مقاله تحقیقی

اثر رتینوئیک اسید بر سلولهای اصلی اپی‌تلیوم سمینال وزیکل

مهری آزاد بخت M.Sc.*، مجتبی رضا زاده ولوجردی Ph.D.*، تقی طریحی Ph.D.*

*گروه علوم تشریح دانشگاه تربیت مدرس

تاریخ وصول: بهمن ماه ۸۱، تاریخ پذیرش: اردیبهشت‌ماه ۸۲

چکیده

هدف: بررسی اثر رتینوئیک اسید، بر فراساختار سلولهای اپی‌تلیوم سمینال وزیکل موش در حالت *In vivo*

مواد و روشها: موشهای نر تازه به دنیا آمده نژاد N-MRI تحت تزریق داخل صفاتی all-trans retinoic acid به میزان ۲۵mg/kg قرار گرفتند. به تعدادی از آنها نیز dimethy sulphoxid تزریق شد. حیوانها در سن ۶۰ روزگی کشته شدند و سمینال وزیکل‌ها از بدن آنها جدا شد. پس از وزن کردن و بررسی ویژگیهای ظاهری، نمونه‌هایی برای مطالعات میکروسکوپ نوری و الکترونی آماده گردیدند. قطعات کوچک سمینال وزیکل با گلوتارآلوئید ۲/۵ درصد و تتراکسیداسمیوم ۱ درصد تثبیت شدند. پس از آبگیری و قالبگیری در رزین آرالدایت برش‌های فوق نازک تهیه و به وسیله یورانیل‌استات و سیترات سرب رنگ‌آمیزی شدند. مطالعه نمونه‌ها با میکروسکوپ الکترونی انتقالی انجام شد.

یافته‌ها: نتایج به دست آمده از این تحقیق نشان داد که رتینوئیک اسید بدون آنکه تغییری در رشد عمومی حیوان ایجاد کند سبب افزایش وزن سمینال وزیکل می‌شود. همچنین تغییرات فراساختاری نظیر افزایش طول سلولهای اپی‌تلیوم، افزایش در تعداد واکوئلهای ترشحی ناحیه رأسی سیتوپلاسم، افزایش در شبکه آندوپلاسمی دانه دارو گسترش در دستگاه گلژی مشاهده شد.

نتیجه‌گیری: رتینوئیک اسید افزایش فعالیت ترشحی سلولهای اپی‌تلیوم سمینال وزیکل را سبب می‌شود که این امر می‌تواند به دلیل تحریک تمایز سلولهای اصلی اپی‌تلیوم در دوران نوزادی باشد.

واژه‌های کلیدی: سمینال وزیکل، رتینوئیک اسید، میکروسکوپ الکترونی انتقالی

مقدمه

در رده‌های پایین‌تر مهره داران که لقاح خارجی است، غدد ترشحی در دستگاه تولید مثل نر دیده نمی‌شوند. با پیدایش لقاح داخلی در پستانداران اپیدیدیم، پروستات، غدد کوپر و در گروه خاصی از آنها سمینال وزیکل ظاهر شده است. پیدایش سمینال وزیکل به عنوان غده ترشحی در دستگاه تولید مثل جنس نر پستانداران جفت دار وابسته به درجه‌ای از پیچیدگی دفاعی در سیستم ایمنی موجود زنده است، چراکه اسپرم حین اقامت در دستگاه تولید مثل ماده باید در برابر فعالیت سیستم‌های محافظتی میزبان پشتیبانی شود [۱، ۲ و ۳]. در گذشته بر اساس نتایج به دست آمده از برخی آزمایشهای انجام شده در محیط کشت که نشان دهنده توانایی باروری اسپرم‌های گرفته شده از اپیدیدیم بود، نقش بسیار محدودی در تولید مثل مانند ایجاد محیط غذایی مناسب و فراهم نمودن شرایط لازم جهت حمل اسپرم برای ترشحات غدد مختلف دستگاه تولیدمثل خصوصاً سمینال وزیکل در نظر گرفته می‌شد. امروزه یافته‌های حاصل از آناتومی مقایسه‌ای و وزیکولکتومی که منجر به قطع ترشحات با منشاء سمینال وزیکل می‌شود، نشان می‌دهد که پس از اعمال جراحی با وجود تعداد فراوان اسپرم و

آدرس مکاتبه: تهران، دانشگاه تربیت مدرس، دانشکده پزشکی، گروه علوم تشریح، صندوق پستی ۱۱۱-۱۴۱۱۵

متحرک بودن آنها، میزان باروری بسیار پایین و حیوانات گاهی عقیم خواهند بود [۱ و ۲].

