

## اورسولیک اسید: تری ترپنوئید ۵ حلقه‌ای موجود در پوست سیب با طیف گسترده‌ای از

## اثرات درمانی

سحر احمد زاده<sup>۱</sup> و نورالدین بختیاری<sup>۲\*</sup><sup>۱</sup> ایران، سنندج، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد سنندج، دانشکده علوم پایه، گروه بیوشیمی<sup>۲</sup> ایران، تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد تهران شمال، دانشکده زیست شناسی، گروه بیوشیمی

تاریخ پذیرش: ۹۶/۹/۱۱

تاریخ دریافت: ۹۵/۸/۱۳

## چکیده

اورسولیک اسید (که به نامهای ursol, prunol, malol, 3β-hydroxyl-urs-12-en-28-oic acid نیز شناخته شده است) تری ترپنوئید ۵ حلقه‌ای چربی دوستی می‌باشد که در طیف وسیعی از گیاهان و میوه‌ها یافت می‌شود. با توجه به کشف فعالیتهای بیولوژیکی بالقوه و خواص دارویی در طی چند دهه اخیر بسیار مورد توجه قرار گرفته است. در این مقاله مروری اطلاعاتی درباره منابع غذایی حاوی اورسولیک اسید، نحوه بیوسنتز، استخراج از منابع گیاهی، میزان جذب، توزیع و همچنین اثرات حفاظتی آن بر روی ارگانهای بدن نظیر: مغز، ماهیچه اسکلتی، کبد و ... خواص فارماکولوژی دیگری نظیر فعالیت ضد سرطان، ضد التهاب، ضد دیابت و فعالیت ضد میکروبی در برابر سویه‌های متعددی از باکتریها، قارچها و ویروسهایی نظیر HIV، HBV، و ... بررسی می‌شود. این مطالعات نشان می‌دهد که اورسولیک اسید می‌تواند یک کاندیدای بالقوه‌ای جهت پیشگیری از طیف وسیعی از اختلالات و بیماریهایی نظیر، آلزایمر، آرترواسکلروزیس، آتروفی، التهاب ریبوی، چاقی، انواع سرطان (کبد، معده، روده، پانکراس، پوست و ...) دیابت نوع ۲، HIV و ... همچنین پیری و بیماریهای مرتبط با آن باشد. با این امید که این مقاله مروری با معرفی عملهای بالقوه مفیدی از اورسولیک اسید در موارد مصرف غذایی، دارویی، پزشکی، آرایشی و بهداشتی مورد توجه عموم قرار گیرد.

واژه های کلیدی: اورسولیک اسید، تری ترپنوئید ۵ حلقه‌ای، ضد سرطان، ضد دیابت، ضد التهاب

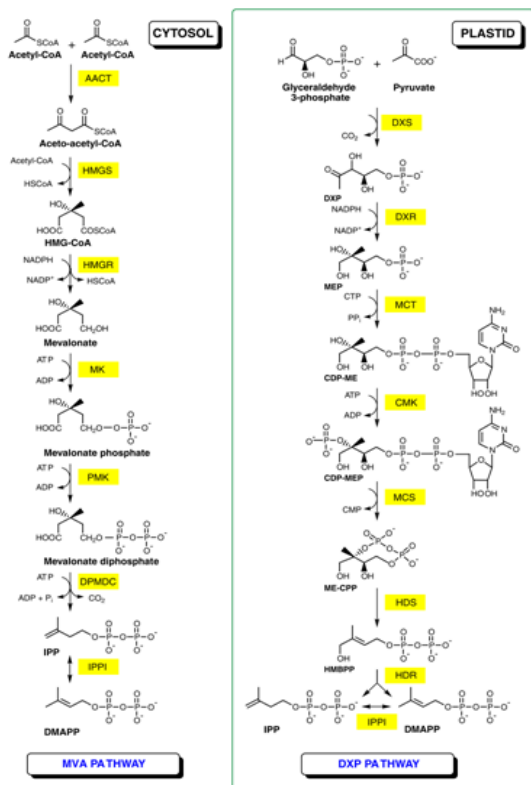
\* نویسنده مسئول، تلفن: ۰۹۱۸۱۳۳۶۲۳۶، پست الکترونیکی: nuredin.bakhtiary@modares.ac.ir

## مقدمه

حلقه‌ای (pentacyclic triterpenoids) PCTs هستند (۱۸). اورسولیک اسید (UA) (3β-hydroxyl-urs-12-en-28-oic acid) (شکل ۱) تری ترپنوئید ۵ حلقه‌ای می‌باشد که چربی دوست بوده و ایزومری به نام اولئانولیک اسید (OA) (3β-hydroxyl-olea-12-en-28-oic acid) دارد، که در بسیاری از تأثیرات زیستی به هم شبیه هستند (۴۳). UA دارای فرمول شیمیایی،  $C_{30}H_{48}O_3$ ؛ نقطه ذوب، ۲۸۵-۲۸۳ درجه سانتی گراد، وزن مولکولی، ۴۵۶/۷ g/mol می‌باشد. در طیف UV جذب قوی در طول موجهای ۴۴۲، ۴۷۴

متابولیتهای ثانویه فرآورده‌های طبیعی هستند که اغلب نقش زیست محیطی در تنظیم تعاملات بین گیاهان و محیط زیست گیاهان دارند. اهمیت متابولیتهای ثانویه در پزشکی، کشاورزی و صنعت منجر به مطالعات متعددی روی سنتز و فعالیت بیولوژیکی این مواد شده و برآورد شده است که بیش از ۴۰ درصد از داروها ریشه در این محصولات طبیعی فعال دارند، گروه برجسته‌ای از این محصولات طبیعی ترپنها و مشتقات آنها هستند (۲۴). گروهی از ترپنها که به تازگی بسیار مورد توجه است تری ترپنوئیدهای ۵

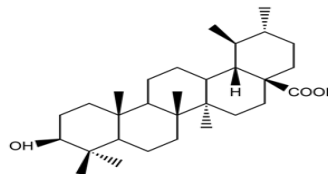
پیرووات و گلیسر آلدئید ۳ فسفات سنتز می‌شود (شکل ۲). سنتز تری‌ترپنوئیدها در plastid با توجه به عدم آنزیمهای مورد نیاز غیر ممکن است با این وجود امکان تبادل متقابل بین دو مسیر ارائه شده در نظر گرفته شده است (شکل ۲) (۱۳).



شکل ۲- تشکیل IPP توسط مسیرهای DXP و MPA (۱۱ و ۱۳)

مرحله دوم: سنتز اورسولیک اسید از 2-3-oxido squalene می‌باشد. در این مرحله IPP و ایزومر آن DMAPP (Dimethylallyl diphosphate) ساختارهای ۵ کربنی فعال شده پیش ساخت ترپنها برای ایجاد squalene از طریق تشکیل حد واسط (Farnesyl pyrophosphate) FPP و آنزیم SQE (Squalene epoxidase) اکسید شده و به 2,3-oxidosqualene تبدیل می‌شود. 2,3-oxidosqualene توسط گروهی از آنزیمها به نام OSCs (Oxidosqualene cyclase) موجب حلقوی شدن و بازآرایی زنجیره تری‌ترپنوئید شده که بعد از تا کردن و حلقوی کردن

و ۴۲۲؛ در طیف IR جذب قوی در ۳۵۶۲ (OH الکل)، ۲۷۹۳ (OH اسید)، ۲۸۶۵ (C=C)، ۱۶۹۸ (C=O) را نشان می‌دهد (۲۳).



