

**Biologia cel·lular i histologia**

Codi: 100855

Crèdits: 6

Titulació	Tipus	Curs	Semestre
2500251 Biologia Ambiental	FB	1	1

### Professor/a de contacte

Nom: Marta Martín Flix

Correu electrònic: Marta.Martin@uab.cat

### Utilització d'idiomes a l'assignatura

Llengua vehicular majoritària: català (cat)

Grup íntegre en anglès: No

Grup íntegre en català: No

Grup íntegre en espanyol: No

### Equip docent

Albert Gubern Bursat

### Prerequisits

Donat que **Biologia Cel·lular & Histologia** és una assignatura del primer semestre del primer curs del grau de **Biologia Ambiental**, no hi ha cap prerequisit obligatori. Tanmateix, per tal que l'alumne pugui seguir l'assignatura amb fluïdesa i pugui assolir els resultats d'aprenentatge plantejats, es **recomana** que domini els **continguts del programa de Biologia de Batxillerat**, sobretot aquells referents a:

- Estructura general de les cèl·lules així com els seus components bàsics (proteïnes, àcids nucleics, lípids, carbohidrats).
- Funcions bàsiques dels orgànuls cel·lulars.
- Vies metabòliques cel·lulars.
- Característiques bàsiques dels teixits animals i vegetals.

És **molt recomanable** que els alumnes tinguin un coneixement bàsic d'**anglès**, ja que les fonts bibliogràfiques i d'informació més actualitzades d'aquesta disciplina científica estan disponibles en aquest idioma.

### Objectius

Es tracta d'una assignatura de primer curs, de caràcter obligatori, que introdueix als estudiants en els fonaments de la biologia cel·lular i de l'organització tissular dels Vertebrats i les plantes. L'assignatura està dividida en dos mòduls temàtics: (1) l'estudi de la cèl·lula eucariota i (2) com les cèl·lules eucariotes s'organitzen per formar els diferents teixits animals i vegetals.

L'objecte central d'estudi de la Biologia Cel·lular és la cèl·lula eucariota, el coneixement dels orgànuls intracel·lulars i les seves funcions i la relació amb les vies metabòliques cel·lulars. Per altra banda, el mòdul d'Histologia estudia les agrupacions cel·lulars que constitueixen els teixits animals i vegetals i la seva relació amb la funció tissular.

Els **objectius específics** de l'assignatura són els següents:

- 1- Descriure l'estructura de la cèl·lula eucariota i comprendre la relació d'aquesta estructura amb les funcions cel·lulars específiques.
- 2- Conèixer les funcions dels orgànuls i compartiments cel·lulars, relacionar el seu origen i funcions i comprendre que el seu funcionament coordinat és essencial per que les cèl·lules puguin desenvolupar les seves funcions.
- 3 - Reconèixer les estructures cel·lulars i tissulars. Identificar els trets diferencials dels teixits animals i vegetals.
- 4 - Utilitzar la terminologia científica adequada i ésser capaç d'expressar i descriure els coneixements adquirits amb propietat i claredat.
- 5 - Treballar de forma adequada en un laboratori biològic bàsic.
- 6 - Utilitzar correctament el microscopi òptic. Saber diferenciar, de forma bàsica, la cèl·lula animal de la vegetal, així com saber identificar diversos components característics. Saber identificar les característiques bàsiques de diverses organitzacions tissulars animals i vegetals.
- 7 - Buscar, analitzar i sintetitzar informació de diferents fonts per construir coneixements de forma autònoma.

## Competències

- Comprendre les bases de la regulació de les funcions vitals dels organismes a través de factors interns i externs i identificar mecanismes d'adaptació al medi.
- Desenvolupar la capacitat d'anàlisi i síntesi.
- Identificar organismes i reconèixer els diferents nivells d'organització biològica.
- Integrar els coneixements dels diferents nivells organitzatius dels organismes en el seu funcionament.
- Obtenir, observar, manejar, conrear i conservar espècimens.

