مجله علوم پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی
دوره ۱۷، شماره ۱، بهار ۸۶، صفحات ۱ تا ۷

Original Article

بررسی مقایسه‌ای اثر رتینوئیک اسید اگزوژن بر اندام حرکتی جلویی و عقبی جنین موش نژاد Balb/C درشرایط in vitro و مقایسه میزان جذب آن

کاظم پریور[۱]، هما محسنی‌کوچصفهانی[۲]، مسعود مشهدی‌اکبربوجار[۳]، فرشته میرمحمدرضائی[۴]

[۱] استاد، گروه زیست‌شناسی جانوری، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات
[۲] استادیار، گروه زیست‌شناسی جانوری، دانشکده علوم پایه، دانشگاه تربیت معلم تهران
[۳] استادیار، گروه بیوشیمی، دانشگاه تربیت معلم تهران
[۴] دانشجوی دکترا، دانشگاه تربیت معلم تهران

چکیده

سابقه و هدف: *رتینوئیک اسید یکی از مشتقات ویتامین A می‌باشد که در درمان آکنه، پسوریازیس و همچنین برخی سرطانها استفاده می‌شود. رتینوئیک اسید در رشد و نمو و تمایز در طی مراحل تکوینی مهره‌داران نقش مهمی را بازی می‌کند. در این تحقیق اثر رتینوئیک اسید که یک مورفوژن موثر در رشد و نمو می‌باشد را بصورت اگزوژن در کشت اندام حرکتی مورد بررسی قرار دادیم.*

روش بررسی: *در این مطالعه تجربی موشهای نر و ماده نژاد Balb/c را با هم آمیزش داده و روز مشاهده واژینال پلاک، روز صفر حاملگی در نظر گرفته شد. در روز ۱۲ حاملگی، جنین‌ها را از لوله‌های رحمی خارج کرده و جوانه اندامهای حرکتی جلویی و عقبی را از جنین جدا کرده و در محیط کشت Eagle' s MEM به همراه ۲۰٪ سرم بند ناف جنین انسان به مدت دو روز کشت دادیم. کشت‌ها در سه گروه کنترل، شم و تجربی تقسیم شدند. در گروه کنترل جوانه اندامهای حرکتی جنین در محیط کشت قرار داده شد و در گروه شم جوانه اندام حرکتی در محیط کشت حاوی الکل تیمار شد (الکل حلال رتینوئیک اسید می‌باشد). در گروه تجربی رتینوئیک اسید در سه غلظت 10^{-6}، 10^{-5} و 10^{-4} مولار به محیط کشت اضافه شد. پس از دو روز انکوباسیون، نمونه‌ها در فیکساتیو بوئن فیکس شده و از نظر مورفولوژی مورد بررسی قرار گرفتند، سپس مقاطع بافتی از نمو نه‌ها تهیه شد و توسط Alcian blue رنگ‌آمیزی شده و اثر رتینوئیک اسید بر تعداد سلول غضروفی و طول و عرض اندامهای حرکتی بررسی شد. میزان رتینوئیک اسید جذب شده از محیط کشت با استفاده از تکنیک H.P.L.C اندازه‌گیری شد.*

یافته‌ها: *اثر توکسیک رتینوئیک اسید اگزوژن در رشد و نمو اندام حرکتی قابل مشاهده است و این تاثیر بر اندام عقبی بیشتر از اندام جلویی است.*

نتیجه‌گیری: *رتینوئیک اسید اگزوژن باعث کاهش طول محور پروکسیمال–دیستال اندامهای حرکتی و کاهش رشد انگشتان می‌شود. همچنین رتینوئیک اسید از کندروژنز ممانعت می‌کند و غلظتهای بالا کاهش چشمگیری را در تعداد سلولهای غضروفی اندامهای حرکتی سبب می‌شود.*

واژگان کلیدی: *رتینوئیک اسید، اندام حرکتی جلویی، کندروژنز.*

مقدمه

رتینوئیک اسید از مشتقات ویتامین A است و در رشد و نمو و تمایز در طی مراحل تکوینی مهره‌داران نقش مهمی را بازی می‌کند. رتینوئیدها همانند هورمون‌های استروئیدی و مولکولهای چربی‌دوست از بخشهای هیدروفیلیک غشاء عبور می‌کنند و جابجایی آنها در داخل سیتوپلاسم توسط پروتئین‌های اتصالی اختصاصی تسهیل می‌شود. پس از ورود رتینوئیک اسید به سلول این مولکول به پروتئین‌های داخل سلولی اتصال می‌یابد. این پروتئین‌ها دو گروه بوده که تحت عنوان CRABP-I (Cellular Retinoic Acid Binding Protein) و

آدرس نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه تربیت معلم، گروه زیست شناسی، فرشته میرمحمدرضائی
(**email**: f_mmr53@yahoo.com)
تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۵/۳/۱۶
تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۸۵/۱۰/۲۵

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-16]

CRABP-II می‌باشند که انتقال رتینوئیدها را به داخل هسته تسهیل می‌کند (۳-۱). رسپتورهای رتینوئیک اسید متعلق به خانواده گیرنده‌های هورمون‌های تیروئیدی- استروئیدی هستند. سیگنال‌های رتینوئیک اسید توسط رسپتورهای رتینوئیک اسید RARs و RXRs انتقال می‌یابد. این رسپتورها شامل انواع α,β,γ هستند (۳). پس از اتصال هر یک از این لیگاندها به رسپتورهایشان و اتصال آنها با منطقه پیوند شونده DNA موجب القا فعالیت ژن‌های خاصی شده و باعث نسخه‌برداری و سنتز mRNA و پروتئین‌هایی می‌شود که در القاء، تکثیر و تمایز سلول نقش دارند (۷-۴).

