

**המחלקה להנדסת ביוטכנולוגיה, אורט בראודה**  
**כנס הרצאות מתמחים (22 באוקטובר, 2019)**  
**חוברת תקצירים**  
**חלוקה לפי מושבים**

**מושב פתיחה**

**השפעת השריית דלקת חיידקית בהריון (GD=17.5) וטיפול ע"י מגנזיום סולפט על ביטוי מסלול NRG1-ErbB4 והתנהגויות הצאצאים בגיל ההתבגרות והבגרות**

**בעכברים**

**סאלי ראשד**

**מנחה: ד"ר אלון שמיר, המעבדה לפסיכוביולוגיה, המרכז לבריאות הנפש מזור, עכו**  
**מלווה: ד"ר עידית גולני, המכללה האקדמית להנדסה אורט בראודה, כרמיאל**

האטיולוגיה של התפתחות מחלות פסיכיאטריות, תלויה בין השאר בסביבה הטרומ לידתית של העובר. חשיפת אישה בהריון לדלקת, בתקופות קריטיות להתפתחות העובר, עלולה לגרום לשינויים במבנה ופעילות מוח העובר, ולהופעת מחלות נוירו-התפתחותיות אצל הצאצא הבוגר. היום, נשים בהריון בסיכון ללידה מוקדמת, מטופלות במגנזיום סולפט לשם הגנה על המוח (neuroprotection) היות ונמצא כי הוא מקטין את החומרה והסיכון לשיתוק מוחין בילוד. המנגנון בו מגנזיום סולפט גורם להגנה המוחית והשפעותיו על הקוגניציה של הצאצא המתבגר והבוגר עדיין לא ברורים. בפרויקט הנוכחי נבדקה השפעת השריית דלקת חיידקית באם (MIA) בתחילת הטרימסטר השלישי להריון, ובחינת השפעת הטיפול במגנזיום סולפט על ביטוי מסלול ה- NRG1-ErbB4 ביום הראשון לאחר הלידה, והתנהגויות הצאצאים בגיל ההתבגרות והבגרות בעכברים. זאת באמצעות מבחני התנהגות, למידה, זיכרון וחברתיות שנערכו על הצאצאים ובדיקות מולקולריות של מוחות הצאצאים לבחינת ביטוי גנים הקשורים למסלול NRG1-ErbB4.

במבחי התנהגות בהתבגרות נצפתה פעילות מוטורית נמוכה בקבוצת הטיפול במגנזיום סולפט בזכרים ובנקבות, ללא הבדלים בהתנהגות חברתית, למידה או זיכרון. בבגרות נראתה ירידה בפעילות מוטורית ופגיעה בזיכרון למידה בקבוצת טיפול LPS+Mg בעיקר בנקבות. לא נמצא הבדל מובהק בביטוי מדדי דלקת ומרכיבי המסלול ברמת הגנים ביום הראשון ללידה. יש להמשיך ולבחון את השפעת המגנזיום על ההתפתחות המוחית ועל הקוגניציה אצל הצאצאים המתבגרים והבוגרים כדי לברר האם הוא אכן נותן הגנה מוחית.

**מילות מפתח:** השריית דלקת באם (MIA), מגנזיום סולפט (MgSO<sub>4</sub>), מחלות פסיכיאטריות, התנהגות.

## שיפור ייצור של ביטאלאינים בשמרי האפייה באמצעות הנדסה גנטית ואופטימיזציה של תנאי הגידול

עאדל זועבי

מנחה: ד"ר חלים ג'ובראן, חברת פיטולון בע"מ, יקנעם עילית

מלווה: ד"ר ערן בוסיס, המכללה האקדמית להנדסה אורט בראודה, כרמיאל

העליה במודעות של הצרכנים לגבי החסרונות הבריאותיים מאחורי השימוש בתוספי מזון סינתטיים הגדילה משמעותית את הביקוש לצבעי מאכל טבעיים. תעשיית המזון כיום מחפשת תחליפים מן הטבע שיתחרו בצבעים הסינתטיים הן מבחינת עלות הייצור והן מבחינת איכות המוצר. ביטאלאינים הם פיגמנטים הנפוצים בצמחים שונים כגון סלק אדום וסברס, המקנים לצמחים מגוון צבעים בספקטרום שבין הצהוב לסגול. ביטאלאינים מוצעים היום לשוק צבעי המאכל כתמצית של סלק (הצבען E162) אשר מהווה צבע אחד בלבד וייצורו נשען על חקלאות, ולכן הפוטנציאל הטמון בביטאלאינים בתור צבעי מאכל אינו ממומש. פיטולון משתמשת בטכנולוגיה שבבסיסה ביטאלאינים טהורים במגוון צבעים שונים המיוצרים באמצעות הנדסת גנטית של שמרים וללא תלות בייצור חקלאי. בפרויקט הנוכחי בוצע תהליך שכולל החדרה אל תוך שמרי האפייה של גנים צמחיים ושמריים המהווים חלק ממסלול הביוסינתזה של הביטאלאינים בצמחים ואז הגברת של ביטויים באמצעות מוטגנזה נקודתית. לאחר מכן בוצע גידול מנתי (Small Scale) ואופטימיזציה לתנאי הגידול כמו-pH והרכב המצע, ולבסוף גידול מנתי בפרמנטור (Large Scale) של השמרים שמייצרים ביטאלאינים. התוצאות הראו שהייתה השפעה חיובית של החדרת הגנים המוטנטיים במסלול הביטאלאינים על יצירת ביטאלאינים, נקבע ה-pH האופטימלי של המצע לגידול השמרים, ונקבע הרכב מצע הגידול האופטימלי ליצירת ביטאלאינים בשמרים על ידי בדיקת ההשפעה של ריכוזים שונים של חומצות אמיניות ומרכיבים שונים של המצע.

מילות מפתח: ביטאלאינים, E162, Small Scale, Large Scale.

### הפקת חלבון מתוק משמרים מזן פיכיה פסטוריס

מיכל רז קרני

מנחים: ד"ר דלית הכט וד"ר אילן סמיש, "אמאי חלבונים", פרופ' א.ד. ברגמן 2 רחובות,

7670504

מלווה: ד"ר ניקולס האריס, המכללה האקדמית להנדסה אורט בראודה, כרמיאל

סוכר מוגדר על ידי ארגון הבריאות העולמי כמרכיב מזון עיקרי המסכן את בריאות האוכלוסייה. בנוסף, עדויות מדעיות מראות שממתקים מלאכותיים דלי קלוריות עלולים אף הם להזיק לבריאות. פתרון פוטנציאלי לבעיה זו הוא השימוש בחלבונים מתוקים. אמאי משתמשת בתכנון חלבונים חישוביים וביטוי ביוטכנולוגי של חלבונים מתוקים במיקרואורגניזמים כדי להתאים את הממתקים הבריאים לשוק המזון ההמוני על ידי אופטימיזציה של עלות, יציבות ופרופיל הטעם. אתגר חשוב להשגת המטרה הוא ביטוי בקנה מידה תעשייתי המניב תפוקת חלבון גבוהה באורגניזמים מארחים העומדים בסטנדרטים של תעשיית המזון ומקובלים על ידי הצרכנים. בפרויקט זה הוכח ביטוי של חלבון מתוק המבוסס על מונאלין בשמרי פיכיה פסטוריס. לצורך כך, הוכנס רצף ה-DNA של החלבון לוקטורי ביטוי שונים עם שישה סיגנלי הפרשה שונים. הווקטורים הוחדרו בטרנספורמציה לשלושה זני שמר שונים והביטוי הוערך על ידי ELISA ואושר באמצעות electroporesis SDS-gel. במהלך העבודה זיהינו מספר שיבוטים עם שילוב ספציפי של סיגנל הפרשה וזן המניבים את הביטוי הגבוה ביותר. שני שיבוטים נבחרים הוערכו על ידי פרמנטציה והציגו תפוקה משמעותית.

