

## COMPITO B

|   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |  |
|---|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| 1 | In un individuo adulto sano qual è la percentuale di albumina rispetto al totale delle proteine sieriche:<br>a) 1-2%<br>b) 30-40%<br>c) 50-60%<br>d) 80-90%<br>e) 5-10%                                                                                                                                                                                                                                                   |  |
| 2 | L'eme è formato da:<br>a) due anelli pirrolici uniti da ponti metinici<br>b) quattro anelli pirimidinici uniti da ponti metinici<br>c) quattro anelli pirrolici uniti da legami fosfodiesterici<br>d) quattro anelli purinici uniti da legami fosfodiesterici<br>e) quattro anelli pirrolici uniti da ponti metinici                                                                                                      |  |
| 3 | Qual è il contenuto fisiologico di emoglobina nel sangue:<br>a) 14-17 mg/100 ml<br>b) 14-17 mg/litro<br>c) 14-17 g/dl<br>d) 14-17 g/litro<br>e) 14-17 g/ml                                                                                                                                                                                                                                                                |  |
| 4 | Gli anticorpi riconoscono l'antigene mediante:<br>a) le regioni ipervariabili delle catene H<br>b) le regioni ipervariabili delle catene L e le regioni costanti delle catene H<br>c) le regioni costanti delle catene L e le regioni ipervariabili delle catene H<br>d) le regioni ipervariabili delle catene L e il residuo disaccaridico delle catene H<br>e) le regioni ipervariabili delle catene L e delle catene H |  |
| 5 | Quali dei seguenti pigmenti è responsabile del colore bruno delle feci:<br>a) urobilina<br>b) stercobilina<br>c) acido deossicolico<br>d) biliverdina<br>e) beta-carotene                                                                                                                                                                                                                                                 |  |
| 6 | Quanti sono gli isoenzimi della creatina chinasi di interesse diagnostico?<br>a) due<br>b) tre<br>c) cinque<br>d) sei<br>e) quattro                                                                                                                                                                                                                                                                                       |  |
| 7 | L'ittero postepatico può derivare da una ostruzione dei dotti biliari; in questo caso si ha:<br>a) un aumento della bilirubina diretta<br>b) una diminuzione della bilirubina diretta<br>c) una diminuzione della bilirubina sia diretta che indiretta<br>d) nessun aumento della bilirubina<br>e) un accumulo di bilirubina nella cistifellea                                                                            |  |
| 8 | La glicemia può essere normale e l'insulinemia elevata in tutte le seguenti condizioni, tranne una:<br>a) obesità<br>b) diabete mellito di tipo I<br>c) dislipidemia<br>d) ipertensione arteriosa<br>e) sindrome dell'ovaio policistico                                                                                                                                                                                   |  |
| 9 | La prima reazione nel processo di biosintesi dell'eme avviene tra:<br>a) glicina e succinil CoA<br>b) acetil CoA e acido piruvico<br>c) acido aspartico e succinil CoA<br>d) glicina e acido aspartico<br>e) glicina e acido ossalacetico                                                                                                                                                                                 |  |

|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |  |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| 10 | Il TRH è un ormone che origina:<br>a) nell'ipotalamo<br>b) nell'ipofisi<br>c) nella tiroide<br>d) nelle cellule para-follicolari<br>e) nel surrene                                                                                                                                                        |  |
| 11 | Quale dei seguenti enzimi aumentano nel siero dei soggetti con intensa attività muscolare o in fase di allenamento atletico?<br>a) aspartato transaminasi<br>b) alanina transaminasi<br>c) creatina chinasi<br>d) amilasi<br>e) fosfatasi acida                                                           |  |
| 12 | Nel diabete, il migliore parametro per la valutazione dell'efficacia terapeutica è la:<br>a) glicemia a digiuno<br>b) glicosuria frazionata<br>c) glicemia post prandiale<br>d) emoglobina glicata<br>e) micro-albuminuria                                                                                |  |
| 13 | Quali effettori cellulari sono coinvolti nella fisiopatologia delle reazioni allergiche?<br>a) linfociti<br>b) eosinofili<br>c) mastociti<br>d) basofili<br>e) tutte le precedenti                                                                                                                        |  |
| 14 | Quale dei seguenti enzimi di interesse clinico è correttamente dosato nelle urine?<br>a) fosfatasi alcalina<br>b) lattato deidrogenasi<br>c) creatina chinasi<br>d) aspartato aminotrasferasi<br>e) amilasi                                                                                               |  |
| 15 | Quali tra le seguenti citochine fanno parte dell'immunità innata?<br>a) IL-1<br>b) IL-2<br>c) IL-4<br>d) IFN di tipo 1<br>e) IFN-gamma                                                                                                                                                                    |  |
| 16 | Nel diabete di tipo I è appropriato dosare i seguenti autoanticorpi:<br>a) ANA<br>b) ASMA<br>c) anti-GAD<br>d) anti-fosfolipidi<br>e) anti-cardiolipina                                                                                                                                                   |  |
| 17 | A quali delle seguenti proteine si legano gli ormoni tiroidei nel circolo sanguigno?<br>a) tireoglobulina<br>b) albumine<br>c) prealbumine<br>d) globuline specifiche di legame<br>e) ceruloplasmina                                                                                                      |  |
| 18 | Ai fini della trasfusione di globuli rossi, devono essere eseguite le seguenti indagini di laboratorio:<br>a) ricerca anticorpi anti-eritrociti irregolari nel ricevente<br>b) determinazione del gruppo del donatore<br>c) determinazione del gruppo del ricevente<br>d) tutte le precedenti<br>e) b + c |  |
| 19 | Con la dizione "Rh-negativo" si intende un soggetto:<br>a) Weak D                                                                                                                                                                                                                                         |  |

