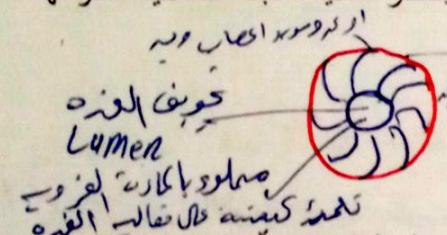
Thyroid gland الغدة الدرقية

المحاضرة الأخيرة

من الغدد الاساسيه في الجسم ودائما ما تذكر في حالات مرضيه

تقع في قاعدة المنطقه الإمامية من العنق تتكون من فصين تمتاز عن الغدد الاخرى بوجود وتجمع عنصر اليود فيها والتي لها القدرة على سحب اليود من الدم وتركيزه في خلايا الغده وذلك بسبب احتوائها على مضخة اليود في غشائها الخلوي . تكون خلايا الغده على شكل حويصلات ٠ اسناخ (مجموعه من الخلايا الطلائية مكونه تركيب دائري مغلق يطلق عليه السنخ) وخلايا هذه الحويصلات تستقر على غشاء قاعدي الى الداخل . يلاحظ ان خلايا السنخ تحيط بتجويف مملوء بمادة غروية تعتمد كميتها على فعالية الغدة . تكون الخلايا مكعبيه الشكل في حالة نشاطها وتكون حرشفية في حالة الخمول . ان الاسناخ تحتوي على اوعيه دمويه واعصاب وديه وجار وديه .تمتاز خلايا الطبقه الطلائية احتوائها على زوائد microvilli مهمتها اخذ المادة الغروية في التجويف



تصنيع هرمونات الغدة الدرقية

تصنع الهرمونات عادة من المادة الاولية للهرمون تسمى Thyroglubine تتكون هذه المادة من ٥٦٥٠ حامض اميني ١١٥ منها هو من الحامض الاميني التايروسين . وفيه تصنع هرمونات الغدة الدرقية . وتحتوي على ١٠% كربوهدرات . و ٠,٥ % من اليود . عندما تصنع هرمونات الدرقيه يجب ان تتواجد المادة الاولية Thyroglubine الذي يسمى الكلوبين الدرقي . كربوهدرات . يود لكي تقوم الغدة بالتصنيع .

الخطوه الاولى

يصنع ال Thyroglubine كبروتين كربوهدراتي . فهو كاي بروتين داخل الخلية ويضاف الكربوهدرات في جهاز كولجي وعند اكتمال التصنيع يطلق هذا البروتين الى تجويف الحويصلة .ويخزن في المادة الغروية . اما دخول اليود وارتباطه مع المركب فهو عن طريق مضخة اليود .ولها القابيلة على تركيز اليود في الغدة بواسطه النقل الفعال .

نسبة اليود في الدم والغدة هو ٢٥/١ اما في حالة الزياده في الغده السامه تكون النسبة هي ٢٥٠/١ اما في حالة الاظطراب الحميد تكون ١٠/١ اي اي نقص في اليود

وظيفة هذه الهرمونات زيادة الاكسدة وفعالية المايتوكوندريا (في الجو تنتج بكميه اكبر؟؟)

يرتبط اليود مع Thyroglubine ليعطي مركب يسمى Idod Thyroglubine وهو مركب يتكون من يود وبروتين وكربوهدرات . اذا ارتبط Thyroglubine مع جزيئه يود واحده يسمى MIT mono iodo Thyroglubine

واذا ارتبط جزئتين من اليود مع Thyroglubine يتكون مركب يدعى Di iodo Thyroglubine DIT

عند ارتباط DITو MIT يتكون المركب T3

وعند ارتباط DIT و DIT يتكون المركب T4

خطوات تصنيع هرمونات الغدة الدرقية

١- تصنيع Thyroglubine

٢- ارتباط اليود مع Thyroglubine

٣- اتحاد MIT AND DIT ويتكون T3 او اتحاد DIT AND DIT ويتكون T4

٤- عملية تحرير الهرمونات تكون من خلال تجزئة المركب Thyroglubine ليعطي مركب T3, T4 ويطرح بواسطه الطرح الخارجي Exocytosis .