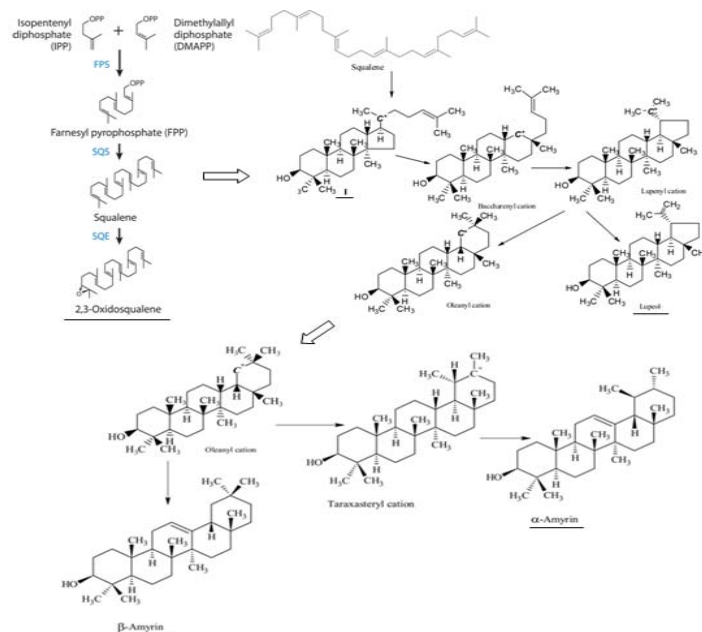
شکل ۱- ساختار شیمیایی اورسولیک اسید (۷۰)

منابع غذایی: تری‌ترپنوئیدها در اغلب غذاهای گیاهی، گیاهان دارویی، غلاتها، حبوبات و میوه‌ها گزارش شده و به عنوان ترکیبات طبیعی در رژیم غذایی انسان شناخته شده‌اند. برآورد شده است که مصرف آن در انسانها تقریباً برابر ۲۵۰ mg/day در کشورهای توسعه یافته می‌باشد ولی در کشورهای مدیترانه‌ای که رژیم غذایی آنها بر اساس روغن زیتون است مصرف روزانه این ترکیبات توسط یک فرد به ۴۰۰ mg/day می‌رسد (۴۹). UA در میوه‌هایی نظیر سیب (بیشتر در پوست سیب)، عصاره قره قاط، پوست انگور، آلو، زغال اخته، توت، زالزالک و ... وجود دارد. در گیاهانی نظیر رزماری، آویشن، ریحان، نعناع، پونه کوهی، آسوخودوس، آکالپتوس و ... همچنین در دانه‌های قهوه نیز یافت می‌شود (۳).

بیوسنتز: بیوسنتز UA و مشتقات آن را می‌توان طی ۳ مرحله در بافتهای گیاهی در نظر گرفت. مرحله اول: ترپنها از متابولیت‌های اولیه و حداقل در طی ۲ مسیر متفاوت زیست‌ساختی می‌شوند. ۱- مسیر MVA (Mevalonate pathway) که در طی مسیر متابولیکی Cytosol-carried، دو مولکول استیل - کو آ (ساخته شده در مسیر سیتریک اسید) به هم ملحق می‌شوند و در طی یک فرآیند ۶ مرحله‌ای یک مولکول IPP (isopentenyl diphosphate) (ساختمان ۵ کربنه فعال شده ترپنها) را تولید می‌کند (شکل ۲). ۲- مسیر DXP (1-deoxy-D-xylulose-5-phosphate) که در طی مسیر متابولیکی plastid-located، IPP از طریق

ساختمانهای Lupeol،  $\alpha$ -Amyrin و  $\beta$ -Amyrin می‌شود (شکل ۳) (۳ و ۶۳).

squalene منجر به تشکیل ساختمان حلقوی و کمی متفاوت Dammarenyl (I) می‌شود که خود دستخوش گسترش حلقه شده و منجر به تشکیل پنجمین حلقه در



شکل ۳- ایجاد ساختار  $\alpha$ -Amyrin از IPP و DMAPP. (۳ و ۶۳)

مرحله سوم: مرحله آخر سنتز UA توسط گروهی از آنزیمهای سیتوکروم p450 ( $\alpha/\beta$ -Amyrin28-mono، oxyenase) می‌باشد. C-28 حاوی گروه متیل به کربوکسیل اکسیده می‌شود و سپس فرایند بیوسنتز UA به پایان می‌رسد (شکل ۴) (۶۳).

ethanol، قابل حل است ولی حلالیت کسر مولی از UA در این محلولها به ترتیب  $\text{ethanol} > \text{propanol} > \text{methanol}$  2- می‌باشد، که افزایش دما سبب افزایش حلالیت آنها می‌شود (۱۹).

حلالیت UA در سیستمهای حلال مخلوط شده اتانول + آب با افزایش کسر مولی از اتانول در حلالهای مخلوط شده و با بالا رفتن دما، افزایش می‌یابد (۲۰). در حلالهایی نظیر THF، n-Butanol، Dioxane و ترکیب n-butanol/ dioxane حلالیت بالایی دارند. الکلها مانند متانول یا اتانول نیز بازده بالا در محصول گیاه ارائه می‌دهند، از سوی دیگر حلالهای غیر قطبی مانند Toluene، Cyclohexane و n-Hexane بازده استخراج ضعیفی دارند (۵۶).



شکل ۴- بیوسنتز UA از  $\alpha$ -Amyrin توسط آنزیمهای گروه CYP450 (۱۳)

جذب و توزیع: UA با توجه به اسکلت هیدروکربنی ۵ حلقه‌ای یک ساختار هیدروفوب دارد که نشان دهنده

انحلال پذیری و استخراج از منابع گیاهی: از آنجایی که UA به طور گسترده‌ای در منابع گیاهی وجود دارد تعیین حلالیت آن در حلالهای مختلف جهت بالا بردن استخراج UA در محصولات گیاهی و بررسی گسترده‌تر از اثرات فارماکولوژی آن، مورد مطالعه قرار گرفته است. UA در حلالهای مختلف 2-propanol، ethyl acetat، metan

می‌شود (۵). UA در موش‌های پیر با سمیت عصبی ناشی شده توسط D-Galactose سبب بهبود اختلال حافظه، یادگیری و افزایش قابل توجهی از پروتئین‌های وابسته به رشد GAP43 و آنتی‌اکسیدان‌های دفاعی نظیر SOD (superoxide dismutase)، CAT (Catalase)، GPx (Glutathione peroxidase) و GR (Glutathione reductase) می‌شود که به نوبه خود حفاظت عصبی را به دنبال خواهد داشت (۴۶). بیماری آلزایمر، رسوب  $A\beta$  (Amyloid) در مغز است. CD36 گیرنده  $A\beta$  یک استراتژی درمانی بالقوه برای بیماری آلزایمر است. در مطالعات انجام شده از بین ۴ ترکیب نظیر: ursolic acid، nomomoschatolin و zoxazolamine فقط UA به صورت وابسته به دز موفق به مهار اتصال  $A\beta$  به سلول‌های CHO-CD36 شده که متعاقب آن سبب کاهش تولیدات ROS و سیتوکین‌های پیش‌التهابی می‌شود (۶۷). بنابراین UA می‌تواند یک درمان بالقوه‌ای برای آسیب‌های عصبی، پیری مغز و بیماری‌های مرتبط با آن باشد.

