלימינציה והקומפלקס במצבו השש ערכי. מאחר ותוצרים אלו מתקבלים מקישור של הרדיקל ליון המתכת בשלב תוצר הביניים, מוצע כי קומפלקסים אלו יכולים לעבור תגובות מעבר אלקטרון בספרה פנימית, זאת להבדיל מהמקובל עבור קומפלקסים אלו בספרות. בתגובת קומפלקס הפוליפוספומוליבדאט המחוזר עם רדיקלים לא מתקבלים תוצרים אנלוגיים אלא מתקבלים תוצרים אחרים המעידים על כך שהקומפלקס עובר חיזור ומוצע מנגנון תגובה אחר.

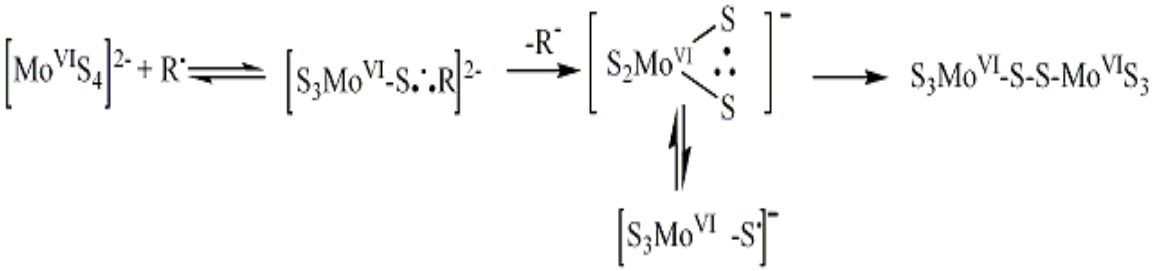
יוני האוקסוטונגסטאט $[WO_4]^{2-}$ והאוקסומוליבדאט $[MoO_4]^{2-}$ הפשוטים יציבים ב-pH-ים בסיסיים, בתגובתם עם האלקטרון הממוים נמצא כי היון $[WO_4]^{3-}$ מגיב עם $[WO_4]^{2-}$ ומי חמצן, בתגובות המהירות ממה שניתן לראות במערכת הניסוי העומדת לרשותנו, לעומת זאת נקבעו קבועי מהירות התגובה של $[MoO_4]^{3-}$, עם מי חמצן. להפתעתנו בתגובה של $[MoO_4]^{3-}$ עם מי חמצן הובחנו שתי תגובות עוקבות, שקבוע המהירות המובחן של שתיהן תלוי ליניארית בריכוז מי החמצן. מכאן שהתגובה המתרחשת אינה תגובת פנטון אלא:



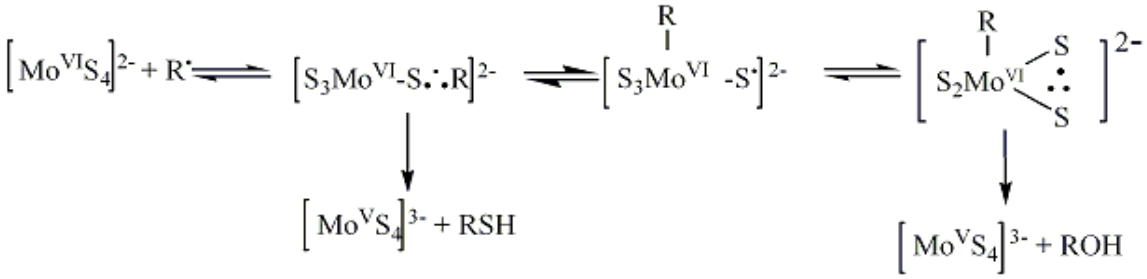


האנלוג של אוקסומוליבדאט היציב ב-pH-ים ניטראליים הינו טטרא-תיו-מוליבדאט $[MoS_4]^{2-}$, תגובותיו עם רדיקלים נחקרו בגלל חשיבותו ברפואה ובקטליזה. על סמך אנליזת תוצרים וחקירת הקינטיקה של התגובות המתרחשות בין קומפלקס זה לרדיקלים מוצע לראשונה כי באנלוגיה למולקולות המכילות קבוצות תיוליות, גם בתגובה של קומפלקס זה עם רדיקלים נוצרים תוצרי ביניים בעלי קשר תלת אלקטרוני אינטאמולקולרי (two center three electron bond), כפי שמעידה התוצאה הספקטראלית. קרי המנגנון המוצע הוא:

עבור רדיקלים מחמצנים:



ועבור רדיקלים מחזרים:



על ידי שימוש בטכניקת הפולס רדיוליזה חוזר חד אלקטרונית פוליאוקסומטאלאט מהטיפוס $[P_8W_{48}O_{184}Fe_{16}(OH)_{28}(H_2O)_4]^{20-}$, שבו קבוצת ה- $\{Fe^{III}_{16}(OH)_{28}(H_2O)_4\}^{20+}$ "כלואה" בתוך צבר ה-$P_8W_{48}$ (המגושרים על ידי אטומי חמצן), נמצא כי תגובה זאת גורמת ליצירה של מעברי IVCT ( inter

valence charge transfer) המעידים על "תלות" הדדית בין מרכזי יוני הברזל בצבר, זאת בניגוד לתוצאות האלקטרוכימיות שפורסמו בספרות.

## Abstract

The following research work presents a mechanistic study of reactions of analogue complexes of tungsten and molybdenum with $^{\bullet}CH_2CR^1R^2OH$ ,$^{\bullet}CR^1R^2OH$, $^{\bullet}CH_3$, (R=H, $CH_3$) radicals and simple inorganic radicals in aqueous solutions. Many complexes based on those metals play important roles in medicine and catalytic processes, therefore shedding light on their reaction mechanisms in one electron redox reactions seemed of high scientific interest.

The following techniques were used in this study: UV-vis Spectrophotometry, Stopped flow, Electrochemistry, Pulse radiolysis (a technique which enables an in situ production of radicals and measuring of the absorption change of intermediates that are formed during the reaction of radicals with the complex, on a time scale of $1x10^{-6}$-200 sec) and Continuous radiolysis ( use of a radioactive $^{60}Co$ source for an in situ production of radicals which react with the complexes, followed by products analysis).

At low pH's, ions of $MO_4^{2-}$ (M=Mo,W) appear in their most stable configuration as polyoxometallate complexes, while the most known and studied ones are the polyphosphomolybdate $(PMo_{12}O_{40})^{3-}$ and polyphosphotungstate $(PW_{12}O_{40})^{3-}$. Therefore in this study the mechanisms of reactions of reduced polyphosphomolybdate and polyphosphotungstate with radicals were investigated. The main results indicate a major difference in reaction mechanisms with radicals for the reduced species of the latter complexes. Reduced polyphosphotungstate reduced $^{\bullet}CH_2CR^1R^2OH$ radicals, alkenes (by a β elimination reaction) and the oxidized complex were obtained as products. These products were obtained while an intermediate formed during the reaction, involving a radical - metal ion bonding. It is proposed that these complexes can be

involved in inner sphere electron transfer reactions, in total disagreement with the proposed mechanism in the literature. Reduced polyphosphomolybdate reacts with radicals differently, the products obtained indicating a further reduction of the complex.

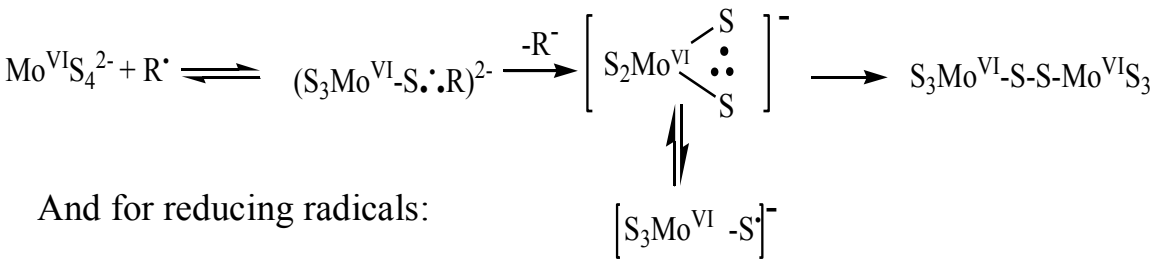
Oxotungstate $(WO_4)^{2-}$ and oxomolybdate $(MoO_4)^{2-}$ monomers are stable at alkaline pH's. The one electron reduced species (after the reaction with a solvated electron) $(WO_4)^{3-}$ , reacts with $(WO_4)^{2-}$ and hydrogen peroxide, with a rate constant too high to be measured by our experimental setup. However the rate constants of the reactions of $(MoO_4)^{2-}$ with hydrogen peroxide could be established. Surprisingly the mechanism of reaction of $(MoO_4)^{3-}$ with hydrogen peroxide involves two consecutive reactions, with rate constants that depend linearly on the hydrogen peroxide concentration. It can be concluded that there no Fenton like reaction occurs, but the following:

$$Mo^{V}O_4^{3-} + H_2O_2 \rightarrow \left( O_3Mo^{V}\begin{array}{c}O\\|\\O\end{array} \right)^{3-} + H_2O$$

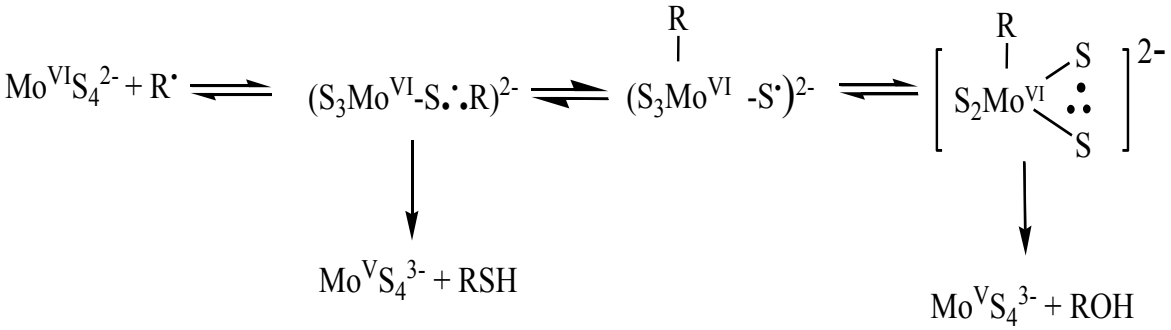
$$\left( O_3Mo^{V}\begin{array}{c}O\\|\\O\end{array} \right)^{3-} + H_2O_2 \rightarrow Mo^{VI}O_4^{2-} + HO_2^{\bullet} + OH^{-}$$

The analogue of oxomolybdate ion, which is stable at neutral pH's, is tetrathiomolybdate $(MoS_4)^{2-}$. The reactions of the latter complex with radicals were investigated because of its importance in medicine and catalysis. Based on the product analysis and kinetic study of the reactions of these complexes with radicals, a new mechanism involving intermediates with two center three electron intramolecular bonds is proposed in analogy to molecules including thiol moieties. The proposed mechanism is as follows:

For oxidizing radicals:



And for reducing radicals:



Using the pulse radiolysis technique enabled a one electron reduction of $[P_8W_{48}O_{184}Fe_{16}(OH)_{28}(H_2O)_4]^{20-}$, a "giant" polyoxometallate, in this complex the $\{Fe^{III}_{16}(OH)_{28}(H_2O)_4\}^{20+}$ moiety is confined in the $P_8W_{48}$ unit (bridged by oxygen atoms ). It was found that one electron reduction of this complex gives rise to IVCT (Inter Valence Charge Transfer) absorption bands, proving the mutual "dependence" of the iron ions in this complex, in disagreement with the electrochemical data published in the literature.

**Subject:** New Tools for the Synthesis and Manipulations of Highly Aggregative Proteins

**By**: Peter Siman

**Supervised by:** Prof. Ashraf Brik

## Abstract

The area of protein synthesis has recently received a great deal of interest due to the development of chemical ligation methods, which allow for the chemical synthesis of proteins with full control over their molecular structure. The predominant advantage of protein chemical synthesis over traditional expression methods is that it provides the opportunity for the insertion of unnatural modifications within the protein sequence in an essentially unlimited manner. Taking advantage of chemical synthesis, this thesis presents complementary methods and techniques that assisted the synthesis of highly aggregative proteins such as HIV-1 Rev, polyQ repeat and histone H2B. Due to their aggregative nature, expression of these proteins using classic methods is very difficult, thus hampering studies aiming at understanding their function, structures and the effect of posttranslational modifications (PTMs).

HIV-1 Rev protein plays a crucial role in the virus propagation stage by stabilizing the viral mRNAs during their transmembrane shuttling from the cell nucleus to the cytoplasm, where they are translated into polypeptides by ribosomes. In its folded form, specific parts of the Rev protein are reported to promote formation of dimers, tetramers and oligomers which finally form aggregates. Synthesis of this entire protein, would allow the preparation of a stable polypeptide that is ready for folding and characterization. Such synthesis would also enable the insertion of any site-specific PTM. We succeeded in synthesizing the native Rev protein and subjected it to biophysical characterization. Currently we are studying, together with our collaborators, the interactions of the unstructured region of this protein with other HIV-1 virus proteins. Our synthesis should allow insertion of different chemical modifications (i.e. PTMs) to the sequence, in order to study their effects on the structure and the biological activity.

The PolyQ repeat, a polypeptide sequence bearing a specific repeated number of glutamine (Gln, Q) residues, is indicated in several neurodegenerative diseases such as Huntington disease (HD). In the case of HD, the polyQ repeat sequence is elongated, causing aggregation and precipitation of this protein, leading to neuron apoptosis and ultimately patient's death. In this part of our work, we directed our efforts towards synthesizing a thiol modified amino acid derived from glutamine, which should assist the full assembly of this protein using native chemical ligation (NCL). This paves the path for better biophysical characterization and the elucidation of structural basis underlying the effect of flanking sequences on the aggregation properties.

Finally, the modifications occurring on histone proteins are recently attracting more attention due to their importance in disease initiation and propagation. In our lab we are interested in studying the role of PTMs occurring on the H2B protein, particularly ubiquitination, which is important due to its effect on chromatin compaction and signaling. Moreover, the effect of these PTMs on each other, in the same protein, or on the other histone proteins i.e. PTM cross-talk, is still largely unknown. Difficulties in the insertion of site-specific PTMs onto the histone protein sequences has hampered their study and characterization. In this part of the work, we developed a synthetic route to facilitate the total chemical synthesis of H2B protein and its analogue, bearing ubiquitin on Lys34 (K34), thus allowing for biophysical characterizations. Using this strategy, we aim to access different PTMs at different positions in H2B, which will assist in exploring the PTM cross-talk between this protein and other histone proteins, to facilitate better understanding of their mode of action.

**נושא העבודה:** כלים חדשים לסינתזה ומניפולציות של חלבונים אגרגטיבים

**מאת:** פיטר סימעאן

**בהנחייתו של:** פרופ' אשרף בריק

**תקציר**

סינתזה כימית של חלבונים הפך לתחום מחקר חשוב הודות לשיטות הליגציה הכימיות, אשר בעזרתן ניתן לסנתז חלבונים מפפטידים קצרים. היתרון בסינתזה כימית הוא האפשרויות הנרחבות להכנסת מודיפיקציות טבעיות ולא טבעיות, עד לרמה האטומית, לרצף של החלבון אשר בשיטות מסורתיות לא ניתן היה להפיק אותם, בנוסף לאפשרות של הכנסת מודיפיקציות לא טבעיות שיעזרו בהמסת החלבונים בצורה טובה יותר. מטרת עבודה זו לפתח שיטות חדשניות אשר יעזרו בסינתזה של חלבונים "אגרגטיבים" כמו HIV-1Rev, polyQ repeat ו- Histone H2B. חלבונים אלו הם חלבונים אגרגטיבים שקשה מאוד להפיקם בדרכים ביולוגיות ובכמויות שיספיקו לביצוע בדיקות ואנליזות להבנה של מבנים ופונקציות של אותם חלבונים.

לחלבון HIV-1 Rev תפקיד חשוב במנגנון שכפול חלבוני הוירוס HIV-1, בייצוב והעברת ה-mRNA של הוירוס מגרעין התא אל הציטופלזמה, וזאת ע"מ שיעבור תרגום בריבוזומים לחלבונים הוויראלים. בצורתו המקופלת, חלקים ספציפיים ברצף של ה-Rev מעודדים יצירת דימרים ,טטראמרים ואוליגומרים עד לקבלת משקעים. בהיפותזה שלנו, המתבססת על סינתזה כימית של חלבון זה, קיווינו לייצר אותו כימית וע"י כך שיהיה יציב ובו זמנית מוכן לקיפול ולביצוע אנאליזות ביופיזיות. אכן, הצלחנו לסנתז את החלבון הטבעי ולבצע את הבדיקות הביופיזיות וכעת, ובעזרת עמיתינו אנחנו מנסים לבחון וללמוד את האפקט של החלק הלא מקופל של החלבון הזה ואיך הוא משפיע על האינטראקציה עם חלבונים אחרים של הוירוס. בעתיד אנו מקווים להכניס מודיפיקציות כימיות שלאחר התרגום (PTMs) ולבחון את השפעתן על המבנה והפעילות הביולוגית של חלבון.

ישנם חלבונים מסוימים אשר מכילים רצף ספציפי בעל מספר רב של חומצות אמינו מסוג גלוטאמין (Gln) שנקרא polyQ repeat, כמו במקרה של המחלה שנקראת Huntington, אשר ממוקמים בד"כ במוח. במקרים מסוימים של המחלה הזו, רצף הגלוטאמינים מתארך וגורם לאגריגציה ושקיעה של חלקים ממנו שמכילים את ה-polyQ repeat מה שגורם למוות של תאי עצב ולבסוף גורם לתמותת החולה. בחלק הזה של העבודה, נתרכז בסינתזה של חומצה אמינית לא טבעית המכילה מודיפיקציה כימית אשר תעזור בסינתזה של חלבון זה, ע"מ לחקור את תהליך האגריגאציה של חלבון זה והשפעת הרצפים השכנים על תכונות אלו.

לבסוף, המודיפיקציות אשר מתרחשות על חלבוני ההיסטון זוכים לתשומת לב גוברת היות והן קשורות למחלות רבות כמו סרטן. במעבדיתנו אני מעוניינים לחקור מודיפיקציות לאחר תרגום ובמיוחד היוביקויטין, אשר מתרחשות על חלבון ה-H2B וזוכות לתשומת לב גוברת בגלל השפעתם על מבנה הכרומטין ועל מודיפיקציות אחרות המתרחשות על אותו חלבון או חלבוני היסטון אחרים. החקר של חלבון ה-H2B והמודיפיקציות עליו הינו קשה, היות וחלבון זה הוא בעל אופי אגרגטיבי מה שמקשה את הפקתו. בנוסף לכך, הקושי גובר להכנסת מודיפיקציות שלאחר תרגום בצורה ספציפית לרצף ע"מ לחקור את השפעתם על תכונות החלבון והנוקליאוזום, מה שלא ניתן לבצע בעזרת שיטות מסורתיות כמו הפקה. בחלק זה, פיתחנו אסטרטגיה סינתטית המאפשרת הרכבה כימית מלאה של חלבון זה בנוסף לסינתזה של אנאלוג שלו שמכיל יוביקויטין, המחובר לליזין בעמדה 34. בעזרת שני האנאלוגים הללו הצלחנו לאפיין את הדחיסה של הנוקליאוזום עם ובלי היוביקויטין ולצאת עם מסקנה חד משמעית שמודיפיקציה זו אינה משפיעה על דחיסת מבנה הנוקליאוזום. בעזרת שיטה זו, אנו נסנתז עוד אנאלוגים של חלבון זה שיעזרו בהבנת האפקטים של מודיפיקציות אלו על מודיפיקציות אחרות בתוך החלבון או בחלבונים אחרים.

# Subject of the thesis: A Rabbinic figure in France at the second half of the 19th century-Grand Rabbi Lazarus Wogue 1817-1897

**Student name: Philippe Eliahou TOUITOU**

**Name of supervisor: Professor Zeev GRIES**

## Abstract of the thesis

April 23, 1897, the day of the funeral of Rabbi Lazare Wogue, one of his prominent student delivered an eulogy containing these words:" In the death of Lazare Wogue the Universe Israelite lost one who was for many years its light and pride". Others were proud of the exegetical and theological knowledge of the eminent deceased, we recall here the agile pen, alert and witty, sometimes serving a fine thought, sometimes profound, always light and sharp which can penetrate a wide variety of subjects, analyze and solve the most complex and difficult issues, to embrace the whole hierarchy of genres and endless ideas they contain. Mr. Wogue was a journalist in every sense of the word, combining the qualities of correction and keeping an ease and humor, qualities manifested in articles and essays, through many years, in which each and every day was an opportunity for a new idea to be created and spread, for a new problem to be presented and then be clarified, a new struggle to be sustained against ignorance and malice. All his life he has been on guard and has supported good fight, whenever these fights happened: he did not let go no malice against Judaism without trying immediately to confuse the arguments of the *Israel's enemie*s and to ruin the effect of their activities. On the other hand he grasped eagerly all circumstances which were available to him to learn the customs as well as reasons of the religion to which he belonged: body and soul. The ever recurring daily necessities of controversy did not prevent him from publishing important works of scholarship and piety. In 1857 he published "The Jewish Believer's Guide", dealing in the form of prayers, theoretical and practical Judaism. His major work, which marked its place in the exegetical science, is his translation of the Pentateuch, **in** which he invested twelve years of his life (1857 -1869), a work also remarkable for the accuracy of the interpretation and the elegant precision of style. This translation is accompanied by a commentary which carries a wealth of interesting information and clever remarks. In 1881 he published a "History of the Biblical exegesis" which was printed at the National Printing shop and contains the substance of his courses on exegesis taught during his term in the Rabbinic Seminary. He also published some of his theological course under the name of "Sketch of theology. Close to his death he prepared the complete edition of this course and he presided the publication of a translation of the Bible, a project undertaken by the French rabbinate.

It is hardly necessary to add that he read English, Italian and Spanish. Mr. Wogue had a penetrating and precise mind, which was reflected in his Biblical translation. Each term used was indispensable and not another, he was never wrong pointing to the exact meaning of a word, in short, a professor of Hebrew at the Rabbinic seminary who was an oracle for questions in the French language.

From the beginning of his career he was highly esteemed by French intellectuals, Jews and gentiles alike and kept is standing unshaken during a half-century when he accomplishes what might be called his "priesthood".

He maintained the tradition of his predecessors and of our old sages, and opposed biased solutions of modern critics, because he was too conscientious to conceal the obscurities and contradictions of the

Bible. Without pretension to find a solution, for each and every textual problem, he often brought unexpected new light to what was discussed.
He was also a great man of spirit who eloquently addressed different audiences. He had an extraordinary ease of speech which contained personal jokes coupled with an inexhaustible treasure of memoirs and anecdotes.
"The point of view of science is constantly changing, either in the study of eternal issues of faith or monuments that the tradition of our fathers bequeathed to us and we have piously preserved; each generation considering ,in its turn the means by which questions have to be solved. But whatever the form that our teaching must take to enable our future pastors to fulfill their mission, you have taught us, dear Lord, to love the truth with all our soul, to look hard, to express with sincerity, loyalty and dedication "severity which is our strength, our hope and our salvation, you gave us the knowledge, science, fear of God, a precious legacy", we will treasure and will bless your memory! "(Quoted from the Univers Israelite 52nd year, No. 31.23 in April 1897)
He received a special medal of honor from King Louis-Philippe, while traveling in eastern France. He was very well versed in the great cultural legacy of western civilization, sacred as well as profane. When the President of the Consistory of Metz passed away, the students of rabbinical school appointed young Wogue to represent them in a public ceremony in which he delivered a remarkable eulogy which was later printed in 1837.
After graduation in the year 1842-1843, which ended his religious studies as well as studies of languages and science, he reached Paris where the Consistory, impressed by his skills, appointed him assistant preacher of the Grand Rabbi of France, Mr. Marchand Ennery.
Rabbi Solomon Munk and Adolphe Franck believed none of Wogues peers met his scholarship. Wogue challenged students and faculty as well at the Rabbinical School, where before he came theological studies were reserved for uncritical students and teachers of Talmudic schools.
Many of the future rabbis, taught by Wogue, absorbed most of their knowledge of Jewish culture in his classes. Thus we can say that he was the father of Jewish theology in France which kept the spirit of our ancestral religion, while addressing burning contemporary issues.
"This is the first time the book of Moses is transcribed into French by a rabbi who is both a student of the University and the Jewish Rabbinic Seminary of France. "The journal of arts, sciences and humanities considers that his qualities are the guarantee for the perfection of the work in both its professionalism and literary beauty.
This is what Robert Sommer, a French scholar and researcher, wrote about Wogues intellectual achievement in 1983, in a paper never delivered because he was struck by a fatal heart attack: "I think this is the greatest figure of French Jewry of the second half of the nineteenth century."

# נושא העבודה:דמות רבנית בצרפת במחצית השנייה למאה הי''ט - הרב הכולל לאזאר וואג1817-1897

שם המגיש: **פיליפ אליהו טויטו**
שם המנחה: **פרופסור זאב גריס**

## תקציר העבודה

הרב לזר וואג הוא דמות יוצאת דופן ברבנות הצרפתית. הוא היה שילוב של תלמיד חכם יהודי במובן המסורתי ולמדן אקדמי ביקורתי, שלט בלשונות הקלאסיות והאירופיות וספרותן. עד היום לא נכתבה ביוגרפיה ביקורתית שלו להוציא ערך קצר ב״אוצר הספרות״ מאת משה ריינס. פעולתו ומעמדו הציבורי היו מרכזיים כמורה בבית מדרש לרבנים משך 44 שנים, כדרשן, כפרשן ומתרגם של התורה לצרפתית וכעורך ראשי של העיתון : Univers Israélite משנת 1879 עד 1895.

אלה הקנו לו מעמד רב ערך בתוך הקהילה היהודית בצרפת בחיי היומיום, וגם בין המנסים לעצב תיאולוגיה יהודית המתאימה לזמן ולמקום. על שום המעמד וההכרה בו כאיש רוח, הוא שימש דובר ליהדות המסורתית הצרפתית בויכוחים עם אנשי רוח גויים צרפתיים מן האקדמיה ומחוצה לה. הוא ניהל גם קשרים עם הוגים יהודים גרמניים מצד אחד, ועם אחד מגדולי ההשכלה באיטליה : שד״ל, מצד אחר. הביטוי המועצם של קשרים אלה היה היותו המתרגם של כתבי שד״ל מאיטלקית לצרפתית, וכן של כתבי חכמי ישראל בגרמניה מגרמנית לצרפתית. כך היה לסוכן תרבות המקרב בין השקפות חכמי ישראל בארצות שונות לבין היהודים שומרי המסורת בצרפת. היום ישנה התעניינות רבה בעבודות הרב וואג וראיה לכך ההוצאה המחודשת של תרגומו ופירושו לתורה בצרפתית. תרגומו לחומש היה הישג תרבותי ומדעי גדול, ששימש אבן דרך לאלה שבאו אחריו, שכן צרף בו בקיאות גדולה בלשונות העתיקות והמודרניות ובספרות המדעית בת זמנו, בקיאות שמבלעדיה אי אפשר היה לממש מפעל גדול כזה.

הרב לזר וואג ניצל את דבר העורך שכתב כעורך ראשי בעיתון Univers Israélite לפרוס את השקפותיו בענייני היחיד והצבור, פטריוטיזם צרפתי ונאמנות, כרוח הדור, שזכה לאמנציפציה, מצד אחד, אבל מצד אחר היה יוצא דופן בביטוי עמדה תקיפה וחד משמעית באשר לקשר ההיסטורי של עם ישראל לארץ ישראל, על המשתמע מכך, בתמיכה בתנועה הציונית. רצונם של רבים מיהודי צרפת ובתוכם רבים מבין הרבנים וגם תלמידיו, להשתלב בחברה הצרפתית גרם להם, לדעתו, להתנכר לזהותם היהודית, המחייבת נאמנות לארץ ישראל. לכן ניתן לקבוע שהוא היה לוחם לא חת, איש השוחה כנגד הזרם, ודובר נמרץ ותקיף של זכותו וחובתו של עם ישראל לא רק כלפי צרפת, אלא לא פחות מכך כלפי ארץ ישראל, ושאיפת העם היהודי אליה, עם ההתעוררות וההתארגנות של התנועה הציונית.

נושא העבודה: ישומי אלגוריתמי מונטה-קרלו לסביבות מרובות סוכנים

שם המניש: צחי בניה

שם המנחה: פרופ' אריאל פלנר

תקציר:

תחום הבינה המלאכותית עוסק במתן מענה לבעיות קשות המוגדרו כ בדרך כלל על פני מרחבים קומבינטוריים גדולים במקרים רבים, מאפייני הבעיה גועמים לכך כי מרחב הפערונות שנו עצום. קין היתר, בעיות אלו עשויות להג ניר סוכנים רבים הפועלים ומקבלים החל לות במקביל או אלעדאות הכרוכה בבליה.

בדרך כלל, במרחבים כ ו גדולים , אין זה מעשי למצוא את ההתנהגות האופטימלית שליסוכן חכם באמצעות שלב חשוב בודד ורצוף לכן, גישה מקובלת לבעיות מסוג זה היא להשתמש בחיפוש עץ מבוסס מונטה קרלו ( MCTS ).

אלגוריתם UCT הינו אלגוריתם MCTS שמשך הלהתשומת לב מחקרית בשנים האחרונות, בעיקר בגלל הצלחתו פורצת הדרך במשחק הק יום GO. אלגו גיתם זה מאזן בין ביצוע *"חקר" לגבי חלקים לא ידועים במר חל הבעיה* לבין "*ניצול*" של חלקים ידועים במרחב זה בעת בחירת הצומת בחדשס אשר יש עהוסיף לעץ החיפוש. איזון זה מתקבל על ידי השימוש ב מדיניות UCB1 המיועדת למודל ה -Multi Armed Bandit (MAB)ו

MAB הינו מודל סטטיסטי פשוט המתאר דילמה בין "חקר"בלעומת "ניצול" ( exploration versus exploitation). מודל זהימגדיר קבוצה קבועה של מכונות הימורים (או "זרועות"). כל זרוע, מספקת *גמול* מידי הניתן מהתפעגות בלתי ידועה. בכל תור, שחקן חייב לבחוע באיזו זרוע למשוך על מנת נאסוף קק הגמול המירבי.

התרומה העיקרית של עבודה זו עוסקת בדרכים לבצע שימוש בגישת ה MCTS בהגדרות מורכבות. תרומות אלה מתוארות בו4 פרקים, המהווים את החלק העיקרי של עבודה זו. בכל פרק, אנו מדגימים כיצד יישמנו אלגוריתמי MCTS לפתרון הבעיה.

הפרק הר ללון מתאר ניסוח חדש המבוסס על מודל ה MAB אשר נועד לשמש אלגוריתק חיפוש בעצים. הני יוח החדש, אותו אנו מכנים (VMAB) Multi- Arm Bandit Volatile, מ יפשר פיתוח של מדיניות למקרים שבם זרועות עלולות "להופיע" או "להיעלם" באופן בלתי צפוי .

על פי המודל הסטנדרטי של MAB, מניחיסוכי ישנה קבלה קבועה של "זרועות" אשר זמינות ללא לגבלת זמן. אנו מצישאם הרחבה של מודל זה, על פיה, "זרועות" חדשות עלולוק "להופיע" או "להיעלם", לאחר כל מליכה. על פי מודל זה, לכל "זרוע" משויכת *תקופת חיים* שבמהלכה הזרוע הזו היא זמינה וניתנת למשיכה. *תקופות החיים* של ה"זרועות" אינן ידועות מראש:

בפרק הראשון בעבודה זו, אנו מציגים את מדיניות VUCB1 ומראים שא איכות ביצועי מדיניות זו (מבחינת הגמול הנאסף) חסומים מלמטה. אנו מאמינים כי ישנם מקרים רבים בהם הרחבת מודל ה MAB למודל ה VMAB הינה מועילהי אך למרות מגוון האפשרויות הטמונו ב במודל החדש אותו הצענו, מטרתנו הסופית בעבודה זו היא כהשתמש VMAB לפיתוח אלגוריתמוMCTS .

בפרק השני, אנו כדגימים כיצד ניתן להשתמש במודל ה VMAB על מנת לפתח אלגוריתם MCTS לביצוע חיפוש פרופילים ב רעתות ככרתיות. רשתות חב תיות נוצרות מבני גרף מורכבים, בדרך כלל מבוים אלו מאפיינים ב "מקדם הסתעפות" (Branching factor) גדיל. לכן, סיצוע חיפ יי על רשתות חברתיות מתווה משימה אשר איננה קלה בפרק זה, אנו מתארים אלגוריתם למציאת פרופיל או

ממוצה של פרופילים ברשת חברתית התואמים קריטריונים מסוימים (למשל, מציאת כל הפרופילים של אנשים שסיי ו את לימודיהם חסטנפורד בשנה מסוימת). תוצאות הניסוי בהם שערכנו מצביעות על כך שהאלגוריתם שלנו עומד בהשוואה אל מול היוריסטיקה הטובה ביותר הקיימת בתולגבי שתי רשתות חברתיות שונות ושני קריטריונים שונים בלחיפוש פרופילים ו

בפרק השלישי, אנו מתמודדים עם הנעיה של מציאת מסלולים עבור סוכנים מרובים ( Multi-agent Path Finding) ננאו MAPF, אשר היא מבוצעת על ידי סוכנים בעלי אינטרסים עצמאיים נ הבעיה המקוא של MAPF עוסקת בעכנון מסלקלים למספר סוכנים בודדים כך אפונקציית עלוק גלובלית כלשהי (לדוגמא, סכום העלויות) מהוזערת. המסלולים ממתכנמים תקיבים לעמוד במאאר אילוצים כך שהתנגשויות בין הסוכנים לא תיתכנה. עבודות קודמות בדרך כלל עוסקות מאלגוריתמים ר כוזיים או שיתופיים, כתוך הנחה כייהסוכנים לעולם יבצעו את הנאמר להם, ולקווטו בהתאם למסלולים עהוקצו להם. בקיגוד לכך, כאשר מנחים שהסוכנים הינם בעטי אינטרסים עצמאיים, לא ניתן ל הלתמש בשיטות קודמות לפתרון הבעיה שכן הסוכנים דואגים לרווחתם האישית בלבד. זה אנו מתארים את קקימוש בשיטות MCTS על מנת להשיג תיאום בין סוכנים בעלי אינטדסים עצמאיים. בפרט, אנו מציעים את השימוש ב*תכניות מיסוי* (penalty schemes) עלבמנת לתאם בין הסוכנים ל ו ב מפתחים במשווים מספ י שיטות לבניית תכניו ג מיסוי. הניסויים שלנו מ ים כי תכנוות מיסוי אינטליגנטיות יכולות לגרום לעלות כוללת נמוכה יושר מאשר מקרים בהם הסוכנים אינם מתואמים כלל.

בפרק הרביעי אנחנו מיישמים שיטת MCTS לגרסה חדשה של בעוית ה"סוכן הכנדי" ( Canadian Traveler Problem - CTP). על פי גרסה זו, יש לבצע את המשימה המקורית של CTP מספר פעמים ח בבעיה המקורית של הנוסע הקנדי ,נתון מבנה מסוג גרף, שבו כמה מהצלעות עשויות להיות חסומות בהסתברות ידועה. המשימה של הסוכן היא לנסבע מצומת התחלה נתון אל צומת יעד נתון. פתרא ל CTP הוא *מדיניות* אשר מניבה תוחלת מינימלי נ של עלות הנסיעה צפמהי אנו מכלילים את הבעיה לגרסת המשימה החוזרת ונשנית. על פי גרסה זו, מספר נסיעות צריכות להתבצע בין נקודת ההתחלה והסיום, תוך שאיפה לצמצם אפ עלויות הכוללות של סך כל הנסיעות. כנו מציעים כמהו אלגוריתמי MCTS לבעיה זו ומנתחים את ביצועיהם. ננלגוריתמים המוצעים שונים זה מזה בהנחות שנעשו על התנהגו ים של הסוכנים.

בעבודה זו אנו מטפלים בבעיות בעלו י מאפיינים מורכבים ומציעים פתרונות המבוססים על גישת MCTS. אנ מתמקדים בהיבטים של ייבם סוכנים בבעיות אלו. לדוגמא, הרצון של הסוכנים לשתף פעולה וכ יייד זה משפיע על שימוש ב MCTS כשיטה לפתרון תרומתנו כוללת שני חלקים. ראשית, אנו מפתחים אלגוריתמים אשר משיגים סוצאות טובות יותר מאלו הקיימים כיום בכל אחת מהבעיות הללו שנית, כל ששיטות שלנו מבוססות על MCTS ובכך תקמתנו להרחבה והעמקת ההבנה של גישה זו.

Title: Applications of Monte-Carlo Bandit Algorithms for Multi-Agent Settings

Student name: Zahy Bnaya

Advisor: Prof. Ariel Felner

Summary:

The field of Artificial Intelligence (AI) addresses hard problems that are usually defined over large combinatorial domains. On many cases, the settings of the problem can produce extremely large state spaces. Amongst others, these problems might define multiple agents acting and making decisions in parallel or involve uncertainty. Usually, in such large domains, it is impractical to find the optimal behavior that an intelligent agent should follow in a single computation phase. Thus, a common approach for this kind of problems is to use *Monte-Carlo Tree Search* (MCTS).

The *Upper Confidence Bounds for Trees* (UCT) algorithm is an MCTS algorithm that attracted much research focus in recent years, mainly because of its breakthrough success in the game of GO. UCT balances exploration and exploitation when selecting the new node to add to the search tree. This balance is obtained by using the UCB1 policy designed for the *Multi-Armed Bandit* (MAB) model, a simple statistical model for the *exploration versus exploitation* dilemma. According to MAB, at each turn a player must choose from a fixed set of gambling machines (or *arms*) in order to maximize its total accumulated reward.

The main contributions of this dissertation contend with using MCTS in complex settings. These contributions are described in 4 chapters, which constitute the main part of this dissertation. We show how to apply MCTS algorithms in a number of non-trivial settings resulting in state-of-the-art performance in all of these domains.

The first chapter describes a new formulation of MAB designed for specific *Monte-Carlo Tree Search* algorithms. This new formulation which we call *Volatile Multi-Arm Bandit* (VMAB), describes cases where arms can appear or disappear unexpectedly. The standard MAB model assumes a constant set of arms which are available indefinitely. In our VMAB extension, new arms can appear or disappear on each turn. According to this model, every arm is associated with a “lifespan” during which this arm is available. There are many cases where it is beneficial to extend MAB model to the VMAB model. However, our ultimate goal in this dissertation is to use VMAB for MCTS. We develop the VUCB1 policy for VMAB and show that it achieves a bounded regret.

In the second chapter, we demonstrate the usage of VMAB in order to develop a novel MCTS algorithm for the task of searching in social networks. Social networks form complex graph structures, usually characterized by having a large branching factor. Performing search on social networks graphs is a non-trivial task. Especially when the goal is to find profiles that match certain criteria, to which the current knowledge is of little or no use. Specifically, we design our MCTS algorithm for the task of finding a profile or a set of profiles in a social network that match certain given criteria (e.g., finding all profiles that graduated from Stanford). Experimental results indicate that our algorithm compares favorably with the best existing heuristics on two different social networks and two different criteria.

In the third chapter, we deal with the problem of *Multi-Agent Path Finding* (MAPF) when performed by self-interested agents. MAPF is an important task that deals with planning paths for individual agents such that a global cost function (e.g., the sum of costs) is minimized, while at the same time avoiding collisions between agents. Usually, previous work proposes centralized or fully cooperative decentralized algorithms assuming that agents follow the paths assigned to them. However, when the agents are self-interested, previous methods cannot be used. We describe MCTS methods in order to obtain taxation schemes to implicitly coordinate the agents. We develop and compare several methods to construct taxation schemes. Our experiments show that intelligent taxation schemes can result in a lower total cost than the non-coordinated scheme even if we take into consideration both the travel cost and the taxes paid by the agents. In particular, we show that MCTS methods are very successful in producing such taxation schemes.

Finally, in the fourth chapter, we apply MCTS methods to a new variant of the *Canadian Traveler Problem* (CTP) called the *Repeated-task Canadian Traveler Problem*. In the Canadian traveler problem, a single traveling agent is given a graph, where some of the edges may be blocked with a known probability. The agent's task is to travel from a given start state to a given goal state. A solution for CTP is a policy that produces a minimal expected traveling cost. We examine a generalized repeated task CTP variant, where a number of trips between the start and the goal should be performed (either by the same agent or by other agents) while aiming to minimize the total travel costs in all trips. We propose and analyze several MCTS algorithms for this problem. Overall, our various algorithms differ in the assumptions that are made about the agents' behavior.

To summarize, in this dissertation we address problems with complex settings and suggest solutions based on MCTS approaches. Specifically, we focus on the multi-agent aspects of these problems. For example, the agents' motivation to cooperate and how it relates to MCTS. Our contribution is twofold. First, we have achieved state-of-the art results in all these problems - all widely applicable in the industry and academia. Second, all our methods are based on MCTS and we have contributed to broadening and deepening the understanding of MCTS methods.

Title : **Studies on the involvement of PICOT in lymphocyte activation and proliferation**

Presented by: Keren Moyal
Supervised by: Prof. Noah Isakov

# Abstract

PKC-interacting cousin of Thioredoxin (PICOT) has been discovered in a search for proteins that interact with the protein kinase C-theta (PKCθ) protein, a member of the 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 antigen-triggered activation of mature T cells and induction 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. PICOT was originally identified as a PKCθ binding protein and a putative regulator of its activity. PICOT was found to interact with PKCθ and regulate PKCθ-dependent functions in activated T cells. To test whether PICOT can distinguish PKCθ from other PKC isoforms, we performed an array of *in-vitro* pull-down assays and co-immunoprecipitation studies and tested the abilities of PICOT to interact with ten different PKC isoforms. PICOT was found to associate with the PKC delta, epsilon, eta, gamma, theta and zeta isoforms but not with PKC alpha, beta and iota/lambda. The ability of PICOT to alter the catalytic activity of different PKC isoforms and/or serve as a PKC substrate was tested *in vitro* using a kinase assay. We found that GST-PICOT was unable to undergo phosphorylation by any of the PKC isoforms tested. In contrast, GST-PICOT partially inhibited the phosphorylation of GST-MARCKS by PKC delta, theta, and zeta, but not by PKC epsilon, eta and gamma.

Previous studies from our laboratory demonstrated that PICOT can interact with embryonic ectoderm development protein (EED), a member of the Polycomb group (PcG) family of proteins that are involved in maintaining the repression of homeobox genes. In order to test whether PICOT can alter EED-mediated repression of transcriptional activity, we employed a GAL4-based luciferase reporter gene assay. Compared with the basal activity of the reporter (driven by an endogenous promoter and GAL4 DNA binding elements), the expression of GAL4-EED resulted in reduction of the reporter activity. However, co-overexpression of HA-PICOT partially restored the reporter activity of GAL4. Theses results suggest a role for PICOT in counteracting the transcriptional repressing activity of EED.

