

Original Article

The effect of simultaneous administration of nanoliposomal ursolic acid supplement along with regular exercise in an enriched environment on the expression of MOG, PLP, MBP and MAG genes in cerebellar tissue of aged rats

Ali Zare Banadkouki[✉], Alireza Rahimi*[✉], Fuad Feizolahi[✉]

Department of Exercise Physiology, Ka.C, Islamic Azad University, Karaj, Iran

Abstract

Background and Purpose: Demyelination, axonal damage and loss of neurons associated with aging and advancing senescence, which lead to decreased cognitive and motor function and neurological diseases are among the concerns of today's societies due to the global increase in the elderly population. Exercise, not only improves overall brain health, it also acts as a powerful anti-aging treatment with minimal side effects. In addition, ursolic acid with its anti-inflammatory properties prevents brain damage and reduces cognitive defects. Therefore, the aim of this study is to investigate the effect of simultaneous administration of ursolic acid supplement along with regular exercise in an enriched environment on the expression of genes involved in myelination including myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG), myelin proteolipid protein (PLP), myelin basic protein (MBP) and Myelin-associated glycoprotein (MAG) in aged rats.

Materials and Methods: In this experimental study, 20 male Wistar rats, aged 16-20 months, were divided into four equal groups including: 1) control + placebo, 2) supplement, 3) exercise and 4) supplement + exercise. Regular exercise was performed for 4 weeks, 5 sessions per week and 30 minutes per session, which included voluntary exercise in an enriched environment (a metal cage larger than a standard cage with structures for the animal to climb, opportunities for shelter (houses, PVC pipes, cardboard tunnels), chews, spinning wheel and a set of 14 different non-chewable plastic objects). Nanoliposomal ursolic acid supplement gavage was performed at the rate of 250 mg/kg body weight on an empty stomach and according to training days. The expression of MOG, PLP, MBP and MAG genes in cerebellar tissue was measured by Real-Time PCR method. The data were analyzed using two-factor analysis of variance and Bonferroni's post-hoc test at a significance level of $P \leq 0.05$.

Results: The simultaneous administration of ursolic acid and performing regular exercise caused a significant increase in the expression of all studied genes compared to the other three groups. In addition, voluntary regular exercise and ursolic supplementation alone led to a significant increase in the expression of MOG, PLP and MAG genes compared to the old control group.

* Corresponding Author's E-mail: arrahimi@kiaui.ac.ir

<https://doi.org/10.48308/joeppa.2025.237648.1314>

Received: 20/11/2024

Revised: 07/01/2025

Accepted: 08/03/2025



Copyright: © 2025 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

Conclusions: According to the research findings, the simultaneous administration of ursolic acid supplement and regular physical exercise in old age, may reduce axonal damage, neuronal destruction and age-related cognitive function decline through stimulating myelination. However, due to the limited research in this field, more investigations are needed in human.

Keywords: Voluntary Exercise Training, Ursolic Acid, Myelin, Aging

How to cite this article: Zare Banadkouki A, Rahimi A, Feizolahi F. The effect of simultaneous administration of nanoliposomal ursolic acid supplement along with regular exercise in an enriched environment on the expression of MOG, PLP, MBP and MAG genes in cerebellar tissue of aged rats. *J Sport Exerc Physiol.* 2025;18(3):18-34.

تأثیر تجویز همزمان مکمل اورسولیک اسید نانولیپوزومال به همراه فعالیت ورزشی منظم در محیط غنی‌سازی شده بر بیان ژن‌های MOG، PLP، MBP و MAG در بافت مخچه موش‌های مسن

علی زارع بنادکوی^۱، علیرضا رحیمی^{۲*}، فؤاد فیض الهی^۳

گروه فیزیولوژی ورزش، واحد کرج، دانشگاه آزاد اسلامی، کرج، ایران

چکیده

زمینه و هدف: دمیلینه شدن، آسیب آکسونی و از دست رفتن نورون‌ها با افزایش سن و پیشرفت پیری که به کاهش عملکرد شناختی و حرکتی و بیماری‌های عصبی منجر می‌شود، یکی از دغدغه‌های جوامع امروزی با توجه به افزایش جهانی جمعیت افراد سالمند به‌شمار می‌رود. فعالیت‌های ورزشی نه تنها سلامت کلی مغز را بهبود می‌بخشند، بلکه به‌عنوان یک درمان ضدپیری قوی با دست‌کم تأثیرات منفی عمل می‌کنند. همچنین اورسولیک اسید با خواص ضدالتهابی خود، از آسیب‌های مغزی و کاهش نقایص شناختی جلوگیری می‌کند. از این‌رو هدف این تحقیق بررسی تأثیر تجویز همزمان مکمل اورسولیک اسید به همراه فعالیت ورزشی منظم در محیط غنی‌سازی شده بر بیان ژن‌های دخیل در میلین‌سازی شامل گلیکوپروتئین الیگودندروسیت میلین (MOG)، پروتئین پروتولیبید میلین (PLP)، پروتئین پایه میلین (MBP) و گلیکوپروتئین وابسته به میلین (MAG) در موش‌های مسن است.

مواد و روش‌ها: در این تحقیق تجربی، ۲۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار با سن ۱۶-۲۰ ماه به چهار گروه مساوی شامل ۱. کنترل پیر + حلال، ۲. پیر + مکمل، ۳. پیر + ورزش و ۴. پیر + مکمل + ورزش تقسیم شدند. فعالیت ورزشی منظم به مدت چهار هفته، پنج جلسه در هفته و هر جلسه ۳۰ دقیقه بود که شامل ورزش داوطلبانه در محیط غنی‌سازی شده (قفسی فلزی بزرگ‌تر از قفس استاندارد دارای سازهایی جهت بالا رفتن حیوان، فرصتهایی برای سرپناه (خانه‌ها، لوله‌های پی‌وی‌سی، تونل‌های مقوایی)، مواد جویدنی، چرخ دوار و مجموعه‌ای از ۱۴ اشیای مختلف پلاستیکی غیرقابل جویدن) بود. گاوژ مکمل اورسولیک اسید نانولیپوزومال شده به مقدار ۲۵۰ میلی‌گرم/کیلوگرم وزن بدن، به‌صورت ناشتا و مطابق با روزهای تمرین انجام شد. بیان ژن‌های MOG، PLP، MBP و MAG در بافت مخچه به روش Real-Time PCR صورت گرفت. داده‌های حاصل با استفاده از آزمون تحلیل واریانس دوعاملی و آزمون تعقیبی بونفرونی در سطح معناداری $P \leq 0.05$ تجزیه و تحلیل شدند.

نتایج: تجویز همزمان اورسولیک اسید و فعالیت ورزشی منظم سبب افزایش معنادار بیان همه ژن‌های مورد بررسی در مقایسه با سه گروه دیگر شد. فعالیت بدنی داوطلبانه و مکمل اورسولیک نیز هر کدام به‌تنهایی به افزایش معنادار بیان ژن‌های MOG، PLP و MAG نسبت به گروه کنترل پیر منجر شد.

نتیجه‌گیری: با توجه به یافته‌های پژوهش، تجویز همزمان مکمل اورسولیک اسید و فعالیت‌های بدنی داوطلبانه و منظم در دوران سالمندی، با تحریک میلین‌سازی شاید بتواند آسیب آکسونی، تخریب نورونی و کاهش عملکرد شناختی وابسته به سن را تا حدی کاهش دهد. هرچند که با توجه به محدود بودن پژوهش‌ها در این زمینه، بررسی‌های بیشتر در جوامع انسانی مورد نیاز است.

واژه‌های کلیدی: تمرین ورزشی اختیاری، اورسولیک اسید، میلین، سالمندی

* رایانامه نویسنده مسئول: arrahimi@kiauo.ac.ir

نحوه استناد به این مقاله: زارع بنادکوکى ع، رحیمی ع، فیض الهی ف. تأثیر تجویز همزمان مکمل اورسولیک اسید نانولیپوزومال به همراه فعالیت بدنی در محیط غنی سازی شده بر بیان ژن های MOG، PLP، MBP و MAG در بافت مخچه موش های مسن. نشریه فیزیولوژی ورزش و فعالیت بدنی. ۱۴۰۴؛ ۱۸(۳): ۳۴-۱۸.