رتینوئیک اسید فاکتور مهم در تکوین اندام حرکتی می‌باشد. رتینوئیک اسید اندوژن در بخش خلفی اندام حرکتی جنین در غلظت بالائی تولید می‌شود. بررسی‌ها نشان داد ممانعت از سیگنال رتینوئیک اسید از طریق ممانعت از سنتز یا موتاسیون رسپتورهای رتینوئیک اسید مانع تشکیل منطقه فعالیت قطبی‌کننده (ZPA) در جوانه اندام حرکتی می‌شود. رتینوئیک اسید در سازماندهی محور قدامی-خلفی و پشتی -شکمی نقش دارد (۸). در این تحقیق به مطالعه مقایسه‌ای اثر رتینوئیک اسید اگزوژن بر روی اندام حرکتی عقبی و جلویی و مقایسه میزان جذب آن در شرایط یکسان پرداختیم.

مواد و روشها

در این مطالعه تجربی، موشهای نر و ماده نژاد Balb/c را با هم آمیزش داده و روز مشاهده واژینال پلاک، روز صفر حاملگی در نظر گرفته شد. در روز ۱۲حاملگی جنین‌ها از لوله‌های رحمی خارج شد و جوانه اندامهای حرکتی جلویی و عقبی (forelimb bud and hindlimb bud) از جنین جدا شده و در محیط کشت Eagle' s MEM (Minimum Essential Medium) به همراه ۲۰٪ سرم بند ناف جنین انسان به مدت دو روز کشت داده شدند. این محیط کشت دارای گلوتامین و سدیم بی‌کربنات (شرکت سیگما) بود. سایر مواد به کار رفته عبارت بودند از: سرم بندناف جنین انسان (Human Embryonic Cord Serum)، محلول نمکی بالانس شده هنکس (Hanks balanced salt solution=HBSS)، رتینوئیک اسید (شرکت سیگما)، فیکساتیو بوئن‌آبی، آلسیان بلو و موش نر و ماده نژاد Balb/C بود.

کشت‌ها در سه گروه کنترل، شم و تجربی تقسیم شدند. در گروه کنترل اندامهای حرکتی جلویی جنین در محیط کشت قرار داده شدند و در گروه شم جوانه‌های اندام حرکتی در محیط کشت حاوی الکل تیمار شدند (الکل حلال رتینوئیک اسید است). در گروه تجربی رتینوئیک اسید در سه غلظت 10^{-6}، 10^{-5} و 10^{-4}مولار به محیط کشت اضافه شد. پس از دو روز انکوباسیون، نمونه‌ها در فیکساتیو بوئن فیکس شده سپس مقاطع بافتی با ضخامت 5µm به صورت طولی (فرونتال) تهیه و توسط آلسین بلو (Alcian blue) رنگ‌آمیزی شد و مورد بررسی میکروسکوپی قرار گرفتند. همچنین در این تحقیق پس از کشت نمونه‌ها میزان رتینوئیک اسید باقی مانده در محیط کشت با استفاده از تکنیک H.P.L.C پس از ۲۴ و ۴۸ ساعت انکوباسیون نمونه‌ها اندازه‌گیری شد.

در این مطالعه تجربی متغییرهایی از قبیل طول کل اندام، عرض کل اندام و تعدادسلول‌های غضروفی مورد بررسی قرار گرفت. کلیه اندازه‌گیری‌ها توسط خط‌کش اکولری (گراتیکول) از بخش‌های میانی سریال انجام گرفت. نتایج به دست آمده با استفاده از نرم افزار SPSS (version 11.0, SPSS Inc., USA) و با استفاده از آزمون ANOVA مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت.