PICOT encodes a 37 kDa modular protein that consists of an N-terminal Thioredoxin (Trx)-homology domain, which meditates its interaction the PKCθ. This domain is followed by a unique tandem repeat of a PICOT homology domain

(PICOT-HD), also termed glutaredoxin homology domain (Grx-HD) in the C-terminal. Each of the three domains in PICOT lacks an essential cysteine residue at its putative catalytic center, suggesting that PICOT is functionally distinct from the 'classical' Trx and Grx. However, recent bioinformatic analysis revealed high degree of homology between the sequence of the PICOT-HD and that of the monothiol Grx containing only a single cysteine residue in the active site.

An increasing number of publications suggest that Grx utilize iron ions as cofactors for their activity and demonstrated that a wide variety of recombinant monothiol Grx are purified under anaerobic conditions as [2Fe–2S] containing clusters. *In vitro* analysis identified PICOT as an iron-sulfur protein that binds two bridging [2Fe-2S] clusters via the active site cysteinyl residues at its two monothiol Grx domains plus two molecules of reducing glutathione. Moreover, recent work demonstrated the existence of PICOT homodimers in a mouse liver extract but did not indicate whether these complexes contain the [2Fe–2S] clusters. Our studies using a recombinant GST-PICOT protein demonstrated that cysteine 229 in the Grx-HD is the prominent residue involved in disulfide bond and formation of PICOT protein aggregation. Screening of mouse tissue lysates by Western blot analysis under non-reducing conditions demonstrated the existence of PICOT dimers, trimmers and oligomers. In contrast, examination of several different cell lines, demonstrated that PICOT exists only in a monomeric form independent of the cell activation state.

Western blot analysis of PICOT demonstrated relatively high levels in cells having a rapid metabolic turnover and normal lymphocytes responding to antigenic or mitogenic stimulation. Since the increase in mitogen-triggered lymphocytes was preceded by only a small elevation in mRNA levels, we hypothesize that equilibrium between PICOT-containing protein complexes and monomeric forms of PICOT exits in mouse lymphocytes.

The potential role of PICOT in response to apoptosis inducing signals was tested in Jurkat T cells that stably express PICOT shRNA. We found that silencing of PICOT increased the susceptibility of the cells to UVC-induced apoptosis, as was determined by DNA fragmentation and cleavage of PARP. Inhibition of PICOT expression followed by treatment with hydrogen peroxide led to reducing phosphorylation and activation of the c-Jun N-terminal kinase. The present results demonstrate a dual effect of PICOT on Jurkat T cells: promotion of cell growth and inhibition of cell apoptosis. While both effects can be partially or fully regulated by the putative activity of PICOT, the findings showing PICOT binding to several distinct PKC isoforms, its ability to translocate to the nucleus and ability to interact with and affect the activity of EED suggest the involvement of PICOT in several different metabolic pathways that may affect the viability, growth, differentiation and transformation of cells.

נושא העבודה: **אפיון החלבון PICOT ומעורבותו באקטיבציה ופרוליפרציה של לימפוציטים**

שם המגיש: קרן מויאל
שם המנחה: פרופ' נח איסקוב

# תקציר

החלבון PKCθ הינו Ser/Thr קינז השייך למשפחת חלבוני ה-PKC שפעילותם אינה תלוייה בסידן. 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), ונמצא שתוצר הגן, החלבון PICOT, נקשר ל-PKCθ ומבקר תהליכים מותני PKCθ בלימפוציטים מסוג T.

בעבודה זו ניסינו לאפיין את התפקיד הביולוגי של החלבון PICOT הנגזר מיכולתו לעבור אינטראקציות עם חלבונים נוספים, או מהמבנה המודולרי של החלבון.

במחקר זה בדקנו האם קיימות אינטראקציות נוספות ביו חלבון ה-PICOT לבין יתר החלבונים ממשפחת ה-PKC, וכן את ההשלכות המעשיות של אינטראקציות אלו. ביצוע אנליזותpull-down הראה ש- PKC gamma, etta, delta, epsilon and zeta שבוטאו אקסוגנית בתאי T Jurkat, נקשרו ל-GST-PICOT. בדיקת פעילות הזירחון של חלבוני ה-PKC שעברו אינטראקציה עם PICOT, העלתה כי GST-PICOT אינו מהווה סובסטרט לחלבונים אלו בעוד שנצפה עיכוב חלקי בפוספורילציה של סובסטרט ידוע, GST-MARCKS, ע"י PKC theta, delta and zeta בנוכחות GST-PICOT. ממצאים ראשוניים ממעבדתנו המחישו את האינטראקציה בין PICOT ל-EED, שהינו חלבון ממשפחת ה-PcG (Polycomb Group Genes). חלבונים אלו פועלים כקומפלקסים רב-חלבוניים המשתיקים ביטוי של גנים במהלך ההתפתחות העוברית. EED מבקר תהליכי גידול תאים ומתבטא ברמות יתר במספר גידולים סרטניים ראשוניים באדם. על מנת לבחון את השלכותיה הפונקציונליות של האינטראקציה בין PICOT ל-EED, וללמוד האם PICOT משפיע על פעילות מעכבת השעתוק של EED, נעשה שימוש בגן דווח (לוציפרז תחת בקרה של פרומוטור המופעל ע"י GAL4) המהווה אינדיקטור לפעילות השעתוק. תוצאות הניסוי הראו כי PICOT מבטל חלק מפעילות עיכוב השעתוק של EED, ובכך נמצאה משמעות ביולוגית חדשה לאינטראקציית PICOT-EED.

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 או Grx-HD. 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) ול - EED ו-MLP (בתווך מתחם ה PICOT-HD). לאחרונה נמצא שלרצף זה הומולוגיה גבוהה לתת משפחה בחלבוני הגלוטרדוקסין שנקראת monothiol glutaredoxin, הכוללת ציסטאין אחד באתר הפעיל של האנזים.

מספר רב של עבודות שהתפרסמו לאחרונה מראה כי חלבוני הגלוטרדוקסין משתתפים בשלבים ביוכימיים שונים המערבים את מתכת המעבר נחושת. ניסויי השקעה של גלוטרדוקסין ממיצויי תאים או של החלבונים הרקומביננטים, הראו כי הם מכילים קומפלקס של יוני נחושת שקושרים יוני סולפט, [2Fe–2S]. המשך איפיון תכונה זו של חלבוני הגלוטרדוקסין, העלה כי ניתן לחלק חלבונים אלו לשתי קבוצות: חלבונים המשתתפים בתהליכי קליטה/ספיגה, הרכבה והעברה של המתכת בתא או חלבונים המשתמשים בקומפלקס זה כחיישן לשינוי מצב החימצון או ריכוז הנחושת בתא. ניסיון השקעה של החלבון PICOT של החלבון הרקומביננטי, העלה כי הוא קושר קומפלקס של יוני נחושת עם יוני סולפט [2Fe–2S] בתיווכן של הציסטאינים במתחם הגלוטרדוקסין ושל מולקולת טריהפפטיד-גלוטטיון מחוזר. מבנה זה, הכולל את הקומפלקס של יוני הנחושת עם יוני הסולפט, מעניק לחלבון מבנה דימרי במשקל כפול מהמשקל המונומרי. במטרה לבחון את יכולתו ליצור קשרים די-סולפידים בעזרת הציסטאינים הקיימים בחלבון, בדקנו תחילה את החלבון הרקומביננטי, GST-PICOT. Western blot שנעשה בתנאים לא מחזרים של החלבון GST-PICOT, הראה כי קשרים די-סולפידים נוצרו בחלבון וגרמו להיווצרות צברים של החלבון. אנליזה של החלבון בתנאים הללו זיהתה כי במרבית הקשרים שנוצרו השתתפה ציסטאין מספר 229 שבמתחם הגלוטרדוקסין. בהמשך אפיינו את משקלו המולקולארי של החלבון PICOT במיצויי רקמות של עכברים. שימוש בתנאים דומים הראה כי PICOT אנדוגני היה בעל משקל זהה למשקלו של החלבון הרקומביננטי, ואופיין בנדידה של kDa 37< . תוצאה זו לא חזרה כאשר PICOT נבדק במיצויי שורות תאים, ואופיין במשקל של kDa 37 ~ שהינו בקורלציה למצב מונומרי של החלבון.

בעבודתנו, כמו בעבודות קודמות, נמצא ש PICOT מתבטא בכל הרקמות שנבדקו, אך רמות הביטוי שלו משתנות בסוגי תאים שונים. כמו כן, רמות גבוהות במיוחד של PICOT בשורות תאים סרטניות ובלימפוציטים העוברים חלוקות מהירות בתגובה לשפעול מיטוגני נצפו. מאחר והעלייה ברמת ביטוי החלבון לא חפפה עם עלייה ברמת ביטוי הגן וכן חיזור ממשוך של מיצוי תאים לימפוציטים גילה רמות חלבון גבוהות יותר בתאים נחים לעומת חיזור בתנאים רגילים, הנחנו כי ל-PICOT קיימות קונפורמציות נוספות המתווכות ע"י קשרים די סולפידים בלימפוציטים, וחשיפה של התאים למיטוגן, גרמה לפירוק מבנים אלו ולשחרור של מולקולות PICOT מונומרי שנדדו בג'ל במשקל של kDa 37 ~ . יתרה מזאת אנו מציעים כי קיים שיווי משקל בין הצורות השניניות למונומרים של החלבון בתא, המאפשר את זמינותו של החלבון הפעיל בזמן מהיר .

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. תאים שביטאו רמת ביטוי חלבון נמוכות יותר נמצאו רגישים יותר לאפופטוזיס המתווך על ידי קרינת UVC. 25% מהתאים שדוכאה בהם רמת PICOT, הכילו DNA מפורק לעומת 15% בקבוצת הביקורת. תוצאה זו היתה בקורלציה ישירה לעליה בביטוי חלבון ה-PARP המבוקע, המהווה סמן לאפופטוזיס. בנוסף, שינויים ברמת החלבון PICOT בתאי T השפיעו באופן ישיר על מידת השפעול של אינזימים השייכים למשפחת ה-MAPK. בתאים ששופעלו עם מי חמצן וביטאו רמות נמוכות של PICOT, נרשמה מידת זירחון גבוהה יותר של החלבונים JNK ו-ERK ואילו בתאים בהם רמת החלבון PICOT היתה גבוהה יכולת השפעול של JNK ו-ERK היתה ירודה. אנו משערים ש-PICOT משתתף בתהליכי בקרת שפעול/זירחון מוקדמים המתרחשים בעקבות עקות חמצוניות.

לסיכום, מצאנו כי רמת החלבון PICOT בתאי T משפיעה על מידת האקטיבציה שלהם, ועל קצב חלוקת התאים. הבנת התהליכים הביולוגיים בהם PICOT משתתף, עשוייה לאפשר פיתוח תרופות ו/או שיטות טיפול המבוססות על בקרת פעילות PICOT כמתווך תהליכים המבקרים גידול תאים נורמלם ו/או סרטניים.

**ניתוח משולב של אריכות ימים, מחלות קשורות-גיל ותהליכים משווייכים להדדקנות:**
**בניה של מסד הנתונים NetAge**

**מגיש:** רובי-מרסל טקוטו

**מנחה:** פרופ' ואדים פרייפלד

**תקציר**

בעוד שמחקרים רבים בחיות מודל הצליחו להביא לזיהוי גורמים גנטיים הקובעים את תוחלת החיים, לאינטראקציות בין גורמים אלו ניתנה עד כה התייחסות מחקרית קטנה. הדבר נכון גם לגבי מאות גנים ו-microRNAs שזוהו כמעורבים במחלות שקשורות לגיל (Age-related diseases) ובתהליכים נוספים המשווייכים להזדקנות, כגון עקה חימצונית, דלקת כרונית והזדקנות תאית .

הרוב המוחלט של הגנים המתבטאים בהתפתחות מושתקים לגמרי או שהם פעילים לפרקים בתקופה שלאחר חקר ההתפתחות. שיתוק זה נובע מפעילות מנגנוני בקרה אפיגנטיים הכוללים RNA interference. חקר מנגנונים אלו פותח אפיק חדש בביוגרונטולוגיה, כיוון שככל שידוע לנו, התפקיד של microRNAs לא נבדק לפני עבודה זו בהקשר של רשתות אינטראקצית חלבון-חלבון. עבודה זו היא נסיון להעריך כיצד מידע קיים הקשור להזדקנות/אריכות-ימים, מחלות ותהליכים הקשורים לזקנה יכול להיות משולב ומנותח בהקשר של רשתות חלבון-חלבון המבוקרות ע"י microRNAs.

התוצאות של עבודה זאת אורגנו במסגרת NetAge – מסד נתונים וכלי לניתוח מידע למחקרים ביוגרנטולוגיים (http://www.netage-project.org). מסד הנתונים הזה מכיל רשימות של גנים ורשתות חלבון-חלבון המבוקרות ע"י microRNAs עבור אריכות ימים, מחלות ותהליכים הקשורים להזדקנות. כמו כן, NetAge מכיל בתוכו חתימות משותפות (חפיפות בין רשתות) לרשתות הכלולות בו. המסד נגיש לכל אחד דרך אתר NetAge אשר מספק את הכלים הביואינפורמטיים לחיפוש ובחינה של הרשתות כולל מצג של מידע וסטטיסטיקה על הרשתות.

מתוך ניתוח נוסף של המידע ב-NetAge הוסקו המסקנות הבאות: (1) ישנם קשרים מולקולרים חזקים בין הזדקנות, אריכות ימים, מחלות הקשורות לגיל ותהליכים המשווייכים להזדקנות (עקה חימצונית, דלקת כרונית והזדקנות תאית); (2) קיים תפקיד פוטנציאלי חשוב למולקולות ה-microRNA לאחר ההתפתחות בבקרת ביטוי גנים מסוימים בעלי מאפיינים של Antagonistic Pleiotropy; (3) אפשרות ואפילו עדיפות לאיתחול התערבויות מקדמות אריכות ימים בשלב החיים הבוגר.
לבסוף, העלנו היפותזה המבוססת על מסקנות המחקר ואשר ניתנת לבדיקה. ההיפותזה היא שגנים הידועים כקשורים ישירות (באינטרקציות חלבון-חלבון) לגנים של אריכות ימים והינם חיוניים לגדילה ולהתפתחות, סיכוייהם להשפיע על אורך החיים גבוהים יותר מגנים שנבחרו אקראית. היפותזה זו קיבלה אישוש חזק מניסוי RNAi של 374 גנים באורגניזם *C. elegans* שנעשה בשלב שלאחר התפתחות התולעת. מהניתוח שלנו עלה, שהשתקה של 101 גנים גרמה להארכת החיים, וב -55 גנים להפחתה של תוחלת החיים. אנו וידאנו פעם נוספת את הפנוטיפ בתת-סט (30 גנים) מתוך הגנים האלו גם ע"י אנליזה שנעשתה בכל משך חיי האורגניזם *C. elegans*. אישוש ההיפותזה מצביע על כך ששילוב הגישה מבוססת הרשתות ביחד עם רשימת הגנים המתאימים ל-antagonistic pleiotropy, יביאו לחיזוי וגילוי של בקרות חדשות על אריכות ימים בדיוק חסר תקדים.

**מילות מפתח :**הזדקנות, אריכות ימים, מחלות הקשורות לגיל, גנים, חלבונים אינטרקציות חלבון -חלבון, חיות מודל, בני-אדם, מסד נתונים, חיזוי

**Integrative analysis of longevity, age-related diseases and aging-associated processes: Construction of the NetAge database**

**Submitted by:** Robi-Marcel Tacutu

**Advisor:** Prof. Vadim Fraifeld

## Abstract

While many studies in model organisms have successfully focused on identifying the genetic factors that determine lifespan, the interactions between these factors has to date been poorly addressed. Similarly, hundreds of genes and miRNAs have been identified as being involved in the development of age-related diseases (ARDs) and in aging-associated processes including oxidative stress, chronic inflammation and cellular senescence (CS). The interplay between these aging/longevity-associated genetic factors still remains elusive.

The vast majority of genes expressed during development become transcriptionally silenced or are only episodically active in the post developmental period. This is possible due to epigenetic regulatory mechanisms including RNA interference (RNAi). The role of microRNAs (miRNA), one of the effector molecules of RNAi, has not been studied prior to this work in the context of protein-protein interaction (PPI) networks, opening a new avenue in aging research. This work was undertaken in an attempt to evaluate how existing data pertaining to aging/longevity, ARDs and aging-associated processes may be integrated and analyzed in the context of miRNA-regulated PPI networks.

The results obtained were organized in the NetAge database—an online database and network analysis tools for biogerontological research (http://www.netage-project.org). The NetAge database contains gene sets and miRNA-regulated PPI networks for longevity, ARDs and aging-associated processes. Common signatures (overlapping networks) between the networks are also included. The database is available through the NetAge website which provides the necessary bioinformatics tools for searching and browsing networks, as well as showing network information and statistics.

Further analysis of the data in NetAge highlighted: (1) the strong molecular links between aging, longevity, ARDs, and aging-associated processes (oxidative stress, chronic inflammation, CS), (2) the potentially important role for post-developmental miRNA-mediated targeting of certain genes with features of antagonistic pleiotropy, and (3) the possibility and even the preferability of initiating longevity-promoting interventions in adult life.

Finally, to test our network-based approach, we hypothesized that the first-order interactors of established longevity-associated genes, essential for growth and

development are more likely to have longevity phenotypes than randomly chosen genes. Our approach received a strong experimental validation from a post-developmental RNAi screen of 374 *C. elegans* genes. In our primary analysis, inactivation of 101 genes resulted in lifespan extension, and inactivation of 55 others – in a lifespan decrease. We confirmed a subset (30 genes) of these phenotypes in rigorous longitudinal analyses. Our results suggest that by combining a network-based approach with the selection of genes fitting antagonistic pleiotropy, new lifespan regulators could be identified with an unprecedentedly high predictive power.

**Keywords:** Aging, longevity, age-related diseases, genes, proteins, microRNAs, networks, protein-protein interactions, model organisms, humans, database, predictions

# תקציר

**נושא העבודה**: תרומת הספר האלקטרוני והספר המודפס לקידום אוריינות של ילדי גן חובה
**שם המגיש**: רויטל אשר (סעדון)
**שם המנחה**: ד"ר אלי קוזמינסקי

ספר אלקטרוני (E-book) כולל את תכני הספר המודפס המוצגים בסביבה אינטראקטיבית. חוקרים ממליצים למעצבי ספרים אלקטרוניים לשים יותר דגש על פיתוח ספרים אלקטרוניים שהם לא רק משעשעים ומניעים, אלא גם כאלה המהווים מקור טוב לתמיכה בחקירת השפה הכתובה על- ידי הילדים, וכי יש מקום לבדוק את תהליכי הלמידה שהילד עובר במהלך הפעילות עם הספר.

**מטרות המחקר:** המטרה העיקרית של מחקר זה הינה לבחון באופן השוואתי את תרומת הספר האלקטרוני והספר המודפס לטיפוח אורייני בגיל הרך תוך שמירה על אחידות בשתי קבוצות המחקר. מטרת משנה של המחקר, כדי להבטיח את האחידות, הינה לפתח על סמך המחקרים שנסקרו, ספר אלקטרוני הכולל קריאת סיפור ופעילויות אוריניות, ולהמירו לספר מודפס פרט לשוני הנובע מהמדיום: במדיום המסורתי בני אנוש מפעילים את הקריאה ואת הפעילויות הנלוות, ובמדיום הדיגיטלי תוכנת מחשב מפעילה את הקריאה ואת הפעילויות הנלוות. מטרת משנה נוספת של המחקר הנוכחי הינה לעקוב אחר תהליכי העבודה של הילדים במהלך הקריאה ובמהלך ביצוע הפעילויות ולתעד במצלמות את כל הפעילויות שהילדים ביצעו עם הספר.

**חמש שאלות נבדקו במחקר:** (1) איזה מבין שני הספרים מסייע יותר בצמיחה אוריינית? (2) אילו מבין היכולות האוריניות מתפתחות בכל אחד מסוגי הספרים: מודעות פונולוגית, מודעות אורתוגראפית, אוצר מילים, הבנת עלילה וידע על המידע המודפס? (3) האם הספרים השונים גורמים לתחושת מעורבות שונה של הילדים? (4) האם יש הבדלים במשך הנחיית הפעילויות בכל אחד מהספרים? (5) אלו מרכיבים של תהליכי הלמידה והפעילויות של הילדים קשורים להתפתחות אוריינית בשני הספרים?

**במחקר השתתפו** 50 ילדים בטווח גילים 5 - 6.6 ($M = 5.49$, $SD = 0.38$) משלושה גני ילדים בעלי מצב סוציו-אקונומי במעמד הביניים משכונה אחת בעיר בדרום הארץ המשתתפים אינם מאובחנים כבעלי לקות למידה או בעלי הפרעות קשב.

**כלי המחקר:**

(1). הסיפור במחקר: פותח ספר אלקטרוני עבור הסיפור המתורגם "פוחזנים" שנלקח מתוך האתר http://sefer-li.net. הספר המודפס הוא עותק קשיח וכרוך של דפי הספר האלקטרוני. הילדים נחשפו לספר בשלושה מסלולי פעילות: מסלול "האזנה לסיפור", מסלול "קריאה והפעלה" ומסלול "פעילויות" (2). מבחן רקע לבדיקת ניסיון עם מחשב: שני פאזלים ממוחשבים. (3). מבחן PPVT - III לבדיקת אינטליגנציה מילולית: בחירת תמונה מבין ארבע תמונות המתאימה למילה הנקראת על ידי הנסיינית. (4). מבחן לבדיקת רמת אוריינות המורכב מחמישה

תת-מבחנים: הבנת עלילה, ידע על המידע, אוצר מילים, מודעות פונולוגית, מודעות אורתוגראפית.

**כלי תיעוד:**

(1). מצלמות ומיקרופון: פעילויות עם הספר צולמו במצלמת וידיאו על חצובה. (2). תוכנת מעקב פנימית ושעון עצר: בספר האלקטרוני בלבד תיעדה תוכנת מעקב פנימית את הפעילות של הילדים במהלך הפעילויות עם הספר. בספר המודפס הנסיינית מדדה זמנים באמצעות שעון עצר.

**הליך מחקרי:**

שמונה מפגשים עם כל נבדק/ת - חמישה מפגשי אינטראקציה עם הספר, מתוכם שלושה מפגשים אשר כללו גם פעילויות בעקבות חשיפה לסיפור, ושלושה מפגשי הערכה לבדיקת היכולות האוריינויות. הראשון נערך לפני ההתערבות (מפגש האינטראקציה הראשון); השני לאחר מפגש האינטראקציה השני; והשלישי בתום ההתערבות לאחר מפגשי האינטראקציה השלישי עד החמישי.

**ניתוח נתונים:**

(1). ניתוח התפתחות רכיבי הידע האורייני בשלוש נקודות זמן לאורך המחקר. (2). ניתוח תהליך העבודה עם הספר: בצילומי הווידאו שנאספו נדגמו אירועים ואירועי משנה לבדיקת שאלות המחקר ולבחינת תהליכי הלמידה. סכימת הקודים כללה התייחסות לקשר ילד-ספר, ילד-נסיין, נסיין-ספר ונסיין-ילד תוך התייחסות להיבטים חיצוניים, רגשיים וקוגניטיביים של שני הצדדים. (3). הצלבה של ניתוח תוצרי ידע אורייני וניתוח תהליך העבודה: המידע שהתקבל מצילומי הווידאו הוצלב עם המידע שהתקבל מתוצאות מבחן לבדיקת רמת אוריינות.

**ממצאים:**

(1). רמת אוריינות - נצפתה התקדמות בכל מדדי האוריינות. נמצא כי הפעילות הובילה לצמיחה אוריינית דומה בעקבות קריאה בשני סוגי הספרים הן במודעות פונולוגית והן במודעות אורתוגראפית. ממצאי המחקר מציגים יתרון מובהק לפעילות עם הספר המודפס על פני הפעילות עם הספר האלקטרוני בידע על המידע המודפס, באוצר מילים ובהבנת עלילה. במענה לשאלת המעורבות של הילדים בפעילויות, נמצאה תחושת המעורבות בפעילות גבוהה בכל שלושת המסלולים בספר האלקטרוני ובספר המודפס. (2). תהליכי למידה - הפרעות רקע בגן לא פגמו בהישגים במרבית מבחני האוריינות, אולם הפסקות הפעילות קוטעות את רצף הפעילות ופוגעות בהישגים. תנועתיות רבה של הילדים, בשתי קבוצות המחקר, לא רק שאינה פוגמת בהישגים כי אם מסייעת כנראה במיקוד ובריכוז. לקשר הנרקם עם הילדים יש השפעה גדולה על ההישגים של הילד בקבוצת הספר המודפס לעומת קבוצת הספר האלקטרוני. ככל שהילדים פעילים יותר בלמידה, בדומה למחקרים קודמים, הלמידה יותר משמעותית אם כי הקשרים בין הפעילות לתוצרים האוריינים נמצאו מעטים ממה שניתן היה לצפות. מענה הנסיין לילדים לעיתים סייע ולעיתים הפריע לילד בשתי קבוצות המחקר.

**דיון:**

שני הספרים המודפס והאלקטרוני, מטפחים את היכולות האוריינויות לפני הכניסה לבית הספר, עם יתרון לספר המודפס על האלקטרוני בחלק ממדדי האוריינות, הקשורים יותר להיבטי תקשורת נסיין-ילד, ובמשך הפעילות. אולם יש לקחת בחשבון כי בספר האלקטרוני הילד יכול לפעול באופן עצמאי.

תחושת המעורבות של הילד בפעילות, אשר באה לידי ביטוי בהנאה מהפעילות וברצון להמשיך בה, נמצאה גבוהה בספר האלקטרוני ובספר המודפס, ובכל שלוש המסלולים. נמצא שככל שעלתה מידת ההנאה מהפעילות כך עלה במידה מסוימת הרצון להמשיך בפעילויות.

בשתי קבוצות המחקר אנו עדים לכך שהפרעות הרקע בגן לא נמצאו קשורים לירידה בתוצרי הלמידה של הילד. באופן דומה, התנועתיות הרבה של הילד בגיל הרך אינה פוגמת ביכולת הריכוז שלו, כי אם להיפך. אנו מקבלים במחקר זה אישוש לממצאי מחקרים קודמים המציינים כי האקטיביות של הילד בלמידה מובילה ללמידה משמעותית.

אם כן, ניתן לומר כי בתכנון פעילויות למידה, על הגננת בגן- הילדים ליזום פעילויות המעודדות אקטיביות מצד הלומד בתהליכי הלמידה כך שתתרחש למידה משמעותית.

**מילות מפתח:** ספר אלקטרוני, ספר מודפס, התפתחות אוריינית, גן חובה.

# Abstract

**Topic work**: Their contribution of Electronic Books and Printed Books to the advancing literacy of Kindergarten Children

**Presenter's name**: Revital Asher (sadon)

**Supervisor name**: Ely Kozminsky, PhD

An electronic-book (E-book) typically includes traditional book content with the addition of an interactive environment. Researchers suggested that E-books developers should emphasize their efforts on creating electronic stories which are not only entertaining and motivating, but also contribute to investigation of the written-language by the readers. It was also suggested that the learning process of children using E-books should be further studied.

The main purpose of this study is to examine the contribution of comparative e-book and printed book to foster early childhood literacy while maintaining uniformity in both groups. Another purpose of the study, to ensure the uniformity, is developed based on the studies reviewed, e-book includes story reading and literacy activities and to substitute a printed book except for differences arising from the medium: the medium of traditional human operators reading and related activities, and the medium of the digital computer program that runs the reading and related activities. The purpose of the additional matter of the present study is to monitor the work processes of the children during reading and during the execution of activities and document cameras all activities that children carried out with book.

**The questions in our research: (**1) Which of the two books helps more to literacy? (2) Which of literacy skills developing in each type of books: phonological awareness, orthographic awareness, vocabulary, understanding of the plot and concept about print? (3) Do different books make different sense of involvement in the children's? (4) Are there duration differences of activities in each of the books? (5) Which components of learning procedures and activities of children are related to literacy development in both books ?

The study involved 50 children with ages ranging between 5 to 6.6 ( *M*= 5.49, *SD*=0.38), from three kindergartens having similar socio-economic background From one neighborhood in southern Israel. Participants are not diagnosed as having a learning disability or Attention Deficit Disorders.

**Research tools:** (1). The selected story: "Pohzanim", on the **http://Sefer-il.net** website. The traditional book was a bounded hard copy version of the electronic book. The children were exposed to the book in three different activity tracks: The first track: " Listening to the story", The second track: "reading and acting" and The third track: "Activities".(2).Test experience: include two computerized puzzles. (3). Test PPVT - III Verbal intelligence test: selecting the appropriate picture of the four word called by the experimenter. (4). level of literacy: Understanding of plot, Knowledge of Printed Information, Vocabulary, phonological awareness, orthographic awareness.

**Documentation tools:** 1. Cameras and microphone: activities in both media were filmed with a video camera, which was placed on a tripod. 2. Internal tracking software and timer: in the e-book integrated internal tracking software documenting the activities of the child during the activities with the book. In the traditional book measuring time with stopwatch.

**The Research procedure:** Eight meetings were held with each child: Five meetings included the interaction between the child and the both books: traditional and electronic, while the remaining three meetings were dedicated to the evaluation of the child's performance. The first evaluation prior to the first intervension, the second evaluation after the second interaction, and the last was held in the end of the intervention.

**Data analysis:** (1) Test findings analysis was conducted at three different time intervals during the research (2) Process analysis of the child's performance with the book: In the video recordings, sampled events and sub events to examine research questions and the child's learning processes with two media. Scheme codes included reference to relationship between a child- book, child- experimenter, experimenter-book and experimenter- child, With reference to external, emotional and cognitive aspects of the child and the experimenter. (3) Cross reference between the test findings and the process findings analysis of the child interaction with the book: The information received from the video recordings analysis was crossed with the results of the literacy tests.

**Findings:** (1) From the literacy tests results, we observed a significant progress in all the literacy aspects. Comparing the two research groups, the activity with both media types led to a similar literacy growth at phonological and orthographic

awareness. Clear advantage to the activities with the traditional book versus the activities with the E-book in regards to concept about print, the vocabulary, and the story comprehension. In response to the involvement level of the child in both media types, the sense of involvement in activities of the children with the book was high in all of the three tracks. (2) Learning processes: Background interruptions in the kindergarten doesn't affect the child's achievements, while breaks during the interaction activities, negatively affect the child's achievements. The excessive mobility of the children in both research groups were proven to not only impair the child achievements, but even help him in focusing during learning activities. The interaction between the child and the experimenter showed a great deal of influence for the children in the control group versus the influence on the children on the experiment group. The more active the child in learning, the more effective the learning process is for this child.

**Discussion:** Compared between the two groups is that the activity of two books led to growth literacy in both groups in phonological awareness and orthographic awareness and distinct advantage for the activity with printed book over e-book in concept about print, vocabulary, and understanding the plot. Our conclusion is that both the printed and electronic books, fostering literacy skills before entering school, narrowly to printed book in literacy and in the duration of the activity. However, in the e-book child can operate independently.

Child's sense of involvement in the activity, which is reflected with pleasure during the activity and desire to continue in it, was high with e-book and with the printed book, and all three tracks. The greater the degree of pleasure in activities, it occurred to some extent to continue activities.

Both groups we see that the background noise in the kindergarten, were associated with a decline in the child's learning outcomes. Similarly, we conclude that the great movement of the young child does not impair his ability to concentrate, on the contrary . The activity of the child in learning leads to significant learning.

If so, we can say that in the design of learning activities, the teacher in kindergarten should initiate activities that encourage active learner in the learning process so that meaningful learning occurs.

**Keywords:** E-book, Printed book, Literacy development, Kindergarten

# התאמות מקומיות ותגובות לעקה לאורך מפל אקלימי בשני מיני ארינמלים חופרי-משפכים

רון רוטקופף
מנחה: פרופ׳ עופר עובדיה

## תקציר

פרטים באוכלוסייה נבדלים זה מזה במטען הגנטי שלהם (שונות גנוטיפית), וכמו-כן בפיסיולוגיה, מורפולוגיה, התנהגות והיסטוריית מהלך-חיים (שונות פנוטיפית). שונות זו מאפשרת את התפתחותן של התאמות (אדפטציות) לא רק בקני-מידה גיאוגרפיים גדולים, אלא גם בקני-מידה קטנים יותר המאופיינים בהבדלים בתנאי המיקרו-אקלים. שונות בין פרטים מושפעת בעוצמה רבה גם ע״י עקה סביבתית, כלומר תנאי סביבה קיצוניים. תגובות לעקה כזו ברמת האוכלוסייה מאפשרות התאמה מקומית, ומעודדות הסתגלות טובה יותר של מנגנונים פיזיולוגיים ברמת הפרט.

כאשר בוחנים אורגניזמים מסביבות סטוכסטיות ו/או קשות למחיה, יש להתחשב בשלושה גורמי עקה עיקריים: רעב, עקת חום ועקת יובש. רעב הוא סוג עקה הנפוץ במיוחד באורגניזמים המאכלסים סביבות סטוכסטיות. אכן, עמידות להרעבה היא תכונה חשובה, במיוחד בטורפים-מן-המארב, אשר חווים תנודות משמעותיות בקצב ההיתקלות בטרף בגלל יכולת התנועה המוגבלת שלהם. ההשפעות של סוג עקה זה נחקרו באופן מקיף בניסויים המוצגים כאן, לצד ההשפעות של עקת חום ועקת יובש.

בפרק 2 אני מציג תוצאות של ניסוי הבוחן הבדלים בעמידות להרעבה בין ארינמלים מהמין *מרמיליון חיוור* שמקורם באזור ים-תיכוני (אקלים צפוי ולא קיצוני) ובאזור מדברי (אקלים סטוכסטי וקשה למחיה). בחינה זו נעשתה ע״י חשיפת הארינמלים להרעבה בניסוי רב-גורמי מלא, ע״י שימוש בתאי אקלים המדמים תנאים ים-תיכוניים או מדבריים. בחנתי חילופיות (trade-off) בין קצב גידול לעמידות להרעבה ע״י האכלת הארינמלים בשתי תדירויות שונות לפני תקופת ההרעבה. בנוסף, בחנתי את קיומה של גדילת פיצוי ע״י מדידת קצב הגידול היחסי כשההאכלה חודשה לאחר תקופת ההרעבה. לא נמצאה השפעה משמעותית של אוכלוסיית המקור על קצב אובדן המסה בזמן ההרעבה, או על קצב הגידול כשההאכלה חודשה. תוצאה זו עומדת בניגוד לתוצאות מחקר קודם על אוכלוסיות של מין זה מאזורי אקלים שונים, ומדגימה את השפעתו של גורם העקה על מידת הגמישות ההתפתחותית המופגנת בכל אוכלוסייה. ארינמלים שהואכלו בתדירות נמוכה יותר לפני תקופת ההרעבה איבדו יותר מסה בזמן ההרעבה, אך גדלו מהר יותר בתקופת הפיצוי. תוצאות הניסוי מדגישות כי לחילופיות בין קצב גידול ליכולת פיצוי, שלא זכתה לתשומת-הלב הראויה עד כה, תפקיד מפתח בקביעת גודל גוף, בייחוד בסביבות סטוכסטיות.

בפרק 3 אני מציג תוצאות של השוואה ניסויית נדירה של עמידות להרעבה בארינמלים ממין *משפכאי מקווקוו* שמקורם באקלים מדברי-למחצה ובאקלים מדברי. השערת המחקר היתה שפרטים מאזורים קשים יותר, בעלי יצרנות נמוכה, יהיו מותאמים לתקופות הרעבה ממושכות. בנוסף, שיערתי כי פרטים בעלי קצב-גידול מהיר יהיו רגישים יותר להרעבה בגלל הצורך לתחזק קצב מטבולי גבוה יותר. גיליתי כי ארינמלים שמקורם באזור המדברי-למחצה שמרו על קצב פעילות גבוה יותר, אשר הוביל לאיבוד מסה מוגבר בזמן ההרעבה, אך איפשר פיצוי מוצלח יותר

כאשר ההאכלות חודשו. בניגוד לזאת, לארינמלים שמקורם בבית-הגידול המדברי היתה רמת פעילות נמוכה יותר. הם איבדו פחות מסה בזמן ההרעבה, אך כאשר ההאכלה חודשה, אחוזי התגובה לטרף וקצב הגידול שלהם היו ירודים. פרטים משני בתי-הגידול הגיבו על-פי הצפוי מתופעת גדילת הפיצוי: ארינמלים שהואכלו בתדירות נמוכה יותר לפני תקופת ההרעבה גדלו מהר יותר בתקופת הפיצוי. ניסוי זה,בניגוד לתוצאות הניסוי הקודם (על המין *מרמיליון חיוור*), מדגים את ההבדלים הניכרים בפרטים מאזורי אקלים שונים באסטרטגיית ההתמודדות שלהם עם הרעבה. גם במין זה ניכרת יכולתם של ארינמלים להשתמש בגדילת פיצוי כדי להשלים מסה שאבדה בזמן הרעבה. אחד ההסברים האפשריים לקיומם של הבדלים בתגובה בין אוכלוסיות שונות של המין *משפכאי מקווקו*, אך לא של *מרמיליון חיוור*, הוא שהמשפכאי חשוף באופן קיצוני יותר לתנאי הסביבה (בית-גידול ומיקרו-בית-גידול עניים יותר, בשילוב עם חשיפה לקרינת שמש ישירה), ולכן נצפה למצוא הבדלים גדולים יותר בין אוכלוסיותיו בתגובתן לסוגי עקה שונים.

פרק 4 מציג גישה חדשנית ומקיפה לבחינת התאמות מקומיות בכלל, והתמחות אקולוגית בפרט. מחקרים אקולוגיים קלאסיים הדנים בהתמחות מתמקדים בדרך-כלל בביצועיו של מין על-פני ציר נישה אחד של הסביבה האקולוגית. גישה זו עלולה להתעלם מהפרדת נישות אשר קיימת על-פני ציר אחר, וכך להחמיץ הסבר לדו-קיום של מינים. לפיכך ביצעתי סדרת ניסויים הבוחנים צירי נישה מרובים על-ידי חשיפת שני מיני מודל לצירופים שונים של תנאים ניסויים, זאת על-מנת לבחון תגובות הקשורות בעקה הנגרמת מטמפרטורה גבוהה, יובש והרעבה. מחקר קודם הראה שהמין *מרמיליון חיוור*, שהוא כוללני ביחס לשימוש שלו בבתי-גידול, משחר מזון באופן מוצלח יותר מהמין המתמחה *משפכאי מקווקו*, גם בבית הגידול האופייני לזה האחרון. במחקרי אני מוכיח כי העליונות לכאורה של המין הכוללני אינה ניכרת על-פני צירי נישה אחרים; המין המתמחה מחזיק בסט תכונות המקנות לו יתרון בתנאים סביבתיים קשים. באופן פרטני, ל*משפכאי המקווקו* יתרון על-פני ה*מרמיליון החיוור* בטמפרטורות גבוהות: הוא מציג שיעור שרידה גבוה יותר והצלחה גבוהה יותר בשיחור מזון. ה*משפכאי המקווקו* גם יעיל יותר במשק האנרגיה שלו: הוא מאבד פחות מסה בזמן הרעבה וצובר מסה בקצב גבוה יותר בזמן האכלה. יעילות מוגברת זו היא תוצאה של התאמות פיסיולוגיות, כמו גם תגובות התנהגותיות לתנאי סביבה קשים. לפיכך, מסקנתי היא שההתמחות של *המשפכאי המקווקו* לבית-גידול מסויים לא הובילה אותו לדרך ללא מוצא מבחינה אבולוציונית.

כל הניסויים שביצעתי מדגישים את החשיבות של בחינת תגובות לעקה כאשר חוקרים חילופיות של תכונות בהיסטוריית מהלך-חיים. הבדלים פנוטיפיים מסויימים בין אוכלוסיות עשויים להיחשף רק כאשר חושפים את האורגניזם הניסויי לעקה חיצונית. לחילופין, הבדלים פנוטיפיים הנראים לעין בתנאים רגילים עשויים להיות ממוסכים בהשפעת גורם העקה, וגם מתוצאה כזו ניתן ללמוד על הגמישות הפנוטיפית של התגובה לעקה באוכלוסיות שונות. בנוסף, בחינת תגובות לעקה על-פני צירי נישה שונים במינים החיים באותו בית-גידול מאפשרת לחשוף מנגנונים חדשים של דו-קיום.

<u>מילות מפתח</u>: ארינמליים, גדילת פיצוי, גמישות התפתחותית, היסטוריית מהלך-חיים, התאמה לתנאים מקומיים, חילופיות, מין כוללני, מין מתמחה, מיקרו-אקלים, מיקרו-בית-גידול, עמידות להרעבה.

# Multi-Level Adaptations to Local Conditions and Responses to Stress along a Climatic Gradient in Two Species of Pit-Building Antlions

Ron Rotkopf
Advisor: Prof. Ofer Ovadia

## Summary

Individuals within a population differ in their genetic constitution (i.e. genotypic variation) and in their physiology, morphology, behavior, and life-history (i.e. phenotypic variation). This type of variation promotes adaptations, not only on large geographical scales that can encompass steep climatic gradients (clinal variation), but also on finer scales characterized by varying local microclimatological conditions. Individual variation is also affected strongly by environmental stress, i.e. extreme habitat conditions. Responses to such stress at the population level facilitate local adaptation, promoting better adjustments of many organismal systems.

When examining organisms from stochastic and/or harsh environments, three main stress factors should be considered: food scarcity, thermal stress and dehydration stress. Food scarcity, leading to starvation, is a type of stress commonly encountered among organisms inhabiting unpredictable environments. Indeed, starvation endurance is an important trait, especially in sit-and-wait predators, which experience frequent fluctuations in prey arrivals because of their limited mobility. I extensively explored the effects of this type of stress, alongside thermal heat stress and dehydration stress.

In chapter 2, I present results of an experiment testing for differences in starvation endurance between *Myrmeleon hyalinus* antlions originating from Mediterranean (mesic and predictable) and desert (harsher and less predictable) regions by exposing them to starvation in an experiment with a fully-factorial design using climate chambers simulating Mediterranean or desert climatic conditions. I also tested for a trade-off between growth rate and starvation endurance by feeding the antlions at two different frequencies before depriving them of food. Additionally, I tested for the existence of growth compensation by measuring relative growth rate when feeding was resumed after starvation. Notably, population-of-origin did not significantly affect rates of body mass

loss during starvation or relative growth rates when feeding was resumed. This result contrasts with a previous study presenting differences between populations of this species originating from different climatic regions, demonstrating the effect of the stress factor on the degree of developmental plasticity displayed in each population. Antlions that were fed less frequently during the feeding phase lost mass faster during the starvation phase, but grew faster during the compensation phase. The results of this experiment emphasize the important role the trade-off between growth rate and compensation ability plays in determining final body size in organisms inhabiting stochastic environments.

