

Review Article

The crosstalk between exercise and ncRNAs in NAFLD: bioinformatic evidence and regulatory network analysisZahra Asheghi , Sayed Mohammad Marandi * 

Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, University of Isfahan, Isfahan, Iran

Abstract

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is linked to metabolic dysfunction, high-fat diets, and physical inactivity, culminating in chronic inflammation, hepatic fibrosis, and increased risk of cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Given the limitations of pharmacotherapy, exercise represents a safe, accessible intervention that can attenuate lipogenesis, suppress inflammation, and enhance mitochondrial function. This review-plus-bioinformatic study interrogated the crosstalk between exercise and non-coding RNAs (ncRNAs)—microRNAs (miRNAs), long non-coding RNAs (lncRNAs), and circular RNAs (circRNAs)—in NAFLD, with the goals of identifying exercise-modulated ncRNAs and reconstructing competitive endogenous RNA (ceRNA) networks governing lipid metabolism, inflammation, and bioenergetics. We first retrieved murine high-fat diet (HFD) liver datasets with and without exercise from GEO (GSE239729, GSE226132), then conducted a systematic literature search of PubMed, Scopus, Web of Science, and Google Scholar (2019–2025) using standard keywords. RNA-Seq preprocessing and normalization were performed in R (v4.5.0) with DESeq2; ncRNAs were prioritized using $|\log_2FC| \geq 2$ and $FDR < 0.05$. Annotations were drawn from Ensembl, NONCODE, LNCipedia, circBase, and circAtlas; miRNA targets from TargetScan and miRWalk; circRNA–miRNA interactions from starBase. ceRNA networks were reconstructed in Cytoscape (v3.10.1), and functional enrichment (GO/KEGG) was conducted with clusterProfiler and DAVID. Integrated evidence from the literature and reanalysis showed that exercise consistently downregulates miR-34a and the lncRNAs MALAT1/HOTAIR, while upregulating miR-122 and circScd1 and decreasing circRNA_002581. The resulting ceRNA programs converge on AMPK, SIRT1/PGC-1 α , and PPAR α axes, aligning with reduced lipogenesis ($\downarrow$ SREBP1/FASN), enhanced fatty-acid oxidation ($\uparrow$ CPT1/FAO), dampened inflammation ($\downarrow$ NF- κ B/TNF- α), and modulation of TGF- β signaling. Concordant patterns across both datasets support a robust, exercise-driven ncRNA response; sensitivity analyses with more permissive thresholds preserved the key signals. In sum, exercise reprograms NAFLD liver through coordinated ncRNA regulation that reshapes gene networks controlling metabolism, inflammation, and mitochondrial function. By integrating systematic evidence with RNA-Seq reanalysis and ceRNA modeling, we outline a practical framework for (i) ncRNA-based biomarkers of exercise response, and (ii) RNA-directed “exercise-mimetic” interventions targeting AMPK/SIRT1/PPAR α to optimize therapy and improve metabolic/inflammatory outcomes in NAFLD.

* Corresponding Author's E-mail: s.m.marandi@spr.ui.ac.ir

<https://doi.org/10.48308/joeppa.2025.240694.1378>

Received: 17/07/2025

Revised: 13/08/2025

Accepted: 16/08/2025

Copyright: © 2026 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/>.

Keywords: Exercise, Non-coding RNAs (ncRNAs), Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), , Transcriptomic analysis, Gene regulatory networks

How to cite this article: Asheghi, Z. Marandi, M. The crosstalk between exercise and ncRNAs in NAFLD: bioinformatic evidence and regulatory network analysis. J Sport Exerc Physiol. 2026;19(1):165-191.

تعامل میان فعالیت ورزشی و RNA های غیرکدکننده در NAFLD: یافته‌های بیوانفورماتیکی و تحلیل شبکه‌های تنظیمی