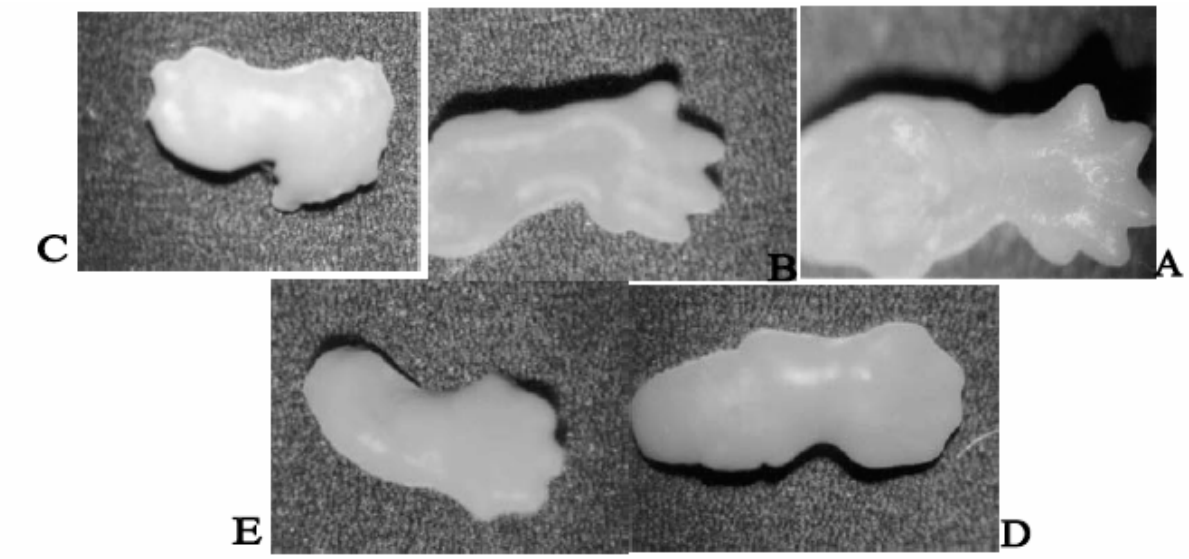
یافته‌ها

بررسی‌های ماکروسکوپی اندامهای جلویی و عقبی گروههای کنترل، شم و تجربی (شکل ۱و۲) نشان داد در گروه تجربی بر حسب غلظت رتینوئیک اسید بکار رفته تغییراتی در طول محور پروکسیمال-دیستال اندام حرکتی دیده می‌شود. همچنین کاهش رشد در انگشتان وجود دارد به‌طوری‌که در غلظتهای بالا این کاهش رشد بیشتر دیده می‌شود. کاهش رشد در غلظت 10^{-4} رتینوئیک اسید بیشتر از غلظت 10^{-5} است و در غلظت 10^{-5} بیشتر از 10^{-6}. در مقایسه نمونه‌های تجربی با نمونه کنترل و شم کاهش رشد دیده می‌شود. همچنین کاهش رشد در اندام عقبی بیشتر از اندام جلویی بود. نتایج حاصل از بررسی طول و عرض کل جوانه اندام حرکتی جلویی و عقبی نشان داد که طول جوانه اندام حرکتی جلویی و عقبی در نمونه‌های تجربی در ۳ غلظت متفاوت 10^{-4}، 10^{-5} و 10^{-6}رتینوئیک اسید کاهش معنی‌داری را از لحاظ آماری (به ترتیب $p<0/001$، $p<0/05$ و $p<0/01$) در مقایسه با کنترل و شم نشان می‌دهد. از طرف دیگر عرض جوانه اندام نمونه‌های تجربی در هرسه غلظت کاهش معنی‌داری داشت ($p<0/001$) (نمودارهای ۱ و۲).

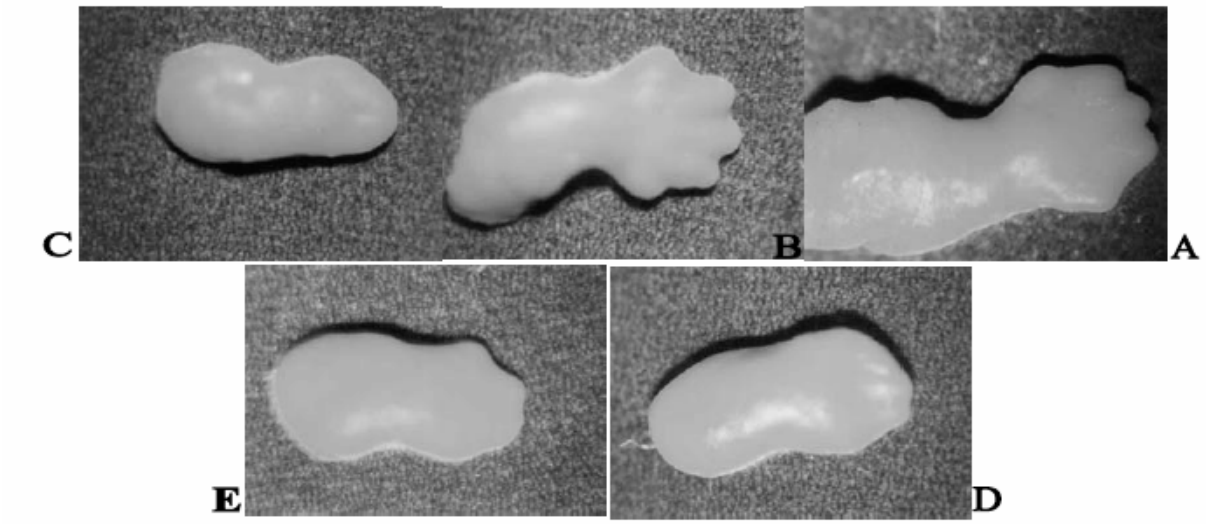
وضعیت سلول‌های غضروفی در اندام حرکتی جلویی و عقبی در گروه کنترل، شم و گروه تجربی با ۳ غلظت 10^{-4}، 10^{-5} و 10^{-6} رتینوئیک اسید در شکل ۳ و۴ نشان داده شده است. بررسی نتایج آماری نشان داد که تعداد سلول‌های غضروفی در