In chapter 3, I present results of a rare experimental comparison of starvation endurance in *Cueta lineosa*, originating from semi-arid and hyper-arid environments. I hypothesized that individuals from harsher, less productive habitats should be able to endure long starvation periods. Additionally, I posited that faster-growing individuals would be more sensitive to starvation because of their need to sustain higher metabolic rates. I found that antlions originating from the semi-arid region maintained higher activity levels, which led to slightly higher mass loss rates during starvation, but enabled faster recovery when their food supply was renewed. Conversely, antlions originating from the hyper-arid region had lower activity levels, and consequently lost less mass during starvation, but this came at the expense of decreased response to prey and a lower growth rate when food became available again. Results from both regions were consistent with the predictions of the growth compensation hypothesis: antlions that were fed less frequently pre-starvation grew at faster rates when food supply was renewed. In contrast to the previous experiment (on *M. hyalinus*), here I found significant differences between populations in their starvation endurance strategy. *C. lineosa* also demonstrates the ability of antlions to compensate for mass lost during starvation. A possible explanation for the differences in response to starvation between populations of *C. lineosa*, but not between those of *M. hyalinus*, may lie in the increased exposure of *C. lineosa* to local harsher conditions (poorer habitat and microhabitat, combined with exposure to direct radiation). Life-history theory predicts that such increased local stress can bring about significant differentiation in stress responses between populations.

Chapter 4 concerns a novel comprehensive approach to examining local adaptation in general, and ecological specialization in particular. Specifically, classical

ecological studies discussing specialization usually focus on the performance of a species along one niche axis. This approach may overlook niche differentiation evident in another dimension which could explain species co-occurrence. I therefore did a series of experiments examining multiple niche axes by subjecting my two study species to various experimental conditions to monitor responses to extreme stress associated with high temperature, desiccation and starvation. Previous research has shown that the foraging performance of the habitat generalist *M. hyalinus* is better than that of the habitat specialist *C. lineosa*, even in the latter's characteristic habitat. I illustrate that this apparent superiority of the habitat generalist does not manifest itself along other niche axes; rather, the habitat specialist holds a set of traits that provide an advantage under harsh environmental conditions. Specifically, *C. lineosa* has an advantage over *M. hyalinus* at high temperatures, exhibiting a higher survival rate and improved foraging success. *C. lineosa* is also more efficient in its energy budget, losing less mass during starvation and gaining mass more efficiently during feeding. This superior efficiency is a result of physiological adaptations as well as behavioural responses to harsh conditions. In conclusion, my results imply that the habitat specialization of *C. lineosa* has not led it towards an evolutionary dead-end.

All these experiments emphasize the importance of testing responses to stress when investigating life-history trade-offs. Some phenotypic differences between populations might be apparent only when exposing the experimental organisms to external stress. Conversely, phenotypic differences apparent under stress-free conditions might be masked by the effects of the stress factor. Adopting such an integrative approach allows elucidation of the level of plasticity in response to stress in different populations. Additionally, examining responses to stress in coexisting species along several niche axes enables identifying hitherto unrecognized mechanisms of species coexistence.

Key words: clinal variation, generalist, growth compensation, life-history, local adaptation, microclimate, microhabitat, Myrmeleontidae, phenotypic plasticity, specialist, starvation endurance, trade-off.

**Thesis subject:** The Impact of Environmental Conditions on Ghassulian Settlement (ca. 4500-3900 BC): A GIS based Spatial Analysis

**Author:** Rona Winter-Livneh

**Supervisors:** Prof. Isaac Gilead, Prof. Tal Svoray

This study explores spatial aspects of the Ghassulian settlements of the Chalcolithic period (ca. 4500-3900 B.C.) in relation to their immediate environments. The objective of the study is to illuminate the social and economic aspects which determined the spatial behavior of these communities. From the methodological aspect, this is a GIS (Geographic Information Systems) based research which includes geo-statis. cal analyses such as: Moran's I spatial autocorrelation analysis, Ripley's K-function, and Kernel density spatial analysis. Other analytical methods include Viewshed analysis, Continuance Symmetry Measure and a new method, Shape Reproducibility, which was developed for the purpose of this research. The conclusions are based on intra- and inter-site spatial variability and they shed new light on a number of issues concerning aspects of Ghassulian social and economic organization.

The results of the research were published in three papers, which deal with settlement distribution related to different scales and across diverse geographical regions. The first paper focuses on the Northern Negev where numerous Chalcolithic period sites have been discovered. Within this region of interest I have examined the distribution of ca. 150 Chalcolithic sites located on the banks of the two main drainage systems of the northern Negev, Nahal Beer-Sheva and Nahal Besor. Analyzing the relations between the sites clusters locations and the physical attributes of the nearby riverbeds which includes their topography, the wadi volume, flow accumulation, the wadi gradient and its riverbanks gradient. The second paper explores Chalcolithic settlement patterns in the coastal plain and Shephella, where many Ghassulian burial sites are located. It analyses the spatial interrelationships between 48 burial sites and habitation sites and their surroundings, and considers the social implications. In this paper I have measured the size of the area from which a burial site is visible and the area from where the neighboring habitation site is visible. I have measured how much these two areas overlap and complement one another. Next I measured how unique or distinguished are these measurements to this specific spatial pattern. The third paper explores the spatial and architectural attributes of Ghassulian structures and their inter- and intra-sites

variability. This paper focuses on four large Chalcolithic settlements, with a relatively detailed site plan published by the sites excavators. Using these plans I have examined the symmetry of each structure and its shape reproducibility in relation to the rest of the structures within the same site. Next, I compared the results to the same measurements of structures in the other sites.

This study shows that in the northern Negev the location of sites clusters along the wadis is not random and is determined according to ٭e topographical conditions of the region's riverbanks, indicating that the community did not require any use of artificial elements such as diversion walls or dams for agricultural prosperity. Within the coastal plain and the Shephella the location of burial sites and their spatial relation with the neighboring settlement indicate cemeteries played a role in claiming land tenure and access rights.

The analyses of architectural remains results in similar levels of intra-site heterogeneity between Ghassulian sites which could suggest intensification of economic differentiation, perhaps due to increased reliance on agriculture. All three papers indicate the significance of agricultural activity for the Chalcolithic period communities, the intensity of agricultural production and the growing reliance on it. This could explain the spatial patterning of the northern Negev settlement, the relation between the location of burial sites and their neighboring habitation sites, as well as the level of architectural heterogeneity observed within the main settlements of the Chalcolithic period.

**Keywords:** settlement patterns; prehistoric architecture; secondary burial; agricultural strategies; Chalcolithic period; Ghassulian culture; southern Levant; spatial analysis; GIS

**נושא העבודה:** השפעת התנאים הסביבתיים על התיישבות העיסולית (4500-3900 לפנה"ס): היבטים מרחביים תוך שימוש במערכות מידע גאוגרפיות

**שם המגישה:** רונה וינטר-לבנה

**שם המנחים:** פרופ' יצחק גלעד, פרופ' טל סבוראי

עבודה זו עוסקת בבחינת הקשר בין הדפוסים המרחביים של ההתיישבות העיסולית ולסביבה הקרובה בתקופה הכלקוליתית (4500-3900 לפנה"ס) . מטרת המחקר היא לעמוד על מאפייני הסביבה אשר השפיעו על התנהגותם המרחבית של קהילות התקופה הכלקוליתית וקבעו את אופייה החברתי והכלכלי. המחקר מתבסס על ממ"ג (מערכות מידע גאוגרפיות), ועושה שימוש במגוון כלים לניתוחים גיא-וסטטיסטיים: Moran's I spatial autocorrelation analysis, Ripley's K-function, Kernel density spatial analysis, viewshed analysis, כלי לניתוח שדה ראיה לצד שימוש ב Continuance Symmetry Measure ושיטה חדשה שפיתחתי במחקר זה, Shape Reproducibility. מסקנות המחקר מבוססות על השונות המרחבית תוך- ובין-אתרית המאירה תובנות חדשות בנוגע למספר אספקטים חברתים וכלכליים של ההתיישבות העיסולית.

תוצאות המחקר פורסמו בשלושה מאמרים המציגים אספקטים שונים של תפוצת ההתיישבות בשלושה סדרי גודל ובאזורים גיאוגרפיים שונים. המאמר הראשון מתרכז בנגב הצפוני שם נמצא המספר הגדול ביותר של אתרים כלקוליתיים. במחקר זה בחנתי את תפוצתם של כ-150 אתרים כלקוליתיים הנמצאים על גדות שני אגני הניקוז המרכזיים בנגב הצפוני, נחל באר-שבע ונחל הבשור, ואת הקשר בין מקומם לבין מאפיינים פיסיים של אפיקי הנחלים, הכוללים את הטופוגרפיה של הנחלים, נפח הנחלים, הצטברות זרימה, שיפוע אפיק הנחל, ושיפוע גדות הנחל. המאמר השני בוחן את דגמי היישוב הכלקוליתיים במישור החוף והשפלה, אזור בו נפוצים אתרי הקבורה המשנית, ובודק את הקשר בין 48 אתרי קבורה ואתרי מגורים לסביבתם הקרובה ואת המשמעות החברתית. במחקר זה מדדתי מאלו אזורים ניתן להבחין באתר הקבורה ומאלו אזורים ניתן לראות את אתר המגורים הקרוב ביותר ובחנתי עד כמה שטחי אלו חופפים או משלימים אחד את השני, ועד כמה הדבר ייחודי אך ורק לדפוס המרחבי בו ממוקמים בשכנות אתרי הקבורה לאתרי היישוב. המאמר השלישי עוסק במאפיינים החברתיים והאדרכליים של המבנים העיסוליים ובשונותם התוך- והבין-אתרית. המאמר מתרכז בארבעה יישובים כלקוליתיים שחופריהם פרסמו תוכניות מפורטות יחסית של המבנים שנחשפו בהם. במאמר זה בחנתי את הדימיון הצורני והסימטריה של כל מבנה ביחס לכל המבנים האחרים באותו האתר ובשלב השני השוואתי את סך כל המבנים מכל אתר לסך כל המבנים באתרים האחרים שבדקתי.

ממחקר זה עולה כי מיקומם של מקבצי אתרים לאורך הוואדיות בנגב הצפוני אינו מקרי ומתבסס על התנאים הטופוגרפיים של גדות הנחל, דבר היכול ללמד כי הקהילה העיסולית לא הזדקקה לאמצעים מלאכותיים כגון קירות הטייה או סכרים קטנים על מנת להגיע לתנובה חקלאית רבה. במישור החוף והשפלה מיקומם של בתי קברות והקשר המרחבי שלהם עם אתרי מגורים מלמד כי לבתי הקברות תפקיד בהצהרת בעלות על קרקעות ועל שליטה בדרכי הגישה אליהן.

מניתוחם הצורני של שרידים ארכיטקטוניים התברר שרמות ההטרוגניות התוך-אתרית בין אתרים העִסוליים דומות, עובדה היכולה לרמז על התחזקות שונות כלכלית, אולי כתוצאה מהתגברות התלות בחקלאות. שלושת המאמרים מצביעים על חשיבותה הרבה של הפעילות החקלאית בחיי קהילות התקופה הכלקוליתית, על אינטנסיביות התפוקה החקלאית ועל התלות הרבה בתוצרתה. נתונים אלה יכולים להסביר את הדפוסים המרחביים המאפיינים את פריסת אתרי היישוב בנגב, את הקשר בין מיקומם של אתרי קבורה ואתרים שכנים במרכז הארץ, כמו גם את מידת ההטרוגניות היחסית של מבנים שמאפיינת את האתרים מרכזיים של התקופה הכלקוליתית.

**מילות מפתח** : דפוסי התיישבות ; ארכיטקטורה פרהיסטורית ; קבורה משנית ; אסטרטגיות חקלאיות ; התקופה הכלקוליתית ; התרבות העִסולית ; דרום הלבנט ; ניתוחים מרחביים ; ממ״ג

Thesis title: Spontaneous Formation of Magnetic Moments and Dephasing in Two-Dimensional Disordered Systems

Submitted by: Roi Levy

Advisor name: Prof. Yigal Meir

Abstract:

Quantum point contacts (QPCs) are the ultimate building blocks for controlling nanoscale electron transport. However, various observations highlight the importance of electron many-body effects, not well understood, in the physics of QPCs. An example is the hotly debated 0.7 anomaly in the quantized conductance trace. A novel experiment by C. H. van der Wal group in Groningen reports a setup that allows in-situ tuning of the QPC length, revealing signatures of both single- and two-impurity Kondo physics in transport around the 0.7 anomaly, which is in agreement with theory. Both the 0.7 anomaly and the Kondo signatures show a periodic modulation as a function of QPC length, which can be explained by a varying number of spontaneously localized states. We show using spin-density-functional theory calculations that the number of spontaneously localized states increases as the QPC becomes longer due to the larger number of Friedel oscillations enclosed within the QPC. These changes in the parity of the localized states that are consistent with a periodic modulation between single-peak and double-peak. This can explain the experimental results in terms of transport through single and paired Kondo states.

Since QPCs form naturally in the saddle-points of two dimensional disordered systems, we want to see whether such localized states form in two-dimensional disordered system, and how they affect the coherence time. From theory, one expects a power law dependence of the dephasing rate on temperature, which was confirmed in experiments at that temperature range. However, when decreasing the temperature further many experiments shows an apparent saturation in the coherence time. Our numerical SDFT simulation show that Friedel oscillations can develop into self-consistent localized states in an open two-dimensional systems. These states are formed at various saddle points of the disorder potential depending on the electron

bulk density, and can explain apparent saturation of the coherence time observed in experimental studies through spin flip scattering.

Last we studied the effect of dephasing under strong magnetic field where experimental studies showed that the transition from the last quantum Hall plateau in the integer quantum Hall effect terminates with a unique insulating phase. This phase is characterized by the divergence of the longitudinal resistivity with decreasing temperature, while the Hall resistivity remains quantized to its value in the last plateau. This is in contradiction to the predictions of the non-interacting electron theory. Therefore, it was suggested that this quantum Hall Insulator phase may be related to incoherent scattering events. We show that by including rare incoherent scattering events into Chalker-Coddington network, the quantum Hall insulator becomes a stable phase. The theory also predicts a non-monotonic dependence of the Hall resistance on system size.

(The last subject was addressed in my M.Sc. thesis using real space renormalization group. The report here is based on a full numerical solution of the network and includes only work that I did during my Ph.D. studies)

Keywords: Quantum Point contact, 0.7 anomaly, Zero-Bias anomaly, Coherence time, Quantum Hall insulator .

נושא העבודה: היווצרות ספונטאנית של מומנטים מגנטים ואיבוד פאזה במערכות דו-מימדיות

לא מסודרות

שם המגיש: רועי לוי

שם המנחה: פרופ' יגאל מאיר

תקציר העבודה:

נקודות הצרה קוונטיות (Quantum Point Contacts) הן אבני הבניין האולטימטיביות לשליטה בהולכה של האלקטרונים בקנה מידה ננומטרי. עם זאת, תצפיות שונות מדגישות את החשיבות של אפקטים רב-גופיים, אשר אינם מובנים לגמרי, בפיסיקה של נקודות ההצרה הקוונטיות. לדוגמא אנומלית ה-0.7 בהולכה אשר נתונה לויכוחים רבים. ניסוי חדשני, בקבוצה של ואן דר וואל בגרוניגן מדווח על התקן המאפשר לשלוט באורך של נקודת ההצרה הקוונטית, הניסוי מגלה חתימות התנהגות של זיהום קונדו בודד ושני זיהומי קונדו מצומדים בהולכה באיזור אנומלית ה-0.7. שתי החתימות הללו (0.7 וקונדו) מראות התנהגות מחזורית כפונקציה של אורך נקודת ההצרה הקוונטית, הסבר אפשרי לתופעה זו הוא מספר משתנה של מצבים ממוקמים הנוצרים באופן ספונטאני בתוך נקודת ההצרה הקוונטית. אנחנו מראים, ע"י חישובים המבוססים על תאורית פונקציונל הצפיפות, שמספר המצבים הממוקמים הספונטאנים גדל ככול שנקודת ההצרה הקוונטית מתארכת, כתוצאה ממספר גדול יותר של אוסצילציות פרידל המוכלות בתוך נקודת ההצרה הקוונטית. תוצאה זאת יכולה להסביר את התוצאות הניסיוניות ע"י הולכה דרך זיהום קונדו בודד או שני זיהומי קונדו מצומדים.

מאחר ונקודות הצרה קוונטיות נוצרות באופן טבעי באוכפים של פוטנציאל האי-סדר במערכות דו-מימדיות לא מסודרות. אנו רוצים לבדוק האם המצבים הממוקמים הללו נוצרים גם במערכות דו-מימדיות לא מסודרות ואיך הם משפיעים על זמן הפאזה של האלקטרונים. מהתאוריה אנו מצפים לתלות חזקה של זמן הפאזה בטמפרטורה. ברם, כאשר מורידים את הטמפרטורה של המערכת עוד יותר ניסויים רבים מדווחים על רוויה בזמן הפאזה. חישובי תאורית פונקציונל הצפיפות שלנו מראים שאוסצילציות פרידל יכולות להתפתח למצבים ממוקמים במערכות דו מימדיות פתוחות, מצבים אלו נוצרים בנקודות אוכף שונות של פוטנציאל האי-סדר כתלות בצפיפות האלקטרונים וחוזק הפוטנציאל. מצבים ממוקמים אלו יכולים להסביר את הרוויה בזמן הפאזה של האלקטרונים הנצפית בניסויים, ע"י פיזור, הכולל היפוך ספין, של אלקטרוני ההולכה ממצבים אלו.

בנושא אחרון, אנו חוקרים את ההשפעה של איבוד פאזה על ההולכה במערכת דו-מימדית תחת שדה מגנטי חזק. תוצאות ניסיוניות באפקט הול הקוונטי הראו שהמעבר מפלטו הול האחרון אל המבודד מסתיים בפאזה יחודית: התבדרות של ההתנגדות האורכית בעוד שהתנגדות הול נשארת מקוונטטת לערכה בפלטו האחרון. דבר זה סותר את את התוצאות ממודלים תיאורטים ללא אינטרקציות רב גופיות. לכן הועלה הסברה שאיבוד פאזה של האלקטרונים קשור לפאזה זו (מבודד הול הקוונטי). אנו מראים ע"י הוספה של פיזורים לא קוהרנטים לרשת Chalker-

Coddington שפאזת מבודד הול הקוונטי נהיית יציבה, בנוסף אנו צופים התנהגות לא מונוטונית של התנגדות הול כתלות בגודל המערכת.

(הנושא האחרון היה הנושא של המסטר שלי, שם השתמשנו בחבורת הרנורמליזציה. הדיווח שלנו כאן, המבוסס על פתרון נומרי מלא של הרשת, כולל דברים שנעשו במהלך הדוקטורט בלבד.)

מילות מפתח: נקודת הצרה קוונטית, אנומלית ה-0.7, זמן קוהרנטי, מבודד הול הקוונטי.

# Unravelling Links between Iron and Quorum Sensing in *Pseudomonas aeruginosa*

**Presented By: Roi Mashiach**

**Supervised By: Prof. Michael M. Meijler**

## Abstract

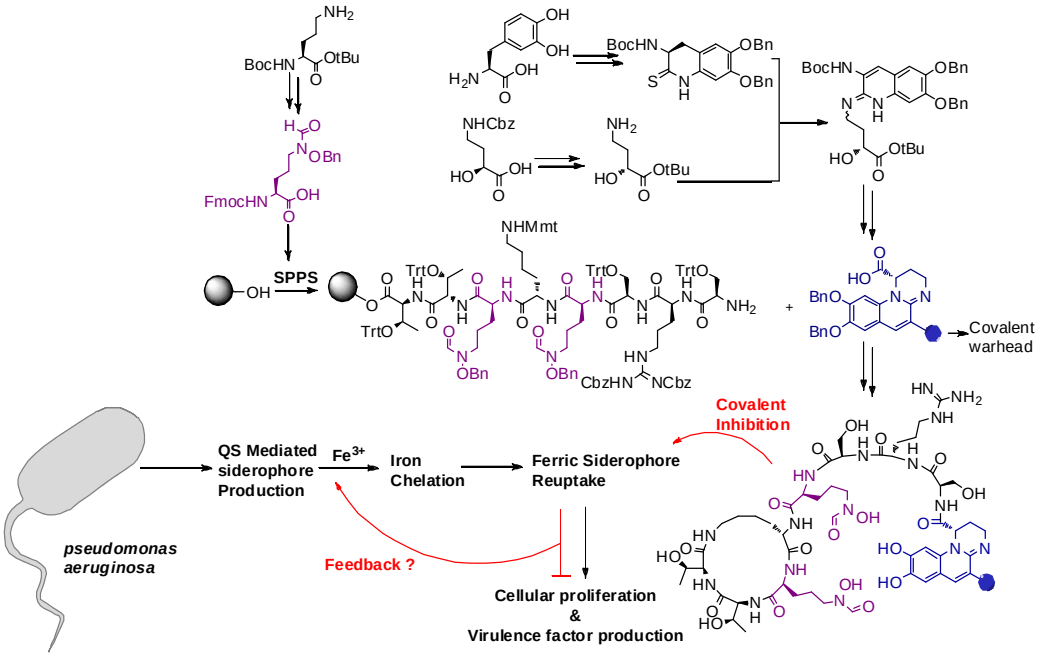
Quorum Sensing (QS) is the mechanism by which bacteria regulate their collective behavior in a cell density dependent manner, via secretion and detection of small signaling molecules. This mechanism regulates the expression of a wide range of genes as a response to an external stress that is initially applied on the bacteria. In aerobic environments, under iron limitation conditions, *Pseudomonas aeruginosa* secretes its major siderophore, pyoverdin D (Pvd). This molecule chelates iron in the exracellular medium (thus facilitating its solubility in water) and shuttles it into the bacterial cell, via a specific outer membrane transporter. Pvd consists of a partially cyclic octapeptide which is connected to a fluorescent chromophore derived from 2,3-diamino-6,7-dihydroxyquinoline. This chromophore also bears a succinate moiety, and previous studies showed that this moiety is compatible to steric modification with no effect on binding to the transporter or iron chelation.

The processes that lead to siderophore production are known and the connection between virulence and the ability to produce siderophores (in *pseudomonas aeruginosa*) is also pretty well established. These findings have led us to hypothesize whether by interrupting the iron acquisition process, could we render the bacterium less virulent. We also wanted to investigate whether a feedback loop exists between iron acquisition and QS, a phenomenon (Scheme 1.) that to our knowledge is yet to be demonstrated.

We therefore set out to generate the molecular tools that were needed for this endeavour namely a covalent analog of pyoverdin D. In order to accomplish this we first had to devise a synthetic pathway that would allow us to introduce modifications in a straight forward fashion. We relied

on solid phase peptide synthesis (SPPS) to generate the peptidic backbone and to also incorporate non-endogenous chromophores that bear covalent warheads. We hoped that this would enable us to covalently modify the Pvd transporter thus creating a physical barrier that disables the transporter from accommodating other siderophores.

During our synthetic efforts to generate a covalent moiety, we had stumbled upon a new catch and release mechanism that sheds new light on how this molecule is incorporated in the cell.




**Scheme 1** A schematic representation of our hypothesis.

We further examined this new finding by introducing a pyoverdin analog that bears a rigid moiety rather than the flexible succinate. Its incapability to isomerize, has led to a significant loss of affinity to the binding pocket. It also promoted the manifestation of a synergistic effect between the analog and the natural molecule. We also set out to synthesize a mechanism based covalent inhibitor but we experienced synthetic difficulties which stem from various reasons. We believe that we can unravel seminal questions in this field and we intend to further explore new molecular entities.

# ***חשיפת הקשרים שבין ברזל וחישת מניין בפסאודומונס ארגינוזה***

***שם המגיש: רועי משיח***

***שם המנחה: פרופ' מיכאל מיילר***

## תקציר

חישת מניין הוא המנגנון שבעמצאותו חיידקים מווסתים את התנהגותם כקולקטיב באופן התלוי בצפיפות התאים, וזאת באמצאות הפרשה וזיהוי של מולקולות קטנות (ע"י החיידקים). באמצעות מנגנון זה מווסת ביטוי של מגוון רחב של גנים כתגובה ללחץ חיצוני המפועל על החיידקים מלכתחילה. בסביבה אירובית עם כמות מוגבלת של ברזל *פסאודומונס ארוגינוזה* מפריש את הסידרופור העיקרי שלו פיוורדין. מולקולה זו קושרת ברזל בטווח החוץ-תאי (ובכך מאפשרת את מסיסותו במים) ומסיעה אותו לתוך התא, דרך טרנספורטרספיציפי הממוקם בצד החוץ-תאי של הממברנה. פיוורדין מורכב אוקטה-פפטידציקלי למחצה שנושא בקצהו כרומופור הנגזר מ - 2,3-diamino-6,7-dihydroxyquinoline. כרומופור זה נושא גם כן סוקסינט ומחקרים קודמים הראו כי ניתן לשנות סוקסינט זה עם קבוצות נפחיות ללא השפעה על הקשירה לטרנספורטר או על הקשירה לברזל.

התהליכים שמובילים ליצירת סידרופורים כבר ידועים. והקשר שבין יכולת החיידק לחולל מחלה ויכולתו ליצר סידרופורים (בפסאודומונס ארגינוזה) כבר די מבוסס. תופעות אלו הביאו אותנו לשאלה: האם ע"י הפרעה לתהליך הכנסת הברזל לתא נוכל להשפיע על יכולת החיידק לחולל מחלה. רצינו גם לבדוק האם קיימת לולאת החזר בין תהליכי תפיסת הברזל וחישת מניין, תופעה שלמיטב ידיעתנו טרם הודגמה.

לפיכך החלטנו לייצר את הכלים המולקולריים שהיו נחוצים למאמץ זה, קרי: אנאלוג קוולנטי של פיוורדין די. כדי להשלים משימה זו ראשית היה עלינו לפתח מסלול סינטתי שיאפשר לנו להכניס שינויים בדרך קלה. סמכנו על סינטיזה של פפטידים על מצע מוצק כדי ליצור את עמוד השדרה הפפטידי וגם כדי לשלב בפפטיד כרומופורים "לא-עצמיים" שנושאים ראשי-קרב קוולנטיים. קיווינו כי כלים אלו יאפשרו לנו לשנות קוולנטית את הטרנספורטר של פיוורדין ובכך ליצור מחסום פיזי שמונע מהטרנספורטר לאכלס סידרופורים נוספים.

במהלך המאמצים הסינטתים שלנו על-מנת ליצר יישות קוולנטית, נתקלנו במנגנון "תפיסה ושחרור" חדש ששופך אור על הדרך שבה המולקולה נכנסת אל התא. ביצענו מבדק נוסף לממצא חדש זה ע"י יצירה של אנאלוג של פיוורדין הנושא יישות מולקולרית קשיחה בניגוד לסוקסינט. חוסר היכולת של קבוצה זו לעבור איזומריזציה, הובילה לאובדן

משמעותי באפיניות של מולקולה זו לאתר הפעיל שלה. הדבר עודד גם אפקט סינרגיסטי בין האנאלוג והמולקולה הטבעית. בשלב זה ניסינו גם לסנטז אנאלוג קוולנטי המבוסס מנגנון אך חווינו קשיים סינטתים מסיבות רבות.

אנו מאמינים כי יש עוד הרבה תופעות לחקור בתחום זה ובכוונתו להמשיך ולחפש חיישנים קוולנטים.

Title: Environmental aspects associated with poultry manure management and reuse

By: Roy Posmanik

Under the supervision of: Prof. Amit Gross and Prof. Ali Nejidat

**Abstract**

Management of agro-biowaste, such as poultry manure, is a global environmental challenge due to concerns of uncontrolled emissions of ammonia and other hazardous gases to the atmosphere. Traditional methods attempting to utilize poultry manure for agricultural purposes usually result in major losses of nutrients concomitant with environmental and sanitary risks. The concept of the LOFPS (liquid organic fertilizer production system), was suggested as an alternative treatment for animal manure utilization, combining two processes: anaerobic digestion, resulting in the release of gaseous ammonia ($NH_3$); and ammonia entrapment in a compost-based biofilter followed by its adsorption and oxidation to nitrate ($NO_3^-$) by the nitrifying biomass. Rinsing the compost-bed with water allows the recovery of a nitrate-rich solution to be used as a fertilizer in agriculture. The stabilized sludge remaining after the anaerobic digestion can be further reused as a soil amendment in agricultural fields. This research focused on exploring the environmental footprints of the suggested biowaste treatment and reuse of the stabilized manure-sludge.

Nitrogen mass balance was obtained to quantify the system's capacity under various manure loads and ammonia loading rates. It was found that nitrate-rich liquid fertilizer was continuously produced with over 67% N recovery as nitrate-N under an ammonia loading rate of up to 40 g $NH_3$ per cubic meter biofilter per hour. Yet, under higher ammonia loading rates (40-80 g $NH_3$ $m^{-3}$ biofilter $h^{-1}$), N recovery decreased exponentially, probably due to the toxic effect of gaseous ammonia on nitrification activity. Based on this performance, it was assumed that the high ammonia-adsorption capacity of the compost matrix may create an ammonia gradient along the biofilter that is occupied by corresponding adapted nitrifying communities. The number of ammonia-oxidizing bacteria (AOB) was 0.5–1 order of magnitude lower in the bottom section (0–20 cm) of the biofilter where the $NH_3$ concentration was the greatest. Furthermore, the bottom section was dominated by *Nitrosomonas* species, while the top was occupied by a mixed *Nitrosomonas* and *Nitrosospira* population. Significantly lower ammonia oxidation potential was detected in the bottom compare to the top layer, correlating with AOB abundance. The numbers of

ammonia-oxidizing archaea (AOA) were at least one order of magnitude higher than those of the AOB, yet their distribution was less effected by the $NH_3$ gradient.

During manure treatment, non-$CO_2$ greenhouse gases (GHGs), such as nitrous oxide ($N_2O$) and methane ($CH_4$) are usually produced under oxic and anoxic conditions. $N_2O$ emissions from the manure extract were found to be highest at the beginning of the digestion process with an average 22 ppmv. At all times along the biofiltration process, the exhaust $N_2O$ from the biofilter was not higher than the background concentration (~390 ppbv), demonstrating the biofilter's efficiency in removing $N_2O$. Similarly, emissions of $CH_4$ were recorded from digested manure but not from the biofilter. The lack of significant $N_2O$ and $CH_4$ emissions from the biofilter, demonstrates the capacity of the system to efficiently treat N-rich biowaste without the emission of these greenhouse gases.

The lime-treated manure-sludge composition met the European standards for high quality biowaste compost (similar standard to 'Class A' biosolids). In addition, it still contained residual N, (>1% N), that can be reused in agriculture. The potential of limed poultry manure-sludge to improve soil fertility was observed in a lettuce-growing experiment, compared to compost with and without the application of liquid mineral fertilizer (fertigation). Results from this assay demonstrate that the use of limed poultry manure-sludge as an alternative nutrient source is advantageous over the use of compost as it may address the need for mineral fertilizers. Furthermore, during the plant growth experiment it was observed that significantly lower emissions of $N_2O$ were recorded after application of limed manure-sludge compared to the compost amended soil. Higher emissions of $N_2O$ were detected from fertigated soil and were strongly correlated to the availability of ammonia-N, suggesting that nitrification was the dominant pathway leading to the $N_2O$ emissions. These findings emphasize that the use of limed poultry manure-sludge, is advantageous as it may also minimize $N_2O$ emission from agricultural sandy soil.

---

The current study gave some conclusive answers to important environmental questions regarding poultry manure management. We hope that this knowledge will be helpful in designing sustainable biowaste management systems. We believe that such integrated processes will allow significant recovery of nutrients for use in agriculture, and overall reduction of pollution associated with current practices of handling poultry manure.

נושא העבודה: הבטים סביבתיים הקשורים לטיפול ומחזור זבל עופות

שם המגיש: רועי פוסמניק

שם המנחים: פרופ' עמית גרוס ופרופ' עלי נג'ידאת

**תקציר העבודה**

זבלי עופות מהווים אתגר סביבתי בגלל מגוון מזהמים המשתחררים מהם ובפרט פליטות של אמוניה, גזי חממה וגזים רעילים נוספים. סיכונים אלה מחייבים טיפול הולם לניהול בר-קיימא של זבלי עופות. שיטות מסורתיות לניצול זבלי עופות למטרות חקלאיות בדרך כלל טומנות בחובן אבודים משמעותיים של נוטריינטים לסביבה ואף מהוות סיכון סביבתי ותברואתי. בשלבים מוקדמים של מחקר זה, הוצע קונספט של מערכת ייצור דשן נוזלי (LOFPS) כגישה לטיפול חלופי בזבל בעלי חיים לטובת יישום בחקלאות האורגנית. טכנולוגיית ה- LOFPS משלבת שני תהליכים לטיפול בפסולת ביולוגית: הראשון- עיכול אנאירובי במהלכו נוצרת אמוניה שאותה ניתן לשחרר כאמוניה גזית ($NH_3$) בצורה מבוקרת; השני- ביופילטרציה של האמוניה הגזית המשוחררת בפילטר על בסיס קומפוסט המשלבת ספיחה וחמצון של האמוניה לחנקה ($NO_3^-$) על-ידי ביומסה ניטיריפיקנטית. שטיפת הקומפוסט במים מאפשרת השבה (Recovery) של תמיסה עתירת חנקה לשימוש כדשן בחקלאות. ניסויים ראשוניים העלו שאלות מדעיות לגבי טביעת הרגל הסביבתית של טיפול ושימוש חוזר בפסולת ביולוגית כפי שניתן ללמוד מהטכנולוגיה המוצעת. המחקר הנוכחי התמקד בהשלכות הסביבתיות של הטיפול המוצע ושל השימוש החוזר בפסולת המטופלת.

בחקלאות אורגנית אינטנסיבית, השימוש מקובל בזבל עופות כולל מיצוי במים ושימוש בפאזה הנוזלית כדשן. הבוצה שנותרת מסולקת בדרך כלל לסביבה ללא כל טיפול ובקרה ועלולה לזהם את הסביבה. בוצה זו דומה לזו שנותרת לאחר התהליך המשולב (LOFPS) ולכן, הצעד הראשון במחקר התמקד באפיון הזבלים והבוצות. הרכב הבוצה לאחר טיפול בסיד עמד בסטנדרטים האירופיים לקומפוסט באיכות גבוהה (סטנדרט מקביל לבוצה סוג א'). נוסף על כך, נמצאה כמות גבוהה של חנקן אורגני שאריתי בזבלים בעוד יתר החנקן נודף כאמוניה גזית בשל תנאי pH גבוהים במהלך הטיפול. בהמשך, התמקד המחקר בתהליך הביופילטרציה של האמוניה בפילטר על בסיס קומפוסט. בשל כך הושלמה אנליזה כמותית לאפיון המערכת מבחינת ניצולת החנקן לצד סילוק גזים מסוכנים תחת הפעלת המערכת בעומסים שונים של אמוניה מזבלי עופות. נמצא כי ניתן להפיק תוצר סופי עתיר חנקה במערכת תחת ערכי השבה גבוהים (מעל 67%) בעומסי אמוניה יחסית גבוהים (עד 40 גר' אמוניה למ"ק פילטר לשעה). יחד עם זאת, יעילות המערכת (ערכי השבת חנקן) ירדה משמעותית תחת עומסי אמוניה הגבוהים מ-40 גר' למ"ק פילטר לשעה. תופעה זו, כנראה קשורה לרעילות של אמוניה גזית למחמצני אמוניה שכן מרבית האמוניה נותרה ספוחה על גבי הפילטר.

ממצאים אלו הובילו להנחה שהפילטר הביולוגי, לנוכח ספיחה גבוהה של אמוניה על גבי חלקיקי הקומפוסט, מאפשר היווצרות של גרדיאנט אמוניה ופרופיל לא אחיד של מחמצני אמוניה ומחמצני ניטריט. במהלך ניסוי מבוקר הפילטר נדגם בנקודות שונות לאורך גרדיאנט האמוניה לטובת אפיון הפרופיל המיקרוביאלי. נמצא כי מספרם של מחמצני האמוניה הבקטריאלים (AOB) היה נמוך בסדר גודל בתחתית הפילטר ביחס לשכבות הפילטר העליונות כאשר המינים

הדומיננטיים היו מסוג *Nitrosomonas*. *בשכבות הפילטר העליונות* אוכלוסיית מחמצני האמוניה כללה גם מינים מסוג *Nitrosomonas* וגם מסוג *Nitrosospira*. מעניין לציין כי אוכלוסיית מחמצני האמוניה הארכיאלים (AOA) נמצאה מפוזרת באופן יחסית הומוגני על גבי הפילטר בעוד מספרם היה משמעותי גבוה מזה של האוכלוסייה הבקטריאלית. בהתאמה למספר מחמצני האמוניה, פוטנציאל חמצון האמוניה היה משמעותית יותר נמוך בתחתית הפילטר.

בתחילת המחקר עלה החשש כי בתנאי הפעלת המתקן (עיכול אנארובי הממשיך בטיפול אירובי של אמוניה בביופילטר) עלולים להיפלט גזי חממה כגון $N_2O$ ומתאן ($CH_4$) בנוסף לאמוניה. אכן, נמצא כי במהלך עיכול אנאירובי של זבלי עופות משתחרר $N_2O$ בריכוזים יחסית גבוהים (~22 ppmv) אך לאחר הביופילטרציה ריכוז הגז היה דומה לערכי הרקע באטמוספירה (~390 ppbv). באופן דומה, נמצא שחרור של מתאן במהלך עיכול הזבל אולם לא לאחר הביופילטרציה. היעדר פליטות של $N_2O$ ו-$CH_4$ מהפילטר הביולוגי מדגימים את היכולת של המערכת לטפל בפסולת, למצות ולהשיב חנקן ללא זיהום משני ושחרור גזי חממה לאטמוספירה.

במקביל למחקר אודות הטיפול בפסולת, נלמדו אספקטים סביבתיים הקשורים לשימוש חקלאי בפסולת המטופלת. היתכנות השימוש בבוצת זבל עופות מטופלת בסיד כתוסף לקרקע חקלאית נבדקה בניסויי עציצים בחממה. צמחי פטרוזיליה שנשתלו בקרקע עם תוספת בוצת זבל עופות הראו 100% שרידות, יבול גבוה ואף מדדי האיכות שנבדקו היו גבוהים מאלו של קבוצות הביקורת. לעומת זאת, צמחי פטרוזיליה שגדלו בתוספת בוצת גואנו הראו יבול נמוך ורק 50% שרידות במשך תקופת הגידול. ממצאים אלו מעידים כי הסילוק המקובל של שפכי גואנו (חומר גלם נפוץ לייצור דשן נוזלי בחקלאות אורגנית אינטנסיבית) לסביבה עלול לזהם קרקעות ומקורות מים. אף על-פי כן, שימוש חוזר מבוקר בבוצת זבל עופות מטופלת בסיד עשוי לשפר את פוריות הקרקע ללא סיכון סביבתי.

יישום קרקעי של בוצות וזבלים טרם שתילה בשילוב דישון-ראש עלולים להגביר תהליכים מיקרוביאלים בקרקע לרבות ניטריפיקציה ודניטריפיקציה ובכך לתרום לשחרור לא מבוקר של גז החממה $N_2O$. במהלך ניסוי גידול בחממה נערך מעקב אחר היווצרות $N_2O$ בבית השורשים ושחרורו לאטמוספירה. במהלך הניסוי נמדדו פליטות נמוכות משמעותית מקרקעות שטופלו בבוצת זבל עופות בהשוואה לקרקעות שטופלו בקומפוסט. פליטות גבוהות שנמדדו מהקרקעות שטופלו בדישון-ראש נמצאו חופפות לזמינות האמוניה באותן קרקעות. בבית השורשים נמדדו ריכוזים גבוהים של $N_2O$ אך ורק בטיפולי הקומפוסט ובעיקר בימים הראשונים לאחר שתילה. הממצאים אף הצביעו על ניטריפיקציה כמנגנון הדומיננטי לשחרור $N_2O$ מהקרקעות המטופלות. יתרה מכך, ממצאי הניסויי הראו שלטיפול בסיד טרם יישום הבוצה בקרקע יש יתרון שכן הוא מאפשר שחרור נוטריינטים איטי הדרוש לצמח לצד הפחתת פליטות של $N_2O$ מהקרקע.

---

עבודת המחקר נתנה מספר תשובות לסוגיות סביבתיות חשובות בטיפול בזבלי עופות. אנו מקווים כי המידע יסייע לתכנון מערכות לטיפול בר-קיימא בפסולת ביולוגית. מערכות כאלו יאפשרו מחזור יעיל של נוטריינטים לשימוש בחקלאות לצד הפחתה משמעותית בזיהום הסביבתי הקיים.

# Moderate wine consumption, atherosclerosis and abdominal fat depots in type 2 diabetes: 2-year randomized controlled trial

**By Rachel Golan**

**Advisors: Prof. Iris Shai and Prof. Yaakov Henkin**

## Abstract

***Introduction***: Incidence of Type 2 Diabetes (T2D) and its complications are reduced among moderate alcohol drinkers, and in diagnosed T2D patients moderate alcohol is linked to lower cardiovascular risk and total mortality rate. Long-term randomized controlled trials are needed to elucidate the net metabolic, cardiovascular, and safety effects of initiating moderate alcohol intake in T2D.

***Aims:*** **In this first long-term, randomized alcohol intervention trial, we aimed to examine the efficacy of initiating moderate alcohol intake in type 2 diabetes.**

***Methods***: In this 2-year CArdiovaSCulAr Diabetes & Ethanol (CASCADE) randomized controlled intervention trial, we randomized 224 patients with T2D, alcohol abstainers (mean age=59 years, 31% women, mean HbA1C=6.9%, mean fasting-plasma-glucose (FPG)=150 mg/dL) to one of **three arms: 150 mL/dinner dry red-wine (17 gr alcohol; 270 mg GAE-total-phenols;120 kCal/150 mL); dry white-wine (16 gr alcohol; 39 mg GAE-total-phenols; 110 kCal/150 mL), or mineral water**, combined with similar non-restricted-calorie Mediterranean dietary guidelines. Wines, water, and dietary counseling were provided to the participants. We evaluated carotid-total-plaque-volume (TPV) and vessel wall volume (VWV) by 3-dimensional ultrasound, blood biomarkers follow-up, and anthropometric measurements for all participants (n=224); We evaluated abdominal magnetic resonance imaging (MRI) among a sub-study of 73 participants and performed ambulatory 24-hour Holter-ECG in a sub-study group of 45 participants. Demographic, clinical, lifestyle, symptoms, and specific medications used were evaluated by electronic questionnaires. We assessed adherence to beverages by specific beverage-frequency-questionnaire and adherence to diet by a validated food-frequency-questionnaire.