٥- عند تحرير الهرمونات فان ٩٩% منها تكون مرتبطه مع بروتينات البلازما وهي حوامل صغيره تساعد على نقلها في الدوره الدمويه لكونها صغيرة الحجم . ١% تكون حرة

٦- اكثر الحوامل التي تحمل الهرمونات هي الكلوبيولين (الفا و كاما و بيتا) تتحد الحوامل مع T4 بنسبة ١/١ ويكون الارتباط قوي وان ٥٠٥ من الهرمون يرتبط مع الحامل

٧- T3 يرتبط بنسبة ٦٠% ولكن الارتباط يكون ضعيف لكي ينفك بسرعه ويذهب الى النسيج الهدف. اي يرتبط مع مركب Pre albumine وهو بروتين غير ناضج .تفرز الغدة عادتا t4 اكثر من t3 وان الفعل البايولوجي لهذه الهرمونات يعود الى T3 اما T4 فهو احتايطي في الدم

نصف العمر ل T3 يكون قصير . T4 نصف العمر له من ٦ الى ٧ ايام

ان هرمونات الغده حال خروجها من الغده فانها سوف ترتبط مع البروتين الناقل .

العوامل التي تنظم هرمونات الغدة

١- TRH

٢- TSH

٣- الاجهاد ودرجة الحراره و النوم

٤- البرولاكتين يزيد افرازات الغدة الدرقيه

٥- الاستروجين يزيد من مستقبلات هرمونات الغدة الدرقية

٦- **الالتهاب الحميد هو قلة افراز TSH , TRH**

الالتهاب الخبيث هو عدم وجود التغذية العكسية السالبة بين هرمونات الدرقيه T3 , T4 وبين هرمونات النخامية TSH , TRH

ميكانيكية هرمونات الغدة الدرقية

هي من الميكانيكيات المعقدة وذلك لان الهرمونات هذه لا تؤثر على النسيج الهدف فقط. وانما على العديد من الفعاليات الحيوية . وهناك عدة اليات او مقترحات

١- يمكن ان يؤثر على مستقبلات تقع في غشاء الخلية وهذه بعد ان تتحد معها هذه الهرمونات تؤدي الى تغير في نفاذية الغشاء . مما يسهل دخول الاحماض و السكريات الى داخل الخلية . كذلك فان هذه الهرمونات تزيد من الايض. والعملية تكون مباشرة لا حتاج الى RNA اي مباشرة على غشاء الخلية .

٢- تؤثر على مستقبلات بيتا التي لها نفس تركيب مستقبلات الكاتيكول امين . حيث تتحد مع مستقبلات بيتا وتعمل مشابه لهرمونات الكاتيكول امين . لذلك فان نقص الكاتيكول امين تؤدي الى زيادة في هرمونات الدرقية . لذلك عندما تفرز كميات كبيره من هرمونات الدرقية تاخذ مكان مستقبلات الكاتيكول امين . لذلك ان الاشخاص الذين لديهم زيادة في هرمونات الدرقية يشعر في حالة القلق والخوف . لذلك تعتبر هرمونات كاتيكول كاذبة . لانه في حالة الزيادة في الدرقية تحدث انخفاض في الكاتيكول امين . نلاحظ زيادة هذه الهرمونات في مناطق ما قبل العقدية .

٣- T3 هو الهرمون البايلوجي . هو عبارة عن حامض اميني مع ٣ ذرات من اليود . وممكن ان تنفذ الى داخل الخلية . وفي الداخل هناك عدد مواقع يؤثر عليها .

٤- T4 يتحول الى T3 . و ال T3 عند لدخول يتحد مع المايتوكوندريا ويؤثر على الفسفرة التاكسدية ويحثها على انتاج طاقه لغرض انتاج ATP اي هي هرمونات تساعد على انتاج ATP ويمكن اي ايفعل كما تفعل الهرمونات الاستيرويدية من حيث مكان التاثير حيث يمكن ان يؤثر على مستقبلات له داخل النواة كما تفعل الهرمونات الاستيرويدية . لذلك وجدت مستقبلات لل T3 في النواة ويمكن ان تتحد معها لتحث DNA على انتاج بروتينات معقدة داخل الخلية . وهذه البروتينات تؤدي ادوار بايلوجية مهمه يغير من وظيفة الخلية . وهذه النظريه اثبتت صحتها . من خلال وجود مستقبلات T3 على سطح النواة للخلية و المايتوكوندريا . وعلى جدار الخلية .