**ماه‌یچه اسکلتی:** س‌تکثیر بافت ماه‌یچه اسکلتی در مرحله  $G^0$  چرخه سلولی متوقف شده و بعد از تولد قدرت ترمیم خود را از دست می‌دهد. بنابراین نقش مهمی در کیفیت زندگی به خصوص در پیری دارد (۵۰). Bahrami همکارانش با مطالعه بر روی اثر UA در جوانسازی عضلات اسکلتی نشان دادند که UA باعث افزایش بیان ۳۵ برابری ژنهای SIRT1 و ۱۷۵ برابری ژنهای PGC1- $\alpha$  جدا شده از سلول‌های ماهواره‌ای می‌شود (۸). اورسولیک اسید سبب افزایش تکثیر ۳/۴ برابری تعداد سلول‌های ماهواره‌ای شده که تحریک این سلول‌ها منجر به تولید فیبرهای عضلانی می‌شود که این آغازگر تولید ماه‌یچه‌های جدید در مدل حیوانی می‌باشد (۷۰۶). همچنین UA منجر به افزایش ۲ برابری بیان میوگلوبین و متعاقب آن تغییرات بافت ماه‌یچه اسکلتی از نوع غیرهوازی گلیکولیتیک به نوع هوازی تند انقباض (۳۰ درصد) و کند انقباض (۴ درصد) می‌شود (۱۰). Kunkel و همکارانش نشان دادند که UA

حلالیت ضعیف آنها در سیستم‌های آبی بدن است که منجر به اثر دارویی محدود، عوارض جانبی و ایجاد مشکلات در آماده سازی فرم‌های دز دارویی می‌شود که مستلزم بررسی ویژگی‌های جذب، توزیع و فراهمی زیستی در بدن می‌باشد (۷۲).

Xia و همکارانش با یک دز خوراکی ۸۰ mg/kg از UA در رت‌ها دریافتند که نیمه عمر آنها ۳-۴ ساعت؛ Tmax، ۱ ساعت؛ Cmax، ۲۹۴/۸ mg/kg؛ بوده ولی در تزریق دز متوسط ۹۸ mg/m<sup>2</sup> از UA؛ Tmax، ۴ ساعت؛ Cmax، ۳۴۴/۶+/-۷۴۸/۸ بوده که با توجه به نیمه عمر ۴ ساعت پس از تزریق فراهمی زیستی خوراکی پایینی را نشان می‌دهد (۶۹). پس از مصرف خوراکی ۴۰ mg/kg از UA در موش‌های صحرايي در طی یک دوره ۱۱ هفته‌ای، UA در پلاسما، بافت کلیه و اندام‌های دیگر آشکار شده ولی در دز پایین‌تر از ۰/۵-۰/۱ آشکار نشد که نشان‌دهنده اهمیت دز مصرفی در توزیع UA می‌باشد (۶۶). UA جذب و فراهمی‌زیستی خوراکی پایینی دارد. zacchigna و همکارانش به منظور افزایش حلالیت UA در آب و افزایش جذب خوراکی، یک ترکیب ماکرومولکولی بسیار محلول از UA با mPEG (mono methoxypoly ethylene glycol)) تهیه کردند. کونژوگه کردن با PEG سبب افزایش حلالیت در آب و افزایش طول عمر در جریان خون می‌شود. از UA کونژوگه با PEG می‌توان به صورت پیش‌دارو برای مصرف خوراکی استفاده کرد (۷۲).

**اثر حفاظتی بر روی ارگان‌های بدن:** [مغز]: محققان کشف کردند هیپوتالاموس کنترل قوی بر روی روند پیری دارد. Bakhtiari و همکارانش نشان دادند UA در موش‌های پیر از طریق افزایش بیومارکرهای ضد پیری شامل: افزایش بیان پروتئین‌های SIRT1 (Silent information regulator 1)، SIRT6 (Silent information regulator 6)،  $\alpha$ -klotho و PGC1- $\beta$  (peroxisome proliferator-activated receptor) (gamma coactivator 1-alpha) سبب تنظیم پروسه پیری

آرترواسکلروزیس نشان دادند که UA بیان مولکولهایی مانند VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1)، ICAM-1 (adhesion molecule-1 intracellular cell) و E-selectin را با کاهش تولید ROS و سیگنالینگ NF- $\kappa$ B کاهش می‌دهد (۴۱). UA آرترواسکلروزیس ناشی از استرپتوزوتوسین در موشهای فاقد رسپتور LDL را ۵۳ درصد کاهش می‌دهد در حالی که زورراترول کاهش ۳۱ درصد در اندازه ضایعه را نشان داده است (۶۴). Somova و همکارانش با مطالعه بر روی رتهای مبتلا به مقاومت به انسولین و فشار خون ژنتیکی بالا گزارش کردند که UA به طور مستقیم سبب کاهش فشار خون نمی‌شود ولی از ایجاد فشار خون بالا جلوگیری می‌کند و سبب کاهش ضربان قلب و قند خون می‌شود (۶۰). UA به طور قابل توجهی افزایش آنزیمهای شاخص سرم [کراتین کیناز، لاکتات دهیدروژناز] ناشی از سکتة قلبی را کاهش داد که نشان دهنده اثر درمانی از UA در کاهش عوارض بعد از سکتة قلبی می‌باشد (۵۳).

**کلیه:** وظیفه کلیه تنظیم تعادل الکترولیتها در خون، همراه با حفظ هموستاز pH است، بنابراین نقش مهمی در بقای حیات مهره داران دارد (۵۴). UA به صورت وابسته به دز با کاهش مارکرهای نظیر اوریک اسید سرم و کراتین سرم سبب کاهش سمیت نفروپاتی ناشی از جتتامایسین شد (۵۱). UA در موشهای دیابتی سبب کاهش گلوکز خون، چربی پلاسما، دفع آلبومین، اوره، کاهش فعالیت NF- $\kappa$ B (نقش مهمی در تنظیم رونویسی و کاهش بیان عوامل التهابی دارد) کلیه‌ای و کاهش p-selectin (نشانگر فعال‌سازی پلاکت می‌باشد و همچنین با اختلال اندوتلیال مرتبط است) می‌شود (۴۲). با توجه به مطالعات انجام شده UA یک درمان خوبی در جهت کاهش آسیبهای کلیوی و حفاظت از کلیه به شمار می‌رود.

**بافت چربی:** چربی واقع در میان دو کتف شامل دو نوع چربی می‌باشد چربی سفید، که انرژی را ذخیره، و چربی

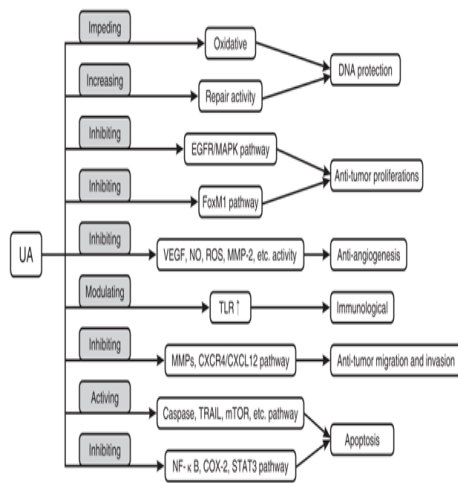
از طریق کاهش بیان ژنهای Murf-1 (muscle ring finger) و Atrogin-1 (با تعدیل آترونی) سبب کاهش آتروفی ناشی از fasting می‌شود (۳۶). مصرف خوراکی UA (یک کپسول ۱۵۰ mg روزی ۳ نوبت) همراه با تمرین مقاومتی در مردان سالم به طور قابل توجهی سبب افزایش سطوح irisin و IGF-1 و متعاقب آن سبب افزایش قدرت عضلانی می‌شود (۱۱). در نتیجه UA سبب کاهش آتروفی و افزایش هیپرتروفی و قدرت عضلانی می‌شود.