زهرآ عاشقی^۱، سید محمد مرندی^{۲*}

گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران

چکیده

زمینه و هدف: بیماری کبد چرب غیرالکلی (NAFLD) وابسته به اختلالات سوخت‌وسازی، رژیم‌های غذایی پرچرب و سبک زندگی کم‌تحرک است و به التهاب مزمن، فیبروز کبدی و افزایش خطر ابتلا به سیروز و سرطان کبد منجر می‌شود. با توجه به محدودیت‌های درمانی دارویی، فعالیت ورزشی به‌عنوان رویکردی ایمن و در دسترس، نقش کلیدی و برجسته‌ای در بهبود لیپوژنز، کاهش التهاب و بهبود عملکرد میتوکندری ایفا می‌کند. هدف این پژوهش مروری-بیوانفورماتیکی، بررسی تعاملات و برهمکنش بین فعالیت ورزشی و RNA های غیرکدکننده (miRNA، circRNA، lncRNA) در زمینه کبد چرب غیرالکلی، شناسایی ncRNA های تعدیل‌شده توسط فعالیت ورزشی و بازسازی شبکه‌های تنظیمی رقابتی (ceRNA) وابسته به سوخت‌وساز لیپید، التهاب و بیوژنز میتوکندری است. برای دستیابی به این هدف، داده‌های برگرفته از روش‌های حیوانی (رژیم پرچرب با/بدون مداخله ورزشی) از GEO (GSE239729 و GSE226132) بازیابی شد، سپس جست‌وجوی نظام‌مند در پایگاه‌های داده PubMed، Scopus، Web of Science و Google Scholar از سال ۲۰۱۹ تا ۲۰۲۵ با استفاده از کلیدواژه‌های استاندارد انجام شد. پیش‌پردازش و هنجارسازی داده‌ها در محیط R (نسخه ۴.۵.۰) با بسته DESeq2 صورت گرفت و تمرکز بر ncRNA ها با آستانه‌های $|\log_2FC| \geq 2$ و $FDR < 0.05$ بود. انوتیشن از منابع Ensembl، NONCODE، LNCipedia، circBase و circAtlas اخذ شد؛ پیش‌بینی اهداف miRNA از TargetScan و miRWalk، تعاملات circRNA-miRNA از starBase استخراج شده و شبکه‌های ceRNA در Cytoscape (نسخه ۳.۱۰.۱) بازسازی شد. غنی‌سازی عملکردی (GO/KEGG) نیز با ابزارهای clusterProfiler و DAVID انجام پذیرفت. یافته‌های ادغام‌شده از مرور ادبیات و بازتحلیل داده‌ها نشان داد که فعالیت ورزشی به‌طور پیوسته بیان miR-34a را کاهش و miR-122 را افزایش می‌دهد؛ در lncRNA ها، بیان MALAT1 و HOTAIR کاهش می‌یابد و در circRNA ها، circRNA_002581 کاهش و circScd1 افزایش می‌یابد. شبکه‌های ceRNA بیشتر محورهای AMPK، SIRT1/PGC-1 α و PPAR α را هدف قرار می‌دهند و با کاهش لیپوژنز (SREBP1/FASN $\downarrow$)، تقویت اکسایش اسیدهای چرب (CPT1/FAO $\uparrow$)، مهار التهاب (NF-KB/TNF- α $\downarrow$) و تعدیل پیام‌رسانی TGF- β همخوانی دارند. همسانی الگوها بین دو مجموعه داده، پایداری پاسخ ncRNA- محور به فعالیت ورزشی را تأیید و تحلیل حساسیت با آستانه‌های ملایم‌تر نیز یافته‌های کلیدی و برجسته‌ای را حفظ کرد. به‌طور خلاصه، فعالیت ورزشی از طریق بازتنظیم هماهنگ ncRNA ها، معماری شبکه‌های ژنی وابسته به سوخت‌وساز، التهاب و عملکرد میتوکندری را در کبد چرب غیرالکلی بازآرایی می‌کند. این پژوهش، از طریق ادغام یافته‌های پیشینه پژوهشی و بازتحلیل RNA-Seq، چارچوبی عملی-مفهومی برای هدف‌گیری ncRNA ها، توسعه نشانگرهای زیستی وابسته به پاسخ به فعالیت ورزشی و طراحی مداخلات RNA-محور مقلد تأثیرات فعالیت ورزشی فراهم می‌آورد. با ادغام مرور نظام‌مند و بازتحلیل داده‌های موجود و بازسازی شبکه‌های ceRNA، نشان داده شد تأثیر فعالیت ورزشی بیشتر از محورهای AMPK، SIRT1/PGC-1 α و PPAR α میانجی‌گری می‌شود و با الگوهای ncRNA (miR-34a $\downarrow$ ، miR-122 $\uparrow$)

* رایانامه نویسنده مسئول: s.m.marandi@spr.ui.ac.ir

به ورزش، ۲. مداخلات RNA-محور (مقلد ورزش) با هدف‌گیری این محورها، برای بهینه‌سازی درمان و بهبود نتایج سوخت‌وسازی/التهابی در کبد چرب غیرالکلی.