سمینال وزیکل مقدار زیادی مایع تولید و ترشح می‌کند که ترکیب آن برای هر گونه جانور اختصاصی است و شامل مواد با وزن مولکولی کم مانند نمک‌ها، قندها، اسیدهای آمینه و همچنین مقادیر زیادی پروتئین است. سمینال وزیکل از طریق ترشحات اختصاصی خود در پدیده‌های مختلفی نظیر تشکیل لخته منی، بلوغ اسپرم و دخالت در سرکوب پاسخهای ایمنی مؤثر است [۴ و ۵]. از آنجا که تولید و ترشح ترکیبات ترشحی دستگاه تولید مثل ناشی از ارتباط بین پروستات و سمینال وزیکل و وابسته به تعادل ترشحات غدد مختلف دستگاه تولید مثل نر است، مطالعه اعمال اختصاصی سمینال وزیکل مشکل یا غیر ممکن است. با این وجود مطالعات فراوانی روی نمو جنینی، رشد و فعالیت ترشحی آن انجام شده است [۵] و جنبه‌های مختلف ساختار و عملکرد این غده با روشهای میکروسکوپی نوری و الکترونی، ایمونوهیستوشیمیایی، بیوشیمیایی و اندوکرینولوژی بررسی شده است [۶]. از طرفی مطالعات و تجربیاتی نیز در محیط کشت، با استفاده از کاربرد ترکیبات مختلف بر سمینال وزیکل انجام شده است [۷، ۸، ۹ و ۱۰]. برخی از آنها به استفاده از رتینوئیک اسید برای مطالعه فرآیند نمو و تمایز سلولی سمینال وزیکل اشاره دارد [۱۱ و ۱۲].

رتینوئیک اسید یکی از مشتقات ویتامین A و فعالترین فرآورده طبیعی آن است که زمینه رشد طبیعی و تمایز بافتهای مختلف به ویژه اپی‌تلیوم را از طریق حفظ یکپارچگی و کنترل تکثیر و تمایز سلولی فراهم می‌سازد [۱۳، ۱۴ و ۱۵]. چگونگی عملکرد رتینوئیدها به طور دقیق توضیح داده نشده است ولی با شناسایی پروتئین‌های داخل سلولی اتصال یابنده به رتینوئیک اسید این فرض مطرح شده که این ترکیبات مشابه هورمونهای استروئیدی از غشای سلول عبور کرده و در داخل سلول به پروتئین‌های اتصالی، اتصال می‌یابند و با افزایش رونویسی از ژنهای خاصی آثار بیولوژیکی را که برای رشد، تکثیر سلولی و تمایز ضروری است نمایان می‌سازند [۱۲ و ۱۷]. گیرنده‌های هسته‌ای رتینوئیک اسید شامل دو گروه Retinoic X receptors , Retinoic Acid Receptors است. رتینوئیک اسید فعالیتهای مختلف اندامهایی را که دارای گیرنده‌های آن هستند، از طریق تأثیر بر رونویسی ژنها کنترل می‌کند [۱۷]. مطالعات مختلفی در زمینه اثرهای رتینوئیک اسید بررشد، نمو و فعالیت اندامهای تولید مثلی انجام شده است که نتایج آنها نشان می‌دهد رتینوئیک اسید از طریق کنترل تکثیر و تمایز سلولی بر فعالیت اندامهای تولید مثلی اثر می‌گذارد [۱۲]. رتینوئیدها تغییراتی در لوله‌های اسپرم ساز و به دنبال آن فرایند اسپرماتوژنز ایجاد می‌کنند [۱۲] و بر نمو و مورفوژنز پروستات اثر گذاشته و از بروز متاپلازی در آن جلوگیری می‌کنند [۱۷]. گزارشهایی نیز مبنی بر مهار رشد وابسته به آندروژن در سمینال وزیکل تحت تأثیر رتینوئیک اسید در محیط کشت وجود دارد [۱۸].

در مطالعه حاضر، با توجه به ضرورت آگاهی از تغییرات سلولی سمینال وزیکل در جریان فرآیند تمایز سلولی سعی شده با به کارگیری رتینوئیک اسید در موجود زنده تغییرات فراساختاری ایجاد شده به وسیله میکروسکوپ الکترونی انتقالی بررسی و ارزیابی شود.

مواد و روشها

حیوان آزمایشگاهی

موشهای ماده نژاد N-MRI که در روزهای پایانی دوران بارداری قرار داشتند از مؤسسه تحقیقات واکسن و سرم‌سازی رازی تهیه شدند و تا زمان زایمان در قفسهای پلاستیکی و شرایط مناسب نور و درجه حرارت نگهداری و آب و غذا به میزان کافی در دسترس آنها قرار گرفت. حیوانها روزانه سرکشی شدند تا نوزادان آنها به دنیا آمدند.

به کارگیری رتینوئیک اسید

محلول مورد نظر رتینوئیک اسید از حل کردن ۲۵mg/kg آن در DMSO ۲/۵ درصد تهیه شد و به نوزادان بدون در نظر گرفتن جنسیت، در روز تولد از راه داخل صفاقی تزریق شد. به تعدادی از نوزادان نیز DMSO تزریق شد. پس از آن نوزادان به همراه مادر خود برای سپری کردن دوران شیرخوارگی در قفسهای

جداگانه نگهداری شدند. برای بررسی آثار توکسیک و تراتوژنیک احتمالی ناشی از تزریق، روزانه مورد مشاهده قرار می‌گرفتند. با پایان یافتن دوران شیرخوارگی نرها جدا و برای ادامه رشد و رسیدن به مرحلهٔ بلوغ نگهداری شدند.

نمونه برداری

حیوانها در سن ۶۰ روزگی وزن شدند و سپس با تزریق داخل صفاقی سدیم پنتوباربیتال (۴۰mg/kg) کشته شدند. با ایجاد دو شکاف طولی و عرضی بخشهای پایینی تنه ادراری تناسلی به طور یکپارچه برداشته شد و در نهایت سمینال وزیکل‌ها از سایر بخشها جدا شدند و وزن آنها تعیین شد.