מתוצאות המחקר ניתן לראות שקיים צורך בפיתוח נוסף להגברת הביטוי, ברמת השיבוט והתהליך על מנת לעמוד במטרה לייצור בקנה מידה גדול בעתיד.

מילות מפתח: monellin, סיגנלי הפרשה, שמר פיכיה פסטוריס

## מושב בוקר I

### **בניית מערכת בקרת אובדן תמצית לתת וחקירת נקודות ייצור פחת בתהליך ייצור**

#### **הבירה**

#### **שחר מורדכוביץ**

**מנחה: מרינה זלצר, טמפו תעשיות בירה בע"מ**

**מלווה: ד"ר גלעד אלפסי, המכללה האקדמית להנדסה אורט בראודה, כרמיאל**

איכות הסביבה וכדאיות כלכלית הם נושאים בעלי חשיבות עליונה בייצור התעשייתי. בכדי להתייעל בנושאים אלה יש צורך מתמיד במזעור האובדנים בתהליך הייצור.

מטרת הפרויקט הייתה לבנות מערכת בקרת אובדן תמצית לתת (Extract loss) בתהליך ייצור הבירה. מטרה זו יושמה ע"י חקר נקודות ייצור פחת במטרה להביא לצמצום אובדני התמצית. בפרויקט נבחן תהליך ייצור הבירה כולו, משלב קבלת חומרי הגלם ועד לאחסון המוצר, ובכך נעשתה חלוקה לגזרות בהם ניתן לחשב מאזן מסה תוך שימוש בנתונים נגישים.

מתוצאות הפרויקט ניתן היה לחשב את אחוז התמצית האובדת בשלושת אזורי הייצור הראשונים: אזור קבלת הלתת, המבשלה והמרתף עד שלב סינון הבירה.

כחלק מתהליך מציאת אחוז התמצית האובדת, הועלתה ההשערה כי תנאי האחסון השונים בין הספק למפעל משפיעים על אחוזי הלחות בלתת וכי נתוני האנליזה עליהם מתבסס החישוב משקפים את הדוגמאות בכניסת חומרי הגלם למפעל, ואינם משקפים את הלחות האמיתית לפני המיצוי. הבדיקות שנערכו בעבודה זו אוששו את ההשערות. נמצאה עלייה באחוזי הלחות הלתת בתנאי האחסון השונים במפעל ביחס לספק, יחד עם זאת נמצא כי אחוז השינוי אינו משמעותי כפי שסברנו. בנוסף, בוצעה השוואה בין תוצאות אנליזה של ספק הלתת לתוצאות במעבדת טמפו, ונמצא כי ניתן להסתמך על אנליזת הספק בחישוב אחוז אובדני התמצית ובכך להוזיל את עלויות התהליך.

**מילות מפתח:** בירה, מערכת בקרה, פחתי ייצור.

### **קביעת פרמטרים להפעלת קו ייצור קופסאות שימורים בגודל 6 אונקיות וביצוע**

#### **וולידציה לשלבי הייצור**

#### **קטיה (קוקורב) מלין**

**מנחה: גב' מריאנה נחשונוב, טכנולוגית מזון ראשית, מפעל "פרי הגליל", חצור הגלילית**

**מלווה: ד"ר אמאל רוחאנא - טובי, המכללה האקדמית להנדסה אורט בראודה, כרמיאל**

פרי הגליל הינו מפעל ליצור ירקות בקופסאות שימורים וירקות קפואים. במפעל קיימים מספר קווים פעילים למילוי קופסאות שימורים בגדלים שונים. הכנסת קופסאות שימורים בגודל חדש של 6 אונקיות כרוכה בביצוע ניסויים ובדיקות מקיפות בקו הייצור במטרה לבנות תהליך טכנולוגי אופטימלי למוצר.

מטרת הפרויקט היא קביעת פרמטרים אופטימאליים למילוי קופסאות בגודל 6 אונקיות תוך ביצוע תהליך ולידציה לכל שלבי הייצור. לצורך כך, בוצעו שינויים במספר פרמטרים של התהליך הקיים לצורך התאמה לגודל הקופסאות החדש של 6 אונקיות. בוצע שינוי של טמפרטורת מנהרת חימום, שיטת הסגירה, שיטת העיקור (שימוש במעקר מנתי סובב או לא סובב) וריכוזי הסוכר והמלח בתמיסה אשר גובו במבחני טעימה שכללו מבחן משולש ומבחן דירוג אורגנולפטי. אופטימיזציה של הפרמטרים נעשתה ע"י ביצוע ניסויים שכללו בדיקות פיזיקאליות לקופסאות, בדיקות מעבדה כימיות, בדיקות מיקרוביאליות והערכה אורגנולפטית.

בתום הפרוייקט, לאחר שינוי הפרמטרים ובדיקתם הצלחנו לקבוע את הנתונים האופטימאליים לקו החדש. טמפרטורת מנהרת חימום שהוגדרה תהיה כ- 90°C, סגירת הקופסאות תבוצע בתוספת קיטור ואת העיקור יש לבצע במעקר מנתי סובב. לסיכום, נקבעו פרמטרים אופטימאליים לקבלת מוצר איכותי ברמה המתאימה לדרישות התקן והמפעל כמו כן בוצעה וולידציה לקו החדש.