التاثيرات البايلوجية لل T3 , T4

لها وظائف عديدة وتشترك مع وظائف العديد من الهرمونات واهم وظائفها هي

١) تؤثر على عملية التمثيل الغذائي وهذا يكون واضح في جميع الانسجة . اذا زادت T3 , T4 زادت عملية التمثيل الغذائي . عدى بعض الانجة التي يكون فيها التمثيل ثابت ٢) ويكون واضح لجميع الانسجة من خلال زيادة استهلاك O2 عدى الدماغ والخصية والطحال. كمية الاوكسجين المستهلكة تصل الى ١٥٠ سم٣ في الدقيقة في حالة النقص في الهرمونات الدرقية . وتصل الى ٤٠٠سم٣ في حالة الزيادة في الدرقية . لكن الجسم الطبيعي تساوي ٢٥٠ سم٣ في الدقيقة . ان زيادة استهلاك ال O2 يؤدي الى زيادة انتاج الطاقة . وهذا يؤدي الى زيادة استهلاك الغذاء لذلك نلاحظ انها تدعم الهرمونات التي تدعم تحطيم البروتينات . مثل ابنفرين ونور ابنفرين و الكورتيزول وهي تتحفز بزيادة هرمونات الغدة الدرقية . وهي مهمه في تكوين الكولسترول وتحويلة الى املاح الصفراء . وتقلل الكولسترول من الجسم من خلال ارسال الكولسترول الزائد الى كيس الصفراء. وهذا من اهم تاثيراتها على عملية الايض ٣) ولها اهمية اخرى لها علاقها مع وظائف القناة الهضمية تعمل على زيادة كمية المتناول من الغذاء في الشتاء .وخفضه في الصيف .

علاقة الغدة الدرقية مع المنشا الحراري

تعتبر هرمونات الغدة الدرقية مهمه في تحرير الطاقه اي تعمل على زيادة الحرارة في اجسام الحيوانات . حيث تقل في الجو الحار وتزداد في الجو البارد

علاقة الهرمونات مع جهاز الدوران

تعمل على زيادة الدم الناتج في الدقه الواحدة وتؤدي الى زيادة ضربات القلب . وكمية الدم المتدفقه في الدقيقه الواحدة . تعمل على زيادة الكالسيوم في القلب . لذلك اعراض زيادة الدرقية تشابة الكاتيكول امين

كذلك لها علاقة بالنمو و التطور ان الكميات القليلة تعتبر Anabolic وتعني ادخال احماض امينية الى داخل الخلايا كذلك تعتبر هرمونات catabolic في نفس الوقت.

وتعمل ميزان موجب للنايتروجين اي خزن المركبات النتروجينية في الجسم وزيادة الدرقية تؤدي الى تكسير الدهون و المواد الاخرى .وهذا يعتمد على تركيز هرمونات الدرقيه في الجسم

علاقة الدرقية بالجهاز العصبي

مهمه هذا الهرمون في بناء وتطوير الجهاز العصبي ويعتمد ذلك على مرحلة العمر

اذا كان النقص قبل الولادة لحد سنه يسبب تخلف عقلي لا يمكن اصلاحة لانه خلال تطور الجنين اما اذا كان النقص بعد هذا المرحلة يسبب نقص في الطاقة وبطئ في الكلام وقلة الذاكرة وقلة التذبذبات في الدماغ .

اما الزيادة تسبب القلق .....

علاقته بانتاج الحليب

زيادتها تسبب زيادة في انتاج الحليبوزيادة االدهن في الحليب. وزيادتها ونقصانها تؤثر على انتاج الحليب

علاقتها على التناسل

تعمل على ادامة الدورات التناسلية بشكل طبيعي . اذا زادت او نقصت يحدث عدم انتظام في الدورات التناسلية.

تظخم الدرقية غير السام goiter

ناتج عن زيادة TRH , TSH لكن لا يوجد يود في الغدة . وسببه نقص اليود والاحماض الامينية ونقص في تحسس خلايا الغدة الدرقية ل TSH

اما اذا كانت هناك زياده في هرمونات الغدة الدرقية معناها ان الكائن سوف يتغذى ويصرف الغذاء بسبب الزياده هذه . وفي حالة عدم وجود الغذاء سوف تهاجم الجسم فيصاب بالضعف وهي من اعراض الغدة السامه