بافت شناسی

آماده سازی برای مطالعه میکروسکوپ نوری ـ سمینال وزیکل‌ها از گروههای مورد مطالعه در تثبیت کننده بوئن تثبیت شدند پس از آبگیری و قالبگیری در پارافین، برشهای ۴ میکرومتری تهیه و با هماتوکسیلین و ائوزین رنگ‌آمیزی شدند.

آماده سازی برای مطالعه میکروسکوپ الکترونی ـ قطعات کوچک سمینال وزیکل از گروههای مورد مطالعه برای ثبوت اولیه در محلول گلوتارآلدئید ۲/۵ درصد به مدت ۱/۵ ساعت قرار داده شدند و پس از آن ثبوت ثانویه در محلول تترااکسید اسمیوم ۱ درصد، به مدت ۱/۵ ساعت انجام شد. پس از آبگیری در محلولهای استن با درجات افزایش یابنده، آغشتگی در مخلوطی از رزین اپوکسی ـ آرالدایت انجام شد. از قالبهای تهیه شده در رزین به وسیله دستگاه اولترامیکروتوم برشهای نیمه نازک و فوق نازک تهیه شد. برشهای نیمه نازک با تولوئیدین بلو رنگ‌آمیزی و در زیر میکروسکوپ نوری بررسی شدند. برشهای فوق نازک با یورانیل استات و سیترات سرب رنگ‌آمیزی شده و به وسیلهٔ میکروسکوپ الکترونی انتقالی مورد مطالعه قرار گرفتند.

بررسیهای آماری

میانگین وزن حیوان و وزن سمینال وزیکل بین گروههای مورد مطالعه با استفاده از آنالیز واریانس یک طرفه بررسی و مقایسه شد.

یافته‌ها

مشاهدات مورفولوژی ظاهری

بررسی ویژگیهای ظاهری سمینال وزیکل‌ها در گروه کنترل چین‌خوردگیها و انشعاب یافتگی‌هایی را بر سطح آن نشان می‌داد که میزان آنها در گروه آزمایش کاهش یافته بود و سطح سمینال وزیکل در مقایسه با گروه کنترل یکنواخت‌تر و صاف‌تر به نظر رسید (شکل ۱).

مشاهدات میکروسکوپی

الف ـ میکروسکوپ نوری

در نمونه‌های گروه کنترل هر سه لایه تشکیل دهنده ساختمان بافتی به خوبی قابل تشخیص بود و در برشهای طولی گسترشی از بافت پیوندی به سمت حفره مرکزی که در نهایت محوری برای چین‌های اپی‌تلیوم تشکیل می‌دادند، دیده شد. بافت پوششی استوانه‌ای ساده شامل سلولهای استوانه‌ای اصلی و سلولهای پایه‌ای بود و چین‌های اپی‌تلیومی فراوانی در آن مشاهده شد. سلولهای اصلی از غشای پایه تا حفره مرکزی امتداد یافته و حالت قطبیت یافته‌ای را از خود نشان دادند به طوری که نواحی رأسی، هسته‌ای و پایه‌ای در آنها قابل تشخیص بود. ناحیه رأسی سلول روشن‌تر از سایر نواحی بود و تعدادی واکوئل ترشحی در آنها دیده شد. هسته کروی در $\frac{1}{3}$ پایینی سلول مشاهد شد. سلولهای پایه‌ای هرمی شکل نیز روی غشای پایه قرار داشتند. در گروه آزمایش تمام ویژگیهای بافتی به خوبی حفظ شده بود. طول سلولهای اصلی اپی‌تلیوم با حفظ قطبیت، افزایش یافته بود. در مقایسه با گروه کنترل مهمترین تغییرات در ناحیه رأس سلول به صورت افزایش در تعداد و اندازه واکوئل‌های ترشحی دیده شد. این واکوئل‌ها به صورت دسته‌ها و ردیف‌هایی آرایش یافته بودند. هسته سلول در موقعیت میانی قرار داشت و نواحی هتروکرماتین آن در حاشیه غشای داخلی هسته و نیز چندین توده در هسته قابل مشاهده بود (شکل ۲).

ب ـ میکروسکوپ الکترونی

مشاهدات میکروسکوپ الکترونی نشان داد ویژگیهای فراساختاری سلولها در گروههای مورد مطالعه در برخی موارد دستخوش تغییراتی شده بود. سلولهای اصلی ترشحی اپی‌تلیوم سلولهای استوانه‌ای بوده که سطح مجرایی آنها صاف و تعدادی میکروویلی نامنظم روی آنها دیده شد. اتصالات جانبی بین سلولهای مجاور و اشکالی از پنجه در پنجه شدن سلولها در بخش پایینی غشا دیده شد. عمده‌ترین تغییرات در سیتوپلاسم رأسی وگرانول‌های ترشحی ناحیه، شبکه آندوپلاسمی خشن و دستگاه گلژی مشاهده شد. در ناحیه رأسی تعداد بیشتری واکوئل‌های ترشحی وجود داشت و چنین به نظر می‌رسد که اندازه آنها نیز افزایش یافته باشد در غشای رأسی سلول تعداد زیادی گرانول که محتویات خود را به داخل حفره مرکزی تخلیه کرده و به غشا یا سایر گرانولهای ترشحی چسبیده بودند مشاهده شد. در برخی نواحی گرانول‌های ترشحی به صورت ردیفی به دنبال هم قرار گرفته از ناحیه رأسی سیتوپلاسم تا ناحیه هسته‌ای آن امتداد داشتند. علاوه بر آن، دسته‌های متشکل از گرانولهای ترشحی مجتمع نیز مشاهده شد.