|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |  |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
|    | <ul style="list-style-type: none"> <li>b) Partial D</li> <li>c) dd</li> <li>d) Dd</li> <li>e) DD</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |  |
| 20 | <p>Il dosaggio del marcatore CA-125 è appropriato:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) in tutte le donne in età fertile</li> <li>b) solo nelle donne in menopausa</li> <li>c) nel sospetto di carcinoma ovarico</li> <li>d) nel sospetto di carcinoma polmonare</li> <li>e) nel follow-up del carcinoma tiroideo</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                            |  |
| 21 | <p>Quale tra i seguenti aminoacidi NON contribuisce ad interazioni idrofobiche?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) ALA</li> <li>b) LEU</li> <li>c) MET</li> <li>d) ARG</li> <li>e) VAL</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |  |
| 22 | <p>La proteina di Rieske è una proteina che si trova in quale dei seguenti complessi respiratori:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Complesso I</li> <li>b) Complesso II</li> <li>c) Complesso III</li> <li>d) Complesso IV</li> <li>e) ATP sintasi</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                       |  |
| 23 | <p>Nella rimozione di <math>\text{NH}_3</math> associata alla sintesi di glutammina quante molecole di <math>\text{NH}_3</math> vengono organicate?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) una</li> <li>b) due</li> <li>c) tre</li> <li>d) dipende dalla molecola accettore</li> <li>e) nessuna</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                |  |
| 24 | <p>Quante molecole di aminoacidi glucogenetici servono per generare una molecola di glucosio?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) una</li> <li>b) due</li> <li>c) tre</li> <li>d) quattro</li> <li>e) dipende dalla catena laterale dell'aminoacidi</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                         |  |
| 25 | <p>Il catabolismo delle pirimidine produce prodotti intermedi:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) del ciclo dell'urea</li> <li>b) del ciclo dell'acido citrico.</li> <li>c) della sintesi di arginina</li> <li>d) della sintesi di xantina</li> <li>e) del ciclo di Meiste</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                 |  |
| 26 | <p>Quale delle seguenti affermazioni sul metabolismo dell'EME è corretta?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) l'EME è prodotto esclusivamente nel midollo osseo per completare la sintesi dell'emoglobina</li> <li>b) le prime reazioni della sua sintesi sono le stesse della sintesi della Vit B6</li> <li>c) la sintesi dell'EME avviene nella matrice mitocondriale.</li> <li>d) il porfobilinogeno è il prodotto di escrezione del catabolismo dell'EME</li> <li>e) la sintesi ha luogo nel citoplasma e nel mitocondrio della cellula</li> </ul> |  |
| 27 | <p>Quale dei seguenti composti è un radicale libero dell'ossigeno?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) ossigeno trivalente</li> <li>b) ossigeno atomico</li> <li>c) ossigeno con un elettrone spaiato in orbitali antilegame</li> <li>d) ossigeno senza un orbitale</li> <li>e) ossigeno con elettrone spaiato in orbitale di legame</li> </ul>                                                                                                                                                                                                        |  |
| 28 | <p>Quali dei seguenti filamenti di DNA è complementare a CATCCGGAAT?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) AUUCCGGAUG</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |  |