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-16]

انـدام حرکتـی جلـویی در سـه غلظـت تیمـار شـده کـاهش معنی‌داری را ($p<۰/۰۰۱$) نسبت به گروه کنتـرل و شـم دارد. همچنین تعداد اندازه کانون‌های غضروفی در گروه‌های تجربـی نسبت به گروه کنترل و شم کاهش یافته است. این کـاهش در غلظت‌های بالا $۱۰^{-۴}$و $۱۰^{-۵}$ بیـشتر از $۱۰^{-۶}$ مـی‌باشـد. میـزان جذب رنگ آلسین بلو در گروههـای تجربـی کـاهش بیـشتری دارد. کاهش رنگ‌پذیری سلول‌های غضروفی اندامهای حرکتـی تیمار شده با رتینوئیـک اسـید نـشان مـی‌دهـد کـه تـشکیل ماتریکس خارج سلولی کاهش یافته است. بنـابراین رتینوئیـک اسید تمایز سلول‌های غضروفی را به تأخیر می‌اندازد و کـاهش می‌دهد. کاهش کانونهای غضروفی وکاهش تشکیل مـاتریکس غضروفی در اندام عقبی بیشتر از اندام جلویی است (نمودار ۳).

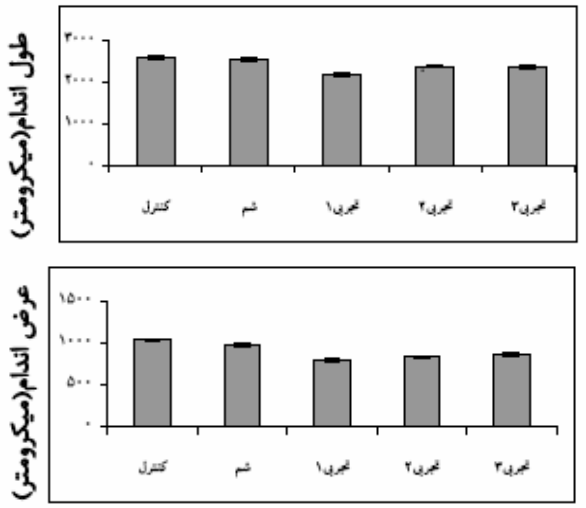


شکل۱- استریوفتومیکروگراف جوانه اندام حرکتی جلویی روز ۱۴ جنینی، **A:** نمونه کنترل، **B:** نمونه شم، **C**، **D** و **E**: نمونه‌های تجربی به ترتیب با غلظتهای $۱۰^{-۴}$، $۱۰^{-۵}$و$۱۰^{-۶}$ رتینوئیک اسید (بزرگنمایی۴۰×)

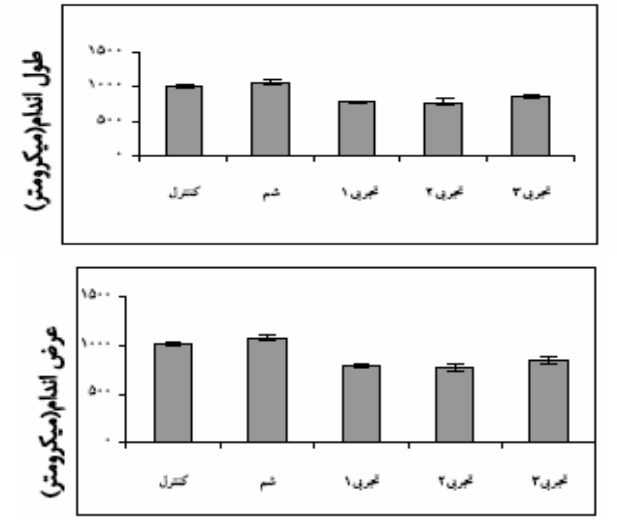


شکل ۲- استریوفتومیکروگراف جوانه اندام حرکتی عقبی روز ۱۴ جنینی، **A:** نمونه کنترل، **B:** نمونه شم، **C**، **D** و **E**: نمونه‌های تجربی به ترتیب با غلظتهای $۱۰^{-۴}$، $۱۰^{-۵}$و$۱۰^{-۶}$ رتینوئیک اسید (بزرگنمایی۴۰×)