لابه‌لای گرانول‌های ترشحی بالغ که در رأسی‌ترین ناحیه سیتوپلاسم قرار داشتند، تعدادی گرانول ترشحی کوچک نیز دیده شد. شبکه آندوپلاسمی دانه دار به طور چشمگیری توسعه یافته و در ناحیه اطراف هسته آرایش کاملاً منظمی داشت و تا ناحیه رأسی نیز گسترش یافته بود. سیسترنهای شبکه آندوپلاسمی کاملاً توسعه یافته و ناحیه روشن آنها وسیعتر شده بود. دستگاه گلژی نیز در نزدیک رأس سلول قرار داشت و سیسترنهای آنها به خوبی توسعه یافته و گرانولهای ترشحی زیادی در اطراف آن دیده شد. هسته در موقعیت میانی سلول قرار داشت و نواحی هتروکروماتین همچنان در زیر پوشش داخلی هسته به صورت دسته‌هایی مشاهده شد. بخش یوکروماتین هسته روشنتر به نظر رسید و ترکیبات موجود در حفره مرکزی از تراکم بالاتری برخوردار بودند (شکل ۳).

یافته‌های آماری

بررسی آماری نشان داد که رتینوئیک اسید بر رشد عمومی حیوان اثر نداشته و تفاوت معنی داری در میانگین وزن حیوان در گروههای مورد مطالعه وجود نداشت (جدول ۱). درحالی که وزن سمینال وزیکل گروه آزمایش در مقایسه با سایر گروههای مورد مطالعه به طور معنی داری افزایش یافته بود (جدول ۲).

جدول ۱. تاثیر رتینوئیک اسید بروزن حیوان

آزمون معنی داری			گروه DMSO	گروه کنترل	گروه آزمایش
معنی‌داری کنترل و DMSO	معنی‌داری آزمایش و DMSO	معنی‌داری آزمایش و کنترل	میانگین ± انحراف معیار	میانگین ± انحراف معیار	میانگین ± انحراف معیار
NS	NS	NS	۳۰/۷±۱/۶۰	۳۰/۸۲±۱/۸۲	۳۲/۱۱±۳/۰۶

NS: Not Significane

جدول ۲. تاثیر رتینوئیک اسید بروزن سمینال وزیکل

آزمون معنی داری			گروه DMSO	گروه کنترل	گروه آزمایش
معنی‌داری کنترل و DMSO	معنی‌داری آزمایش و DMSO	معنی‌داری آزمایش و کنترل	میانگین ± انحراف معیار	میانگین ± انحراف معیار	میانگین ± انحراف معیار
NS	*	**	۰/۱۴±۰/۰۲۰	۰/۱۳۵±۰/۰۲۰	۰/۱۶۹±۰/۰۲۸

* : P<0.01 , ** :P<0.001

NS: Not Significane

بحث

یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد که رتینوئیک اسید فراساختار سلولهای اپی‌تلیوم سمینال وزیکل را تغییر می‌دهد. این تغییر در جهت افزایش فعالیت ترشحی سلول اپی‌تلیوم و از طریق توسعه شبکه آندوپلاسمی دانه دار، دستگاه گلژی و افزایش واکوئلهای ترشحی صورت می‌گیرد. از سوی دیگر، رتینوئیک اسید طول سلولهای اصلی اپی‌تلیوم را نیز افزایش می‌دهد. تأمل در نتایج به دست آمده نشان می‌دهد که سلولهای اپی‌تلیوم دستخوش هایپرتروفی شده‌اند. از آنجا که هایپرتروفی اغلب نوعی پاسخ سازگار کننده سلول، بافت یا اندام به شرایط ویژه نظیر تحریک اختصاصی هورمونها یا ازدیاد فعالیت جبرانی سلول است، این پرسش مطرح می‌شود که تحت

چه شرایطی در سلولهای اپی‌تلیوم سمینال وزیکل هایپرتروفی ایجاد شده است.