## Resultats d'aprenentatge

1. Aplicar el concepte de teixit i diferenciar les varietats tissulars de l'organisme animal i vegetal.
2. Desenvolupar la capacitat d'anàlisi i síntesi.
3. Identificar i analitzar material d'origen animal i vegetal i les seves anomalies.
4. Realitzar cultius cel·lulars i de teixits animals.
5. Reconèixer els nivells d'organització molecular, genètica, cel·lular, tissular i d'organisme.
6. Reconèixer l'estructura histològica dels principals òrgans de l'organisme animal i vegetal i les relacions estructura-funció.
7. Reconèixer l'estructura, morfologia i dinàmica del cromosoma eucariòtic en el cicle cel·lular mitòtic i meiótic.

## Continguts

L'assignatura de **Biologia Cel·lular i Histologia** té un caràcter bàsic dins la titulació i amb ella es pretén que l'alumne adquireixi uns **coneixements sòlids sobre l'organització estructural, el funcionament i la regulació de les cèl·lules eucariotes i dels teixits que aquestes formen**. Aquests coneixements biològics es complementen amb els d'altres assignatures bàsiques i obligatòries del pla d'estudis, com ara la Genètica, la Bioquímica, la Fisiologia Vegetal i Animal o la Filogènia i Evolució. El conjunt d'aquestes assignatures proporcionaran a l'estudiant de Biologia Ambiental una bona comprensió de l'organització estructural i funcional dels organismes vius. D'altra banda, els coneixements teòrics adquirits en l'assignatura de Biologia Cel·lular i Histologia es complementen amb una formació pràctica al laboratori.

La base que proporciona l'assignatura de Biologia Cel·lular i Histologia és fonamental pel seguiment de moltes de les assignatures abans esmentades, així com pel seguiment d'algunes de les assignatures optatives que s'inclouen en el pla d'estudis, raó per la qual aquesta assignatura s'imparteix en el primer semestre del primer curs de la titulació.

## **CONTINGUTS DETALLATS DE L'ASSIGNATURA**

### **BIOLOGIA CEL·LULAR**

**Tema 1. Introducció a la cèl·lula eucariota.** Organització de la cèl·lula procariota i eucariota. Característiques principals i diferències entre cèl·lules procariotes i eucariotes. Característiques principals i diferències entre cèl·lules animals i vegetals. Introducció als compartiments intracel·lulars.

**Tema 2. Membrana plasmàtica.** Estructura, composició i funcions de la membrana plasmàtica. Característiques de la membrana: fluïdesa i asimetria.

**Tema 3. Transport de molècules a través de la membrana plasmàtica.** Difusió simple i osmosi. Transport d'ions i de petites molècules. Transport passiu per permeases i per proteïnes de canal. Transport actiu primari i secundari.

**Tema 4. Nucli.** Estructura, composició i funcions: embolcall nuclear, làmina nuclear i nuclèol. Transport bidireccional nucli-citoplasma. Cromatina: composició i estructura; organització de la cromatina en el nucli interfàsic: eucromatina i heterocromatina; organització i estructura del cromosoma.

**Tema 5. Citosol.** Composició i organització estructural. Funcions del citosol: plegament de les proteïnes, modificació postraduccional i processat de les proteïnes; degradació de proteïnes. Introducció als compartiments intracel·lulars i al trànsit intracel·lular de proteïnes.

**Tema 6. Reticle endoplasmàtic.** Estructura i composició del reticle endoplasmàtic. Funcions del reticle endoplasmàtic llis: síntesi de lípids i detoxificació cel·lular. Funcions del reticle endoplasmàtic rugós: síntesi de proteïnes solubles i de membrana; modificacions de les proteïnes; control de qualitat.

**Tema 7. Aparell de Golgi.** Estructura i composició de l'aparell de Golgi. Bases del transport vesicular: tipus de vesícules, formació i fusió de les vesícules amb la membrana diana. Transport del reticle al Golgi i dins del Golgi. Distribució de proteïnes a la xarxa trans-Golgi: transport de proteïnes lisosomals, secreció constitutiva i secreció regulada; retenció de proteïnes residents al Golgi.

**Tema 8. Endosomes, lisosomes i vacúols.** Endosomes: estructura i composició; classificació; funció dels endosomes: endocitosi. Lisosomes: estructura i composició; defectes genètics en les hidrolases àcides. El vacúol de les cèl·lules vegetals.