|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |  |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
|    | b) TUUGGCCTUC<br>c) CTAGGCCTTA<br>d) TAAGGCCTAG<br>e) ATTCCGGATG                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |  |
| 29 | L' attivazione dell'ossigeno molecolare attraverso quale processo si realizza?<br>a) attraverso la formazione di legami covalenti instabili<br>b) attraverso l'aggiunta sequenziale di un singolo elettrone alla volta o mediante energia<br>c) attraverso la produzione di antiossidanti dell'azoto<br>d) attraverso la trasformazione di prostaglandine e leucotrieni<br>e) attraverso la scissione eterolitica di legami e formazione di ozono |  |
| 30 | Definire la natura chimica del più importante antiossidante endogeno "glutazione":<br>a) un polipeptide<br>b) una proteina<br>c) un lipide<br>d) un tripeptide<br>e) un aminoacido                                                                                                                                                                                                                                                                |  |
| 31 | Quali dei seguenti enzimi non utilizza il glutatione:<br>a) GSH Perossidasi Se-independent (T-BuOOH-GSHPx)<br>b) GSH Perossidasi Se-dependent (HOOH-GSHPx)<br>c) GSH Riduttasi<br>d) Sirtuina-2<br>e) $\gamma$ GT                                                                                                                                                                                                                                 |  |
| 32 | Quale dei seguenti composti inibisce la NADH Coenzima Q reduttasi della catena respiratoria mitocondriale?<br>a) oligomicina<br>b) rotenone<br>c) monossido di carbonio<br>d) cianuro di potassio<br>e) carbossina                                                                                                                                                                                                                                |  |
| 33 | Il fibrinogeno è:<br>a) una proteina prodotta dal pancreas<br>b) una apolipoproteina<br>c) una glicoproteina<br>d) presente nel siero<br>e) una proteina prodotta dalla milza                                                                                                                                                                                                                                                                     |  |
| 34 | I seguenti composti sono tra i più comuni costituenti dei calcoli urinari. Tranne?<br>a) la cistina<br>b) l'acido urico<br>c) l'ossalato di calcio<br>d) il fosfato di calcio<br>e) il carbonato di sodio                                                                                                                                                                                                                                         |  |
| 35 | Il profilo proteico di un campione di plasma rivela all'elettroforesi una banda di fibrinogeno nella zona delle:<br>a) gamma globuline<br>b) alfa 1 globuline<br>c) alfa 2 globuline<br>d) beta globuline<br>e) albumina                                                                                                                                                                                                                          |  |
| 36 | Tra i marcatori della disfunzione renale di più recente introduzione vi è:<br>a) l'inulina<br>b) la proteinuria<br>c) l'FGF<br>d) la cistatina C                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |  |

|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |  |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
|    | e) la cisteinuria                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |  |
| 37 | Quale processo non avviene nel mitocondrio?<br>a) la sintesi di tRNA<br>b) la sintesi di proteine<br>c) le reazioni di ossidoriduzione<br>d) la sintesi dei trigliceridi<br>e) l'ossidoriduzione del Coenzima Q                                                                                                                                     |  |
| 38 | Scegliere quale dei seguenti accoppiamenti è biologicamente consistente:<br>a) Complesso I e metabolismo glicidico (NADPH)<br>b) ATP sintasi e ossidazione del citocromo b<br>c) Complesso II e metabolismo degli acidi grassi (FADH)<br>d) Complesso III e produzione di H <sub>2</sub> O <sub>2</sub><br>e) Complesso III e Rotenone              |  |
| 39 | La leucemia mieloide cronica è associata a:<br>a) presenza di recettori per i fattori di crescita<br>b) presenza di trasduttori trascrizionali (c-myc)<br>c) presenza di alterazioni del gene per proteina RAS<br>d) presenza del cromosoma Philadelphia<br>e) nessuna di queste                                                                    |  |
| 40 | Quale delle seguenti corrispondenze funzionali è biologicamente consistente:<br>a) Complesso I e Citocromo b<br>b) ATP sintasi e Antimicina<br>c) Complesso I e Succinato coenzima Q riduttasi<br>d) Complesso IV e citocromo a <sub>3</sub><br>e) Complesso III e Coenzima Q citocromo a ossidasi                                                  |  |
| 41 | Il metabolismo ossidativo dell'alcool etilico quale dei seguenti enzimi non coinvolge?<br>a) alcool deidrogenasi<br>b) catalasi<br>c) acetaldeide deidrogenasi mitocondriale<br>d) MEOS<br>e) THF reduttasi                                                                                                                                         |  |
| 42 | Il complesso III della catena respiratoria ha tra i suoi componenti:<br>a) succinato deidrogenasi<br>b) la proteina di Rieske<br>c) la NADH deidrogenasi<br>d) la citocromo ossidasi<br>e) ATP sintasi                                                                                                                                              |  |
| 43 | Quale delle affermazioni riguardanti le superossido dismutasi è corretta:<br>a) non è una metallo-enzima<br>b) dismuta l'anione superossido in perossido di idrogeno<br>c) è presente solo in alcune cellule specializzate<br>d) dismuta i leucotrieni in perossidi organici<br>e) aumenta sensibilmente la concentrazione del radicale superossido |  |
| 44 | Quale di questi processi non viene utilizzato dalla catalasi:<br>a) omega-ossidazione<br>b) metabolismo dell'etanolo<br>c) acil CoA-deidrogenasi<br>d) dismutazione del perossido di idrogeno<br>e) ossidazione del glutatione ridotto                                                                                                              |  |
| 45 | Quale delle seguenti patologie non è inquadrabile come una malattia da <i>misfolding</i> proteico:<br>a) Malattia di Alzheimer<br>b) Malattia di Creutzfeld-Jacob<br>c) Infarto miocardico                                                                                                                                                          |  |