واژه‌های کلیدی: فعالیت ورزشی، RNA های غیرکدکننده (ncRNA)، بیماری کبد چرب غیرالکلی (NAFLD)، تحلیل ترنسکریپتومی، شبکه‌های تنظیمی ژن

نحوه استناد به این مقاله: عاشقی، زهرا، مرندی، محمد. تعامل میان فعالیت ورزشی و RNA های غیرکدکننده در NAFLD: یافته‌های بیوانفورماتیکی و تحلیل شبکه‌های تنظیمی. نشریه فیزیولوژی ورزش و فعالیت بدنی. ۱۴۰۵؛ ۱۹(۱): ۱۶۵-۱۹۱.

مقدمه

بیماری کبد چرب غیرالکلی^۱ یکی از چالش‌های اصلی سلامت جهانی، به‌ویژه در کشورهای توسعه‌یافته و در حال توسعه، است. این بیماری با انباشت بیش‌ازحد چربی در سلول‌های کبدی مشخص می‌شود و همبستگی نزدیکی با اختلالات سوخت‌وسازی مانند چاقی، مقاومت به انسولین و نشانگان سوخت‌وسازی دارد. بیماری کبد چرب غیرالکلی دامنه‌ی گسترده‌ای از حالات پاتولوژیک (بیماری‌زایی) را در برمی‌گیرد، از استئاتوز ساده کبدی تا استئاتوهپاتیت غیرالکلی (NASH)، فیروز و حتی سیروز. با وجود شیوع بالای این بیماری (بر پایه‌ی برآورد تازه، حدود ۳۲/۴ درصد (۹۵٪) جمعیت جهان را تحت تأثیر قرار می‌دهد)، گزینه‌های درمانی دارویی همچنان محدود بوده و اغلب با اثربخشی ناکافی همراهند (۱)، (۲). در این زمینه مداخلات غیردارویی، به‌ویژه فعالیت ورزشی، به‌عنوان راهکاری مؤثر برای کاهش پیشرفت بیماری و بهبود سلامت سوخت‌وسازی مورد توجه قرار گرفته است. یافته‌ها نشان داده‌اند که فعالیت ورزشی، به‌ویژه فعالیت‌های هوازی، می‌تواند با کاهش چربی کبدی، بهبود حساسیت به انسولین و کاهش التهاب، به مدیریت کبد چرب غیرالکلی کمک کند (۳).

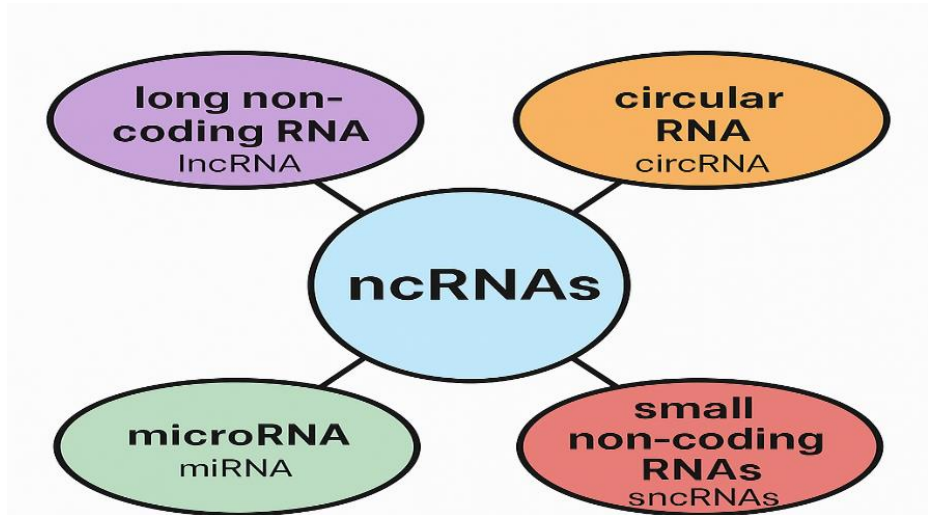
یافته‌های پژوهشی تازه بر نقش تنظیم رونویسی در پاسخ کبد به فعالیت ورزشی تأکید دارند (۴). در این میان، RNAهای غیرکدکننده^۲ به‌عنوان تنظیم‌گرهای کلیدی و برجسته در فرایندهای سلولی و سوخت‌وسازی شناخته شده‌اند. این مولکول‌ها که در گذشته به‌عنوان «نویز رونویسی» نادیده گرفته می‌شدند، اکنون به‌دلیل نقش‌هایشان در تنظیم بیان ژن، بازآرایی کروماتین و کنترل مسیرهای سوخت‌وسازی مورد توجه قرار گرفته‌اند (۵، ۶). RNAهای غیرکدکننده در تنظیم سوخت‌وساز چربی