مقدمه

سالمندی فرایندی است که با زوال جسمانی همراه است و به افزایش خطر بیماری و مرگ‌ومیر منجر می‌شود. در بین بیماری‌های مختلف وابسته به سن، تخریب عصبی و کاهش عملکرد شناختی وابسته به آن به‌ویژه به دلیل تأثیر زیاد آن بر طول عمر و کیفیت زندگی، اهمیت دارد (۱). تخریب عصبی وابسته به افزایش سن، به ناتوانی در حفظ تعادل در سالمندان نیز منجر می‌شود که از علل اصلی زمین خوردن در این افراد به‌شمار می‌رود و حتی گاهی عامل اصلی مرگ آن‌هاست (۲). مخچه به‌عنوان یک بازیگر کلیدی برای کنترل حرکتی و عملکرد شناختی، در زمان‌بندی فرایندهای حرکتی و شناختی، به‌ویژه برای کارهای پیچیده، به‌منظور اطمینان از هماهنگی ادراکی و تعامل ما با محیط اطراف، مشارکت زیادی دارد. نحوه تأثیر فرایند پیری بر محل اصلی تجمع نورون‌ها در مغز، یعنی مخچه که شامل بیش از ۶۰ درصد نورون‌های مغزی است، اهمیت زیادی دارد؛ به‌خصوص که مخچه یکی از ساختارهای مغزی است که با افزایش سن، از دست دادن چشمگیر نورون‌ها را نشان می‌دهد (۳).

میلین‌ها، تنظیم‌کننده اصلی هدایت آکسونی در دستگاه عصبی مرکزی هستند؛ میلین، یک غلاف چندلایه است که با غشای یاخته‌ای فشرده به نام الیگودندروسیت‌ها که توسط یاخته‌های گلیال تشکیل شده‌اند، احاطه می‌شود. در پیری طبیعی یافته‌های چشمگیری وجود دارد که نشان می‌دهد نقص میلین نشانه پاتولوژیک اولیه است که در الیگودندروسیت‌ها پیش از اینکه سایر یاخته‌های مغز علائم تخریب را نشان دهند، رخ می‌دهد. اگر حفظ میلین به جایگزینی الیگودندروسیت متکی باشد، کاهش تولید الیگودندروسیت در پیری به‌از دست دادن خالص میلین منجر می‌شود. افزون بر این، یافته‌های دیگری بیانگر این است که از دست دادن یک الیگودندروسیت منفرد در مغز سالخورده شاید نیاز به

تولید الیگودندروسیت‌های متعدد برای برقراری مجدد الگوی میلین داشته باشد (۴). ویژگی بارز میلین نسبت چربی به پروتئین آن است که چربی آن ۷۰ درصد و پروتئین آن ۳۰ درصد است. پروتئین‌های میلین نقش مهمی در پایداری و فشرده‌سازی لایه‌ها و برهمکنش غشاهای میلین با خودشان بین لایه‌ها و در تعامل غشای میلین با غشای یاخته‌های عصبی دارند. پروتئین‌های میلین شامل گلیکوپروتئین وابسته به میلین^۱ (MAG)، پروتئین پروتئولیبید میلین^۲ (PLP)، پروتئین پایه میلین^۳ (MBP) و گلیکوپروتئین الیگودندروسیت میلین^۴ (MOG) است (۵). MAG نقش مهمی در تشکیل و نگهداری آکسون‌های میلین‌دار دارد و توسط یاخته‌های میلین‌ساز در هر دو دستگاه عصبی محیطی و مرکزی بیان می‌شود. MAG در چسبندگی و سیگنال‌دهی بین آکسون و میلین نیز نقش دارد و به حفظ فاصله میلین-آکسون کمک می‌کند؛ همچنین تشکیل میلین و بازسازی آکسون را کنترل می‌کند (۶). PLP نقش پایه در ثبات میلین و حمایت آکسون در مخچه ایفا می‌کند و فراوان‌ترین پروتئین مجموعه میلین در دستگاه عصبی مرکزی است و در چسبندگی غشاهای میلین نقش مهمی دارد. پروتئین‌های پایه میلین نیز نقش محوری در مخچه بازی می‌کنند؛ آن‌ها اجزای اصلی غلاف میلین هستند که به‌عنوان عایقی برای هدایت مؤثر تکانه‌های عصبی عمل می‌کنند و همچنین در تشکیل و نگهداری میلین در مخچه، در ارتقای بقای نورون‌ها و تنظیم بیان ژن‌های مختلف نقش دارند (۷). MOG نیز که در سطح خارجی غلاف میلین یافت می‌شود، در ایجاد یکپارچگی ساختاری غلاف میلین نقش دارد. در بیماران مبتلا به مخچه عودکننده، آنتی‌بادی‌های MOG شناسایی شده است که نقش بالقوه MOG را در ضایعات مخچه نشان می‌دهد. بیان MOG در ساقه و نیمکره مخچه زیاد است

داد که شش هفته تمرین هوازی در موش‌های مدل ام‌اس، با تنظیم مثبت بیان MBP، MAG و PLP، تخریب میلین در یاخته‌های عصبی هیپوکامپ را به‌طور معنادار کاهش داد (۵). در همین زمینه گراسیانی^۷ و همکاران (۲۰۲۳) اذعان کردند که فعالیت بدنی سبب افزایش تکثیر الیگودندروسیت‌های آکسونی و حفظ میلین در دوران پیری می‌شود (۱۴).

دمیلینه شدن، آسیب آکسونی و از دست رفتن نورون‌ها با افزایش سن، یکی از دغدغه‌های جوامع امروزی با توجه به افزایش جهانی جمعیت افراد سالمند به‌شمار می‌رود. از این‌رو به‌کار گرفتن مداخلاتی که در پیشگیری و درمان تخریب عصبی و اختلالات وابسته به آن مؤثر باشد، اهمیت دارد. اسید اورسولیک^۸ (UA)، یک ترکیب تری‌ترپنوئیدی که به‌طور طبیعی در پوست میوه‌ها و در بسیاری از گیاهان وجود دارد، به‌طور گسترده‌ای در جهت درمان آسیب‌های عصبی استفاده شده است. یافته‌های موجود نشان می‌دهند که اسید اورسولیک با خواص ضدالتهابی خود، از آسیب‌های مغزی و کاهش نقایص شناختی از طریق سرکوب مسیرهای پیام‌رسانی NF-kB جلوگیری می‌کند. پژوهش‌های پیشین فعالیت ضداکسایشی و محافظت‌کننده عصبی UA را نیز نشان داده‌اند (۱۵). در همین زمینه پژوهشی گزارش کرد که مکمل‌یاری با اورسولیک اسید در موش‌های پیر که تحت سمیت نورونی قرار گرفتند، توانست از طریق کاهش آسیب اکسایشی، حافظه و یادگیری را در این نمونه‌ها بهبود بخشد (۱۶). همچنین نتایج پژوهش اخیر سالانو^۹ و همکاران (۲۰۲۱) نشان‌دهنده اثر محافظت عصبی UA در برابر آسیب اکسایشی در مغز موش همراه با سرکوب همزمان فعالیت پروتئولیتیک است (۱۷). افزون بر این، در تحقیق هنرور و همکاران (۲۰۲۲) گزارش شد که دو هفته مکمل‌یاری با اورسولیک اسید در موش‌های مدل ام‌اس، سبب افزایش تعداد یاخته‌های نسل

که شاید به رشد و نگهداری مخچه کمک کند. درک نقش MOG در مخچه برای روشن کردن پاتوژنز بیماری‌های مخچه و توسعه درمان‌های هدفمند مهم است (۸).