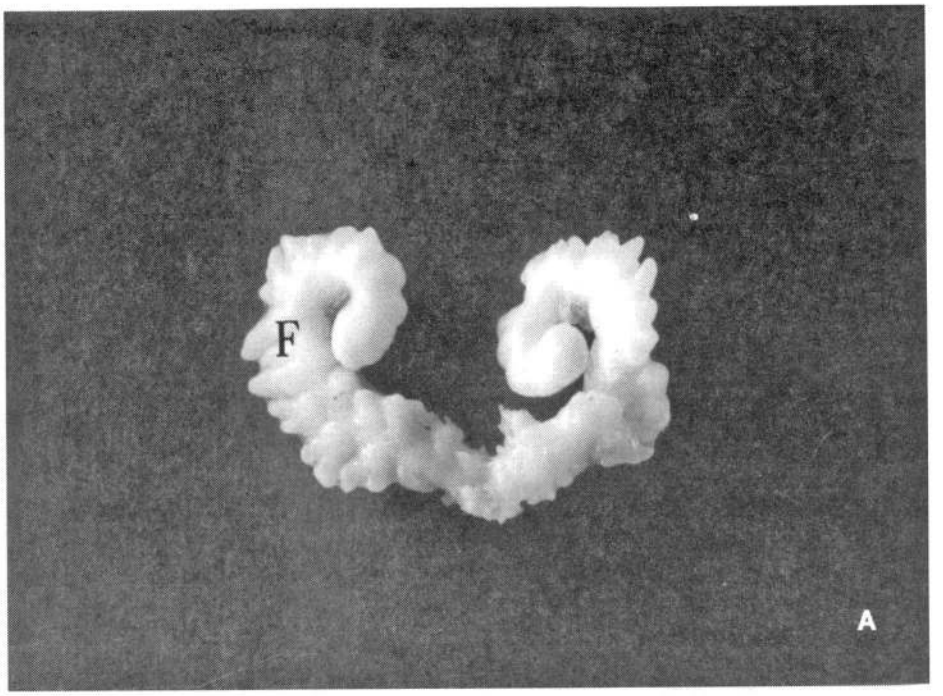
از آنجا که تغییرات ایجاد شده در سمینال وزیکل در دوران جنینی و پس از تولد که در جهت شکل‌گیری غده و وقوع تمایز سلولی در آن روی می‌دهد وابسته به تنظیم هورمونی است این احتمال وجود دارد که تغییرات هورمونی سبب بروز تغییرات موفولوژیکی، فراساختاری و عملکردی شوند. مهمترین هورمون تنظیم کننده فعالیت سمینال وزیکل آندروژن است [۸]. از طرفی گزارش شده است که آثار رتینوئیک اسید برفعالیت‌های وابسته به آندروژن در سمینال وزیکل به واسطهٔ اتصال آن به گیرنده‌های آندروژن نیست و بین آن دو رقابتی برای اتصال به گیرنده وجود ندارد و رتینوئیک اسید تعداد گیرنده‌های آندروژن را بدون تغییر در تمایل آنها برای اتصال یافتن به آندروژن کاهش می‌دهد که کاهش در تعداد گیرنده‌های آندروژن همراه با کاهش نسخه‌برداری از یک ژن به‌خصوص است [۱۸]. با توجه به این نکته که گیرنده‌های آندروژن ابتدا در سلولهای مزانشیمی سمینال وزیکل نمایان می‌شود و سلولهای اپی‌تلیوم در روزهای اولیه پس از تولد دارای گیرنده‌های آندروژنی می‌شوند [۱۹ و ۲۰] و در پژوهش حاضر تزریق رتینوئیک اسید در روز به دنیا آمدن انجام شد که در آن زمان گیرنده آندروژن در سلول اپی‌تلیوم وجود نداشته یا در صورت وجود فعال نبوده (توسط آندروژن تحریک نشده)، اثر مهاری رتینوئیک اسید بر شکل‌گیری غده و تمایز سلولی آن در دوران جنینی و پس از تولد می‌تواند مورد تردید واقع شود، ولی این احتمال قوت می‌یابد که رتینوئیک اسید دریافت شده خارجی ممکن است اثر رتینوئیک اسید با منشاء داخلی بر نمو سلول اپی‌تلیوم که القاء تمایز سلولی است را تحریک کرده باشد. با اندازه‌گیری مقدار هورمونها در مراحل مختلف می‌توان با اطمینان بیشتری درباره تحریک آندروژنی یا مهار آن به وسیلهٔ رتینوئیک اظهار نظر کرد [۱۷] رتینوئیک اسید علاوه بر اثر مستقیم بر تحریک آندروژنی شکل‌گیری و تمایز بافتی سمینال وزیکل بر بیان و عملکرد عواملی نظیر $TGFB_1$ و FGF که در پدیده نمو سمینال وزیکل مؤثر هستند اثر می‌گذارد. شواهد موجود نشان می‌دهد که رتینوئیک اسید میزان $TGFB_1$ را که عامل مهار کننده تکثیر سلولهای مزانشیم و اپی‌تلیوم سمینال وزیکل است افزایش می‌دهد [۱۵ و ۱۷] این اثر رتینوئیک اسید نیز وابسته به زمان دریافت مقادیر اضافی آن توسط حیوان است.