**کبد:** کبد یکی از مهم‌ترین ارگانها در بدن است که عمل سوخت و ساز و زدودن سموم از خون را بعهده دارد (۲۱). UA وابسته به دز اثر حفاظتی خود را با کاهش فعالیت آمینوترانسفرازهای پلاسما ALT و AST (aminotransferase alanine) و aminotransferase aspartate (aminotransferase) افزایش سطوحی از آنتی اکسیدانهای گردشی (مانند گلوکاتایون احیا شده آسکوربیک اسید و  $\alpha$ -توکوفرول) می‌گذارد. فعالیت UA در دز ۲۰ mg/kg در مقایسه با silymarin که به عنوان یک داروی محافظ کبدی شناخته شده می‌باشد به نظر می‌رسد در پارامترهای خاصی، به علت فعالیت آنتی اکسیدانی آنها قوی‌تر باشد (۵۵). اورسولیک اسید با اثرافزایش بیان بر روی بیومارکرهای ضد پیری شامل SIRT1، SIRT6،  $\alpha$ -klotho و GC1- $\beta$  باعث حفاظت کبدی می‌شود (۲۲). Kunkel و همکارانش با مطالعه بر روی کبد چرب ناشی از رژیم غذایی پرچرب (HFD) مشاهده کردند که UA وزن کبد، AST و ALT را کاهش و بیان ژنهای serbpf-1، فاکتور رونویسی که سبب ترویج لیپوژنز و بیماری کبد چرب می‌شود را افزایش می‌دهد. بنابراین می‌توان UA را به عنوان دارویی برای درمان بیماریهای کبد چرب غیر الکلی نیز در نظر گرفت (۳۵).

**قلب:** آرترواسکلروزیس یکی از شایع‌ترین اختلالات متابولیکی چاقی و عوارض عمده دیابت است. در مطالعات انجام شده توسط Li و همکارانش بر روی

(۳۸). UA از طریق مهار مسیر سیگنالینگ NF- $\kappa$ B و JNK (c-jun-N terminal kinase) باعث جلوگیری از تشکیل استئوکلاست (سلولهای استخوان‌خوار) می‌شود (۲۹).

**فعالیت ضد سرطان:** UA اثرات ضد توموری وسیع‌الطیفی دارد. اقدامات ضد توموری UA از طریق موارد زیر می‌باشد. ۱- حفاظت از DNA سلول در برابر آسیب‌های مختلف. ۲- تکثیر سلولی ضد تومور توسط مهار سیگنال growth factor receptor / mitogen ( EGFR/MAPK activated protein kinase) یا فاکتورهای رونویسی FoxM1. ۳- ضد آنژیوژنز. ۴- مراقبت ایمنی تومورها ۵- مهار تهاجم و مهاجرت سلول تومور ۶- اثر UA بر روی سیگنال‌های کاسپازها، سیتوکروم c، NF- $\kappa$ B، COX-2، TRAIL (tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand) یا mTOR (mammalian target of rapamycin) که به ترتیب آپوپتوز سلول تومور را تحریک می‌کند. UA سمیت انتخابی از سلولهای سرطانی دارد و اساساً هیچ اثری بر روی سلولهای طبیعی ندارد (شکل ۵) (۷۳).



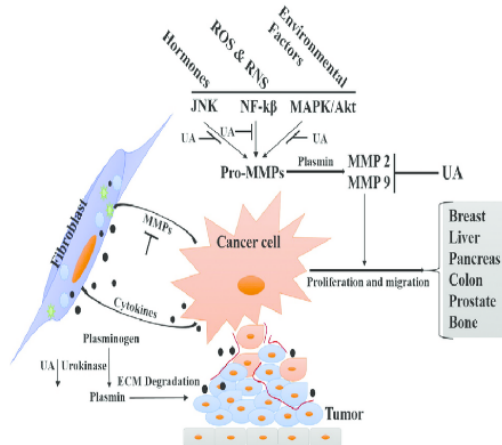
شکل ۵- فعالیت ضد توموری اورسولیک اسید (۷۳)

آپوپتوز فرآیند مرگ سلولی برنامه ریزی شده است. شناسایی عوامل جدیدی که باعث القای آپوپتوز در سلولهای تومور می‌شوند، اهمیت زیادی در درمان سرطان

قهوه‌ای که انرژی را مصرف و گرما را تولید، و از دمای بدن نگهداری می‌کند. kunkel و همکارانش نشان دادند UA چربی قهوه‌ای واقع در میان دو کتف و بیان ucp1 (uncoupling protein - 1) (یک نشانگر چربی قهوه‌ای) را افزایش می‌دهد (۳۵). UA از طریق کاهش وزن کیسه‌های چربی خلف صفاق و اپیدیدیم دو جانبه سبب کاهش وزن و چاقی می‌شود (۳۶). AU سبب لیپولیز چربی می‌شود که عملکرد لیپولیتیک آن از طریق مسیر PKA (protein kinase A) وابسته به cAMP می‌باشد. مطالعات اهداف پایین‌دست از مسیر PKA نشان داد که UA از طریق انتقال HSL (hormone-sensitive lipase) از سیتوزول به قطرات چربی و کاهش بیان perilipin A توسط مسیر PKA و تنظیم مثبت ATGL (adipose triglyceride lipase) (یک لیپاز محدود کننده سرعت در کاتابولیسم لیپولیتیک) در سلولهای چربی کشت اولیه، سبب تحریک لیپولیز می‌شود (۲۸ و ۶۲). بنابراین UA می‌تواند کاندیدای قوی در درمان چاقی باشد.

**استخوان:** استخوان دارای سلولهای استئوبلاست و استئوکلاستهای مجاور شده هستند. استئوکلاستها ماتریکس را جذب می‌کنند و استخوان جدید توسط استئوبلاستها جایگزین می‌شود که برای هموستاز استخوان ضروری هستند. اختلالات متابولیکی استخوان مانند پوکی استخوان بطور عمده ناشی از اختلال در تولد یا مرگ این سلولها می‌باشد (۴۷). Lee و همکارانش نشان دادند که UA باعث افزایش تمایز استئوبلاست و استخوان سازی در *in vitro* می‌شود به صورتی که UA در مراحل اولیه تمایز، سطوح آلکالین فسفاتاز (ALP) (نشانگر فاز اولیه استئوبلاست است) را ۲ برابر افزایش می‌دهد و همچنین باعث افزایش ذخایر کلسیم در مراحل پایانی تمایز استئوبلاست می‌شود (۳۹). UA سطوح رونویسی ژنهای مربوط به استخوانسازی نظیر OPN، OCN، ALP، و COL1 (Type I collagen) را حدود ۱۰ برابر نسبت به سلولهای کنترل افزایش می‌دهد

باشد توانایی مهار رشد سرطان را خواهد داشت. UA با مهار مسیرهای JNK، NF- $\kappa$ B و MAPK/Akt باعث مهار پروتئینهای MMPs و در نهایت مهار رشد سرطان در پستان، کبد، پانکراس، کولون، پروستات و استخوان می‌شود (شکل ۷) (۳۰).

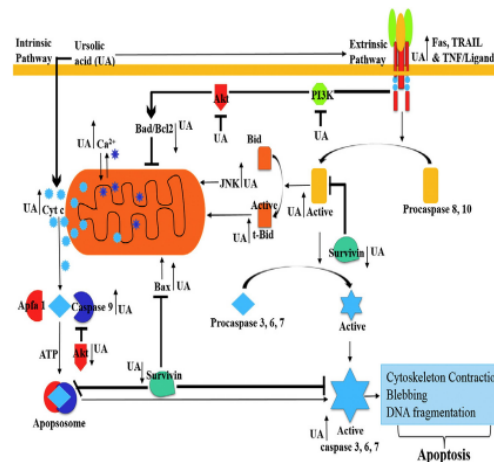


شکل ۷- نمایش شماتیک از اثرات ضد متاستاز توسط UA (۳۰)

مطالعات زیادی از اثر UA بر روی سرطان انجام شده که خلاصه‌ای از آنها در جدول (۱) ذکر شده است.

**فعالیت ضد التهاب:** UA ورم پاناشی از carrageenan (۱۴، ۱۶ و ۴۸) و dextran (۱۴) را در موشهای صحرایی مهار می‌کند. UA ورم گوش وابسته به روغن کرچک هندی (croton oil) را کاهش می‌دهد. به صورتی که اثر التهابی UA دو برابر قوی تر از indomethacin (داروی ضد التهابی غیر استروئیدی) است (۱۲)، که موجب شده UA برای درمان التهابی موضعی مورد توجه قرار گیرد. مطالعات داکینگ نشان داد که UA آنزیم COX-2 را توسط تعاملهای باند هیدروژن و هیدروفوب مهار می‌کند (۵۹). UA اثرات ضد التهابی، ضد آسم، ضد آرتрит را توسط کاهش ترشح IL-2(Th1) و افزایش نسبت IL10/IL(Th2/Th1)، افزایش می‌دهد (۳۴). در نتیجه UA هم به صورت موضعی و هم به صورت خوراکی در جهت درمان التهاب مؤثر می‌باشد.