تنظيم الكالسيوم

هناك عدة عوامل تساهم بعملية تنظيم الكالسيوم في الدم او في الجسم بشكل عام

سبب اهمية هرمون الباراث هورمون ؟

لانه مسؤول عن تنظيم تركيز الكالسيوم في الجسم . هناك هورمونات وعوامل تساعد في تنظيم ايون الكالسيوم في الجسم . والذي يكون تركيزه في الجسم بين ٨,٥ الى ١٠,٥ ملكرام . هناك هورمنين احدهما يرفع تركيز الكالسيوم و الاخر يخفظ تركيز الكالسيوم في الدم . وهناك خلايا بانية للعظم واخرى هادمة . ان الهرمون الذي يزيد الكالسيوم في الدم ينشط الخلية الناقضه للعظم .

ملاحظه / الهرمونات الانثويه تؤدي الى ارتشاف العظم او تساعد على هدم العظم .

الاستروجين تشجع من عملية هدم العظم

هناك عدة عوامل تساعد على تنظيم الكالسيوم في الدم منها هرمونيه واخرى مركبات شبيه بالهرمون

دراسة تنظيم ايون الكالسيوم في الجسم مهمه جدا لكون هذا العنصر من العناصر الاساسية التي تدخل في تركيب العظام وان شخص وزنه ٧٠ كغم تحتوي عظامه على ١ كغم من الكالسيوم . و الكالسيوم مهمه في النبض العصبي . ومهم في عملية االتقلص . ومهم في عملية الافراز و الاخراج او الطرح الخلوي exocytosis وكذلك منشط لعديد من الانزيمات و التقلص العظلي لجميع عضلات الجسم منها العضلة القلبية . لابد من وجود تركيز ثابت لايون الكالسيوم في الجسم لادامة حياة الكائن الحي وان مستوى الكالسيوم هو من ٨,٩ الى ١٠,١ ملغم الكل ١٠٠مل دم وان نصف هذه الكميه بصورة متاينه اما الباقي متحده مع مركب بروتيني يدعى كالمديلين calmudlen وهو الناقل البروتيني للكالسيوم في الدم وقسم قليل جدا من الكالسيوم متحد مع بعض المركبات في الدم مثل السترات وان تغيير نسبة الكالسيوم حتى ١% تؤدي بسرعه لتحفيز افراز هرمونات منظمه لاحداث ثباتية الكالسيوم في ادم . الشكل رقم ١ الذي يدخل الجهاز العظمي هو ١ غم يوميا من الكالسيوم وان ٣٦% منه تذهب الى السوائل خارج خلوية . وان السوائل الخارج خلوية تحتوي بلاساس على ١ غم من الكالسيوم . ويجب ان تبقى هذه النسبة ثابته دون تغيير . وان ١٩% منها ترجع الى القناة الهظمية . وان مجموع ما يخرج من الكالسيوم يساوع ٨٣% وان الباقي ١٧% تخرج عن طريق الكلية . في البناء العظمي يدخل ٥٥% الى العظم ويخرج ٥٥% من ال ١ غم الذي يدخل الجسم ويكون هذا التنظيم بشكل متوازن . هناك هرمونان ينظمان هذه العملية هما

١- **الكالسيتونين** ← calcitonin

٢- **الباراث هورمون** ← $1,25\ (HO)_2\ VITD_3$

. ويكون هذين الهرمونين عملهما احدهما عكس الاخر حيث ان الباراثايروويد يزيد من تركيز الكالسيوم في الدم وان الكالسيتونين يقلل من تركيز الكالسيوم في الدم . اي يساهم في بناء العظم اي ان الكالسيتونين يؤثر سلبيا على عملية ارتشاف العظم (يمنع ارتشاف العظم) الباراث . هورمون يؤثر ايجابيا على عملية ارتشاف العظم (يساعد على ارتشاف العظم) هناك مركب يدعى الكالسيفيرول هو فيتامين D ان الفيتامين D يصنع من الكولسترول

تركيب الكولسترول .....