|    |                                                                                                                                                                                                                                |  |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
|    | d) Malattia di Parkinson<br>e) Corea di Huntington                                                                                                                                                                             |  |
| 46 | Il TSH presenta analogie strutturali con quale dei seguenti ormoni?<br>a) LH<br>b) progesterone<br>c) insulina<br>d) prolattina<br>e) gastrina                                                                                 |  |
| 47 | Quali delle proteine seguenti è un Vitagene:<br>a) beta-amiloide<br>b) Hsp32<br>c) ciclina B<br>d) p53<br>e) trascrittasi                                                                                                      |  |
| 48 | Il fattore della coagulazione che non fa parte del sistema estrinseco è il:<br>a) fattore V<br>b) fattore VIII<br>c) fattore VII<br>d) fattore XII<br>e) fattore IV                                                            |  |
| 49 | L'esterificazione del colesterolo è catalizzata da:<br>a) lecitina colesterolo acil-transferasi<br>b) colesterolo-esterasi<br>c) colesterolo-ossidasi<br>d) colesterolo-deidrogenasi<br>e) nessuno di questi                   |  |
| 50 | Qual è approssimativamente il ciclo vitale medio delle piastrine:<br>a) alcuni mesi<br>b) otto giorni<br>c) venti giorni<br>d) trenta giorni<br>e) sessanta giorni                                                             |  |
| 51 | Quale proteina sierica può essere misurata in pazienti con sospetto di malattia di Wilson?<br>a) emopessina<br>b) alfa1-antitripsina<br>c) aptoglobina<br>d) ceruloplasmina<br>e) transferrina                                 |  |
| 52 | Per crioglobulina si intende:<br>a) una globulina che precipita a caldo<br>b) una globulina che precipita a freddo<br>c) una globulina presente nelle urine<br>d) una globulina termo-labile<br>e) una globulina termo-stabile |  |
| 53 | Nella ferritina il ferro si trova nella forma<br>a) $(Fe^{2+})$<br>b) $(Fe^{3+})$<br>c) $Fe(OH)_2$<br>d) $FeCl_2$<br>e) Nessuno di questi                                                                                      |  |
| 54 | Quale delle seguenti patologie da misfolding proteico non è correttamente contestualizzata?<br>a) $A\beta$ -amiloide - Alzheimer's<br>b) SOD - Sclerosi Laterale Amiotrofica (ALS)                                             |  |