**מלות מפתח:** תהליך וולידציה, קופסאות שימורים, מבחני טעימה.

## הגליקופרוטאין השלייתי CD24 : חקר המבנה, הביטוי ואפיון הגנוטיפ

נור סעד

מנחה: פרופ' סמאר מרעי, המכללה האקדמית להנדסה אורט בראודה, כרמיאל  
מלווה: ד"ר מרסלה ויואנה קרפוך, המכללה האקדמית להנדסה אורט בראודה, כרמיאל

הגליקופרוטאין CD24 מתבטא בתת-אוכלוסיות של תאים המטופואטיים, תאי עצב, תאי שריר ומגוון רחב של גידולים מסוגים שונים. החלבון מעורב בתהליכי התמיינות, אדהזיה ונדידת תאים. CD24 מורכב מפפטיד קצר באורך 31 חומצות אמיניות אשר נושא ענן של שיירים סוכריים בלתי מאופיינים. מטרת הפרויקט היא הבנת יחסי מבנה-תפקוד של CD24 שלייתי, מעורבותו בהריון בכלל ובהשתרשות השליה ברחם בפרט. השגת מטרה זו תשפוך אור על CD24 שלא נחקר היטב בשליה, למרות אפיונו האינטנסיבי במערכת האימונית ובהתפתחות תאים סרטניים.

במחקר זה, במהלך אפיון השיירים הסוכריים, נמצא שהחלבון CD24 השלייתי נושא שיירי מנוז בצפיפות גבוהה ביותר בהשוואה לשיירי חומצה סיאלית, גלקטוז, פוקוז ו-N-אצטיל גלקטוזאמין. בנוסף, הוא יוצר אינטראקציה עם החלבון PP13 השלייתי הייחודי המעורב בתהליכים אנטי דלקתיים. לבסוף, רמת הביטוי של הגן המקודד ל-CD24 בשליה גבוהה יותר בטרימסטר השלישי ביחס לטרימסטר הראשון. בעוד שרמת הביטוי בשליות מרעלת הריון הייתה נמוכה יחסית בהשוואה לקבוצת הביקורת. 41% מכלל השליות הנבדקות נשאו את האלל המוטנטי C/T 170, ו-12.5% נשאו את האלל המוטנטי TG 1527 Del. אין קורלציה בין המוטציות להתפתחות רעלת הריון.

במחקר עתידי יש להגדיל את המדגם ולהשתמש ב-DNA גנומי אימהי לביסוס תוצאות הגנוטיפ. בנוסף, יש לפענח את אתרי הקישור המעורבים באינטראקציה בין CD24 ו-PP13.  
מלות מפתח: CD24, שלייה, רעלת הריון, PP13.

## The Angiogenesis Efficacy of Therapeutic Ultrasound and Sildenafil

Yotam Goldner

Mentor: Prof. Shaul Atar, Dr. Offir Ertracht. Cardiac research laboratory,  
Medical Center, Nahariya.

College Supervisor: Dr. Ilana Kepten, Ort Braude Engineering College,  
Karmiel

**Introduction:** Vascular occlusion is an increasing worldwide epidemiology, characterized by downstream ischemic tissue. Angiogenesis is the process of blood vessels growth from existing vasculature, which occurs during ischemic conditions like embryonic development, endometrial regeneration and wound repair. Therapeutic ultrasound (TUS) induced angiogenesis is a new strategy for treating ischemia. TUS is thought to induce endothelial cells distortion, which transmit intracellular signaling leading to angiogenesis. Lately, sildenafil's, an inhibitor of phospho-diesterase 5 (PDE5) angiogenesis potential was revealed. Sildenafil exerts its effect by activating vascular endothelial growth factor (VEGF) dependent pathway. **Hypothesis and aims:** We hypothesize that TUS and sildenafil treatments will promote angiogenesis via enhancing VEGF expression. Thus, we evaluated the effect of these treatments (separately and combined) on angiogenesis. **Methods:** Human umbilical vein endothelial cells (HUVEC) were treated with either TUS, sildenafil or their combination. Cells function was examined using tube formation assay, VEGF expression was quantified using specific ELISA kit. **Results:** An indistinguishable effect of TUS, sildenafil and their combination on angiogenesis as measured in control or between the groups, physiologically and biochemically. **Conclusion:** Currently, we conclude that technical problems may prevent the repetition of TUS and sildenafil effects. Alternatively, our treatments do not enhance angiogenesis in HUVEC.

**Key words:** Ischemia, TUS, sildenafil, VEGF, angiogenesis

## מושב בוקר II

### **בחינת שיטת ה-SIP לקבלת חותם חשמלי וניטור התפשטותם של פחמימנים**

#### **בקרקה**

#### **דנה גלוחובסקי**

**מנחה: פרופסור אלכס פורמן וד"ר פולין קזורי, הנדסה אזרחית וסביבתית, טכניון, חיפה**

**מלווה: ד"ר שלמה קמחי, המכללה האקדמית להנדסה אורט בראודה, כרמיאל**

משאבי אנרגיה ביניהם פחמימנים מהווים היום גורם עיקרי לזיהום מים וקרקה, סיכון היכול להביא להרס נרחב של החי והצומח ומהווה איום בריאותי עבור האדם. התעשייה העולמית מתפתחת זה שנים והייתה בעבר למקור של דליפות פחמימנים לסביבה בין אם התרחשו במהלך חיפוש משאבי האנרגיה, הובלתם או אחסונם. זיהוי וניטור של מזהמים לאורך זמן מהווה יעד בעל חשיבות עליונה בהתמודדות עם אתרים מזהמים. שיטות גיאופיזיות יכולות לספק תמונה מרחבית ולנטר את תנועתם של הפחמימנים בקרקה. שיטת - spectral induced polarization - SIP הינה בעלת רגישות לתכונות הקרקה הנחקרת ולתהליכים אלקטרוכימיים המתרחשים ולכן יכולה להיות כלי מתאים למחקר של אתרים סביבתיים. בפרויקט זה נסינו לבחון את השיטה בקבלת חותם חשמלי של דלק סילוני בקולונות הארוזות בקרקעות שונות כאשר לכל קרקה תדירות פולרית משתנה. ביצענו מספר מחזורים של הרצה ולקחנו דגימות מהזרם היוצא לבדיקות משלימות. ראינו שבעת ההזרקה של הדלק ישנה ירידה ברכיב האמיתי והמדומה של המוליכות והתקבלה תמונה ראשונית שיכולה לשמש לגילוי של דרגות פירוק המזהם ותנועתו בקרקה.

**מילות מפתח:** - spectral induced polarization, SIP, גיאופיזיקה, דלק סילוני, פחמימנים

### **בחינת חיידק אנדופיטי כמדביר ביולוגי פוטנציאלי כנגד פטריית הפוזריום הפוגעת**

#### **ביבול צמח החמצה (חומס)**

#### **עדי מיכל זאבי**

**מנחה: ד"ר לילך יסעור קרוח, המכללה האקדמית להנדסה אורט בראודה, כרמיאל**

**מלווה: ד"ר רוית אידלמן, המכללה האקדמית להנדסה אורט בראודה, כרמיאל**

צמח החמצה (*Cicer arietinum*) מכיל אחוז גבוה של חלבון וסיבים תזונתיים ולכן מהווה מקור מזון הכרחי וחשוב עבור מדינות עולם שלישי. לאחרונה, עם עליית המגמה הטבעונית בעולם המערבי גברה ההתעניינות בחמצה כתחליף למוצרים מן החי. יבול החמצה נפגע ממחלות שונות הגורמות לפחת והפסדים. אחת ממחלות אלה הינה מגלת החמצה הנגרמת מפטריית הפוזריום שגורמת לפגיעה בשורש הצמח, להתמוטטותו ולאובדן יבול של כ- 10-100% בשנה.