حتى يتحول الكولسترول الى الكالسيفيرول تكسر الاصره بين الحلقة الخماسية و السداسية . ان الاصره هذه تكسر بواسطه اشعه الشمس . ان هذا المركب سوف يحدث له اضافه OH في الكبد على ذره كاربون رقم ٢٥ ومن ثم يذهب الى الكلية يضاف له OH في ذره كربون رقم ١ وهنا يسمى الكالسيفيرول النشط الذي يساعد في عملية اخذ الكالسيوم . ان الباراث هورمون يعمل على تنشيط الخلايا الهادمة للعظم لكي يرفع الكالسيوم في الدم وتعمل في وسط حامضي . ان ال PTH و D3 تشجع على عملية دخول الكالسيوم من القناة الهظمية الى الدم . وهذا يساعد على عملية بناء العظم من خلال وجود هرمون الكالسيتونين الذي يشجع على ترسيب الكالسيوم في العظام . PTH يساعد على عملية تحليل العظام من خلال تنشيط الخلايا الناقضه للعظم اما الكالسيتونين يساعد الخلايا المولده للعظم لتحويلها الى خلايا بانية للعظم . الكالسيتونين يفرز من خلايا C بين اسناخ الغدة الدرقية . الغدة الجار درقيه عباره عن ٤ فصوص صغيرة مرتبطه على سطح الغده الدرقيه . وهي تفرز هورمون الجار درقي .

يوضح شكل واحد تمثيل الكالسيوم في الحيوانات . ويبين مقدار ما سيتهلكه الانسن في اليوم الواحد يستهلك ما مقداره ١ غم من الكالسيوم وتكون جاهزه في القناة الهظميه ٣٦%يتم امتصاصها الى السائل خارج خلوي الذي يحتوي هذا السائل بشكل دائم على ١ غم من الكالسيوم (كل السوائل الخارج خلوية تحتوي على ١ غم من Ca) وحوالي ١٩% من الكالسيوم الذي دخل الجسم يتم طرحة عبر الصفراء الى خارج الجسم . والكمية الصافيه من Ca التي هي ١٧% من مجموع الكاليوم تطرح عن طريق الكلى . تحتوي العظام على ١ كغم من الكالسيوم . تطرح ما مقداره ٠,٥٥ من الكالسيوم ويرجع الى العظم كذلك ٠,٥٥ من Ca في عملية توازن . لان هذا العملية في حالة نقصانها تؤدي الى هشاشة العظام . وهذه تكون تحت سيطره هرمونيه وعوامل شبيهه بالهرمونات . الكميه المترسبه تساوي الذائبه من العظام . وان عملية الاذابة تعتمد على الهرمون PTH و المركب شبة الهرموني D3 . واخيرا الكالسيتونين يرسب Ca في العظم . هذه العوامل الثلاثة تعمل على تنظيم مستوى Ca في الجسم .

هورمون(PTH) Parathyroid hormon هرمون الجار درقي

هو من الهرمونات المهمه في السيطره على تركيوز الكالسيوم في الجسم ودوره في استقرار حياة الكائن الحي يفرز من الغده الجار درقية Parathyroid gland في معظم اللبائن تقع في الجهه الخلفية للغدة الدرقية . اما في الانسان فهي تتكون من ٤ فصوص زوجين في كل جهه وتكون ملاصقه للغده الدرقية ومرتبطه مع انسجة الغدة الدرقية بانسجة رابطه وتمتاز خلايا الغدة الجار درقية بانها تحتوي على نوعين من الخلايا

١- خلايا رئيسية تفرز هورمون PTH

٢- أوكسي فيروس Oxiphrus والتي لم يعرف دورها لحد الان

تمتاز الخلايا الرئيسيه التي تنتج هرمون PTH باحتوائها على حبيبات حامضية

التركيب الكيمياوي لهرمون PTH

عباره عن بروتين وهو سلسلة ببتيدية تتكون من ٨٤ حامض اميني . وزنه الجزيئي ٩٥٠٠ دالتون . ولوحظ عند قيام الخلايا بتنيع هذا الهرمون تتالف الجزيئه من ١١٥ حامض اميني وبعد عدة ثواني من التصنيع يفقد هذا المركب ٢٥ حامض اميني . ويكون ٩٠ حامض اميني بعد ذلك يتخلص من ٦ احماض امينية ليصبح ٨٤ حامض اميني .