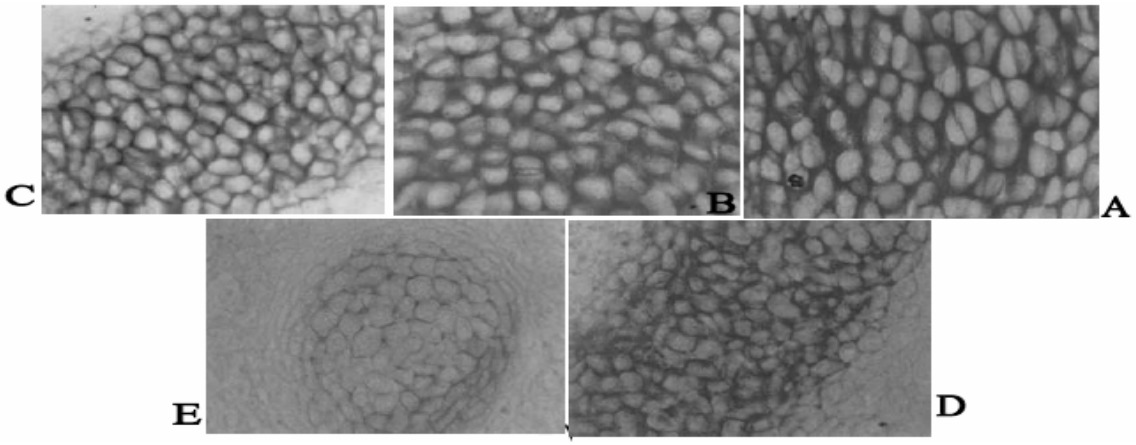
[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-16]



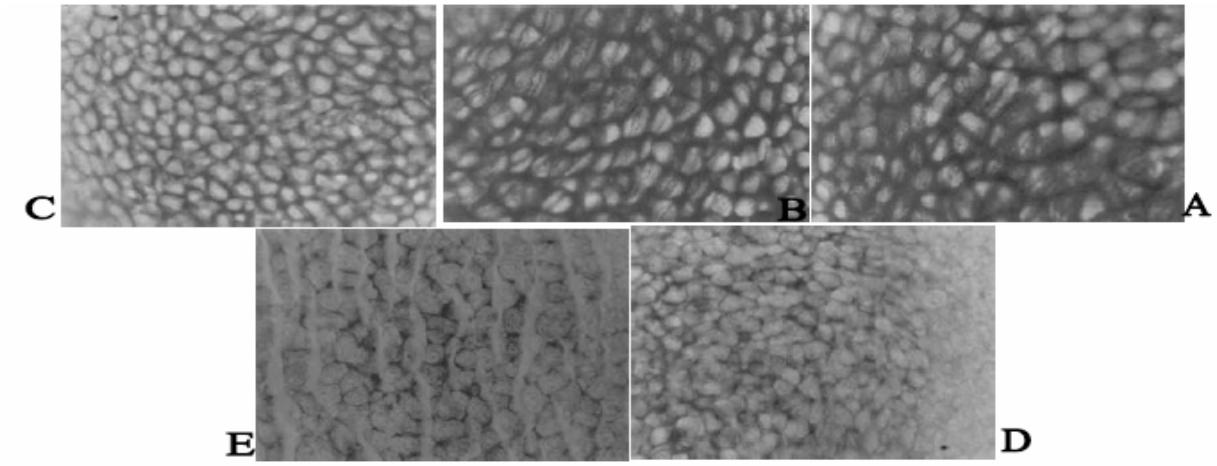
نمودار ۱- مقایسهٔ طول و عرض جوانهٔ اندام حرکتی جلویی در گروههای کنترل، شم و تجربی



نمودار ۲- مقایسهٔ طول و عرض جوانهٔ اندام حرکتی عقبی در گروههای کنترل، شم و تجربی

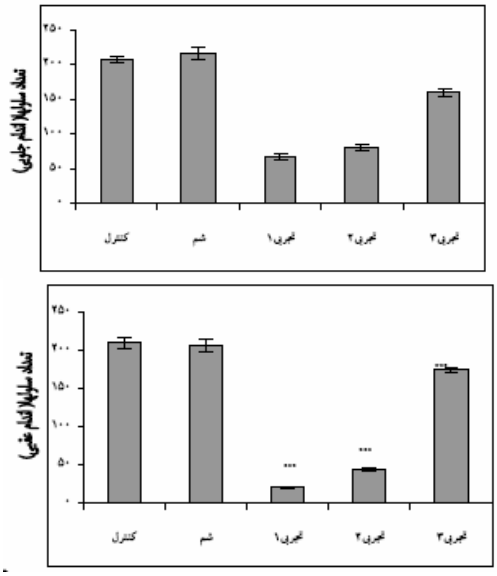


شکل ۳- فتومیکروگراف سلولهای غضروفی جوانه اندام حرکتی جلویی روز ۱۴ جنینی رنگ‌آمیزی آلسین بلو، **A:** نمونه کنترل، **B:** نمونه شم، **C**، **D** و **E**: نمونه‌های تجربی به ترتیب با غلظتهای 10^{-4}، 10^{-5}و10^{-6} رتینوئیک اسید (بزرگنمایی۱۱۲۵×)