מטרת המחקר הנוכחי הינה פיתוח הדברה ביולוגית כנגד פטריית הפוזריום באמצעות אנדופיטים (חיידקים מועילים החיים ברקמת הצמח) במקביל לאפיון יחסי אנדופיט-צמח.

האנדופיטים נבדקו בשיטות הכוללות: אפיון אינטראקציות בין האנדופיטים לפטרייה בשיטות מיקרוביולוגיה קלאסית, הנבטת זרעים עטויים באנדופיט הנבחר וזיהוי אנדופיט זה ברקמה הצמחית בשיטות מולקולריות. במחקר הנוכחי נבדקו שני גזעי פטריית פוזריום 0 ו-6 אל מול 13 אנדופיטים פוטנציאליים ונתגלה כי אנדופיט A3 מעכב בצורה המיטבית ביותר את הגזעים השונים של הפטרייה. במהלך המחקר כוילה מערכת RT-PCR הכוללת סמנים ספציפיים עבור צמח החמצה ועבור A3. כמו כן, נמצא כי האנדופיט שורד ומשגשג בצמח החמצה לפחות 17 ימים ללא הבדל בכמותו ברקמות השורש לעומת הגבעול. בנוסף, נתגלה כי האנדופיט A3 מעודד את גדילת הצמח. כמחקר עתידי ניתן לבצע ניסוי עיטוף גרגירי חמצה ובחינתו בתנאי שדה בנוסף יש להמשיך ולבחון זרעי חמצה ממקורות שונים ולחפש אנדופיטים מעכבים פוטנציאליים נוספים.

**מילות מפתח:** אנדופיטים, צמח החמצה, פטריית הפוזריום.

**לימוד ואפיון הקשר בין הנמטודה הנוודת *Pratylenchus capsici* ופטטריות מסוג *Fusarium* הגורמות נזקים בגידולי פלפל בערבה מנהל המחקר החקלאי, מרכז וולקני, נמטולוגיה מעוז איזיקוביץ**

**מנחה: ד"ר פטריסיה בוקי, מעבדה נמטולוגיה, מכון וולקני, ראשון לציון  
מלווה: ד"ר לילך יסעור קרוח, המכללה האקדמית להנדסה אורט בראודה, כרמיאל**

נמטודות נוודות מסוג *Pratylenchus spp* משגשגות בשנים האחרונות בגידולי פלפל בערבה. נמטודות אלו מסבות נזק רב לגידולים וגורמים להפסדים כלכליים כבדים. אנו משערים כי פטריות קרקע מסוג *Fusarium solani* ו-*Fusarium oxysporum*, הפתוגניות לצמח הפלפל, עשויות ליצור סינרגיה עם הנמטודה הנוודת *Pratylenchus capsici* לחדירה לשורשי הפלפל והדבקתם. מטרת הפרויקט היא לבחון האם הנמטודה משמשת כנשא לפטרייה פתוגנית ומסייעת בהדבקת הפלפל.

במהלך המחקר בוצע זיהוי גנטי של פטריות הקרקע, וניסוי *In vivo* לפי העיקרים של קוך. במקביל נבדק האם נבגי הפטריות, המסומנים על ידי גן דיווח GFP, נישאים על פני שטח הנמטודה, וניסוי *In Terra* בו נבדק האם הנמטודה והפטרייה פועלות בסינרגיה להגברת המחלה בשתילי פלפל "מכבי".

נמצא כי אין קישור ספציפי בין שטח פני הנמטודה לנבגי הפטרייה הפתוגנית, ובניסוי *In Terra* נמצא עיכוב בגדילת הצמח בשתילים שעברו אילוח בנמטודות ופטרייה, לעומת ביקורת או אילוח בפטרייה או בנמטודות, בנפרד.

**מילות מפתח:** פלפל, נמטודות, *Fusarium*, אילוח

**פתרון בעיות הפרעות מטריצה בבדיקות שדה של פרמטרים כימיים עיקריים במים עיליים ובמי שיטפונות**

**נרג'ס גאנס**

**מנחה: גב' מרינה גולדשטיין, חברת "מקורות", אתר אשכול  
מלווה: ד"ר סיוון קלס, המכללה האקדמית להנדסה אורט בראודה, כרמיאל**

יכולת לבצע בדיקות מים אמינות בתנאי שדה, מאוד חשובה למעקב אחרי איכות מים ועמידה בדרישות רגולטוריות. רוב הפרמטרים הנדרשים כמו pH, עכירות וכו', ניתנים לבדיקה בשדה בקלות וללא הפרעות. אולם בבדיקות קולורמטריות של מים עיליים ומי שיטפונות (מים עכורים וצבועים), קיימת הפרעה הנובעת מעכירות ומצבע המדגם שלא מאפשרת קבלת תוצאה אמינה. מטרת הפרויקט הנוכחי היא ליישם שיטות בדיקה מתאימות עבור הפרמטרים: ניטריט, ניטראט, אורטופוספט, אמוניה, ומתכות כבדות: ברזל ואלומיניום, במטריצות מורכבות כמו מי שיטפונות. הפרויקט כלל אפיון שיטות בדיקה בערכות שונות של HACH ושל Merck עבור הפרמטרים הנ"ל. בשלב הראשון נבדקו תמיסות סטנדרטיות בריכוז ידוע של הפרמטרים: ניטריט, ניטראט, אורטופוספט, אמוניה, ומתכות כבדות: ברזל ואלומיניום באמצעות הערכות השונות של HACH והערכה של merck, בשלב השני נבדקו מי תהום בריכוזים ידועים של הפרמטרים הנבדקים, בשלב האחרון נבדקו מדגמים של מים עכורים וצבועים (מי שיטפונות / קולחים / מים עיליים). התוצאות הראו שבדיקה באמצעות סטריפים מהווה פתרון עבור בדיקות מים עכורים וצבועים כגון מי שיטפונות וקולחים, כאשר בדיקות ספקטרופוטומטריות מושפעות מהפרעות מטריצה.