(۶)، پاسخ‌های التهابی (۷) و عملکرد میتوکندری (۸) نقش دارند که همگی در پاتوژنز بیماری کبد چرب غیرالکلی دخیل‌اند. با این همه، درحالی‌که پژوهش‌های فراوانی به بررسی RNAهای غیرکدکننده در بیماری کبد چرب غیرالکلی یا تأثیر فعالیت ورزشی بر ترانسکریپتوم کبد پرداخته‌اند (۹)، تعامل این دو حوزه، یعنی تأثیر فعالیت ورزشی بر تنظیم RNAهای غیرکدکننده در زمینه‌ی بیماری کبد چرب غیرالکلی، همچنان کمتر بررسی شده است. این خلأ شامل کمبود تحلیل‌های یکپارچه بر روی شبکه‌های تنظیمی ncRNA-محور و عدم تمرکز بر روش‌های حیوانی برای شبیه‌سازی تأثیرات ورزش است. بنابراین، این مرور نظام‌مند برای پر کردن این شکاف دانشی انجام شده است تا یافته‌های موجود را ادغام کند و چارچوبی برای پژوهش‌های آینده فراهم آورد.

این پژوهش مروری با هدف پر کردن این شکاف دانشی، به شناسایی و تحلیل RNAهای غیرکدکننده تنظیم‌شده از طریق فعالیت ورزشی در روش‌های القایی کبد چرب غیرالکلی می‌پردازد. سؤال اصلی مرور این است چگونه فعالیت ورزشی ncRNAها (مانند miRNA، lncRNA و circRNA) را در کبد چرب غیرالکلی تعدیل می‌کند و این تعدیل چه تأثیری بر شبکه‌های تنظیمی وابسته به سوخت‌وساز چربی، التهاب و عملکرد میتوکندری دارد؟ ما با بهره‌گیری از رویکردهای بیوانفورماتیکی (زیست‌داده‌ورزی) و زیست‌شناسی نظام‌مند، به‌دنبال کشف شبکه‌های تنظیمی هستیم که در آن‌ها RNAهای غیرکدکننده نقش کلیدی و برجسته‌ای در سوخت‌وساز چربی، التهاب ایفا می‌کنند. این پژوهش از پیشرفت‌های اخیر در ترانسکریپتومیکس برای شناسایی الگوهای بیان RNAهای غیرکدکننده و

آثار سوخت‌وسازی فعالیت ورزشی را تقلید کرده و راه را برای توسعه مداخلات درمانی نوین در مدیریت بیماری کبد چرب غیرالکلی هموار سازد.

تحلیل تعاملات آن‌ها با سایر اجزای شبکه‌های ژنی استفاده می‌کند. درک این برهمکنش‌ها می‌تواند به شناسایی مسیرهای مولکولی جدیدی منجر شود که



شکل ۱. انواع اصلی RNA های غیرکدکننده (تصویر تولیدشده توسط سایت BioRender.com).

(نشریه‌های باکیفیت و تحلیل ارجاعات) و Google Scholar (بازیابی ادبیات خاکستری و تکمیل دامنه پوشش). برای جزء بیوانفورماتیکی، داده‌های RNA-Seq عمومی از GEO (شناسه‌های GSE239729 و GSE226132) بازیابی شد تا بازتولیدپذیری تضمین شود.

راهبرد جست‌وجو به‌صورت بولی و بر بستر عنوان، چکیده و متن کامل تنظیم شد. برای مؤلفه مولکولی از واژگان non-coding RNA، lncRNA، circRNA، microRNA/miRNA و برای مؤلفه بیماری از non-alcoholic fatty liver disease/NAFLD همراه با برچسب‌های MeSH در PubMed استفاده شد. مؤلفه مداخله با کلیدواژه‌های physical activity، exercise، training پوشش داده شد. ترکیب نهایی به شکل ncRNA terms و NAFLD terms و exercise terms در تمامی پایگاه‌ها اعمال شد. جست‌وجو در چهار پایگاه PubMed، Scopus، Web of Science،

مواد و روش‌ها

طراحی پژوهش و چارچوب کلی

این پژوهش مروری نظام‌مند با رویکرد بیوانفورماتیکی است که در دو مرحله انجام شد: مرحله ۱ بازتحلیل بیوانفورماتیکی داده‌های RNA-Seq عمومی برای شناسایی ncRNA های کاندید و گره‌های ceRNA، مرحله ۲ (اعتبارسنجی) مرور نظام‌مند مطابق PRISMA 2020 به‌منظور نگاشت یافته‌ها، تقویت اعتبار نتایج و تفسیر مسیرهای زیستی وابسته به ورزش در کبد چرب غیرالکلی.