***Results***: **Adherence rate was 94% at 12 months and 87% at 24 months** (mineral water: 94%, white wine: 77%, red wine: 88%. *p*=0.007 between groups). Beverage adherence, as reflected in the self-reported subjective scale (from 0–100%) was 87%, 84%, and 84% at 2 years for mineral water, white wine, and red wine groups, respectively (*p*=0.31). TPV did not significantly change within 2 years (mean=-1.3 $mm^3$±17.1) in a similar manner across the intervention groups (*p*>0.05). **A non-significant trend for a wine-mediated effect on carotid plaque regression was found after 2 years in high-risk patients with a preexisting large plaque volume (upper tertile):** mineral water: -4.61 $mm^3$, white-wine: -7.05 $mm^3$, red-wine: -10.53 $mm^3$. Baseline TPV (beta=-0.343, *p*<0.001) and 2-year decrease in waist circumference (beta=-0.180, *p*=0.020) were significantly associated with regression in TPV, in a model adjusted for age, intervention-arm, and statin use. After 2 years, a tendency towards a reduction in VWV was observed in the entire group (-8.787 $mm^3$, *p*=0.09) with no differences between the intervention groups (*p*>0.05). Only **2-year reduction in systolic blood-pressure was independently associated with a regression in VWV** (beta=0.237, *p*=0.006). In the MRI sub-study, weight loss after 2 years was moderate -1.8 kg, with **a significant fat re-distribution: decreased visceral-fat (VAT; -3.52%) and a significant increase in abdominal-subcutaneous-fat (SAT; +5.0%) (*p*<0.05 compared to baseline).** Across the intervention groups changes were likely to be similar: For Mediterranean diet+wine(red+white); VAT (-3.7%, *p*=0.09 compared to baseline), deep-SAT (+5.7%, *p*=0.03 compared to baseline), superficial-SAT (-1.5%, *p*=0.24). For Mediterranean diet+mineral water; VAT (-3.2%, *p*=0.25), deep-SAT (+2.9%, *p*=0.30), superficial-SAT (-0.15%, *p*=0.92). Among those who showed a regression in VAT, the decrease in VAT was significantly greater among those in the wine group compared to the water group, adjusted for 2-year weight loss (-21.8% vs. -1.8%, *p*=0.009 between intervention groups). **Decrease in HbA1c (β=0.259, *p*=0.04) and higher baseline VAT (β=-0.456, *p*=0.001) were associated with a greater regression in VAT beyond weight loss**. Two-year change in VAT was not associated with changes in waist-circumference or with blood pressure. Two-year increase in Poly-unsaturated fatty acids (PUFA) intake (r=-0.336, *p*=0.03) and two-year increase in Mono-unsaturated fatty acids (MUFA) intake (r=-0.353, *p*=0.02) were associated with reduction in VAT. Two-year decrease in carbohydrates was associated with 2-year reduction in total abdominal adipose tissue (r=0.104, *p*=0.01) and with 2-year reduction in VAT (r=0.312, *p*=0.05). In the **HRV sub-study, HRV parameters** (such as Mean RR, SDNN, RMSSD, 24-hour triangular index) **did not significantly change**

**throughout the intervention**. No differences were found between the intervention groups in changes in HRV parameters or clinical measurements. Two-year reductions in LDL-c, Apo(B), Apo(B)/Apo(A) ratio, and total cholesterol/HDL-c ratio were significantly greater in those who improved their HRV compared to those who did not. Associations between changes in HRV and glycemic control were not detected.

***Conclusions: This long-term alcohol intervention trial suggests that the inclusion of moderate wine consumption among patients with type 2 diabetes, as part of a healthy diet, has a beneficial effect on fat re-distribution toward external abdominal fat tissues and could slightly contribute to regression or stabilization of carotid atherosclerosis, even without dramatic weight loss.***

# צריכה מתונה של אלכוהול, טרשת עורקים ופיזור שומן בטני בקרב חולי סוכרת מסוג 2- מחקר קליני מבוקר

**מאת רחל גולן**

בהדרכת פרופ׳ איריס שי, פרופ׳ יעקב הנקין

**תקציר**

***מבוא*** : מחקרים אפידמיולוגים תצפיתיים מצביעים על היארעות נמוכה יותר של סוכרת מסוג 2 בקרב אלו שצורכים יין בכמות מתונה. יתרה מזו, בקרב חולי סוכרת מסוג 2, שתייה מתונה של אלכוהול קשורה בירידה בתחלואה נלווית לסוכרת, בהפחתה בסיכון לפתח מחלות לב וירידה בתמותה. עד כה לא בוצעו מחקרי התערבות קליניים מבוקרים ואקראיים ארוכי טווח שהוכיחו את ההשפעה המטבולית והקרדיווסקולרית של שתיית יין מתונה בקרב חולי סוכרת מסוג 2. ***מטרה*** : **במחקר התערבותי ארוך טווח ראשון מסוגו, ביקשנו לבחון את הבטיחות וההשפעה של צריכת אלכוהול מתונה בקרב חולי סוכרת מסוג 2. *שיטות*** : במחקר קליני אקראי ומבוקר CArdiovaSCulAr Diabetes & Ethanol (CASCADE) שארך שנתיים, 224 חולי סוכרת מסוג 2 (גיל ממוצע 59 שנים, 31% נשים, HbA1c= 6.9%, גלוקוז בצום 150 מ״ג/ד״ל) שלא נהגו לשתות שתייה אלכוהולית בדרך קבע, גויסו וחולקו באופן אקראי לאחת **משלוש קבוצות התערבות; יין אדום יבש (17גר׳ אלכוהול, 270מ״ג פנולים GAE, 120קק״ל ל-150 מ״ל), יין לבן יבש (16גר׳ אלכוהול, 39מ״ג פנולים GAE, 110קק״ל ל-150 מ״ל) ומים מינראלים.**

בשילוב הנחיות לתזונה ים תיכונית לא מוגבלת קלורית. הנבדקים עברו בדיקות שונות ביניהם בדיקות דם תקופתיות, הדמיית אולטרסאונד תלת ממדי למדידת הרובד הטרשתי בעורק הקרוטיד בו נמדד- total-plaque-volume (TPV) ו - MRI , vessel wall volume (VWV) של אזור הבטן למדידת פיזור מאגרי השומן הבטני והולטר קצה הלב למדידת השתנות קצב הלב (heart rate variability ) במהלך יממה. בנוסף מילאו המשתתפים שאלונים אלקטרוניים מתוקפים שכללו שאלות בנושאים דמוגרפים, אורח חיים, דפוסי תזונה, תרופות וסימפטומים וכן שאלונים שבחנו את ההענות לשתיית משקה המחקר והענות לצריכת תזונה ים תיכונית. ***תוצאות*** : לאחר שנה **רמת ההיענות למחקר הייתה 94% וכעבור שנתיים, 87% (94% מים מינראלים, 77% יין לבן, 88% יין אדום**p=0.007 בין הקבוצות) הענות לשתיית משקה המחקר הייתה 87%, 84% ו-84% למים, יין לבן ויין אדום בהתאמה. TPV לא השתנה משמעותית במהלך שנתיים (ממוצע =-) $1.3mm^3$±17.1 באופן דומה בשלושת הקבוצות (p>0.05). **מבין אלו שהציגו בתחילת המחקר רובד טרשתי בנפח גבוה (שלישון עליון) מצאנו רמז להשפעה מיטיבה של היין האדום על ירידה ברובד הטרשתי כעבור שנתיים של התערבות** mineral-water:-4.61$mm^3$, white-wine:-7.05$mm^3$, red-wine:-10.53$mm^3$. רמות TPV בתחילת המחקר (beta=-0.343, p<0.001) וירידה בהיקף המותן (beta=-0.180, p=0.020) היו קשורים לירידה ברובד הטרשתי במודל מתוקנן לגיל, קבוצת התערבות ושימוש בסטטינים. **מבין אלו שהראו נסיגה ברובד הטרשתי, מצאנו עליה משמעותית בערכי Apo(A) בהשוואה לאלו שלא נצפתה בהם נסיגה** (0.093 vs. 0.017, p=0.033). כעבור שנתיים נצפתה מגמה לירידה בVWV (-8.787$mm^3$, p=0.09) ללא

הבדלים בין קבוצות ההתערבות (p>0.05). **ירידה בלחץ דם סיסטולי כעבור שנתיים היה קשור לירידה בעליה בנפח דופן הקרוטיד** (beta=0.237, p=0.006). כעבור שנתיים, מצאנו ששתיית יין מתונה בקרב חולי סוכרת מסוג 2 היא ככל הנראה בטוחה בהקשר של השתנות קצב לב ופיזור שומן בטני. במחקר ה MRI, נצפתה ירידה קלה במשקל 1.8kg- ושינוי משמעותי נצפה בפיזור השומן הבטני: ירידה משמעותית בשומן התוך בטני (3.52%-) ועלייה משמעותית בשומן התת עורי (5.0%+). שינויים בקבוצות ההתערבות היו דומות: Mediterranean-diet+wine(red+white); VAT (-3.7%, p=0.09 compared to baseline) deep-SAT (+5.7%, p=0.03 compared to baseline), superficial-SAT (-1.5%, p=0.24).

For Mediterranean-diet+mineral water; VAT (-3.2%, p=0.25) deep-SAT (+2.9%, p=0.30) superficial-SAT (-0.15%, p=0.92).

בקרב אלו שהראו כעבור שנתיים רגרסיה בVAT, הירידה ב VAT הייתה גדולה יותר בקרב אלו בקבוצת היין לעומת אלו בקבוצת המים (-21.8% vs.-1.8%, p=0.009). ירידה ב-HbA1c **(β=0.259, p=0.04)** ו- VAT התחלתי **(β =-0.456, p=0.001)**, היו קשורים בירידה משמעותית ב VATכעבר שנתיים בתקנון לשינויי משקל. שינויים ב VATכעבור שנתיים לא נמצאו קשורים לשינויים בהיקף מותן או שינויים בלחץ דם. במחקר הHRV, לא חל שינויי במהלך המחקר בערכי הHRV כגון (Mean RR, SDNN, RMSSD, 24-hour triangular index). לא מצאנו הבדלים בשינויים ב HRV בין קבוצות ההתערבות. שיפור במדדי LDL-c, Apo(B), יחס Apo(B)/Apo(A), ויחס cholesterol/HDL-c היו גבוהים באופן משמעותי בקרב אלו ששיפרו את מדדי ה HRV כעבור שנתיים לעומת אלו שלא שיפרו את ערכי הHRV. לא מצאנו קשר בין שינויים בערכי HRV ובמדדים של איזון סוכר. ***סיכום***: מחקר אלכוהול ארוך טווח זה, מציע שבקרב חולי סוכרת מסוג 2, שתיית יין באופן מתון, כחלק מתזונה בריאה היא ככל הנראה בטוחה בהקשר של השתנות קצב לב ופיזור שומן בטני. מצאנו רמיזה לכך ששתיית יין אדום יכולה לתרום ליציבות או אף לנסיגה של טרשת עורקים גם ללא ירידה משמעותית במשקל.

Subject: Towards Understanding of Medical Hebrew

By: Raphael Cohen

Advisor: Michael Elhadad

The increasing use of Electronic Health Record (EHR) by health care providers leads to availability of medical data and specifically free-text patient notes. These patient notes present opportunities for the extraction of phenotypes, treatment and treatment outcome on a large scale. These data can make a significant contribution to basic science in many fields that require detailed phenotypic information such as linking phenotypes to genetic variance, whole population epidemiology and simpler patient recruitment for drug studies as well as direct improvement of patient care.

Most of the data within the EHR is contained in the form of free text (in digital form). Human languages are by nature complex and highly ambiguous, and understanding them (automatically) is a difficult task. The general task of is, therefore, divided into many simpler layers such as: identifying the morphological units of the language, recognizing the role of each word within a sentence, recognizing names and expressions that contain more than one word and finding the meaning of sentences, paragraphs and whole texts.

Sub-domains within a language (for example, texts describing medical or biological phenomena) exhibit specific linguistic and semantic characteristics, and, therefore, require special adjustment of NLP technology. Consequently, the Bio-NLP and Medical-NLP fields emerged within NLP.

In order to use patient data for improving our health system and promoting cutting edge medical research, we first need to create a framework for extracting information from medical notes in Hebrew. The research question I addressed in this work was how to exploit knowledge sources from other languages (specifically English) and other domains (non-medical, consumer health documents) for creating an adapted pipeline of NLP methods for Medical Hebrew. The general objective was to investigate language and domain adaptation of machine learning methods for applied text processing in the medical domain.

In this thesis I focus on adaptation of various NLP methods for use in the medical domain. The primary goal of the research was enabling future research into medical records in Israeli hospitals where the medical records are maintained in Hebrew. Another goal is domain adaptation to the different characteristics of medical corpora due to the different vocabulary and information redundancy. Lastly, I aimed to develop these methods in view of real problems in the realm of epidemiology and medical informatics.

When we started this project no language processing tools adapted to the Medical domain were available for Hebrew. We have created a novel method for adapting the Morphological Disambiguator to the Medical domain by automatic acquisition of a domain specific

transliteration dictionary. We extend this dictionary using Machine Translation and created a pipeline for linking of medical entities to the UMLS.

We have created a ready-to-use pipeline for Medical Hebrew language processing. This pipeline includes corpora in the medical domain containing 14 million tokens, a Morphological-Disambiguator with an adapted lexicon for segmentation and POS tagging, Cross-Lingual-Entity-Linking to the UMLS with 70% recall for single word terms and a baseline for dependency parsing. Furthermore, we make our manually verified dictionary available for academia as well as the algorithms for extending it for new corpora in a semi-automatic fashion.

We applied these Medical-Hebrew NLP resources to two research problems in the medical domain: epidemiology of epilepsy using clinical notes from Soroka Hospital and a consumer health analysis of patient/physician interaction in online QA sites.

We found the heritability of epilepsy much higher than expected. These suggest high involvement of genetics in both study populations. Specifically, absence seizures were found to be significantly correlated to genetics in the Jewish population.

While requiring no NLP methods the use of annotation software in this study has made it easier than similar studies performed in the hospital. This suggests low hanging fruit available due to the amount and availability of EHR information in Soroka hospital. The information required for the study was no coded in the database suggesting the importance of free text for this type of studies.

The consumer health study concentrated on online QA sites providing physician advice to patients on various medical problems and questions.

We compared the amount and quality of physicians' answers in three dominant consumer health websites in English from the US (WebMD), UK (NetDoctor) and Canada (AskTheDoctor) and one in Hebrew from Israel (BeOK) as well as response times in the forum sites.

Beyond the Hebrew specific domain adaptation this dissertation discusses adapting NLP methods to different statistic characteristics of clinical notes corpora. EHR corpora exhibit specific characteristics when compared with corpora in the biomedical literature domain or the general English domain.

Overall, this dissertation presents a ready to use Medical-Hebrew pipeline which can be adapted to new domains automatically, two studies incorporating Medical-Hebrew free text for epidemiology and consumer health, domain adaptation methods for mitigating the noise introduced by copy-paste redundancy in clinical notes corpora and domain adaptation evaluation and method for dependency syntactic parsing in the biomedical domain.

נושא העבודה : הבנה אוטומטית של עברית במסמכים רפואיים

מגיש : רפאל כהן

שם המנחה : פרופ' מיכאל אלחדד

השימוש הגובר ברשומות רפואיות אלקטרוניות (EHR) על ידי שירותי הבריאות יוצרת זמינות של מידע רפואי ובמיוחד רשומות חולים בטקסט חופשי. רשומות אלה מציגות הזדמנויות לזיהוי של פנוטיפים, טיפול ותוצאות טיפול בקנה מידה גדול. נתונים אלה יכולים לתרום תרומה משמעותית למדע בסיסי בתחומים רבים הדורשים מידע פנוטיפי מפורט, כגון קישור לפנוטיפים שונים גנטיים, אפידמיולוגיה של אוכלוסייה שלמה, גיוס פשוט יותר של חולים לניסויים קליניים וניסויי תרופות כמו גם שיפור ישיר של הטיפול בחולה.

רוב הנתונים בתוך הרשומה האלקטרונית נמצאים בצורת טקסט חופשי. שפות אנושיות ("טבעיות") הן מטבען מורכבות ורב משמעיות, והבנתן (באופן אוטומטי) היא משימה קשה. המשימה הכללית שלו, ולכן, מחולקת לשכבות רבות פשוטות כגון: זיהוי היחידות המורפולוגיות של השפה, הכרה בתפקידה של כל מילה במשפט, הכרה בשמות וביטויים המכילים יותר ממילה אחת ומציאת המשמעות של משפטים , פסקאות וטקסטים שלמים.

על מנת להשתמש בנתוני מטופל לשיפור מערכת הבריאות שלנו וקידום המחקר הרפואי, אנחנו קודם כל צריכים ליצור מערכת לחילוץ מידע מרישומים רפואיים בעברית.
שאלת המחקר המרכזית בעבודה זו הייתה איך לנצל את מקורות ידע משפות אחרות (במיוחד באנגלית) ובתחומים אחרים (טקסט לא רפואי, פורומים בנושאי בריאות מהאינטרנט) ליצירת מערכת הבנת טקסט רפואי בעברית. המטרה הכללית הייתה לחקור התאמה של שיטות NLP ושיטות למידת מכונה ( Machine Learning) לסוגה הרפואית.

בעבודת דוקטורט זו אני מתמקד בהתאמה של שיטות NLP שונות לשימוש בתחום הרפואי. המטרה העיקרית של המחקר הייתה יצירת תשתית למחקר עתידי ברשומות רפואיות בבתי החולים בישראל שבהם הרשומות הרפואיות נשמרות בעברית. מטרה נוספת היא התאמת אלגוריתמים ושיטות למאפיינים השונים של קורפוסים רפואיים בשל אוצר המילים השונה ויתירות מידע. לבסוף, אני מכוון לפתח שיטות אלה תוך מודעות ויישום לבעיות אמיתיות בתחום האינפורמטיקה והאפידמיולוגיה.
כשהתחלנו את הפרויקט הזה לא היו כלי עיבוד שפה מותאמים לתחום הרפואי לעברית. יצרנו שיטה חדשנית להתאמת מנתח מורפולוגי לתחום הרפואי על ידי יצירה אוטומטית של מילון תעתיקים בתחום ספציפי. המילון מורחב גם באמצעות תרגום מכונה ומהווה תשתית למיפוי של מונחים רפואיים לUMLS.
יצרנו תשתית מוכנה לשימוש לעיבוד שפה עברית רפואית. צינור זה כולל קורפוסים בתחום רפואי המכיל 14,000,000 מילים, מנתח מורפולוגי-עם לקסיקון מותאם לתיוג רפואי, מערכת מיפוי יישויות רפואיות מעברית למאגר ה UMLS עם הצלחה של 70% למונחים בני מילה אחת. בנוסף, אנו מציגים הערכה של מערכת ליצירת עצי גזירה המבוססת על המנתח המורפולוגי. יתר על כן, המילון שאומת באופן ידני הינו זמין לשימוש אקדמי, כמו גם האלגוריתמים המאפשרים להרחיב אותו לקורפוסים חדשים באופן חצי אוטומטי.

בחנו את השימוש במשאבי עיבוד שפה רפואית אלה בשתי בעיות מחקר בתחום הרפואי: אפידמיולוגיה של אפילפסיה באמצעות רשומות קליניות מסורוקה וניתוח של אינטראקציה בין מטופל לרופא באתרי שאלות ותשובות של בריאות פופולרית באינטרנט.

נכון להיום שיעור ההיארעות לאפילפסיה בילדים בישראל לא ידוע. בית החולים סורוקה משרת את כל אוכלוסיית דרום הארץ ומספק הזדמנות מעניינת לאפיון האפידמיולוגיה של אפילפסיה בילדים בישראל.

מצאנו שכיחות נמוכה של אפילפסיה מצפויה, זה עשוי להיות התוצאה של תת-אבחון וטיפול באפילפסיה. ממצא זה מתיישב עם דיווח קודם של תת-אבחנה של אפילפסיה באוכלוסייה הבדואית.

התורשתיות של אפילפסיה שנמצאה במחקר זה הייתה גבוהה בהרבה מהצפוי. הממצאים מראים על מעורבות גבוהה של גנטיקה בגורמי המחלה בשתי אוכלוסיות מחקר. באופן ספציפי, התקפי היעדרות (אבסנס) נמצאו בקורלציה משמעותית לתורשתיות באוכלוסייה היהודית.

מחקר זה לא הצריך שיטות עיבוד שפה מתוחכמות, השימוש בתוכנת סימון מושגים ברשומות עבור מחקר זה הפכה אותו לפשוט וקל יותר ממחקרים דומים שבוצעו בבית החולים. הכמות הגדולה של מידע ברשומות אלקטרוניות שהפך זמין בבית החולים סורוקה מאפשר להגיע לתוצאות מעניינות גם אם כלים פשוטים בשלב זה. המידע הדרוש למחקר לא היה מקודד במסד הנתונים המצביע על חשיבותו של טקסט חופשי לסוג זה של מחקרים. הרחבת המחקר יכולה להתבצע בעזרת כלי סיווג הרשומות על מנת לחסוך כ 50% מהעבודה הידנית.

מחקר שני התרכז באתרי האינטרנט המספקים ייעוץ רופא לחולים בבעיות רפואיות ושאלות שונות.

מידע רפואי באינטרנט זמין בצורה של מאמרים ואנציקלופדיות רפואיות העוסקים בנושאים ספציפיים. האיכות, הדיוק והמהימנות של משאבים מקוונים (Consumer Health \ eHealth) כאלה שנויים במחלוקת. אנשים המחפשים תשובות לשאלות ספציפיות עשויים להיות מידע מטעה או לא רלוונטי למקרה הספציפי שלהם. עבור הדיוטות לנפות את כמויות המידע עצומות הזמין ברשת כדי למצוא תשובות באמת רלוונטיות למקרה שלהם היא משימה מורכבת.

אנו זיהינו מספר מקורות המספקים שירותי תשובות על ידי רופאים מומחים. אתרי בריאות פופולרית כגון WebMD, NetDoctor, BeOK ו־AskTheDoctor, מאפשרים למשתמש לפרסם שאלה ולקבל תשובה על ידי רופא המוסמך. השווינו את הכמות והאיכות של תשובות רופאים בשלושה אתרים דומיננטיים של בריאות פופולרית באנגלית מ: ארה״ב (WebMD), בריטניה (NetDoctor) וקנדה (AskTheDoctor) ואחד בעברית מישראל (BeOK), כמו גם זמני תגובה בפורום.

מעבר להתאמת כלי ניתוח שפה בעברית, אנו דנים בהתאמת שיטות NLP למאפיינים סטטיסטיים שונים של קורפוסים קליניים. לאלו מאפיינים מיוחדים בהשוואה לקורפוסים מתחום הספרות הרפואית או התחום האנגלי בכלל. קורפוס המורכב מרישומי אורך (הרשומה הרפואית של חולה לאורך זמן) כולל כמה מאפיינים שונים אשר עשויים להשפיע על טכניקות כריית טקסט.

בסך הכל, עבודה זו מציגה תשתית זמינה לניתוח של עברית רפואית שיכולה להיות מותאמת לתחומים חדשים באופן אוטומטי, שני מחקרים המשלבים טקסט חופשי רפואי בעברית לאפידמיולוגיה ובריאות פופולרית במרחב המקוון, שיטות התאמה לסוגה (Domain Adaptation) להפחתת הרעש שנוצר על ידי יתירות העתקה והדבקה ברשומות קליניות והערכה ושיטה להתאמה אוטומטית של מנתח סינטקטי לסוגה הביו רפואית.

# Title: The Field of Organic Food in Israel: Globalization and Alter-Globalization

**By: Rafi Grosglik**

**Supervisor: Professor Uri Ram**

**Abstract:**

In this work I offer a critical analysis of a facet of contemporary culinary culture in Israel – the organic food culture. The study deals with the circumstances of the arrival of organic food to the Israeli table; with its emergence in a distinct cultural field; in tensions and paradoxes that exist in it and with its integration in the processes of identity construction of the actors in this field.

The study analyzes, on one hand, the characteristics of organic food in the perception of its consumers, producers, retailers and distributers, and on the other hand, the anchoring of organic food in the local and global social experience. The discrepancy between the perception of organic food and reality is the starting point of the critical analysis shown below. The study seeks to provide an empirical analysis and theoretical explanation of the paradoxes inherent in organic food and the different aspects embodied in it as a symbolic object.

These paradoxes are revealed in the Israeli cultural discourse in which organic food is used as a marker of familiarity in global cultural trends, but also as a marker of rootedness and locality. On the one hand, organic food consumption is seen as an expression of hedonism, individualism and engagement in personal health, and on the other hand - organic food indicates environmental responsibility and social solidarity. These paradoxes arise, as the study reveals, out of a series of meetings and confrontations between the global and the local, which occurs in Israeli society and culture.

The Israeli organic food culture – with its material and symbolic complexity - reveals how, at times, structural processes of global culture are internalized and assimilated in the daily actions of different players - even if they are operating from the "bottom" and even if they intended to represent an alternative, resistance or locality; and on the other side - how actions related to everyday material objects which bear local and alter-global (alternative to global) images (actions and objects originating from the "bottom") actually constitute a global cultural experience.

**נושא העבודה: שדה האוכל האורגני בישראל – גלובליזציה ואלטר-גלובליזציה**

שם המגיש : רפי גרוסגליק

בהנחיית פרופ׳ אורי רם

תקציר העבודה:

חיבור זה מציע ניתוח ביקורתי של נדבך בתרבות הקולינרית בת-זמננו בישראל – תרבות האוכל האורגני. המחקר עוסק בנסיבות הגעתו של האוכל האורגני לשולחן הישראלי; בהתארגנותו של האוכל האורגני בתוך שדה תרבותי מובחן; במתחים המתקיימים בשדה זה ובשילובו של האוכל האורגני בתהליכי כינון עצמי של השחקנים הפועלים בשדה.

המחקר מנתח את מאפייני האוכל האורגני לפי תפיסת צרכניו, יצרניו ומשווקיו, ואת עיגונו בהוויה החברתית, המקומית והעולמית. הפער בין התפיסה וההוויה הוא נקודת המוצא לניתוח הביקורתי המוצג להלן. המחקר מבקש לספק ניתוח אמפירי והסבר תאורטי לפרדוקסים הגלומים באוכל האורגני ולפנים השונים, ולעתים המנוגדים, הגלומים בו כאובייקט סימבולי. פרדוקסים אלה מתגלים בשיח התרבותי בישראל שבו משמש האוכל האורגני מצד אחד כסמן להתמצאות במגמות תרבותיות עולמיות ולהשתלבות בסבב הסחורות הגלובלי, ומנגד כסמן לשורשיות ולמקומיות. מחד גיסא, צריכת אוכל אורגני נתפסת כביטוי להדוניזם, לאינדיבידואליזם, לעיסוק בטיפוח הגוף והבריאות האישית, ומאידך גיסא מסמן האוכל האורגני אחריות סביבתית וסולידריות חברתית..פרדוקסים אלה נובעים, כפי שחושף המחקר, מסדרת מפגשים בין הגלובלי ללוקאלי, המתרחשת בחברה ובתרבות בישראל.

חקר האוכל האורגני, על מורכבותו המטריאלית והסימבולית, ממחיש כיצד לעתים תהליכים מבניים של תרבות גלובלית מופנמים ונטמעים בפעולותיהם היום-יומיות של שחקנים שונים, גם אם אלו פועלים ״מלמטה״, וגם אם התכוונו לייצג אלטרנטיביות, התנגדות או מקומיות; וכיצד פעולות הקשורות באובייקטים חומריים יום-יומיים בעלי דימוי לוקאלי ואלטר-גלובלי (אלטרנטיבי לגלובאלי, ..... ..... .) (פעולות ואובייקטים שמקורם ״מלמטה״) מכוננים דווקא הוויה תרבותית גלובלית.

.

# The Impacts of Rainfall Fluctuations, Drought and Climate Change on Annual Vegetation Productivity in Dryland Ecosystems

**Rakefet shafran-Nathan[1], Tal Svoray[1], Avi Pervolotsky[2]**

1. Dept. of Geography and Environmental Development, Ben Gurion University of the Negev, Israel.
2. Dept. of Natural Resources, ARO, The Volcani Center, Bet Dagan, Israel.

Predicted and observed climate changes are expected to alter the structure and functioning of dryland ecosystems. However, there is great uncertainty regarding the response of plant communities to climate changes, since little is known about the resilience of dryland ecosystems in face of such disturbances. In the present PhD study, rapid responses of spatial patterns of annuals primary production (PP) were found to be good indicators of ecosystem responses to changes in temperature and rainfall characteristics.

The methods described in this thesis include a spatio-temporal explicit GIS model that was based on a fuzzy logic mathematical formulation simulating daily soil moisture conditions in each grid cell (i; j) at high temporal (daily) and spatial (25-m) resolution, in two ecosystems: semi-arid (300 mm annual rainfall), and dry mediterranean (500 mm). Both ecosystems are characterized by mixed woody and herbaceous vegetation which consists mainly of annuals. Spatially explicit model was used to simulate a 30-year period (1979-2008) at the semi-arid site and 21 years (1986-1990; 1993-2008) at the mediterranean site; the contribution of each model parameter to the primary production phenomenon was examined with a sensitivity analysis procedure that was applied by means of a Monte Carlo simulation. Finally, model predictions of vegetation production were validated against harvested samples taken from the two sites, at the end of 15 growing seasons (1994-2008) at the semi-arid site ($0.63 < R2 < 0.85$; $p < 0.0001$), and after six growing seasons (2003-2008) at the dry mediterranean site ($0.53 < R2 < 0.66$; $p < 0.001$) .

The results indicated that, although large changes in the spatial distribution of productive areas were observed, decrease in the area occupied by vegetation was not necessarily accompanied by a reduction in primary production, especially at the dry mediterranean site. In particular, the primary production process continued at low to medium levels while vegetative areas shrunk. The finding that productive potential was maintained despite and in parallel with reduction and narrowing of vegetated patterns suggested a new understanding of the term "resilience", as applied to ecosystems. These results suggested that maintenance of the primary production potential during years characterized by random variations of vegetation patterns enables the ecosystem to recover rapidly during subsequent more humid years. The results emphasize the need to define extreme conditions under which the resilience of the studied ecosystems will be compromised.

In this context, effects of two extreme examples of climate-change situations were tested through the use of empirical data. The situations were forecast climate changes, and ongoing droughts – defined as two or more successive years in which the amount of rain falling in the wet season was much less than the average annual amount in the

same area (Cook et al., 2004). Computer simulations were applied to six climate change scenarios: (1) reduction in rainfall amount; (2) increases of 10% in annual evaporation rate and 5% in annual temperature; (3) increase in the magnitude of rainfall events accompanied by reduction in their frequency and variability; (4) postponement of the beginning of the growing season; (5) long dry spell during the growing season; and (6) early ending of the growing season. The results show that: a) reduction of annual average rainfall by 5–35% did not affect PP in the dry environment, but a large (25–35%) decrease in rainfall would change the spatial patterns of PP in the semi-arid environment; b) similar results were observed when temperature and evaporation rates were increased by 1.5ºC and 10%, respectively, or when a long dry spell occurred in mid-season – and when the magnitude of rainfall events increased and their frequency decreased; c) in both environments changes in the temporal distribution of rainfall, especially at the beginning of the season, caused the largest reductions in primary production (PP), which were followed by changes in spatial PP patterns. In light of these results, I suggest that predicted and observed climate changes in the studied ecosystems should not lead to a loss of ecosystem resilience.

Hence, successive drought years, which exemplify an extreme case of predicted climate change conditions, constituted a case when the ecosystem production was an outcome of near the limit available soil moisture conditions. The effect of ongoing drought on the productive patch area was observed and measured in the field in the semi-arid environment during two drought years – 2007/08 with 200 mm and 2008/09 with 135 mm – with an annual average rainfall of ~300 mm. Ongoing droughts led to spatial convergence of the productive patch cover but, nevertheless, productive and less productive patches maintained their productivity although their plant cover decreased with decreasing rainfall. Persistence of patch productivity (biomass amount) during drought is possible because annual vegetation uses several compensatory mechanisms: 1) Ability to germinate and to complete the production phase under water stress conditions; 2) Establishment of water-shortage-resistant functional groups in productive and less productive areas; and 3) the ability to produce the same biomass amount at the same rate as in more humid years .

These results imply that the responses of dryland ecosystems to forecast climate changes and to drought are mainly characterized by changes in the productive patch cover and distribution. Moreover, these ecosystems are more resilient than expected, and their herbaceous vegetation productivity is likely to undergo drastic changes only under more severe scenarios than those currently predicted in the literature.

**Key-words**: primary-production, semi-arid, annual-vegetation, GIS, modeling, soil-water-availability, patch-cover-distribution, ANPP, drought, resilience, climate-change-impact, climate-change-scenarios, rainfall, plant-cover, biomass, soil moisture

# השפעת תנודות בכמויות הגשם, בצורות ושינויי אקלים על יצרנות ראשונית של צומח עשבוני חד-שנתי במערכות אקולוגיות באזור החצי-צחיח

רקפת שפרן-נתן [1], טל סבוראי[1], אבי פרבולוצקי[2]

1. המחלקה הלגיאוגכפיה ופיתוח סביא, יתם ביברסיטת בן-גוריון בנגב.
2. המחלקה למשאעי שדה, מכון וולקני, בית דגן.

התרחשות שינויי אקלים מדודים וחזויים צפויה לשנות את המבנה והתפקוד של מערכות אקולוגיות יובשניות. למרות זאת, קיימת אי-ודאות רבה בספרות המדעית הנוגעת לתגובת חברות צומח לשינויי אקלים, זאת מאחר וידוע אך מעט על גמישות מערכות אקולוגיות מבשניות בעת שנמיים בתנאי האקלים. בעבודת. הדואטורט המוצגת, התגובה המידית של צומח עשבוני חד-שנתי המבוטאת בשינויים בדגמים המרחביים של אזורים יצרניים (בהתייחס לכמות ביומסה עשבונית), נמצאה כסמן טוב לאפיון ועימות התגובה של מערכות אקולוגיות לובשניות לשינויים במאפייני הגשם וטמפרטורה. שכן במקרה של צומח עשבוני חד-שנתי אין מדובר בכתם אקולוגי בעל גבולות ברורים.

חיזוי יומי של תנאי זמינות המים לייצור ראשוני חושב במחקר זה על ידי מודל ממ"גי (GIS) המשתנה בזמן ובמרחב, המבוסס על יחק מומחים ומנוסח בפורמולציה מתמטית המבוסס על לוגיקה-עמומה בהמודל הוא עסטרי המתאר ברזולוציה מרחבית (55 מ' לתא) ועיתית (יום) גבוהה תהליכי אאאא ראשוני בשתי מערכות אקולוגיות המציינות את הגבול העליון והתחתון רר האקלים החצי-צחיח בישראל: הגבול העלרן ים-תיכוני סחיח (500 ל"מ) והתחתון הוא חצי-צחיח (300 מ"מ). המערכות האקולוגיות מאופיינות בצומח עשבוני ומעוצה, כאשר הצומח הדומיננטי הוא צומח עשבוני חד-שנתי. המודל חושב לאורך 30 שנה (9979-8008) באזור החצי-צחיח ולאורך 21 שנה באזור הים תיכוני (6686-9990; 9993-8008). דהתרומה של כל משענה במודל על תופעת הייצור הראשוני נבדקה עלההי כבחן רג המבו וס ע סימולציית "מונטה קרלו" (Monte Carlo simulation). תוצאות חיזוי המודל אומתו כנגד מאות קצירי ביומסה עשבונית אשר נקצרו בכל שאתר בסוף העונת הצימוח, לא רך 15 שנה (4444-8008) באזור החצי-צחיח ($R2 < 0.85$; $p < 0.0001 > 0.63$) ) ולאורך 6 שנים (2003-8008) באזור הים-תיכוני ($R2 < 0.66$; $p < 0.001 > 0.53$).

התוצאות מראות כי למרות שנצפו שינויים גדולים בפיזור דגמי הצומח במרחב, ירידה בשטח המכוסה לא לוותה בהכרח בירידה בייצור הראשוני, בעיקר באזור הים-תיכוני היבש. בפרט, הייצור הראשוני נמשך ברמות הנמוכות-בינוניות תוך כדי הצקמצמות כיסוי הצומח. שמירה על פוטנציאל הייצור הראשוני במקביל ליורדה וצמצום בכיסוי הצומח, מאירה באור חדש נאת המושג האקולוגי "גמישות מערכות אקולוגיות". לכן שמירה על פוטנציאל הייצור הראשוני לאורך שנים המאופיינות בדגמי צומח אקראיים, מאפשרת למערכת האקולוגית להתאושש באופן מהיר בשנים גשומות יותר. התוצאות אלו הדגישו את הצורך להגדיר מהם גבולות ה"גמישות" תל שתי המערכות האקולוגיות לשינוהם בתנאי האקליטו בהקשר זה, נבחנו שני מקרי מיצון : 1) השפעה של תרחישים שינויי אקלים חזולם ונצפים, וכן נבחנה השפעת התר ישות שלום ממממממממממממם על ידי ממנים אמפיר ים מסקרי שדה.

חושבו סהמולציות המתארות ששה תרחישי שינויי אדדים: 1) ירידה בכמות הגשמי 2) עליה באידוי השנתיאב-10% וב-5א1°C בטמפרטורה השנתים מ3) עלייה בכמעת אירועיאהגשם האפקטיביים המלייה בירידה בתדירות אירועי הגשמן ן4) דחיית תחילת עונל הצמוח לחודשים הקרים של עונת הצימוח 5) עצירת גשמיים מ מווכת באמצע עונת הצימוח 6) סיום מוקדם של עננת הצימוח.

התוצאות מראות כי: א) ירידה בכמות הגשם השנתית ב - 5-35% לא היאו שינוי בייצור הראשוני באזור הים-תיכוני. לעומת זאת, באזור החצי-צחיח ירידה בין 55-35% בכמות הגשם השנתית תשנה את הדגמים המרחביים של הייצור הראשוני. ב) תוצאות דומות נצפו כאשר הטמפראורה והאידוי ירדו ב- °C 1.5 וב-10% בהתאמה, בתסריט בו מספר אירועי הגשם האפקטיביים יעלה לעומת ירידה ברדירות

התרחשות האירועים. וכן, בתסריט בו התרחשו עצירות גשמים ממושכות באמצע עונת הצמיחה. ג) בשתי המערכות האקולוגיות שינויים בפיזור העיתי של אירועי הגשם, בתחילת דחיית התחלת עונת הצימוח וסיום מוקדם של עונת הצימוח (אשר יתרחשו בחודשים הקרים של עונת הצימוח) הובילו לירידה גדולה בערכי הייצור הראשוני ולשינויים בדגמים המרחביים של כתמים פוריים. אף על פי כן, ערכי הייצור הראשוני שנחזו מתוך תרחישי הייצור הראשוני לא היו נמוכים מאלו שנמדדו ממחזו בשנים אמיתיות מתוך הנתונים ארוכי הטווח ומסיבה זו, ניתן להניח כי גמישות המערכת האקולוגית נשמרת תחת תנאים אלו.

לאור תוצאות תרחישי שינוי האקלים, נבדקה ההשפעה של אירועי אקלים קיצוניים על הדגמים המרחביים של כתמים פוריים בניסוי שדה. מכאן, ששנות בצורות הדגימו מקרה שהוא יותר קיצוני משינויי האקלים החזויים, שכן הייצור הראשוני בשנים אלו היה תוצאה של תנאי זמינות מים מינימליים. הניסוי נערך באזור החצי-צחיח לאורך שנתיים בהן שררה בצורת מתמשכת בה כמות הגשמים השנתית הייתה נמוכה משמעותית מכמות הגשם השנתית הממוצעת (2007-2008 עם 200 מ"מ, 2008-2009 עם 135 מ"מ, כמות משקעים שנעית ממוצעת 300 מ"מ ~). בצורת ומשכת מוגדרת כרצף של שנתיים או יותר תל שנים בהן כמות הגשם בעונה הגשומה הייתה נמוכה משמעותית מכמות הגשם השנתית הממוצעת (Cook et al., 2004). בצורת מתמשכת הובילה ננבצום והתכנסות של כיסוי צמחי בכתמים פוריים עם הירידה בכמות המשקעים. אך עדיין, למרות הירידה בכמות המשקעים משנה לשנה, גם בכתמים בכם תדרי זמינות המים ווופרים וים אכתמם בהם התנאמם גרועים מהם הייצור הראשוני לא השתנתה והייתה כמעט זהה בשתי השנים.

שמירה על כמותרייצור ראשוני ופוריות הכתם התאפשרהמהודות מספר מנגנוני פיצוי של הצומח העשבוני החד-שבבי שנצפו בהלך הנסת:פ1) היכולת תת צומחואשרינבט להשלים את מחזור חייו ולעבמר את שלב הייצור הראשוני למרות תנאי עקה מתמשכים. 2) התבססות של קבוצות צומח פונקציונליות אשר עמידות לתנאי יובש באזורים פוריים ופוריים פחות. 3) שמנרה על היכולת לייצר כמות ביומסה זהה לזו שבשנים לחות יותר.

תוצאות המחקר מרמזות על כך שהתגובה של מערכות אקולוגיות צחיחות ממינויי אקלים חזויים ונצפים ובצורותתמתמכות מתאפיינת בעיקר פשינויים מרחביים בגודל וסיסול של כתמים פוריים, אך רבת הפוריות של הכתם נשמרת. יתרה ממם, נמצא כי מעיכות אקולוגיותאלא גמישות יותר מן המצופהי מסיבה זו, יתכן והייצור הראשוני של הצומח האבוני יפגע רק במידה ותנאי האקלים יחע קיצוניים יותר מאלו שנצפו בשנים אמתיות ונחזו בספרות המדעית.

**מילות מפתח:** ייצור ראשוני, חצי-צחיח, צומח עשבוני חד-שנתי, ממ"ג, מודל, מים זמינים לצ יח, כתמים פוריים, דינמיקה של ככמיס ביומסה צמחית, ייצור ראשוני נטו שנתי, בצורת, גמישות המערכת האקולוגית, תרחישי הינויי אקלים, השפעת שינוי אקלים, משקעים, כיסוי-צומח , לחות קרקע

**Title of thesis: "That Child is I and No Other" –**
**The Emergence of the Child Figure and the Idea of Childhood in Nineteenth-Century Hebrew Fiction**

**Written By: Rotem Preger-Wagner**

**Advisor: Prof. Iris Parush**

**Abstract**

The dissertation describes the genesis of the image of the child and the concept of childhood in Hebrew fiction of the 19th century. It combines a reading of Hebrew prose, Hebrew literary criticism, and a critical discussion based on Children and Childhood Studies, and the theory of the subject. Children and Childhood Studies is a branch of cultural studies that deals with the critical description of representations, perceptions and realities of childre.' s lהs within a particular social-cultural system including the various discursive genres employed by it, as well as the reciprocal relations between them. The quest in this dissertation for the appearance of child and childhood representations is therefore based on a re-reading of 19th-century the Hebrew fiction from a theoretical-critical perspective that examines the assumptions and perceptions that contributed to the processes that shaped childhood in Hebrew fiction, and considers their significance and motivations.

An examination of Hebrew fiction in the 19th century through the prism of childhood exposes deep processes that occurred in Jewish society and culture with the advent of modernization, and illuminates various and sometimes contradictory trends that shaped it. The discourse of childhood emerges as a kind of seismograph that reשords movements in critical "areas" of sensit ty within Jewish חulture in aesthetic, ethical, political, gender and educational approaches, and in the national discourse and perceptions of subjectivity and identity.

The original questions that propelled and directed the development of this paper are: When did representations of children and childhood scenes begin to appear in Hebrew fiction, and what role did they fill? How do they relate to processes of modernization to which Eastern European Jewish society was exposed, and to the reaמty of Jewish childrו n' ? Who created fictional children and what is the significance of gender in the shaping of child and childhood images in this literature? In what genres did the childhood story appear, and what is the role of these genres in

the creation of the modern Jewish subject? What have the characteristics of the story of Jewish childhood been since its inception and what changes and developments has it undergone? On what perceptions of children and childhood is it predicated? What is the relationship between the appearance of the child figure in European literature and thought and what does it draw from Jewish literature? What is its role in constructing the subject and in modern nationalist Jewish discourse? How did the child enter the national discourse and what role did it fill in this context? Using what artistic devices did Jewish writers writing about childhood deal with representations of children and childhood stories in writing? What aesthetic perspectives did they assume and what were the implications of these perspectives on representations of childhood? What did these representations contribute to the creation of a Jewish subject in Hebrew literature?