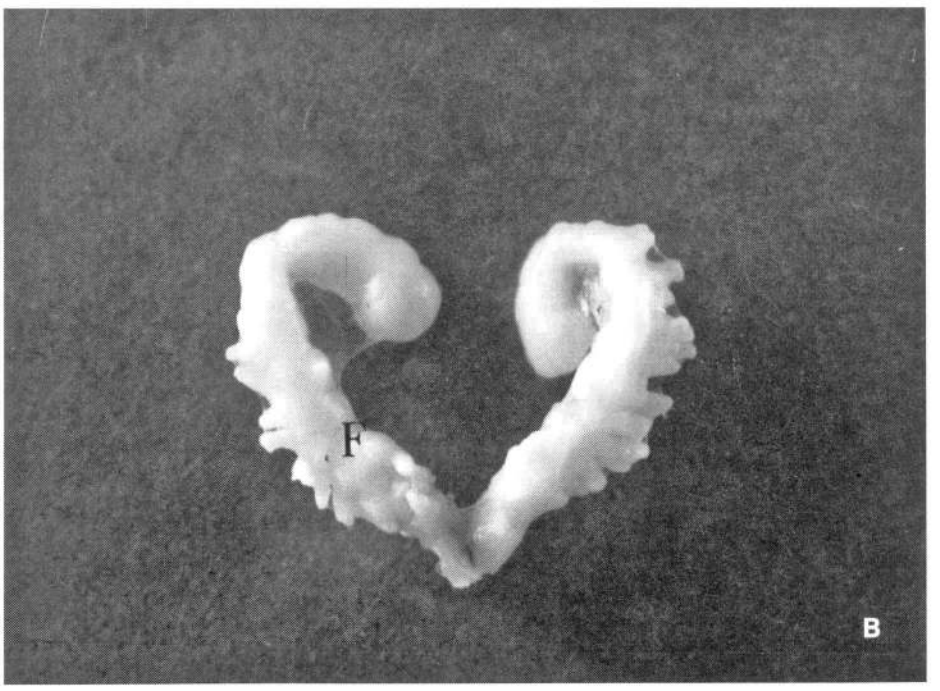
در این صورت اگر پاسخ اپی‌تلیوم سمینال وزیکل به رتینوئیک اسید از طریق اثر مستقیم آن بر $TGFB_1$، کاهش در تکثیر سلولی باشد، می‌توان توجیه مناسبی برای ازدیاد فعالیت ترشحی در سلولهای اپی‌تلیوم که منجر به ایجاد هایپرتروفی در آنها شده است ارائه کرد زیرا هایپرتروفی می‌تواند پاسخ جبرانی یک سلول در مقابل کاهش تعداد سلولها باشد. با اندازه‌گیری محتوای DNA و روشهای مناسب دیگر می‌توان اثبات کرد که پاسخ اندام به رتینوئیک اسید در پژوهش حاضر تکثیر سلولی را تغییر داده است یا خیر. بر خلاف بسیاری از محققین، گزارش ارائه شده توسط Pinho & Mata نشان می‌دهد که آندروژن تنها هورمون تحریک کننده سلولها برای تمایز و ترشح مواد نیست بلکه این فعالیت تحت تاثیر مجموعه‌ای از هورمونهاست. این محققین همچنین گزارش داده‌اند که علاوه‌بر ترشحات وابسته به آندروژن ترشحات دیگری نیز در این سلولها وجود دارند که به آندروژن وابسته نیستند. آنها تولید چنین ترکیباتی را به ظرفیت غیر قابل بازگشت سلولهای اپی‌تلیوم که در زمان جنینی در اثر القاء آندروژن تمایز یافته‌اند نسبت می‌دهند [۲۱].

در این مطالعه برای اولین بار نشان داده شد که رتینوئیک اسید می‌تواند برای تغییر الگوی شکل‌گیری و تمایز سلولی طبیعی سمینال وزیکل در موجود زنده به کار رود. رتینوئیک اسید این اثر را بدون تاثیر بر رشد عمومی موجود زنده ایجاد می‌کند. با انجام این مطالعه مدلی از تغییر شکل‌گیری و تمایز سمینال وزیکل که ممکن است فرآیند تمایز سلولی را در سمینال وزیکل روشن سازد ارائه شد، ولی مکانیسم‌هایی که رتینوئیک اسید از طریق آنها بر سمینال وزیکل اثر می‌کند، ناشناخته باقی مانده است. ممکن است این مکانیسم‌ها به واسطهٔ مشخص کردن نقش ژنهایی که بیان آنها به وسیلهٔ رتینوئیک اسید تغییر می‌یابد شناخته شوند.