**מילות מפתח:** הפרעת מטריצה, בדיקה קולורימטרית.

## מושב צהריים I

### פיתוח מערכת ביטוי מושרה בתאים אוקריוטים

פולינה לחנו

מנחה: פרופ' עמי אהרונהיים, הפקולטה לרפואה ע"ש רות וברוך רפפורט, הטכניון, חיפה  
מלווה: פרופ' סמאר מרעי, המכללה האקדמית להנדסה אורט בראודה, כרמיאל

במחקר בסיסי ויישומי קיים צורך בביטוי של חלבונים באופן מושרה. קיימות מספר מערכות ביטוי מושרה אולם מערכות אלו מורכבות מסורבלות ושימושן מוגבל. מטרת העבודה הייתה פיתוח מערכת פשוטה ויעילה לביטוי מושרה של חלבונים בתאים אוקריוטים. לצורך כך השתמשנו ברצפי הבקרה של הגן המקודד לגורם השעתוק ATF3. שעתוקו של ATF3 בתאים מתאפשר הודות לרצפי בקרה המצויים בקדמת הגן. תחילה בדקנו את ביטוי ATF3 בתאי תרבית HEK-293 בהשריית אניסומיצין או סרום. נמצא כי רמת הרני"א והחלבון של ATF3 עולה לאחר הוספת שני המשרנים. רצפי בקרת הביטוי של ATF3 שימשו כבסיס לבניית מערכת ביטוי מושרית. לצורך כך, שיבטנו מקטעים מתוך רצפי הבקרה של ATF3 לתוך פלסמיד מדווח פעילות באמצעות חלבון לוציפראז. תאי תרבית עברו טרנספקציה עם הפלסמיד המדווח ולאחר מכן הושרו באמצעות אניסומיצין או סרום ונקצרו בזמנים שונים. תוצאות מבחני הלוציפראז הראו ירידה בביטוי ATF3 בעקבות השריית אניסומיצין בכל רצפי הבקרה של ATF3 שהשתמשנו. לעומת זאת, התקבלה עלייה משמעותית בפעילות לוציפראז בעקבות חשיפה לסרום. העלייה המשמעותית ביותר התקבלה עבור רצפי בקרה המכילים 927 בסיסים מקדמת תחילת השעתוק. בהמשך נרצה לבחון הוספת רצפי בקרת תרגום לרצפי הבקרה של ATF3 על מנת לקבל השריית ביטוי גבוהה אף יותר.

**מילות מפתח:** ATF3, השרייה, אניסומיצין, סרום

### Identification of potential NK1R inhibitors by virtual screening of FDA approved drugs

Almog Levy

**Mentor:** Dr. Avraham Samson, Bar-Ilan Faculty of Medicine, Safed

**College Supervisor:** Dr. Ditzia Levin, ORT Braude College, Karmiel

**BACKGROUND.** The neurokinin 1 receptor (NK1R) is a G protein coupled-receptor, and is responsible for much of the pain and nausea associated with rheumatoid arthritis, inflammatory bowel disease, and cancer. Recently, the first selective NK1R antagonists has been developed for treating these symptoms, namely the antiemetic aprepitant. Aprepitant prevents Substance P (SP), the endogenous ligand, from binding NK1R, however unlike opiates, it does not suffer from severe side effects, such as addiction. **METHODS.** To identify potential inhibitors of NK1R, we virtually screen an FDA approved drug library containing 3,172 small molecules. Virtual screening is performed using AUTODOCK Vina, and is limited to the aprepitant binding site in the NK1R molecular structure. **RESULTS.** The top 20 potential NK1R inhibitors include opioids, anti-inflammatory drugs, anabolic steroids, and antihypertensives. Remarkably, some are currently undergoing clinical trials against pain and nausea, and could act through NK1R inhibition, as suggested here. Interestingly, Brown HT, a simple food coloring substance, displays potential NK1R antagonism, an unreported potential indication. Importantly, the data presented here are predictive, and require further experiments to verify the results. **CONCLUSION.** Virtual screening of FDA approved drugs identifies potential NK1R inhibitors and paves the way for new therapeutics targeting NK1R and alleviating pain and nausea.

**Keywords:** Drug discovery, NK1R, virtual screening, analgesics.

## השפעת PNA על ביטוי הגן KRAS מוטנטי בשורת תאי סרטן הלב לב בתרבית

אבלין גליק

מנחה: ד"ר מזיד פלאח, מכון מחקר רפואי, המרכז הרפואי לגליל, נהריה  
מלווה: פרופ' סמאר מרעי, המכללה האקדמית להנדסה אורט בראודה, כרמיאל

סרטן הלב לב הוא אחד סוגי הסרטן הקטלניים ביותר עם הישרדות נמוכה מאחר שהם עמידים בדרך כלל לטיפולים כימיים וביולוגיים קיימים כמו Gemcitabine. 95% מגידולי הלב לב (אדנוקרצינומה) נושאים מוטציות בגנים לחלבוני ה-RAS. המוטציה הנפוצה היא החלפת הקוד של חומצה אמינית גליצין (GGT) לחומצה אמינית אספרטט (GAT) בקודון 12 המביאה לחלוקה מואצת והתפתחות תאי סרטן. אחד התכשירים החדשים שפותחו הם פולימרים שבנויים מחומצות גרעין פפטידיות (PNAs) שהם אוליגונוקלאוטידים סינטטיים שבהם הוחלף עמוד השדרה הפוספטי של חומצה גרעינית טבעית לעמוד שדרה פפטידי. ה-PNAs עוצבו שיהיו טוּעוּנים חיובית ובעלי מסיסות המאפשרת להם לחדור לתוך התאים. מחקר זה מתמקד בחקר חדירת והשפעת ה-PNAs שישמשו כ-Anti-sense ל-mRNA של הגן הפגום KRAS, במטרה לעכב באופן ספציפי את ביטוי הגן KRASG12D בשורת תאים AsPC-1 שיגרום לירידה בחלוקת התאים. במחקר הנוכחי נעשה שימוש במבחני הישרדות מסוג XTT כדי להעריך חדירת והשפעת ה-PNAs בריכוזים שונים ובזמני טרנספקציה שונים על חיות התאים, ובזיהוי מחזור התא ע"י flow cytometry.

תוצאות המחקר הראו כי בריכוז קרוב ל- $2 \mu\text{M}$  ואחרי 48 שעות מהטרנספקציה, הפולימרים גרמו ליותר מ-50% תמותה של התאים ועיכבו את חלוקתם. כמו כן נמצאה אינדוקציה לאפופטוזיס המתבטאת בעליה בפאזה SubG1 במחזור התא. תוצאות מחקר זה מצביעות על הצלחה בהחדרת הפולימרים שעוצבו וסונתזו למטרת עיכוב הגן KRAS המוטנטי.