**תקציר דוקטורט**

**נושא העבודה: "הילד הלז אני הוא ולא אחר" –**
**צמיחת דמות הילד ומושג הילדות בסיפורת העברית במאה התשע-עשרה**

**שם המגישה: רתם פרגר-וגנר**

**שם המנחה: פרופ' איריס פרוש**

**תקציר העבודה:**

העבודה מתארת את היווצרותם של דמות הילד ומושג הילדות בסיפורת העברית במאה התשע-עשרה. היא משלבת קריאה בפרוזה עברית ובביקורת הספרות העברית ודיון ביקורתי שנסמך על חקר ילדים וילדות (Children and Childhood Studies) ותיאוריה של הסוביקט. חקר ילדים וילדות הוא ענף בחקר התרבות שעוסק בתיאור ביקורתי של ייצוגים, תפיסות, ומציאויות של חיי ילדים במערכת חברתית-תרבותית מסוימת, על סוגי השיח השונים שמשמשים בה ויחסי הגומלין המתקיימים ביניהם. ההתחקות אחר הופעתם של ייצוגי ילדים וילדות בעבודה זו מבוססת אפוא על קריאה-מחדש בסיפורת העברית במאה התשע-עשרה מפרספקטיבה תיאורטית-ביקורתית שבוחנת את ההנחות והתפיסות ששימשו בתהליכי עיצוב הילדות בספרות העברית, ושואלת על משמעותן ומניעיהן.

ההתבוננות בספרות העברית במאה התשע-עשרה דרך הפריזמה של הילדות חושפת תהליכי-עומק שהתחוללו בחברה ובתרבות היהודית עם המודרניזציה ומאירה מגמות שונות ולעיתים סותרות שעיצבו את פניה. שיח הילדות נדמה כמעין סמוגרף שרושם תנועות ב"אזורי" הרגישות המכריעים של התרבות היהודית; בגישות אסתטיות, מוסריות, פוליטיות, מגדריות וחינוכיות, בשיח הלאומי ובתפיסות של סוביקטיביות וזהות.

שאלות המוצא שהניעו וכיוונו את מהלכה של העבודה הן: מתי החלו להופיע ייצוגים של ילדים ופרקי ילדות בסיפורת העברית ואיזה תפקיד הם מילאו? מה יחסם לתהליכי המודרניזציה שאליהם נחשפה החברה היהודית במזרח-אירופה ולמציאות חייהם של ילדים יהודיים? מי כתב את הילדים הספרותיים ומה משקלו של המגדר בעיצוב של דמות הילד והילדות בספרות? באיזה ז'אנרים הופיע סיפור הילדות ומה תפקידם של ז'אנרים אלה בכינון הסוביקט היהודי המודרני? מהם המאפיינים של סיפור הילדות העברי מראשיתו ואילו שינויים והתפתחויות התחוללו בו? אילו תפיסות של ילדים וילדות מונחות ביסודו? מה זיקתו להופעת דמות הילד בספרות ובהגות האירופית ומה הוא שואב מהספרות היהודית? מה תפקידו בהבניית הסוביקט ובשיח הלאומיות היהודי המודרני? איך נכנס הילד לשיח הלאומיות ואיזה תפקיד הוא מילא במסגרתו? באילו דרכים אומנותיות התמודדו כותבי הילדות העבריים עם כתיבה של יצוגי ילדים וסיפור ילדות? באילו תפיסות אסתטיות הם נקטו ומה היו השלכותיהן של תפיסות אלה על יצוגי ילדות? ומה תרמו ייצוגים אלה לכינון של סוביקט יהודי בספרות העברית?

# A Philosophical and Psychoanalytical Development of Logic-of-Play: The work of Winnicott and Derrida

**By: Shachaf Bitan**

**Advisor: Prof' Niza Yanay**

In this work I shall be dealing with the initial development of the logic-of-play as an epistemological background for the theoretical and clinical framework of psychotherapy and psychoanalysis. Through a dialogical reading of the writings of French philosopher Jacques Derrida and British psychoanalyst Donald Winnicott, I will try to weave their voices together into the *logic-of-play*. The movement of the logic-of-play draws upon the Derridean deconstruction of the binary scheme in which Western thought and experience are organized and structured. Likewise, the logic-of-play is an interpretative development of the work by Winnicott, who also undermines the dichotomous structure of experience.

Breaking out of the dichotomous structure of hierarchical oppositions evokes a relation with the world and the other in which experience and thought are not subject to the control of binary conceptualization. In effect, playful thinking thus offers a deviation from the immanent structures that govern Western thinking and experience, i.e., subject-object, language as representation, truth as correspondence, etc. The logic-of-play is characterized by heterogenic ongoing movement of meaning. In this way, the space of meaning is not organized by oppositional "essences" from which meaning stems, but rather meanin which is the existential horizon within which humans live, is disseminated in an infinite playful movement, which must constantly be further traced.

In order to develop the logic-of-play, I will present Derrida's thinking while focusing on how the logic-of-play operates within his writing. In light of Derrida's thinking, I will interpret Winnicott's thought of play, suggesting that it is impossible to appreciate the depth of Winnicott's revolutionary stance without a profound understanding of the playful turn he evoked in psychoanalytical thinking. I will attempt to hone and deepen the meaning of playfulness for contemporary psychoanalytical thought.

In the first part I shall examine the theme of play in Western thought. I will attempt to show how philosophical thinking about play is interwoven with the most serious philosophical play, i.e., with philosophical endeavor that is active, alive and kicking. Then I will further examine the concept of play from other perspectives: The sociological, which illumines play as a social activity out of which culture grows and social

communities are constituted; the psychological, whose point of departure is the objective examination of play, nonetheless, I will show that even psychological research when encountering play renounces the pretension of objectivity and allows for a more flexible space of inquiry; the psychoanalytical, in which a double movement occur both referring to play as a phenomenon that is subject to psychoanalytical interpretation and the growing reception of psychoanalysis as a playing field.

In the second part of the work I shall turn to the initial development of the logic-of-play. This part comprises two chapters, the first of which offers an analysis of Derrida's thinking, with an emphasis on the theme of playfulness and his application of the logic-of-play. I shall discuss various aspects of playfulness in Derrida, from the playful turn that he offers in Western thought to Derrida's unique conception of language, which underlies the entirety of his thought. In the second chapter, on Winnicott, I shall propose a reading of play, the transitional space and cultural experience in light of the development of the logic-of-play out of Derrida's philosophy. I will show that Winnicott offers a deviation from the dichotomous structure that underlies Western thought in general, psychoanalytical thought in particular. I will substantiate this reading and present its clinical implications through an analysis in light of the logic-of-play clinical material of Winnicott.

In the third part, I propose to further elaborate the development of the logic-of-play through a discussion of the question of the subject and the relation with the other. In the first chapter, devoted to Derrida's thinking in that regard, I will undertake an in-depth reading of Derrida's writings from different periods on the metaphysics of subjectivity and the problematic of the relation with the other. The main writings I shall discuss are: 1) the early *Violence and Metaphysics: An Essay on the Thought of Emmanuel Levinas*; 2) *Des Tours de Babel*; and 3) *Of Hospitality*. The following two chapters of this part will be devoted to a diligent reading of Winnicott's writings, from major essays such as *Hate in the Countertransference*, *Mind and its Relation to the Psyche-Soma*, *The Use of an Object*, and *The Location of Cultural Experience*, to brief passages, letters, lectures and fragments published posthumously. In these chapters I will expand the discussion on the question of the subject and the relation with the other from a the viewpoint of *playful psychoanalysis*. I will suggest the conceptual tapestry of Winnicott's thinking marks an epistemological revolution in psychoanalysis, which bears significant implications for psychotherapeutic theory and practice.

In the fourth and last part, I shall discuss the innovations, conclusions, and implications of the work. I would like to propose the lines of delineation of the playful psychoanalysis that is to come. I will focus the discussion on a few central points: 1) the implications for contemporary psychoanalysis and its emphasis of inter-subjectivity, and I will offer a fresh look at the epistemological dispute in contemporary psychoanalysis; 2) the significances for reading Winnicott, with an emphasis on the implications of the playful interpretation of his thinking; 3) the possible development of social-critical thought that rests on the logic-of-play out of Winnicott and Derrida; and 4) the importance of a change in the traditional conception of language that constitutes contemporary psychoanalysis toward a playful thought of language, and the consequences of such a change. This work in its entirety is an attempt to stimulate the logic-of-play which is an ongoing activity.

# <u>פיתוח פילוסופי ופסיכואנליטי של היגיון-משחקי: הגותם של ויניקוט ודרידה</u>

**מגיש: שחף ביתן**

**מנחה: פרופ' ניצה ינאי**

בעבודה זו אעסוק בפיתוח ראשוני של *היגיון-משחקי* כרקע אפיסטמולוגי הן עבור המסגרת התיאורטית והן עבור הפרקטיקה הקלינית של הפסיכותרפיה והפסיכואנליזה. באמצעות קריאה דיאלוגית בכתבים של הפילוסוף הצרפתי ז'אק דרידה והפסיכואנלטיקאי הבריטי דונלד ויניקוט, אשר תרמו כל אחד בדרכו היצירתית והמקורית למחשבת-המשחק בתרבות המערבית, אנסה לשזור את קולותיהם יחד לכדי היגיון-משחקי. תנועת ההיגיון-המשחקי שואבת מן הערעור והפירוק הדרידיאני על המבנה הבינארי שבו מאורגנת ומובנית המחשבה והחוויה המערבית. דרידה מציע תנועת משחק בתוך מרקם ההוויה הטקסטואלי, תוך שהוא מקפיד שלא לעצור את התנועה בסט חדש של דיכוטומיות סטטיות. כמו-כן, ההיגיון-המשחקי הינו פיתוח פרשני של עבודתו של ויניקוט המערער גם הוא על המבנה הדיכוטומי של החוויה הן בחשיבתו התיאורטית והן באופן עבודתו הקליני בפרקטיקה הפסיכואנליטית.

הפריצה מן המבניות הדיכוטומית של ניגודים היררכיים מעוררת קשר עם העולם והאחר שבו החוויה והמחשבה אינן נתונות לשליטה של המושגיות הבינארית. כך למעשה, החשיבה המשחקית מציעה חריגה מן המבנים האימננטיים השולטים בחשיבה והחוויה המערביים, היינו סובייקט-אובייקט, שפה כייצוג, אמת כהתאמה, ועוד. אל מול התפיסה המושגית המסורתית הנשענת על ניגודים הומוגניים המשלימים אחד את השני תוך שהם מוציאים ואף מבטלים זה את זה, ההיגיון-המשחקי מאופיין בתנועה הטרוגנית של משמעות. כך אין מרחב המשמעות מאורגן על ידי 'מהויות' שסדורות בניגודים ושמהם נובע מרחב המשמעות, אלא המשמעות, שהינה האופק הקיומי שבתוכו האדם חי, מתפזרת כל העת בתנועה משחקית אינסופית, שיש תמיד להמשיך להתחקות אחר עקבותיה.

בכדי לפתח את ההיגיון-המשחקי אציג את מחשבתו של דרידה תוך התמקדות באופן שבו ההיגיון המשחקי פועל בכתיבתו ומעורר מהפך בחשיבה המערבית. לאור הגותו המשחקית של דרידה אציע פרשנות למחשבת המשחק אצל ויניקוט. אטען כי לא ניתן לעמוד על עומק מחשבתו ועוצמת מהפכנותו של ויניקוט ללא הבנה מעמיקה של המפנה המשחקי שהוא מעורר בחשיבה הפסיכואנליטית. באמצעות הדיאלוג בין דרידה וויניקוט אבקש לחדד ולהעמיק את המשמעות של המשחקיות עבור החשיבה הפסיכואנליטית בת זמננו.

בחלק הראשון אפנה, אם כן, לחקירה של תימת המשחק בחשיבה המערבית. אתחיל בחשיבה הפילוסופית אשר מעניקה למשחק מקום בקרבה זה למעלה מ-2500 שנה. אנסה להראות איך החשיבה הפילוסופית על המשחק שזורה במשחק פילוסופי רציני ביותר, כלומר בפילוסופיה שהיא עשייה, שהיא פעילה, חיה ונושמת. כמו-כן, אבחן את מושג המשחק מנקודות המבט: הסוציולוגית המאירה את המשחק כפעילות חברתית אשר מתוכה צומחת התרבות ונבנות קהילות חברתיות; הפסיכולוגית, שנקודת המוצא שלה היא בחינת אובייקטיבית של מושג המשחק, אך אדגים כיצד במפגש עם המשחק גם המחקר הפסיכולוגי מוותר על היומרה לאובייקטיביות ומכניס לתוכו מרחב גמיש יותר של אפשרויות שדרכן הפסיכולוגיה מתייחסת אל הפרט המשחק; הפסיכואנליטית, בה מתרחשת תנועה כפולה של חקירת המשחק כתופעה הנתונה לפרוש פסיכואנליטי לצד תפיסת הפעילות הפסיכואנליטית כשדה משחקי.

בחלק השני של העבודה אפנה לפיתוח הראשוני של ההיגיון-המשחקי. חלק זה מורכב משני פרקים, הראשון מציע ניתוח של ההגות של דרידה תוך הדגשה של תימת המשחקיות והפעלת ההיגיון-המשחקי של דרידה. המחשבה המשחקית של דרידה מהווה אבן-דרך חשובה לכל אורך העבודה, ועל כן אדון בחלק זה בהיבטים שונים של המשחקיות אצל דרידה מן המהפך המשחקי שהוא מציע במסורת החשיבה המערבית, דרך ביאור מושגיו והתייחסות אל תנועת הדקונסטרוקציה עימה מזוהה חשיבתו ועד תפיסת השפה הייחודית שדרידה מציע שהיא התשתית של כל הגותו. בפרק על ויניקוט אציע קריאה של המשחק, המרחב-המעברי והחוויה התרבותית לאור הפיתוח של ההיגיון המשחקי מתוך הפילוסופיה של דרידה. ארצה להראות כי ויניקוט מציע חריגה מן המבנה הדיכוטומי של המחשבה המערבית בכלל והחשיבה הפסיכואנליטית בפרט, ולהדגיש כיצד חריגה זו פועלת בכדי לפתוח אפשרות למגע ממשי עם העולם. אמחיש קריאה זו ואציג את השלכותיה הקליניות באמצעות ניתוח תיאור מקרה של ויניקוט לאור ההיגיון-המשחקי.

בחלק השלישי אציע העמקה והמשך של הפיתוח של ההיגיון-המשחקי באמצעות דיון בשאלת הסובייקט והיחס אל האחר. בפרק הראשון אבחן את מחשבתו של דרידה בהקשר של הסובייקט והקשר עם האחר. אתן לדיון זה להתפתח מתוך קריאה צמודה של כתבי דרידה מתקופות שונות בהן הוא דן במטאפיזיקה של הסובייקט ובבעייתיות הקשר עם אחרות. הכתבים המרכזיים בהם אדון יהיו: 1. המאמר המוקדם על לוינס *Violence and Metaphysics: An Essay on the Thought of Emmanuel Levinas* 2. *נפתולי בבל*. 3. *על הכנסת אורחים*. שני הפרקים הנוספים של חלק זה יוקדשו לקריאה קפדנית של כתבי ויניקוט, ממאמרים מרכזיים כגון - *שנאה בהעברה נגדית, התפקוד המנטלי ויחסו לפסיכה-סומה, שימוש באובייקט והתייחסות לאובייקט באמצעות הזדהויות* ו-*מיקומה של החוויה התרבותית* ועד קטעים קצרים, מכתבים, הרצאות ופרגמנטים שפורסמו רק לאחר מותו. בפרקים אלו ארחיב את הדיון בשאלת הסובייקט והקשר עם האחר מנקודת המבט המשחקית בהקשר הפסיכואנליטי ומתוך דוגמאות קליניות מאת ויניקוט. בחלק זה אציע כי מארג המושגים של ויניקוט מבטא מהפיכה אפיסטמולוגית בפסיכואנליזה שלה השלכות משמעותיות עבור התיאוריה והפרקטיקה של הפסיכותרפיה.

בחלק הרביעי והאחרון אדון בפיתוחים, המסקנות וההשלכות של העבודה. בחלק זה ארצה להציע את קווי המתאר של פסיכואנליזה משחקית העתידה לבוא. אמקד את הדיון במספר נקודות מרכזיות: 1. ההשלכות עבור הפסיכואנליזה בת זמננו השמה במרכזה את היחסים בין סובייקטים, כמו-גם, מבט מחודש על המחלוקת האפיסטמולוגית בפסיכואנליזה העכשווית; 2. המשמעויות עבור הקריאה בויניקוט, תוך הדגשת ההשלכות של הפרשנות המשחקית עבור הגותו ותפיסת הסובייקט והקשר עם האחר; 3. פיתוח אפשרי של חשיבה חברתית-ביקורתית הנשענת על ההיגיון-המשחקי מתוך ויניקוט ודרידה; 4. החשיבות של שינוי תפיסת השפה המסורתית עליה מובנת התיאוריה הפסיכואנליטית העכשווית למחשבת השפה המשחקית, והמשמעויות של שינוי זה. חלק אחרון זה בעבודה מהווה סיום שהוא התחלה, שכן עבודה זו כולה היא ניסיון לעורר היגיון-משחקי שהינו פעילות הווה ומתמשכת.

| | |
|---|---|
| The title | **Dairy Farm Effluents and Groundwater Contamination – Insights from the Vadose Zone** |
| Submitted by | **Shahar Baram** |
| Supervisors | **Dr. Ofer Dahan** |
| | **Prof. Zeev Ronen** |
| | **Dr. Daniel Kurtzman** |


# Abstract

Earthen waste lagoons are commonly used to store liquid wastes from concentrated animal feeding operations (CAFOs), such as dairy farms. To reduce leakage from such lagoons, soil liners are normally constructed from heavy clay soils, which are regarded as less permeable due to their low saturated hydraulic conductivities. Unfortunately, it has repeatedly been shown that this practice fails to prevent substantial leaching of pollutants into the subsurface and leads to groundwater contamination. One of the main concerns with seepage from dairy earthen lagoons is the high concentrations of nitrogen-species [N-species: organic-nitrogen (organic-N), ammonia ($NH_3$) and ammonium ($NH_4^+$)] in the lagoon leachates. Studies on the fate of N-species in the vadose zone and groundwater underlying dairy earthen waste lagoon environments have shown that their fate can vary, both spatially and temporally between lagoons and within a single lagoon. In this study, water flow, contaminant transport and the fate of N-species in the vadose zone and groundwater underlying a dairy waste lagoon were studied using long-term *in-situ* measurements and supporting lab experiments. The study initially investigated the physical characteristics of the desiccation-crack networks that form naturally in the unsaturated clay sediments underlying the waste sources and their role in water infiltration and percolation mechanisms in the vadose zone. *In-situ* monitoring of temporal changes in the water content profile throughout the unsaturated zone indicated fast (m $h^{-1}$) and deep (>12 m) propagation of water during intensive rain events and during fluctuations in wastewater level. The water percolation pattern indicated that a substantial amount of water crosses the clay soil and recharges the underlying calcareous sandstone. It was further suggested that desiccation cracks cross the entire clay layer, and subsist on land and in the subsurface year-round, even during the wet winter and at near saturation conditions. In addition to temporal preferential

infiltration events, continuous slow (mm $d^{-1}$) infiltration of wastewater was observed underlying the permanently flooded sections of the waste lagoon (away from its margins). Wastewater percolation from the lagoon bed was controlled by the hydraulic conductivity of fine organic material that settled on it and decreased the permeability of the clay matrix. As a result of low flux from the permanently flooded zones, unsaturated conditions prevailed immediately below the subsurface year round.

Frequent sampling of the sediment pore water using *in-situ* monitoring devices, along with sediment core samples, indicated that all the N-species (organic-N, $NH_3$ and $NH_4^+$) that leached into the subsurface underlying the lagoon surroundings were oxidized within the upper 0.5 m of the vadose zone. The oxidation was followed by $NO_3^-$ accumulation. Ammonia-oxidizing bacteria (AOB) and anammox-bacteria (AMX) were most abundant ($10^7$ gene copies $g^{-1}_{\text{dry sediment}}$) in the top soil (<0.2 m) and decreased significantly with depth (down to 0.5 m). On the other hand, the numbers of ammonia-oxidizing archaea (AOA) were relatively constant throughout the soil profile ($10^7$ gene copies $g^{-1}_{\text{dry sediment}}$). The microbial abundance and the complete oxidation of the infiltrating N-species indicated that $NO_3^-$ accumulation in the vadose zone probably resulted from complete aerobic nitrification ($NH_3$ oxidation to $NO_3^-$) and as a byproduct of anammox activity. The microbial abundance and the $NO_3^-$ accumulation also indicated that the formation of desiccation cracks in the clay sediment enhanced the aeration of the subsurface even at near saturation conditions. Coupled nitrification denitrification (CND) reactions were found to be the key factor regulating the fate of $NO_3^-$ in the vadose zone underlying earthen waste lagoons. Under low water content (45% saturation in this study), CND leads to minor removal of the propagating N mass; under intermediate water contents (70% saturation in this study), CND leads to 90% removal of the propagating N mass; and under high water contents (90% saturation in this study), CND leads to nearly complete removal of the propagating N mass. Even though CND led to substantial removal of $NO_3^-$ from the vadose zone and groundwater, observations made in the region underlying the lagoon indicated that the dairy waste lagoons serve as a point source for groundwater contamination by $NO_3^-$.

Chloride concentration in pore-water from the subsurface under the waste lagoon and its surroundings exhibited up to a 5.5 fold increase along the clayey vadose zone. Water stable isotope ($\delta^{18}O$ and $\delta^2H$) values in pore water and in sediment samples showed isotopic enrichment with depth, and indicated subsurface

evaporation down to ~3 m below land surface (BLS). Daily oscillations in the thermal gradients between the air temperatures at the land surface and the air temperatures in the crack voids were found to be sufficient to trigger thermally driven convective air flow in the crack voids, and to drive subsurface evaporation. A conceptual model termed: desiccation-crack-induced salinization (DCIS) was suggested to explain the field observations. The DCIS conceptual model supports previous conceptual models on vadose zone and groundwater salinization in fractured rock in arid environments and extends its validity to clayey soils in semi-arid environments. The infiltration of relatively salty water (1600 mg $L^{-1}$) from the lagoon surroundings, as well as the relatively high water content underneath it, enhances the subsurface evaporation process and allows substantial accumulation of salts in the deep vadose zone. Accordingly, the waste lagoon serves as a point source for groundwater salinization.

The results from the detailed monitoring of the vadose zone underlying the waste lagoon and its surroundings and from the chemical composition of the upper eight meters of the groundwater under the lagoon were combined with regional groundwater surveys to assess the regional impact of dairy waste lagoons on groundwater quality. Regional $Cl^-$ and $NO_3^-$ mass balances were based on Geographic-Information-System (GIS) interpolations and showed that from the initiation of the dairy industry in the 1960s up until 2010, leachates from dairy lagoons have contributed 5.6 % and 14 % of the total mass of $Cl^-$ and $NO_3^-$, respectively, that was added to and pumped from the regional groundwater combined. Close examination of the ratio between the mass that has reached the groundwater from dairy waste lagoon leachates and the mass added to the groundwater under each settlement in the Beer Tuvia region, from 1960 to 2010, indicated average contribution of 19 % $Cl^-$ and 42 % $NO_3^-$. These high values indicated that due to the ongoing pumping in the region, the whole area of the settlement, rather than just the area underlying the lagoons, should be addressed as a point source for $Cl^-$ and $NO_3^-$ contamination. This assumption was strengthened by the low coefficient of determination ($R^2$) found between the $Cl^-$ and $NO_3^-$ concentrations in the groundwater and the distance to dairy farms, despite the fact that the dairy waste lagoon is a point source for groundwater contamination by $Cl^-$ and $NO_3^-$. Calculations also indicated that 5.7 % and 14.1 % of the $Cl^-$ and $NO_3^-$ masses respectively, that are stored in the vadose zone of the region today are located in the vadose zone under dairy lagoons. Accordingly, drying of the lagoons would have a relatively minor effect on the regional groundwater salinization process and a

considerable effect on the groundwater contamination by $NO_3^-$. Nonetheless, the drying up of lagoons would stop the point source salinization and contamination of the groundwater.

נושא העבודה **שפכי רפתות וזיהום מי תהום – תובנות מהתווך הלא רווי**

שם המגיש **שחר ברעם**

שמות המנחים **ד״ר עפר דהן**

**פרופ׳ זאב רונן**

**ד״ר דניאל קורצמן**

## תקציר

בריכות עפר (בור חפור בקרקע או בור עם דיפון של חרסית) משמשות לאגירה של שפכים ממוקדי חקלאות בעלי חיים אינטנסיביים כגון רפתות. לצמצום החלחול מבריכות אלו תחתית וגדות הבריכה לרוב מדופנות בסדימנט חרסיתי כבד, אשר נחשב כבעל חדירות נמוכה עקב המוליכות ההידראולית הנמוכה שלו בתנאי רוויה. לרוע המזל, לעיתים תכופות נמצא כי פרקטיקה זו אינה מונעת חלחול נרחב של מזהמים לתת הקרקע ומובילה לזיהום של מי התהום. אחד החששות העיקריים מחלחול מבריכות האוגרות שפכי רפתות הינו הריכוז הגבוה של צורני חנקן שונים [ חנקן אורגאני, אמוניה ($NH_3$), ואמוניום ($NH_4^+$)] בתמיסות המחלחלות. מחקרים על גורל צורני החנקן בתווך הלא רווי ובמי התהום מתחת לבריכות אגירה לשפכי רפתות הראו כי גורלם יכול להשתנות במרחב ובזמן הן בין ברכות שונות והן מתחת לברכה אחת. במחקר זה, מנגנוני זרימת המים והסעת מזהמים וכן גורל צורני החנקן בתווך הלא רווי ובמי התהום מתחת לבריכת עפר האוגרת שפכי רפתות, נלמדו תוך שימוש במדידות שדה (*in-situ*) לאורך טווח זמן ארוך ובניסויי מעבדה תומכים. המחקר בחן בתחילה את המאפיינים הפיזיקאליים של מערכות סדקי הכיווץ הנוצרות באופן טבעי בסדימנט החרסיתי בסביבת בריכת השפכים, ואת השפעתם על חלחול המים ועל התקדמותם בתווך הלא רווי. מדידות רציפות של שינויים עיתיים בתכולת הרטיבות בחתך הסדימנט הלא רווי בשדה, הצביעו על חלחול מהיר והתקדמות של חזית ההרטבה לעומק (>12 מ) החתך תוך שעות ספורות מאירועי גשם גדולים ובעת שינויים במפלס השפכים בבריכה. דפוס התקדמות המים בתווך הלא רווי הצביע על כך שכמות מים נכבדה חוצה את שכבת החרסית ומעשירה את שכבת הכורכר תחתיה. על בסיס התצפיות הוצע כי סדקי הכיווץ חוצים את כל שכבת החרסית ונותרים פתוחים על פני השטח ובתת הקרקע לאורך כל השנה, אף במהלך החורף ובתנאי רטיבות הקרובים לרוויה. בנוסף לאירועי חלחול מהיר במסלולי זרימה מועדפים, נמצא כי קיים חלחול קבוע ואיטי (מ״מ יום) מתחת לחלקי הבריכה המוצפים באופן תמידי. חלחול השפכים מאזור זה נשלט על ידי המוליכות ההידראולית של שכבת חומר אורגאני דק אשר שקע על קרקעית הבריכה והפחית את חדירותו של מטריקס הסדימנט החרסיתי. הפחתת המוליכות ההידראולית באזור המוצף, הובילה להיווצרותם של תנאי אי רוויה בסדימנט לאורך כל השנה.

דיגום תכוף של מי הנקבים מהתווך הלא רווי באמצעות מערכות ניטור בשדה יחד עם גלעיני סדימנט, הצביעו על כך שכלל צורוני החנקן המחלחלים מסביבת הבריכה (חנקן אורגני, $NH_3$ ו- $NH_4^+$ ) חומצנו ב 0.5 המטר העליונים של התווך הלא רווי. תהליך החמצון לווה בהצטברות של $NO_3^-$ בתווך הלא רווי. נפיצותן של בקטריות מחמצנות-אמוניה (ammonia- oxidizing bacteria- AOB) ובקטריות-אנאמוקס (anammox bacteria – AMX) נמצאה גבוהה ביותר בשכבת הקרקע העליונה (<0.2 מטר ; $10^7$ העתקי גנים $g^{-1}$ סדימנט יבש) ופחתה באופן ניכר עם העומק (עד לעומק

של 0.5 מטר). לעומת זאת, נפיצותן של הארכיאות מחמצנות-האמוניה ( ammonia-oxidizing archaea- AOA), כמעט ולא השתנתה לאורך שכבת הקרקע העליונה (<0.5 מטר) ונותרה על $10^7$ העתקי גנים $g^{-1}$ סדימנט יבש. נפיצות הבקטריות יחד עם החמצון המלא של צורוני החנקן המחלחלים הצביעה על כך שהצטברות ה- $NO_3^-$ בתווך הלא רווי נבעה ככל הנראה מניטריפיקציה (nitrification) מלאה בתנאים אירוביים (חמצון $NH_3$ ל- $NO_3^-$) וכתוצר לוואי של פעילות אנאמוקס. כמו כן, תצפיות אלו הצביעו על כך שהיווצרות סדקי כיווץ בסדימנט החרסיתי הגביר את אוורור תת-הקרקע אף בתנאי רטיבות הקרובים לרוויה. תהליכי ניטריפיקציה ודה-ניטריפיקציה [חיזור $NO_3^-$ לחנקן גזי ($N_2$)] מצומדים נמצאו כגורם העיקרי המווסת את גורל ה- $NO_3^-$ בתווך הלא רווי מתחת לבריכות עפר. בתכולות רטיבות נמוכות (45% רוויה במחקר זה) תהליכי ניטריפיקציה ודה-ניטריפיקציה מצומדים הובילו להפחתה מינורית במסת ה- $NO_3^-$ הנעה בתווך הלא רווי, בעוד שבתכולות רטיבות בינוניות (70% רוויה במחקר זה) וגבוהות (90% רוויה במחקר זה) תהליכים מצומדים אלו הובילו להסרה של 90% וכמעט 100%, בהתאמה ממסת ה- $NO_3^-$ הנעה בתווך הלא רווי. על אף שתהליכי ניטריפיקציה ודה-ניטריפיקציה מצומדים הובילו להסרה של מעל 90% ממסת החנקן המחלחלת לתווך הלא רווי מאזור בריכת השפכים, ריכוז החנקן בתמיסות המעשירות את מי התהום בסביבה זו נותר מאוד גבוהה (>400 מ״ג $l^{-1}$). ריכוז ה- $NO_3^-$ במי התהום מתחת לבריכת השפכים (>300 מ״ג $l^{-1}$) היה גבוהה מהותית (פי 5 ויותר) מאשר במי התהום באזור המחקר, והצביע על כך שבריכת השפכים מהווה מקור זיהום נקודתי למי התהום ב- $NO_3^-$.

ריכוז הכלוריד ($Cl^-$) במי הנקבים מתחת לבריכת השפכים ולסביבתה עלה עד פי 5.5 לאורך התווך הלא רווי החרסיתי. ערכי איזוטופים יציבים של חמצן ומימן ($\delta^{18}O$ ו- $\delta^2H$, בהתאמה) במי הנקבים ובדוגמאות סדימנט מהתווך הלא רווי הצביעו על העשרה איזוטופית (הכבדה) עם העומק, והצביעו על תהליכי אידוי בתת הקרקע עד לעומק של 3~ מטר מתחת לפני השטח. תנודות יומיות בגרדיינט בין טמפרטורת האוויר על פני השטח וטמפרטורת האוויר בתוך מפתח הסדק, נמצאו כמספיקות בכדי ליצור תנועת אוויר קונבקטיבית במפתח הסדק, ולהוביל לאידוי מים מתת הקרקע. מודל קונספטואלי בשם: המלחה מואצת בסדקי כיווץ [desiccation-crack-induced salinization (DCIS)] הוצע בכדי להסביר את תצפיות השדה. המודל הקונספטואלי תומך במודלים קודמים על המלחה של התווך הלא רווי ומי התהום בסלע סדוק בסביבות יבשות (arid) ומרחיב את תקיפותם לקרקעות חרסיתיות בסביבות חצי יבשות (semi-arid). חלחול תמיסות בעלות מליחות גבוהה למדי (1600 מ״ג כלוריד $l^{-1}$) מסביבת בריכת השפכים, ותכולת הרטיבות הגבוהה בסדימנט תחתיה גורמים להגברת האידוי מתת הקרקע ומאפשרים הצטברות של מלח בתת-הקרקע. בהתאם לכך, בריכת השפכים מהווה מקור נקודתי הממליח את מי התהום.

תוצאות ניטור התווך הלא רווי מתחת לבריכת השפכים וסביבתה והרכבם הכימי של שמונת המטרים העליונים של מי התהום מתחת לבריכה, צורפו לסקר אזורי של הרכב מי התהום בכדי להעריך את תרומתם האזורית של בריכות שפכי רפתות על איכות מי התהום. בחינת תרומת בריכות השפכים נעשתה באמצעות מאזני מסה אזוריים של $Cl^-$ ו- $NO_3^-$ תוך שימוש

באינטרפולציות מרחביות באמצעות תוכנת GIS. תוצאות מאזני המסה הראו כי מראשית התפתחות ענף הרפתות באזור באר טוביה בשנות השישים של המאה הקודמת ועד לשנת 2010 תשטיפים מבריכות שפכי רפתות תרמו 5.6 % ו- 14 % מכלל מסת ה- $Cl^-$ וה- $NO_3^-$ שנוספה ושנשאבה ממי התהום באזור יחדיו. בחינה מקרוב של היחס בין המסות שהגיעו אל מי התהום מתשטיפי בריכות שפכי רפתות לבין המסות שנוספו אל מי התהום מתחת לכל אחד מיישובי אזור באר טוביה מ- 1960 ועד ל- 2010 הצביעה על תרומה ממוצעת של 19 % $Cl^-$ ו- 42 % $NO_3^-$. ריכוזים גבוהים אלו הצביעו על כך שכתוצאה מהשאיבה הממושכת של מי התהום באזור, יש להתייחס אל כלל שטח היישוב כאל מוקד זיהום ב- $Cl^-$ וב- $NO_3^-$ ולא רק לשטח שמתחת לבריכות. הנחה זו גובתה בערכי מתאם נמוכים ($R^2$) בין ריכוז ה- $Cl^-$ וה- $NO_3^-$ במי התהום לבין המרחק מהרפתות על פני השטח; על אף שרפתות נמצאו כמקור זיהום של מי התהום ב- $Cl^-$ וב- $NO_3^-$. חישובים אף הצביעו על כך ש 5.7 % ו- 16.4 % ממסות ה- $Cl^-$ וה- $NO_3^-$, בהתאמה הנמצאות בתווך הלא רווי באזור נמצאות בתווך הלא רווי מתחת לבריכות שפכי הרפתות. בהתאם לכך, ייבוש הבריכות ישפיע באופן מועט על תהליך ההמלחה האזורי ובאופן די משמעותי על תהליך הזיהום ב $NO_3^-$. אם זאת, ייבוש בריכות השפכים יעצור את תהליך הזיהום וההמלחה הנקודתי של מי התהום.

## Abstract

**Subject: Membrane Lipid Glycosylation in *Haloferax volcanii***
**Submitted by: Shai Naparstek**
**Advisor: Prof. Jerry Eichler**

*Haloferax volcanii* is a haloarchaeon isolated from the Dead Sea that belongs to a unique domain of life, the Archaea. Like Eukarya and Bacteria, Archaea also perform post-translational protein modifications. Glycosylation, i.e. the covalent addition of sugar moieties, is a prevalent modification that affects both chemical and physical properties of the modified protein and plays a role in a wide variety of cellular processes. In Archaea, able to thrive in the harshest environments, in part due to their unique membrane lipids, protein glycosylation has been assigned a role in maintaining the folded and functional state of the protein in the face of extreme conditions. Long thought to be an exclusively eukaryal trait, it is now clear that N-glycosylation, i.e. the attachment of glycan moieties to select Asn residues of target proteins, occurs across all domains of life. In all cases, the glycans destined to decorate the target protein are either known or believed to be first assembled in a step-wise manner on an isoprenoid lipid carrier, namely dolichol (the reduced form of a polyprenol) in Eukarya or undecaprenol in Bacteria. It was shown that Archaea contain dolichol species linked to a variety of glycans, although unlike the eukaryal dolichol phosphate that contains only a saturated α-position isoprene subunit, both the α- and ω-position isoprene subunits are saturated in the archaeal dolichol phosphate characterized. The participation of dolichol phosphate as the lipid carrier in archaeal N-glycosylation, as in the parallel process in Eukarya was never directly shown. In addition, although synthesized by all three domains of life, where they are implicated in N-glycosylation and other cellular process, polyisoprenoids serve as the building blocks of membrane lipids only in Archaea. Still, many steps of the polyisoprenoids and dolichol phosphate biosynthetic pathway in Archaea (and indeed, in Eukarya) remain poorly characterized.

The recent identification of a series of *agl* genes involved in the N-glycosylation of the *Hfx. volcanii* surface layer glycoprotein has made it possible to address the precise role of dolichol phosphate as the putative glycan carrier in the archaeal version of this post-translational modification. The focus of my Ph.D. studies was thus to further extend our understanding of the

N-glycosylation pathway in *Hfx. volcanii*. Unlike previous efforts focused on the glycan profile of the surface layer glycoprotein in a series of *agl* deletion strains, in my thesis, the glycan profile of dolichol phosphate, the lipid carrier upon which the glycan moiety is presumably assembled, was considered in the same strains. This approach contributed to an updated working model of the *Hfx. volcanii* N-glycosylation pathway. It was found, in contrast to the sequential assembly of the first four pentasaccharide subunits onto a common dolichol phosphate, that the fifth subunit, now identified as mannose, is added to its own distinct lipid carrier. Thus, the observation that the same sugar subunits are found on both dolichol phosphate carriers and the surface layer glycoprotein, together with the fact that deletion of *agl* genes compromised dolichol phosphate glycosylation in a manner reminiscent of the effects of the same gene deletions on *Hfx. volcanii* surface layer glycoprotein N-glycosylation, directly links dolichol phosphates, acting as mono- and oligosaccharide carriers, to the archaeal N-glycosylation process. To clarify the route taken by the final mannose subunit from dolichol phosphate to the N-linked glycan attached to the surface layer glycoprotein, given that no pentasaccharide-charged dolichol phosphate species could be detected, the glycan-charged dolichol phosphate pool was considered in cells deleted of the *Hfx. volcanii* oligosaccharidetransferase *aglB*. In this manner, it was found that in *Hfx. volcanii* the first four sugar subunits of the pentasaccharide are initially transferred from a common dolichol phosphate carrier to the target protein and only then is the final pentasaccharide subunit delivered from a distinct dolichol phosphate to the N-linked tetrasaccharide. The use of multiple lipid glycan carriers in archaeal N-glycosylation is reminiscent of what occurs in eukaryal N-glycosylation, where the dolichol pyrophosphate linked 14-mer oligosaccharide is derived from distinct carriers.

Once a direct link between the dolichol phosphate and the *Hfx. volcanii* N-glycosylation apparatus was determined, further aspects of this post-translational modification were considered, such as further study of the N-glycosylation pathway of *Hfx. volcanii* as an adaptive response. I reported on variability in the glycosylation of dolichol phosphate, the lipid carrier used in *Hfx. volcanii* N-glycosylation, as well as on changes in the N-glycosylation of the *Hfx. volcanii* surface layer glycoprotein, as a function of changes in environmental salt levels. It was found that in response to changes in environmental salinity, *Hfx. volcanii* surface layer glycoprotein is differentially N-glycosylated. This differential glycosylation profile of the

surface layer glycoprotein is manifested both in terms of the composition and the positions of the glycan moieties N-linked to the protein. Hence, my work supports the idea that N-glycosylation in *Hfx. volcanii* occurs and respond to changes in the salinity of the environment and provides direct proof for the adaptive role of this post-translation modification in Archaea.

As dolichol phosphate was shown to be the lipid carrier upon which glycans destined to decorate the surface layer glycoprotein are assembled, the first steps in clarifying its biosynthesis pathway in *Hfx. volcanii* were taken. I found that *Hfx. volcanii* HVO_1799 acts as a dolichol phosphate ω-isoprene reductase. In *Hfx. volcanii* cells deleted of *HVO_1799*, the molecular composition of both $C_{55}$ and $C_{60}$ dolichol phosphate, as well as glycan-charged versions of these lipids differed from what was seen in the parent strain. However, despite differential glycosylation of dolichol phosphate in the deletion strain, the surface layer glycoprotein was decorated with the same N-linked pentasaccharide described earlier.While the absence of HVO_1799 had a striking effect on the appearance and processing of dolichol phosphates, thus assigning the protein the role of a dolichol phosphates ω-isoprene reductase, mass spectrometry revealed that HVO_1799 also acts as a reductase affecting *Hfx. volcanii* membrane lipid biosynthesis. As such, it would seem that the major role played by HVO_1799 is that of a geranylgeranyl reductase. Considering that archaeal lipids are composed of isoprenoid chains rather than fatty acyl groups as in Eukarya and Bacteria, the widespread effects of *HVO_1799* deletion on *Hfx. volcanii* lipid biosynthesis is not unexpected. Still, this is the first time an enzyme responsible for saturation of the ω-position isoprene subunit in an archaeal dolichol phosphate has been identified.

The results of my thesis thus extend our understanding of the N-glycosylation pathway in *Hfx. volcanii*, offer direct proof for the adaptive role of this post-translation modification in this species, and presented the first description of an agent participating in dolichol phosphate biogenesis in *Hfx. volcanii*.