در حال حاضر اذعان فزاینده‌ای وجود دارد که تنظیم عملکردهای شناختی و حرکتی در پیری شاید به فرایندهای رشد عصبی وابسته شد که توسط مخچه ایجاد می‌شوند (۹). مطالعات همه‌گیرشناختی نشان داده‌اند که فعالیت‌های ورزشی نه‌تنها سلامت کلی مغز را بهبود می‌بخشد، بلکه به‌عنوان یک درمان ضدپیری قوی با دست‌کم تأثیرات منفی عمل می‌کند (۱۰). ورزش با کاهش التهاب عصبی و کاهش استرس و اضطراب، افزایش آزادسازی عوامل رشدی به‌ویژه عامل نوروتروفیک مشتق از مغز^۵ (BDNF)، نورونز، بهبود پلاستیسیته و شکل‌پذیری عصبی و رگرایی، به افزایش سلامت کلی روانشناختی و عصبی روانی در دوران سالمندی منجر می‌شود (۱۱). در همین زمینه به‌تازگی، یک مطالعه فراتحلیلی یافته‌هایی را در مورد ایمنی و اثربخشی ورزش به‌عنوان یک مداخله درمانی کمکی در شش اختلال مزمن مغزی ارائه کرده است. این اختلالات عبارت بودند از بیماری هانتینگتون، آلزایمر، پارکینسون، ام‌اس، افسردگی تک‌قطبی و اسکیزوفرنی. این مطالعه فراتحلیلی نشان داد که ۶۹ درصد از مطالعات هیچ عارضه‌ای را در پی ورزش گزارش نکردند. این تحقیق همچنین نشان داد که ورزش در بهبود کیفیت زندگی، علائم افسردگی، توجه، حافظه کاری و سرعت روانی حرکتی نسبت به درمان‌های معمول برتری دارد (۱۲). همچنین نتایج پژوهش فراتحلیلی فتر^۶ و همکاران (۲۰۱۸) نشان می‌دهد که ورزش مداوم با شدت متوسط می‌تواند به‌طور بالقوه و نهفته سبب افزایش بازسازی غلاف میلین و بهبود غلظت پروتئین‌های وابسته به میلین‌سازی شود (۱۳). به‌تازگی یافته‌های پژوهش سهرابی و همکاران (۲۰۲۳) نیز نشان

اولیگودندروسیت و میلین‌سازی شد. هرچند که برای روشن شدن سازوکار اثر اورسولیک اسید بر تغییرات مثبت در بافت عصبی و اختلالات مربوطه، به بررسی‌های بیشتری نیاز است (۱۵).

با توجه به پیشینه مذکور، فعالیت ورزشی منظم در دوره سالمندی، افزون بر فواید ضدالتهابی در بافت‌های عصبی مانند مغز و مخچه، می‌تواند در بازسازی و ترمیم غلاف میلین نقش مثبت و بالقوه‌ای داشته باشد (۵). از طرفی با توجه به محدود بودن یافته‌ها در مورد تأثیرات مثبت مکمل یاری با اورسولیک اسید در بهبود آسیب آکسونی و تخریب میلین وابسته به افزایش سن (۱۶)، به نظر می‌رسد که تعامل تجویز این مکمل همراه با فعالیت ورزشی منظم در دوره سالمندی تأثیرات مثبتی در بهبود عملکرد شناختی و حرکتی، کاهش تخریب عصبی و دمیلینه شدن آکسونی داشته باشد. هرچند که پژوهش‌های اندکی به تأثیرات تعاملی ورزش و اورسولیک اسید بر وضعیت تخریب آکسونی در سالمندی پرداخته‌اند و عدم بررسی دقیق سازوکارهای مولکولی از شکاف‌های پژوهشی در این زمینه محسوب می‌شود. این پژوهش می‌تواند شواهد علمی قوی برای بهبود کیفیت زندگی سالمندان، پیشگیری و درمان اختلالات عصبی و شناختی در این گروه سنی ارائه کند.

روش پژوهش

نمونه‌های پژوهش: در این تحقیق تجربی و بنیادی به‌منظور تعیین تعداد نمونه‌های مورد نیاز، با توجه به دشواری‌های تعیین انحراف معیار و اندازه اثر در زمان‌هایی که بیش از سه گروه وجود دارد، توصیه شده است از نرم‌افزارهای آماری مانند G Power استفاده شود. پس از استفاده از این نرم‌افزار، با انتخاب آزمون F و سپس روش آماری تحلیل واریانس (تأثیرات اصلی و تعاملی)، اندازه اثر بزرگ یا قوی، مقدار α معادل ۰/۰۵ و توان آماری ۰/۷۰ در نظر گرفته شد و در نهایت ۲۰

سر موش برای چهار گروه تعیین شد. استفاده از اندازه اثر بزرگ، بر پایه اندازه اثر گزارش شده در نتایج حاصل از پژوهش‌های پیشین است. موش‌های صحرایی مسن (۱۶ تا ۲۰ ماهه) نر و از نژاد ویستار با میانگین وزن بدن 20 ± 330 گرم از انستیتو پاستور تهران خریداری شدند. موش‌های مسن به مدت دو هفته با هدف سازگاری با محیط در قفس‌هایی استاندارد از جنس پلی‌کربنات شفاف، به‌صورت ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی با دمای ۲۰ تا ۲۴ درجه سانتی‌گراد، رطوبت ۴۵-۵۵ درصد نگهداری شدند و به آب و غذای استاندارد آزمایشگاهی که تولید شرکت خوراک دام به‌پرور است، به‌صورت آزادانه دسترسی داشتند. شایان ذکر است که همه روش‌های آزمایشگاهی در این پژوهش بر پایه شیوه‌نامه مراقبت و کار با حیوانات آزمایشگاهی هلسینکی ۱۹۶۴ و همچنین بر پایه شیوه‌نامه‌های کمیته اخلاق دانشگاه آزاد اسلامی صورت گرفت. این پژوهش بر پایه طرح پژوهشی رساله دکتری با کد رهگیری ۱۶۲۹۴۷۷۴۰ ثبت شده در دانشگاه آزاد اسلامی واحد کرج انجام شد.

روش اجرای پژوهش: ۲۰ سر موش صحرایی نر مسن به روش تصادفی انتخاب و پس از سازگاری با محیط جدید، به‌صورت تصادفی به چهار گروه شامل پنج سر موش در هر گروه تقسیم شدند: ۱. گروه کنترل پیر + حلال، شامل موش‌های مسن که به مدت چهار هفته به محیط غنی‌سازی شده دسترسی نداشتند و فقط حلال (آب مقطر) دریافت کردند؛ ۲. گروه پیر + مکمل، شامل موش‌های مسن که به مدت چهار هفته مکمل اورسولیک اسید دریافت کردند؛ ۳. گروه پیر + ورزش، شامل موش‌های مسن که به مدت چهار هفته در محیط غنی‌سازی شده به فعالیت بدنی پرداختند؛ ۴. گروه پیر + مکمل + ورزش شامل موش‌های مسن که به مدت چهار هفته هم مداخله مکمل و هم مداخله فعالیت بدنی را دریافت کردند. با توجه به محدودیت‌های جدید

تمرینی و گاوآژ مکمل، بافت برداری مخچه در هر گروه انجام شد. حیوانات با تزریق درون صفاقی کتامین و زایلازین (مقدار ۸۰ به ۱۰ میلی گرم کتامین به زایلازین به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) بی هوش شدند و برداشت بافت مخچه بلافاصله انجام شد. بافت نمونه هر حیوان بلافاصله در میکروتیوب وارد محلول نیتروژن مایع شد و در دمای ۸۰- درجه فریز شد. نمونه در آزمایشگاه تا زمان انجام آزمایش های ارزیابی مقدار تغییرات بیان ژن در فریزر ۸۰- درجه نگهداری شد.