מילות מפתח: סרטן הלב לב, PNA, מוטציה, Anti-sense, KrasG12D

## Applying the Expansion Microscopy technique to *Caenorhabditis elegans*

Or Hasson

Mentor: Dr. Nitsan Dahan, Head of Microscopy & Image Analysis Core Facility, the Life Science and Engineering (LS&E) Infrastructure, Technion, Haifa  
College Supervisor: Dr. Ditzia Levin, ORT Braude College, Karmiel

Expansion microscopy (ExM) is a recently developed technique that enables nanoscale-resolution imaging of preserved biological samples with conventional diffraction-limited fluorescence microscopes via isotropic physical expansion of the specimens. In ExM, a fixed specimen, marked with fluorescent molecules, is embedded within swellable hydrogel and then is enlarged by absorbing water. In this study, we developed fixation and permeabilization protocol that overcomes the impenetrable cuticle of the nematode *Caenorhabditis elegans* larvae while preserving the tissue ultrastructure and endogenous fluorescent proteins. This enabled the application of the ExM technique on the larvae. The samples were imaged by light-sheet microscope (Zeiss Z1) and analyzed with Imaris 9.1.2 software. Although the analysis revealed that the permeabilization process reduced the endogenous GFP signal intensity, that is expressed by wall muscle cells of *C. elegans* PD4251, the signal was bright. After applying the ExM technique on the fixed and permeabilized specimen, an expansion factor of approximately fourfold was achieved, thus yielding an increase of the isotropy resolution. In conclusion, the findings of this study show that ExM can be a powerful tool for the achievement of super-resolution and the identification of ultra-small structures in *C. elegans* larvae. This simple protocol prevents the usage of expensive microscopy equipment.

**Keywords:** Expansion microscopy, Super-resolution, *Caenorhabditis elegans*, Cuticle



## מושב צהריים II

### ייעול תהליך שדרוג הביוגז בצורה ביולוגית ע"י הוספת מיקרו מספחים לגז המימן וסיום עונאללה

מנחה: ד"ר כיתי בראנסי כרכבי, אגודת הגליל, שפרעם

מלווה: ד"ר מרסלה קרפוך, המכללה האקדמית להנדסה אורט בראודה, כרמיאל

ביוגז הינו תוצר של תהליך עיכול אנאירובי של החומר האורגני בפסולת ושפכים. הביוגז מורכב מ 50-75% מתאן שהינו גז פחמימני דליק והשאר ברובו CO<sub>2</sub> במרביתו. לכן, ניתן להשתמש בביוגז (שעבר טיפול קדם) לייצור חשמל או ליצירת חום בעת שריפתו. אולם, תכולת המתאן הנמוכה יחסית בביוגז מהווה מגבלה להרחבת שימוש באופן מסחרי. לכן, האתגר העיקרי בתחום זה הוא לשדרג את הביוגז הנוצר לרמה של גז טבעי (תכולת מתאן מעל ל 90%), כך שערכו האנרגטי והשימוש בו יגדל. מחקר זה מתמקד בפיתוח מתודולוגיה לשדרוג והגדלת תכולת המתאן בביוגז בצורה ביולוגית (ביומיטאנציה) ע"י העשרת אוכלסיית המתאנוגנים ההידרוגיינוטרופיים (חלק מהאוכלוסיית תהליך העיכול האנאירובי שמקורן בבוצה). תהליך השדרוג מתבצע ע"י אספקת גז מימן ממקור זמין וזול לאוכלוסיית ההידרוגיינוטרופים אשר מבצעים תהליך חיזור לדו-תחמוצת הפחמן שנמצא בביוגז, וממירים אותו לגז מתאן. משום שמימן אינו מתמוסס בקלות בתמיסות מימיות, קיימת מגבלה של זמינותו הביולוגית בתהליך המוצע. אי לכך, מטרתו של מחקר זה היא לייעל את תהליך שדרוג הביוגז באמצעות הגדלת שטח הפנים ע"י הוספת פולימרים אורגנים וננו חלקיקים בעלי שטח פנים גדול, שיכולים לספוח את המימן ולהעלות את זמינותו הביולוגית בריאקטור. במחקר זה נעשה שימוש בבוצה אשר מקובעת בתוך מטריצה פולימרית עם תוספת פולימרים אורגנים ופחם פעיל. תוספים אלה הראו בעבר יכולת הגדלה של שטח הפנים הכולל ואת הספיחה הסליקטיבית של מימן. מחקר זה מתמקד בחקר השפעת השינוי בזמן השהייה של מימן בתוך הריאקטורים וספיקת הסירקולציה על ייצור המתאן ושדרוג הביוגז. בנוסף, נחקר גם את השפעת תוספת חומרים מסוג carbon nanotubes לריאקטורים ביולוגים מנתים ורציפים ונבחן את תהליך הביומיטאנציה של הביוגז עד להגעה לריכוז מתאן הגדול מ 90%. תוצאות ראשוניות הראו שהעלאת זמן שהיית הגזים בתוך הריאקטורים השונים מ 6 ל 11 שעות העלאתה את צריכת המימן ואת אחוז המתאן בכלל הריאקטורים, אולם לא התקבל יתרון מובהק להוספת פחם פעיל או פולימרים אורגניים לתהליך השדרוג. בדיקת השפעת תוספת המספחים בתנאי תפעול נוספים נבחנת כרגע במעבדה, והתוצאות ידווחו בהמשך.

**מילות מפתח:** עיכול אנאירובי, בוצה, ביוגז, חומרים מספחי מימן.

### השפעת ריכוז המתנול על יציבות ליפאז מקובע בתהליך מנתי לייצור ביודיזל

אדהם סעידי

מנחה: ד"ר סובחי בשיר וראמז מסרי, חברת טרנסביודיזל, שפרעם

מלווה: פרופ' עיסאם סבאח, המכללה האקדמית להנדסה אורט בראודה, כרמיאל

ביודיזל, המוגדר מתיל אסטר של חומצות שומן (FAMEs), הינו דלק ממקור ביולוגי עם תכונות המאפשרות לעשות בו שימוש כתחליף לדלק מינרלי. ניתן להפיק אותו משמנים צמחיים, שומנים מהחי, שמני טיגון וחומצות שומן חופשיות.

התגובה העיקרית להכנת ביודיזל היא טרנסאסטרופיקציה, שהיא תגובה שבה טריגליצרידים מגיבים עם מתנול, בנוסף לתגובה מסוג אסטרופיקציה שמתרחשת בין חומצות שומן חופשיות (FFAs) ומתנול. שתי התגובות מזורזות ע"י שימוש בקטליזטורים כימיים, כגון חומצות וביססים חזקים, או ע"י קטליזטורים ביולוגיים, כגון אנזימים מסוג ליפאזות.

במסגרת עבודת מחקר זו נעשה מעקב קינטי אחרי השפעת ריכוז המתנול על יציבות ליפאז מקובע. במהלך העבודה נבדקו מספר פרמטרים בתהליך מנתי לייצור ביודיזל במדיום ריאקציית טרנסאסטרופיקציה של שמן משומש, כגון: ריכוז האנזים, ריכוזים שונים של מתנול ביחס לשמן. כמו כן, בעבודה זו נבדקה השפעת הרכבים שונים של שמן משומש וחומצה אולאית על אחוז ה-FAMEs שנוצרו בתגובות טרנסאסטרופיקציה ואסטרופיקציה על מנת לקבוע השפעת אחוז חומצות שומן חופשיות על היציבות של האנזים.

