كيمياء حيوية (1)

طلاب الفرقة الثانية أساسي بكلية التربية بالغردقة

شعبة أساسي علوم

الترم الأول 2023/2022

د/ إبراهيم عبدالمطلب موسى

قسم الكيمياء

الكيمياء الحيوية

Biochemistry

تجميع و اعداد

د. ابوبكر مريدي حجاب

قسم الكيمياء- كلية العلوم- جامعة جنوب الوادي

المحتـويات

م	العنـــــــوان	رقم الصفحة
١	الكربـوهيـدرات	٣
٢	السكـريـات الأحـــادية	٥
٣	الخصائص الكيميائية للسكريات الأحادية	١٢
٤	السكـــريات الثنـــائيـة	١٤
٥	السكريـــات عديدة التسكـر	١٦
٦	الإبيمرات و الأنومرات	١٩
٧	الأحمـاض الأمـينيـة	٢٢
٨	الـروابـط البيبتيدية	٢٤
٩	البـروتينـــات	٢٦
١٠	الفيتـــامينـــات	٣٤
١١	الأحمـاض الدهنيـــة	٣٧
١٢	الانـزيمـــات	٤١
١٣	تسميـــة الإنزيمـــات	٤٣

الكيمياء الحيوية

لطلاب الفرقة الثانية اساسي - علوم

إسم الطالب:- ----------

الكـــربـــوهيـــدرات

- تُنتج بواسطة عملية البناء الضوئي في النباتات
- المصدر الرئيسي للطاقة من نظامنا الغذائي
- تحتوي علي من العناصر الاتية (C ، H ، O)

- **الكربوهيدرات هي الأطعمة التي تتحول إلى جلوكوز بعد هضمها.**
- **جميع الكربوهيدرات تتحول إلى جلوكوز وترفع مستوى السكر في الدم، ولكن بعضها يفعل ذلك أسرع من البعض الاخر، والتحكم بمستوى سكر الدم أمر هام للتحكم بالوزن والسيطرة على السكري.**
- **وهذا هو المصدر الرئيسي للطاقة في الجسم، وهو مهم خاصة للدماغ الذي لا يستطيع استخدام مصادر الطاقة الأخرى (مثل الدهون أو البروتينات) بسهولة.**

$$Cn(H_2O)n$$

$$6CO_2 + 6H_2O + energy \underset{\text{Respiration}}{\overset{\text{Photosynthesis}}{\rightleftharpoons}} C_6H_{12}O_6 + 6O_2$$

جلوكوز

الكربوهيدرات

- أكثر المركبات العضوية وفرة في الطبيعة (٥٠ ٪ من الكتلة الحيوية للأرض).
- ٣/٤ من وزن النباتات
- ١ ٪ من وزن الحيوانات والبشر
- ٦٥ ٪ من الأطعمة في نظامنا الغذائي

شروط المركب لكي يكون سكـر

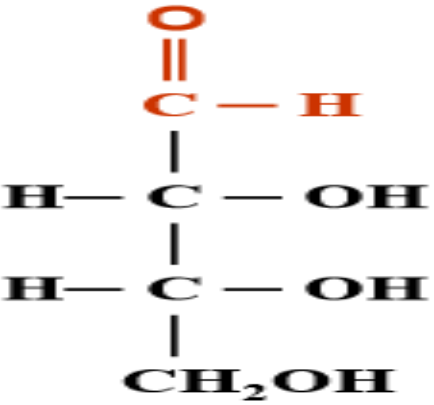
- المركب يحتوي علي ذرة كربون كيرالية.
- المركب يحتوي علي (C , H, O) ونسبة (O:H) = (2:1).
- يحتوي علي مجموعة هيدروكسيل (OH).
- يحتوي علي مجموعة فورميل (الدهيد) او مجموعة كربونيل (كيتون).

السكريات الأحادية (سكريات بسيطة)

السكريات الاحادية

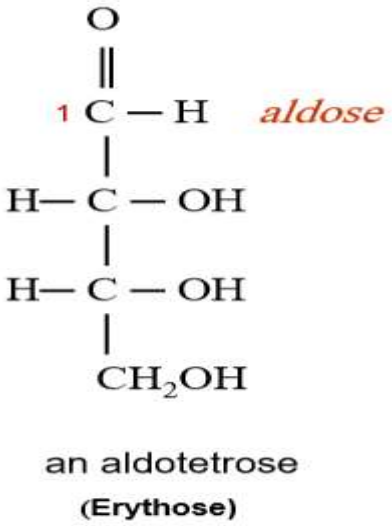
هي الكربوهيدرات التي لا يمكن تقسيمها أو تحللها إلى كربوهيدرات أصغر

السكريات الاحادية



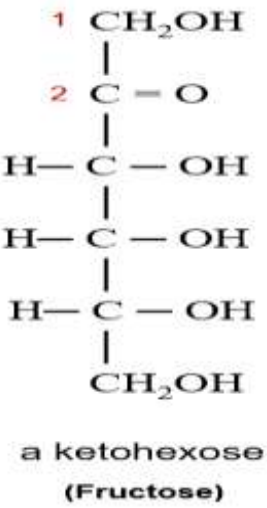
- أبسط الكربوهيدرات حيث انها لا تتحلل
- ٣-٩ ذرات كربون
- تحتوي علي مجموعة كربونيل (ألدهيد أو كيتون)
- تحتوي علي عدة مجموعات هيدروكسيل
- صيغتها $C_n(H_2O)_n$

تسمية السكريات الأحادية ـ ألدوز

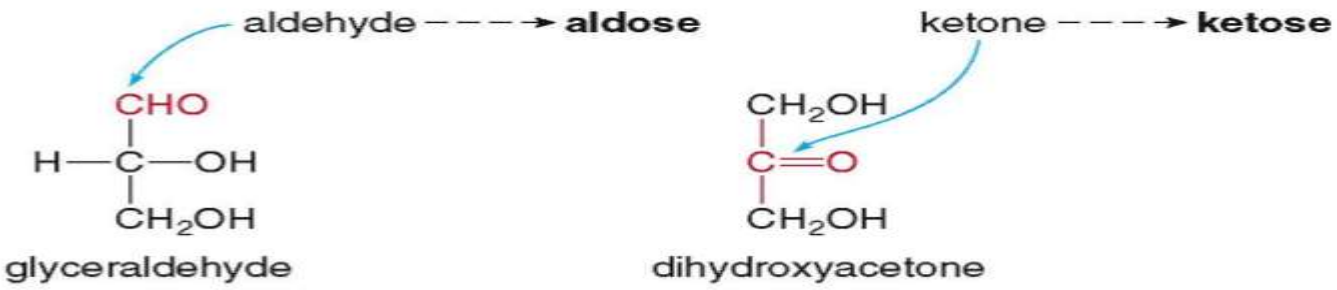


- يتكون من مجموعة **الفورميل** CHO(الألدهيد) والعديد من مجموعات الهيدروكسيل (-OH)
- ثلاثي (يتكون من ٣ ذرات كربون)
- رباعي (يتكون من ٤ ذرات كربون)
- البنتوز (يتكون من ٥ ذرات كربون)
- هيكسوز (يتكون من ٦ ذرات كربون)
- أبسط ألدوز هو **جليسروالدهيد**

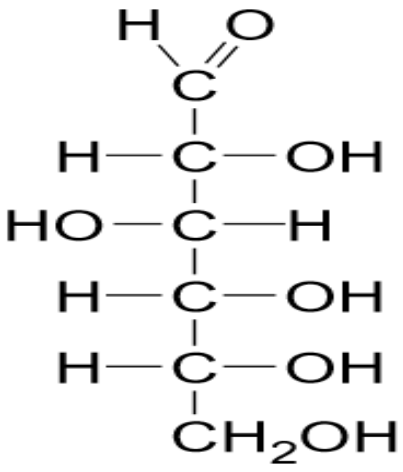
تسمية السكريات الأحادية ـ الكيتوز



- يتكون من مجموعة الكربونيل CO(الكيتون) والعديد من مجموعات الهيدروكسيل (-OH)
- ثلاثي (يتكون من ٣ ذرات كربون)
- رباعي (يتكون من ٤ ذرات كربون)
- البنتوز (يتكون من ٥ ذرات كربون)
- هيكسوز (يتكون من ٦ ذرات كربون)
- أبسط الكيتوز هو **ثنائي هيدروكسي أسيتون** (ليس سكر)



بعض السكريات الأحادية المهمة :ـ



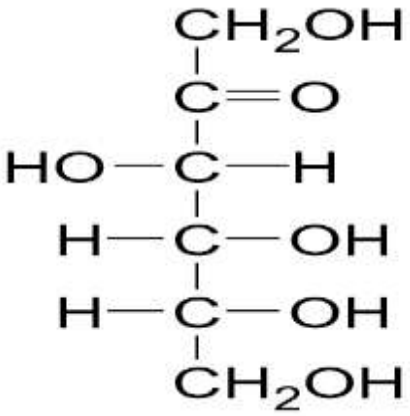
الجلوكوز (سكر العنب)

- ($C_6H_{12}O_6$) ، الدوهكسوز) - نسبة السكر في الدم
- أكثر السكريات الأحادية وفرة
- يوجد في الفواكه والخضروات وشراب الذرة والعسل
- يوجد في السكريات مثل السكروز واللاكتوز والمالتوز
- يصنع السكريات مثل النشا والسليلوز والجليكوجين

الجلوكوز (سكر العنب)

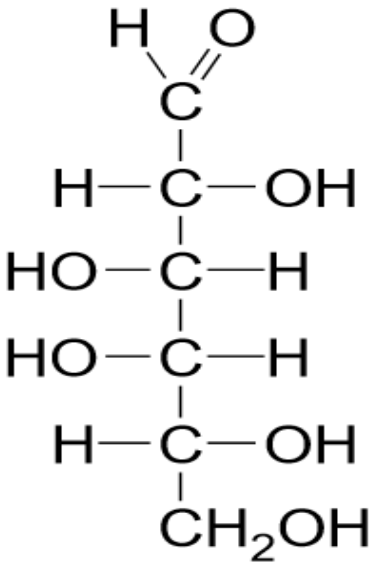
- في الحقيقة إن الكبد هو مخزن السكر في الجسم، وسكر الغلوكوز هو مصدر طاقة مهم للخلايا، ويعمل الكبد على تصنيع وتخزين وتحرير سكر الغلوكوز في الجسم.
- مستويات السكر في الدم الطبيعية هي (٧٠ - ١١٠) ملي / ديسي لتر
- الأنسولين (بروتين ينتج في البنكرياس) ينظم مستويات الجلوكوز في الدم عن طريق تحفيز امتصاص الجلوكوز إلى الأنسجة أو تكوين الجليكوجين
- مرضى السكري ينتجون الأنسولين غير الكافي لتنظيم مستويات السكر في الدم بشكل كاف ، لذلك يجب عليهم مراقبة نظامهم الغذائي / أو حقن الأنسولين يوميًا

الفركتوز (سكر الفاكهة)



- ($C_6H_{12}O_6$) ، كيتوهكسوز) أحلى الكربوهيدرات
- يوجد في عصائر الفاكهة والعسل (سكر الفاكهة)
- في مجرى الدم ، يتم تحويله إلى أيزومر ، جلوكوز
- مرتبط بالجلوكوز في السكروز (سكر ثنائي يعرف باسم سكر الجدول)

الجالاكتوز



- ($C_6H_{12}O_6$) ، الدوهكسوز)
- له هيكل مشابه للجلوكوز باستثناء (OH-) على ذرة الكربون رقم ٤
- موجود في الأغشية الخلوية للمخ والجهاز العصبي
- يمزج مع الجلوكوز في اللاكتوز (ثنائي السكاريد والسكر في الحليب)
- يصنع السكريات مثل النشا والسليلوز والجليكوجين

عند تناول الوجبات فإن الجسم يحصل على الطاقة التي تكفيه من الطعام، ويقوم الكبد بتخزين الزائد من لسكريات، ومنها سكر الغلوكوز على شكل السكر الأكثر تعقيدًا وهو الجلايكوجين (Glycogen) تحريره عند الحاجة.

ذ يساعد ارتفاع هرمون الأنسولين أثناء تناول الطعام وانخفاض هرمون الجلوكاجون (Glucagon) في عملية تخزين الغلوكوز في الكبد.

ولكن يبقى السؤال متى يفرز الكبد السكر؟ إن الإجابة تكمن في الحالات الاتية:

- الصيام والامتناع عن تناول الطعام لفترات متقطعة خاصة فترة الليل أو الساعات ما بين الوجبات، ففي هذه الحالات ينخفض مستوى السكر في الدم، وينخفض مستوى الإنسولين، ويصبح الجسم بحاجة شديدة للطاقة والسكريات، وعندها يعمل الكبد على إفراز سكر الغلوكوز ويكون ذلك بعد تحليل الجلايكوجين المعقد.
- انخفاض سكر الغلوكوز بشكل كبير، حيث يلجأ الكبد بالتعاون مع الكلية في تحويل الأحماض الأمينية وفضلات الدهون إلى سكر الغلوكوز لتعويض النقص وتزويد الجسم بالطاقة اللازمة.

يف يتم تنظيم سكر الدم؟

كما ذكر فإن علاقة تنظيم سكر الغلوكوز في الدم تعتمد بشكل أساسي على هرمون الإنسولين، بحيث في لوضع الطبيعي وعند ارتفاع نسبة سكر الغلوكوز في الدم فإن البنكرياس يقوم بإفراز هرمون الإنسولين يعمل على خفض نسبة سكر الغلوكوز في الدم.

يقوم الإنسولين بخفض سكر الدم عن طريق عدة مهام، ومنها العمل على تحفيز خلايا الجسم المختلفة على استهلاك وتخزين سكر الغلوكوز داخلها، وبالتالي انخفاض نسبته في الدم.

ومن هذه الخلايا خلايا الكبد، بحيث يأمر الأنسولين خلايا الكبد في هذه الحالة بتخزين سكر الغلوكوز لزائد في الدم.

متى يفرز الكبد السكر في حالة مرض السكري؟

تكمن المشكلة في مرض السكري بانعدام التوازن بين هرمون الإنسولين وخلايا الجسم ومنها خلايا الكبد، بحيث أن البنكرياس يصبح غير قادر على إنتاج الإنسولين أو تصبح خلايا الجسم مقاومة للإنسولين ولا تستجيب له.

إذ عند تناول الطعام يرتفع مستوى سكر الغلوكوز في الدم، ولكن بسبب الإصابة بمرض السكري فإن هرمون الأنسولين لن يعمل بالشكل الصحيح ولن يرتفع فيبقى سكر الغلوكوز بنسبة عالية في الدم.