## תקציר

**שם הנושא: גליקוזילציה של ליפידים ממברנליים ב*הלופרקס וולקני***
**מאת: שי נפרסטק**
**מנחה: פרופ' ג'רי אייכלר**

*הלופרקס וולקני* המשתייך לממלכה השלישית המיוחדת, ארכאה, הנו ארכאון הלופילי אשר בודד מים המלח. ארכאה, כמו אאוקריוטים ובקטריות מבצעים מודיפיקציות של חלבונים לאחר תרגום. דוגמא למודיפיקציה שכזו הנפוצה בכל ממלכות החיים, משתתפת בטווח רחב של תהליכים תאיים ומשפיעה על אופיו הכימי והפיסיקלי של החלבון היא גליקוזילציה, כלומר הוספת קבוצות סוכריות לחלבון מטרה. בארכאה, המסוגלות לשגשג בסביבות הקשות ביותר, בין השאר עקב הליפידים הממברנליים הייחודים שלהם, קבלה הגליקוזילציה של החלבונים תפקיד בשמירה על המצב המקופל והפעיל של החלבון. למרות ש- N-גליקוזילציה, דהיינו ההוספה של קבוצה סוכרית לשייר אספרגין ספציפי בחלבון המטרה, נחשבה במשך שנים לתכונה אאוקריוטית בלעדית, ברור כעת שהיא מתרחשת בכל ממלכות החיים. ידוע או מקובל שבכול ממלכות החיים, הקבוצה הסוכרית המיועדת לקשט את חלבון המטרה, נבנית תחילה על גבי נשא ליפידי מסוג איזופרנואיד, כלומר דוליכול (הצורה המחוזרת של פוליפרנול) באאוקריוטים ו $C_{55}$ פרנול בבקטריה. מולקולות דוליכול פוספט טעונות בסוכרים שונים נצפו בארכאה. בשונה מהדוליכול פוספט האאוקריוטי המכיל רק עמדה $\alpha$ מחוזרת, הדוליכול פוספט הארכאלי שאופיין עד כה, מכיל שתי עמדות מחוזרות, הן עמדה $\alpha$ והן עמדה $\omega$. עד כה ההשתתפות של דוליכול פוספט ב- N-גליקוזילציה הארכאלית כמו במקבילה האאוקריוטית, מעולם לא הוכחה באופן ישיר. בנוסף, למרות שפוליאיזופרנואידים (כמו דוליכול ופרנול) מסונתזים בכל שלוש ממלכות החיים, ומשתתפים ב- N-גליקוזילציה ובתהליכים תאיים חשובים נוספים, ארכאה היא הממלכה היחידה בה ליפידים אלה מהווים את אבני הבניין לממברנת הפלסמה. למרות חשיבותם של ליפידים אלה, שלבים רבים במסלול הסינתזה של פוליאיזופרנואידים ושל דוליכול בפרט, בארכאה (וגם באאוקריוטים) עדיין אינם מאופיינים כיאות.

בזכות הזיהוי של סדרת אנזימי גליקוזילציה ארכאלים המעורבים ב- N-גליקוזילציה של חלבון המעטפת של *הלופרקס וולקני*, התפקיד המדויק של דוליכול פוספט כנשא המשוער לקבוצות הסוכר ניתן כעת לבחינה בגרסא הארכאלית למודיפיקציה זו. אשר על כן, התמקדה עבודת הדוקטורט שלי בהרחבת ההבנה של מסלול ה- N-גליקוזילציה ב*הלופרקס וולקני*. בניגוד למאמצים קודמים, שהתמקדו באפיון הפרופיל הסוכרי של חלבון המעטפת בסדרה של זני חסר, בעבודה זו נבחן הפרופיל הסוכרי ברמת הנשא הליפידי של אותה קבוצת זני חסר, החסרים גנים המקודדים לאנזימי גליקוזילציה ארכאלים. גישה זו, תרמה לעדכון מודל העבודה של מסלול ה- N-גליקוזילציה ב*הלופרקס וולקני*. נמצא, שבניגוד להרכבה הרציפה של ארבעת הסוכרים הראשונים של הפנטה-סכריד על נשא דוליכול פוספט משותף, הסוכר החמישי והאחרון נמצא על נשא נפרד. על כן, התצפית, שאותן יחידות סוכר נמצאות הן על נשאי דוליכול פוספט והן על חלבון המעטפת יחד עם התצפית

שהפרופיל הסוכרי של הדוליכול, בקבוצת זני החסר, הושפע באופן דומה להשפעה של היעדרות גנים אלה על הפרופיל הסוכרי של חלבון המעטפת, מקשרת באופן ישיר את הדוליכול פוספט כנשא המונו- או אוליגו-סכריד למסלול ה- N-גליקוזילציה הארכאלי. בהינתן שדוליכול פוספט טעון בפנטה-סכריד לא נצפה במאגר הדוליכול פוספט הטעון בסוכרים בזן האם של *הלופרקס וולקני*, הפרופיל הסוכרי של הנשא הליפידי נבחן בזן חסר טרנספראז, כלומר זן חסר אנזים גליקוזילציה ארכאלי B, במטרה להבהיר את המסלול של הסוכר החמישי והאחרון, מנוז, מהנשא הליפידי שלו. באופן זה נמצא ש*הלופרקס וולקני*, ארבעת הסוכרים הראשונים של הפנטה-סכריד מועברים מנשא דוליכול פוספט משותף לחלבון המטרה ורק אז מועבר הסוכר החמישי מנשא הדוליכול פוספט שלו לטטרה-סכריד המחובר לחלבון, בדומה למתרחש ב- N-גליקוזילציה האאוקריוטית.

לאחר שהקשר הישיר בין הדוליכול פוספט ל- N-גליקוזילציה של *הלופרקס וולקני* נקבע, נבחנו היבטים נוספים של מודיפיקציה זו, כגון בחינה של מסלול ה- N-גליקוזילציה ב*הלופרקס וולקני* כתגובה אדפטיבית. בעבודה זו, אני מדווחת על ההשתנות בגליקוזילציה של דוליכול פוספט, הנשא הליפידי של ה- N-גליקוזילציה ב*הלופרקס וולקני* ועל שינוים ב- N-גליקוזילציה של חלבון המעטפת של *הלופרקס וולקני*, כפונקציה של שינויים ברמת המליחות של הסביבה. נמצא, שחלבון המעטפת של *הלופרקס וולקני*, עובר N-גליקוזילציה שונה כתגובה לשינוים במליחות הסביבה. השונות בפרופיל הגליקוזילציה, מתבטאת הן בהרכב הסוכרי והן במיקום של הקבוצות הסוכריות המחוברות לחלבון. על כן, עבודתי, תומכת בהנחה ש*הלופרקס וולקני*, N-גליקוזילציה מאפשרת תגובה לשינויים במליחות הסביבה, כמו כן, עבודה זו מהווה הוכחה ישירה לתפקיד האדפטיבי בארכאה, של מודיפיקציה זו.

מאחר ונמצא שדוליכול פוספט הוא הנשא הליפידי עליו מורכבות הקבוצות הסוכריות המיועדת לקשט את חלבון המעטפת, בוצעו צעדים ראשונים בהבנת מסלול הסינתזה של ליפיד זה, ב*הלופרקס וולקני*. מצאתי, ש HVO_1799 ב*הלופרקס וולקני*, פועל כרודקטאז של תת יחידה בעמדה ω של הדוליכול פוספט. נמצא, שבתאים חסרי *HVO_1799*, ההרכב המולקולארי הן של דוליכול פוספט המכיל $C_{55}$ והן של דוליכול פוספט המכיל $C_{60}$ ופרופיל הגליקוזילציה של ליפידים אלה נבדל מהפרופיל המקביל בזן האם. עם זאת, למרות גליקוזילציה דיפרנציאלית, הפרופיל הסוכרי של חלבון המעטפת לא הושפע בהעדר *HVO_1799*, ונמצא מקושט באותו פנטה-סכריד שתואר קודם לכן. בעוד להיעדרות של *HVO_1799* הייתה השפעה ניכרת על העיבוד של דוליכול פוספט המעניקה לו תפקיד כרדוקטאז של עמדה ω בדוליכול, אנליזת ספקטרומטר מסות, הראתה ש HVO_1799 מתפקד בנוסף, כרדוקטאז המשתתף בביוסינתזה של הליפידים הממברנלים של *הלופרקס וולקני*. על כן, נראה שהתפקיד המרכזי של HVO_1799 הוא זה של ג׳רניל-ג׳רניל רדוקטאז. בהתחשב בכך, ששרשרות הצד של הליפידים הממברנלים בארכאה, מבוססות על איזופרנואידים, וזאת בניגוד לחומצות השומן הקיימות באאוקריוטים ובבקטריות, היה צפוי האפקט הרחב של היעדרות HVO_1799 על

הביוסינתזה של ליפידים ב*הלופרקס וולקני*. ואכן, זהו התיאור הראשון של אנזים המשתתף בחיזור תת יחידת האיזופרנואיד שבעמדה ω בדוליכול פוספט הארכאלי.

על כן, תוצאות מחקרי מרחיבות את הבנתנו לגבי תהליך ה- N-גליקוזילציה ב*הלופרקס וולקני* ומהוות הוכחה ישירה לתפקיד האדפטיבי של מודיפיקציה זו במין זה. בנוסף, מחקר זה כולל תאור ראשון של אנזים המשתתף בביוסינתזה של דוליכול פוספט ב*הלופרקס וולקני*.

**Title**: *The Hilltop Youth: A Frontier Settler and Adolescence Rebel*

**By**: Shimi Friedman

**Approved by the advisors:** Dr. Michael Feige & Dr. Andre Levi

## Abstract

For over a decade we have been witness to the emergence of a new social group in Israel popularly called the "hilltop youth" which has succeeded in preoccupying the attention of different interest groups in Israeli society. Understanding the phenomenon of the 'hilltop youth gang" is very important for understanding many of the social aspects of Israeli society in particular, as well as being a means of observing the often unclear political and policy-based implications their actions may have in the larger Middle Eastern context. This work seeks to illuminate the world of these young people who tend toward the utilization of a system of ideological and cultural extremism. The reasons for the popular name given by Israeli society to a varied number of young participants who take part in illegal and aggressive political actions throughout Judea and Samaria will gain focus and receive a proper definition while the application of both a sociological and anthropological analysis will illuminate the phenomenon called the hilltop youth. In this research I present a Sociological-Anthropological point of view to assist my claims.

This research attempts to explain the phenomenon of teenagers living in the frontiers of South Mount Hebron. I have found a dialectical process between three social groups that are in a social and political transition period, while dealing with the Israeli-Palestinian conflict. A constant tension exists between the groups' practical and ideological development, as they struggle for control over this space. This study examines the events in this liminal space which provides the groups the possibility to stay in their constant transition status. The **first** group is settlers from South Mount Hebron, represented here by their Regional Council and the local secretariat of the settlement Susiya. In the last decade, these settlements were joined by varied populations, adding to their diverse social character. This community is dealing with continuous transition period of demographic, political and social transformation. The **second** group I shall discuss is the farmers in South Mount Hebron. As a part of the process the settlers are undergoing, the farmers are faced with changes in the way they are perceived. The Regional Council neglects the importance it rendered to the

existence and continuation of the farms, and regards the farms as a critical temporary stage towards the development of the area as a potential territory for more Jewish residence. We therefore confront a conflict between two groups of West Bank settlers, for the future social character and identity of the settlement project. The **third** group, and the main focus of this research, is the group of teenagers in south Mount Hebron which aside from the maturation process of its members, begins to form an ideological system and cultural practices, as part of a maturation ritual for the teenagers, and as part of belonging to the Zionist-religious society where they were brought up. The separation stage, namely the actual leaving of the parent's house, involves a mental detachment, and has brought the teenagers to the farms in south Mount Hebron, a marginal place which for them becomes the center of their lives. Their time in the farm exemplifies how a spontaneous gathering and an unsystematic organization of teenagers becomes an informal rehabilitative institute that serves a comfortable ground for the creation of an ideology and a subculture on behalf of the teenagers. Using this space, they design an ideological world for them and for the local society.

## Main Thesis

The teenagers who live in these spaces practice different settling manners from the older settlers these can be understood as tools of a re-socialization, in which the young generation wishes to influence the older generation. The teenagers' occupation in the farm gives them the opportunity to express their point of view regarding the ideal way of life in those spaces. By adopting a way of life that is "ancient" and close to nature and with their use of an aggressive and violent protest demonstrations, they confront and challenge the former generation. By the use language, and practices which express aggressiveness and youth rebellion, the teenagers construct a sub-culture which helps them to cope with questions of their Zionist-manhood identity.

## Methods

The research was conducted in 2007-2012 using anthropological tools which included an intensive stay in the research field and the collection of data through close observations, interviews and conversations. The results were analyzed from a point of view of an anthropological-interpretative perspective.

**נושא העבודה:** נוער הגבעות ; בין מרד נעורים להתנחלות בספר

**שם המגיש:** שימי פרידמן

**שם המנחים:** ד״ר מיכאל פייגה וד״ר אנדרה לוי

**תקציר**

מעל עשור אנו עדים להופעתה של קבוצה חברתית חדשה בזירה הישראלית. קבוצה זו, המכונה 'נוער הגבעות', הצליחה להעסיק פלגים שונים בעלי אינטרסים שונים בחברה בישראל. מחקר זה מאיר על עולמם של צעירים אלה, הנוטים לקיצוניות באמצעות מערכת אידיאולוגית-תרבותית. הכינוי שרווח בחברה הישראלית למגוון צעירים השותפים לפעילות פוליטית בלתי חוקית ואגרסיבית ברחבי יהודה ושומרון, מקבל כאן מיקוד והגדרה מתאימה, וחבורות נוער הגבעות יוארו באמצעות ניתוח סוציולוגי ואנתרופולוגי.

מחקר זה חושף ובוחן את תופעת נוער הגבעות באמצעות הצגה אתנוגראפית, והוא מראה כיצד קבוצה זו מעצבת לעצמה מערכת אידיאולוגית ופרקטיקה תרבותית, המהוות חלק מטקס מעבר התבגרותי של חבריה, אבל היא נוכחת ומשפיעה גם בקרב החברה הדתית-ציונית שמתוכה חבריה צומחים ומתבגרים. אך מעבר לאקטיביזם הפוליטי שהנערים מציגים, שהותם בחוות מדגימה גם כיצד היאספות ספונטנית והתארגנות בלתי שיטתית הופכת למוסד שיקום בלתי פורמאלי המשמש להם קרקע נוחה ליצירת אידיאולוגיה ותת-תרבות-נגד.

עבודה זו מתמקדת בהבנת תופעת נוער הגבעות במרחבי הספר בדרום הר חברון, ולשם כך היא מנתחת גם חברות נוספות בזירה תרבותית זו, באמצעות התבוננות מרחבית בזירה זו כאזור ספר. במרחב מתקיימת דיאלקטיקה בין שלוש קבוצות חברתיות הנתונות בתקופת מעבר מבחינה חברתית ופוליטית, אגב התמודדות עם הסכסוך הישראלי-פלשתיני. הקבוצה **הראשונה** שמקבלת את הזרקור כאן היא חברת המתנחלים בדרום הר חברון, שמיוצגת כאן על ידי המועצה האזורית והמזכירות המקומית של היישוב סוסיא. בעשור האחרון אכלסו אוכלוסיות חדשות את סביבת ההתנחלויות והעניקו להן צביון חברתי רב-גוני. קבוצה ותיקה זו נמצאת בתקופת מעבר ומתמודדת עם שינויים דמוגרפיים, פוליטיים וחברתיים בדרכה לשינוי. הקבוצה **השנייה** היא חוואים בחוות הבודדים בדרום הר חברון. כחלק מתהליך השינוי שעובר על מתנחלי האזור, מתמודדים החוואים עם שינויים בתפיסה של המתנחלים בנוגע אליהם. החוואים קולטים אליהם- באופן ספונטאני- בני נוער אשר מגיעים מכל רחבי הארץ, אגב תהליך של שיטוט וחיפוש עצמי בהתבגרותם. הקבוצה **השלישית**, וזו שמחקר זה מתמקד בה יותר מכול, היא חבורות ״נוער הגבעות״. כחלק מתהליך ההתבגרות של חבריה, מעצבת לעצמה קבוצה זו מערכת אידיאולוגית ופרקטיקה תרבותית, שהיא חלק מטקס מעבר התבגרותי עבורם, שלב ההיפרדות – עזיבה פיזית את בית ההורים, שכרוכה גם בעזיבה רעיונית, הביא את הנערים לחוות חקלאיות בדרום הר חברון, מקום שהשוליים הופכים בו למרכז. הלימינאליות מיתרגמת להיאחזות בקרקע זו, מול השכנים הפלשתינים וחברת המתנחלים כאחד. זירת המחקר מציגה מתח תמידי סביב ההתפתחות האידיאולוגית והפרקטית של קבוצות אלו, שמתגוששות בניהן על השליטה במרחב ספר זה. המחקר בוחן את המתרחש בגבעות מתוך תפיסת מרחב זה כלימינאלי, אשר מספק לקבוצות את האפשרות להישאר במצב תמידי של מעבר.

## טענות המחקר

כל אחת מהקבוצות שהוצגו כאן מבקשת לעצב את ההתנחלות בסְפר לפי דרכה. קבוצת נוער הגבעות החיה במרחבים הללו מקיימת פרקטיקות התנחלות שונות מאלו של המתנחלים הוותיקים, אשר מתבררות בבחינה מעמיקה ככלי של רה-סוציאליזציה: הדור הצעיר מבקש להשפיע על דור המבוגרים. עיסוקיהם של בני הנוער בחווה הם במה המאפשרת להם לבטא את השקפתם על צורת החיים האידיאלית במרחב. באמצע סגנון חיים המתקרב לטבע ולחיים בראשיתיים, ובהשתמשם בפרקטיקת מחאה אלימה ואגרסיבית, הם מעמתים את הדור הקודם, ומאתגרים אותו, עם דגם חדש של התנחלות. דרך שימוש בשפה ובפרקטיקה המבטאות מרד נעורים וכוחנות, מבנים הנערים תת-תרבות המסייעת להם בתהליכי התבגרות בהתמודדותם עם סוגיות כגון זהותם הגברית והציונית. נוער הגבעות מטילים את אימתם על דור המבוגרים, מייסדי ההתנחלות, והם מאומצים בידי אנשי החוות, שמקבלים את הביקורת החברתית על חברת המתנחלים ואף מוסיפים עליה. כך, במאבק מתמשך על זהות המרחב, נוכל לראות כיצד מתקיים סכסוך אלים ואגרסיבי בין המתנחלים לאנשי החוות. בחינת המאבק מראה כי עניינו אינו רק הדרכים להקמת התנחלות, אלא זהו גם עימות בין אידיאולוגיות שמבקשות לנכס לעצמן את המרחב.

## שיטת המחקר

המחקר נערך בשנים 2007-2012 באמצעות כלים אנתרופולוגיים שכללו שהייה אינטנסיבית בשדה המחקר ואיסוף ידע באמצעות תצפיות, ראיונות עומק ושיחות. הממצאים נותחו באמצעות כלים אנליטיים המקובלים בשיטת המחקר האיכותנית, מתוך פרספקטיבה אנתרופולוגית-פרשנית.

# The Role of the $\beta_2$ Subunit in the Regulation of L-Type Calcium Channels by ZnT-1

**Submitted by:** Shiri Levy
**Advisors:** Professor Arie Moran and Doctor Daniel Gitler

The L-type calcium channel (LTCC) participates in a variety of physiological processes that are critical for the proper function of many cell types and organs. Until recently, most studies on LTCC function have concentrated on the modulation of its inherent biophysical properties. However, new findings attribute an important role to LTCC surface expression in governing the long-term regulation of its activity. Translocation of the LTCC to the plasma membrane involves the β-subunits, which act as chaperones in guiding the $\alpha_1$-subunit from the endoplasmic reticulum to the surface. This mechanism is now known to be regulated by a variety of elements, including the membrane voltage, calmodulin, and members of the RGK (Rem, Rad, and Gem/kir) family.

Recently, a member of the zinc-regulating family of proteins, ZnT-1, was recognized as an endogenous inhibitor of the LTCC. ZnT-1 has largely been regarded as a putative zinc transporter, and hence it was studied mainly in the context of zinc metabolism. It was assumed that ZnT-1 acts as a metal extruder that facilitates the efflux of divalent ions such as zinc, lowering their concentration in the cytoplasm and, consequently, protecting the cells from zinc toxicity. However, this function of ZnT-1 has been poorly documented. In contrast, recent reports demonstrated that ZnT-1 inhibits influx of divalent ions (such as zinc, barium, and calcium) by blocking the voltage-dependent activity of the LTCC. This observation defined ZnT-1 as a regulator of a key calcium-entry pathway. Consequently, the study of ZnT-1 and its physiological significance has expanded beyond its function in zinc metabolism, to include the much broader field of calcium homeostasis.

In the present study I investigated the mechanism by which ZnT-1 regulates the LTCC, a subject that has remained elusive. I focused on the interaction between the LTCC β-subunit and ZnT-1, hypothesizing that this interaction is responsible for limiting the surface expression of the LTCC, thus leading to the inhibition of the LTCC activity.

Finally, I examined the structure of ZnT-1 and investigated how it influences its function as an inhibitor of the LTCC, and its function as a cyto-protective agent against zinc toxicity.

The results of this thesis are presented in three sections. **I) Section 3.1** describes the molecular mechanism underlying the inhibition of the LTCC by ZnT-1. **II) Section 3.2** characterizes the interaction site between ZnT-1 and the LTCC β-subunit using the SpRET method. **III) Section 3.3** depicts how the structure of ZnT-1 influences its function as a multi-modulator of the LTCC and of protection from zinc toxicity.

**Section 3.1:** Using two-electrode voltage-clamp recordings in *Xenopus* oocytes, I demonstrate that ZnT-1–mediated inhibition of the LTCC critically depends on the presence of the LTCC regulatory β-subunit. Moreover, ZnT-1–induced inhibition of the LTCC current is also abolished by excess levels of the β-subunit. An interaction between ZnT-1 and the β-subunit, as demonstrated by co-immunoprecipitation, is consistent with this result. Using surface biotinylation and Total Internal Reflection Fluorescence Microscopy in HEK293 cells, I show a ZnT-1–dependent decrease in the surface expression of the pore-forming $\alpha_1$-subunit of the LTCC. Similarly, a decrease in the surface expression of the $\alpha_1$-subunit is observed following upregulation of the expression of endogenous ZnT-1 in rapid-paced cultured cardiomyocytes. I conclude that ZnT-1–mediated inhibition of the

LTCC is mediated through a functional interaction of ZnT-1 with the LTCC β-subunit and that it involves a decrease in the trafficking of the LTCC $\alpha_1$-subunit to the surface membrane.

**Section 3.2:** To confirm the interaction between ZnT-1 and the β-subunit we measured Förster's Resonance Energy Transfer (FRET) between fluorescently labeled ZnT-1 and the β-subunit. The measurement of FRET was performed using sensitized-emission by means of the spectral FRET method (SpRET), which was developed in our lab. SpRET increases both the reliability and sensitivity of sensitized-emission FRET microscopy and allows the determination of the FRET efficiency even under unfavorable conditions such as weak fluorescence or the presence of noise. Significant FRET efficiency was measured in cells co-expressing β:Cerulean and ZnT-1:Venus, both in the presence of the $\alpha_1$-subunit and in its absence, indicating that the $\alpha_1$-subunit is not obligatory for this interaction. Using various fluorescently-tagged ZnT-1 truncation fragments we mapped the interaction site between ZnT-1 and the LTCC β-subunit. The C-terminus of ZnT-1 consists of two domains that can be characterized as structured and unstructured. The structured domain is located right after the sixth transmembrane domain of ZnT-1, followed by the unstructured domain. No significant FRET was observed in cells co-expressing a YFP-tagged ZnT-1 C-terminal segment (ZnT-1CT:YFP) and β:CFP, probably due to protein degradation of the ZnT-1CT segment. Co-expression of ZnT-1 lacking just the unstructured domain of the C-terminal (ZnT-1minusUSCT) along with the β-subunit revealed that unlike ZnT-1CT, ZnT-1minusUSCT does not undergo protein degradation, and produced FRET in a substantially greater efficiency than that measured for the full ZnT-1. These results are consistent with the occurrence of an *in situ* interaction between ZnT-1minusUSCT and the LTCC β-subunit, implying the molecular site of the interaction between these two proteins.

**Section 3.3:** Based on the results from section 3.2, and using two-electrode voltage-clamp recordings in *Xenopus* oocytes, I demonstrate that the ZnT-1 C-terminal segment is essential for inhibition of the LTCC, indicating that the interaction between the ZnT-1CT and the LTCC β-subunit is responsible for the inhibition of the LTCC activity. Moreover, I investigated the ability of various ZnT-1 truncation fragments to protect cells against zinc toxicity using the LDH assay. I found that cells overexpressing either ZnT-1CT or ZnT-1 lacking both the structured and unstructured domains of the C-terminus (ZnT-1minusCT) were more susceptible to zinc toxicity compared to cells overexpressing wild-type ZnT-1 or ZnT-1minusUSCT. These results indicate that the protective effect of ZnT-1 is related to the structured domain in its C-terminus. Finally, based on a BLAST sequence analysis between the ZnT-1 and ZnT-5 genes, we identified four residues that can potentially form the zinc binding site on ZnT-1. Replacement of Aspartate 254 with Alanine was sufficient to reverse the ability of ZnT-1 to protect cells against zinc toxicity and to sensitize the cells to zinc, in comparison to control cells. This result led us to hypothesize that the ZnT-1 mutant acts as a dominant negative protein. Co-expressing wild-type and mutant ZnT-1 at different expression ratios showed that increasing the ratio between wild-type and mutant ZnT-1 decreased the protective effect of ZnT-1. Taken together, these data suggest that Aspartate 254 of ZnT-1, presumably part of the zinc-binding site, is critical for the protective effect of ZnT-1, and that mutating it produces a dominant negative effect in the cells.

To conclude, this study has produced novel findings that have led to a better understanding of the mechanism of action of ZnT-1, and to a new understanding of how its structure contributes to its multifunctional regulatory capabilities.

# אפיון תפקידה של תת יחידה $\beta_2$ בבקרה של L-Type Calcium Channels ה- על ידי ZnT-1

**מגישה:** שירי לוי
**מנחים:** פרופ' אריה מורן ודר' דניאל גיטלר

תעלות סידן מסוג L (LTCC) משתתפות במגוון רחב של תהליכים פיסיולוגיים שהם קריטיים לתפקודם התקין של תאים ואיברים מסוגים רבים. עד לאחרונה, רוב המחקרים על תפקודן של ה- LTCC התמקדו באפנון של מאפייניו הביופיזיקליים. עם זאת, ממצאים חדשים מייחסים תפקיד חשוב לביטוי הממברנלי של ה- LTCC ולהשפעתו ארוכת הטווח על פעילותן. הטרנסלוקציה של ה- LTCC לממברנת התא מתאפשרת בעזרת תת יחידות $\beta$. אלו הן תת יחידות רגולטוריות, אשר פועלות כמלוות של תת יחידה $\alpha_1$ מה-ER אל ממברנת התא. ידוע כי מנגנון הטרנסלוקציה של ה-LTCC לממברנת התא מבוקר על ידי מספר גורמים, ביניהם: מתח הממברנה, קלמודולין וחלבוני משפחת RGK ( Rem, Rad, and Gem/kir). לאחרונה, חבר ממשפחת המשחלפים לאבץ, ZnT-1, התגלה כמעכב אנדוגני של ה- LTCC. ZnT-1 התגלה לראשונה בניסיון לאתר גנים המעורבים בהגנה על התא מפני ריכוזים חוץ תאיים גבוהים של אבץ. ההנחה הייתה כי ZnT-1 משפעל הוצאת אבץ, מפחית את ריכוזם הציטופלסמטי וכך מגן על התאים מפני רעילות אבץ. למרות זאת, עד היום אין עדויות מעמיקות לגבי פעולת השחלוף של ZnT-1. מנגד, מחקרים הראו לאחרונה כי ZnT-1 מעכב זרם של קטיונים (כגון אבץ, בריום וסידן) על ידי עיכוב פעילותן של ה- LTCC. בעקבות כך, המחקר על ZnT-1 והמשמעות הפיזיולוגית שלו התרחב מעבר למעורבותו במטבוליזם של אבץ. במחקר הנוכחי חקרתי את המנגנון שבאמצעותו ZnT-1 מעכב את ה-LTCC, נושא שנותר עדיין לא ברור. אני התמקדתי באינטראקציה בין תת היחידה $\beta$ של ה- LTCC ו- ZnT-1 כאשר ההשערה היא שהאינטראקציה ביניהם היא זו שאחראית לירידה בביטוי הממברנלי של ה- LTCC וכתוצאה מכך לעיכוב פעילותן של ה- LTCC. לבסוף, בחנתי את המבנה של ZnT-1 וחקרתי כיצד מבנהו משפיע על תפקודו כמעכב של ה-LTCC ועל תפקודו בהגנה מפני רעילות אבץ.

ממצאי עבודה זו מוצגים בשלושה תתי פרקים. I) **תת פרק 3.1** מתאר את המנגנון המולקולרי העומד בבסיס העיכוב של ה-LTCC ידי ZnT-1. II) **תת פרק 3.2** מאפיין את אתר האינטראקציה בין ZnT-1 ותת יחידה $\beta$ של ה- LTCC באמצעות שיטת ה- SpRET. ג) **תת פרק 3.3** מתאר כיצד המבנה של ZnT-1 משפיע על תפקידיו כרגולטור של ה- LTCC וכרגולטור המגן מפני רעילות אבץ.

**תת פרק 3.1:** באמצעות שיטת Two Elctrode Voltage Clamp (TEVC) בביציות צפרדע הדגמנו כי עיכוב ה- LTCC על ידי ZnT-1 תלוי בנוכחות של תת יחידה $\beta$ וכי ביטוי בעודף של תת יחידה $\beta$ גרם לביטול העיכוב של LTCC על ידי ZnT-1. בהתאמה לממצאים אלו, הראיתי באמצעות שיטת ה- co-immunoprecipitation כי קיימת אינטראקציה בין ZnT-1 ותת יחידה $\beta$. כמו כן, באמצעות שימוש בשיטות surface biotinylation ו- Total Internal Reflection Fluorescence בתאי HEKT293 אני מראה שהירידה בביטוי הממברנלי של תת יחידה $\alpha_1$ של ה- LTCC תלויה בביטוי של ZnT-1. ירידה דומה בביטוי הממברנלי של תת יחידה $\alpha_1$ נצפתה בעקבות עליה בביטוי רמתו האנדוגנית של ZnT-1 כתגובה לקיצוב מהיר של תאי לב בתרבית. לסיכום, הממצאים המוצגים בפרק זה מחזקים את השערתנו שהעיכוב של ה-LTCC על ידי ZnT-1 מתווך דרך אינטראקציה של ZnT-1 עם תת יחידה $\beta$ אשר זה מוביל לירידה בביטוי הממברנלי של תת יחידות $\alpha_1$ ובכך לירידה בתפקודן של ה- LTCC.

**תת פרק 3.2:** כדי לאשש את ממצא האינטראקציה בין ZnT-1 ותת יחידה β מתת פרק 3.1 מדדנו Förster's Resonance Energy Transfer (FRET) בין ZnT-1 ותת יחידה β מסומנים פלורוסנטית. יעילות ה- FRET נמדדה בשיטה הספקטרלית באמצעות sensitized-emission (SpRET). שיטה זו, שפותחה במעבדה שלנו מאפשרת מדידה אמינה ורגישה יותר של פליטת האנרגיה ומאפשרת את מדידה של יעילות ה- FRET גם בתנאים מכשילים כגון פלואורסנציה חלשה או נוכחות של רעש. בתאי HEK293T בהן ביטאתי ביחד את ZnT-1 מסומן ב- Venus (ZnT-1:Venus) ואת תת יחידה β מסומנת ב- Cerulean (β:Cerulean), נמדדה יעילות FRET משמעותית גם בנוכחות הביטוי של תת יחידה $\alpha_1$ וגם בהעדרו, עובדה המציינת כי הביטוי של תת יחידה $\alpha_1$ אינו הכרחי לאינטראקציה של שני החלבונים. על ידי שימוש במקטעים שונים של ZnT-1 מסומנים פלורוסנטית מיפינו את אתר האינטראקציה בין ZnT-1 ותת יחידה β. מקטע ה-C טרמינלי של ZnT-1 מורכב משני מתחמים שניתן לאפיינם כמתחם המבני והמתחם הלא מבני. המתחם המבני ממוקם אחרי המקטע הטרנסממברנלי השישי של ZnT-1 ומיד אחריו ממוקם המתחם הלא המבני. בתאים בהן בוטאו ביחד המקטע ה-C טרמינלי של ZnT-1 מסומן ב- YFP (ZnT-1CT:YFP) ותת יחידה β מסומנת ב- CFP (β:CFP) נמדדה יעילות FRET לא משמעותית, כנראה כתוצאה מפירוק חלבוני של המקטע ה-C טרמינלי של ZnT-1. כאשר בוטאו β:CFP יחד עם ZnT-1 בו הוחסר המתחם הלא מבני בלבד מסומן ב-YFP (ZnT-1minusUSCT:YFP) נמצא כי בניגוד ל- ZnT-1CT:YFP, ZnT-1minusUSCT:YFP אינו מתפרק, ויעילות ה- FRET שנמדדה במקרה זה גבוהה יותר מזה שנמדד עבור חלבון ZnT-1 המלא. ממצאי האינטראקציה בין ZnT-1minusUSCT ותת יחידה β מצביעים על האתר המולקולרי בו מתרחשת האינטראקציה בין שני החלבונים הללו.

**תת פרק 3.3:** בהתבסס על התוצאות מתת פרק 3.2 ובעזרת שיטת ה- TEVC אני מדגימה שהמקטע ה-C טרמינלי של ZnT-1 גורם לעיכוב הזרמים העוברים דרך ה- LTCC. ממצא זה מעיד על כך כי האינטראקציה בין המקטע ה-C טרמינלי של ZnT-1 ותת יחידה β היא זו שאחראית לעיכוב הפעילות של ה- LTCC. בהמשך לתוצאות אלו, חקרתי את היכולת של מקטעי ZnT-1 שונים להגן על תאים מפני רעילות אבץ באמצעות שיטת ה- LDH. גיליתי שתאי HEKT293 אשר עברו ביטוי יתר עם המקטע ה-C טרמינלי של ZnT-1 (ZnT-1CT) או עם ZnT-1 בו הוחסרו שני המתחמים של המקטע ה-C טרמינלי: המבני והלא מבני (ZnT-1minusCT) היו רגישים יותר לרעילות אבץ בהשוואה לתאים שעברו ביטוי יתר עם ZnT-1 המלא או עם ZnT-1minusUSCT. תוצאות אלו מעידות על כך שיכולת ההגנה של ZnT-1 קשורה למתחם המבני של המקטע ה-C טרמינלי. לבסוף, בהתבסס על השוואה הומולוגית בין הגן של ZnT-1 והגן של ZnT-5 זיהינו ארבעה שיירים שיכולים באופן פוטנציאלי ליצור את אתר הקישור לאבץ ב- ZnT-1. החלפת השייר אספרטט 254 עם אלאנין הספיקה בכדי לשבש את היכולת של ZnT-1 להגן על התאים מפני רעילות אבץ ולהגביר את רגישותם לאבץ, בהשוואה לתאי הביקורת. תוצאה זו הובילה אותנו להנחה כי מוטציה זו של ZnT-1 הפכה את אותו לחלבון עם השפעה דומיננטית שלילית. כאשר ZnT-1 מזן הבר והמוטציה בוטאו יחד בתאים ביחסים שונים, נראה כי הגדלת יחס הביטוי ביניהם הפחיתה את יכולת ההגנה של ZnT-1 מזן הבר. לסיכום, נתונים אלו מעידים על כך כי השייר אספרטט 254 ב- ZnT-1 הוא ככל הנראה חלק מאתר הקישור לאבץ והינו קריטי ליכולת ההגנה של ZnT-1. בנוסף, ניכר גם שלמוטציה זו יש השפעה דומיננטית שלילית בתאים.

לסיכום, מחקר זה מציג ממצאים חדשים שמובילים להבנה טובה יותר של מנגנון הפעולה של ZnT-1 ולהבנה חדשה שהמבנה של ZnT-1 תורם ליכולות הרגולטוריות המגוונות שלו.

Thesis: Scheduling on Multipurpose Machines

By: Shlomo Karhi

Supervised by: Prof. Dvir Shabtay

Abstract

We study several different scheduling problems on multipurpose machines working in parallel. In such a scheduling environment each job is restricted to be scheduled on one machine out of a unique subset of machines. The literature on multipurpose machine scheduling can be divided into two major streams: offline and online scheduling, depending on the knowledge that the scheduler has prior to making any scheduling decision. In contrast to offline scheduling where the scheduler has access to the entire instance of the problem prior to making any scheduling decision, in online scheduling the scheduler does not have this ability, i.e., there is uncertainty about the number of jobs to be processed and well as their processing time and their processing set restriction. This knowledge becomes available only upon the job's arrival. Thus, while in an offline system the scheduler can use an offline algorithm to schedule the jobs based on the entire knowledge of the instance, in an online system the scheduler has to use an online algorithm that directs him on how to make decisions in an online fashion during the actual scheduling process.

In order to evaluate the performance of an online algorithm, we use the competitive analysis evaluation technique. Competitive analysis is a type of worst-case analysis, where the performance of an online algorithm is compared to that of the optimal offline algorithm. According to this method, an online algorithm is referred to as a c-competitive algorithm if the objective value obtained by the algorithm is at most c times the minimal objective value for the offline version of the problem for any possible instance. Moreover, a problem has a lower bound of $c_{LB}$ if no online algorithm can be c-competitive with $c < c_{LB}$ and an online algorithm is called optimal if its competitive ratio matches the lower bound value.

The first part of the research is devoted to analyzing the following five different variants of the online version of the problem when there are only two job types each of which can be processed on a unique subset of machines: (i) the problem of minimizing the makespan with unit processing times; (ii) the problem of minimizing the makespan with job-type dependent processing times; (iii) the problem of minimizing the makespan with machine-set dependent processing times; (iv) the problem of minimizing the makespan with arbitrary processing times; and (v) the problem of minimizing the sum of completion times on two multipurpose machines with unit processing times.

We provide an extension of the threshold list scheduling (TLS) algorithm, which was originally presented by Zhang et al., and use different variants of our extension to solve all

five variants of the problem. we prove that the algorithm is optimal for variants (i), (ii) and (iii) by showing that its competitive ratio matches the lower bound of the problem for any processing set and for all processing time parameters. We also provide a competitive analysis of our extended TLS algorithm for solving variant (iv). For this variant we obtain the competitive ratio as a function of the processing set structure and there by provide lower bounds for the competitive ratio of any online algorithm. We also prove that a slight modification of the TLS algorithm is asymptotically optimal for solving the fifth variant. For this variant we also provide a different algorithm to solve the semi-online version of the problem, when the scheduler knows the number of jobs in advance, and prove that the suggested algorithm has a competitive ratio of 1.

The second part of the thesis is devoted to analyzing an offline scheduling problem with equal processing times on a set of m multipurpose machines where the number of job types is not restricted and rejection is allowed. We evaluate the quality of a solution by two criteria. The first, $F_1$, can be any regular scheduling criterion and the second, $F_2$, is the total rejection cost. We consider two possible types of regular scheduling criterion: the first is a maximization criterion and the second is a summation criterion. For each criterion type, we study four different problem variations. The first, P1, is to minimize the total integrated cost, i.e., $F_1+F_2$; the second, P2, is to minimize $F_1$ subject to $F_2 \leq R$, where R is a given upper bound on the total rejection cost; the third, P3, is to minimize $F_2$ subject to $F_1 \leq K$, where K is a given upper bound on the value of the scheduling criterion and the fourth, P4, is to identify a Pareto-optimal solution for each Pareto-optimal point. We prove that all four variations are solvable in polynomial time for any maximization type of a regular scheduling criterion while for a summation type of a regular scheduling criterion we prove that only one of the four problem variations (P1) is solvable in polynomial time. We provide a pseudo-polynomial time algorithm that solves various variations of the NP-hard problems as well as a polynomial time algorithm that solves other special cases.

In future research, we intend to expand our analysis to deal also with other variants of the problem including: online scheduling problems to minimize the total completion time for m machines ($m > 2$); online variants with alternative scheduling criteria; online variants with a fixed number of job types that is greater than two; offline scheduling problems with two agents, and offline variants with controllable processing times.

Keywords: Scheduling on multipurpose machines; eligibility constraint; online scheduling; competitive ratio; makespan; TLS algorithm; total completion time; job rejection; optimization and complexity.

בס״ד

נושא העבודה: תזמון בסביבת מכונות רב תכליתיות

שם המגיש: שלמה קרעי

שם המנחה: פרופסור דביר שבתאי

## תקציר

בעיית תזמון מתעוררת כאשר ישנו סט של משימות המיועד להתבצע באמצעות סט של משאבים משותפים ומוגבלים. המטרה היא בדרך כלל לקבוע את עיתוי ביצוע כל משימה בכל משאב, כך שנגיע בצורה אופטימאלית ליעד שהוגדר מראש.

תזמון הוא בעצם תהליך קבלת החלטות הקיים ברוב מערכות המחשוב, הייצור והשירותים. הוא מהווה נושא למחקרים אינטנסיביים כבר למעלה מארבעים שנה. התיאוריות שנחקרו יכולות להיות מיושמות גם בתחומים נוספים אחרים, כגון: חקלאות, בתי חולים, תחבורה וכדומה. אנחנו נשתמש במחקר זה בטרמינולוגיית ייצור, כאשר משימה תהיה ג׳וב המורכב מפעילות אחת או יותר והמשאבים יהיו מכונות המסוגלות לבצע פעילות אחת לכל היותר בזמן מסוים. רוב המחקרים עד היום בתזמון, הניחו סביבה דטרמיניסטית, בה כל נתוני הבעיה ידועים מראש.

במחקר זה חקרנו גרסאות שונות של בעיות תזמון על מכונות רב תכליתיות הפועלות במקביל. בבעיות תזמון מעין אלו, לכל סוג ג׳וב ישנה תת- קבוצה ייעודית של מכונות שיכולות לבצע אותו. את הספרות העוסקת בתזמון על מכונות רב תכליתיות ניתן לחלק לשני חלקים עיקריים: תזמון במצב מקוון (אונליין) ותזמון במצב שאינו מקוון ( אופליין), הנבדלים זה מזה בידע שיש למתזמן לפני קבלת החלטות התזמון. בניגוד לתזמון במצב שאינו מקוון שבו יש למתזמן גישה לכל המידע על נתוני הג׳ובים בבעיה לפני שהוא מקבל איזושהי החלטת תזמון, בתזמון במצב מקוון למתזמן אין את הנתונים האלו. כלומר: קיימת אי וודאות לגבי מספר הג׳ובים שיש לעבד, לגבי זמן העיבוד של כל ג׳וב ולגבי הסט הייעודי שבו כל ג׳וב יכול להתבצע. מידע זה מגיע למתזמן רק כאשר מגיע אליו ג׳וב מסוים לעיבוד והשמתו לאחת המכונות בסט הייעודי איננה חוזרת. על מנת להעריך את ביצועי אלגוריתם בסביבה מקוונת, אנו משתמשים במדד יחס תחרותי. יחס תחרותי הוא סוג של ניתוח המקרה הגרוע ביותר, בו ביצועי אלגוריתם האונליין נמדדים בהשוואה לפתרון האופטימאלי שיכול היה להתקבל באמצעות אלגוריתם בסביבת אופליין. בהתאם למדד זה, אלגוריתם אונליין ייחשב c-תחרותי אם הערך המתקבל באמצעותו לפונקצית המטרה, הוא במקרה הגרוע ביותר c פעמים יותר מאשר הערך האופטימאלי לבעיה בסביבת אופליין. יתירה מכך, חסם תחתון ( $c_{LB}$) לבעיית אונליין הוא זה שלא קיים אלגוריתם אונליין עם יחס תחרותי ( c) קטן ממנו. בהתאם לכך, אלגוריתם אונליין ייחשב אופטימאלי אם יחס התחרות שלו ( c) שווה לערך החסם התחתון לבעיה ($c_{LB}$).