התוצאות מראות כי הפעילות הקטליטית של האנזים המקובע משתנה עם הריכוז של המתנול בתוך מדיום הריאקציה שמתבטא באחוז ה-FAMEs הנוצר בתהליך. התוצאות מראות גם כי בריכוזים נמוכים של מתנול האנזים המקובע שמר על יציבותו למשך מספר רב של מחזורים לעומת זאת, קצב הפעילות הקטליטית של הליפאז ירד כאשר נעשה שימוש בריכוזים גבוהים של מתנול.

**מילות מפתח:** אסטרופיקציה, טרנסאסטרופיקציה, ביודיזל, ליפאז.

## פרוק פלסטיק באמצעות מים בתנאים תת-קריטיים

רחל בן אפרים

מנחה: ד"ר רועי פוסמניק, מכון וולקני, נווה יער

מלווה: פרופ' מאשה גרוזובסקי, המכללה האקדמית להנדסה אורט בראודה, כרמיאל

פלסטיק מהווה חלק בלתי נפרד מסדר היום של מרבית מאוכלוסיית העולם בגלל היותו חומר זול בעל תכונות מכניות איכותיות. לכן, ייצורו עולה עם השנים אולם זמינותו כמשאב טבע (דלק מאובנים) יורדת. נכון להיום, אין תהליך מחזור יעיל עבור פסולת פלסטיק, השומר על התכונות המקוריות של הפולימר.

מטרת המחקר הינה לבחון את האפשרות לפרק פלסטיק באמצעות טיפול הידרותרמי לתוצרי פירוק שניתן יהיה לשלבם בחזרה בקו הייצור. הטכנולוגיה ההידותרמית מבוססת על שימוש במים תת קריטיים- מים בטמפרטורה הגבוהה מנקודת הרתיחה ונמוכה מהנקודה הקריטית (374 מ"צ) תוך שמירה על לחץ הגבוה מלחץ האידוי (218 אטמ). בתנאים אלו המים הופכים לממס אטרקטיבי. התמקדנו בפולימרים פוליאילן טרפתלאט (PET), ניילון-6 ופוליאילן בצפיפות נמוכה (LDPE). שלושתם עברו ראקציה הידרותרמית בריאקטור מעבדתי בטמפ' שונות (300-400 מ"צ) בזמן שהייה של 90 דקות.

תוצאות המחקר מראות שעבור שניים מהפולימרים שנבחרו, ניילון-6 ו-PET, ניתן להשיב את אבני הבניין המונומריים. ב-PET התקבלה חומצה טרפטאלית בפאזה המוצקה ובניילון-6 התקבל קפרולקטם בפאזה הנוזלית. עבור LDPE לא התרחש פירוק משמעותי של הפולימר ונצפו רק שינויים מורפולוגיים במיקרוסקופ אלקטרוני סורק.

מחקר זה מראה כי לטכנולוגיה ההידותרמית ישנו פוטנציאל לטיפול בפסולת פלסטיק וניתן לפרק באמצעותה פולימרים שונים למונומרים. בהמשך המחקר, נרצה להשוות תכונות מכאניות בפולימר הממוחזר לפולימר המקורי.

**מילות מפתח:** פלסטיק, טיפול הידרותרמי, מים תת-קריטיים.

### מושב צהריים III

#### **יישום שיטות ריאולוגיות לצורך אופטימיזציה מסמיכים בהרכב הצבע**

אירנה ארנדט

מנחה: ד"ר מיכאל טבצ'ניק, טמבור בע"מ, אתר אסקר

מלווה: ד"ר חנה פייגר, המכללה האקדמית להנדסה אורט בראודה, כרמיאל

תוספים ראולוגיים- מסמיכים, הינם מרכיבים נדרשים בפורמולציות של צבעים וציפויים אורגניים. למסמיכים השפעה על תכונות הזרימה, צמיגות, עמידות לנזילות, הישתפכות, עמידות לשקיעה, עובי היישום ומראה הצבע. לצורך אפיון תכונות אלו, אנו מודדים צמיגויות בקצבי גזירה שונים. קצבי גזירה נמוכים מאפיינים את דיפורמציה הצבע במנוחה כגון: הישתפכות, נזילות ושקיעה. קצבי גזירה גבוהים מאפיינים את דיפורמציה הצבע ביישום. בעבודה זו נבדקה השפעת סוגי המסמיכים בריכוזים שונים על תכונות אלו. לצורך קבלת עמידות בנזילות נדרשת צמיגות גבוהה ו/או בנייה מחודשת מהירה של הצבע במערכות טקסטורפיות ואילו להשתפכות טובה ישנו צורך בצמיגות נמוכה ו/או בנייה מחודשת איטית. דרישות אלו נמדדו באמצעות מכשיר הראומטר לקבלת פרופיל ראולוגי ועקומת טקסטורפיה של הצבעים ואימותם במבחנים יישומיים. מבדקים אלו בוצעו במטרה למצוא את ההרכב אשר יכיל פחות מסמיכים בהשוואה לסטנדרט ויענה על הדרישות הריאולוגיות של הצבע. תחילה נבדקה השפעת המסמיכים וריכוזם על שינוי אופי פרופיל הריאולוגי של השרפים. לאחר מכן, נבדקה השפעה זו על צבע מוגמר ולבסוף בוצעו שילובים של המסמיכים. נמצא שההרכב P.MinTh-2+Th-3 הינו, זהה בתוצאות מדידת טקסטורפיה ובמבחן השקיעה היישומי בהשוואה לצבע הסטנדרטי, ואילו במבחני ההשתפכות והנזילות היישומית התקבלה תוצאה טובה יותר בהשוואה לסטנדרט. שינוי פורמולציית הצבע להרכב זה, יעיל את תהליך היצור ויפחית עלויות ללא פגיעה בריאולוגיה הצבע הקיים.

**מילות מפתח:** ראולוגיה, צבע, מסמיכים, צמיגות

#### **הערכת spike hold time של דוגמאות שונות משלבי הייצור של החלבון TGA**

##### **לצורך בדיקות מיקרוביאליות**

ראנה הלון

מנחה: ד"ר אורלי נידרמן-מאיר, פרוטליקס בע"מ, כרמיאל

מלווה: ד"ר עידית גולני, המכללה האקדמית להנדסה אורט בראודה, כרמיאל

TGA-Taliglucerase alfa המוכר בשם ELELYSO® היא התרופה הראשונה אשר פותחה בתאי גזר ע"י חברת פרוטליקס, וקיבלה את אישור הראשויות הרגולטוריות בעולם לטיפול במחלת גושה מסוג 1. על מנת להבטיח את איכות המוצר של חומרים תרפויטיים, נדרשות בדיקות אנליטיות

מגוונות לכלל האצוות משלבי הייצור (IPC) השונים, על-פי כללי ה-GMP.

תנאי האחסון הן של חומרי הגלם, הן של המוצר בתהליך והן של המוצר הסופי הם קריטיים, ונועדו למנוע השפעות שליליות על המוצר כדוגמת: ירידה ביציבותו, יעילות או בטיחותו.