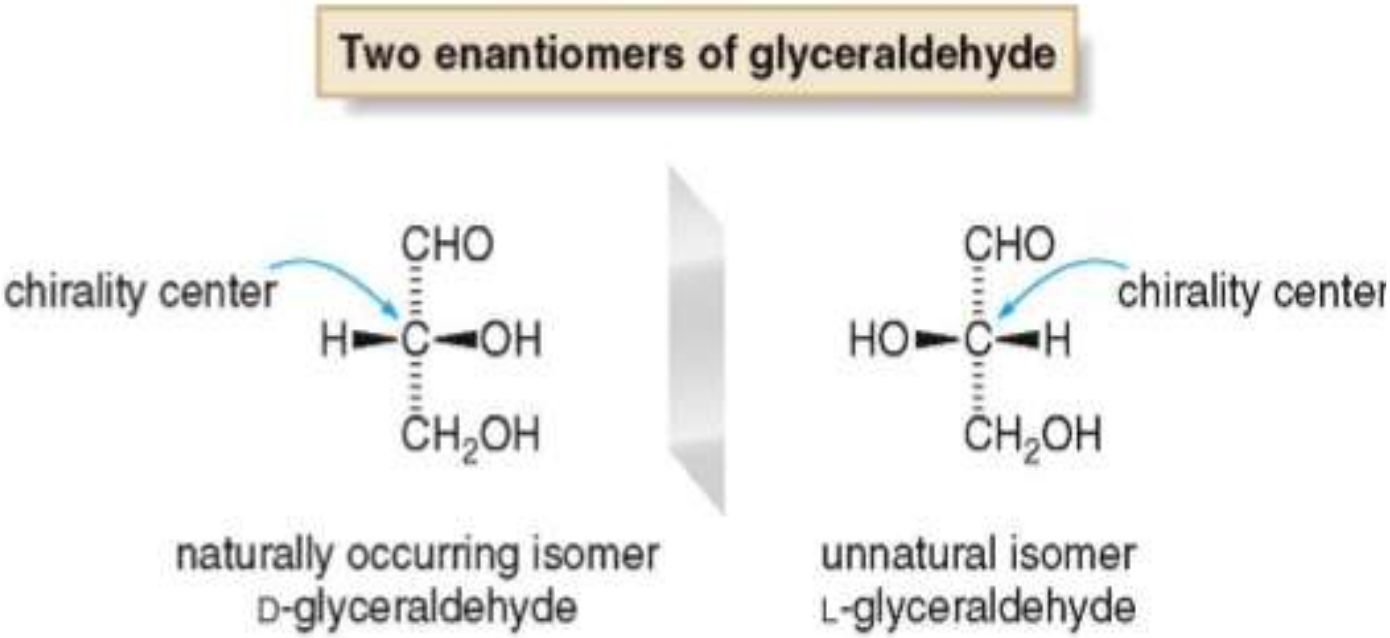
ومع تقدم المرض أكثر وانخفاض الإنسولين بشكل ملحوظ فإن خلايا الكبد تبدأ بإفراز سكر الغلوكوز وتحريره مع عدم الحاجة له، فتبدأ مشكلات مرض السكري في حال عدم السيطرة على المرض في وقت باكر.

ويكون العلاج باستخدام الإنسولين المصنع، أو الحبوب الخافضة لسكر الدم.

الكيرالية Chirality

كيرالي

- جميع الكربوهيدرات تحتوي علي واحد او أكثر من مركز كيرالي
- يحتوي **جليسروالدهيد** وهو أبسط ألدوز على مركز كيرالي واحد وله عدد اثنان من التماثلات الضوئية

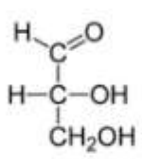


عدد المتماثلات الضوئية لأي مركب يحتوي علي كربون كيرالي = 2^{n}

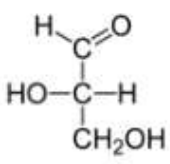
حيث ن هو عدد ذرات الكربون الكيرالية

امثلـــة :

- عدد المتماثلات الضوئية للجليسرالدهيد = ٢



D(+) glyceraldehydes



L (-)glyceraldehydes

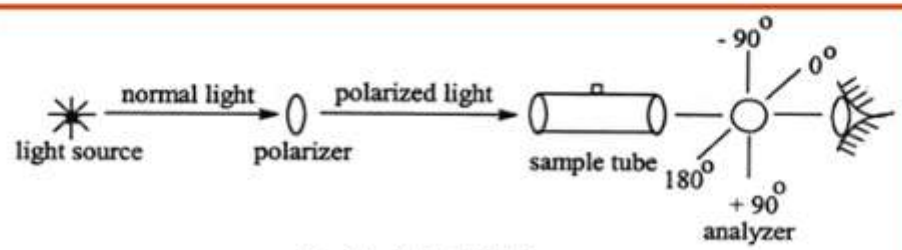
التشابة الضوئي /

تشمل المتشابهات الضوئية المركبات غير المتماثلة والتي لها القدرة على تغيير مسار "تدوير" مستوى الضوء المستقطب وحيد المستوى .

الضوء المستقطب هو الضوء الذي تسير موجاته في مستوى واحد على عكس الضوء العادي الذي تسير موجاته في مستويات مختلفة .

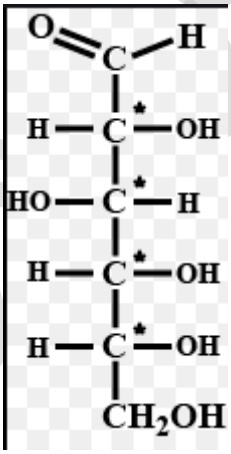
ان مركبات الكربون تقوم بتدوير مستوى الضوء حتى وهي على هيئة محاليل وكذلك في الحاله الغازيه

البولاريمتر هو جهاز ضوئي يمكن بواسطته قياس مدى قدرة جزيئات المركب العضوي على تدوير مستوى الضوء المستقطب والتعرف على مثل هذه المواد الفعاله ضوئياً.



مخطط لجهاز البولاريمتر.

- **عدد المتماثلات الضوئية للجلوكوز = ١٦**

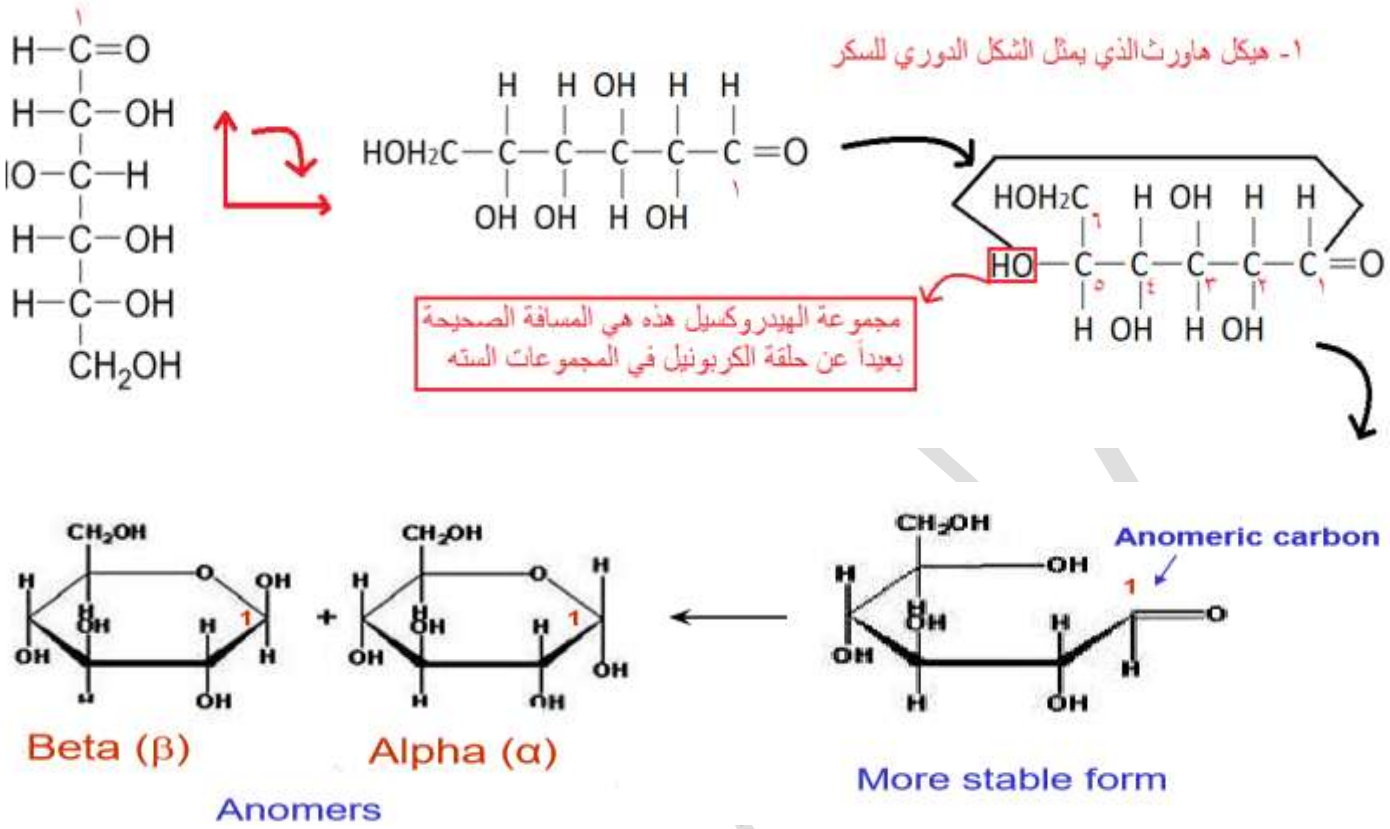


- **عدد المتماثلات الضوئية للفركتوز = ٨**

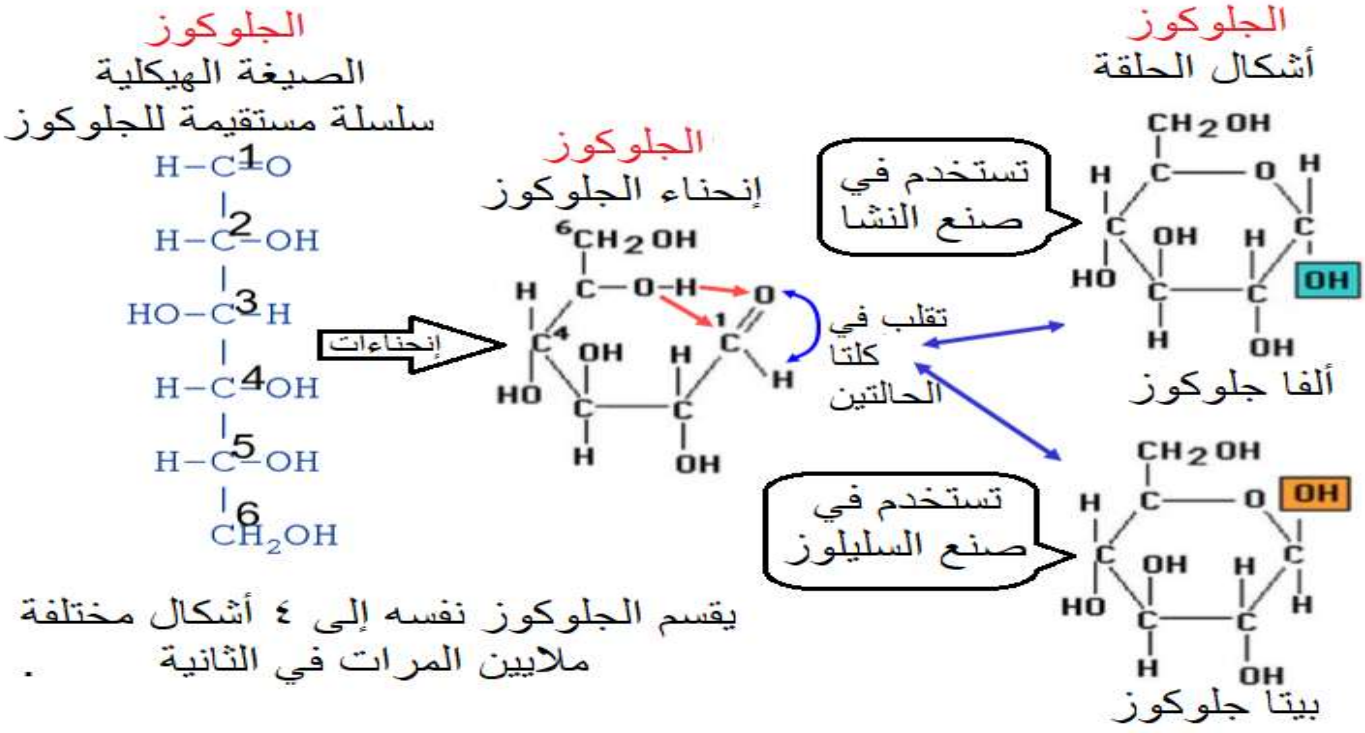
توصف المادة الفعالة ضوئياً ..

- بأنها نشطة ضوئيا (او فعالة ضوئيا) عندما تكون لها المقدرة على تغيير مسار (تدوير) الضوء المستقطب .
- . بأنها ذات نشاط يميني اذا قامت بتدوير مستوى الضوء المستقطب الى اليمين واذا قامت بالعكس تكون ذات نشاط يساري وتستخدم الأشارة (+) للدلالة عن الدوران ناحية اليمين والأشارة (–) للدلالة على الدوران ناحية اليسار .

الهيكل الدوري ١ـ هيكل هاورث

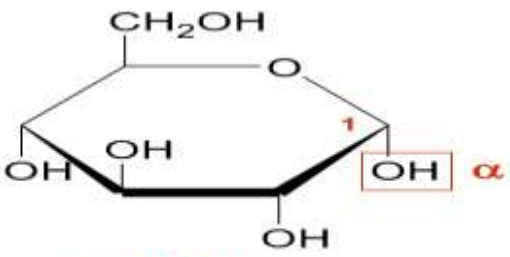


تابع :الهيكل الدوري هيكل هاورث

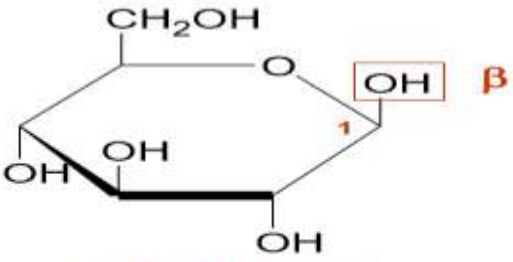


يقسم الجلوكوز نفسه إلى ٤ أشكال مختلفة ملايين المرات في الثانية .