**Tema 9. Mitocondris.** Estructura, composició i biogènesi. Genoma mitocondrial, síntesi de proteïnes, importació de lípids i de proteïnes. Funcions del mitocondri: oxidació metabòlits, transport d'electrons, respiració cel·lular, síntesi d'ATP i producció de calor. Transport a través de les membranes mitocondrials.

**Tema 10. Microtúbuls.** Estructura, biogènesi, composició i funcions. Polimerització de la tubulina. Proteïnes associades als microtúbuls. Microtúbuls làbils i microtúbuls estables.

**Tema 11. Microfilaments.** Estructura, biogènesi, composició i funcions. Polimerització de l'actina. Proteïnes d'unió a l'actina. Organització dels microfilaments en cèl·lules musculars i en cèl·lules no musculars. Moviment cel·lular.

**Tema 12. Filaments intermedis.** Estructura, biogènesi, composició i funcions. Polimerització. Proteïnes associades als filaments intermedis. Funcions.

**Tema 13. Introducció al cicle cel·lular i a la divisió cel·lular.** Interfase i mitosi. Divisió cel·lular mitòtica i meiótica. Citocinesi.

### **HISTOLOGIA**

**TEIXITS ANIMALS: NIVELLS D'ORGANITZACIÓ DE LA MATÈRIA.**

**Tema 1.** Concepte de teixit animal teixit. Components cel·lulars i extracel·lulars. Classificació dels teixits animals.

**Tema 2.** Teixit epitelial: Diferenciacions de la superfície de la cèl·lula epitelial. Polaritat cel·lular i unions intercel·lulars. Làmina basal. Epitelis de revestiment: característiques estructurals i fisiològiques. Tipus d'epiteli de revestiment. Epitelis glandulars: tipus de cèl·lules secretores. Classificació i propietats generals de les glàndules exocrines.

**Tema 3.** Teixit conjuntiu: Matriu extracel·lular: fibres i substància fonamental. Cèl·lules fixes i lliures del teixit conjuntiu. Fibroblast i fibrogènesi. Mastòcits. Plasmòcits. Macròfags i sistema fagocític mononuclear. Varietats del teixit conjuntiu.

**Tema 4.** Teixit adipós: El adipòcit. Teixit adipós unilocular i multilocular: estructura, funció i distribució.

**Tema 5.** Teixit cartilaginós: Matriu cartilaginosa. Condròcit. Varietats del teixit cartilaginós: hialí, elàstic i fibrós. Histofisiologia.

**Tema 6.** Teixit ossi: Organització arquitectònica de l'os. Matriu òssia. Osteoblasts-osteòcits: estructura i funció. Osteoclasts i resorció òssia. Histofisiologia. Varietats del teixit ossi: laminar i no laminar. Osteones, sistemes intersticials i circumferencials.

**Tema 7.** Sang: Plasma sanguini i elements formes. Eritròcit: estructura i funció. Trombòcits i plaquetes: coagulació sanguínia. Leucòcits. Granulòcits: neutròfils, eosinòfils i basòfils. Agranulòcits: monòcits i limfòcits.

**Tema 8.** Teixit muscular: Varietats del teixit muscular. Teixit muscular estriat: Aparell contràctil. Miofibrilles i sarcòmers. Citofisiologia de la contracció muscular. Teixit muscular cardíac: Discos intercalars. Teixit muscular llis.

**Tema 9.** Teixit nerviós: Neurona: regionalització morfofuncional. Flux axònic. Sinapsi interneuronal. Neuroglía.

## **TEIXITS VEGETALS**

**Tema 10.** Peculiaritats de la cèl·lula vegetal. Paret cel·lular. Especialitzacions de la paret cel·lular: plasmodesmes i porus. Transport apoplàstic i simplàstic. Classificació dels teixits vegetals.

**Tema 11.** Meristems: Bases citofisiològiques. Meristems primaris i secundaris. Meristems apicals: organització histogènica i patrons proliferatius. Càmbium vascular. Felògen.

**Tema 12.** Parènquima: Característiques morfofuncionals de la cèl·lula parenquimàtica. Patrons d'organització tissular. Parènquima clorofil·lic i de reserva.

**Tema 13.** Teixits Mecànics: Colènquima: Característiques generals. Col·lòcit. Distribució, organització tissular i tipus. Esclerènquima: Característiques generals. Fibres i esclereides.