לפרויקט זה שתי מטרות, המטרה עיקרית: הערכת פרק הזמן המקסימלי בו ניתן לאחסן דוגמאות IPC שונים של TGA, עד לביצוע בדיקות להערכת עומס מיקרוביאלים במעבדת בקרת איכות.

הערכה זו מתבססת על אילוח אצוות שונות משלבי הייצור והמוצר הסופי (DS) עם מיקרואורגניזמים פרמקופיאליים וסביבתיים, ובדיקתם בפרקי זמן מוגדרים במטרה להעריך את

ה-"spike hold time". מטרה משנית: אישוש תבדידים מ-MCB master cell bank לצורך

יצירת working cell bank (WCB) וקביעת עומס מיקרוביאלים. חלק משלב זה הוא וידוא המק"א ע"י זריעת בידוד. מבחנת האישוש תעבור שיקוע בצנטריפוגה והרחפת בגליצרוול ו-

Trypticase soy agar לצורך הקפאתו.

תוצאות הניסוי הראשון מראות שאחוז ההתאוששות של המיקרואורגניזם משתנה כתלות בסוג המצע לאורך זמן, ושמיקרואורגניזמים שונים מתנהגים אחרת באותו המצע, כתלות בתכונות המיקרואורגניזם.

**מילות מפתח:** TGA, IPC, Spike hold time, WCB.

## משך זמן האחסון האפשרי עבור דוגמאות המיועדות לבדיקה מיקרוביאלית,

### משלבי היצור של החלבון Pegunigalsidase alfa

אסתי גוייחמן

מנחה: ד"ר אורלי נידרמן-מאיר, פרוטליקס בע"מ, כרמיאל

מלווה: ד"ר לילך יסעור-קרוח, המכללה האקדמית להנדסה אורט בראודה, כרמיאל

מחלת פברי הינה מחלה ליוזומלית נדירה המורשת בתאחיזה לכרומוזום X. המחלה נגרמת בגלל אובדן תפקוד האנזים  $\alpha$ -Galactosidase-A האחראי על פירוק של חומר שומני הנקרא (GL-3) globotriaosylceramide. GL-3 נאגר בדפנות כלי הדם ועם הזמן הצטברותו מובילה להיצרות כלי הדם וכתוצאה נגרמים כאבים כרוניים ואף כשלים מערכתיים. המחלה מטופלת בדרך כלל על ידי מתן אנזים חלופי באמצעות עירווי תוך ורידי.

פרוטליקס הינה חברה ביופרמצבטית המפתחת חלבונים רקומביננטיים טיפוליים המיוצרים בתאי צמח. החברה פיתחה תרופה למחלת פברי שנמצאת בשלבי ניסויים קליניים מתקדמים. התרופה מכילה אנזים חדשני בשם Pegunigalsidase alfa (PRX-102), המבוטא בתרבית תאי צמח הטבק. במהלך ייצור התרופה, נלקחות דגימות לבדיקת איכות התוצר הכוללות בדיקות מיקרוביאליות. קביעת זמן אחסון מותר מדגימה עד לבדיקה הוא צורך תפעולי במעבדה; ככל שניתן לחכות עם בחינת הדגימה כך תתאפשר גמישות בשעות העבודה במפעל.

במסגרת הפרויקט נקבע משך זמן האחסון המקסימלי עבור דוגמאות, מתהליך ייצור Pegunigalsidase alfa, המיועדות לבדיקה מיקרוביאלית משני אספקטים: עומס מיקרוביאל, שכלל אילוח עם מיני רפרנס הנדרשים לפי הפרמקופיאה (חיידקים, שמרים ועובשים) ומינים נוספים שמקורם בסביבת הייצור, ובדיקת אנדוטוקסינים, שכלל אילוח עם סטנדרט אנדוטוקסינים. בדיקות כימות של שני האספקטים נערכו בפרקי זמן שונים לאורך האחסון והשוו לזמן 0 (%Recovery). לאורך הזמן נצפו לרוב שינויים באחוזי התאוששות, מכאן שהזמן המומלץ לבדיקת הדוגמאות הוא מייד ככל הניתן.

**מילות מפתח:**  $\alpha$ -Galactosidase-A, spike hold time, עומס מיקרוביאל, אנדוטוקסינים

## ייעול של תהליך הטיפול ב-NCM<sup>1</sup> במטרה להקטין את כמות ה-QN<sup>2</sup> Aged

### במפעל ייצור המערכות בחיפה

שבצ'נקו רוזנה

מנחה: מר אייל כהן, Philips Medical Systems Technologies Ltd, חיפה

מלווה: ד"ר דיצה ליון, המכללה האקדמית להנדסה אורט בראודה, כרמיאל

PHILIPS Medical System's הינה חברה הולנדית המפתחת ומייצרת מכשירי טומוגרפיה ממוחשבת - Computed Tomography (CT) ומייצאת אותם לכל העולם. במהלך הייצור וההרכבה מתגלות לעיתים תקלות במרכיבי המכשיר המוגדרות בחברה, כתוצאה מכך, מופעל תהליך איכות Nonconforming Material (NCM) אשר במסגרתו נפתחים במערכות החברה Quality Notification (QN) (התראה בנוגע לחריגה במוצר). עקב ריבוי השלבים, התהליך נמשך זמן ממושך ובעיות המתגלות בתהליך עלולות לא להיות מטופלות בזמן סביר. כמו כן, חומר תקול מופיע כמלאי בתהליך, דבר המשפיע כספית ועל מדדי איכות הייצור ו-Aged QN.

מטרת הפרויקט הייתה לייעל את תהליך הטיפול ב-NCM במטרה להקטין את כמות ה-Aged QN במפעל המערכות. העבודה נעשתה במספר שלבים: בוצע מיפוי תהליך ה-NCM עפ"י הנוהל המקובל בחברה, זאת לצורך הבנה עמוקה של כלל השלבים בתהליך וזיהוי השלבים המעכבים. כתוצאה מכך יושמו שגרות עבודה חדשות אשר הקלו על ביצוע השלבים בתהליך.

בוצע מעקב אחר ניהול המלאי בחדר ה-NCM, כתוצאה מכך הוצע שיפור ויזואלי לפריטים המצויים אשר יושם בתהליך. בוצע איסוף נתונים למעקב אחר מדד ה-Aged QN, ונבנה כלי איכות אוטומטי המאפשר מעקב אחר מדד זה, כתוצאה התהליך הפך להיות מבוקר. בהתאם לשינויים שיושמו בתהליך נראה כי ערך מדד זה ירד.

יישום כלי זה בתהליכים נוספים יבקר אוטומטית שלבים נוספים ויאפשר התייעלות בתהליך, חיסכון בזמן, ובעלויות החברה, ובעיקר יעלה את איכות המוצרים בחברה.

**מילות מפתח:** טומוגרפיה ממוחשבת (CT), בקרת תהליך, מיפוי תהליך - Nonconforming Material (NCM), Aged Quality Notification (QN)