شکل ۴- فتومیکروگراف سلولهای غضروفی جوانه اندام حرکتی عقبی روز ۱۴ جنینی رنگ‌آمیزی آلسین بلو، **A:** نمونه کنترل، **B:** نمونه شم، **C**، **D** و **E**: نمونه‌های تجربی به ترتیب با غلظتهای 10^{-4}، 10^{-5}و10^{-6} رتینوئیک اسید (بزرگنمایی۱۱۲۵×)

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-16]



نمودار ۳- مقایسهٔ تعداد سلولهای غضروفی جوانهٔ اندام حرکتی جلویی وعقبی در گـروههای کنترل، شم و تجربی ($p<۰/۰۵^{*}$، $p<۰/۰۱^{**}$، $p<۰/۰۰۱^{***}$)

میزان رتینوئیک اسید در محیط کشت اندام حرکتی جلویی به شرح زیر است: در غلظت $۱۰^{-۵}$ در پایـان ۲۴ و ۴۸ سـاعت بـه ترتیب ۰/۲۸ و ۰/۱۲ از کل پیک باقیماند. این ارقام در غلظـت $۱۰^{-۶}$ به ترتیب ۰/۱۶ و صفر از کل پیک بود.

میزان رتینوئیک اسید در محیط کشت اندام حرکتی عقبی بـه شرح زیر است: در غلظت $۱۰^{-۵}$ در پایـان ۲۴ و ۴۸ سـاعت بـه ترتیب ۰/۵۲ و ۰/۳۲ از کل پیک باقیماند. این ارقام در غلظـت $۱۰^{-۶}$ به ترتیب ۰/۴۳ و ۰/۲۲ از کل پیک بود.

بحث

نتایج بررسی‌های ماکروسـکوپی نـشان داد کـه در نمونـه‌هـای تیمار شده با رتینوئیک اسید (RA) طول محـور پروکـسیمال- دیستال اندامهای حرکتی جلـویی و عقبـی و رشـد انگـشتان کاهش می‌یابد و این کاهش رشد وابسته به دوز استفاده شده است. کاهش رشد در دوزهای بالا $۱۰^{-۴}$ و $۱۰^{-۵}$ نسبت به دوز پـایین $۱۰^{-۶}$ بیـشتر بـود. مطالعـاتی کـه توسـط Tsuiki و همکـارانش در سـال ۱۹۹۹ بـر روی رت در شـرایط in vivo انجام شد نشان داد دوز تراتوژن رتینوئیـک اسـید (غلظتهـای بـالا ۱۰۰mg/kg) رشـد پروکـسیمال- دیـستال جوانـه انـدام حرکتی جلویی را کاهش می‌دهد (۹). به نظر می‌رسد که ایـن کاهش رشد به علت کاهش تزاید سلول‌های مزانشیمی باشد زیرا رشد پروکسیمال- دیستال جوانه انـدام حرکتـی بواسـطه تزاید سلول‌های مزانـشیمی جوانـه انـدام حرکتـی در منطقـه پیشرفت‌کننده که در زیر AER قـرار دارد صـورت مـی‌گیـرد. احتمالاً رتینوئیک اسـید از تزایـد سـلولی در مزانـشیم پـشتی جلوگیری می‌کند (۹).

رتینوئیک اسید انـدوژن سـاختمان AER را بوسـیله مزانـشیم خود حفظ می‌کند در صورتیکه افـزودن رتینوئیـک اسـید بـه صورت اگزوژن ساختمان AER را حفظ نکرده و عدم نگهداری ساختمان AER سـبب بیـان نابجـا و یـا عـدم ترشـح و بیـان فاکتورهای مؤثر در رشد و نمو اندام حرکتی مـی‌شـود (۹). در مطالعه دیگری دوز تراتوژن رتینوئیک اسید (دوز بـالا) سـبب بیان غیرطبیعی TGF-β2 در حاشیه پشتی جوانه اندام حرکتی مـی‌شـود. ایـن بیـان نابجـای TGFβ-2 سـبب کـاهش رشـد پروکسیمال- دیستال اندام حرکتی جلویی می‌شود (۸).

از نتایج بدست آمـده در ایـن مطالعـه بـه نظـر مـی‌رسـد کـه رتینوئیک اسید اندوژن اثر رتینوئیک‌اسید اگزوژن را تحت‌تأثیر خود قرار می‌دهد زیرا در این مرحله جنینی رتینوئیـک اسـید اندوژن در انـدام حرکتـی فعـال اسـت. Tanaka و همکـارانش گزارش کردنـد سـیترال 3,7 dimethyl –2,6-octadienal کـه ممانعت‌کننده سنتز رتینوئیک اسید می‌باشد درصـورت اضـافه کـردن بـه محـیط کـشت انـدام حرکتـی جلـویی از رشـد آن جلوگیری خواهد کرد در حـالی‌کـه افـزودن رتینوئیـک اسـید اگزوژن به محیط کشت (citral+RA) سبب رشد اندام حرکتی خواهد شد (۱۰).