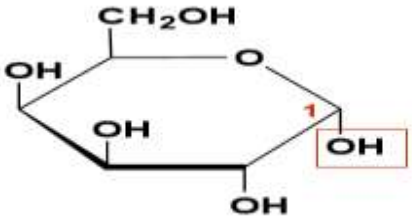
تابع :الهيكل الدوري هيكل هاورث



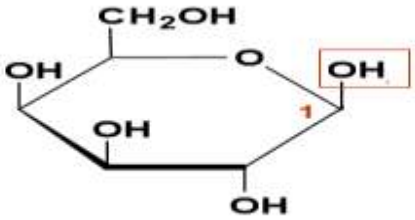
α-D-Glucose



β-D-Glucose

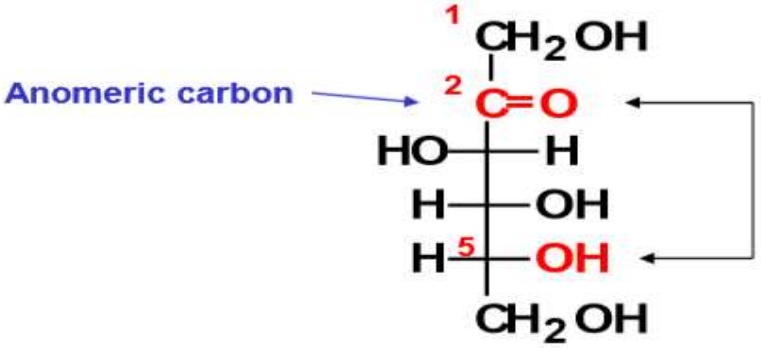


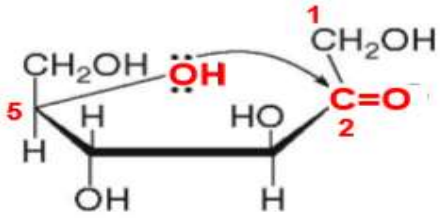
α-D-Galactose

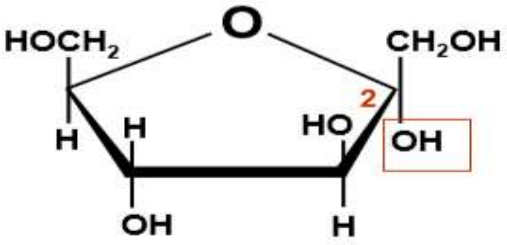


β-D-Galactose

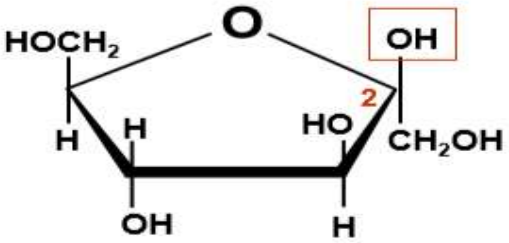
الهيكل الدوري هيكل هاورث





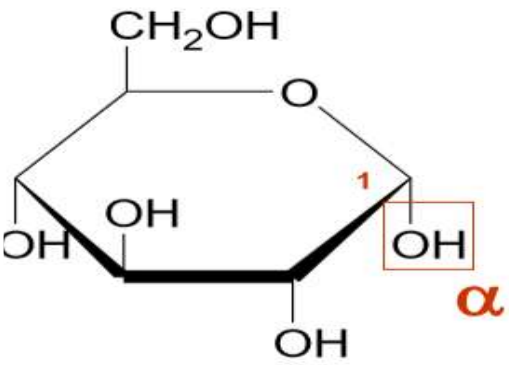


α-D-fructose

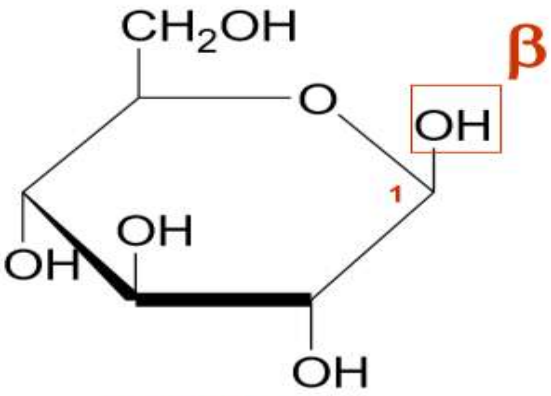


β-D-fructose

الهيكل الدوري هيكل هاورث



α-D-Glucose

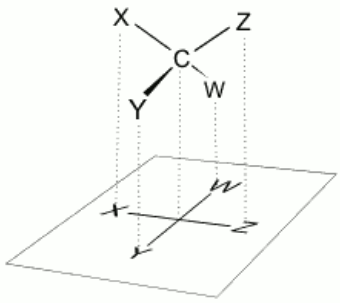


β-D-Glucose

- البشر لديهم إنزيم (ألفا الأميليز) ويمكنهم هضم منتجات النشا مثل المكرونة (تحتوي على ألفا جلوكوز)
- وليس لديهم إنزيم (بيتا الأميليز) ولا يمكنهم هضم السليلوز مثل الخشب أو الورق (تحتوي علي بيتا جلوكوز)

الهيكل الدوري ٢- توقعات فيشر

- الخطوط الأفقية تمثل سندات الإسقاط للأمام من جهاز التجسيم
- الخطوط العمودية تمثل روابط إسقاط إلى الخلف
- فقط التجسيم (رباعي السطوح الكربون) هو في الطائرة



الخصائص الفيزيائية للسكريات الأحادية

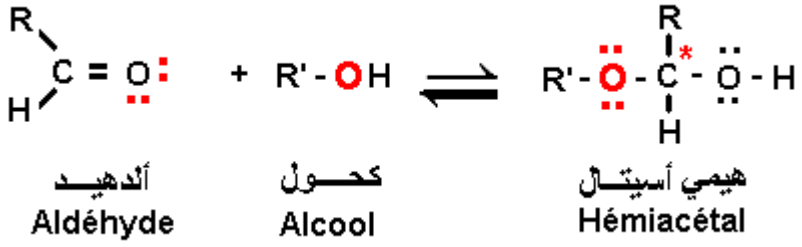
- عديم اللون
- ذات مذاق سكري
- الحالة البلورية صلبة
- القطبية مع نقاط انصهار عالية (بسبب مجموعات OH)
- قابل للذوبان في الماء وغير قابل للذوبان في المذيبات غير القطبية (بسبب مجموعات OH)

الخصائص الكيميائية للسكريات الأحادية

- ١. تكوين جليكوزيدات (الأسيتال)
- ٢. الأكسدة
- ٣. الاختزال

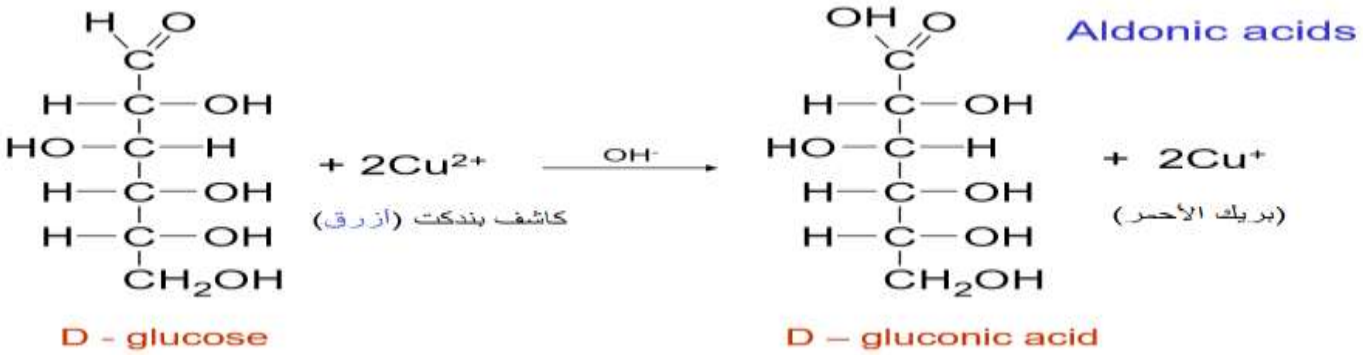
ملحوظة

- يحتوي الهيمي أسيتال على مجموعة هيدروكسيل (OH) ومجموعة ألكوكسي (OR) على نفس ذرة الكربون لكن الجلوكوز يتفاعل مع (ROH) واحد من الأسيتال



أكسدة السكريات الأحادية

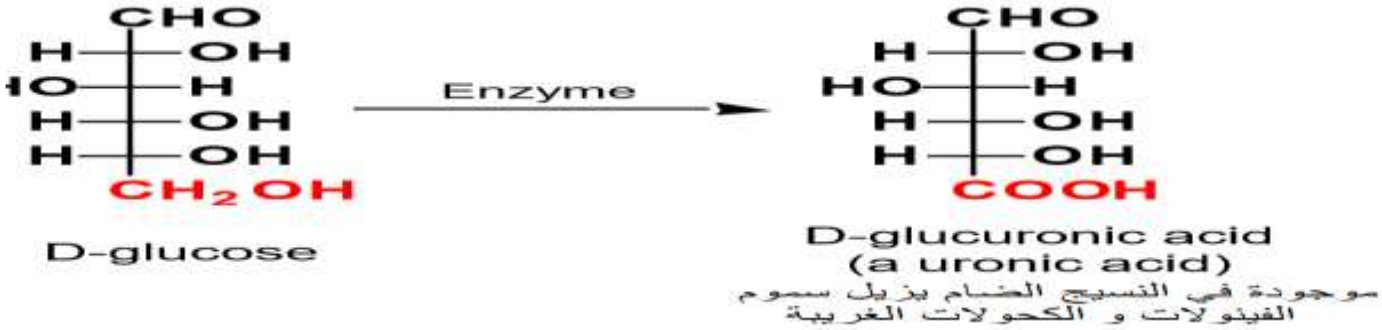
أ- الاكسدة بواسطة عامل بندكت (ضعيف)



حمض الجلوكونيك

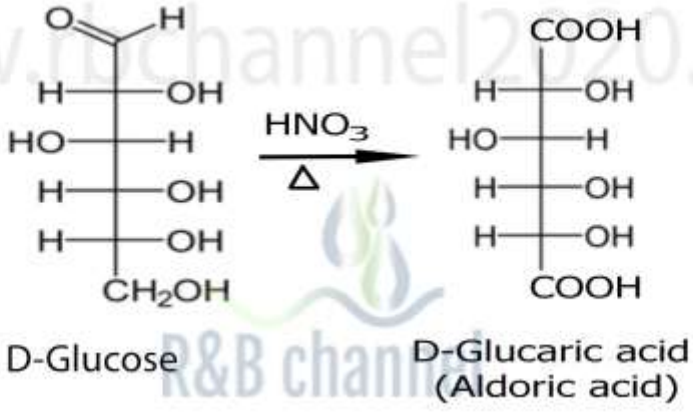
ب-الاكسدة بواسطة الانزيمات

يتأكسد الكحول الأساسي في C-6 من hexose إلى حمض uronic بواسطة إنزيم (محفز).



حمض الجلوكورونيك

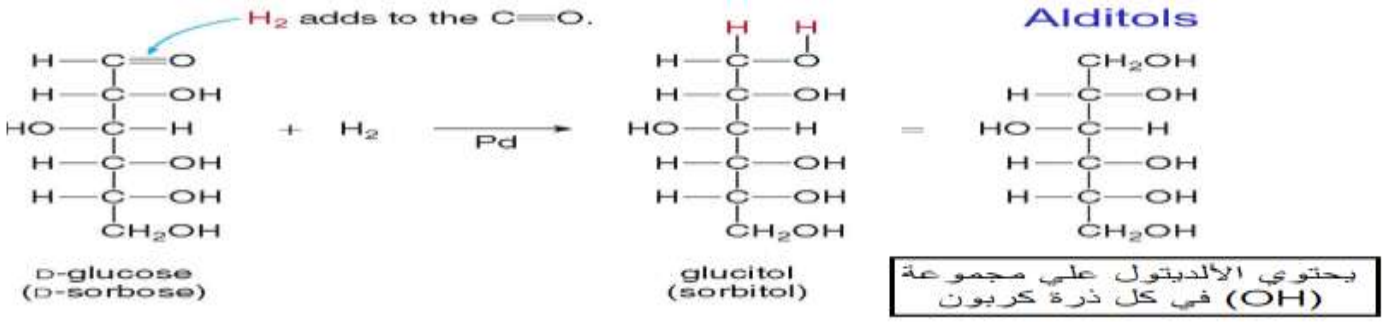
جـ - الاكسدة بواسطة حمض النيتريك (قوي)



حمض الجلوكاريك

www.rbchannel2020.info
R&B channel

٣- إختزال السكريات الأحادية



كحول السكريات هي المحليات في العديد من الأطعمة الخالية من السكر

لمشكلة:- الإسهال وإعتام عدسة العين

أبوبكر هريدي

السكريات الثنائية

• يتكون من اثنين من السكريات الأحادية مرتبط برابطة جليكوزيدية –O–

(عندما تتفاعل مجموعة واحدة -OH مع مجموعة أخرى -OH مع نزع ماء)

- الجلوكوز + الجلوكوز ← مالتوز + ماء
- الجلوكوز + الجالاكتوز ← لاكتوز + ماء
- الجلوكوز + الفركتوز ← سكروز + ماء

ملحوظة

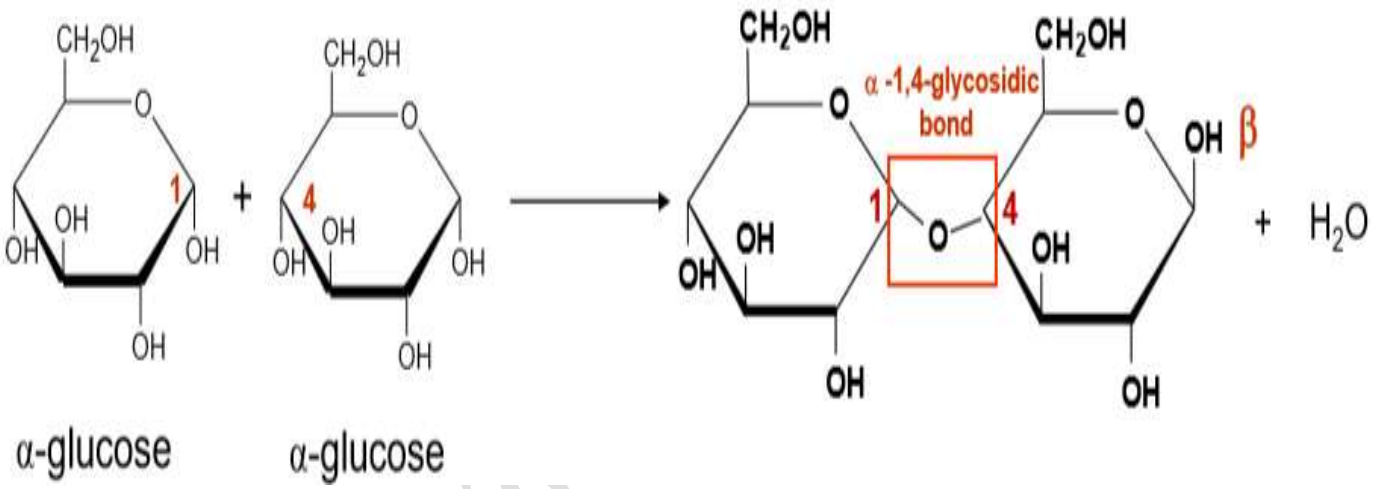
• تحتوي السكريات الثنائية على كربون أسيتال واحد على الأقل (ذرة كربون مفره مرتبطة بمجموعتين ألكوكسي (OR)

لرابطة الجليكوزيدية تربط الحلقتين يمكن أن تكون (ألفا او بيتا)

امثلة السكريات الثنائية

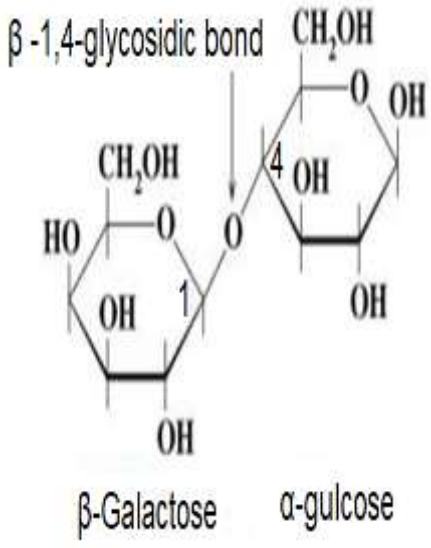
١ـ المالتوز (سكر الشعير)

- من السكريات الثنائية يتكون من جزيئين الجلوكوز
- لديه رابطة جليكوزيدية من النوع ألفا بين ذرتين الكربون (١ و ٤ ألفا جلوكوز)
- يتم الحصول عليه من تكسير النشا
- هو سكر مختزل (يمكن للكربون رقم ١ أن يفتح لإعطاء الألدهيد المجاني للأكسدة)



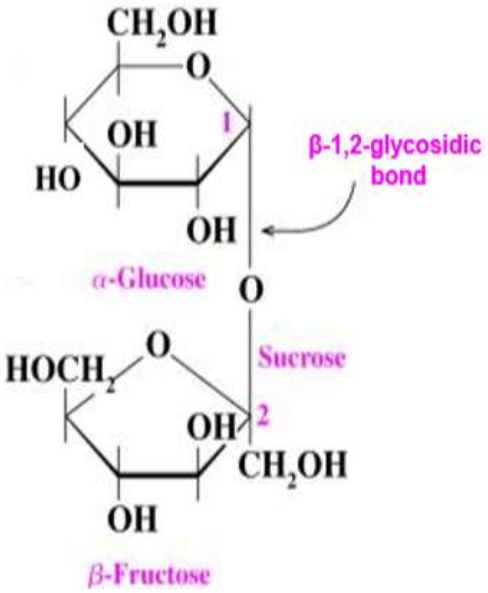
٢ـ اللاكتوز (سكر اللبن)