**Tema 14.** Teixits Vasculars: Components, característiques estructurals i histofisiològiques. Xilema: elements conductors: traqueides i membres del vas. Engruiximents secundaris i plaques perforades de la paret. Floema: elements conductors: cèl·lules criboses i membres de tubs cribosos. Engruiximents de la paret, cribes i plaques criboses. Organització dels elements conductors.

**Tema 15.** Teixits dèrmics: Característiques estructurals i histofisiològiques. Teixits primaris: epidermis; teixits secundaris: peridermis.

## **Metodologia**

### **TEORIA**

Els coneixements bàsics teòrics de Biologia Cel·lular s'impartiran en 20 hores presencials i els d'Histologia en 20 hores més. Les classes teòriques s'impartiran amb suport de diapositives i altres materials audiovisuals. Durant les classes de teoria molt freqüentment es demanarà la participació activa de l'alumne mitjançant

preguntes breus relacionades amb continguts impartits. D'aquesta manera es pretén estimular la capacitat de relació, deducció i raonament dels alumnes.

## **PRÀCTIQUES**

Les hores de pràctiques, **d'assistència obligatòria**, permetran que l'alumne es familiaritzi amb un laboratori biològic bàsic. Cada grup de pràctiques realitzarà 4 sessions al laboratori: 2 relacionades amb els continguts de Biologia Cel·lular i 2 relacionades amb els continguts d'Histologia. Els 2 objectius principals d'aquestes pràctiques són: (1) que l'alumne aprengui el maneig del microscopi òptic i (2) mitjançant l'ús del microscopi òptic, l'alumne haurà de (2.1) diferenciar la cèl·lula animal de la cèl·lula vegetal, (2.2) reconèixer estructures subcel·lulars dels dos tipus cel·lulars, (2.3) reconèixer diferents tipus cel·lulars, (2.4) reconèixer les característiques bàsiques dels teixits animals i vegetals, (2.5) reconèixer i identificar els teixits animals i vegetals específics que formen les cèl·lules

## **Activitats formatives**

Títol	Hores	ECTS	Resultats d'aprenentatge
<b>Tipus: Dirigides</b>			
Classes pràctiques	10	0,4	1, 3, 5, 6, 7
Classes teòriques	40	1,6	1, 2, 5, 6, 7
<b>Tipus: Autònomes</b>			
Assoliment de conceptes i establiment de relacions entre ells	96	3,84	2, 5, 6

## **Avaluació**

### **CRITERIS D'AVALUACIÓ**

El mòdul de Biologia Cel·lular suposa el 50% de la nota i el d'Histologia l'altre 50%. Cadascun d'aquests mòduls tindrà una avaluació teòrica (40% de la nota de l'assignatura) i una avaluació pràctica (10% de la nota de l'assignatura).

## **PRÀCTIQUES**

L'assistència a pràctiques és **obligatòria**. La **no assistència a 1 pràctica** de Biologia o d'Histologia **sense justificar**, implicarà una **reducció del 75% de la nota**. En cas de **no assistir a 2 pràctiques** de Biologia o d'Histologia **sense justificar**, l'alumne **no podrà superar l'assignatura**.

Al final de cada sessió de pràctiques es realitzarà un qüestionari d'uns 5 minuts de durada que serà l'avaluació d'aquella pràctica. Les pràctiques 1 i 2, corresponents al mòdul de Biologia Cel·lular suposaran el 10% de la nota final. Les pràctiques 3 i 4, corresponents al mòdul d'Histologia, suposaran el 10% de la nota final. A les pràctiques d'Histologia, a més a més del qüestionari de pràctiques, es realitzarà una prova de reconeixement visual de teixits al microscopi.

La nota de pràctiques farà mitjana ponderada amb l'examen teòric corresponent (Biologia Cel·lular o Histologia) **sempre i quan la qualificació obtinguda sigui igual o superior a 4**.

Si la nota de pràctiques de cada mòdul (Biologia Cel·lular i Histologia) és inferior a 4, els alumnes hauran de fer un examen escrit de pràctiques quan s'avaluin de la teoria de la part corresponent.