دارد. UA بر روی هر دو مسیر درگیر در تحریک فرایند آپوپتوز اثر می‌گذارد. در مسیر درونی یا میتوکندریایی UA پروتئینهای PI3K/AKT که باعث تنظیم بیان Bcl2 (B- cell Lymphoma2) (با القای تکثیر سلولهای سرطانی) می‌شود را فعال می‌کند. همچنین UA با تغییر تعادل Bax/Bcl2 با یک افزایش همزمان در بیان Bcl2 (Bcl2 associated protein x) و کاهش بیان Bcl2 باعث تغییر پتانسیل غشای میتوکندری و رهاسازی سیتوکروم c می‌شود که متعاقباً کاسپاز ۳ و ۹ را فعال می‌کنند. در مسیر بیرونی (یا مسیر رسپتورهای مرگ) UA سبب لیگاند پوشی رسپتورهای خانواده TNF (Tumour necrosis factor) شده که در نهایت منجر به فعال سازی کاسپازها و القای آپوپتوز می‌شود (شکل ۶) (۳۰).



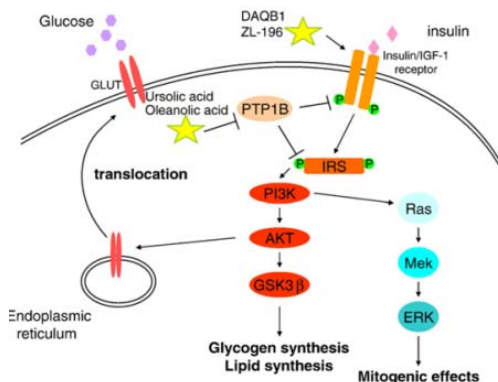
شکل ۶- نمایش شماتیک از القای آپوپتوز توسط UA (۳۰)

متاستاز، گسترش و مهاجرت سلولهای سرطانی به مناطق دور از تومور اولیه، عامل اصلی مرگ و میر مرتبط با سرطان است. ماتریکس متالوپروتئینازها (MMPs) (Matrix metallo-proteases) خانواده‌هایی از آنزیمهای پروتئولیتیک هستند که در هضم بسیاری از ترکیبات ماتریکس خارج سلولی و بافت غشای پایه ایفای نقش می‌کند. ماتریکس خارج سلولی منجر به تهاجم و متاستاز سلولهای توموری می‌شود. بنابراین هر عاملی که نقش ممانعت‌کنندگی در فعالیت و بیان متالوپروتئینازها داشته

جدول ۱- اثر اورسولیک اسید بر روی انواع سرطانها

نوع سرطان	رده سلولی	فعالیت ضد سرطانی	رفرنس
کبد	HePG2	-افزایش کلیواژ PARP و کاسپاز ۳ و افزایش فسفوریلاسیون AMPK، کوآنزیم A کربوکسیلاز، GSK3β -کاهش فسفوریلاسیون Akt و mTOR. کاهش بیان AEG1	(۶۱)
معده	SNU-484	-کاهش بیان Bcl-2 و (MMP)-2 -فعال شدن پروتئولیتیک کاسپاز ۳ و پروتئین کینازهای فعال کننده میتوزن P38	(۳۱)
پانکراس	MIA paca-2 PANC-1 Capan-1	-غیر فعال کردن مسیر PI3K/Akt/NF-κB -فعالسازی مسیر JNL و متعاقباً کاسپاز	(۴۰)
ریه	A549	-مهار فعالیت کاتالیتیکی VRK1 از طریق اتصال مستقیم به دومین کاتالیتیکی VRK1 غیر فعال کردن 53BP1	(۳۲)
پستان	MCF-7	-تغییرات مورفولوژی MCF-7 -آزادسازی سیتوکروم C	(۷۱)
استخوان	U2-OS HOS SaoS-2	-کاهش سلولهای استئوسارکوم -مهار مسیر سیگنالینگ JNK	(۱۵)
پروستات	PC-3 LNCaP DU145	-سرکوب بیان پروتئینهای Bcl-2، Mcl-1 -سرکوب بیان β-catenin و α/β Wnt5	(۵۲)

برابر پاتوژنهای باکتریایی *staphylococcus aureus*، *staphylococcus epidermidis* و *Listeria monocytogenes* شد ولی هیچ اثر افزایشی برای *pseudomonasaeruginosa* مشاهده نشد (۳۷). UA بر روی میکروارگانیسمهایی نظیر *streptococcus mutans*، *streptococcus sanguinis*، *streptococcus mitis*، *streptococcus sobrinus*، *streptococcus salivarius*، *Enterococcus faecalis*، *actinomyces viscosus* که به طور بالقوه‌ای مسئول تشکیل پوسیدگی دندان در انسان هستند اثرات قوی ضد باکتریایی دارد (۱۷ و ۷۴).



شکل ۸- فعال کردن مسیر سیگنالینگ انسولین توسط UA، OA و مشتقات آنها (۴۵)

**فعالیت ضد دیابت:** در مسیر سیگنالینگ انسولین، اتصال انسولین یک عامل برای تغییر کونفورماسیون IR (insulin receptor) و فعال شدن تیروزین کینازها می‌باشد. فسفوریلاسیون IR مولکولهای پایین دست را فعال می‌کند. UA و ایزومر آن OA و مشتقات آنها PTP1B (Protein-Tyrosinephosphatase 1B) را از طریق فسفریله کردن جایگاههای تیروزین غیر فعال می‌کند. در صورت غیر فعال شدن توسط PTP1B، IRS و PI3K متعاقب آن AKT و مسیر GSK 3β (glycogensynthase β) را فعال می‌کند که سبب تنظیم گلیکوژن، سنتز لیپید و تحریک جذب گلوکز می‌شود. همچنین تکثیر سلول را از طریق مسیر Ras/MEK/ERK تنظیم می‌کند (شکل ۸) (۴۵). تعدادی از مطالعات انجام شده از اثر UA بر روی موشهای مبتلا به دیابت در جدول ۲ ذکر شده است.

**فعالیت ضد باکتریایی:** UA اثرات قابل توجهی در استفاده همزمان با ampicillin و tetracycline در برابر *staphylococcus aureus* و *cereus* نشان می‌دهد (۶۵). همچنین UA توسط استفاده همزمان با آنتی بیوتیکهای β-لاکتام مانند ampicillin و oxacillin سبب افزایش حساسیت آنها در