- من السكريات الثنائية يتكون من جزيئين جلوكوز و جالاكتوز
- لديه رابطة جليكوزيدية من النوع بيتا بين ذرتين الكربون (١ بيتا جالاكتوز و ٤ ألفا جلوكوز)
- يوجد في الحليب ومنتجات الألبان
- هو سكر مختزل (يمكن للكربون رقم ١ أن يفتح لإعطاء الألدهيد المجاني للأكسدة)



٣ـ السكروز (سكر القصب)

- من السكريات الثنائية يتكون من الجلوكوز الفركتوز
- لديه رابطة جليكوزيدية من النوع بيتا بين ذرتين الكربون (١ ألفا جلوكوز و ٢ بيتا فركتوز)
- يوجد في سكر المائدة (الناتج من قصب السكر وبنجر السكر)
- ليس سكر مختزل (لا يمكن فتح الكربون ١ لإعطاء الألدهيد المجاني للأكسدة)



أبوبكر هريدي

السكريات عديدة التسكـر

بوليمرات العديد من وحدات السكريات الأحادية

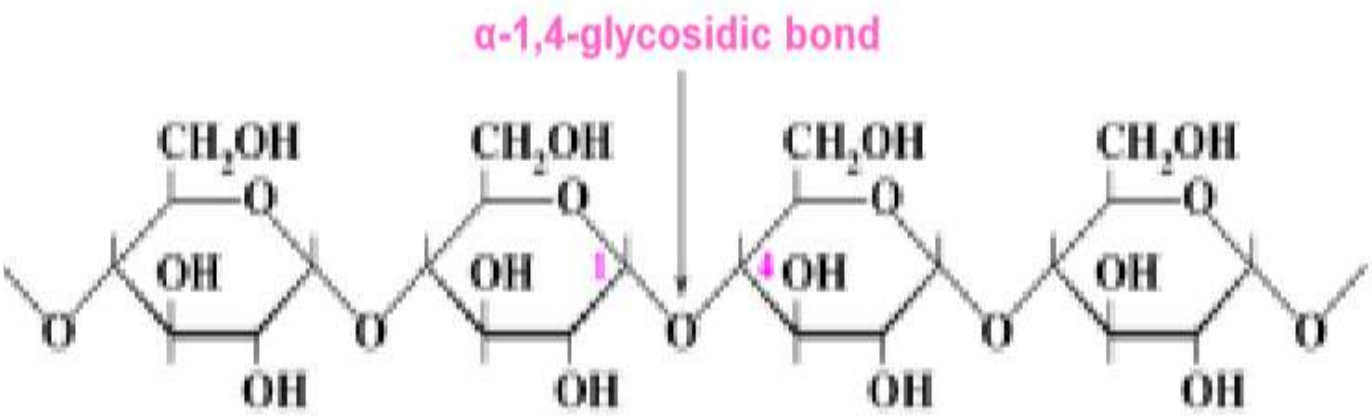
- نشا ⟸ أميلوز (٢٠ ٪) & أميلوبكتين (٨٠ ٪)
- الجليكوجين (تخزين الطاقة في الحيوانات والبشر)
- السليلوز (المنشآت النباتية والخشبية)

ملحوظة

- نشا يخزن الجلوكوز في نباتات مثل الأرز والبطاطا والفاصوليا وتخزين طاقة القمح

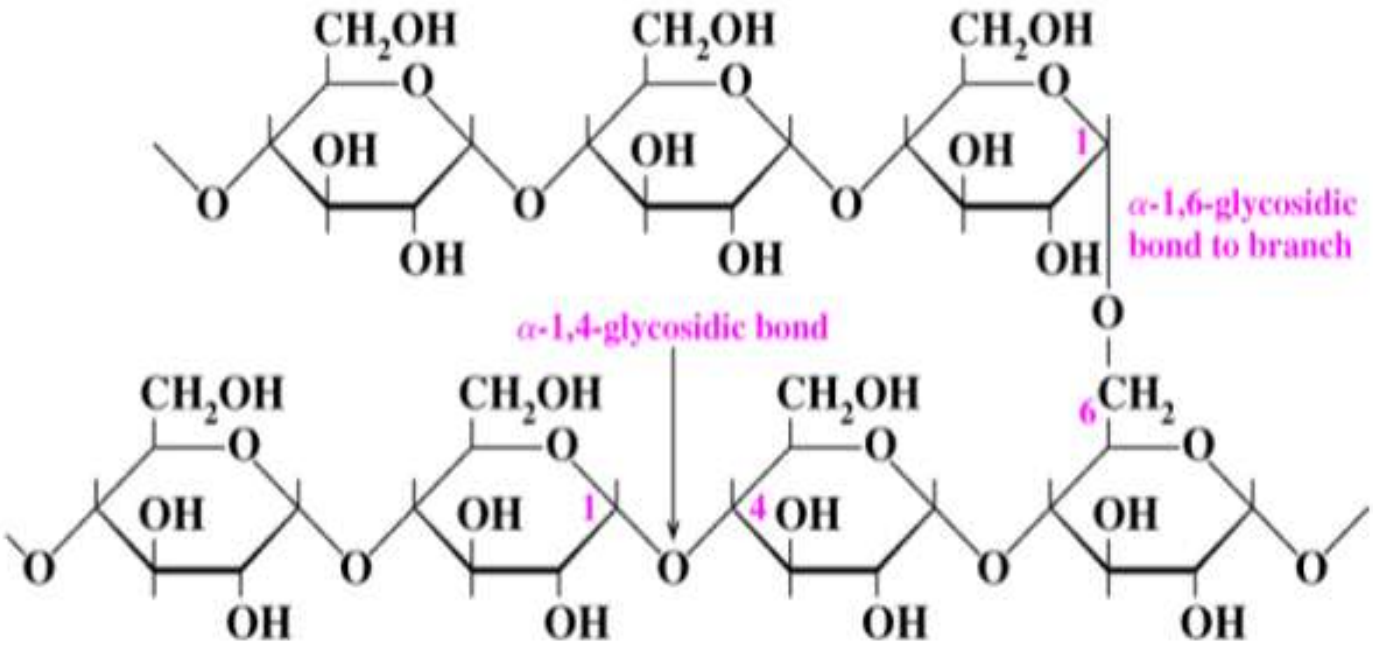
أميلوز

- هي سكريات عديدة ألفا الجلوكوز في سلسلة مستمرة (حلزونية أو ملفية)
- يحتوي على روابط جليكوزيدية ألفا-٤،١ بين وحدات الجلوكوز ألفا من (٢٥٠ إلى ٤٠٠٠ وحدة)



الأميلوبكتـين

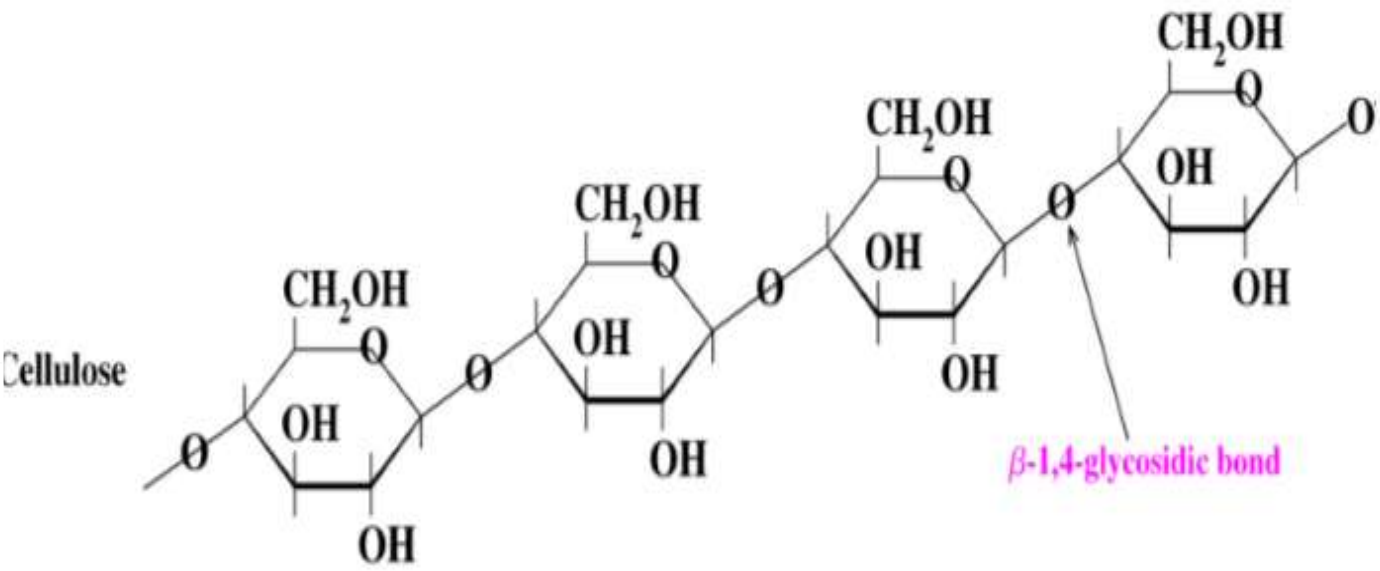
- من سكريات عديدة التي تتكون من وحدات الجلوكوز في سلاسل متفرعة
- يحتوي على روابط ألفا-١،٤ جليكوزيدية بين وحدات الجلوكوز
- لديه روابط ألفا-١،٦ في فروع وحدات ألفا الجلوكوز
  (في كل ٢٥ وحدة سكر يوجد فرع)
- كلا أشكال النشا قابلة للذوبان في الماء



السكريات عديدة التسكر

السليلوز

- السكريات العديدة التي تتكون من وحدات الجلوكوز في سلاسل غير متفرعة مع روابط بيتا-١،٤ جليكوزيدية (٢٢٠٠ وحدة من الجلوكوز)
- لديه بنية صلبة (رابطة H) وغير قابلة للذوبان في الماء
- هي المادة الهيكلية الرئيسية للخشب والنباتات (القطن: ١٠٠ ٪).
- لا يمكن هضمها من قبل البشر بسبب الروابط بيتا-١،٤ جليكوزيدية (يحتاج إلى إنزيم: β-glycosidase)



السليـلوز

- السليلوز يشكل الألياف غير القابلة للذوبان في وجباتنا الغذائية
- يمر عبر الجهاز الهضمي دون استقلاب
- الألياف مهمة في إضافة كميات كبيرة من النفايات للمساعدة في القضاء عليها بسهولة أكبر (على الرغم من أنها لا تمنحنا أي تغذية)

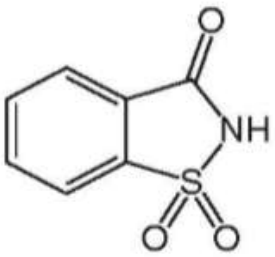
ماذا يحدث لجسمك اذا كنت لا تتناول كميات كافية من الكربوهيدرات؟

إذا كنت لا تتناول كميات كافية من الكربوهيدرات، فلا بد أن يستخدم جسمك الدهون والبروتينات من أجل الطاقة، لكن لا البروتينات ولا الدهون هي مصادر كافية للطاقة، وهذا ما يحدث:

- هضم الدهون :لا تهضم الدهون بشكل كامل عند استخدامها كمصدر طاقة، فيتم تكوين مركبات الكيتونات، وهذه حمضية قليلا، وقد تتراكم في الدم لتجعله أكثر حموضة، ما قد يكون ضارا مع الوقت.
- هضم البروتينات :وظيفة البروتينات الرئيسية هي أن تكون وحدات بنائية، وليس إنتاج الطاقة واستخدام البروتينات من أجل الطاقة يمكن أن يقلل من بناء العضلات والخلايا الأخرى.

مواد التحلية الصناعية وبدائل السكر

١- السكارين

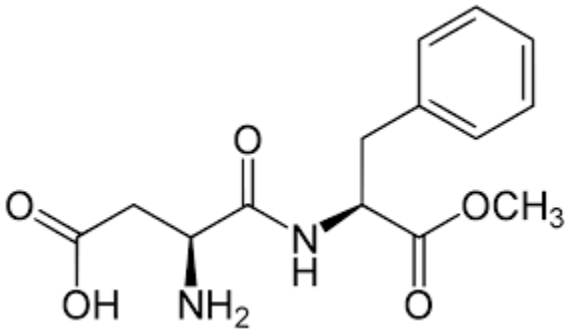


saccharin
(Trade name: Sweet'n Low)

- تم استخدامه على نطاق واسع خلال الحرب العالمية الأولى
- كانت هناك مخاوف في السبعينيات من أن السكرين يسبب السرطان
- لا يعتبر سكر لأنه لا تتحقق فيه الشروط الاربعة

٢- الاسبـــارتام

- ويُرمز لـ"أسبرتام" في أوروبا بالرمز (E951) وتضاف إليها أملاح أسيسلفام البوتاسيوم ورمزها .(E962) وتعد "أسبرتام" المضافة إليها أملاح أسيسلفام البوتاسيوم أكثر مادة محلية انتشارا في العالم. وتُضاف المادة إلى الكثير من المواد الغذائية الخالية من السكر، وخاصة في مشروبات "زيرو" والمعجنات ومنتجات الحليب.
- وتعمل مادة "أسبرتام" على منع الإنزيم بصورة غير مباشرة، حيث تنشأ في المعدة مادة اسمها "فينيل الأنين" تحول دون إنتاج الإنزيم.