*Per poder assistir a pràctiques cal que l'estudiant justifiqui haver superat les proves de bioseguretat i de seguretat que trobarà en el Campus Virtual i ser coneixedor i acceptar les normes de funcionament dels laboratoris de la Facultat de Biociències.*

## **TEORIA**

**Biologia Cel·lular (BC):** el mòdul de teoria s'avaluarà amb 2 proves parcials. La primera prova es realitzarà quan s'hagin impartit, aproximadament, la meitat de les hores teòriques del mòdul de teoria de BC i suposarà, aproximadament, el 40% dels continguts i de la nota final del mòdul. La segona prova parcial es realitzarà un cop finalitzades les hores teòriques del mòdul i suposarà, aproximadament, el 60% dels continguts i de la nota final del mòdul. La suma dels dos parcials suposarà el 40% de la nota final de l'**assignatura**.

La nota mínima perquè les 2 proves parcials puguin fer mitjana serà de 3,5. Si un alumne obté una nota inferior a 3,5 en el primer parcial, podrà recuperar-lo el dia de la prova final de recuperació. Els alumnes que obtinguin una nota inferior a 3,5 en el 2<sup>on</sup> examen parcial, podran recuperar-lo el dia de la prova final de recuperació.

**Histologia (H):** el mòdul de teoria d'Histologia s'avaluarà amb una única prova que suposarà el 40% de la nota final de l'**assignatura**. Els alumnes que obtinguin una nota de teoria d'Histologia inferior a 4 s'hauran de presentar a la prova final de recuperació.

**Biologia Cel·lular i Histologia:** La nota de teoria farà mitjana ponderada amb la nota de pràctiques (BC o H) sempre i quan la qualificació obtinguda a la part de teoria i a la de pràctiques sigui igual o superior a 4. Els alumnes que obtinguin una nota de teoria o de pràctiques de BC o d'Histologia inferior a 4, o que no superin algun dels dos mòduls (BC o H), s'hauran de presentar a les proves de recuperació de la part corresponent.

Per poder accedir a la recuperació, els alumnes **s'han d'haver avaluat en un conjunt d'activitats el pes de les quals equivalgui a un mínim de dues terceres parts de la qualificació total de l'assignatura.**

Per tal d'aprovar l'assignatura, la nota final ponderada de **Biologia Cel·lular i d'Histologia** haurà de ser **superior o igual a 5.**

## **CONSIDERACIONS GENERALS**

### **Altres consideracions generals:**

- Es consideraran NO AVALUATS aquells alumnes que es presentin a menys del 67% de les activitats d'avaluació programades, considerant com a activitats d'avaluació: i) qualsevol prova per avaluar els continguts teòrics; ii) qualsevol prova per avaluar els continguts pràctics.

- Per tal d'aprovar l'assignatura, la nota final ponderada haurà de ser **superior o igual a 5**. En el cas de que un alumne no superi la part teòrica de l'assignatura, però superi la part de pràctiques (obtenció d'un mínim de 5 punts sobre 10), se li guardarà aquesta nota durant un període de tres matrícules addicionals (però l'alumne s'haurà de matricular de nou de TOTA l'assignatura).

- En el cas de que un alumne no superi la part un dels 2 mòduls de teoria (BC o H) i sí superi l'altre, (obtenció d'un mínim de 5 punts sobre 10), se li guardarà aquesta nota durant un període de tres matrícules addicionals (però l'alumne s'haurà de matricular de nou de TOTA l'assignatura).

- Els estudiants que no puguin assistir a una prova d'avaluació individual per causa justificada (com ara un problema de salut, defunció d'un familiar de fins a segon grau, accident, gaudir de la condició d'esportista d'elit i tenir una competició o activitat esportiva d'obligada assistència, etc.) i **aportin la documentació oficial corresponent** al coordinador de titulació (certificat mèdic oficial en el que es faci constar explícitament la incapacitat de realitzar un examen, atestat policial, justificació de l'organisme esportiu competent, etc.), tindran dret a realitzar la prova en una altra data. El coordinador de titulació vetllarà per la concreció d'aquesta, prèvia consulta amb el professor de l'assignatura afectada.