جدول ۲ - اثرات اورسولیک اسید بر روی موشهای مبتلا به دیابت

دوره زمانی / مدت زمان درمان	گروه مورد مطالعه	اثرات	رفرنس
۰/۰۱، ۰/۰۵ و ۰/۱ در رژیم غذایی در روز به مدت ۴ هفته	موشهای مبتلا شده به دیابت توسط استرپتوزوتوسین/نیکوتینامید	کاهش قند خون ناشتا، گلوکز ۶ فسفاتاز کبدی؛ افزایش فعالیت گلوکوکیناز، سطح mRNA GLUT2، محتوای گلیکوژن؛ اصلاح مسیر polyol کلیوی توسط کاهش فعالیت AR و افزایش SDH	(۳۸)
۰/۰۱ W/W همراه با رژیم غذایی در روز به مدت ۱۲ هفته	موشهای مبتلا شده به دیابت توسط استرپتوزوتوسین	کاهش نفروپاتی دیابتی؛ هیپرتروفی گلومرولی؛ کاهش ۷۵٪ تجمع کلاژن نوع IV گلومرولی؛ سرکوب مسیرهای ERK1/2 JNK، STAT-3	(۷۵)
۵۰۰ mg/kg در روز به مدت ۸ هفته	موشهای تغذیه شده باغذای پر چرب	کاهش عدم تحمل گلوکز ناشی شده توسط غذای پرچرب؛ حفظ ساختار جزایر لانگرهانس؛ افزایش سطوح انسولین؛ کاهش غلظت تری آسید گلیسرول کبد.	(۲۷)
۰/۵۰ g/kg همراه با رژیم غذایی در روز به مدت ۴ هفته	موشهای مبتلا شده به دیابت توسط استرپتوزوتوسین	کاهش گلوکز خون؛ فاقد اثر روی لپتین پلاسما و سطوح آدیپونکتین؛ مهار سوربیتول دهیدروژناز و آلدوز ردوکتاز در کبد؛ افزایش محتوای گلیکوژن کبدی؛ افزایش $\beta$ -اکسیداسیون اسیدهای چرب و فعالیت کاربنیل پالمیتویل ترانسفراز	(۲۶)

ضد HSV قوی در برابر هر دو HSV-1 و HSV-2 دارد. با توجه به فعالیت ضد HSV خوب از UA می توان به عنوان یک دارو برای درمان بیماریهای ناشی از HSV استفاده کرد (۴).

#### بحث و نتیجه گیری

در چند دهه اخیر استفاده از داروهای گیاهی بیشتر از داروهای سنتزی مورد توجه قرار گرفته است. اورسولیک اسید یک تری ترپنوئید با منشأ گیاهی می باشد که دارای طیف گسترده ای از فعالیت فارماکولوژی است. پاراسلسوس در قرن ۱۶ اشاره کرد "همه مواد سمی، هیچ کدام به هیچ وجه سمی نیستند" یعنی دُز مناسب می تواند بین دارو و سم تمایز ایجاد کند (۴۴) به عنوان مثال دز مؤثر داروی گیاهی آیمود بر کاهش میزان نیتریک اکساید در سلولهای میکروگلیای ملتهب در محدوده رقتی ۱/۸۰۰ تا ۱/۲۰۰۰ می باشد و در رقتهای پایین تر اثر توکسیک بر روی سلولهای میکروگلیا دارد (۱). عصاره ماگ *Lucilia sericata* در غلظت ۱۲/۵ میکروگرم بر میلی لیتر باعث ترمیم زخمی پوستی موش می شود و در غلظتهای بالاتر سمیت ایجاد می کند که مرز ظرفیتی بین غلظت

**فعالیت ضد قارچی:** قارچ پوستی از علل مرگ و میر به خصوص در بیماران دچار نقص ایمنی می باشد که اثر ضد قارچی UA بر روی درماتوفیتیهایی شامل *candida krusei*, *candida albicans*, *candida tropicalis*، *parapsilosis* مشاهده شد (۲۵ و ۵۷).

**فعالیت ضد ویروسی:** سندرم نقص ایمنی اکتسابی یا AIDS (Acquired immunodeficiency syndrome)، یک سندرم بالینی است که در نتیجه از عفونت با HIV (Human immunodeficiency virus) و سرکوب سیستم ایمنی همراه است. UA فعالیت مهارکنندگی قوی در برابر پروتئازهای HIV نشان می دهد (۵۸) هپاتیت C و هپاتیت B ناشی از ویروس هپاتیت C (HCV) و ویروس هپاتیت B (HBV) می باشد. UA فعالیت ضد ویروسی در برابر تکثیر HCV (۳۳) و HBV نشان می دهد. محصولات طبیعی UA به عنوان ضد HBV و HCV به صورت تک درمانی و یا در ترکیب با سایر عوامل ضد HBV و HCV مورد استفاده قرار گیرد (۶۸). ویروس هرپس سیمپلکس یا HSV (Herpes simplex viruses) شامل HSV-1 و HSV-2) یک پاتوژن مشترک انسانی است که باعث تبخال دستگاه تناسلی، کراتیت و آنسفالیت می شود. UA فعالیت

قدرت عضلانی مورد استفاده قرار می‌گیرد. UA اثر حفاظتی قابل توجهی بر روی اندام‌های داخلی مانند: مغز، ماهیچه اسکلتی، کبد، قلب و... در برابر آسیب‌های مختلف دارد. UA با اثر ضد پیری خود از طریق افزایش بیو مارکرهای ضد پیری بر روی مغز و... کاندیدای خوبی در درمان پیری و بیماری‌های مرتبط با پیری می‌باشد (۹) که مستلزم مطالعات بیشتری در این زمینه است. UA با اثرات ضد قند خون بالا و هیپر گلیسمی می‌تواند در درمان بیماری‌های قلبی - عروقی و دیابت بیشتر مورد توجه قرار گیرد. از آنجایی که UA توانایی تعدیل چندین مسیر سیگنالینگ مولکولی مرتبط با سرطان دارد اما مستلزم مطالعات بیشتری در این زمینه می‌باشد. همچنین با اثرات ضد التهاب، ضد باکتری، ضد قارچ و ضد ویروس می‌تواند در صنایع دارویی، بهداشتی و آرایشی مورد استفاده قرار گیرد.

دارویی و سمی وجود دارد (۲)، بنابراین انتخاب دُز مناسب از این تری‌ترپنوئید و سایر تری‌ترپنوئیدهای مشابه حیاتی است، اگر چه سمیت کلی UA (هر دو حاد و مزمن) کم است (۴۴). در بسیاری از گزارشات نشان می‌دهد اثر UA وابسته به دُز می‌باشد پس نقش نانوبیوتکنولوژی برای افزایش فراهمی زیستی و به حداقل رساندن دُزهای فعال جهت درمان می‌تواند تأثیر فراوانی داشته باشد که مستلزم مطالعات بیشتری در این زمینه می‌باشد. UA می‌تواند هم به صورت خالص و هم در ترکیب با عناصر دیگر با اثر هم افزایی به دو صورت خوراکی و موضعی مورد استفاده قرار گیرد. به عنوان مثال UA به عنوان یک داروی خوراکی برای درمان بیماری‌های کبدی انسانی در کشور چین (هپاتیت شدید و مزمن و همچنین دیگر اختلالات کبدی) استفاده می‌شود، به صورتی که درمان بیماران با UA به مدت ۳ ماه دارای اثرات مفیدتری از کنترل‌های شبه دارو می‌باشد (۴۳). امروزه از کپسول‌های UA جهت افزایش

## منابع

- ۱- امیر اصلانی، ب.، صابونی، ف.، و همکاران، ۱۳۹۲. اثر داروی گیاهی آمود بر تولید نیتریک اکساید در سلول‌های میکروگلیای ملتهب. *مجله پژوهش‌های سلولی و مولکولی (مجله زیست‌شناسی ایران)*. جلد ۲۶، صفحات ۲۵۰-۲۴۲.
- ۲- سنجری، ط.، مومنی مقدم، و همکاران، ۱۳۹۶. ترمیم زخم پوستی موش با استفاده از عصاره ماگوت *Lucilia sericata*. *مجله پژوهش‌های سلولی و مولکولی ایران (مجله زیست‌شناسی ایران)*. جلد ۳۰.
- 3- Babalola, I. T. and F. O. Shode . 2013. Ubiquitous ursolic acid: a potential pentacyclic triterpene natural product. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry* 2(2)
- 4- Bag, P., et al. 2012. Anti-herpes virus activities of bioactive fraction and isolated pure constituent of *Mallotus peltatus*: an ethnomedicine from Andaman Islands. *Virology journal*, 9(1): 98.
- 5- Bahrami, S. A. and N. Bakhtiari 2016. Ursolic acid regulates aging process through enhancing of metabolic sensor proteins level. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 82: 8-14.
- 6- Bakhtiari, N. 2016. Ursolic Acid Induces Neomyogenesis through Hyperplasia and Increases of Satellite Cells Number in Mice Skeletal Muscle. *Journal of Stem Cell and Regenerative Biology*,
- 7- Bakhtiari, N., et al. 2016 Short-term ursolic acid promotes skeletal muscle rejuvenation through enhancing of SIRT1 expression and satellite cells proliferation. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 78: 185-196.
- 8- Bakhtiari, N., et al. 2015. Ursolic acid ameliorates aging-metabolic phenotype through promoting of skeletal muscle rejuvenation. *Medical hypotheses*, 85(1): 1-6.
- 9- Bakhtiari, N., et al. 2017. Ursolic acid: a versatile triterpenoid compound in regulating the aging. *Physiology and Pharmacology*, 21(1): 15-24.
- 10- Bakhtiari, N., et al. 2015. Ursolic acid induces myoglobin expression and skeletal muscle remodeling in mice. *Physiology and Pharmacology* 18(4): 373-382.
- 11- Bang, H. S., et al. 2014. Ursolic acid-induced elevation of serum irisin augments muscle strength during resistance training in men. *The*