العوامل التي تسيطر على افراز PTH

١- الكالسيوم Ca يعتبر عامل اساسي فان زيادة Ca في الدم يثبط افراز هذا الهرمون وان انخفاض الكالسيوم يحفز افرازه وخلايا الغده جار الدرقية تتحسس كمية Ca في الدم . لتعمل على زيادة هذا الهرمون او تقليله

٢- عنصر المغنيسيوم يؤثر على هرمون PTH وتاثيره مشابة لتاثير Ca

٣- مشتقات فيتامين D3 الكالسيفيرول يزيد من PTH

٤- هرمونات الكاتيكول امين و الكورتيزون تزيد من PTH من خلال تاثيرها الغير مباشر في زيادة المركب الشبية بالهرمون الكالسيفيرول

٥- الفوسفات من العوامل المؤثره في انتاج PTH فان زيادة الفوسفات تخفض من PTH وبالتالي تؤثر على Ca في الدم .

٦- النوم يزيد PTH

الدور الفسلجي لهرمون(PTH) هرمون الجار الدرقية

يؤثر هرمون PTH على عدة انسجه في الجسم بطريقه مباشره او غير مباشرة و الغرض منها رفع تركيز ايونCa في الدم وخفض مستوى ايون الفوسفات واهم المناطق التي يؤثر عليها داخل القناة الهظمية و العظام تأثيره على العظام

وهذا الهرمون مهم في عملية اعادة بناء النسيج العظمي وارتشاف العظم اذ انه هناك ٣ انواع من الخلايا العظمية كما موضح في الرسم....

ان نقص الكالسيوم يؤدي الى تحفيز PTH يؤثر على الخلايا المكونه للعظم وتحويلها الى خلايا ناقضه للعظم والتي تعمل على انتاج انزيم الكولاجينيز Collagenase الذي يعمل على تحليل العظم . من خلال تحليل المادة البروتينية للعظم وهي الياف الكولاجين و بالتالي سوف يصبح Ca حر وتعمل الخلايا الناقضه للعظم على تحريره الى المجرى الدموي .

ان الصفة المهمه للخلايا الناقضه للعظم احتوائها على انزيم الكولاجينيز الذي يحلل العظم .

ان تحويل الخلايا المكونه للعظم من قبل PTH يعتمد على تركيز Caفي الدم . ان الخلايا الناقضه للعظم تعمل في بيئه حامضية . زيادة Ca يزيد من اعداد الخلايا البانية للعظم لانه يزيد من تكوين الكولاجين . عملية اضافة الاملاح في العذاء وامتصاصها تساهم في عملية افراز PTH .

تاثير PTH على الامعاء

ان تاثيره من خلال امتصاص Ca عبر الامعاء الغليضه وهو تاثير غير مباشر من خلال تاثير D3 الشبيه بالهرمون و مدى تركيز هذا المركب في الدم ومدى تحوله من الحالة الغير فعالة الى الحالة الفعاله .

ميكانيكية تاثير هرمون PTH / كاي هرمون بروتيني اخر

الكاليسيتونين Calcitonin

هناك خلايا تسمى خلايا C Para follicular cells بين اسناخ خلايا الغدة الدرقية . تنتج هرمون الكاليسيتونين . ففي عام ١٩٦٧ وجد انه يتكون من ٣٢ حامض اميني وهو متشابه بين جميع الحيوانات . واهم تاثيراته هو يقوم بالتقليل من مستوى الكالسيوم في الدم عكس PTH . مستوى Ca يعتمد على هذا الهرمون . ووجد ان العوامل الاخرى التي تسيطر على افراز هذا الهرمون هو افراز الهرمونات المعدنية الدوستيرون .

الهرمونات الجنسيه تزيد من افراز الكالسيتونين

ان عمل الكالسيتونين يؤثر على الخلايا الناقضه للعظم ويمنعها من تحليل العظم . وان تاثير الكالسيتونين يكون فقط على الخلايا الناقضه للعظم . وليس له تاثير على الخلايا البانية للعظم .

ميكانيكية عمل هذا الهرمون / كاي هرمون بروتيني

المركب الشبية بالهرمون D3 وهو 1,25 (OH) 2VIT.D

يلاحظ انه يتحول من كولسترول تحت الكليه بتأثير اشعه الشمس الى فيتامين D ثم يكتسب حزيئتين OH في الكسبه والكلسين اذا انه في الكسبه يضاف له OH في ذرة الكاربون رقم 1 وبذلك يصنع المركب ~~OH~~ 1,25(OH)2VITD

ويحفز هذا الهرمون بعد تناول وجبة الغذاء بمقدار تركيز هذا الهرمون وبذلك ينخفض مستوى الكالسيوم في الدم ، وايضاً يحفز هذا المركب المشبع بالهرمون .