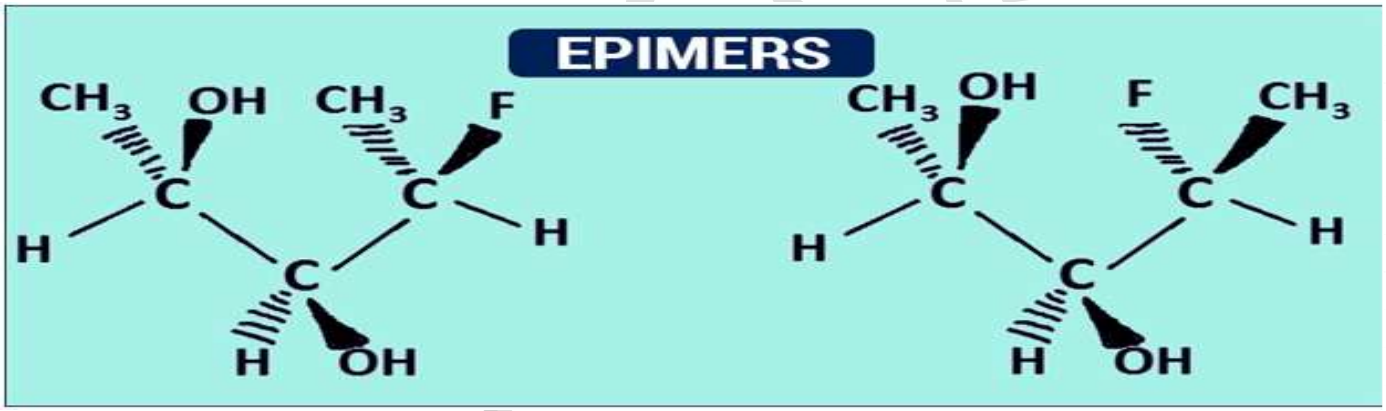


الإبيمرات و الأنومرات

كلاهما عبارة عن متماثلات فراغية يختلف في التوزيع الفراغي حول ذرة الكربون الكيرالية

الإبيمـرات و الأنومـرات

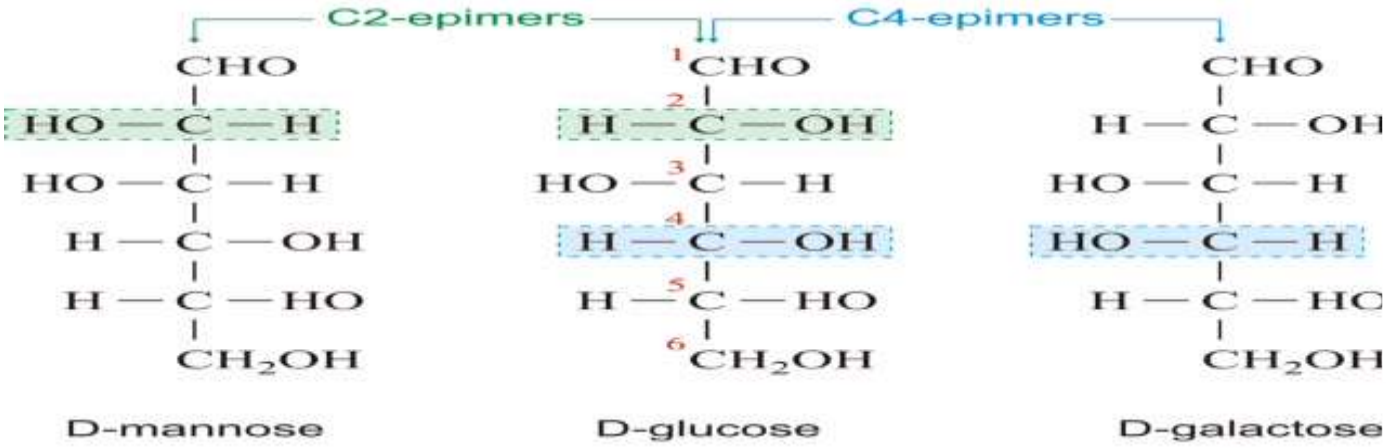
- كلاهما متماثل فراغي ولكن الإبيمر عبارة عن متماثل يختلف في التكوين في أي من ذرات الكربون الكيرالية بينما يكون الإنومر في الواقع إبيمر يختلف في تكوين ذرة الكربون الأسيتال و هيمي أسيتال



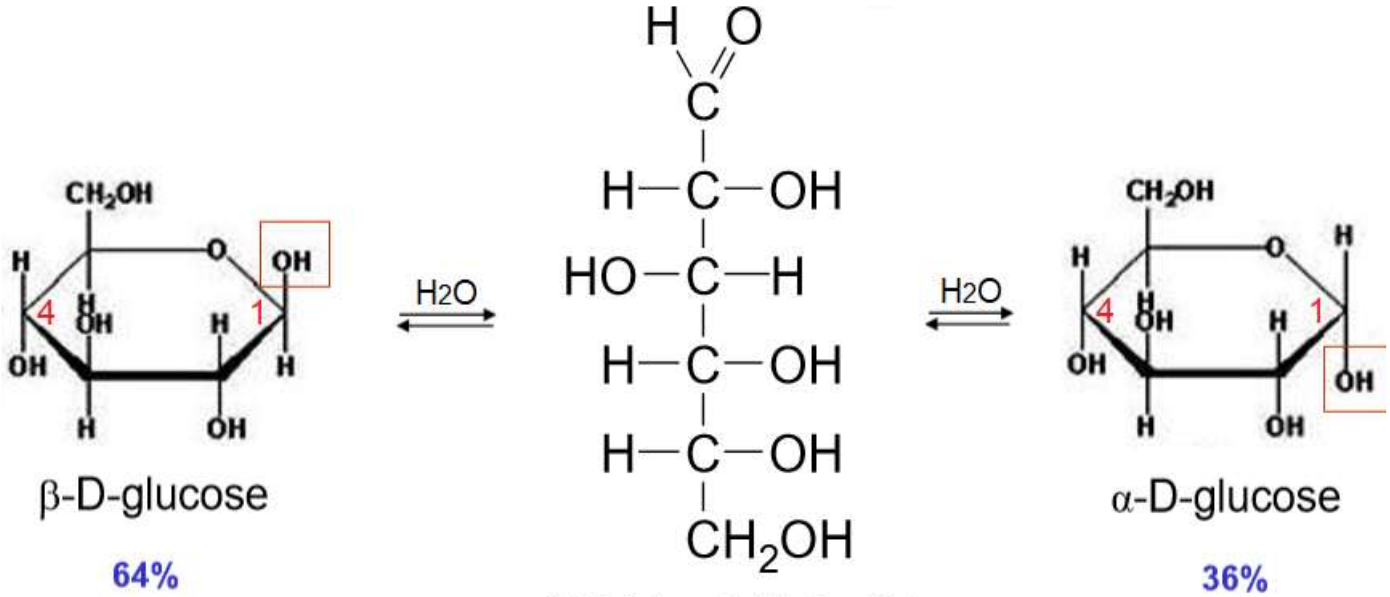
الإبيمر

هو عبارة عن متماثل فراغي يختلف في التوزيع الفراغي حول ذرة الكربون الكيرالية

مثال :ـ الجالاكتوز و المانوز كلاهما إبـيمر للجلوكوز



ـ عندما يتحول جزئ مثل الجلوكوز الي حلقة منه ينشأ متماثل جديد في C-1 و ذرة الكربون الكيرالية الجديدة التي تنشأ في C-1 تسمي ذرة كربون أنومرية

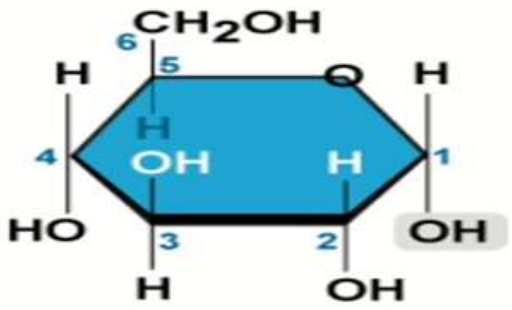


ـ ذرة الكربون هيمي أسيتال C-1 أصبحت متماثل جديد يسمى بذرة الكربون الكيرالية و الأيزوميرات ألفا و بيتا تسمى أنومرات

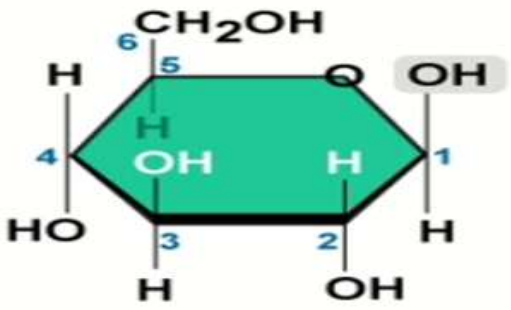
ـ الأنوميرات هي حالة خاصة و الإبيمرات تختلف في التكوين فقط في ذرة الكربون الأنومرية

مثال :ـ ألفا جلوكوز و بيتا جلوكوز كلاهما أنومر للآخر

α-D-glucose

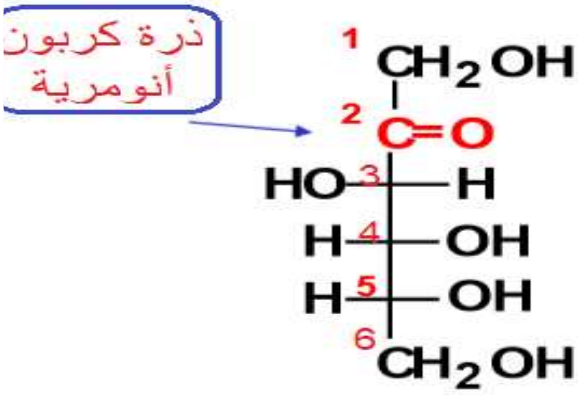


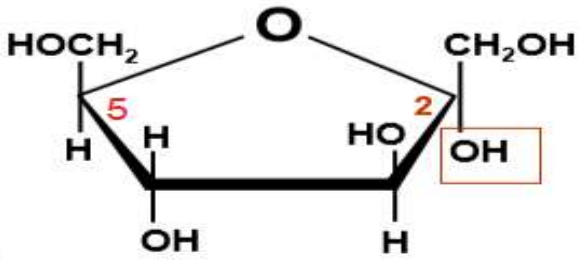
β-D-glucose



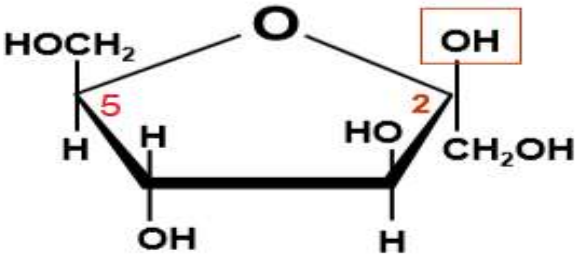
ـ الشكل ألفا يحتوي علي مجموعة (OH) أنومرية في C-1 علي الجانب المقابل للحلقة من مجموعة CH_2OH في C-5

ـ الشكل بيتا يحتوي علي مجموعة (OH) أنومرية في C-1 علي نفس الجانب في مجموعة CH_2OH





α-D-fructose



β-D-fructose

الأحماض الأمينية

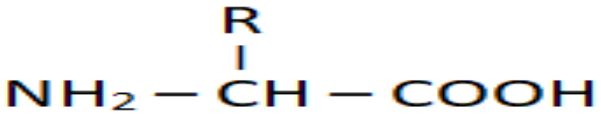
الأحماض الأمينية

هي مركبات عضوية متكونة من مجموعة أمين (NH_2) متصلة مع مجموعة كربوكسيل (COOH).

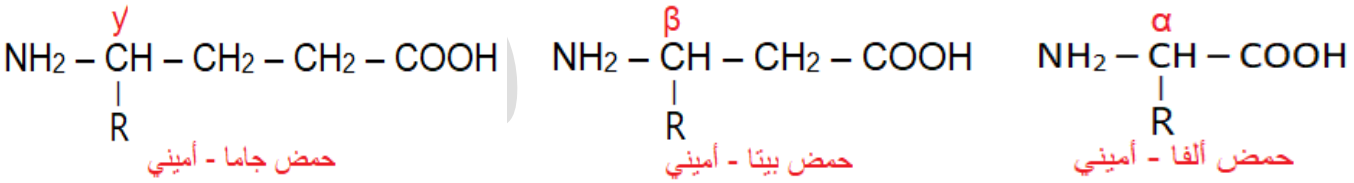
ملحوظة

- لكي يقوم الجسم بإنتاج ما يحتاجه من أحماض أمينية فهو يقوم بهضم الغذاء وهنا علي الاخص هضم البروتينات فيحلل البروتين الي أجزائه الاساسية وهي أحماض أمينية

. البنية الكيميائية لحمض أميني



. ترقيم ذرات الكربون في الاحماض الامينية



تنقسم الأحماض الأمينية حسب أهميتها الغذائية و توفرها إلى :-

ـ أحماض أمينية أساسية	ـ أحماض أمينية شبه أساسية	ـ أحماض أمينية غير أساسية
ـ لا يصنعها الجسم، و يجب تناولها في الغذاء ـ مثال الليوسين و الليسين	ـ يستطيع الجسم تخليقها ولكن ليس بكميات كافية، خاصة في مرحلة النمو، و يحبذ أن تتوفر في الغذاء ـ مثال الأرجينين و الهستيدين	ـ متوفرة في الجسم السليم بكميات دائمة، و لا تستلزم حضورها في الغذاء ـ مثال الجليسين و البرولين

ملحوظة

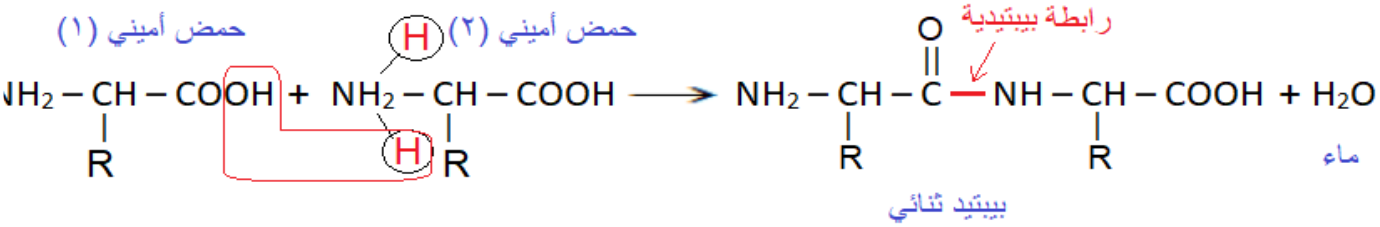
- رغم وجود عدد كبير من الأحماض الألفا ـ الأمينية في الطبيعة إلا أن السلاسل البروتينية لا تحتوي سوى ٢٠ نوع منها فقط

أهمية الأحماض الأمينية

- مواد أولية لبعض الهرمونات أو كمصدر للطاقة
- بناء الخلايا وإصلاح الأنسجة
- تشكل الأحماض الأمينية مادة البناء الأساسية للأجسام المضادة لمكافحة غزو البكتريا والفيروسات
- كما تقوم الأحماض الأمينية بحمل (الأكسجين في الهيموجلوبين) وتوزعه في أعضاء الجسم المختلفة
- وهي المكون الأساسي للعضلات وبروتينات الجسم

لخواص الكيميائية العامة:

١ـ تكوين الرابطة الببتيدية



الروابط البيبتيدية

هي الروابط التي تتشكل بين جزيئين عندما تتفاعل مجموعة الكربوكسيل للجزيئة الأولى مع مجموعة الامينو للجزيئة (تفاعل التكثيف) ويحدث بين الأحماض الأمينية و الرابطة الناتجة من هذا التفاعل تسمى الرابطة البيبتيدية تسمى الجزيء الناتج بالأميد.

الأميدات

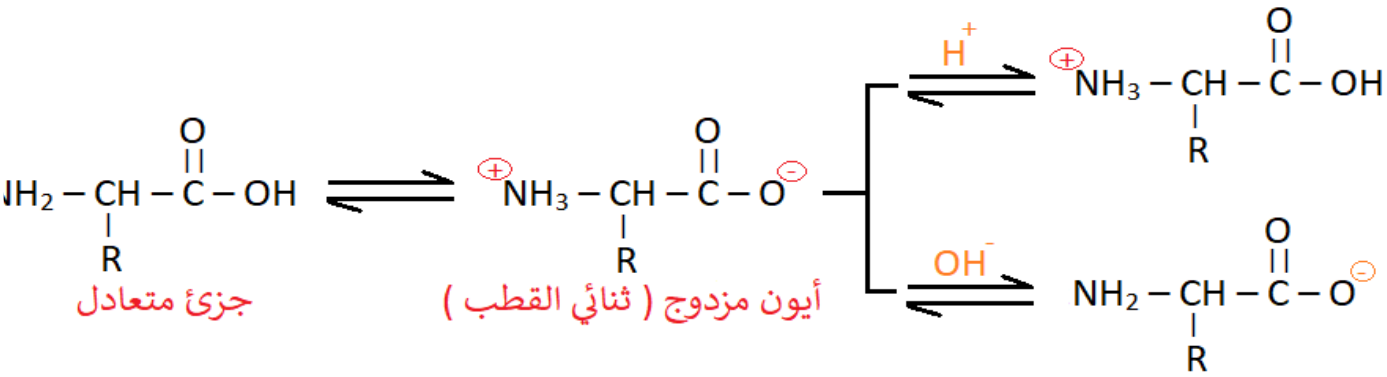
هي مركبات عضوية تحتوي مجموعة وظيفية تدعى الأميد وهي عبارة عن مجموعة كربونيل متصلة بمجموعة أمين.