- Korean Journal of Physiology & Pharmacology*, 18(5): 441-446.
- 12- Baricevic, D., et al. 2001. Topical anti-inflammatory activity of *Salvia officinalis* L. leaves: the relevance of ursolic acid. *Journal of ethnopharmacology*, 75(2): 125-132.
  - 13- Bouvier, F., et al. 2005. Biogenesis, molecular regulation and function of plant isoprenoids. *Progress in lipid research*, 44(6): 357-429.
  - 14- Chattopadhyay, D., et al. 2002. Antimicrobial and anti-inflammatory activity of folklore: *Mallotus peltatus* leaf extract. *Journal of ethnopharmacology*, 82(2): 229-237.
  - 15- Chen, J., et al. 2014. A new synthetic ursolic acid derivative IUA with anti-tumor efficacy against osteosarcoma cells via inhibition of JNK signaling pathway. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 34(3): 724-733.
  - 16- Costa, V., et al. 2003. Anti-inflammatory and analgesic activity of *Bouchea fluminensis*. *Fitoterapia*, 74(4): 364-371.
  - 17- Cunha, L. C. S., et al. 2007. Antibacterial activity of triterpene acids and semi-synthetic derivatives against oral pathogens. *Zeitschrift für Naturforschung C*, 62(9-10): 668-672.
  - 18- Dewick, P. M. 2002. Medicinal natural products: a biosynthetic approach, *John Wiley & Sons*.
  - 19- Fan, J.-P., et al. 2011. Solubilities of ursolic acid and oleanolic acid in four solvents from (283.2 to 329.7) K. *Journal of Chemical & Engineering Data*, 56(5): 2723-2725.
  - 20- Fan, J.-P., et al. 2012. Solubilities of oleanolic acid and ursolic acid in (ethanol+ water) mixed solvents from T=(292.2 to 328.2) K. *The Journal of Chemical Thermodynamics*, 47: 372-375.
  - 21- Gao, B., et al. 2008. Liver: an organ with predominant innate immunity. *Hepatology*, 47(2): 729-736.
  - 22- Gharibi, S., N. Bakhtiari. 2017. Ursolic Acid Mediates Hepatic Protection through Enhancing of anti-aging Biomarkers. *Current aging science*.
  - 23- Gnoatto, S. C., et al. 2008. Evaluation of ursolic acid isolated from *Ilex paraguariensis* and derivatives on aromatase inhibition. *European journal of medicinal chemistry*, 43(9): 1865-1877.
  - 24- Hanson, J. R. 2003. Natural products: the secondary metabolites, *Royal Society of Chemistry*.
  - 25- Innocente, A., et al. 2014. Synthesis of isosteric triterpenoid derivatives and antifungal activity. *Chemical biology & drug design*, 83(3): 344-349.
  - 26- Jang, S.-M., et al. 2010. Inhibitory effects of ursolic acid on hepatic polyol pathway and glucose production in streptozotocin-induced diabetic mice. *Metabolism*, 59(4): 512-519.
  - 27- Jayaprakasam, B., et al. 2006. Amelioration of obesity and glucose intolerance in high-fat-fed C57BL/6 mice by anthocyanins and ursolic acid in Cornelian cherry (*Cornus mas*). *Journal of agricultural and food chemistry*, 54(1): 243-248.
  - 28- Jia, Y., et al. 2015. Ursolic acid improves lipid and glucose metabolism in high-fat-fed C57BL/6J mice by activating peroxisome proliferator-activated receptor alpha and hepatic autophagy. *Molecular nutrition & food research*, 59(2): 344-354.
  - 29- Jiang, C., et al. 2015. Inhibitory effects of ursolic acid on osteoclastogenesis and titanium particle-induced osteolysis are mediated primarily via suppression of NF-κB signaling. *Biochimie*, 111: 107-118.
  - 30- Kashyap, D., et al. 2016. Ursolic acid (UA): a metabolite with promising therapeutic potential. *Life sciences*, 146: 201-213.
  - 31- Kim, E. S. and A. Moon 2015. Ursolic acid inhibits the invasive phenotype of SNU-484 human gastric cancer cells. *Oncology letters*, 9(2): 897-902.
  - 32- Kim, S.-H., et al. 2015. Ursolic acid exerts anti-cancer activity by suppressing vaccinia-related kinase 1-mediated damage repair in lung cancer cells. *Scientific reports*, 5: 14570.
  - 33- Kong, L., et al. 2013. Oleanolic acid and ursolic acid: novel hepatitis C virus antivirals that inhibit NS5B activity. *Antiviral research* 98(1): 44-53.
  - 34- Ku, C.-M. and J.-Y. Lin 2013. Anti-inflammatory effects of 27 selected terpenoid compounds tested through modulating Th1/Th2 cytokine secretion profiles using murine primary splenocytes. *Food Chemistry*, 141(2): 1104-1113.
  - 35- Kunkel, S. D., et al. 2012. Ursolic acid increases skeletal muscle and brown fat and decreases diet-induced obesity, glucose intolerance and fatty liver disease. *PLoS one*, 7(6): e39332.
  - 36- Kunkel, S. D., et al. 2011. mRNA expression signatures of human skeletal muscle atrophy