- Podran presentar-se a l'examen per MILLORAR NOTA de la part de teoria aquells alumnes que tinguin els dos blocs parcials aprovats. En qualsevol cas, l'alumne s'examinarà del total de l'assignatura a l'examen de recuperació. Per poder-se presentar a l'examen per pujar nota, l'alumne haurà de renunciar per escrit (email) a la nota obtinguda per parcials, avisant al responsable de l'assignatura amb un mínim de tres dies d'antelació a l'examen de recuperació. La nota que es tindrà en compte serà la del darrer examen que l'alumne hagi realitzat.

## Activitats d'avaluació

Títol	Pes	Hores	ECTS	Resultats d'aprenentatge
1ª prova parcial de continguts teòrics de Biologia Cel·lular	17%	0,75	0,03	2, 3, 5, 7
2ª prova parcial de continguts teòrics de Biologia Cel·lular	23%	1	0,04	2, 3, 5, 7
Prova de continguts teòrics d'Histologia	40%	1,75	0,07	1, 2, 5, 6
Pràctiques de laboratori d'Histologia	10%	0,25	0,01	1, 2, 6
Pràctiques de laboratori de Biologia Cel·lular	10%	0,25	0,01	2, 4, 7

## Bibliografia

### **BIOLOGIA CEL·LULAR**

Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. (2010). *Biología Molecular de la Célula*. 5a Edición. Ediciones Omega S.A. Barcelona.

Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. (2007). *Molecular Biology of the Cell*. 5<sup>th</sup> Edition. Editorial: Garland Science.

Alberts B, Bray D, Hopkin K, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. (2011). *Introducción a la Biología Celular*. 3ª Edición. Editorial Médica Panamericana.

Alberts B, Bray D, Hopkin K, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. (2013). *Essential Cell Biology*. 4<sup>th</sup> Edition. Editorial Garland Science. L

H. Berk, Kaiser, Krieger, Scott, Bretscher, Ploegh, and Matsudaira (2008) *Molecular Cell Biology*. 6th Edition. Editorial: W. H. Freeman

Lodish H, Berk A, Matsudaira P, Kaiser CA, Krieger M, Scott MP, Lawrence Zipursky S, Darnell J. (2005). *Biología Celular y Molecular*. 5a Edición. Editorial Médica Panamericana.

Cooper GM. (2007). *La Célula*. Marbán Libros S.L. Madrid.

Karp G. (2011). *Biología Celular y Molecular. Conceptos y experimentos*. 6ª Edició. McGraw-Hill Interamericana de España S.L.

- Part del contingut d'alguns llibres proposats a la bibliografia es poden consultar *online*:

Alberts: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=mboc4>

Cooper: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=cooper>

Lodish: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21475/?term=lodish>

- Pàgina web on es poden veure animacions senzilles que ajuden a entendre molts dels processos cel·lulars bàsics: <http://www.johnkyrk.com/index.esp.html>

### **HISTOLOGIA**

Bloom & Fawcett. 1995. Tratado de Histología. Ed: Interamericana McGraw-Hill.

Esau, K. : 1985. Anatomía vegetal (ed. Omega).

Gartner, L.P. Hiatt, J.L.: 2002. Texto Atlas de Histología. 2ª Edición. McGraw Hill.

Geneser, F.: 2006. "Histología. Sobre Bases Moleculares". 3a Edición. Editorial Panamericana. Argentina.

Junqueira, L.C. y Carneiro, J.: 2006. Histología Básica, texto y Atlas. 6ª Edición. Masson, Elsevier.

Histologia básica (ed. Masson).

Krstic, R.V.: Los tejidos del hombre y de los mamíferos (ed. McGraw Hill).

Paniagua, R. y col.: 2007. Citología e Histología Vegetal y Animal.Vol2. Histología Vegetal y Animal. McGraw-Hill/ Interamericana.

Ross, M.H. y Pawlina, W: 2007. Histología. Texto y Atlas color con biología celular y molecular. (ed. Panamericana).

Stevens, A. y Lowe, J.: 2006. Histología Humana. (ed. Elsevier).

Young, B. y Heath, J.W. Histologia Funcional. Texto y Atlas en color. (ed.Harcourt).

Welsch. U.: 2009. Histología. 2a Edición, Editorial Panamericana. Argentina.