نتـایج بررسـی‌هـای میکروسـکوپی حاصـل از رنـگ‌آمیـزی اختصاصی ماتریکس خـارج سـلولی سـلول‌هـای غـضروفی بـا آلسین‌بلو نشان داد که رتینوئیـک اسـید کنـدروژنز را کـاهش داده و میزان کاهش یـا ممانعـت از کنـدروژنز وابـسته بـه دوز می‌باشد. به طوریکه دیده شد در دوز بالا ($۱۰^{-۴}$) غضروف‌زایـی کاهش یافته و شدت رنگ‌پـذیری سـلولهای غـضروفی کـاهش چشمگیری را نشان می‌دهد زیرا شدت رنگ‌پـذیری سـلولهای غضروفی با میزان غضروف‌زایی ارتباط دارد. کاهش رنگ‌پذیری سلول‌ها خود نشان‌دهندهٔ کاهش سنتز و کاهش تعداد لایه‌های ماتریکس خارج سـلولی مـی‌باشـد. در غلظـت $۱۰^{-۵}$رتینوئیـک اسید شدت رنگ‌پذیری سلول‌ها بیشتر از دوز $۱۰^{-۴}$ و کمتـر از $۱۰^{-۶}$ بود. در دوز $۱۰^{-۶}$ میزان رنگ‌پـذیری سـلول‌هـا افـزایش یافته و غضروف‌زایـی و سـنتز مـاتریکس خـارج سـلولی نیـز افزایش یافته است. همچنین در مطالعـات مـا دیـده شـد کـه رتینوئیک اسید سبب کاهش تعداد ندول‌های غضروفی و اندازه بخشهای غضروفی می‌شود و این کاهش نیز وابسته بـه غلظـت به کار رفته می‌باشد. در مطالعاتی که در همـین راسـتا توسـط Renault و همکـارانش در سـال ۱۹۹۵ بـر روی سـلول‌هـای

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-16]

مزانشیمی اندام حرکتی رت انجام شد ملاحظه شد که رتینوئیک اسید در دوزهای بالا کندروژنز را کاهش داده و همچنین تعداد لایه‌های ماتریکس خارج سلولی کاهش می‌یابد (۱۱). در طی کندروژنز سنتز مولکول‌های چسباننده سلولی که از اجزای ماتریکس خارج سلولی هستند مانند فیبرونکتین، تناسین، NCAM و N-Cadherin در بخشهای متراکم پیش‌غضروفی افزایش می‌یابد ولی در طی تیمار نمونه‌ها با رتینوئیک اسید و رنگ‌آمیزی با آلسین بلو مشاهده شد میزان سنتز ماتریکس خارج سلولی کاهش یافته است. در پژوهشی که Yajima و همکارانش درسال ۱۹۹۹ انجام دادند مشاهده کردند که در تیمار سلول‌های مزانشیمی جوانه بال جنین جوجه با رتینوئیک اسید از تجمع پروتئین‌های N- cadherin ممانعت می‌شود و تعداد و شکل عناصر غضروفی در طول محور پروکسیمال- دیستال کاهش می‌یابد (۱۲). مطالعات Tanaka و همکارانش در سال ۱۹۹۶نشان داد وقتی از ممانعت‌کننده‌های سنتز RA اندوژن استفاده می‌شود افزودن RA اگزوژن عمل RA اندوژن را انجام می‌دهد (۱۰). به دنبال این بحث مطالعه‌ای توسط Motoyama انجام شد که با استفاده از ماده‌ای به نام antisense oligodeoxy nucleotid از بیان پروتئین RAR gamma-1 (یکی از رسپتورهای رتینوئیک اسید) و در نتیجه از رشد و نمو سلول‌های مزانشیمی اندام حرکتی جنین جوجه جلوگیری شد، این در حالیست که کندروژنز افزایش یافت. بنابراین در طول کندروژنز میزان RA اندوژن و رسپتورهای آن کاهش می‌یابد و هر عاملی که افزاینده RA و رسپتورهای آن باشد از کندروژنز ممانعت می‌کند (۵).

در تحقیق حاضر مشاهده شد که رتینوئیک اسید در غلظتهای پایین اثر ممانعت‌کننده‌کمتری بر روی رشد و نمو و کندروژنز دارد در صورتیکه در دوزهای بالا این اثرات شدیدتر است. به نظر می‌رسد که در غلظتهای حتی پایین‌تر از غلظت 10^{-6}، رتینوئیک اسید بر روی رشد و نمو و کندروژنز اثر تحریک‌کننده داشته باشد. Desbiens و همکارانش نشان دادند که دوزهای بالای رتینوئیک اسید ممانعت‌کننده رشد و مورفوژنز اسکلتی اندام حرکتی موش می‌باشد در صورتیکه دوزهای پایین تحریک‌کننده رشد و کندروژنز هستند (۷).