- identify a natural compound that increases muscle mass. *Cell metabolism*, 13(6): 627-638.
- 37- Kurek, A., et al. 2012. Modulation of antibiotic resistance in bacterial pathogens by oleanolic acid and ursolic acid. *Phytomedicine*, 19(6): 515-5
- 38- Lee, J., et al. 2014. Effects of ursolic acid on glucose metabolism, the polyol pathway and dyslipidemia in non-obese type 2 diabetic mice.
- 39- Lee, S.-U., et al. 2008. Anabolic activity of ursolic acid in bone: Stimulating osteoblast differentiation in vitro and inducing new bone formation in vivo. *Pharmacological research*, 58(5): 290-296.
- 40- Li, J., et al. 2012. Ursolic acid inhibits growth and induces apoptosis in gemcitabine-resistant human pancreatic cancer via the JNK and PI3K/Akt/NF- $\kappa$ B pathways. *Oncology reports*, 28(2): 501-510.
- 41- Lin, Y.-T., et al. 2016. Ursolic acid plays a protective role in obesity-induced cardiovascular diseases. *Canadian journal of physiology and pharmacology* 94(6): 627-633.
- 42- Ling, C., et al. 2013. Ursolic acid provides kidney protection in diabetic rats. *Current Therapeutic Research* 75: 59-63.
- 43- Liu, J. 1995. Pharmacology of oleanolic acid and ursolic acid. *Journal of ethnopharmacology* 49(2): 57-68.
- 44- Liu, J. 2005. Oleanolic acid and ursolic acid: research perspectives. *Journal of ethnopharmacology*, 100(1): 92-94.
- 45- Liu, Q., et al. 2010. Small molecules from natural sources, targeting signaling pathways in diabetes. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Gene Regulatory Mechanisms* 1799(10): 854-865.
- 46- Lu, J., et al. 2007. Ursolic acid ameliorates cognition deficits and attenuates oxidative damage in the brain of senescent mice induced by D-galactose. *Biochemical pharmacology* 74(7): 1078-1090.
- 47- Manolagas, S. C. 2000. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocrine reviews*, 21(2): 115-137.
- 48- Miceli, N., et al. 2005. Anti-inflammatory activity of extract and fractions from *Nepeta sibthorpii* Bentham. *Journal of ethnopharmacology*, 97(2): 261-266.
- 49- Moreau, R. A., et al. 2002. Phytosterols, phytostanols, and their conjugates in foods: structural diversity, quantitative analysis, and health-promoting uses. *Progress in lipid research*, 41(6): 457-500.
- 50- Nair, K. S. 2005. Aging muscle. *The American journal of clinical nutrition*, 81(5): 953-963.
- 51- Pai, P. G., et al. 2012. Nephroprotective effect of ursolic acid in a murine model of gentamicin-induced renal damage. *ISRN pharmacology*, 2012.
- 52- Park, J.-H., et al. 2013. Inhibition of Wnt/ $\beta$ -catenin signaling mediates ursolic acid-induced apoptosis in PC-3 prostate cancer cells. *Pharmacological Reports*, 65(5): 1366-1374.
- 53- Radhiga, T., et al. 2012. Effect of ursolic acid on cardiac marker enzymes, lipid profile and macroscopic enzyme mapping assay in isoproterenol-induced myocardial ischemic rats. *Food and Chemical Toxicology*, 50(11): 3971-3977.
- 54- Raghavendra, M. and M. Vidya 2013. Functions of kidney & artificial kidneys. *International Journal of Innovative Research*, 1(11): 1-5.
- 55- Saravanan, R., et al. 2006. Protective effect of ursolic acid on ethanol-mediated experimental liver damage in rats. *Life sciences*, 78(7): 713-718.
- 56- Schneider, P., et al. 2009. Rapid solubility determination of the triterpenes oleanolic acid and ursolic acid by UV-spectroscopy in different solvents. *Phytochemistry Letters*, 2(2): 85-87.
- 57- Shai, L., et al. 2008. Four pentacyclic triterpenoids with antifungal and antibacterial activity from *Curtisia dentata* (Burm. f) CA Sm. leaves. *Journal of ethnopharmacology*, 119(2): 238-244.
- 58- Singh, I. P., et al. 2005. Anti-HIV natural products. *Current Science*: 269-290.
- 59- Solapur, M. 2011. Presuming the probable anti-inflammatory mechanism of ursolic acid: a plant derived pentacyclic triterpenoid, using molecular docking. *J. Comput. Method. Mol. Design*, 1(2): 9-13.
- 60- Somova, L., et al. 2003. Cardiovascular, antihyperlipidemic and antioxidant effects of oleanolic and ursolic acids in experimental hypertension. *Phytomedicine*, 10(2-3): 115-121.
- 61- Son, H. S., et al. 2013. Activation of AMP-activated Protein Kinase and Phosphorylation of Glycogen Synthase Kinase3  $\beta$  Mediate Ursolic Acid Induced Apoptosis in

- HepG2 Liver Cancer Cells. *Phytotherapy Research*, 27(11): 1714-1722.
- 62- Sundaresan, A., et al. 2016. Ursolic acid and rosiglitazone combination improves insulin sensitivity by increasing the skeletal muscle insulin-stimulated IRS-1 tyrosine phosphorylation in high-fat diet-fed C57BL/6J mice. *Journal of physiology and biochemistry* 72(2): 345-352.
- 63- Thimmappa, R., et al. 2014. Triterpene biosynthesis in plants. *Annual review of plant biology*, 65: 225-257.
- 64- Ullevig, S. L., et al. 2011. Ursolic acid protects diabetic mice against monocyte dysfunction and accelerated atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 219(2): 409-416.
- 65- Wang, C.-M., et al. 2016. Antibacterial and synergistic activity of pentacyclic triterpenoids isolated from *Alstonia scholaris*. *Molecules*, 21(2): 139.
- 66- Wang, Z.-h., et al. 2010. Anti-glycative effects of oleanolic acid and ursolic acid in kidney of diabetic mice. *European journal of pharmacology*, 628(1): 255-260.
- 67- Wilkinson, K., et al. 2011. A high content drug screen identifies ursolic acid as an inhibitor of amyloid  $\beta$  protein interactions with its receptor CD36. *Journal of Biological Chemistry*, 286(40): 34914-34922.
- 68- Wu, Y.-H. 2016. Naturally derived anti-hepatitis B virus agents and their mechanism of action. *World journal of gastroenterology*, 22(1): 188.
- 69- Xia, E.-Q., et al. 2011. Microwave-assisted extraction of oleanolic acid and ursolic acid from *Ligustrum lucidum* Ait. *International journal of molecular sciences*, 12(8): 5319-5329.
- 70- Xia, Y., et al. 2011. Quantitation of ursolic acid in human plasma by ultra performance liquid chromatography tandem mass spectrometry and its pharmacokinetic study. *Journal of Chromatography B*, 879(2): 219-224.
- 71- You, L., et al. 2013. Anti-breast cancer agents from Chinese herbal medicines. *Mini reviews in medicinal chemistry*, 13(1): 101-105.
- 72- Zacchigna, M., et al. 2014. PEG-Ursolic Acid Conjugate: Synthesis and In Vitro Release Studies. *Scientia pharmaceutica*, 82(2): 411-422.
- 73- Zang, L., et al. 2014. Research progress of ursolic acid's anti-tumor actions. *Chin J Integr Med*, 20(1): 72-79.
- 74- Zhou, L., et al. 2013. The in vitro study of ursolic acid and oleanolic acid inhibiting cariogenic microorganisms as well as biofilm. *Oral diseases* 19(5): 494-500.
- 75- Zhou, Y., et al. 2010. Ursolic acid inhibits early lesions of diabetic nephropathy. *International journal of molecular medicine* 26(4): 565-57.

## Ursolic Acid: 5 cyclic triterpenoid in apple peel with a wide range of therapeutic effects

Ahmadzadeh S.<sup>1</sup> and Bakhtiari N.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Dept. of Biochemistry, Faculty of Basic Sciences, Sanandaj Branch, Islamic Azad University, Sanandaj, I.R. of Iran.

<sup>2</sup> Dept. of Biochemistry, Faculty of Biological Sciences, North-Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, I.R. of Iran.

### Abstract

Ursolic Acid ( as known, ursol, prunol, malol, 3 $\beta$ -hydroxyl-urs-12-en-28-oic acid) is a natural lipophilic, triterpenoid which exist in wide range of plant and fruits. In recent decades, it was appreciated due to biological potential and therapeutic effects of this compound. In this review article, it is tried to explain the source of food which exist Ursolic Acid, biosynthesis, extraction and purification, absorption level, distribution, and also protective effects on the body organs such as brain, skeletal muscle, liver and pharmacological effects such as anti-cancer effect, anti-inflammatory, anti-diabetics and anti-microbials in opposed of variety of bacteria, fungi and virus as like as HIV, HBV. In addition, this review study showed that Ursolic Acid may a potential candidate in prevention of dysfunction and diseases such as Alzheimer, atherosclerosis, muscle atrophy, pulmonary inflammation, overweight, the type of cancers (liver, stomach, intestine, pancreas, skin and so on), diabetes type 2, HIV and also aging and age-related diseases. Finally, this article hoped to present beneficial effects of Ursolic Acid in utilizing of food, drug, medicine, cosmetics.

**Key words:** Ursolic Acid, 5 cyclic triterpenoid, anti-cancer, anti-diabetic, anti-inflammatory.