בחלק הראשון של המחקר שלנו, ננתח חמש גרסאות שונות לבעיית תזמון בסביבת אונליין על מכונות רב תכליתיות, כאשר ישנם שני סוגי ג׳ובים בלבד, כל אחד מהם יכול להתבצע על תת-קבוצה ייעודית לאותו סוג הג׳וב. כאשר ישנם שני סוגי ג׳ובים, ניתן לחלק את המכונות לשלוש תתי קבוצות. קבוצה ראשונה שיכולה לבצע אך ורק ג׳ובים מסוג 1; קבוצה שנייה שיכולה לבצע אך ורק גובים מסוג 2; וקבוצה שלישית (המוגדרת כקבוצת המכונות הגמישות) שיכולה לבצע כל סוג של ג׳וב. מבנה הבעיה מוגדר על-פי מספר המכונות בכל אחת משלושת קבוצות אלו. חמשת הגרסאות שנחקרו הינן:

- גרסה 1: מזעור זמן הסיום המקסימאלי כאשר זמני העיבוד שווים.
- גרסה 2: מזעור זמן הסיום המקסימאלי כאשר זמני העיבוד תלויים בסוג הג׳וב בלבד.

- גרסה 3 : מזעור זמן הסיום המקסימאלי כאשר זמן העיבוד של כל ג׳וב תלוי באם הושם למכונה גמישה או לא.
- גרסה 4 : מזעור זמן הסיום המקסימאלי כאשר זמן העיבוד של כל ג׳וב הינו שרירותי ומשתנה מג׳וב אחד למשנהו ללא תלות במכונה אליה הושם.
- גרסה 5 : מזעור סכום זמני העיבוד כאשר זמני העיבוד שווים וישנם שתי מכונות בלבד.

לפתרון הבעיות הנ״ל, פיתחנו אלגוריתם אונליין המהווה הכללה לאלגוריתם המוכר בספרות בשם ״אלגוריתם TLS״. עבור שלוש הגרסאות הראשונות שחקרנו, הוכחנו כי האלגוריתם אופטימאלי על ידי כך שהוכחנו שהיחס התחרותי שלו שווה לחסם התחתון עבור כל מבנה של הבעיה כפונקציה של זמן העיבוד ושל תתי הקבוצות. עבור הגרסה הרביעית, ניתחנו את היחס התחרותי של האלגוריתם כפונקציה של מבנה הבעיה וסיפקנו חסמים תחתונים למבנים שונים של הבעיה. הוכחנו גם כי שינוי קל של האלגוריתם, הינו בקירוב אופטימאלי לגרסה החמישית. בנוסף, לגרסה החמישית, הצגנו אלגוריתם שונה כדי לפתור בעיית אונליין למחצה, בה למתזמן יש מידע לגבי מספר הג׳ובים במופע התזמון והוכחנו כי לאלגוריתם שהוצע יש יחס תחרות של 1.

בחלקו השני של המחקר, חקרנו סט של בעיות בסביבת אופליין על מכונות רב תכליתיות, כאשר מספר סוגי הג׳ובים לא מוגבל, זמני העיבוד שווים ומותרת דחיית ג׳וב מעיבוד בתשלום קנס מתאים. איכות הפתרון לבעיות מהסוג הזה, מוערכת על ידי שני קריטריונים. האחד הינו קריטריון תזמון רגיל (F1) והשני הינו סכום קנסות הדחייה (F2) של אותם ג׳ובים שנדחו מעיבוד. ייתכנו שני סוגי קריטריוני תזמון רגילים, האחד הינו קריטריון מקסימום והשני הינו קריטריון סכום. לכל סוג שכזה, חקרנו ארבע וריאציות שונות לבעיה :

- P1 – מזעור סכום שני הקריטריונים (F1+F2).
- P2 – מזעור הקריטריון הראשון בהינתן אילוץ על הקריטריון השני.
- P3 – מזעור הקריטריון השני בהינתן אילוץ על הקריטריון הראשון.
- P4 – למצוא פתרון פרטו אופטימאלי עבור כל נקודה פרטו אופטימאלית.

אנחנו מוכיחים שכל ארבעת הוריאציות לבעיה, נפתרות בזמן פולינומיאלי עבור כל קריטריון תזמון רגיל מסוג מקסימום בעוד שעבור קריטריון תזמון רגיל מסוג סכום, רק הוריאציה הראשונה נפתרת בזמן פולינומיאלי. אנחנו מספקים אלגוריתם פסאודו פולינומיאלי הפותר וריאציות שונות הבעיות ה-NP-קשות, כמו גם אלגוריתם פולינומיאלי הפותר מקרים מיוחדים של אותן בעיות.

במחקר העתידי, בכוונתנו להרחיב את הניתוח שלנו ולהתמודד גם עם גרסאות אחרות של הבעיה, כגון :

- בעיות תזמון בסביבת אונליין למזעור סכום זמני העיבוד על m מכונות (m>2).
- בעיות תזמון בסביבת אונליין עם פונקציות מטרה שונות.
- בעיות תזמון בסביבת אונליין המכילות מספר סוגי ג׳ובים גדול משתיים.
- בעיות תזמון בסביבת אופליין כאשר ישנם שני סוכנים או יותר.
- בעיות תזמון בסביבת אופליין שבהן יש אפשרות לשליטה בזמני העיבוד באמצעות הקצאת משאבים לפעילויות.

*מילות מפתח : תזמון על מכונות רב תכליתיות ; אילוצי התאמה ; תזמון בסביבת אונליין ; יחס תחרותי ; זמן הסיום המקסימאלי ; אלגוריתם TLS ; סכום זמני העיבוד ; דחיית ג׳וב ; אופטימיזציה וסיבוכיות.*

# Coherent Splitting of Matter-Waves on an Atom Chip Using a State-Dependent Magnetic Potential

Shimon Machluf

Supervisor: Prof. Ron Folman

Abstract:

In my Ph.D. studies I have worked on three main projects, which I describe in this thesis. In the main project we realized the first viable version of the old idea of a Stern-Gerlach matter-wave beam-splitter. Our scheme utilizes pulsed magnetic field gradients, generated by currents in an atom chip wire, and radio-frequency Rabi transitions between Zeeman sub-levels. We transform an atomic Bose-Einstein condensate into a superposition of spatially separated propagating wavepackets and observe spatial interference fringes with a measurable phase repeatability. The results are published in Nature Communications and presented in chapter 3, after briefly describing the background of this thesis in chapter 1 and giving an overview of the experimental setup in chapter 2.

In another project we investigated the effect of colored noise, which always exists in the lab as a background noise, on trapped atoms close to the atom chip. We observed asymmetric transition rates between Zeeman levels (spin flips) of magnetically trapped atoms. The asymmetry depends strongly on the spectral shape of the noise. This effect arises from the interplay between the internal states of the atoms and their external degrees of freedom, since different trapped levels experience different potentials. The results, which were published in Physical Review Letters, are presented in chapter 4.

The last project, whose results are published in Physical Review A and presented in chapter 5, is a feasibility study of magnetic trapping of cold atoms by single-wall carbon nanotubes grown directly on dielectric surfaces. We show that atoms may be captured for experimentally sustainable nanotube currents, generating trapped clouds whose densities and lifetimes are sufficient to enable detection by simple imaging methods. This opens the way for a different type of conductor to be used in atom chips, and enables atom trapping at a sub-micron distances from the surface.

Finally, as an outlook (chapter 6), I present ideas and plans for future experiments concerning atom interferometry on an atom chip. First I study different possible realizations of the new type of beam-splitter presented in this thesis and a few schemes for implementing atom interferometry utilizing this novel device. I then present a design for a new chip to generate a local potential barrier that transforms a harmonic trap into a double-well potential.

# פיצול קוהרנטי של גלי חומר על ידי שבב אטומי באמצעות שדות מגנטים

שמעון מכלוף

מנחה: פרופ׳ רון פולמן

תקציר:

בעבודת הדוקטורט שלי עבדתי על שלושה פרוייקטים עיקריים, שאני מתאר בתזה זו. בפרוייקט הראשי ממשנו לראשונה גרסה עובדת של הרעיון הישן של מפצל גלי חומר בשיטת שטרן גרלך. השיטה שלנו משתמשת בפולסים של שדות מגנטים משופעים במרחב, המיוצרים על ידי זרמים בחוט על שבב אטומי, ומעברי Rabi בתדירות רדיו בין רמות זימן שונות. אנחנו מעבירים התעבות בוזה איינשטיין של אטומים למצב סופרפוזיציה עם הפרדה מרחבית ורואים פסי התאבכות מרחביים עם יציבות פאזה ברת מדידה. התוצאות פורסמו ב Nature Communications והן מוצגות בפרק 3, אחרי תיאור קצר של הרקע לתיזה זו בפרק 1 וסקירה של המערכת הניסויית בפרק 2.

בפרוייקט נוסף חקרנו את ההשפעה שיש ל"רעש צבעוני", שתמיד קיים במעבדה כרעש רקע, על אטומים הלכודים קרוב לשבב האטומי. הבחנו בקצבי מעבר אסימטריים בין רמות זימן של אטומים הלכודים במלכודת מגנטית. האסימטריה תלויה בצורה הספקטרלית של הרעש. אפקט זה נובע מיחסי הגומלין בין המצבים הפנימיים של האטום ורמות החופש החיצוניות, מאחר ורמות שונות חוות פוטנציאלים שונים. התוצאות, אשר פורסמו ב Physical Review Letters, מוצגות בפרק 4.

הפרוייקט האחרון, אשר תוצאותיו פורסמו ב Physical Review A והוא מוצג בפרק 5, הוא בדיקת היתכנות של לכידה מגנטית של אטומים קרים על ידי ננו צינורית פחמנית בעלת קיר בודד שגודלה ישירות על משטח דיאלקטרי. אנחנו מראים שהאטומים יכולים להלכד ע"י ננו צינורית פחמנית בעזרת זרמים קטנים שאינם פוגעים בננו צינורית (כך וידאנו ניסיונית). בנוסף אנו גם מראים שהאטומים יוצרים עננים לכודים בעלי צפיפות וזמן חיים המספיקים כדי לאפשר זיהוי באמצעות מערכות הדמיה פשוטות. תוצאה זו פותחת דלת לשימוש במוליכים חדשים בשבב האטומי, ומאפשרת לכידה של אטומים במרחק הקטן ממיקרון בודד ממשטח הפנים.

לסיום, כסקירה לעתיד (בפרק 6), אני מציג רעיונות ותוכניות לניסויים הכוללים אינטרפרומטריה אטומית על שבב אטומי. ראשית אני בודק מימושים אפשריים שונים של מפצל הגל החדש המוצג בתיזה זו וכמה תוכניות למימוש אינטרפרומטריה אטומית המנצלת התקן חדשני זה. בנוסף אני מציג תכנון של שבב חדש המייצר מחסום פוטנציאל מקומי ומשנה מלכודת הרמונית בודדת למלכודת כפולה.

**Subject of the Thesis:** Activity Determination of Beta Particles in Liquid Samples Using Cherenkov counting, by Applying Color Quench Correction.

**Student name:** Tsroya Shimon

**Names of Supervisor and Advisors**: Prof. Zeev Alfassi , Dr. Uzi German and Dr. Omer Pelled.

**Abstract**

The human environment contains various radioactive materials classified as natural and artificial radioisotopes. Their concentration depends on the natural composition of the surrounding materials and on the additional human activities, as nuclear power plants operation, nuclear accidents and nuclear fission experiments in the atmosphere. The interest is mainly focused on radioisotopes with a long half life, which may remain in the surrounding for a long time and be incorporated in the human body, producing inner exposure, like $^{137}$Cs and $^{90}$Sr.

$^{90}$Sr is an important fission product, being present in the environment as a result of past atmospheric nuclear weapons testing. Its concentration may increase due to releases from nuclear facilities and nuclear accidents, and it is also a candidate for ‘‘dirty bombs’’. $^{90}$Sr is a high-risk radionuclide due to its long physical half life (28.79 years), its accumulation in bone tissue.

Beta particles with energy in excess of 263 keV (in aqueous solutions) produce Cherenkov photons, which can be detected and quantified. Cherenkov radiation measurements can be employed for activity determination of beta emitting radioisotopes by using the light detection features implemented in liquid scintillation counting (LSC) systems, operated without the use of scintillation media.

Despite the general belief which regards the use of external sources as invalid for Cherenkov counting use, a new method of quench correction was developed and tested, which is based on the high energy gamma emission from $^{152}$Eu outer sources of newer types of LSC systems, like Quantulus 1220. This method, based on the external source area ratio was named the ESAR (external source area ratio) method.

In order to enhance the understanding and to have an additional theoretical insight in the observed experimental behavior on which the ESAR method is based, a simulation of the various processes that occur in the Cherenkov counting system for both $^{152}$Eu and $^{90}$Sr-$^{90}$Y sources, was conducted. The simulation included the radiation interactions, the optical and electronic processes and was derived from the basic data from equations or published literature.

A separate section of this work was dedicated to compare the performances of color quenching corrections that use various conventional parameters with the performance of the proposed ESAR parameter. It was demonstrated that the ESAR quench correction method is the most sensitive one. The application and advantages of the ESAR method were published in the articles Tsroya at el. (2009) and Tsroya at el. (2012).

The application of the proposed ESAR method was checked also for urine samples. An efficiency calibration curve specific for urine was prepared for a wide range of quenching levels. For most of the practical range of normal urine samples, the average minimal detectable activity (MDA) for $^{90}Sr$–$^{90}Y$ in secular equilibrium is 0.64 ±0.16 $Bq/L_{urine}$ for 10 min. The results of application of the ESAR method to urine samples were published in a recent paper (Tsroya et al., 2013).

Another desired application of $^{90}Sr$ monitoring by Cherenkov counting is for milk and its derived products. In view of the poor optical properties of milk and its products, their direct Cherenkov counting is a challenge which may significantly simplify the procedures and shorten the analysis time, which is the most important issue in emergency situations.
In view of the variety of milk products, and as different milk characteristics may influence its Cherenkov counting efficiency, a statistical analysis of six parameters: fat content, electrical conductivity, specific gravity, transmittance at 420 nm and 650 nm and the ESAR quench indicator. It was found that the ESAR parameter is the most sensible one for the great variety of milk types, which differed by their source (kind of domesticated animal), by the industrial process, by the producing company and by the fat content.

The investigated ESAR method is general and can be directly applied to any other pure beta emitters as well, like $^{32}P$, by preparing specific efficiency curves. The only requirement is that the beta energy is high enough over the Cherenkov production threshold, in order to obtain an acceptable efficiency.

After publishing the method and its advantages its significance was appreciated by the editor of the newest edition of the Radiation Detection Handbook and the method was included in the newest edition of the handbook (L'Annunziata, 2012).

**נושא העבודה**: קביעת אקטיביות פולטי $\beta$ בדוגמאות נוזליות באמצעות קרינה צ׳רנקוב תוך תיקון יעילות המנייה כתלות בעכירות הצבע.

**שם המגיש:** שמעון צרויה.

**שם המנחים:** פרופ׳ בנימין זאב אלפסי, ד״ר עוזי גרמן וד״ר עומר פלד.

## תקציר העבודה


סביבת המחייה של האדם מכילה חומרים רדיואקטיביים טבעיים ומלאכותיים. ריכוזם תלוי בהרכב הטבעי של החומרים ובתוספת החומרים הרדיואקטיביים שמקורם בפעילות האדם, כגון הפעלת כורים גרעיניים, תאונות גרעיניות וניסויי ביקוע באטמוספרה. ההתעניינות היא בעיקר ברדיואיזוטופים ארוכי חיים אשר יכולים להישאר בסביבה למשך זמן ארוך ואשר עלולים להיקלט בגוף האדם ולייצר חשיפה כמו $^{137}Cs$ ו- $^{90}Sr$.

$^{90}Sr$ הוא מוצר ביקוע שכיח, אשר מצוי בסביבה ומקורו מניסויים גרעיניים באטמוספרה. ריכוזו בסביבה יכול לגדול כתוצאה משחרור ממתקנים גרעיניים ותקלות גרעיניות, והוא גם כלול ברשימת איומי הייחוס כמועמד לאחד מהמרכיבים העיקריים ב״פצצה מלוכלכת״. $^{90}Sr$ הוא רדיונוקלואיד בעל סיכון גבוה עקב תפוקתו הגבוהה בביקוע, זמן מחצית חיים פיזיקאלי ארוך ( 28.79 years), והצטברותו ברקמת העצם.

אחת הדרכים למדידת רדיואיזוטופים פולטי ביטא הינה באמצעות קרינת צ׳רנקוב. חלקיק ביטא עם אנרגיה מעל 263 keV (בדוגמאות מימיות) מייצר קרינת צ׳רנקוב, אשר יכולה להתגלות ולהיקבע כמותית. מדידת קרינת צ׳רנקוב יכולה להתבצע במערכות מנייה לנצנץ נוזלי, אך ללא שימוש בנצנץ נוזלי תוך ניצול מערכת הגילוי האופטית.

למרות הגישה הפוסלת את השימוש במקור חיצוני לתיקון העכירות במניית צ׳רנקוב, פותחה ונבדקה שיטה חדשה לתיקון העכירות, אשר מתבססת על האנרגיות הגבוהות הנפלטות ממקור חיצוני מסוג $^{152}Eu$ המותקן במערכות מנייה בנצנץ נוזלי (LSC-Liquid Scintillation counter) חדשות, כדוגמת קוונטלוס 1220. שיטה זו, המבוססת על יחס שטחים של הקרנה עם מקור חיצוני נקראה שיטת: ESAR (external source area ratio).

כדי לבחון עיונית ולהעמיק את הבנת התהליכים המתרחשים בהפקת הספקטרה שהתקבלו ניסיונית ושעליהם מבוססת שיטת ה-ESAR, בוצעה הדמיה של התהליכים המתרחשים במערכת מניית צ׳רנקוב גם עבור מקור הגמא החיצוני $^{152}Eu$ וגם עבור מקור $^{90}Sr$-$^{90}Y$. ההדמיה כללה את התהליכים הגרעיניים, האופטיים והאלקטרוניים ונבנתה על פי נוסחאות בסיסיות וחומר שפורסם בספרות.

חלק נוסף של העבודה הוקדש להשוואת הביצועים של שיטות התיקון המקובלות השונות לעכירות הצבע עם הביצועים של שיטת ESAR. נמצא ששיטת תיקון העכירות ESAR היא השיטה הרגישה ביותר. הפעלת שיטת ESAR פורסמה בשני מאמרים בעיתונות המקצועית (Tsroya at el. 2009, Tsroya at el. 2012).

היישום של השיטה המוצעת ESAR נבדק גם עבור דוגמאות שתן, והוכנה עקומת כיול ספציפית בתחום רחב של עכירות צבע. בתחום העבודה הצפוי של דוגמאות שתן רגילות, סף הגילוי הממוצע עבור $^{90}Sr$-$^{90}Y$ המצויים בשווי משקל הוא $0.64 \pm 0.16$ $Bq/L_{URINE}$, כאשר זמן המנייה הוא 10 דקות עם יעילות מעל 10%. גם תוצאות יישום שיטת ESAR לדוגמאות שתן פורסמו לאחרונה (Tsroya et al., 2013).

יישום נוסף של מדידת $^{90}Sr$ באמצעות מניית צ׳רנקוב הוא עבור חלב ומוצריו אשר יכולים להזדהם עקב צריכת עשב ע״י בעלי חיים בעקבות זיהום סביבתי.
בבחינת מגוון מוצרי החלב, יש מאפיינים שונים שיכולים להשפיע בו זמנית על יעילות המנייה של קרינת צ׳רנקוב. ולכן בוצעה אנליזה סטטיסטית של שישה משתנים : אחוזי השומן, מוליכות חשמלית, צפיפות, העברה ב- 420nm וב- 650nm ומדד ESAR.
נמצא שמדד ESAR הוא המדד הרגיש ביותר לקביעת יעילות המנייה של מוצרי החלב במניית צ׳רנקוב, זאת בהתחשב בשוני הקיים בין סוגי החלב על פי מקורם (סוג בעל החיים), בתהליך הייצור (הומוגניות, עמידות וכו׳) ובתכולת השומן בחלב.

יש לציין כי ה- ESAR היא שיטה כללית אשר יכולה להיות מיושמת ישירות לכל פולט ביטא טהור, כגון $^{32}P$ , ע״י הכנת עקומת יעילות ספציפית. הדרישה היחידה היא שאנרגית הביטא תהיה גבוהה מספיק מעבר לסף האנרגטי של ייצור קרינת צ׳רנקוב, על מנת לקבל יעילות מנייה סבירה.

פרסום עקרונות השיטה הסבו את תשומת הלב של עורך המהדורה החדשה של האינציקלופדיה לאנליזות רדיואקטיביות (L'Annunziata, 2012), שהחליט להכליל את התוצאות שהתקבלו במהדורה הנ״ל.

**Title:** Mobility and stability of the Central Asian sand seas (Karakum and Kyzylkum); A study by remote sensing and GIS

**By:** Shimrit Maman

**Supervisors:** Prof. Haim Tsoar and Prof. Dan Blumberg

# Abstract

Sand seas (Ergs) are large basins in deserts that are mantled by wind-swept sand and that exhibit varying degrees of vegetation cover. Wilson (1973) was the first to globally map and classify sand seas. Beyond Wilson's maps, however, little research has been published regarding the Karakum and Kyzylkum sand seas of Central Asia. For the most part, existing publications are in Russian and not accessible to the international scientific society. Wilson's maps delineate active ergs from inactive ergs based solely on precipitation. His assumption of annual average rainfall as a factor determining mobility vs. stability of sand seas is too simplistic and does not take into consideration other factors such as biogenic soil crusts and wind power, both of which are known to have major effects on the stability and mobility of sand dunes. Several publications have used remote sensing imagery to identify, characterize, map, and extract information on ergs, dunes, and sand bodies. However, literature related to mapping and classifying the Central Asian ergs by remote sensing or sand sea classification state (stable/active) is lacking.

Sand seas may be classified either as active (mobile sands) or fixed, based primarily on vegetation cover. Stabilization will occur provided there is no anthropogenic pressure, low wind power, and rainfall above 50–80 mm/year. Stabilization and mobilization of sand dunes are indicators of an area's sensitivity to environmental changes resulting from climate change. Thus, often represent valuable documentation of past climatic changes and conditions, and may be a geomorphic indicator of past wind directions and power. Wilson (1973), in his pioneer work, defined the Central Asian sand seas as active. Based on modern analogues, the changes that brought stabilization of these sand seas likely involved increased rainfall and/or a reduction in wind speed. Yet, absolute ages indicating mobilization and stabilization of these sands, are still inadequately known and are here under discussion.

The paleoclimatic significance of dunes in Central Asia is difficult to assess, as there has been few studies of dune stratigraphy, and numerical ages are lacking. In recent decades, dating techniques have become more common and widespread for climate change studies. Optically stimulated luminescence (OSL) is a firm optical dating method that is used to determine the elapsed time since quartz grains were last exposed to sunlight, thus, their burial. As opposed to other sand seas studied by luminescence dating (e.g., Kalahari and the Namib deserts), evidence for climate changes in the central Asian sand seas that led to their stabilization was not reported by OSL. Thus, the broad concern of this thesis was to determine the dynamics of the Central Asian sand seas and study the paleoclimatic changes that brought to their stabilization. Yet, as there are no reliable maps or aeolian discussion of these sands, establishment of a digital data base was initially conducted, focusing on identifying and mapping these sand seas. The vast area and inaccessibility make traditional mapping methods virtually impossible. A variety of space-borne imagery with varying spectral and spatial resolutions was used. These images provided the basis for mapping sand distribution, dune forms, and vegetation cover. GIS analysis was performed in parallel with field work to obtain validation and verification.

The remote sensing alongside the GIS results of this research show that these ergs are mostly stabilized, with the estimated sand mantled area for the Karakum desert ~260,000 $km^2$, and for the Kyzylkum it is ~195,500 $km^2$. Meteorological analysis of wind and precipitation data indicate a low wind power environment (DP< 200) and sufficient rainfall (>100 mm) to support vegetation. Thus, these sands are indicative of past periods during which the climate in this region was different than today, enabling aeolian sand activity.

Optically stimulated luminescence ages derived from the upper meter of the interdune of 14 exposed sections from both ergs, indicate extensive sand and dune stabilization during the mid-Holocene. This stabilization is understood to reflect a transition to a warmer, wetter, and less windy climate that generally persisted until today. The OSL ages, coupled with a compilation of regional paleoclimatic data, corroborate and reinforce the previously proposed Mid-Holocene Liavliakan phase, known to reflect a warmer, wetter, and less windy climate that persists until today and resulted in dune stabilization around the Mid-Holocene.

This study, is the first to illuminate Kyzylkum and Karakum sand seas dynamics, emphasizes the importance of regional climatic control on aeolian activity.

**נושא העבודה:**

דינמיות והתייצבות של ימות החול במרכז אסיה (קרה-קום וקיזל קום);

מחקר המבוסס על נתוני חישה מרחוק וממ"ג

**שם המגישה**: שמרית ממן

**שם המנחים**: פרופ' חיים צוער ופרופ' דן בלומברג

# תקציר


ימות חול (שטחים גדולים המכוסים בחולות איאולים) מוגדרות כאזורים מדבריים גדולים ושטוחים אשר מכוסים בחול ובכיסוי צמחי דליל בדרגות שונות. המונח erg, לימת חול, מוכר בצפון אפריקה ואילו במרכז אסיה ימות החול מכונות "Peski" או "Kum", שפרושו חול. Wilson (1973), היה הראשון אשר מיפה וסיווג את כל ימות החול בעולם מצילומי אוויר ולוין. שימוש בחישה מרחוק מאפשר זיהוי, אפיון, מיפוי וחילוץ מידע על ימות חול, דיונות וגופי חול נוספים. עד היום לא נעשה כל שימוש בחישה מרחוק על מנת למפות ולאפיין את ימות החול במרכז אסיה ואת מידת פעילותן. ימות החול של מרכז אסיה הצטברו בשקע טוראן, צפון מערבית לרכס ההינדו-קוש, ומשתרעות מטורקמניסטן בדרום עד נהר הסירדאריה בקזחסטן מצפון. את הימות חוצה נהר האמודאריה שמצפונו מדבר הקיזל קום (חולות אדומים) ומדרומו מדבר הקרה קום (חולות שחורים). שני מדבריות אלו הם מהגדולים בעולם ומכסים ביחד שטח נרחב באותו סדר גודל של הרב אל-ח'אלי בחצי האי הערבי (ימת החול הגדולה בעולם). מחקרים מעטים נעשו על שתי ימות החול של מרכז אסיה: הקרה קום והקיזל קום. הספרות הקיימת בנושא הינה לרוב בשפה הרוסית ואינה נגישה לקהילה המדעית הבינלאומית.

Wilson , סיווג את ימות החול כפעילות או מיוצבות על בסיס הגדרה של משקעים בלבד, כאשר כל ימות החול בהן כמות המשקעים נמוכה מ-150 מ"מ הן פעילות. התייחסותו לממוצע המשקעים השנתי כגורם הבלעדי הקובע ניידות מול יציבות פשטנית מדי ואינה לוקחת בחשבון גורמים נוספים כמו קרומים ביוגניים ועוצמת רוח אשר להם השפעה מכרעת על התייצבות או ניידות של חולות. Wilson (1973), בעבודתו החלוצית סיווג את ימות החול של מרכז אסיה כפעילות על בסיס משקעים בלבד. בהתבסס על היקשים מודרניים, השינויים אשר הביאו להתייצבות חולות באזור זה, סביר להניח שיכללו עליה בכמות המשקעים ו/או הפחתה בעוצמת הרוחות. אף על פי כן, תיארוך וגיל מדויק של חולות אלו המעיד על התייצבותם, טרם פורסם.

מחקרים חדשים מראים שימות חול יכולות להיות מסווגות כפעילות (חולות נודדים) או כמיוצבות על ידי צומח וקרומים. ימת חול תתייצב כל עוד אין לחץ אנתרופוגני, כאשר הספקי הרוח נמוכים וכמות המשקעים היא מעל ערך הסף של כ- 80 מ"מ גשם בממוצע שנתי. ניידות או התייצבות של דיונות חול הינן אינדיקטור של רגישות האזור לשינויים סביבתיים אשר נובעים משינויי אקלים. מסיבה

זו, ימות חול עשויות לספק מידע אודות תנאי האקלים בעבר ואירועים קודמים של שינויי אקלים ולהוות אינדיקטור גיאומורפולוגי של כיווני ועוצמות רוחות בעבר. כמו כן, גורמים סביבתיים נוספים כגשם, מרעה ופעילות אנושית, משפיעים על התפתחות דיונות וניתנים אף הם לפענוח.

הפלאואקלים של מרכז אסיה אינו ברור מאחר ולא נעשה כמעט מחקר על הסטרטירגפיה של דיונות ולא דווח עד כה על תיארוך או גיל של התייצבות החול. שיטות תיארוך חולות המבוססות על לומינסנציה מקובלות היום במחקרים רבים העוסקים בשינויי אקלים. Optically stimulated luminescence (OSL), הינה שיטה מתקדמת הקובעת את הזמן אשר חלף מאז גרגיר הקוורץ נחשף לאחרונה לאור ובכך לקבוע את משך זמן קבורתו. בניגוד לימות חול אחרות בעולם אשר נחקרו בצורה נרחבת על ידי OSL (כגון הקלהרי, אוסטרליה ומדבר נמיב), לא קיימות עדויות לשינוי אקלים בימות החול של מרכז אסיה אשר הביאו להתייצבותם.

לכן, המטרה העיקרית של מחקר זה הייתה למפות בעזרת חישה מרחוק את שתי ימות החול ולקבוע את הדינמיקה שלהם. המטרה השנייה הייתה ללמוד את השינויים הפלאואקלימיים אשר הביאו להתייצבותם של חולות אלו. מאחר ולא קיים תיעוד מקיף של האזור, אין מפות אמינות או דיון כלשהו של חולות אלו, כצעד ראשון הוקם בסיס נתונים דיגיטלי אשר מטרתו לזהות ולמפות את ימות החול. שטחן העצום של ימות החול וחוסר נגישות קרקעית (מסיבות אוביקטיביות וסוביקטיביות) מקשה על משימות מיפוי נרחבות. חישה מרחוק, ושימוש במידע ספקטראלית מהווה תחליף הולם. במחקר זה שולבו נתונים מחיישנים בעלי רזולוציה ספקטראלית ומרחבית שונה. נתוני החישה מרחוק שימשו לצורך מיפוי תפוצת החולות כיום ובעבר, אפשרו זיהוי וקביעת תצורות דיונריות וכן סיפקו נתונים על כיסוי הצמחייה. כמו כן, בוצעו ניתוחים מרחביים, תמוכי ממ"ג (מערכות מידע גיאורגפיות) בלווי עבודת שדה לצורך אימות ודגימת סוגי החוליות והצמחייה המצויים בשטח המחקר.

תוצאות ניתוח נתוני החישה מרחוק יחד עם תוצאות ניתוח נתוני הממ"ג מראות כי ימות החול הללו מיוצבות ברובן כיום, כאשר הקרה קום הוא בשטח של כ 260,000~ קמ"ר והקיזל קום בשטח של כ 195,500~ קמ"ר. הנתונים המטאורולוגים מצביעים על הספקי רוח נמוכים באזור (DP< 200) וכמות משקעים מספקת לקיום צומח מעל לערך הסף (100 מ"מ<).

תוצאות הגילים מאנליזת הOSL, אשר הופקו מהמטר העליון של ארבעה עשר חתכים בין דיונרים בשתי ימות החול, מצביעים על התייצבות הדיונות באמצע ההולוקן כתוצאה משינוי אקלימי. ימות חול אלו מציינות תקופות במחצית הראשונה של ההולוקן בהן האקלים באזור זה היה שונה מאשר השורר כיום אשר אפשר פעילות חול איאולית. הכרונולוגיה של הגילים, יחד עם ניתוח מקיף של נתונים פלאואקלימיים שונים מהאזור, מציעים כי ירידה בהספקי הרוח ועליה במשקעים במחצית השניה של ההולוקן הביאה לייצוב החולות באזור זה.

**Performing Gender: Sexuality, Marriage and Family in Post-Colonial Egypt.**

**By: Sharon Maftsir**

**Under the supervision of: Professor Haggai Ram & Dr. Relli Shechter**

In this study I trace the characteristics of gendered identities and the ways they were constructed among middle-class women and men in post-colonial Egypt, by studying representations of the interaction between men and women in the private sphere of the home and family and in the public sphere. Discussing both spheres is not meant to underline the differences between them. On the contrary, it reflects the relevancy of gendered interactions between men and women in one of them to such interactions in the other. Moreover, in the period under study, the public sphere experienced dramatic change as women's presence and visibility ״ eased following the expansion in the education system .

The focus on the middle class derives from its central role in the construction of modern Egyptian culture throughout the twentieth century as cultural producers and most of its consumers. As members of the middle class were the main consumers, cultural producers aimed at constructing and forming middle-class tastes and ideas but were also obligated to take their ideas and tastes into consideration. Therefore hegemony in Egypt was created through the middle class. In addition, since the early twentieth century and especially after the Free Officers revolution in 1952, when middle-class men actually seized the reins of government, middle-class men, that was called effendi, signified the vision of modern Egypt as both progressive and preserving cultural heritage. The last and most important reason for focusing on the middle class is that this class is the social stratum most influenced by socio-political changes that may alter its performances as well as its gendered identities..

Belonging to the middle class is a problematic common denominator since the Egyptian middle class was rather diverse with regard to income and standard of living. Nevertheless, in the period under study, they shared an ethos, believing in the potential of modernity to bring linear progress in all aspects of life, and a common goal, namely the concern for improving their social status and standards of living through education.

During the period under study, middle-class beliefs and goals were reformulated as well as encouraged. First, political independence influenced the way modernity was considered, as it partly freed Egyptians from the pressures of the colonial gaze to prove their suitability for independence, and the necessity to prove Eשgyptian culture's difference from, or similarity to, Western culture. It thus enabled them to cope with modern developments in a way that was more attuned to their social circumstances than to the Western modernist perspective. Moreover, since the mid-1950s the stabilizationהof Nasser's regime allowed for the first manifestations of its social and

cultural agenda aiming at greater governmental involvement in the distribution of resources and education. In the 1960s, the government's social and cultural .. cies were more developed and influential on a wide range of every-day activities. In the early 1970s, under ' adt t's preside" y, following Nasser's death, the long-term implications of the socio-cultural changes that began in the previous two decades became apparent and prominent.

Thus contrary to the common periodization emphasizing the discontinuity between the Nasser and the Sadat regimes due to the differences in their socio-economic and foreign policies (Baker 1978; Beatie 1994), I will argue that developments in some aspects of the social and sexual interactions between men and women and gendered identities diverged from the pattern of the political changes and ' regime's policies. In other words the conception of what is to be a man and a woman, married man or woman during the early 1970s and the attitudes and practices toward the opposite sex were constructed by social and cultural processes that evolved in previous decades.

By the late 1960s, however, following the defeat in 1967 War the economic depression resulted in a gradual return to free-market economy enhancing consumption but also inflation and unemployment. This socio-economic change undermined the hegemonic conception of modernity held by the middle class, including its conception of gendered relationships and identities. Moreover in the second part of the 1970s, which is beyond the scope of this study, middle-class conception of modernity was challenged by Islamist-oriented reformulations of what constitutes proper progress and modernity .

Judith ל utler's observation that gender comes into existence out of performative acts is a fundamental theoretical insight for this study. According to Butler, the acts signifying gender in any society are like a script constructed by the hegemonic discourse. However the way this script is enacted by the subject depends on his or her personal circumstances like age, marital status, social class or other social and cultural circumstances. Thus it is possible to observe the complexity of gendered scripts as well as their changes through performative acts. In addition, performative acts allow discerning the ability of individuals to manipulate or subvert the hegemonic script. The limits of possible subversion may also be discerned in the performative acts of gender that condemned the actors to social marginalization.

This study traced performative acts that were part of gendered identity through their representation in the press, cinema and literature, mostly fictional short stories and novels. In all these sources, I chose performative acts that were part of romantic, sexual or marital interactions. These kind of interactions were represented mostly between two individuals of the opposite sex and gender. The representation in the sources used clearly emphasized heterosexual gendered identities, and thus was in accordance with what Butler called the heterosexual matrix: the modernist dichotomy between females and males as sex and gender in support of heterosexual attraction .

In Egypt as elsewhere, the heterosexual dichotomy of sex and gender reproduced a gendered division of roles and inequality under male dominance. Observing performative acts in the press, cinema and literature allowed me, nevertheless, to discover a range of possibilities or flexibility in performing gender. In part that may be due to the fact that my sources included various genres. Another contributing factor may be that these sources represent encounters between the political elite, the cultural elite and consumers and thus contain a variety of ideological conceptions, motivations and tastes. Moreover, the diverse ways to perform legitimate gendered identity may stem from the middle class' economic heterogeneity that had בulturalimplications as well.

In understanding the performances of gender as represented in my sources, I use three assumptions: first, the particularities of the Egyptian post-colonial situation that is reflected also in the particular translation of gender; second, the importance of the national symbolic order in the construction of male and female identities; and last, a mechanism of reciprocal influences and dependency between men and women operating in the production of male and female identities. Drawing on these insights, I aim at discerning the particularities of gendered identities constructed in the context of cultural translation in Egypt during the post-colonial era. I will be attuned to the symbolic order produced and discussed in visual and literary texts, especially in depicting relationships between men and women. Therefore instead of a one-dimensional description of continuing male dominance I will demonstrate the possibilities of both men and women to enact performances that challenge or reassure male dominance in these historical circumstances ..

The beginning of my discussion is dedicated to the way a common social institution, the family, was created from the mid-1950s to the early 1970s. In other words, I trace how the connection that ends up in marriage was created and the values involved. In this context, I observe the influence of the expansion of higher education and the creation of a mixed-gender social sphere in institutions of higher education on the values and considerations guiding men and women in their decisions regarding their partner choice and the ways they interacted. In addition I observe family involvement in the marriage process: rather than being unimportant or trivial, the role of the family was changing .

I trace gendered relationships and identities also after the creation of the family – the bourgeois family, during married life. Here the central question is how the discourse underlining the importance of family integrity defined gendered roles and handled the challenge posed by polygamy as well as by infidelity of either men or women .

Another subject involving interaction between men and women, and gendered identity is sexuality. I chose to explore sexual performances before marriage or between unmarried couples. In this context I distinguish between two categories: women considered marginal because of their immoral sexual behavior, and women considered normative with regard to their values and morals. I observe the meaning of

representations of relationships between marginal women, like servants and prostitutes, and normative men, for the gendered identity of the latter. Likewise I explored the role of representations of marginal women and fall stories – narratives that unfold the moral deterioration of a woman from a normative status to the margins of society – in constructing hegemonic women's sexuality and .. y. Although the discourse restricts women's performances through the representation of marginal women, I give attention to representations of normative women. The representations of their relationships with men, before marriage, suggest that women were allowed to experience limited, but still varied sexual relationships, without risking their social status.

**מופעים של מגדר: מיניות, נישואים ומשפחה במצרים הפוסט-קולוניאלית**

**שם המגישה: שרון מפציר**

**שם המנחה/ים : פרופ' חגי רם, ד"ר רלי שכטר**

מטרתה של עבודה זו היא לעקוב אחר המאפיינים ואופן ההבניה של זהויות מגדריות בקרב נשים וגברים בני מעמד הביניים בעידן הפוסט-קולוניאלי במצרים. זאת באמצעות הייצוג של יחסי גומלין בין נשים וגברים המתקיימים הן במרחב הפרטי של הבית והמשפחה והן במרחב הציבורי העירוני. העיסוק בשני מרחבים אלו נובע מן ההשפעה שלהם זה על זה, ולא מתוך צורך לעמוד על ההבדלים ביניהם. במהלך התקופה הנחקרת, מאמצע שנות החמישים ולאורך שנות השישים ותחילת השבעים, השתנה המרחב הציבורי באופן ניכר. גורם מרכזי לשינוי זה היה התרחבותה של מערכת החינוך, שהובילה לגידול בנוכחות ובנראות של נשים בתוך המרחב הציבורי והניעה שיח סביב סוגיה זו.

העבודה מתמקדת במעמד הביניים משום שלבני מעמד זה היה תפקיד מרכזי בתרבות הלאומית לאורך המאה העשרים, בעיקר משום שהיוו את עיקר צרכני התרבות הזאת, אך מילאו תפקיד גם כיצרניה: מעמד הביניים הוא הקהל העיקרי שיצרני התרבות מעוניינים להשפיע עליו, ושאת טעמיו והשקפותיו יש לקחת בחשבון בייצורה. לפיכך למעמד הביניים היה תפקיד מרכזי בעיצובה של התרבות ההגמונית-לאומית במצרים במהלך המאה ה-20. בנוסף, מעורבותם והשפעתם של בני מעמד הביניים על הפוליטיקה והשיח הלאומי הקנתה להם תפקיד סמלי בשיח זה: כבר מראשית המאה העשרים סמלו בני מעמד הביניים, שהתאפיינו בהשכלה מודרנית ובמודעות לאומית, את הערכים של מצרים אשר מצד אחד שומרת על מורשתה וגאוותה הלאומית, ומצד שני היא מדינה מודרנית ומתקדמת. בני מעמד הביניים, שכונו "אפנדים", המשיכו להוות סמל לאומי למצרים אף לאחר שתפסו את השלטון במהפכת הקצינים החופשיים ב-1952. מלבד מרכזיותו הפוליטית והתרבותית, מעמד הביניים מושפע יותר ממעמדות אחרים משינויים כלכליים וחברתיים, שיכולים לשנות את השקפותיו התרבותיות והפוליטיות. להשקפות אלה יש השלכות על היחסים הבין מגדריים והזהות המגדרית.

בנוסף למאפיינים המשותפים שתוארו, בתקופה שבה עוסק מחקר זה חלק מעמד הביניים במצרים אתוס משותף: אמונה בכוחה של המודרנית להוביל את החברה המצרית קדימה. כמו כן חלקו מי שזיהו עצמם עם המעמד הבינוני מטרה משותפת: רצון לשפר את מעמדם החברתי ואת רמת חייהם באמצעות רכישת השכלה. מאפיינים משותפים אלה של המעמד הבינוני המצרי מאפשרים להתייחס אליו כקטגוריה לניתוח חברתי, על אף שהיה מגוון מאוד מבחינת גובה ההכנסה ורמת החיים.

במהלך התקופה שבה עוסק מחקר זה עוצבו מחדש האמונות והמטרות של מעמד הביניים ונתמכו על-ידי השיח הציבורי. ראשית, העצמאות הפוליטית של מצרים השפיעה על האופן שבו נתפסה המודרניות: היא שחררה את המצרים, באופן חלקי, מנקודת המבט הקולוניאלית. נקודת מבט זו אילצה את המצרים לאורך המחצית הראשונה של המאה ה-20 ובמיוחד לאחר 1922 להוכיח את מסוגלותם לשלטון עצמי שבמידה רבה הייתה כרוכה בהדגשת הדמיון בין מצרים למדינות לאום מערביות, ויחד עם זאת להדגיש ייחודיותם התרבותית-לאומית. התקופה הפוסט-קולוניאלית אפשרה למצרים, ולמעמד הביניים בפרט, להתמודד עם המודרניות באופן שהתאים לנסיבות

החברתיות והכלכליות המקומיות הייחודיות להם, במקום ההתמודדות שנכפתה על ידי השלטון הקולוניאלי ובהתאם לאופן שבו נתפסו המודרניות וקשייה במערב. שנית, התייצבות משטרו של נאצר, באמצע שנות ה-50, אפשרה ליישם ולפתח את האג׳נדה החברתית והתרבותית של המשטר החדש. מדיניות המשטר כיוונה למעורבות ממשלתית גדולה יותר בהיקף ובחלוקה של המשאבים בכלל, ושל חינוך בפרט. במהלך שנות השישים המשיכה המעורבות החברתית והתרבותית של הממשלה להתפתח ולהתפשט להיבטים נוספים של חיי היומיום. כך בראשית שנות השבעים, תחת נשיאותו של סאדאת, בלטה השפעתם של השינויים חברתיים-תרבותיים שהחלו בשני העשורים הקודמים.