بیان ژن های MOG، PLP، MBP و MAG با روش Applied Biosystems, Sequence) Real-Time PCR (Detection Systems بررسی شد. استخراج RNA با استفاده از بافت مخچه انجام شد. بافت مورد نظر با استفاده از یک میلی لیتر محلول تریزول لیز شده و با دستگاه همگن کننده بافت، هموژن شد. برای سنجش کمی RNA استخراج شده از دستگاه نانودراپ استفاده شد. بهترین میزان جذب در OD 260/280 بین ۱/۸ تا ۲ در نظر گرفته شد و غلظت و خلوص RNA استخراج شده توسط اسپکتروفوتومتر نانودراپ بررسی شد. پس از RNA استخراجی محصول cDNA ساخته می شود. ۱۰ میکرولیتر از RNA استخراج شده با یک میکرولیتر رندوم هگزامر به هر نمونه اضافه و یک میکرولیتر dNTPs به هر میکروتیوب اضافه شد. میکروتیوب حاوی محلول بالا به مدت پنج دقیقه در دمای ۶۵ درجه سلسیوس قرار داده شد تا ساختارهای ثانویه از بین برود. به ازای هر نمونه، دو میکرولیتر از بافر x10، دو میکرولیتر از ۰.۱ (MDTT)، یک میکرولیتر آنزیم نسخه بردار معکوس و یک میکرولیتر از (RNase inhibitor)، اضافه و بلافاصله میکروتیوب ها به مدت یک دقیقه روی یخ قرار داده شد. نمونه ها داخل دستگاه ترموسایکلر قرار داده شده و زمان بندی شامل ۲۵ درجه سلسیوس در پنج دقیقه، ۵۵ درجه سلسیوس ۶۰ دقیقه و ۸۵ درجه سلسیوس در پنج دقیقه اجرا شد. پس از

ارائه شده توسط کمیته اخلاق کار با حیوانات آزمایشگاهی و جلوگیری از کشتار بی رویه حیوانات و به منظور اخذ کد اخلاق، پیشنهاد شده است که کمترین تعداد حیوانات (برای مثال پنج سر موش در هر گروه پژوهشی) مدنظر قرار گیرد.

روش تمرین ورزشی: برای آشناسازی نمونه ها با محیط غنی و روش تمرینی، پیش از شروع دوره اصلی پژوهش که شامل چهار هفته می شود، نمونه های گروه پیر + ورزش و گروه پیر + مکمل + ورزش، یک جلسه به مدت ۳۰ دقیقه در این محیط قرار داده شدند. سپس این نمونه ها بر پایه الگویی از روش تمرینی ژو و گریس (۲۰۲۱)، پنج جلسه در هفته و هر جلسه ۳۰ دقیقه، در ساعات صبح در محیط غنی سازی شده قرار داده شدند و داوطلبانه به فعالیت بدنی در این محیط پرداختند (۱۸). محیط غنی شامل یک قفس (با ابعاد ۱۲۲ سانتی متر × ۶۱ سانتی متر × ۴۶ سانتی متر) بزرگ تر از قفس استاندارد از جنس فلز است که دارای سازهایی جهت بالا رفتن (مانند رمپ)، فرصتهایی برای سرپناه (خانه ها، لوله های پی وی سی، تونل های مقوایی)، مواد جویدنی (تکه های چوب)، چرخ دوار و مجموعه ای از ۱۴ اسباب بازی و اشیای مختلف پلاستیکی غیر قابل جویدن (توپ، اشکال هندسی و لگو) است (۱۹). این مجموعه از اسباب بازی ها و اشیای دو بار در هفته جابه جا و تمیز شدند.

روش مکمل یاری: مطابق با روش کاظمی و همکاران (۲۰۲۳)، موش های صحرایی در گروه پیر + مکمل و گروه پیر + مکمل + ورزش، مکمل نانولیپوزومال شده اورسولیک اسید را به مقدار ۲۵۰ میلی گرم/کیلوگرم وزن بدن (یک میلی گرم/میلی لیتر)، به صورت ناشتا و پنج روز در هفته (مطابق با روزهای تمرین) به صورت گاوآژ دریافت کردند (۲۰).

روش های آزمایشگاهی: به منظور از بین بردن تأثیرات حاد تمرین، ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه

درجهٔ سلسیوس (ثابت انعکاس نور فلئورسنت در طول مراحل اتصال پرایمر و گسترش) و انتخاب دمای مناسب بر پایهٔ دمای اتصال آغازگرها انجام شد. برای کمی‌سازی مقادیر بیان ژن هدف موردنظر، از فرمول $2^{-\Delta CT}$ استفاده شد. برای تحلیل داده‌های بیان ژن‌های MOG، MBP، PLP و MAG از روش استاندارد لیواک استفاده شد. همچنین از ژن گلیسرالدهید ۳-فسفات دهیدروژناز (GAPDH) به‌عنوان کنترل داخلی استفاده شد. در نهایت بیان ژن‌ها به‌صورت نسبی با ژن شاخص (GAPDH) مقایسه شد. در پایان توالی ژن‌های MOG، MBP، PLP و MAG از سایت NCBI به‌دست آمد و توسط برنامهٔ Primer Express آغازگرهای اختصاصی طراحی شد. پس از طراحی توالی آغازگرها توسط NCBI و Gene Runner نیز Blast شد تا دقت و اختصاصی بودن آنها به‌طور کامل بررسی شود.

پایان کار نمونه‌ها به دمای ۲۰-درجهٔ سلسیوس منتقل شدند. روش cDNA سازی مربوط به شرکت Gene All کره است. فرایند Real Time به‌صورت دومرحله‌ای انجام شد. مرحلهٔ سنتز cDNA با استفاده از کیت HyperScript شرکت GeneAll کرهٔ جنوبی طبق روش ذکرشده انجام گرفت. مرحلهٔ تکثیر نیز با استفاده از مستر آمادهٔ سایبرگرین متعلق به شرکت AMPLIQON با نام تجاری RealQ Plus 2x Master Mix Green صورت گرفت. این مستر به‌صورت Hot Start است و برای انجام مرحلهٔ تکثیر، تنها به مستر پرایمر، آب و cDNA اضافه شد. روش دمایی نیز شامل یک چرخهٔ ۱۵ دقیقه در دمای ۹۵ درجهٔ سلسیوس فعال‌سازی آنزیم (TEMPase hot start) و در پی آن ۲۵-۳۵ چرخهٔ ۱۵-۳۰ ثانیه در دمای ۹۵ درجهٔ سلسیوس (واسرشت اولیه) و ۶۰ ثانیه در دمای ۶۰

جدول ۱. توالی آغازگرهای (پرایمرهای) مورد استفاده در پژوهش

Genes	Primer Sequence
r-PLP-F	AGCAAAGTCAGCCGCAAAAC
r-PLP-R	CCAGGGAAGCAAAGGGGG
r-MOG-F	TACTGGATCAACCCTGGCG
r-MOG-R	TCTGCACGGAGTTTTCTCTC
r-MAG-F	GCGTCATGTATGCACCTTGGA
r-MAG-R	GTGGAACACAGGATGGAGACTG
r-MBP-F	AGCATCTGAGAAGGCCAGTAA
r-MBP-R	GCATGCCAGTTATCTTT

نتایج

داده‌های توصیفی حاصل از بیان نسبی ژن‌های MOG، MBP، PLP و MAG پس از اجرای مداخله در جدول ۱ ارائه شده است.

نتایج روش آماری تحلیل واریانس دوعاملی و آزمون تعقیبی بونفرونی در سطح معناداری $P \leq 0.05$ برای تعیین تغییرات بین‌گروهی ژن‌های مورد بررسی در جدول ۲ و همچنین در شکل ۱ قابل مشاهده است.

تحلیل آماری: داده‌های مورد نیاز پس از جمع‌آوری، از طریق نرم‌افزار آماری SPSS نسخهٔ ۲۴ در سطح معناداری $P \leq 0.05$ پردازش و تحلیل و تمامی نتایج به‌صورت میانگین و انحراف معیار بیان شدند. ابتدا طبیعی بودن توزیع داده‌ها توسط آزمون شاپیرو-ویلک و تجانس واریانس‌ها با آزمون لوین بررسی شد؛ سپس داده‌های حاصل با استفاده از آزمون تحلیل واریانس دوعاملی و آزمون تعقیبی بونفرونی تجزیه و تحلیل شدند.