در مطالعه حاضر مشاهده شد اثر رتینوئیک اسید بر روی اندام حرکتی عقبی بیشتر از اندام حرکتی جلویی بوده که این در بررسی‌های ماکروسکوپی و میکروسکوپی کاملاً مشهود بود. کاهش طول محور پروکسیمال- دیستال و کاهش رشد انگشتان (که در غلظت 10^{-4} رتینوئیک اسید در اندام عقبی هیچ انگشتی تشکیل نشد) و همچنین کاهش کندروژنز در اندام عقبی بیشتر بود که به نظر می‌رسد علت آن عقب بودن تکوین اندام عقبی نسبت به اندام جلویی باشد. تشکیل اندام جلویی در جنین جوجه در روز ۹ جنینی و اندام عقبی در روز ۱۰ می‌باشد که خود حاکی از عقب بودن رشد اندام عقبی می‌باشد. در مطالعه Kwasigroch و همکارانش گزارش شد تزریق دوزهای بالای رتینوئیک اسید به موش نژاد ICR در روز ۱۱ حاملگی نقص‌هایی را در رشد انگشتان و همچنین در طول استخوان‌های دراز سبب می‌شود و این اثرات بر روی اندام حرکتی عقبی بیشتر از اندام حرکتی جلویی بود (۶).

نتایج حاصل از HPLC کاهش میزان رتینوئیک اسید در محیط کشت اندامهای حرکتی را با گذشت زمان نشان می‌دهد که نشان‌دهنده جذب آن می‌باشد. کاهش میزان رتینوئیک اسید در محیط کشت اندام جلویی بیشتر از عقبی است که احتمالا ناشی از عقب بودن رشد اندام عقبی وکاهش جذب نسبت به اندام جلویی می‌باشد.

در مجموع بررسیهای انجام شده نشان داد رتینوئیک اسید اندوژن که یک مورفوژن موثر در طی تکوین بسیاری از اندامهاست وقتی به صورت اگزوژن به کار می‌رود بخصوص در دوزهای بالا، نقش سمی و تراتوژن دارد ولی در دوزهای پایین محرک رشد بوده و اثرات تراتوژن آن در اندام عقبی بیشتر از اندام جلویی است. بنابراین باید مصرف هر ماده یا مورفوژن موثر در رشد و نمو جنین بصورت اگزوژن با دقت بیشتری صورت گیرد. لذا در مصرف ویتامین A در دوران بارداری باید توجه شود چون رتینوئیک اسید از مشتقات ویتامین A است و احتمالا میزان مصرف ماده و زمان مصرف با توجه به سن جنین مهم است.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از همکاری مسئولان محترم گروه زیست‌شناسی و دانشکده علوم دانشگاه تربیت معلم تهران در تامین امکانات اجرایی این طرح تشکر و قدردانی می‌شود. همچنین از جناب آقای دکتر علی هاتف سلمانیان معاونت پژوهشی مرکز تحقیقات ژنتیک که از کمکها و راهنماییهایشان در طول طرح بهره برده شد، تشکر می‌شود.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-16]

REFERENCES

1. Gudas LJ. Retinoids and vertebrate development. J Biol Chem 1994;269(22): 15399-402.
2. Chelbi MK, Pelicanol A. Retinoic acid and interferon signaling cross talk in normal and RA-resistant APL cells. Leukemia 1999; 13: 1167-74.
3. Stratford T, Logan C, Zile M, Maden M. Abnormal anteroposterior and dorsoventral patterning of the limb bud in the absence of retinoids. Mechanisms of Development 1999; 81: 115-25.
4. Bollag W, Holdener EF. Retinoids in cancer prevention. Ann Oncol 1994; 3: 513-26.
5. Etok MJ. Antisense retinoic acid receptor gamma-1 oligonucleotide enhances chondrogenesis of mouse limb mesenchymal cells in vitro. FEBS Letters 1994; 338(3): 319-22.
6. Kwasigroch TE, Skalko RG, Church JK. Mouse limb bud development in submerged culture: quantitative assessment of the effects of in vivo exposure to retinoic acid. Teratog Carcing Mutagen 1984; 4(3): 311-26.
7. Desbiens X, Meunier L, Lassalle B. Specific effects of retinoic acid on the skeletal morphogenesis of the 11-day mouse embryo forelimb bud in vitro. Biocell 1990; 68(3): 213-20.
8. Tsuiki H, Kishi K. Retinoid-induced limb defects 1: Inhibition of cell proliferation in distal mesenchyme of limb bud in rats. Reprod Toxicol 1999; 113: 103-11.
9. Tsuiki H, Kishi K. Retinoid- induced limb defects 2: Involvment of TGF-β2 in retinoid-induced inhibition of limb bud development. Reprod Toxicol 1999; 113: 113-22.
10. Tanaka M, Tamura K, Ide H. Citral: an inhibitor of retinoic acid synthesis; Modifies chick limb development. Developmental Biology 1996; 175: 239-47.
11. Renault JY, Caillaud JM, Chevalier J. Ultrastructural characterization of normal and abnormal chondrogenesis in micromass rat embryo limb bud cell culture. Toxicol Applied Pharmacol 1995; 130(2): 177-87.
12. Yajima H, Yoneitamura S, Watanabe N, Tamura K, Ide H. Role of N-cadherin in the sorting–out of mesenchymal cells and in the positional identity along the proximodistal axis of the chick limb bud. Developmental Biology 1999; 216(3): 274-84.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-16]