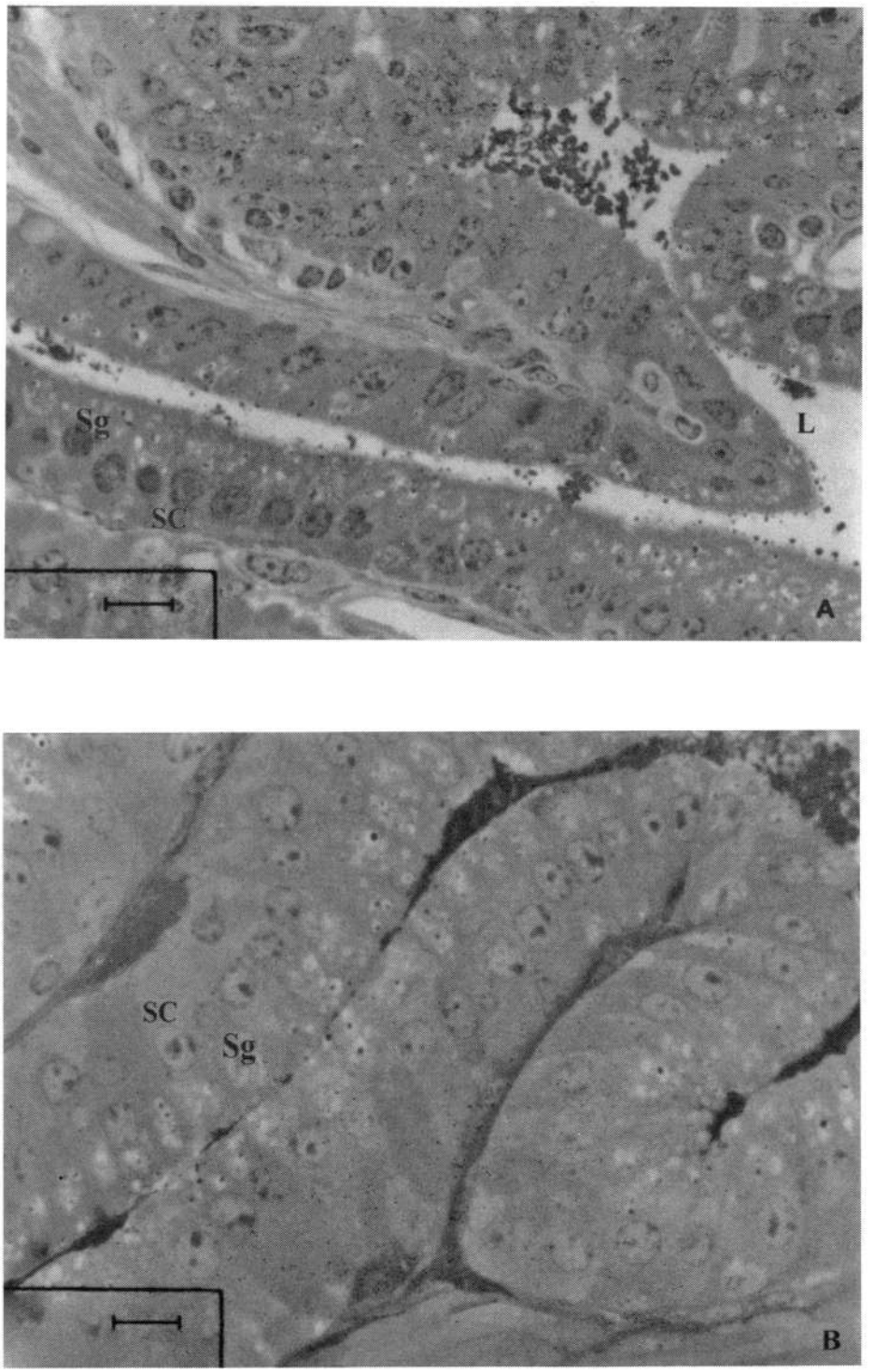
References

1. **Clavert A, Cranz C, Bollack C.** Functions of the seminal vesicle. Andrologia. 1990; 22 9: 185-192
2. **Clavert A.** Physiological role of the seminal vesicle. Prog Reprod Med. 1985; 12: 80-94
3. **Pang SF.** The role of the seminal vesicle, coagulating gland & prostate on the fertility and fecondity of mice. J Rep Fertil. 1997; 56: 129-132
4. **Aumüller G, Seity J.** Protein secretion and processes in male accessory sex glands. International Rev Cytol. 1990; 121: 127-266
5. **Curry PT, Atherton RW.** Seminal vesicles: development, seecretory products and fertility. Archives of Andrology. 1990; 25: 107-113
6. **Mohr U, Dungworth DL, Capen CC.** Pathology of aging rat. ILSI press, washington D.C.P, 1993, pp 433-436
7. **Lung B, Cunha GR.** Development of seminal vesicles and coagulating glands in neonatal mice. I. The morphogenetic effects of various hormonal conditions. Anatomi Rec. 1981; 199: 73-88
8. **Shima TI, Tsuji M, Young P, Unha GR.** Postnatal growth of mouse seminal vesicle is dependent on 5-α-dihydrotestostrone. Endocrinology. 1990; 127(6): 3222-3233
9. **Tanji N, Tsuji M, Cunha GR.** Inhibitory effects of transforming growth factor - B_1 on androgen induced development of neonatal mouse seminal vesicles in vitro. Endocrinology. 1994; 134(3) : 1155-1162
10. **Tsuji M, Shima H, Cunha GR.** Morphogenetic and proliferative effects of testosterone and insulin on the neonatal mouse seminal vesicle. Endocrinology 1991; 129(6): 2289 - 2297
11. **Lewis CA, Pratt RM.** Inhibition of limb chondrogenesis in vitro by vitamin A. Dev Biol. 1978; 64: 31-47
12. **ZHENG WL, Bucco A, Schmitt C.** Localization of cellular retinoic acid-binding protein (CRABP) II in developing rat testis. Endocrinology. 1996; 137 (11) : 5028-5035
13. **Deluca LM.** Retinoeids and their receptors in differentiation embrgogenesis and neoplasia. FASEB J. 1991; 5: 29-33
14. **Dolle P, Ruberte E, Leroy P.** Retinoic acid receptors and cellular retinoid binding proteins I.A Systematic study of their differential patten of transcription during mouss organogenesis. Development. 1990; 110: 1133-1151
15. **Radma M, Flandersk C, Gillian M.** The effect of retinoid status on TGFB expression during mouse embrgogenesis. Anat Embryol 1995; 192: 21-33
16. **Hagstrom J, Harveys Wieben E.** Androgen are necessary for stablishment of secretory protein expression in the Guina Pig Seminal Vesicle epithelium. Biol Reprod 1992; 47: 768-775
17. **SEO R, Mcguire M, Bushrnan W.** Inhibition of prostate ductal morphogenesis by retinoic acid. J Urol. 1997; 158: 931-935
18. **Tanji N, Yokoyama M, cunha GR.** Inhibitor effects of retinoic acids on androgen dependent development of neonatal mouse seminal vesicle in vitro. Endocrinology. 1996; 137(7): 2887-2895
19. **Hayward SW, Baskin LS, Cunha GR.** Epithelial devlopment in the rat ventral prostate, anterior prostate and seminal vesicle. Acta Anat. 1996; 155: 94-103
20. **Hayward SW, Baskin LS, Cunha GR.** Stromal development in the rat ventral prostate, anterior prostate and seminal vesicle. Acta Anat. 1996; 155: 81-93
21. **Pinho MS, Mata LR.** casteration-resistance secretion in the hamster seminal vesicle does not depend on androgen. International journal of Andrology. 1992; 15: 435-447