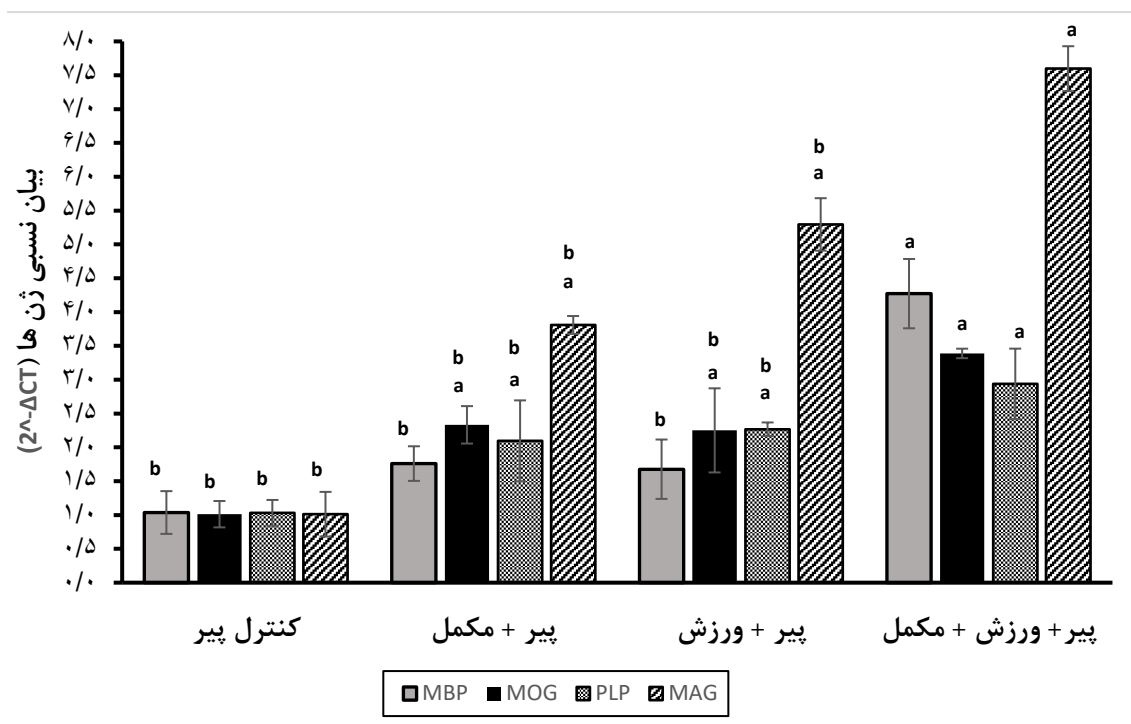
جدول ۱. میانگین و انحراف استاندارد بیان نسبی ژن‌های مورد بررسی پس از اجرای پژوهش

MAG		MBP		PLP		MOG		گروه‌ها
M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	
۱/۰۱۲	۰/۱۸۹	۱/۰۳۷	۰/۳۱۵	۱/۰۳۲	۰/۳۲۹	۱/۰۱۲	۰/۱۹۴	کنترل پیر
۳/۸۰۹	۰/۵۹۷	۱/۷۶۰	۰/۲۵۵	۲/۰۹۷	۰/۱۳۲	۲/۳۳۳	۰/۲۷۶	پیر + مکمل
۵/۲۹۵	۰/۱۱۲	۱/۶۷۷	۰/۴۳۸	۲/۲۶۸	۰/۳۸۷	۲/۲۵۱	۰/۶۲۱	پیر + ورزش
۷/۵۹۷	۰/۵۲۱	۴/۲۷۲	۰/۵۱۰	۲/۹۳۸	۰/۳۳۲	۳/۳۸۸	۰/۱۱۰	پیر + مکمل + ورزش

جدول ۲. نتایج تحلیل واریانس دوعاملی برای تغییرات بیان نسبی ژن‌های مورد بررسی

متغیرها	منبع	SS	df	MS	F	Sig.	η^2
MOG	تمرین	۲/۳۰۴	۱	۲/۳۰۴	۱۸/۲۱۶	۰/۰۰۳*	۰/۶۹
	مکمل	۲/۶۱۸	۱	۲/۶۱۸	۲۰/۶۹۷	۰/۰۰۲**	۰/۷۲
	تمرین×مکمل	۱/۹۴۰	۱	۱/۹۴۰	۱۵/۳۳۶	۰/۰۰۴***	۰/۶۶
	خطا	۲۱/۲۴	۸	۱/۰۱۲			
PLP	تمرین	۲/۲۸۹	۱	۲/۲۸۹	۲۳/۶۷۶	۰/۰۰۱*	۰/۷۵
	مکمل	۱/۷۰۲	۱	۱/۷۰۲	۱۷/۶۰۴	۰/۰۰۳**	۰/۶۹
	تمرین×مکمل	۱/۰۶۰	۱	۱/۰۶۰	۱۰/۹۷۰	۰/۰۱۱***	۰/۵۸
	خطا	۲۱/۲۴	۸	۰/۷۷۳			
MBP	تمرین	۰/۶۱۴	۱	۰/۶۱۴	۳/۹۶۰	۰/۰۸۲	۰/۳۳
	مکمل	۰/۷۸۴	۱	۰/۷۸۴	۵/۰۵۵	۰/۰۵۵	۰/۳۹
	تمرین×مکمل	۱۰/۱۰۳	۱	۱۰/۱۰۳	۶۵/۱۳۱	<۰/۰۰۱**	۰/۸۹
	خطا	۲۱/۲۴	۸	۱/۲۴۱			
MAG	تمرین	۲۷/۵۲۰	۱	۲۷/۵۲۰	۱۶۳/۱۹۴	<۰/۰۰۱*	۰/۹۵
	مکمل	۱۱/۷۳۰	۱	۱۱/۷۳۰	۶۹/۵۶۲	<۰/۰۰۱**	۰/۹۰
	تمرین×مکمل	۲۱/۵۳۰	۱	۲۱/۵۳۰	۱۲۷/۶۷۶	<۰/۰۰۱**	۰/۹۴
	خطا	۲۱/۲۴	۸	۱/۳۴۹			

* نشان‌دهنده اثر معنادار فعالیت بدنی در محیط غنی‌شده بر بیان نسبی ژن‌های پژوهش ($P \leq 0.05$)** نشان‌دهنده اثر معنادار مکمل اورسولیک اسید بر بیان نسبی ژن‌های پژوهش ($P \leq 0.05$)*** نشان‌دهنده اثر تعاملی معنادار فعالیت بدنی در محیط غنی‌شده همراه با مکمل اورسولیک اسید بر بیان نسبی ژن‌های پژوهش ($P \leq 0.05$)



شکل ۱. مقایسه تغییرات بین گروهی بیان نسبی ژن‌های مورد بررسی پس از اجرای مداخلات پژوهشی

^a تفاوت معنادار با گروه کنترل پیر ($P \leq 0.05$)

^b تفاوت معنادار با گروه پیر + ورزش + مکمل ($P \leq 0.05$)

اورسولیک اسید در بین گروه‌ها نشان داد که اثر تعاملی و همزمان تمرین و مکمل بر بیان ژن‌های MOG ($P=0.004$)، PLP ($P=0.011$) و MBP ($P<0.001$) و MAG ($P<0.001$) معنادار بود. به طوری که فعالیت بدنی در محیط غنی‌شده به همراه مکمل‌یاری با اورسولیک اسید همزمان به افزایش معنادار بیان ژن‌های MOG، PLP، MBP و MAG در بافت مخچه موش‌های پیر منجر شد.