|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |  |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
|    | c) APP - Malattia di Creutzfeldt-Jakob<br>d) Huntingtina - Corea di Huntington<br>e) $\alpha$ -sinucleina - Parkinson's                                                                                                                                                                                                                                                           |  |
| 55 | Quale delle seguenti proteine di trasporto ha maggiore affinità per il glucosio?<br>a) GLUT-1 ubiquitaria<br>b) GLUT-2 cellule epatiche<br>c) GLUT-4 tessuto muscolare<br>d) GLUT-5 Cellule intestinali<br>e) Nessuna delle risposte precedenti                                                                                                                                   |  |
| 56 | A cosa è spesso associato un aumento policlonale delle Ig:<br>a) mieloma multiplo<br>b) macroglobulinemia di Waldenström<br>c) malattie epatiche croniche<br>d) ipertiroidismo<br>e) leucemie linfatiche croniche                                                                                                                                                                 |  |
| 57 | Quali dei fattori di trascrizione sotto elencati è direttamente coinvolto nel meccanismo d'azione di alcuni Vitageni:<br>a) Keap1<br>b) NFkB<br>c) Nrf2<br>d) eEF1A<br>e) AP1                                                                                                                                                                                                     |  |
| 58 | Quale funzione viene svolta dal Ciclo di Meister:<br>a) è un ciclo che ossida il glutatione ridotto<br>b) è un processo per il controllo della neoglucogenesi<br>c) regola il trasporto degli aminoacidi a livello epatico<br>d) gli enzimi sono presenti all'interno del mitocondrio<br>e) è attivato dalla butionina sulfoximina                                                |  |
| 59 | Quale dei seguenti meccanismi non è associato al fenomeno dell'Ormesi:<br>a) stimolazione a basse dosi e inibizione ad alte dosi<br>b) inibizione a basse dosi e stimolazione ad alte dosi<br>c) corrisponde alla LD50 di un farmaco<br>d) dose-risposta in ambito non lineare<br>e) viene graficamente rappresentato da una "inverted U"                                         |  |
| 60 | Quale delle seguenti affermazioni sull'Ormesi è corretta:<br>a) l'Ormesi non è un modello biologico indipendente<br>b) il preconditioning non è un fenomeno ormetico<br>c) il postconditioning non è un fenomeno ormetico<br>d) l'Ormesi permette una stima quantitativa della plasticità sinaptica<br>e) i Vitageni non seguono il profilo di dose-risposta ormetico non lineare |  |
| 61 | Quale enzima è carente nella sindrome di Crigler - Najjar?<br>a) glucuronil-transferasi<br>b) glucosio-6-fosfato deidrogenasi<br>c) glutatione-reduttasi<br>d) glutatione-sintetasi<br>e) fosfogluconato deidrogenasi                                                                                                                                                             |  |
| 62 | Il ciclo Q:<br>a) è associato ai meccanismi di trasduzione di segnale<br>b) contribuisce al trasferimento redox dei perossisomi<br>c) fa parte del sistema di trasporto elettronico mitocondriale<br>d) regola l'attività di trasferimento nel Reticolo endoplasmico<br>e) è associato al meccanismo di trascrizione nel nucleo                                                   |  |

|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |  |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| 63 | L'ipotesi "mitocondriale" quale causa di invecchiamento e neurodegenerazione è basata sulla evidenza che:<br>a) i ROS si formano nel reticolo endoplasmico<br>b) nel DNA mitocondriale sono presenti sequenze segnale associate al danno cellulare<br>c) l'inibizione della catena respiratoria promuove stress ossidativo e nitrosativo<br>d) nel DNA mitocondriale sono presenti istoni genotossici<br>e) la catalasi blocca l'attività della NADH deidrogenasi    |  |
| 64 | Quale dei seguenti fenomeni propri dell'infiammazione acuta si verifica prima?<br>a) stasi<br>b) fagocitosi<br>c) marginazione dei leucociti<br>d) emigrazione dei leucociti<br>e) linfadenite                                                                                                                                                                                                                                                                       |  |
| 65 | In quale ordine di eventi molecolari si configura la catena di trasporto mitocondriale:<br>a) Citocromo ossidasi - citocromo c – NADH deidrogenasi –ATP sintasi<br>b) FADH deidrogenasi –Ubichinolo – Ubichinone - ATP sintasi -<br>c) NADH deidrogenasi - Ubichinolo - Proteina di Rieske – citocromo c1 –citocromo c<br>d) NADH deidrogenasi – FADH Deidrogenasi – Citocromo c- Ubichinone<br>e) NADH Deidrogenasi – citocromo c – Ubichinone – citocromo ossidasi |  |
| 66 | _____ is your favourite food?<br>a) Why<br>b) When<br>c) What<br>d) Where<br>e) There                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |  |
| 67 | It was hard carrying the bags. they _____ very heavy<br>a) were<br>b) was<br>c) isn't were<br>d) had<br>e) went                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |  |
| 68 | Why don't we have ice cream _____ dessert?<br>a) in<br>b) upper<br>c) as<br>d) like<br>e) both                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |  |
| 69 | Hugo works out in the gym _____ Saturday<br>a) at<br>b) in<br>c) on<br>d) for<br>e) as                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |  |
| 70 | The test was _____ difficult she had problems finishing it on time<br>a) such<br>b) a<br>c) as<br>d) so<br>e) at                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |  |