٢ـ الخواص الأيونية للأحماض الأمينية

بالنظر لاحتواء الأحماض الأمينية علي مجموعتين الأمين و الكربوكسيل لذا فإنها تعتبر **ثنائية القطب** أي تعمل كحامض أو كقاعدة وتسمي **امفـوتيرية** أي تفقد وتكتسب بروتون لذلك تكون علي صورة ما يسمي **بالايون المـزدوج** (Zwitter ion)

الايون المزدوج (zwitter ion)

هو شكل الحمض الاميني الناتج عن منح مجموعة الكربوكسيل فيه بروتينها لمجموعة الامين



علل) الأحماض الأمينية لها خواص مترددة ؟

- لأن الحمض الاميني يسلك مسلك الحمض في الوسط القاعدي نظرا لأن الوسط القاعدي يمتلك القدرة علي انتزاع البروتون من الحمض الاميني و بالنتيجة يفقد الحمض الاميني بروتوناً وبذلك فهو يتصرف كحمض كما أن الحمض الاميني يسلك مسلك القاعدة في الوسط الحمضي لأن الوسط الحمضي يمتلك القدرة علي منح بروتون للحمض الاميني نظراً لوجود أيونات الهيدروجين بتركيز كافٍ في الوسط الحمضي أما في الوسط المتعادل فإن الحمض الاميني يكون متعادلا.

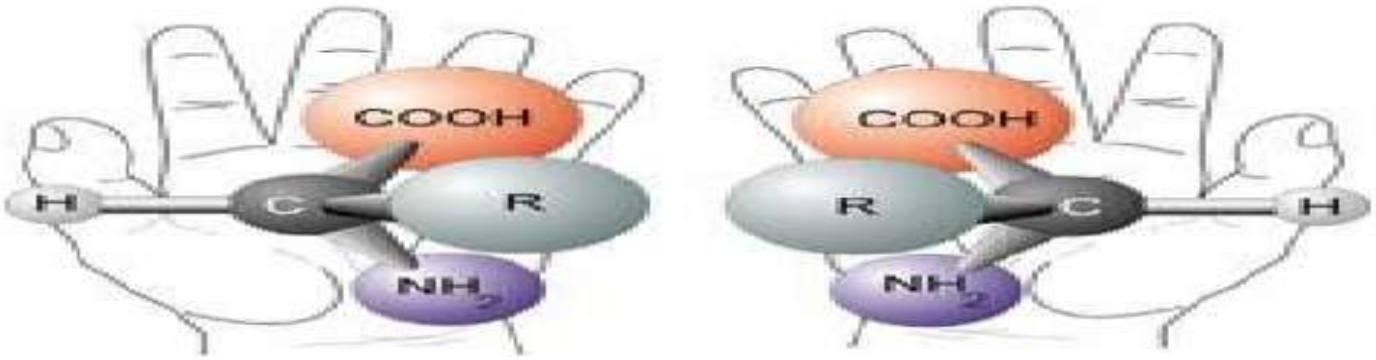
نقطة التماثل الكهربي

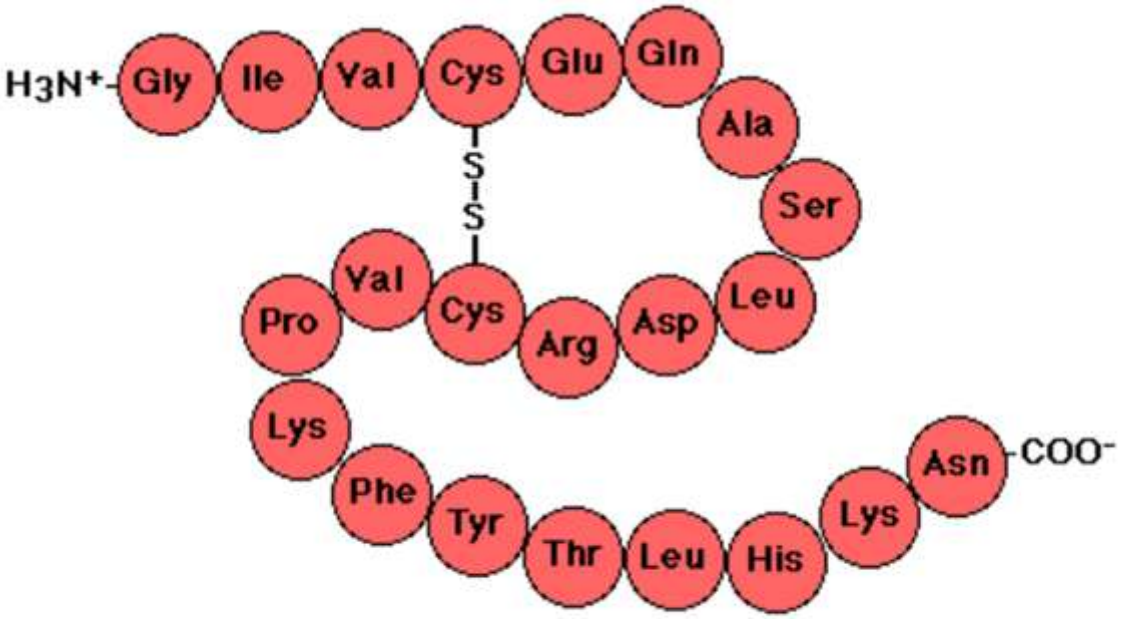
نقطة التعادل الكهربي للبروتينات هى النقطه التى تتساوى فيها عدد شحنات البروتين مع الشحنات المحيطة فى لوسط ، و يكون هناك PH معينه للاحماض الامينيه المتعادلة و الاحماض الامينيه القاعدية و الاحماض الامينيا لحامضيه، لذلك فنقطه التعادل الكهربائى يتم استخدامها فى فصل البروتينات و الاحماض الامينيا عندما تتساوى عدد الشحنات السالبة مع عدد الشحنات الموجبة يكون هناك تعادل كهربائى.

٢ـ التماثلية البصرية (التناظر)

ملحوظة

- لدي جميع الأحماض الألفا ـ امينية باستثناء الجليسين يكون الكربون ألفا مرتبطاً بجذور مختلفة ومجموعة جانبية مميزه لذا نقول انه **كايرالي** أو **ناشط بصرياً**





مكونات البروتينـــات

عدد كبير من البروتينات التي يتم فصلها وتحويلها إلى شكل بلورات نقية

- جميعها
  - تحتوي على: C H N O
  - قد تحتوي على: S
- بعضها
  - يحتوي على عناصر إضافية وخاصة: P Fe Zn Cn

* التحلل المائي للبروتينات بوجود حامض ينتج عنه أحماض أمينية – ألفا – حرة كناتج نهائي

- الأحماض الأمينية لأي بروتين لا توجد بكميات متساوية وليست جميع البروتينات تحتوي على العشرين ألفا – حمض أميني.

يعتمد شكل البروتين على أربعة مستويات من التراكيب التي تعطي البروتين شكله النهائي

- يمكن أن يكون للبروتين أربعة مستويات من التركيب

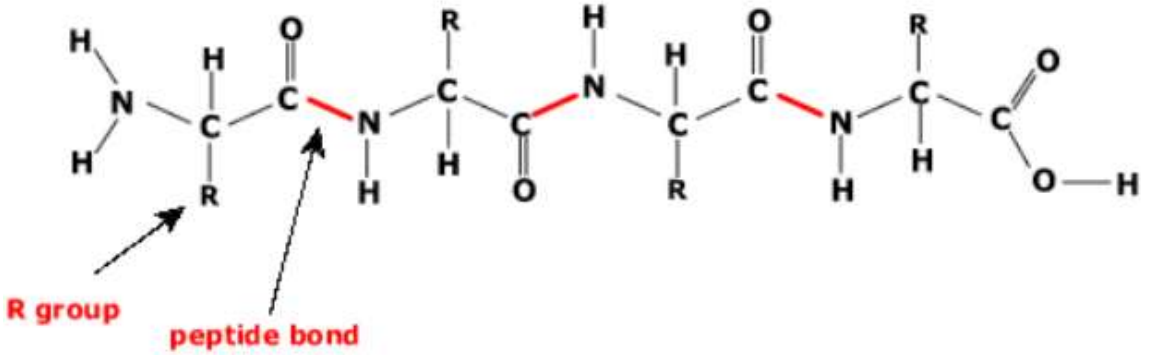
– Primary structure	التركيب الاولي
– Secondary structure	التركيب الثانوي
– Tertiary structure	التركيب الثلاثي
– Quaternary structure	التركيب الرباعي

التركيب الأولي للبروتينات

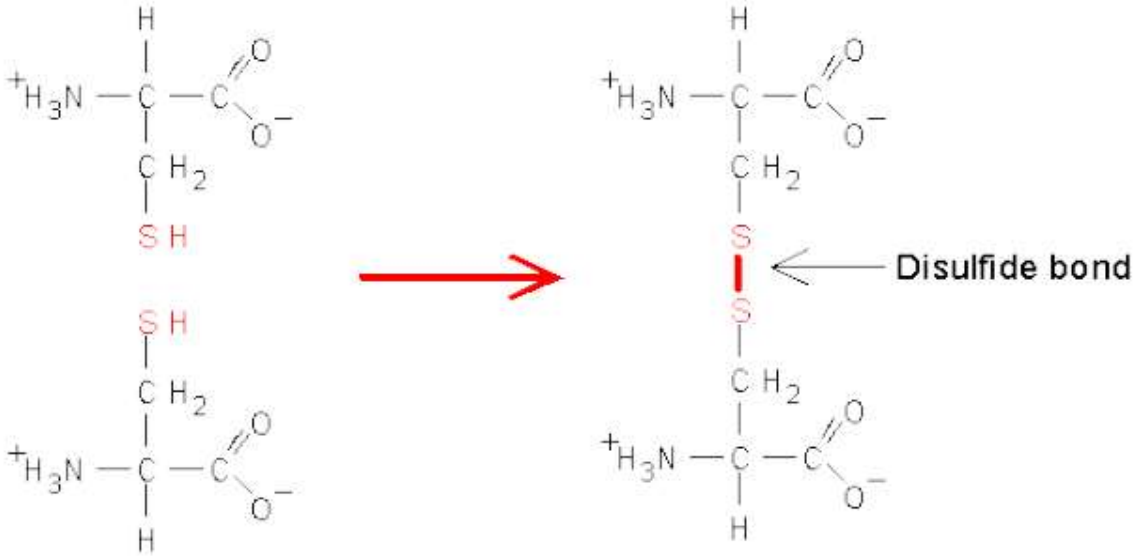
- الروابط المسؤلة عن تكوين التركيب الأولي للبروتينات هي:
  1. الروابط الببتيدية
  2. روابط ثنائي الكبريتيد

هي روابط تساهمية قوية لا تتأثر بالتسخين .

تكوين الروابط البيبتيدية بين الأحماض الأمينية لتكون سلسلة متعددة البيبتيد



رابطة ثنائي الكبريتيد



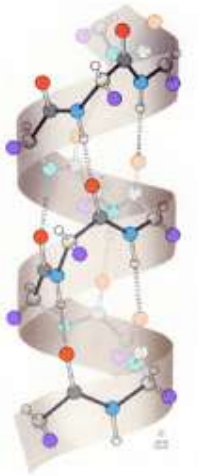
II. التركيب الثانوي

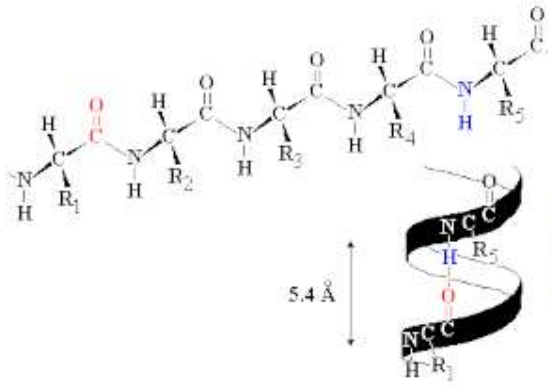
❑ ينتج **التركيب الثانوي** للبروتين من إلتفاف أو طي السلسلة متعددة الببتيد.

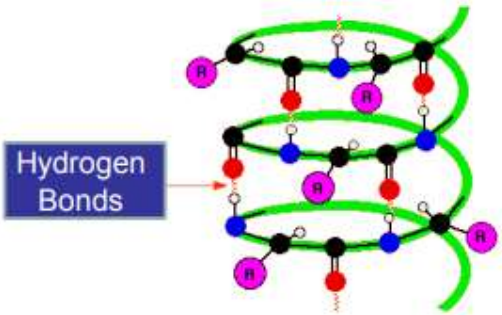
- **التركيب الثانوي** قد ينتج عن عملية إلتفاف للسلسلة الببتيدية عندها يكون البروتين ذو تركيب حلزوني يسمى **بحلزون ألفا**.
- **التركيب الثانوي** قد ينتج من طي في السلسلة الببتيدية مما يؤدي الى تركيب يسمى **بالصفيحة المطوية**.

– ينتج الإلتفاف أو الطي من تكون روابط هيدروجينية بين مناطق محددة في السلسلة المتعددة الببتيد

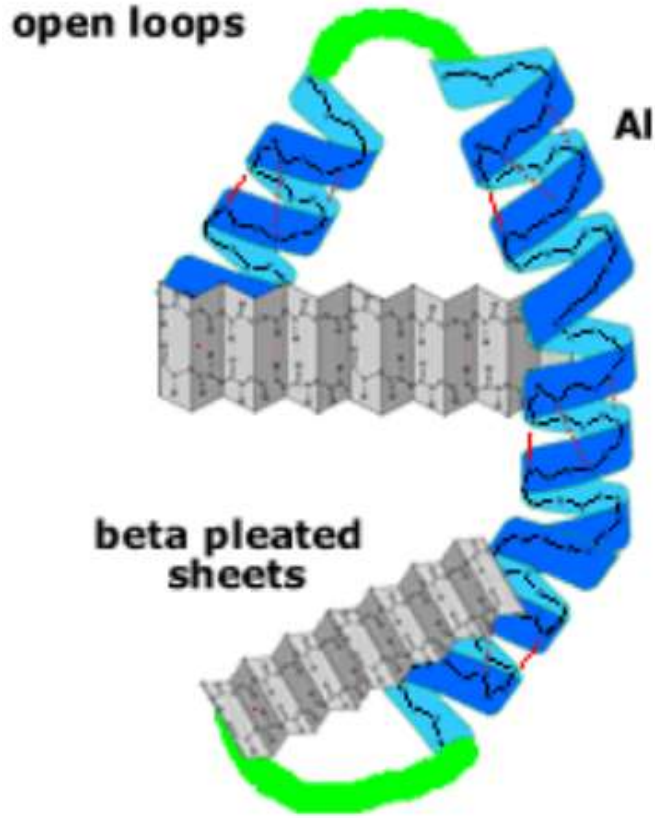
المنحنى الحلزوني ألفا α - Helix







- لكل دورة من المنحنى الحلزوني يوجد به 3.6 وحدة حامض أميني.