در شکل ۱ یافته‌های آزمون تعقیبی بونفرونی در تعیین تفاوت‌های بین دو گروه ارائه شده است که نشان می‌دهد در گروه پیر + تمرین + مکمل میانگین بیان ژن‌های MBP ($P<0.001$ و $Se=0.227$ و $M=4.272$)، MOG ($P=0.007$ و $Se=0.205$ و $M=3.388$)، PLP ($P=0.011$ و $Se=0.180$ و $M=2.938$) و MAG ($P<0.001$ و $Se=0.237$ و $M=7.597$) نسبت به گروه پیر + مکمل تفاوت معناداری وجود داشت؛ به طوری که بیان ژن‌های مورد بررسی در گروه دریافت همزمان

با توجه به جدول ۲، نتایج آزمون آماری تحلیل واریانس دو عاملی در تعیین وجود اثر معنادار فعالیت بدنی در محیط غنی‌شده در بین گروه‌ها نشان داد که اثر اصلی و مستقل تمرین بر بیان ژن‌های MOG ($P=0.003$)، PLP ($P=0.001$) و MAG ($P<0.001$) معنادار بود. به طوری که فعالیت بدنی در محیط غنی‌شده به تنهایی به افزایش معنادار بیان ژن‌های MOG، PLP و MAG در بافت مخچه موش‌های پیر منجر شد. همچنین نتایج این آزمون در تعیین وجود اثر معنادار مکمل اورسولیک اسید در بین گروه‌ها نشان داد که اثر اصلی و مستقل مکمل بر بیان ژن‌های MOG ($P=0.002$)، PLP ($P=0.003$) و MAG ($P<0.001$) معنادار بود. به طوری که مکمل‌یاری با اورسولیک اسید به تنهایی به افزایش معنادار بیان ژن‌های MOG، PLP و MAG در بافت مخچه موش‌های پیر انجامید. افزون بر این، نتایج آنوای دو عاملی در تعیین وجود اثر تعاملی معنادار فعالیت بدنی در محیط غنی‌شده به همراه مکمل

مکمل و تمرین نسبت به گروه دریافت‌کننده مکمل تنها به صورت معناداری بالاتر بود. همچنین نتایج آزمون تعقیبی نشان می‌دهد که در گروه پیر + تمرین + مکمل میانگین بیان ژن‌های MBP ($P < 0.001$ و $Se = 0.227$) و $M = 4/272$ و MOG ($P = 0.004$ و $Se = 0.205$) و PLP ($P = 0.030$ و $Se = 0.180$) و MAG ($P < 0.001$ و $Se = 0.237$) و $M = 2/938$ نسبت به گروه پیر + تمرین تفاوت معناداری وجود داشت؛ به طوری که بیان ژن‌های مورد بررسی در گروه دریافت همزمان مکمل و تمرین نسبت به گروه تمرین تنها به طور معناداری بالاتر بود.

بحث و نتیجه‌گیری

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که فعالیت بدنی در محیط غنی شده به همراه مکمل‌یاری با اورسولیک اسید به افزایش بیان ژن‌های MBP، MOG، PLP و MAG در بافت مخچه موش‌های پیر منجر شد. هرچند که فعالیت بدنی به تنهایی و دریافت اورسولیک اسید به طور جداگانه، بیان ژن‌های MOG، PLP و MAG را نیز به صورت معناداری افزایش داد. همچنین تعامل مکمل اورسولیک اسید و فعالیت بدنی در محیط غنی شده، اثر بیشتری در افزایش بیان ژن‌های MOG، PLP و MAG در مقایسه با تمرین و یا مکمل تنها داشت.

این یافته‌ها در پژوهش‌های اخیر نیز تأیید شده است؛ همسو با این نتایج، لطفی و همکاران (۲۰۲۴) نشان دادند که شش هفته تمرین هوازی روی نوار گردان در موش‌های مدل دمی‌لیناسیون، به افزایش معنادار بیان MOG و PLP و همچنین کاهش آسیب آکسونی در بافت مخچه منجر شد. این پژوهشگران نتیجه‌گیری کردند که تمرین با تردمیل سبب بهبود پروتئین‌های ساختاری غلاف میلین و آسیب آکسون در بافت مخچه در مدل موش دمی‌لیناسیون می‌شود (۲۱). پوریا مهر و همکاران (۲۰۲۳) نیز گزارش کردند که هشت هفته

تمرین هوازی تداومی با شدت متوسط روی نوار گردان در موش‌ها، توانست به طور معناداری بیان MBP و PLP را در قشر مغز افزایش دهد. در نتیجه می‌توان گفت تمرین تداومی با شدت متوسط می‌تواند در تسریع فرایند میلین‌سازی در قشر مغز مفید باشد و به عنوان یک روش غیرتهاجمی در این زمینه مطرح شود (۲۲). یافته‌های پژوهش سهرابی و همکاران (۲۰۲۳) نیز نشان داد که شش هفته تمرین هوازی در موش‌های مدل ام‌اس، با تنظیم مثبت بیان MBP، MAG و PLP، تخریب میلین در یاخته‌های عصبی هیپوکامپ را به طور معنادار کاهش داد (۵). همچنین بانو و همکاران (۲۰۲۱) نشان دادند که شش هفته و پنج روز در هفته تمرین هوازی در موش‌های پیر به بهبود عملکرد شناختی و حافظه، از طریق افزایش معنادار بیان MBP و ضخامت غلاف میلین در مغز منجر شد (۲۳). از سوی دیگر، در راستای تأثیرات اورسولیک اسید بر میلین‌سازی و بهبود آسیب‌های نورونی، هنرور و همکاران (۲۰۲۲) گزارش کردند که دو هفته مکمل‌یاری با اورسولیک اسید در موش‌های با الگوی ام‌اس که به مدت شش و ۱۲ هفته با تخریب عصبی همراه بودند، سبب افزایش تعداد یاخته‌های نسل اولیگودندروسیت و میلین‌سازی شد (۱۵). افزون بر این، در پژوهش دیگری گزارش شد که مکمل‌یاری با اورسولیک اسید در موش‌های پیر که تحت سمیت نورونی قرار گرفتند، توانست از طریق کاهش آسیب اکسایشی، حافظه و یادگیری را در این نمونه‌ها بهبود بخشد (۱۶). با توجه به پیشینه پژوهش موجود و محدود بودن پژوهش‌ها در زمینه آثار اورسولیک اسید بر بهبود آسیب‌های نورونی، به نظر می‌رسد که تأثیرات هم‌افزای فعالیت‌های بدنی به همراه اورسولیک اسید در بهبود وضعیت عصبی در دوران سالمندی به بررسی‌های بیشتری نیاز دارد.

به نظر می‌رسد که سازوکار اصلی تأثیرات مثبت

1α نقش مثبت معنادار داشته باشد (۲۷). با توجه به اینکه بر پایه یافته‌های پژوهش حاضر، مکمل‌یاری با اورسولیک اسید توأم با فعالیت بدنی، اثر بیشتری بر افزایش بیان ژن‌های دخیل در میلین‌سازی آکسونی و ترمیم نورون‌ها داشته است، به نظر می‌رسد که این اثر هم‌افزای ورزش و اورسولیک اسید با سازوکار مشترک این دو مداخله یعنی فعال‌سازی مسیرهای SIRT1 و $PGC-1\alpha$ وابسته باشد؛ فعال شدن مسیرهای SIRT1 و $PGC-1\alpha$ در پی ورزش و همچنین مصرف اورسولیک اسید از طریق افزایش عملکرد میتوکندری می‌تواند تعادل بین گونه‌های فعال اکسیژن و آنزیم‌های ضداکسایشی را بهبود بخشد که این امر در محافظت از یاخته‌های پیش‌ساز الیگودندروسیت (OPC) و الیگودندروسیت‌های بالغ در برابر تأثیرات مخرب ROS مفید به نظر می‌رسد (۲۸،۲۴). همچنین تنظیم مثبت $PGC1\alpha$ ناشی از ورزش، تکثیر و بلوغ یاخته‌های پیش‌ساز الیگودندروسیت را افزایش می‌دهد و به افزایش بیان پروتئین وابسته به میلین و ضخامت غلاف میلین منجر می‌شود که برای ترمیم میلین و بهبود عملکرد حرکتی پس از آسیب نخاع ضروری است. از طرف دیگر، سیرتوئین یک (SIRT1)، یک هیستون/پروتئین داستیلاز است که فعالیت انواع فاکتورهای رونویسی و تنظیم‌کننده‌های کمکی از جمله $PGC-1\alpha$ را برای افزایش عملکرد میتوکندری، سوخت‌وساز انرژی و گلوکونئوژنز تنظیم می‌کند. شاید افزایش PLP و دیگر ژن‌های دخیل در میلیناسیون آکسونی در دستگاه عصبی مرکزی، ناشی از تمرین ورزشی مداوم می‌تواند در اثر افزایش احتمالی SIRT1 باشد که نشان‌دهنده ارتباط احتمالی بین مسیرهای پیام‌رسانی است و نیاز به پژوهش بیشتر را اجتناب‌ناپذیر می‌کند. در همین زمینه یون و همکاران (۲۰۱۶) نشان دادند که ورزش و رژیم غذایی، تنظیم‌کننده‌های کلیدی هومئوستاز انرژی از جمله SIRT1 و $PGC-1\alpha$ در میتوکندری‌ها هستند