התיקוף (periodization) הרווח של העידן הפוסט-קולוניאלי במצריים מדגיש את ההבדלים בין שנות שלטנו של נאצר לאלו של סאדאת בשל ההבדלים במדיניות הכלכלית-חברתית ובמדיניות החוץ של שני הנשיאים (Baker 1978; Beatie 1994). על סמך הניתוח בעבודתי אטען, כי תמורות בהיבטים מסוימים של יחסי הגומלין החברתיים ושל המיניות בין גברים ונשים והזהויות המיניות שתמורות אלה חוללו אינן חופפות את התיקוף על-פי חילופי השלטון. במילים אחרות, תפיסת הגבריות והנשיות האידיאלית בראשית שנות השבעים התעצבה בעקבות תהליכים חברתיים ותרבותיים בעשורים הקודמים.

לצד מאפיינים של המשכיות בתקופות של נאצר וסאדאת ניכרו, משלהי שנות ה-60, גם סימני שינוי. התבוסה במלחמת 1967 והמשבר הכלכלי בעקבותיה הובילו להופעתם ההדרגתית של סממני כלכלת שוק–חופשי. בין סממנים אלו בלטו התגברות הצריכה לצד עלייה בשיעור האינפלציה בשיעור המובטלים. השינוי הסוציו-כלכלי הזה ערער את התפיסה של מעמד הביניים לגבי אופייה ומהותה של המודרניות ולגבי יחסים בין מגדריים וזהויות מגדריות. במחצית השנייה של שנות ה-70, תקופה הנמצאת מחוץ לדיון במחקר זה, אותגרו התפיסות של מעמד הביניים לגבי המודרניות והקידמה על-ידי אידיאולוגיות בעלות אוריינטציה אסלאמיסטית לגבי מודרניזציה וקידמה ראויות (Ibrahim, 2002; Kepel, 1984;Shechter, 2008).

עבודתי מתבססת, מבחינה תיאורטית, על אבחנתה של ג׳ודית באטלר (Judith Butler) , כי זהות מגדרית מתהווה מתוך פעולות פרפורמטיביות (Performative Acts), שאכנה להלן גם בשם ״מופעים של מגדר״. על-פי באטלר, המופעים המסמנים מגדר בכל חברה מהווים מעין תסריט (script), המתעצב על-ידי השיח ההגמוני. יחד עם זאת האופן שבו מבוצע תסריט זה משתנה בהתאם למעמד האישי והחברתי של הפרטים ובהתאם לנסיבות חברתיות ותרבותיות משתנות. לפיכך התבוננות דרכן במגדר דרך מופעיו מאפשרת להבחין בשינוי שחל בהבנייתו וביכולת של פרטים וקבוצות לחתור באמצעות מופעים מסוימים תחת התסריט שמציע השיח.

בעבודה זו בחנתי מופעים שהבנו זהות מגדרית באמצעות ייצוגם בעיתונות, בקולנוע ובספרות. בשלושת המקורות הללו באים לידי ביטוי בעיקר מופעים של יחסים בעלי אופי רומנטי או מיני, במסגרת נישואים או מחוץ לנישואים, עם המגדר המוגדר כמנוגד (נשים עם גברים). משתמע מכך כי השיח במקורות אלה מדגיש זהות מינית הטרוסקסואלית, ונענה למה שבאטלר מכנה ״המטריצה ההטרוסקסואלית״ (Heterosexual Matrix). המטריצה ההטרוסקסואלית היא הדיכוטומיה שנוצרה בשיח המודרני בין המין הנשי למין גברי ובין נשיות לגבריות בכדי לתמוך במשיכה המינית למין המנוגד. הדגש על הדיכוטומיה בין נשיות לגבריות משעתק את חלוקת

התפקידים המגדרית ואת אי השוויון המאופיין בדומיננטיות גברית.

במצרים, כמו במקומות רבים אחרים, הדיכוטומיה ההטרוסקסואלית של מין ומגדר יצרה חלוקה מגדרית של תפקידים בין גברים לנשים ודומיננטיות גברית. בחינת זהויות מגדריות כפי שהן באות לידי ביטוי בייצוג של מופעים מגדריים בעיתונות, בקולנוע ובספרות מגלה, כי למרות החלוקה המגדרית התקיים מנעד של אפשריות או גמישות בביצוע הזהות המגדרית. אחת הסיבות לכך היא ששלושת השדות של יצירת מוצרים תרבותיים שנבחנו כוללים ז׳אנרים מגוונים הנענים לסוגים שונים של מפגשים בין עמדות פוליטיות ותרבותיות של המדינה, של האליטה התרבותית אך גם של קהל צרכני גדל והולך של מוצרי תרבות ושל טובים בכלל. ריבוי אפשרויות של הזהות המגדרית נובע גם מהגיוון הכלכלי והתרבותי של מעמד הביניים.

הניתוח שלי את המופעים המגדריים כפי שהם באים לידי ביטוי במקורות מתבסס על שלוש הנחות יסוד: ראשית, הייחודיות של הסיטואציה הפוסט-קולוניאלית המצרית שבאה לידי ביטוי בפרשנות הייחודית של מגדר. ההנחה השנייה היא כי הסדר הסימבולי הלאומי ממלא תפקיד חשוב בהבניית הזהות המגדרית של נשים וגברים. ההנחה השלישית היא, כי קיים מכניזם של השפעה הדדית ותלות בין נשים וגברים, המשפיע הן על יצירת הזהות הגברית והן על יצירת הזהות הנשית. על בסיס הנחות אלה אצביע על המאפיינים הייחודיים של זהויות מגדריות שההבניה שלהם הייתה בהקשר של התרגום הבין תרבותי (cultural translation), מהתרבות המערבית למצרית, בתקופה הפוסט-קולוניאלית במצרים. כמו כן אני אתייחס לסדר הסימבולי שנוצר ונדון בטקסטים הויזואליים והמילוליים, במיוחד כאשר מתוארים יחסים בין גברים לנשים. במקום תיאור חד מימדי של המשך הדומיננטיות הגברית, אבחן כיצד גברים ונשים, ביצעו מופעים מגדריים שאתגרו את הדומיננטיות הגברית או אישרו אותה.

חלק אחד של הדיון מוקדש לעיצובו של המוסד החברתי המרכזי – המשפחה - מן המחצית השנייה של שנות החמישים ובמשך שני העשורים הבאים. במילים אחרות, כיצד נוצר הקשר שהוביל לנישואים ואילו ערכים היו מעורבים בקשר זה. הסוגיות המרכזיות שבחנתי בדיון זה הן כיצד התרחבות ההשכלה בכלל, והשכלת נשים בפרט, שינתה את השיקולים לבחירת בני זוג, והאם האוניברסיטה כמרחב פיזי ותרבותי עודדה מגעים בלתי אמצעיים בין גברים ונשים שהובילו לנישואים. במקביל בחנתי גם האם חלקה של המשפחה ביצירת קשר הנישואים נשמר או השתנה. לאחר הניתוח של ההכנות לנישואים בחנתי בהמשך המחקר את חיי הנישואים עצמם. השאלה המרכזית שעסקתי בה היא כיצד השיח שהעלה על נס את חשיבותה של המשפחה הבורגנית ואת שלמות חיי הנישואים הגדיר את הזהויות המגדריות של נשים וגברים במסגרת המשפחה. בניתוח הערכים החברתיים של המשפחה התייחסתי גם לפוליגמיה ולחוסר נאמנות מינית של גברים ושל נשים.

נושא נוסף הנוגע למופעים מגדריים וליחסים בין גברים ונשים הוא מיניות. בחרתי לבחון תחום זה של יחסים כפי שהם מתקיימים בטרם הנישואים או בין אנשים שאינם נשואים. במסגרת זו הבחנתי בין שתי קטגוריות עיקריות של נשים: נשים שוליות, כלומר נשים שהתנהגותן המוסרית מציבה אותן בשולי החברה; ונשים שמבחינה ערכית ומוסרית נחשבות לנורמטיביות. בנוגע לנשים השוליות בחנתי את הייצוג של יחסים בין זונות, משרתות ובדרניות במועדוני לילה ובין גברים נורמטיביים ואת התפקיד של ייצוגים אלה בהבניית הזהות הגברית. כמו כן בחנתי את הבניית המיניות הנשית והזהות הנשית דרך ייצוגן של נשים שעיסוקן דן אותן לשוליות בסיפורי נפילה,

כלומר בנרטיבים הפורשים סיפור הידרדרות של נשים אל מחוץ לתחומי החברה והמוסר הנורמטיביים. מסקנתי היא, כי השיח הגביל את פעולותיהן של נשים ואת המיניות שלהן, בעיקר דרך ייצוגן של נשים שוליות. יחד עם זאת, ייצוגים של נשים נורמטיביות מעידים כי לנשים אלה היה טווח מסוים של פעילות מינית אפשרית בתקופת האירוסים וגם לפניה, פעילות שלא הטילה בהן דופי מוסרי ולא שינתה את מעמדן החברתי.

מילות מפתח:
מעמד הביניים, אפנדי (אפנדייה), ג׳מאל עבד א(ל) נאצר, אנוור סאדאת, מהפכת הקציניים החופשיים, זהות מגדרית, מופעים של מגדר (Gender Performances), המטריצה ההטרוסקסואלית (Heterosexual Matrix), דומיננטיות גברית, התרגום הבין תרבותי (cultural translation), משפחה בורגנית, פוליגמיה, רווקים, נשים שוליות, זונות משרתות, בדרניות במועדוניי לילה, אירוסים.

**The Role of Kinins in Regulation of Microglial Activation and the Inflammatory Response**

Submitted by: Sarit Ben-Shmuel

Advisors: Dr. Sigal Fleisher-Berkovich, Prof. Sofia Schreiber-Avissar

Brain inflammation has a prominent role in the pathology of neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease (AD). Neuroinflammation is expressed by activated microglial cells that migrate to sites of amyloid-β (Aβ) deposition, promote Aβ clearance by phagocytosis and expression of Aβ-degrading enzymes, and release various inflammatory markers, e.g. nitric oxide (NO) and tumor necrosis factor-α (TNF-α). TNF-α and the inducible form of NO synthase enzymes (iNOS) are upregulated by activation of inflammatory transcription factors, such as nuclear factor-κB (NF-κB). The activity of NF-κB can be positively or negatively regulated by the second messenger cyclic adenosine monophosphate (cAMP). The overall effect of cAMP on inflammation is cell- and context-specific.

Bradykinin (BK) and other kinins are potent mediators of inflammation in the periphery and exert their effects via two kinin receptors: B1 and B2 receptors (B1R and B2R). BK has been suggested to be an inflammatory mediator in the brain, since the kallikrein-kinin system is rapidly activated after various brain injuries. The release of active kinins and the expression of kinin receptors are also elevated in AD brains. Therefore, BK is thought to contribute to the disease progression. However, for the past decade, data have been accumulating, reporting on novel anti-inflammatory and neuroprotective effects of kinins in the CNS. These data indicate a complex involvement of BK in the regulation of brain inflammation and microglial activation.

The aims of this study were to examine the effects of kinins on various microglial activities, i.e. chemotaxis, phagocytosis of Aβ and its degradation, and synthesis of NO and TNF-α under both resting and lipopolysaccharide (LPS)-stimulated conditions. We also examined major signaling pathways that may stand at the basis of BK effects on microglial inflammation, i.e. NF-κB and cAMP signaling pathways.

Our results show that BK promotes phagocytosis of fibrillar Aβ by microglia and induces expression of the Aβ-degrading enzyme, neprilysin (NEP); however, there were no changes in the intracellular degradation rate of Aβ. We also report that BK is a potent inducer of microglial migration. While BK promotes these aspects of microglial activation,

Aβ-induced expression of some inflammatory genes is inhibited. The more prominent inhibitory effects were detected for iNOS and TNF-α genes. We further explored the effects of BK and selective agonists for B1 and B2 receptors (Lys-des-Arg10-BK and B9972, respectively) on the production and release of NO and TNF-α from microglia. The results show that BK reduces the release of NO and TNF-α from resting cells, as well as from LPS-stimulated cells. The results were similar with both B1R- and B2R-selective agonists. All three kinin agonists also reduced LPS-induced protein expression of iNOS, as well as mRNA expression of iNOS and TNF-α. In addition, BK prevents degradation of IκB-α induced by LPS, inhibits translocation of NF-κB p65 and p50 subunits into the nucleus, and overall abrogates LPS-induced transcriptional activity of NF-κB. We also found that the PKA inhibitor, H-89, mimicked the effects of BK in reducing NO release from resting as well as LPS-stimulated microglia. By contrast, BK effects were antagonized by the cAMP elevating agents, dibutyryl-cAMP (dbcAMP, cAMP analog) and forskolin (adenylyl cyclase activator). Regarding TNF-α production, H-89 reduced its production in microglia as did BK; however, both dbcAMP and forskolin also lead to a reduction in TNF-α levels in resting cells and LPS-stimulated cells. We hypothesize that BK exerts its anti-inflammatory effects by inhibiting PKA activity, and that the reduction in TNF-α levels caused by the two cAMP-elevating agents is not mediated by PKA activity. In support to the inhibitory effect of BK on PKA activity, our results also show that BK inhibits cAMP-responsive element- binding protein (CREB) phosphorylation (and thus activation) in both resting and LPS-stimulated microglial cells. An additional effect was discovered whereby BK partially rescued microglial cells from cytotoxicity caused by LPS and dbcAMP or forskolin co-treatments. Last but not least, our results show that Gαi inhibitor Pertussis toxin (PTX) abrogated the effects of BK on both NO and TNF-α production by microglia.

These results suggest that kinins protect the brain against neuroinflammatory processes such as the release of toxic factors from microglial cells by inhibiting NF-κB and cAMP signaling pathways and may play an important role in the clearance of Aβ.

**תפקידם של קינינים בוויסות שפעול תאי מיקרוגליה והתגובה הדלקתית**

מגישה: שרית בן-שמואל

מנחות: ד"ר סיגל פליישר-ברקוביץ', פרופ' צופיה שרייבר-אבישר

לדלקת מוחית יש תפקיד חשוב בפתולוגיה של מחלות עצבים ניווניות, כמו מחלת האלצהיימר. דלקת מוחית מבוטאת בשפעול תאי מיקרוגליה, אשר נודדים לאתרים של צברי החלבון amyloid-β (Aβ), מעודדים פינוי של Aβ ע"י פגוציטוזה וביטוי אנזימים מפרקי-Aβ, ומפרישים מגוון מתווכי דלקת, כגון תחמוצת החנקן (NO) ו- tumor necrosis factor-α (TNF-α). יצירתם בעודף של TNF-α והאיזופורם המושרה של אנזימי NO synthase (iNOS) מתווכת ע"י שפעול גורמי שעתוק דלקתיים, כמו nuclear factor-κB (NF-κB). פעילותו של NF-κB יכולה להיות מווסתת באופן חיובי או שלילי ע"י השליח השניוני cyclic adenosine monophosphate (cAMP). ההשפעה הכוללת של cAMP על תהליכי דלקת תלויה בסוג התא ובהקשר הספציפי.

הפפטיד bradykinin (BK) ופפטידים אחרים ממשפחת הקינינים ידועים כמתווכי דלקת חשובים ברקמות פריפריאליות. פעילותם של קינינים מתווכת ע"י שני סוגי קולטנים: B1 ו-B2 (B1R ו- B2R, בהתאמה). BK נחשב כמתווך דלקת גם במוח, כיוון שמערכת ה- kallikrein-kinin משופעלת במהירות לאחר פגיעות במוח. כמו כן, ישנה הגברה בשחרורם של קינינים פעילים וכן בביטוי קולטני הקינינים במוחות של חולי אלצהיימר. לכן, BK נחשב כתורם לפתולוגית המחלה. למרות זאת, בעשור האחרון הצטברו נתונים שמדווחים על השפעות אנטי-דלקתיות של קינינים במערכת העצבים המרכזית, אשר תורמות להגנה על תאי עצב מפני נזקים. נתונים אלה מרמזים על מעורבות מורכבת של BK בבקרת דלקת במוח ובשפעול תאי מיקרוגליה.

מטרות המחקר הן לבחון את השפעותיהם של BK ואגוניסטים קיניניים אחרים על פעילות שונות של תאי מיקרוגליה כדלקמן: כימוטקסיס, פגוציטוזה של Aβ ופירוקו האנזימתי, ויצירתם של NO ו- TNF-α בתאים נחים ובתאים אשר שופעלו בעזרת lipopolysaccharide (LPS). כמו כן, חקרנו את מסלולי האיתות שעלולים להיות בבסיס השפעותיו של BK על שפעול תאי מיקרוגליה ותהליכי דלקת, כגון מסלולי האיתות של NF-κB ו- cAMP.

התוצאות מראות כי BK מגביר פגוציטוזה של Aβ מגורגר ע"י מיקרוגליה. כמו כן, BK מגביר ביטוי של האנזים המפרק Aβ, neprilysin (NEP), אך למרות זאת לא התקבלו שינויים בפירוק התוך-תאי של Aβ. כמו כן, אנו מדווחים ש-BK יכול להשרות נדידה של תאי מיקרוגליה. עם זאת, בעוד ש-BK מעודד היבטים אלה של שפעול תאי מיקרוגליה, הוא מעכב ביטוי של גנים דלקתיים שהושרו ע"י Aβ. ההשפעות המעכבות הבולטות יותר נמצאו עבור iNOS ו- TNF-α. לאחר מכן, המשכנו לחקור את השפעותיהם של BK ואגוניסטים סלקטיביים עבור B1R ו-B2R (Lys-des-Arg10-BK ו- B9972, בהתאמה) על ייצור ושחרור של NO ו- TNF-α מתאי מיקרוגליה. התוצאות מראות כי BK מוריד את רמת שחרורם של NO ו- TNF-α הן מתאים נחים והן מתאים שעוררו באמצעות lipopolysaccharide (LPS). תוצאות דומות התקבלו גם עבור האגוניסטים הסלקטיביים

עבור B1R ו- B2R. כל שלושת האגוניסטים הקינינים הורידו גם את ביטוי החלבון iNOS שהושרה ע"י LPS וכן את ביטוי mRNA של הגנים iNOS ו- TNF-α. כשחקרנו מנגונים אפשריים המתווכים את ההשפעות האנטי-דלקתיות של BK, גילינו כי BK מונע פירוק של החלבון IκB-α המושרה ע"י LPS, מעכב מעבר של יחידות p65 ו- p50 של פקטור השעתוק NF-κB לגרעין התא וכן מבטל את פעילות השעתוק הכוללת של NF-κB שהושרתה ע"י LPS בתאים. כמו כן, גילינו שמעכב PKA, H-89, יכול לחקות את BK בהורדת שחרור NO מתאי מיקרוגליה נחים או תאים שעוררו ע"י LPS. בניגוד לכך, גורמים המביאים להעלאת רמות cAMP בתא, dibutyryl-cAMP (dbcAMP, אנלוג ל-cAMP) ו- forskolin (משפעל adenylyl cyclase), מתנגדים להשפעתו של BK על שחרור NO. עבור TNF-α, H-89 הקטין את ייצורו בתאי מיקרוגליה, בדומה ל- BK, אך dbcAMP ו- forskolin הובילו גם הם לירידה ברמות TNF-α בתאים נחים או תאים שעוררו ע"י LPS. אנחנו מניחים ש-BK פועל בתאי מיקרוגליה דרך עיכוב פעילות PKA ושהירידה בייצור TNF-α הנגרמת בעקבות טיפול בגורמים המעלים רמות cAMP בתא אינה מתווכת ע"י PKA. התוצאות המראות כי BK מעכב את זרחונו של cAMP-responsive element-binding protein (CREB) בתאים נחים ושעוררו ע"י LPS תומכות בהיפותזה שלנו. במהלך אנליזת התוצאות, גילינו תופעה נוספת כאשר BK הציל תאי מיקרוגליה, לפחות חלקית, ממוות שנובע מטיפול משולב של LPS עם dbcAMP או עם forskolin. כמו כן, התוצאות שלנו מראות כי מעכב Gαi, Pertussis toxin (PTX), ביטל את ההשפעות של BK הן על רמות NO והן על רמות TNF-α המיוצרות בתאי מיקרוגליה.

תוצאות אלה מרמזות שקינינים יכולים להגן על רקמת המוח מפני נזקי דלקת מוחית, כגון הפרשת חומרים רעילים לרקמה מתאי מיקרוגליה ע"י עיכוב מסלולי האיתות של NF-κB ו- cAMP. כמו כן, קינינים יכולים לשחק תפקיד חשוב בפינוי Aβ מרקמת המוח.

## אבסטרקט

הדרך שבה אנו מפרשים זהויות קולקטיביות יכולה לשמש כמפת-דרכים להבנתם ופתרונם של סכסוכים באמצעות התערבות חיצונית. אבל כיצד מתערבים (מגשרים) חיצוניים משפיעים על זהות הקבוצה הנדונה? מחקר זה טוען כי זהויות קבוצתיות הם ברות שינוי, ובוחן את התפקיד שהתערבות חיצונית ממלאה בהקשחה מחד, וטרנספורמציה מאידך, של אותן זהויות. התערבות חיצונית בסכסוך יכולה להקשיח את הסכסוך, ולבנות חומה בין הנצם. לחלופין, הקהילה הבינ"ל יכולה ליצור טרנספורמציה של הסכסוך, להגמיש את עמדות הצדדים, ולבנות גשרים ביניהם. שלושה מקרי מבחן יוצגו בכדי לבחון את הטענה: בוסניה-הרצגובינה, צפון אירלנד, וישראל/פלסטין. התיזה בוחנת את הגישות השונות שבהן מגשרים נוקטים ביחס לזהויות קבוצתיות בשלושת מקרי המבחן, ואת ההשפעה השונה של היישום של אותן גישות על הקונפליקט עצמו.

התיזה בודקת שני פרמטרים עיקריים בהתערבות בינ"ל: תהליך לעומת אסטרטגיה. תהליך חיצוני בוחן כיצד שחקנים מתערבים בקונפליקט מסוים. התערבות יכולה להיות חד צדדית (לטובת קבוצה אחת) או לחלופין כזו שדוגלת בגישה נייטרלית. בנוסף, התערבות בינ"ל יכולה להיות מאוחדת או מפוצלת. במלים אחרות, מתערבים יכולים לתמוך ביחד בצד אחד, או לתמוך בצדדים הנצים באופן מפוצל. המידה שבה התערבות חיצונית היא מאוחדת, מפוצלת, נייטרלית, או פרטיזנית (כלומר תומכת בצד אחד), הן למעשה ארבעת המשתנים המשמעותיים ביותר הקובעים את מידת ההשפעה של התערבות חיצונית על פתרונו של סכסוך. סוג ההתערבות עשוי להשפיע על המובהקות והקשיחות של זהות הקבוצה. לדוגמא, התערבות חד צדדית (פרטיזנית) כנגד קבוצה מסוימת עשויה לחזק ולהקשיח את זהותה של אותה קבוצה מכיוון שחבריה עשויים להרגיש כנתונים תחת מתקפה.

התיזה מבחינה בין התערבות נייטרלית לעומת כזו שהיא חד צדדית, ומבחינה בין עקרונות, נהלים (פרקטיקות), ותפישות (פרספציות). צד מתערב עשוי להפגין עקרונות והצהרות ניטרליות, אבל בפועל (בפרקטיקה) לנהוג באופן חד צדדי (כלומר לתמוך באופן חד צדדי בצד אחד). מאידך, צד מתערב יכול, בעקרון, להפגין תמיכה חד צדדית באחד הנצים, אבל למעשה לנהוג באופן נייטרלי. השאלה האם התערבות חיצונית נתפסת כנייטרלית או פרטיזנית (חד צדדית) תלוי בפרשנות של המגשר בכל מקרה נתון. בעזרת בחינה של סוג ההתערבות הבינ"ל בכל סכסוך משלושת מקרי המבחן, התיזה מדגישה את האימפקט של תהליך ההתערבות על הזהויות הקולקטיביות של הנצים, וממילא על הסכסוך.

סוג האסטרטגיה של גישור הוא המשתנה המרכזי השני בניתוח של גישות התערבות והשפעתן על הצדדים לסכסוך. האסטרטגיות השונות כוללות למשל חלוקת הטריטוריה, פתרון הסכסוך בתוך אותה מסגרת מדינתית (accommodation), או אינטגרציה (בין אם במדיניות רב תרבותית מחד או הטמעה מאידך). המחקר בוחן את סוג האסטרטגיה שנבחרה על יד הגורמים המתערבים, ואת השפעתה על הזהויות הקולקטיביות ועל הסכסוך. גישה אינטגרטיבית (כזו שתומכת בפתרון תוך כדי אינטגרציה) נוטה לתמוך במדינה (כנגד קבוצת המיעוט); אקומדציה (accommodation) נוטה לפשר בין האינטרסים של המדינה לאלו של הקבוצה; ואילו חלוקה מבטאת העדפה של האינטרסים של הקבוצה על פני אלה של מדינת הלאום. למרות שבדרך כלל, נורמות בינ"ל נוטות לתמוך באינטגרציה, מגשרים בסכסוכים לאומיים נוטים לתמוך באקומודציה או בחלוקה. לתמיכה ויישום של מודל מוסדי מסוים עשויות, כמובן, להיות השלכות על דינאמיקה של זהות קבוצתית, וממילא על הסכסוך עצמו. בחירה באסטרטגיה מכילה (אינטגרציה) לעומת אסטרטגיה מדירה (חלוקה) תשפיע כמובן על זהות הקבוצה בדרך כזו או אחרת.

מגשרים חיצוניים עשויים להשתמש באסטרטגיה שבאופן מודע או שלא במודע מבקשת להשפיע על זהויות קולקטיביות ולשנותן. אבל בין אם הם מתכוונים ובין אם לאו, להתערבות יש השפעה מכרעת של זהויות קבוצתיות. שלושת מקרי המבחן מיועדים לשפוך אור על הדרך שבה פרשנות שונה של זהויות קבוצתיות מובילה לתהליכים ואסטרטגיות מגוונות בכל הנוגע לגישור, וההשפעה של אלה על הזהויות הקבוצתיות וממילא על הסכסוך כולו. בבוסניה והרצגובינה הקהילה הבינ"ל סיימה את המלחמה בעזרת תהליך קונסטרוקטיבי, אבל עם אסטרטגיה שאינה כזו. אלו הובילו להקשחתן של הזהויות הקולקטיביות השונות ולהקפאת הסכסוך כפי שהוא. בצפון אירלנד, התהליך והאסטרטגיה החיצונית היו קונסטרוקטיבים, ואלו הובילו לטרנספורמציה של הזהויות הקבוצתיות.

התערבות חיצונית בסכסוך הישראלי – פלסטינאי עד היום היא דוגמא לתהליך לא-קונסטרוקטיבי ולאסטרטגיות שמקשיחות את עמדות וזהויות הצדדים.

# PhD Abstract

"Identity and Conflict Transformation: International Community's Efforts to Engage Identity Issues in BiH, Israel/Palestine, and Northern Ireland"

**By Timea Spitka**

The way we interpret group identities forms the road map for our understanding of conflicts and frequently guides international intervention to resolve them. But how do external interveners approach or engage group identities? Arguing that group identity is malleable, my PhD thesis examined the role of the international community in the reification or the transformation of group identities. When intervening in a violent internal conflict, intervening power may harden divisions, constructing walls between groups. Alternatively, while intervening in a conflict, international community may foster transformation, or softening the barriers and building bridges between groups. Three case studies had been selected to qualitatively examine international intervention and its impact on group identities: Bosnia and Herzegovina (BiH), Northern Ireland and Israel/Palestine. My research examined the manner in which external interveners approached group identities in the three conflicts and the differential impact that each approach had on the conflict.

The dissertation examined two key variables of international intervention: the process and the strategies. External process analyzes how interveners intercede in a particular conflict. The intervention can take place on behalf of a particular group or utilize a neutral approach. Furthermore, the international intervention process can be united or divided. In other words, the external parties can intervene jointly, supporting the same side, or in a divided manner supporting opposite sides in the conflict. The degree to which external intervention process is united, divided, neutral, or partisan were argued to be four of the most significant variables that determine the external impact on the groups in a conflict. The type of international process impacts on the dynamics between the groups. For example, divided international intervention is far more likely to widen divisions between groups than united intervention.

Impact of neutral versus partisan intervention is less definite since it's largely determined by the nature of the established relationship between the warring groups. A neutral intervention, where parties are relatively equally powerful and cooperative may have a transformative impact. A neutral intervention against an uncooperative and aggressive group, however, may have little impact. A united partisan intervention may be necessary to have an impact on an uncooperative and aggressive group. The type of intervention process, however, may also stimulate a shift in the salience of group identities. For example, a partisan intervention against a particular group may increase the salience of the said group's identity, as

the group may feel under threat.

External strategies were the second vital element analyzing the type of approaches proposed by the interveners and its impact on groups in conflict. Strategies include the proposed degree of partitioning, accommodation or integration found within the terms of a peace agreement or a power sharing arrangements as recommended or imposed by the intervening actors. Integration policies tend to favor the state; accommodation balances between rights of group and state; and partitioning along group lines, in most cases, prioritizes the interests of the group over those of the state. Although international norms favor integration, interventionists in violent intergroup conflicts tend to favor accommodation or partitioning solutions. Integration, accommodation, or partitioning each offers solutions to conflicting group identities that may either harden differences or soften divisions between groups. Accommodation arrangements can differ with regards to being inclusive or exclusive of other groups and supportive or unsupportive of individuals belonging to complex or mixed group identities. A key difference lies between institutions that are flexible and accommodate identity change and those which cement divisions between groups, deepening conflicting divisions. The essential question is whether the proposed strategy hardened or softened differences between identity groups, contributing to transforming the conflict.

International interventionists may or may not be deliberately using a particular process or strategy to impact on group identities. However, intended or not, external process and strategies have an impact. The three case studies selected in my dissertation shed light on how different external interpretations of group identities resulted in diverse intervention process and strategies and their impact on the identity of the conflicting parties and the conflict. The thesis argued that in Bosnia and Herzegovina, the international community ended the war with a constructive process, however, divisive strategies promoted reification or the hardening of group identities. In the Northern Ireland case, the constructive external process and strategies opened the door to transformation of group identities. Regardless of intention, external intervention in the Israel/Palestine case continues with a destructive external process and strategies, furthering reification of group identities.

**Abstract**

**Subject: The Impact of Stress on Pregnancy Outcome- The Case of Women Exposed to Rocket Fire in Sderot During Pregnancy**
**Submitted by: Tamar Wainstock**
**This work was carried out under the supervision of: Prof. Ilana Shoham- Vardi and Prof. Eyal Anteby**

**Background** Prenatal maternal exposures, such as nutrition, lifestyle habits, psychological status and stress have been associated with fetal development, pregnancy and birth outcomes. Preterm birth (gestation week<37 at delivery, PTB) and low birthweight (birthweight< 2,500 grams, LBW) have both been associated with prenatal maternal stress. As known risk factors for infant mortality and morbidity in the short- and long-term, they pose major burden and concern to public health. Other adverse pregnancy outcomes associated with prenatal stress include spontaneous abortions (SA), the most common adverse pregnancy outcome. Various measures, types, and timing of stress exposure have been reported in the literature, and research findings are inconsistent regarding the association between stress exposure and pregnancy outcomes.
The Israeli southern town of Sderot (population of ~20,000) has been a constant target of rocket-firing from the Gaza Strip (distance 4 km) since 2001. These rocket attacks are preceded by warning alarms, informing residents to seek shelter. The alarms are loud, sudden and stress-inducing, as they are sounded only a few seconds before the rocket hits the town. This study evaluated the association between exposure to life-threatening rocket attacks and alarm warnings and the risk for adverse pregnancy outcomes, such as SA, PTB and the delivery of LBW infants.

**Methods** The aim of the pilot study was to verify the address of the women, information which will serve as a proxy of exposure in the following studies. The objective in the two following studies was to evaluate the association between exposure to alarms before and during pregnancy and adverse pregnancy outcomes. The Exposed Group comprised women from Sderot, and the Unexposed Group, women from Kiryat Gat, a city of the same socioeconomic ranking as Sderot and located at the same distance

from Barzilai Medical Center, the main tertiary medical center serving Sderot residents. Hospital records of Sderot and Kiryat Gat parturients were abstracted, and information regarding pregnancy, birth and newborn outcomes was collected. The dates alarms were sounded in Sderot were retrieved from records of local authorities, and the intensity of exposure was calculated for preconception and pregnancy periods for each woman. Comparison of background and medical characteristics and main outcome measures between the two groups was performed on a univariate and multivariate levels.

**Results** Conduct of a pilot study ( n=125 women) confirmed residency of the parturients, as reported in hospital records. Women residing in Sderot were more likely to deliver LBW infants than were women in Kiryat Gat (adj. OR=1.97; 95%CI 1.05-3.7). Subjective stress level was not associated with LBW risk. No significant differences were found between the parturients from Sderot and from Kiryat Gat in background characteristics. In the two subsequent studies objective stress (the number and frequency of alarms) was used as a marker of stress exposure.

The second study ( n=3488 pregnancies) showed an increased risk for SA in the Exposed vs. Unexposed Group (adj. OR=1.59; 95%CI 1.13-2.03). Further analysis indicated that the highest and lowest levels of stress exposure were associated with elevated risk, and that an intermediate level of exposure was associated with the lowest SA risk. Preconception exposure was also associated with increased SA risk.

The third study ( n=4830 pregnancies) demonstrated a higher risk for PTB and LBW among women living in the "exposed" town compared to the "unexposed" town (adj. OR=1.3; 95%CI 1.05-1.63, 1.29; 95%CI 1.02-1.64, for PTB and LBW, respectively).

**Conclusions** Objective measures of stress may identify women at risk for adverse pregnancy and birth outcomes, regardless of their reported perception of stress. Maternal exposure to rocket attacks was associated with increased risks for LBW, PTB and SA. Exposure to stress, not only during pregnancy, but also in the preconception period was shown to increase the risk for SA. This study highlights the need to assess the level of stress in women at very early stages of pregnancy, as well as in couples trying to conceive, and provide them with counseling and effective stress-reducing interventions. Future studies should clarify the impact of the timing of stress inducing exposures on adverse pregnancy outcomes, and the effectiveness of interventions.

**תקציר**

**נושא העבודה: השפעת דחק על תוצאים מילדותיים: המקרה של נשים הרות בשדרות בתקופת ירי הקסאמים**

**מוגש על ידי: תמר וינשטוק**

**העבודה נעשתה בהנחייתם של: פרופ׳ אילנה שהם- ורדי ופרופ׳ אייל ענתבי**

**רקע** במהלך הריון חשיפות שונות של האם כגון תזונה, הרגלי חיים, מצב נפשי ודחק , יכולים להיות בעלי השפעה על מהלך ההיריון, העובר ועל התפתחותו לאחר הלידה. תוצאים מילדותיים שליליים כגון לידה מוקדמת (לפני 37 שבועות של ההיריון) ומשקל לידה נמוך (מתחת ל- 2,500 גרם), נמצאו קשורים לדחק אימהי במהלך ההיריון, ומהווים גורמי סיכון לתחלואה ותמותת תינוקות בטווח הקצר והארוך. תופעות אלו מהוות נטל משמעותי ודאגה מבחינת בריאות הציבור. הפלות עצמוניות, תוצא ההיריון השלילי השכיח ביותר, נמצאו קשורות גם הן לדחק אימהי בהריון.

בספרות רמת הדחק נמדדת בשתי רמות: סובייקטיבית, באמצעות ראיונות או שאלונים מובנים, או אובייקטיבית, למשל על פי כתובת המגורים וסמיכות למוקד של אסון טבע או פיגוע טרור.

במספר מחקרים נמצא כי עיתוי החשיפה לדחק במהלך ההיריון בעל חשיבות, שכן תקופות מסויימות ולא אחרות במהלך ההיריון רגישות יותר ויכולות להיות משמעותיות מבחינת השפעה על תוצאים שליליים. אולם הממצאים בספרות אינם עקביים לגבי חלון זמן זה.

נשים הרות בישובי עוטף עזה חיות בתנאי מתח כרוני יומיומי, לעיתים בכל שלבי ההיריון. לאור המתח הממושך, גודל האוכלוסייה החשופה למתח זה, וההשפעות השליליות שיש למתח על מהלך ההיריון ותוצאותיו, יש חשיבות רבה לאמוד את ההשלכות של הדחק על נשים הרות החיות באזורי טווח נפילות הקסאמים ותוצאי ההריונות שלהן. מחקר זה בחן את הקשר בין חשיפה לדחק כתוצאה משמיעת אזעקות במהלך ההיריון, על התוצאים המילדותיים השליליים הבאים: לידות מוקדמות, משקלי לידה נמוכים והפלות עצמוניות.

**שיטות** נערכו מספר מחקרי עקבה היסטוריים שבחנו את הקשר בין חשיפה לאזעקות של ירי קסאמים במהלך ההיריון לתוצאים מילדותיים שליליים. מטרות המחקר החלוץ היו תיקוף המידע לגבי מקום המגורים, על מנת שהאחרון יוכל לשמש כ״proxy״ לעצם החשיפה ועוצמתה. בשני מחקרי ההמשך המטרות היו בחינת הקשר האפשרי בין חשיפה לאזעקות לפני ובמהלך ההיריון לתוצאי הריון לא רצויים. במחקרים אלו תושבות שדרות היוו את קבוצת החשופות, ובאמצעות רשומות רפואיות במרכז הרפואי ברזילי, נערכה השוואה בין תוצאי ההיריון של נשים מקבוצה זו לתוצאי ההיריון של תושבות קרית גת, שלא היו חשופות בתקופת המחקר. תושבות קרית גת נבחרו כקבוצת ביקורת, מאחר והדירוג הסוציו-דמוגרפי של שתי הערים והמרחק בין שתיהן למרכז הרפואי ברזילי דומים. תיקים רפואיים של נשים הרות ויולדות משתי הקבוצות סוכמו, ונאסף מידע על מהלך ההיריון, הלידה והיילוד. התקבלו נתונים על תאריכים וכמות אזעקות שנשמעו בשדרות מלשכת קציו הביטחון של עיריית שדרות. עבור כל תושבת שדרות חושבה כמות האזעקות בחצי השנה שקדמה להיריון, במהלך ההיריון ובכל שבוע וטרימסטר בנפרד.

באמצעות מודלים לוגיסטיים רבי משתנים מסוג GEE (generalized estimation equations) חושב הסיכון ללידות מוקדמות, משקלי לידה נמוכים והפלות עצמוניות, תוך תיקנון למאפייני רקע שהיו חשודים כמערפלים ברמה החד משתנית והיו בעלי מובהקות סטטיסטית של< 0.1 .

**ממצאים** במחקר החלוץ, בו נכללו 125 נשים, אושרה כתובת המגורים של הנשים, כפי שמופיעה בקובץ הלידות שהתקבל מהמרכז הרפואי. נמצא שתושבות שדרות היו בסיכון גבוה יותר ללידת תינוקות במשקל לידה נמוך לעומת תושבות קרית גת. ההבדל בין הקבוצות נשאר מובהק גם לאחר תיקנון ללידה ראשונה, המהווה גורם סיכון למשקלי לידה נמוכים.

נמצא שרמת דחק סובייקטיבית, כפי שהוערכה באמצעות שאלון דחק, לא היתה קשורה לסיכון ללדת במשקל לידה נמוך, אלא רק עצמת החשיפה שהעלתה את הסיכון פי 1.97 לעומת תושבות קרית גת.

בנוסף נמצא שנשים משתי הקבוצות היו דומות במאפייני רקע כגון הרגלי עישון ו- BMI.

במחקרים הבאים יושמו ממצאי המחקר החלוץ וכמות ועצמת האזעקות היוותה מדד לדחק. במחקר השני, בו נכללו 3488 הריונות, נמצאה עליה של פי 1.59 (95%CI 1.13-2.03) בסיכון להפלות עצמוניות בקרב נשים משדרות לעומת נשים מקרית גת. נמצא שהסיכון הגבוה ביותר להפלה עצמונית היה ברמות הנמוכות ביותר או הגבוהות ביותר של חשיפה, וברמה הבינונית של חשיפה הסיכון היה נמוך. קשר דומה נמצא גם בין חשיפה שקדמה להריון וסיכון להפלה עצמונית.

במחקר השלישי, בו נכללו 4830 הריונות, נמצאה עליה של פי 1.3 (95%CI 1.05-1.63) בסיכון ללידות מוקדמות ופי 1.29 (95%CI 1.02-1.64) למשקלי לידה נמוכים בקרב תושבות שדרות לעומת תושבות קרית גת. קשר זה לא היה לינארי (כלומר עליה בעצמת החשיפה לא היתה קשורה לעליה בסיכון), כמוכן לא נמצא קשר בין חשיפה בשלב כלשהו של ההיריון לעומת אחר, לסיכון ללידות מוקדמות או למשקלי לידה נמוכים.

**מסקנות** ממצאי המחקרים המתוארים, המבוססי אוכלוסיה, מראים הבדלים בסיכון ללידות מוקדמות, משקלי לידה נמוכים והפלות ספונטניות בין שתי קבוצות של נשים, הזהות במאפייני רקע אך שונות בחשיפה לאזעקות במהלך ולפני ההיריון. לא נמצא קשר לינארי בין עצמת חשיפה באופן כללי או בטרימסטר מסויים לסיכון ללידות מוקדמות או למשקלי לידה נמוכים. חשיפה לדחק, גם לפני ההיריון, מעלה סיכון להפלות עצמוניות. כתובת המגורים היוותה proxy לחשיפה בעבודה זו, מדד שאינו סובייקטיבי, ובכל זאת ממצאי המחקרים מצביעים על אפשרות להשתמש בחשיפה אובייקטיבית לדחק כאל סמן של דחק במחקרים עתידיים. לא ניתן לשלול את האפשרות שהנשים חוו תסמונת post traumatic stress disorder, אשר נמצא שגם היא קשורה לתוצאי הריון שליליים.

בהתחשב בחשיבות העליונה של תוצאים מילדותיים לאשה ולמשפחתה מצד אחד, ומצד שני ההשפעות השליליות ארוכות הטווח של תוצאי הריון שליליים על בריאות הילוד בהמשך חייו, כגון סיכון מוגבר למחלות כרוניות, יש מקום להמשיך לחקור את הקשר בין תוצאי ההיריון וחשיפה לדחק. בנוסף, יש מקום להעריך יעילות תכניות התערבות להפחתת דחק בקרב נשים חשופות לאזעקות, בתקופת ההיריון ואף לזוגות המתכננים להרות, חלון זמן שנמצא אף הוא רלוונטי בסיכון לתוצאים שליליים.