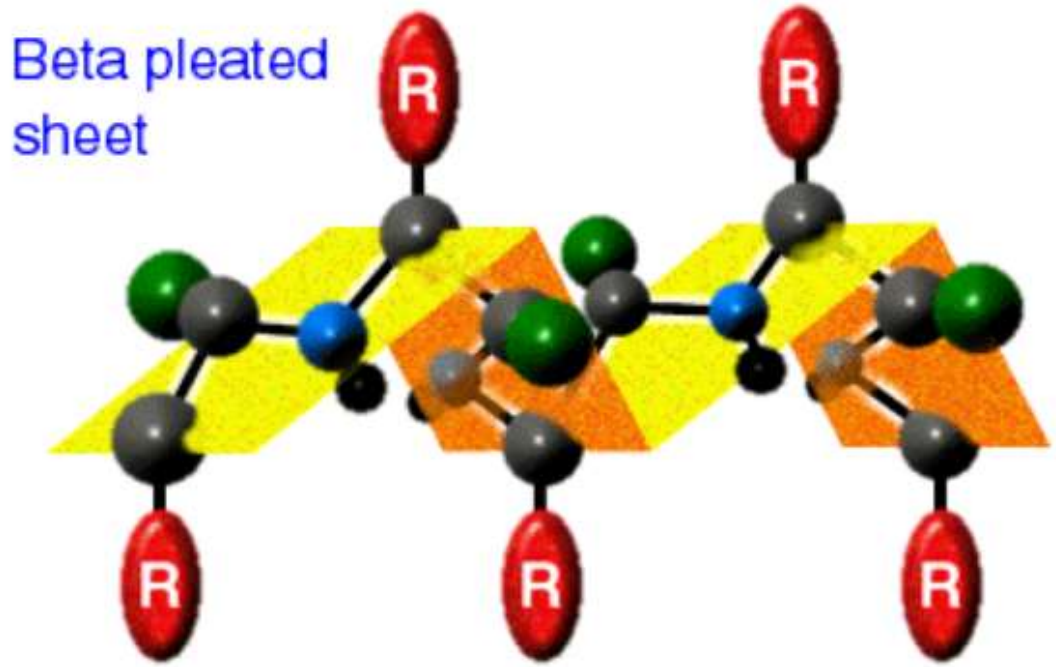


البناء الثانوي للبروتينات الكروية:

α-Helix + β-Sheet + Loop Structures.

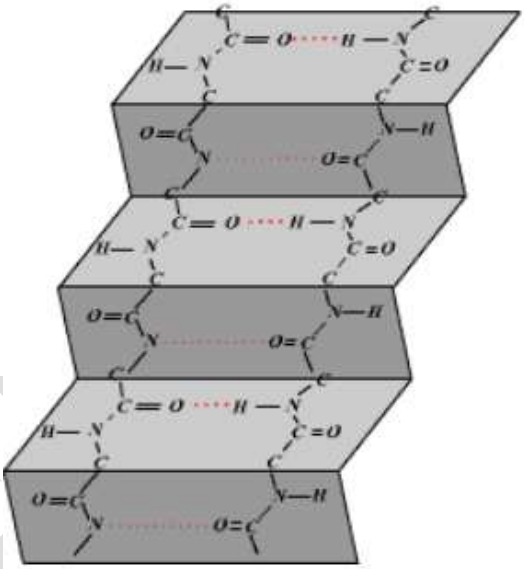
- تمتد سلاسل متعددة البيبتيد للبروتين الليفي **الفيبروين Fibroin** (بروتين الحرير) بأبعاد متعرجة تأخذ شكل الـ Zig Zag ويسمى شكل هذه السلسلة **بشكل β.**

- تترتب مثل هذه السلاسل ممتدة و بعضها جنب بعض لتشكل مركبات تشبه سلسلة من الصفائح لذلك سمي هذا الشكل بشكل **الصفائح المطوية**



❑ السلاسل المتجاورة ترتبط بروابط هيدروجينة

Fig.1



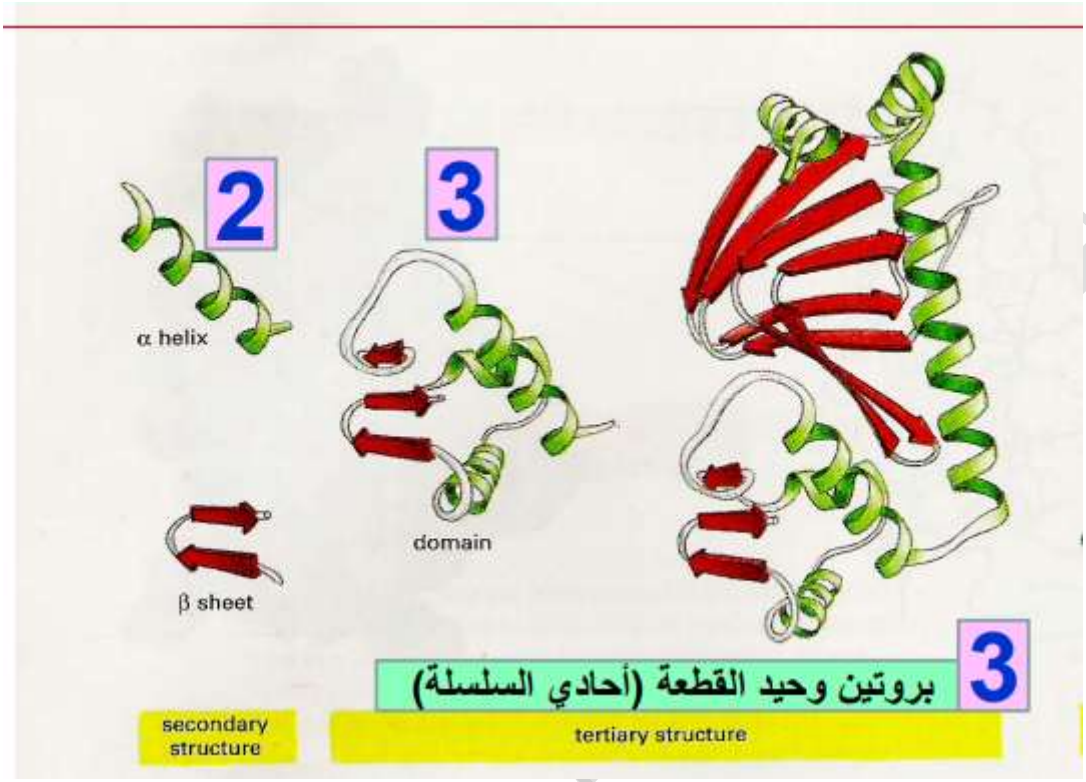
- الروابط الهيدروجينية يمكن أن:

(2) تكون بين β-Conformation في سلاسل مختلفة من متعدد البيبتيد (Fig. 1).

- تمتد مجاميع R:

1) بعيداً عن السلسلة
2) بمستويات عكسية فوق وتحت مستوى الصفيحة .

التركيب الثلاثي للبروتينات



الفيتـــامينـــات

الفيتامينات

- الخواص الكيميائية شبيهة بالأمينات فسميت بالأمينات الحيوية ثم إختصاراً إلى فيتامينات
- مواد عضوية يحتاجها الجسم بكميات قليلة
- معظم الفيتامينات لا يمكن لجسم الإنسان تخليقها (عدا فيتامين D و حمض النيكوتينيك)
- نقصها يؤدى إلى ظهور أعراض لكثير من الأمراض تسمى سوء التغذية
- أهميتها في أنها تدخل في تركيب المرافقات الإنزيمية
- المرافقات الإنزيمية هي مواد عضوية غير بروتينية و ترتبط مع الإنزيم

الفيتامينات

الذوابة في الدهون

١ـ تحتوى على أجزاء لا قطبية تذوب في الدهون

٢ـ لا تدخل فى تركيب المرافق الإنزيمي

٣ـ تخزن فى جسم الإنسان وقد تظهر حالات سمية

ـ تحتوي علي :-

فيتامين (A , D , E , K , Q)

الذوابة في الماء

١ـ تحتوى على أجزاء قطبية تذوب فى الماء

٢ـ معظمها يدخل فى تركيب المرافق الإنزيمى

٣ـ لا تخزن فى جسم الإنسان

ـ تحتوي علي :-

فيتامين C (حمض الأسكوربيك)

فيتامين C (حمض الأسكوربيك)

هو فيتامين ج ويسمي حمض الأسكوربيك من الفيتامينات التي تذوب في الماء وهذا يعني أنه لا يختزن في الجسم ويمكن الحصول عليه طبيعياً من الغذاء بما في ذلك الحمضيات و القرنبيط و الطماطم

علامات نقص فيتامين ج

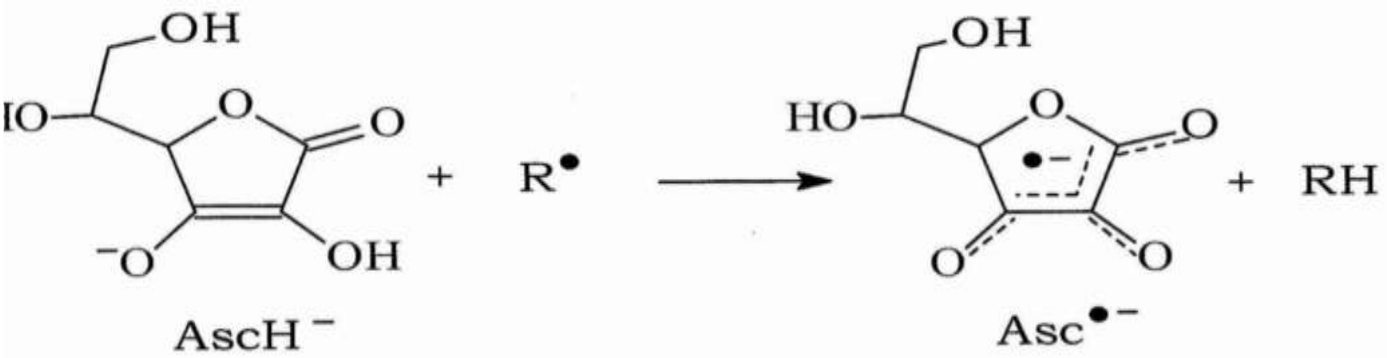
- تشمل الجفاف وتقصف الشعر التهاب اللثة و نزيف اللثة تقشر وجفاف الجلد و انخفاض معدل التئام الجروح و نزيف الأنف و انخفاض القدرة لدرء العدوى و النقص الحاد (لفيتامين ج) يعرف بداء **الإسقربوط**

أهمية فيتامين ج

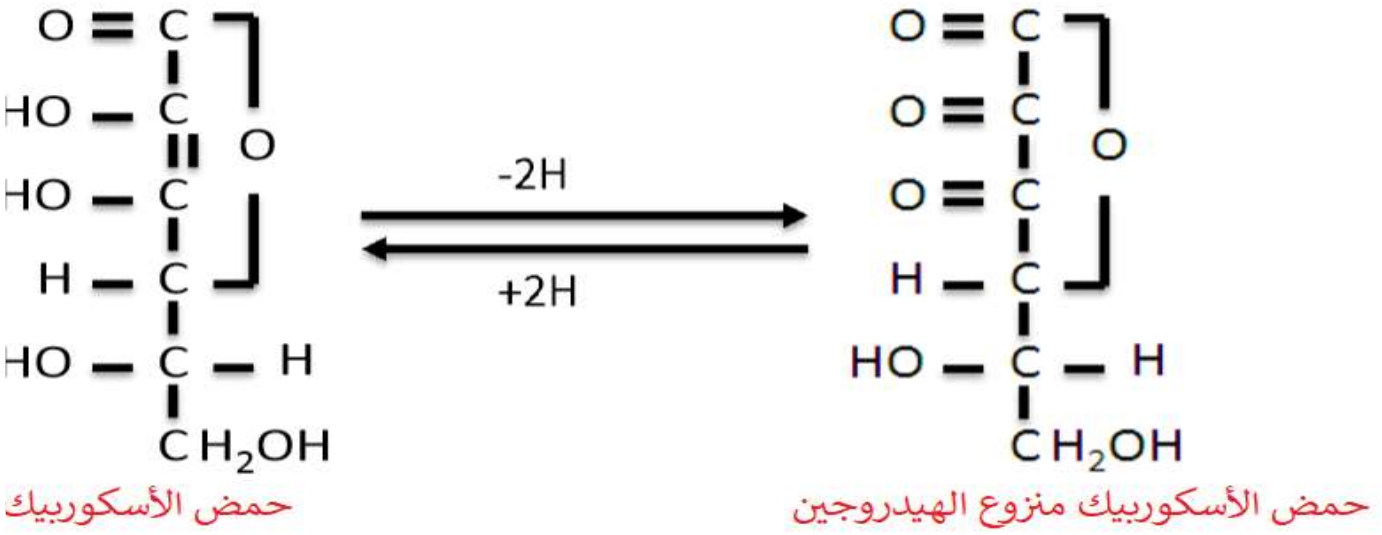
- يلزم لنمو و إصلاح الأنسجة في جميع أنحاء الجسم
- يساعد الجسم على صنع الكولاجين و هو بروتين مهم يستخدم لبناء (الجلد و الغضاريف و الأوتار و الأربطة و الأوعية الدموية)
- هناك حاجة إلى فيتامين ج لالتئام الجروح و ترميم و الحفاظ على العظام و الأسنان
- فيتامين ج من مضادات الأكسدة يمنع الضرر الناتج عن الجذور الحرة و تراكمها مع الوقت يسبب الشيخوخة و أمراض القلب و المفاصل و السرطان

فيتامين C كمضاد أكسدة

- يستطيع أن يمتص الشقوق الحرة للأكسجين حتي لو بكميات قليلة يعمل علي حماية الجزيئات المهمة داخل جسم الانسان مثل البروتينات و الليبيدات و الكربوهيدرات و الحمض النووي (DNA , RNA) من التحطيم بواسطة الشقوق الحرة



عامل مختزل قوى:- يفقد حمض الأسكوربيك بسهولة ذرتى هيدروجين فينتج حمض لأسكوربيك منزوع الهيدروجين **ديهيدروسكوربيك** – (Dehydroascorbic Acid)



حمض الأسكوربيك

حمض الأسكوربيك منزوع الهيدروجين

بوبكر هريدي

الأحماض الدهنية

الأحماض الدهنية

هي عبارة عن أحماض كربوكسيلية أليفاتية ذات مجموعة كربوكسيل واحدة والتي تكون متصلة غالباً بسلسلة كربونية غير متفرعة يمكن للسلسلة الكربونية أن تكون مشبعة او غير مشبعة.