اورسولیک اسید در کاهش آسیب‌های مغزی و نقایص شناختی و بهبود محافظت نورونی در افراد مسن، با خواص ضداکسایشی آن مرتبط است. در واقع، تأثیرات ضداکسایشی شایان توجه اورسولیک اسید، به نوروژنز و میلیناسیون آکسونی کمک می‌کند. این ماده با تعدیل فشار اکسایشی و مسیرهای التهابی به‌ویژه مسیر NF- κ B که در محافظت عصبی و بازسازی عصبی بسیار مهم‌اند، عمل می‌کند. نشان داده شده است که اورسولیک اسید، فعالیت آنزیم‌های ضداکسایشی درون‌زا مانند سوپراکسید دیسموتاز، کاتالاز و گلوکاتینون پراکسیداز را افزایش و در نتیجه آسیب اکسایشی در بافت‌های عصبی را کاهش می‌دهد. افزون بر این، توانایی اورسولیک اسید در از بین بردن بنیان‌های آزاد و مهار پراکسیداسیون لیپیدی، نقش محافظت‌کننده عصبی آن را بیشتر پشتیبانی می‌کند (۲۴).

از طرفی سازوکار اثر فعالیت ورزشی در بهبود میلین‌سازی و آسیب‌های نورونی از طریق تغییر در ژن‌های مورد بررسی نیز شاید به افزایش فعالیت آنزیم‌های ضداکسایشی و کاهش تشکیل بنیان‌های آزاد برمی‌گردد. فشار اکسایشی در آپوپتوز یاخته‌های الیگودندروسیت، تخریب میلین و در نهایت آسیب عصبی نقش مهمی دارد. تمرین ورزشی منظم به بهبود فعالیت‌های آنزیمی، تقویت ظرفیت ضداکسایشی و بیوژنز میتوکندریایی منجر می‌شود (۲۵). پژوهش‌های گذشته همبستگی نیرومندی را بین $PGC-1\alpha$ به‌عنوان مهم‌ترین شاخص بیوژنز میتوکندری و سلامت میلین ارائه داده‌اند که این ارتباط می‌تواند با ورزش تقویت شود. فعالیت ورزشی هوازی می‌تواند با تحریک و فعال‌سازی $PGC-1\alpha$ ، میلین‌سازی و شاید بیان ژن‌های دخیل در میلینه شدن آکسون‌ها یعنی MBP، MOG، PLP و MAG را تحریک کند (۲۶). البته یافته‌های اخیر در سال ۲۰۲۳ نشان داده‌اند که فعالیت ورزشی اختیاری مزمن نیز می‌تواند در افزایش مستقل PGC-

کلسترول منجر می‌شود که نقش آن را در میلیناسیون برجسته می‌کند (۳۰). در نتیجه به نظر می‌رسد فعالیت بدنی در کنار اورسولیک اسید، شاید نقش پررنگ‌تری در فعال‌سازی مسیرهای PGC-1 α داشته باشد، هرچند که برای روشن شدن سازوکارهای دقیق تأثیرات تعاملی ورزش و اورسولیک اسید بر میلین‌سازی و ترمیم آکسونی وابسته به افزایش سن، نیاز به پژوهش بیشتر ضروری به نظر می‌رسد.

با توجه به محدودیت‌های موجود و عدم اندازه‌گیری این شاخص‌ها در پژوهش حاضر، پیشنهاد می‌شود که تحقیقات آینده با اندازه‌گیری این شاخص‌ها به صورت جامع‌تر و دقیق‌تر این سازوکارها را بررسی کنند. شایان ذکر است که با توجه به مسن بودن نمونه‌های تحقیق حاضر، بخشی از موش‌ها در حین پژوهش به بیماری مبتلا شده و تلف شدند که از محدودیت‌های خارج از کنترل پژوهشگر بود.

تجویز همزمان مکمل اورسولیک اسید و فعالیت‌های بدنی داوطلبانه و منظم در دوران سالمندی، با تحریک میلین‌سازی شاید بتواند آسیب آکسونی، تخریب نورونی و کاهش عملکرد شناختی وابسته به سن را تا حدی کاهش دهد. افزون بر این این مداخلات پژوهشی در کنار یکدیگر شاید نقش مثبتی در بهبود یادگیری و حافظه و کاهش احتمال ابتلا به بیماری‌های تخریب عصبی وابسته به سن مانند آلزایمر داشته باشد، هرچند که با توجه به محدود بودن پژوهش‌ها در این زمینه، بررسی‌های بیشتر در جوامع انسانی مورد نیاز است.

تشکر و قدردانی

این مقاله بر پایه پایانه نام‌گذاری دکتری تخصصی که در دانشگاه آزاد اسلامی واحد کرج ثبت شده است، است. نویسنده از آزمایشگاه فیزیولوژی دانشگاه آزاد واحد کرج به سبب همکاری صمیمانه تشکر می‌کند.

و تعادل بین گونه‌های فعال اکسیژن و آنزیم‌های ضداکسایشی را افزایش می‌دهند (۲۴). در همین خصوص شواهد علمی جدید نیز نشان می‌دهند که اسید اورسولیک از طریق تعامل با مسیر PGC-1 α /SIRT1 و تقویت این مسیرها، بر نوروزن و میلین‌سازی تأثیر می‌گذارد. به‌طور کلی، تعامل بین اورسولیک اسید، PGC-1 α ، و SIRT1 سازوکار بالقوه‌ای را پیشنهاد می‌کند که توسط آن اورسولیک اسید می‌تواند نوروزن و بازسازی میلین‌ها را ارتقا دهد و از طریق افزایش بیوزن و عملکرد میتوکندری از آسیب عصبی محافظت کند (۲۹). از طرفی با توجه به اینکه در تحقیق حاضر، اثر تعاملی ورزش و مکمل بیان MBP را به‌طور فزاینده و معنادار افزایش داده و تأثیرات مستقل ورزش و مکمل به‌تنهایی به‌طور غیرمعناداری MBP را افزایش داده است، به‌نظر می‌رسد که فعال‌سازی مسیرهای وابسته به PGC-1 α ، شاید سازوکار محوری مداخلات پژوهشی ما باشد؛ درحالی‌که تمرکز اولیه روی تأثیرات مثبت تنظیم مثبت PGC1 α از طریق ورزش است، مهم است که در نظر بگیریم اختلال در تنظیم PGC1 α می‌تواند به مشکلات میلیناسیون منجر شود، همان‌طور که در شرایط عصبی مانند بیماری هانتینگتون دیده می‌شود. در چنین مواردی، کمبود فعالیت PGC1 α به کاهش بیان MBP و میلین‌سازی غیرطبیعی منجر می‌شود که بر اهمیت فعالیت متعادل PGC1 α برای سلامت بهینه میلین تأکید می‌کند (۳۰). همچنین تنظیم مثبت PGC1 α ، تکثیر و بلوغ یاخته‌های پیش‌ساز الیگودندروسیت را افزایش می‌دهد و به افزایش بیان پروتئین‌های وابسته به میلین (به‌ویژه MBP) و ضخامت غلاف میلین منجر می‌شود؛ این فرایند با تنظیم رونویسی MBP و سنتز کلسترول، که برای تشکیل و نگهداری میلین حیاتی‌اند، انجام می‌شود. بر پایه یافته‌های موجود، مهار بیان PGC1 α در الیگودندروسیت‌ها به کاهش بیان MBP و سنتز

2020 Jan 10;715:134645.

حمایت مالی

هزینه‌های تحقیق بر عهده پژوهشگر بوده است.

5. Sohrabi P, Parnow A, Jalili C. Treadmill aerobic training improve beam-walking test, up-regulate expression of main proteins of myelin and myelination in the hippocampus of cuprizone-fed mice. *Neuroscience letters*. 2023 Jan 1;792:136936.