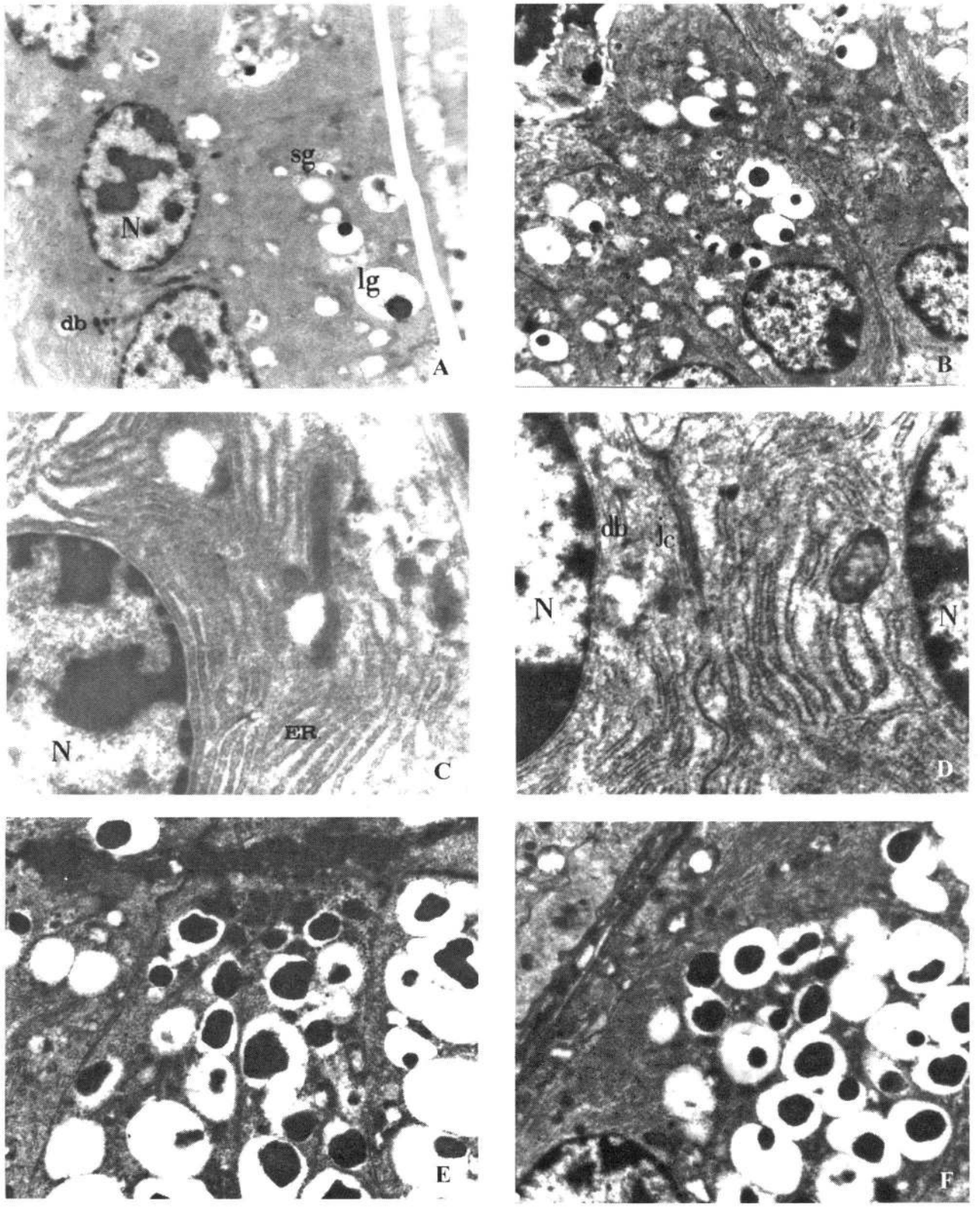




شکل ۱: ویژگیهای ظاهری سمینال وزیکل در گروه کنترل (A) و گروه آزمایش (B) نشان داده شده است. F: چین خوردگیها و انشعابات سطح سمینال وزیکل



شکل ۲. اپی‌تلیوم سمینال وزیکل در گروه کنترل (A) و گروه آزمایش (B) نشان داده شده است. SC: سلول ترشحی، Sg: گرانولهای ترشحی، L: حفره مرکزی. برشها یک میکرومتر، رنگ‌آمیزی: تولوئیدین بلو، بزرگنمایی ۱۰۰۰ ×



شکل ۳. میکروگراف الکترونی سلول ترشحی اپی‌تلیوم سمینال وزیکل. گروه کنترل (A و C) و گروه آزمایش (E,D,B و F). Sg: گرانولهای ترشحی کوچک، Lg: گرانولهای ترشحی بزرگ، N : هسته، ER: شبکه آندوپلاسمی‌دانه‌دار، db: اجسام متراکم، jc: اتصالات سلولی. بزرگنمایی: A،E وF: ۸۵۰۰×، B: ۵۵۰۰×، C و D: ۲۳۰۰۰×