ملحوظة

- أغلب الأحماض الدهنية المتوفرة طبيعياً تكون حاوية علي سلسلة كربونية ذات عدد زوجي من ذرات الكربون يتراوح بين ٤ : ٢٨

١- أحماض دهنية مشبعة

لأحماض الدهنية المشبعة هي أحماض دهنية تكون فيها جميع ذرات الكربون مشبعة بالهيدروجين وتكون صُغتها العامة هي $C_nH_{2n+1}COOH$

يكون الحمض الدهني من الأحماض الدهنية ذات السلسلة القصيرة $n= 3:9$

يكون الحمض الدهني من الأحماض الدهنية ذات السلسلة الطويلة $n \geq 11$

ومن أهم الأحماض الدهنية المشبعة:-		
١- حمض الزبدة أو حمض البوتيريك و هو حمض يحتوي على أربع ذرات كربون وتوجد أساساً في الزبدة وصيغته هي $CH_3 - (CH_2)_2 - COOH$ IUPAC = بيوتانويك	٢- حمض زيت النخيل أو حمض البالميتيك هو حمض يحتوي علي ١٦ ذرة من الكربون وتوجد في دهون الحيوانات وصيغته هي $CH_3 - (CH_2)_{14} - COOH$ IUPAC = هكسا ديكانويك	٣- حمض الشمع أو حمض الستياريك هو حمض يحتوي على ١٨ ذرة من الكربون ويوجد في الدهون الحيوانية والنباتية وصيغته هي $CH_3 - (CH_2)_{16} - COOH$ IUPAC = أوكتا ديكانويك

٢- أحماض دهنية غير مشبعة

. هي أحماض دهنية تحتوي على رابطة ثنائية أو ثلاثُة على الأقل بين ذرتي كربون

. هي أحماض دهنية تحتوي على رابطة ثنائية وحيدة توجد غالبا بين الكربون C9 و C10 وصيغته العامة هي $C_nH_{2n-1}COOH$

ملحوظة

- الحمض الدهني غير المشبع يشبه في تركيبته الكيميائية الحمض الدهني المشبع إلا أن ذرة كربونية واحدة على الأقل في منتصف السلسلة الكربونية ترتبط بذرة هيدروجين واحدة عوضاً عن ذرتين (غير مشبعة بالهيدروجين)
- تمتاز الدهون غير المشبعة بعدم تجمدها في درجة الحرارة العادية بعكس الدهون المشبعة
- الزيوت الطبيعية مثل زيت الزيتون وزيت الذرة وغيرها تكون سائلة على عكس الزبدة أو الشحوم الحيوانية الغنية بالدهون المشبعة

أمثلة علي الأحماض الغير مشبعة

- ١- حمض البالميتوليك (حمض زيت النخيل غير مشبع) و صيغته هي
- $CH_3 - (CH_2)_5 - CH = CH - (CH_2)_7 - COOH$
- IUPAC = هكسا ديكين ويك
- ٢- حمض الأوليك (حمض زيت الزيتون) وصيغته هي
- $CH_3 - (CH_2)_7 - CH = CH - (CH_2)_7 - COOH$
- IUPAC = أوكتا ديكين ويك

ملحوظة :- تكون الرابطة الثنائية بين ذرتين الكربون (٩ & ١٠)

الأحماض الدهنية الموجودة في الطبيعة لها الخواص التالية:-

١ـ توجد في سلاسل مستقيمة

٢ـ تحتوي على أعداد زوجية من ذرة الكربون

٣ـ ذوبانيتها تعتمد على عدد ذرات الكربون للحامض الدهني

ـ لو كان الحمض الدهني يحتوي على ٢ : ٦ ذرات كربون فإنه يذوب في الماء

ـ إذا زاد عدد ذرات الكربون في الحمض الدهني عن ٦ ذرات فإنه لا يذوب في الماء ولكن يذوب مذيبات الدهون مثل الإيثر

ـ أملاح الصوديوم أو البوتاسيوم للأحماض الدهنية (الصابون) تذوب في الماء

٤ـ درجة الانصهار:

ـ الأحماض الدهنية المشبعة تكون صلبة عند درجة حرارة الغرفة

ـ الأحماض الدهنية غير المشبعة تكون سائلة على درجة حرارة الغرفة

(أي درجة انصهارها أصغر)

تفاعلات الأحماض الدهنية

١ـ الهدرجة و الهلجنة :-

وهذه إحدى خصائص الأحماض الدهنية غير المشبعة ، حيث يضاف الهيدروجين أو لهالوجين من خلال الرابطة الزوجية للحمض الدهني غير المشبع

$$R-CH=CH-COOH \xrightarrow[Ni]{H_2} R-CH_2-CH_2-COOH$$

$$R-CH=CH-COOH \xrightarrow[Ni]{Cl_2} R-CHCl-CHCl-COOH$$

تفاعل الهدرجة تطبيقات صناعية :-

١- تصنيع السمن النباتي ٢- المستحضرات التي لها مظهر الزبدة وميوعتها

٢- تكوين الدهون :-

حمض + كحول (جليسيرول) ← إستر + ماء

$$\begin{array}{l} CH_2-OH \\ | \\ CH-OH \\ | \\ CH_2-OH \end{array} + \begin{array}{l} R_1-COOH \\ R_2-COOH \\ R_3-COOH \end{array} \longrightarrow \begin{array}{l} CH_2OCOR_1 \\ | \\ CH\ OCOR_2 \\ | \\ CH_2OCOR_3 \end{array} + 3H_2O$$

الجليسيرول — أحماض دهنية حرة — الجليسيريد الثلاثي — ماء

٣- تكوين الصابون :-

$$CH_3-(CH_2)_{16}-COOH + NaOH \longrightarrow CH_3-(CH_2)_{16}-COONa$$

صابون صلب

$$CH_3-(CH_2)_{16}-COOH + KOH \longrightarrow CH_3-(CH_2)_{16}-COOK$$

صابون سائل

الانزيمـــات

الانزيمات

هي محفزات بيولوجية تسرع التفاعلات الكيميائية ويختص كل انزيم بتفاعل معين و تفرز بواسطة الاحياء الدقيقة

- او انواع خاصة من البروتينات وهي مصنوعة من سلاسل من الاحماض الدهنية ويتم تحديد وظيفة الانزيم حسب تسلسل الاحماض الامينية وانواعها
- او كيميائيا هو عبارة عن بروتين حبيبي يتكون من ١٠٠ إلي ٤٠٠ حمض اميني

وظائف الانزيمات

- مسئوولة عن الكثيرمن الاعمال التي تحدث في الخلايا كما انها تلعب دور المحفزات فهي تساعد في إنتاج وتسريع التفاعلات الكيميائية داخل الجسم وعندما تحتاج الخلية إلي القيام بشئ ما فإنها تستخدم دائما احد او بعض الانزيمات لتسريع العملية
- تحتاج الي مركبات كيميائية معقدة لتأدية وظيفتها وتسمي (المعاونات الانزيمية)

الوزن الجزيئي

- M.Wt = 12,000 to 40,000

لإنزيمات تكون محددة للغاية وهذا يعني أن كل نوع من الإنزيمات يتفاعل فقط مع نوع معين من المواد التي تمت صناعته من اجلها وهذا شئ مهم جداً حتى لا يقوم الإنزيمات بفعل الشئ لخطأ وتتسبب في تفاعلات الكيميائية غير مرغوبة داخل الجسم.

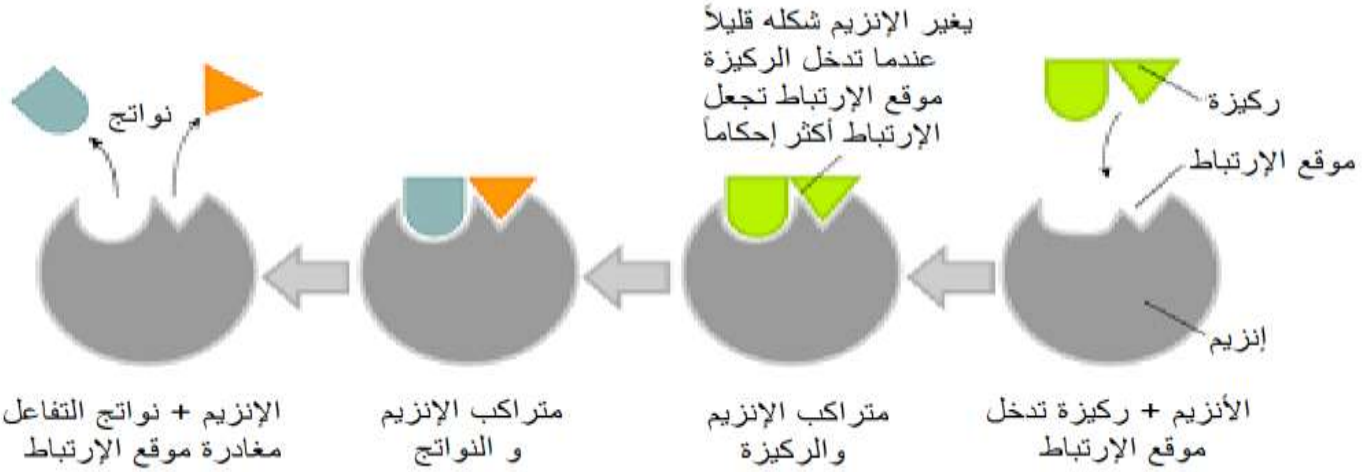
العوامل التي تؤثر علي الانزيمات :-

١- (درجة الحرارة) كلما ارتفعت درجة الحرارة سوف يحدث رد الفعل بشكل اسرع ومع ذلك **إذا اصبحت درجة الحرارة عالية جدا فإن الانزيم يتوقف عن العمل**

٢- (الرقم الهيدروجيني) في كثير من الحالات يمكن لمستوي درجة الحموضة في البيئة المحيطة بالانزيم ان يوثر علي معدل التفاعل **فإذا كانت درجة الحموضة (عالية جدا او منخفضة جدا) فإن رد الفعل سيتباطأ او يتوقف تماماً**

٣- (التركيز) **كلما كان تركيز الانزيم مرتفع كلما زاد معدل التفاعل**

٤- (المثبطات) تستطيع المثبطات ان تقوم بإبطاء التفاعل او وقفه تماماً فبعض المثبطات تتحد مع الانزيم مما يؤدي الي تغيير شكله وعدم عمله بشكل صحيح



تسمية الإنزيمات

اشتق اسم الإنزيم من مادة التفاعل مع إضافة (آز) :-

١- إنزيم الليبيز الذي يعمل علي الليبيدات

٢- إنزيم اليوريز الذي يفكك اليوريا إلي آمونيا وثاني أكسيد الكربون

٣- إنزيمات الأكسدة والاختزال :- وهي تقوم بنقل الإلكترونات من مادة الهدف إلي أخر فتؤكسد الأولي وتختزل الثانية مثل { Dehydrogenases ، Oxidases }

٤- إنزيمات النقل:- وتشمل جميع الإنزيمات التي تعمل علي نقل مجموعة كيميائية من هدف إلي أخر مثل الإنزيمات التي تنقل مجموعة الفوسفات من ATP إلي جلوكوز

٥- إنزيمات التحلل المائي:- وهي تقوم بتحطيم بعض الروابط بإضافة الماء ومنها الإنزيمات التي تعمل علي تميؤ او تحلل الروابط الجلايكوسيدية والاسترية و الببتيدية مثل إنزيم { سكروز ، اميليز }

٦- إنزيمات التشكل :- وتشمل جميع الإنزيمات التي تعمل علي تحويل المادة الهدف إلي متشكل أخر مثل تحول { الجلوكوز ـ ٦ ـ فوسفات } إلي { فركتوز ـ ٦ ـ فوسفات} بواسطة إنزيم فوسفوهيكسو زايزومريز

٧- إنزيمات الارتباط :- وتشمل جميع الإنزيمات التي تعمل علي إنشاء رابطة جديدة بين مركبين مختلفين وتعتمد في ذلك علي الطاقة المختزنة في جزئ ادينوسين ثلاثي الفوسفات ATP مثل إنزيم RNA ligase الذي يعمل علي في بناء البروتين في الخلية

الإنزيمات الهاضمة الأساسية

الإنزيمات الهاضمة

- تلعب دوراً محورياً في عملية هضم الطعام في الجسم إذ تقوم بتحفيز التفاعلات الكيميائية اللازمة لعمليات الهضم المختلفة ومن هذه الإنزيمات

١ـ إنزيم الاميليز:ـ يعمل علي تحفيز عملية هضم وتحويل الكربوهيدرات إلي سكريات ويتواجد هذا الإنزيم في الغدد اللعابية والبنكرياس والأمعاء الدقيقة ويؤثر نقص هذا الإنزيم علي الصحة ككل لا علي عمليات الهضم فقط لأنه مسئول عن أيضا عن تحليل خلايا الدم البيضاء الميتة وعدم تحللها قد يؤدي إلي نشأة تورمات تحمل صديد

٢ـ إنزيم بروتيز:ـ وهو المسئول عن تحليل البروتينات وتحويلها إلي أحماض امينية يتركز إنزيم بروتيز في المعدة والبنكرياس والأمعاء الدقيقة وأي نقص في هذا الإنزيم قد يتسبب في عدة مشاكل في الجسم مثل (القلق وقلة النوم ، والتهاب المفاصل وهشاشة العظام نتيجة نقص كمية الكالسيوم في الدم ويعمل علي التخلص من بعض أنواع البكتريا الفيروسات في الدم فقد يؤدي نقصه كذلك إلي الالتهابات وانخفاض كفاءة جهاز المناعة في الجسم

٣ـ إنزيم ليبيز :ـ وظيفة هذا الإنزيم الرئيسية هي تحليل الدهون وتحفيز عملية تحويلها الي أحماض دهنية في البنكرياس والأمعاء الدقيقة وأي نقص في هذا النوع من الإنزيمات له تأثيرات سلبية علي صحة الإنسان مثل (ارتفاع نسبة الكولسترول والدهون الثلاثية ، مواجهة صعوبة في إنقاص الوزن ، الإصابة بمرض السكري ، تخلص خلايا الجسم من الفضلات او امتصاصها للغذاء بصعوبة وبعد عناء ، ويعاني أيضا من تشنج العضلات خصوصا في منطقة الأكتاف بسبب نقص مؤبن الكالسيوم في الدم

٤ـ إنزيم اللاكتيز:ـ وظيفة هذا النوع من الإنزيمات هي تحليل وهضم اللاكتوز المتواجد في سكر الحليب ويؤثر نقصه علي الإنسان عند الكبر فقد يسبب نقصه صعوبة في هضم هذا النوع من السكريات في حالة يطلق عليها عدم تحمل اللاكتوز.

المصادر و المراجع

1. *"Carbohydrates". Chemistry for Biologists. Royal Society of Chemistry.*
2. ^ animation mécanisme cyclisation du glucose نسخة محفوظة
3. ^ *Pigman, William Ward; Anet, E. F. L. J. (1972). "Chapter 4: Mutarotations and Actions of Acids and Bases". In Pigman and Horton (المحرر). The Carbohydrates: Chemistry and Biochemistry Vol 1A (الطبعة ٢nd). San Diego: Academic Press. صفحات ١٦٥–١٩٤.*
4. Proteins (the journal), also called "Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics' and previously "Proteins: Structure, Function, and Genetics" (1986-1995).
5. المظفر، سامي عبد المهدي، رياض رشيد سلمان "الكيمياء الحياتية (دار الكتب الطباعة – النشر" جامعة بغداد، كلية التربية ١٩٨٤
6. Roger, L; DeKock, Harry, B. gray "chemical structure and bonding" 1980 ترجمة: (زكوم، مهدي ناجي، جماعة البصرة ١٩٨٣).
7. مقدمات في كيمياء الحياة، ترجمة الدكتور أحمد سلمان الجنابي.
8. أسس الكيمياء العامة والعضوية والحياتية/ تأليف. جون ر.هرار ترجمة الدكتور عبد ناجي
9. هربت ما يسليش/ تاليف هوارد بنجامكين/ جاكوب شارفكين
10. هابر "الكيمياء الحيوية" ترجمة وأشراف أ.د. رويدة أبو سمرة د. نزار حمود / د. عماد أبو علي.
11. *IUPAC Compendium of Chemical Terminology (الطبعة ٢nd). International Union of Pure and Applied Chemistry. 1997. ISBN 0-521-51150-X. مؤرشف من الأصل في ٠٨ يناير ٢٠١٧ .اطلع عليه بتاريخ ٣١ أكتوبر ٢٠٠٧*
12. *"معلومات عن دهن على موقع id.ndl.go.jp". id.ndl.go.jp. مؤرشف من الأصل في ٢٦ يناير ٢٠٢٠.*
13. ^ *"معلومات عن دهن على موقع jstor.org". jstor.org. مؤرشف من الأصل في ١٢ يناير ٢٠٢٠.*
14. ^ *"معلومات عن دهن على موقع psh.techlib.cz". psh.techlib.cz. مؤرشف من الأصل في ١٠ يناير ٢٠٢٠.*
15. بنية/وظيفة الإنزيمات، دليل تعليمي حول بنية الإنزيمات ووظيفتها. (بالإنجليزية)
16. *Enzyme spotlight Monthly feature at the European Bioinformatics Institute on a selected enzyme.