مشارکت نویسندگان

نویسندگان سهم یکسانی داشتند.

6. Chambel SS, Cruz CD. Axonal growth inhibitors and their receptors in spinal cord injury: from biology to clinical translation. *Neural Regeneration Research*. 2023 Dec 1;18(12):2573-81.

تضاد منافع

نویسندگان اعلام می‌کنند که هیچ‌گونه تضاد منافی وجود ندارد.

7. Simons M, Trajkovic K. Neuron-glia communication in the control of oligodendrocyte function and myelin biogenesis. *Journal of cell science*. 2006 Nov 1;119(21):4381-9.

پی‌نوشت‌ها

- ¹ Myelin-associated glycoprotein
² Myelin proteolipid protein
³ Myelin basic protein
⁴ Myelin oligodendrocyte glycoprotein
⁵ Brain-derived neurotrophic factor
⁶ Feter
⁷ Graciani
⁸ Ursolic acid
⁹ Salau

8. Juryńczyk M, Jacob A, Fujihara K, Palace J. Myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) antibody-associated disease: practical considerations. *Practical neurology*. 2019 Jun 1;19(3):187-95.

منابع

9. Iskusnykh IY, Zakharova AA, Kryl'skii ED, Popova TN. Aging, neurodegenerative disorders, and cerebellum. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024 Jan 13;25(2):1018.

1. Hou Y, Dan X, Babbar M, Wei Y, Hasselbalch SG, Croteau DL, Bohr VA. Ageing as a risk factor for neurodegenerative disease. *Nature Reviews Neurology*. 2019 Oct;15(10):565-81.

10. Elobeid A, Libard S, Leino M, Popova SN, Alafuzoff I. Altered proteins in the aging brain. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. 2016 Apr 1;75(4):316-25.

2. Byrne C, Faure C, Keene DJ, Lamb SE. Ageing, muscle power and physical function: a systematic review and implications for pragmatic training interventions. *Sports Medicine*. 2016 Sep;46:1311-32.

11. Sujkowski A, Hong L, Wessells RJ, Todi SV. The protective role of exercise against age-related neurodegeneration. *Ageing Research Reviews*. 2022 Feb 1;74:101543.

3. Arleo A, Bareš M, Bernard JA, Bogoian HR, Bruchhage MM, Bryant P, Carlson ES, Chan CC, Chen LK, Chung CP, Dotson VM. Consensus paper: cerebellum and ageing. *The Cerebellum*. 2024 Apr;23(2):802-32.

4. Chapman TW, Hill RA. Myelin plasticity in adulthood and aging. *Neuroscience letters*.

12. Dauwan M, Begemann MJ, Slot MI, Lee EH, Scheltens P, Sommer IE. Physical exercise improves quality of life, depressive symptoms, and cognition across chronic brain disorders: a transdiagnostic systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of neurology*. 2021 Apr;268(4):1222-46.
13. Feter N, Freitas MP, Gonzales NG, Umpierre D, Cardoso RK, Rombaldi AJ. Effects of physical exercise on myelin sheath regeneration: A systematic review and meta-analysis. *Science & Sports*. 2018 Feb 1;33(1):8-21.
14. Graciani AL, Gutierre MU, Coppi AA, Arida RM, Gutierre RC. Myelin, aging, and physical exercise. *Neurobiology of Aging*. 2023 Jul 1;127:70-81.
15. Honarvar F, Hojati V, Zare L, Bakhtiari N, Javan M. Ursolic acid enhances myelin repair in adult mice brains and stimulates exhausted oligodendrocyte progenitors to remyelinate. *Journal of Molecular Neuroscience*. 2022 Oct;72(10):2081-93.
16. Lu J, Zheng YL, Wu DM, Luo L, Sun DX, Shan Q. Ursolic acid ameliorates cognition deficits and attenuates oxidative damage in the brain of senescent mice induced by D-galactose. *Biochemical pharmacology*. 2007 Oct 1;74(7):1078-90.
17. Salau VF, Erukainure OL, Ayeni G, Ibeji CU, Islam MS. Modulatory effect of ursolic acid on neurodegenerative activities in oxidative brain injury: An ex vivo study. *Journal of Food Biochemistry*. 2021 Feb;45(2):e13597.
18. Zhu X, Grace AA. Prepubertal environmental enrichment prevents dopamine dysregulation and hippocampal hyperactivity in MAM schizophrenia model rats. *Biological psychiatry*. 2021 Feb 1;89(3):298-307.
19. Bellés L, Dimiziani A, Herrmann FR, Ginovart N. Early environmental enrichment and impoverishment differentially affect addiction-related behavioral traits, cocaine-taking, and dopamine D2/3 receptor signaling in a rat model of vulnerability to drug abuse. *Psychopharmacology*. 2021 Dec;238(12):3543-57.
20. Kazemi Pordanjani M, Banitalebi E, Roghani M, Hemmati R. Ursolic acid enhances the effect of exercise training on vascular aging by reducing oxidative stress in aged type 2 diabetic rats. *Food Science & Nutrition*. 2023 Feb;11(2):696-708.
21. Lotfi A, Abbasi M, Karami N, Arghavanfar H, Kazeminasab F, Rosenkranz SK. Effects of treadmill training on myelin proteomic markers and cerebellum morphology in a rat model of cuprizone-induced toxic demyelination. *Journal of Neuroimmunology*. 2024 Feb 15;387:578286.
22. Pouria Mehr E, Haghighi AH, Askari R, Asadi Shekaari M. The effect of continuous aerobic training on myelination-related parameters in the frontal cortex of rats. *Daneshvar Medicine*. 2023 Jan 3;30(5):27-36. (In Persian)
23. Bao C, He C, Shu B, Meng T, Cai Q, Li B, Wu G, Wu B, Li H. Aerobic exercise training decreases cognitive impairment caused by demyelination by regulating ROCK signaling pathway in aging mice. *Brain research bulletin*. 2021 Mar 1;168:52-62.

24. Yoon H, Kleven A, Paulsen A, Kleppe L, Wu J, Ying Z, Gomez-Pinilla F, Scarisbrick IA. Interplay between exercise and dietary fat modulates myelinogenesis in the central nervous system. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*. 2016 Apr 1;1862(4):545-55.
25. Jacobs RA, Flück D, Bonne TC, Bürgi S, Christensen PM, Toigo M, Lundby C. Improvements in exercise performance with high-intensity interval training coincide with an increase in skeletal muscle mitochondrial content and function. *Journal of applied physiology*. 2013 Sep 15;115(6):785-93.
26. Kiebish MA, Young DM, Lehman JJ, Han X. Chronic caloric restriction attenuates a loss of sulfatide content in PGC-1 α mouse cortex: a potential lipidomic role of PGC-1 α in neurodegeneration. *Journal of lipid research*. 2012 Feb 1;53(2):273-81.
27. Cho C, Ji M, Cho E, Yi S, Kim JG, Lee S. Chronic voluntary wheel running exercise ameliorates metabolic dysfunction via PGC-1 α expression independently of FNDC5/irisin pathway in high fat diet-induced obese mice. *The Journal of Physiological Sciences*. 2023 Apr 11;73(1):6.
28. Habtemariam S. Antioxidant and anti-inflammatory mechanisms of neuroprotection by ursolic acid: Addressing brain injury, cerebral ischemia, cognition deficit, anxiety, and depression. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2019;2019(1):8512048.
29. Wang SJ, Zhao XH, Chen W, Bo N, Wang XJ, Chi ZF, Wu W. Sirtuin 1 activation enhances the PGC-1 α /mitochondrial antioxidant system pathway in status epilepticus. *Molecular medicine reports*. 2015 Jan 1;11(1):521-6.
30. Xiang Z, Valenza M, Cui L, Leoni V, Jeong HK, Brilli E, Zhang J, Peng Q, Duan W, Reeves SA, Cattaneo E. Peroxisome-proliferator-activated receptor gamma coactivator 1 α contributes to dysmyelination in experimental models of Huntington's disease. *Journal of Neuroscience*. 2011 Jun 29;31(26):9544-53.