مرور نظام‌مند

پایگاه‌های داده و راهبرد جست‌وجو

جست‌وجوی نظام‌مند ادبیات در چهار پایگاه اصلی انجام شد: PubMed (هسته زیست‌پزشکی با نمایه‌سازی MeSH و امکان راهبردهای دقیق)، Scopus (پوشش گسترده بین‌المللی و شاخص‌های استنادی)، Web of Science – Core Collection،

Core Collection و Google Scholar به صورت موازی انجام گرفت و برای افزایش دقت بازایی، نگارش‌های مترادف و گونه‌های اختصاری هر اصطلاح نیز گنجانده شد. بازه زمانی جست‌وجو از ژانویه ۲۰۲۴ تا ژوئیه ۲۰۲۵ تعیین شد (آخرین به‌روزرسانی در ژوئیه ۲۰۲۵). نتایج بازایی‌شده در هر پایگاه صادر شد، موارد تکراری با EndNote حذف و فهرست نهایی برای غربالگری بر اساس معیارهای ازپیش‌تعریف‌شده استفاده شد.

معیارهای ورود و خروج

جست‌وجو و غربالگری بر اساس معیارهای ازپیش‌تعریف‌شده انجام شد؛ مقالات واجد شرایط باید به زبان انگلیسی منتشر شده باشند، همبستگی مستقیم با NAFLD و ncRNA و/یا تعدیل ncRNAها توسط فعالیت ورزشی داشته باشند، از نوع پژوهش‌های اصلی حیوانی (in vivo)، مرورهای مرتبط یا تحلیل‌های بیوانفورماتیکی باشند و داده بیان ncRNA و/یا شبکه‌های تنظیمی/مسیرهای زیستی را گزارش کنند؛ همچنین دسترسی به متن کامل الزامی بود. موارد تکراری، پژوهش‌های in vitro خالص (فاقد مدل in vivo)، پژوهش‌های وابسته به بیماری‌های کبدی غیر-NAFLD (الکلی/ویروسی/خودایمنی)، مقالات فاقد مؤلفه ورزش یا داده ncRNA، اقلام غیرپژوهشی فاقد متن کامل (مانند چکیده کنفرانسی، نامه، دیدگاه یا پروتکل بدون داده) از پژوهش خارج شدند.

بازتحلیل بیوانفورماتیکی (زیست‌داده‌ورزی)

داده‌ها و معیار انتخاب مجموعه‌ها

برای بازتحلیل، دو مجموعه RNA-Seq از پایگاه GEO برگزیده شد که روش‌های حیوانی تغذیه‌شده با رژیم پرچرب (HFD) را در شرایط با/بدون مداخله ورزشی پوشش می‌دادند و از نظر کیفیت برای استخراج و کمی‌سازی ncRNA مناسب بودند.

معیارهای انتخاب شامل ۱. همبستگی مستقیم با محور NAFLD-ورزش در بافت کبد، ۲. دست‌کم سه نمونه در هر گروه ($n \geq 3$) برای توان آماری کافی و ۳. عمق توالی‌یابی > 20 میلیون خوانش برای تضمین حساسیت در شناسایی رونوشت‌های کم‌بیان (به‌ویژه lncRNA/circRNA) بود. این پیش‌شرط‌ها، مبنای کیفیت و بازتولیدپذیری لازم و امکان مقایسه معتبر بین گروه‌های HFD و HFD+Exercise را مهیا ساخت.

مسیر پردازش و کنترل کیفیت

کنترل کیفیت داده‌های خام با FastQC و تریم آداپتور/کیفیت با Cutadapt (آستانه کیفیت $Q > 20$) انجام شد. نگاشت خوانش‌ها به ژنوم مرجع GRCm39 (Ensembl r109) با STAR و تنظیمات استاندارد صورت گرفت و شمارش ژنی با featureCounts (annotation: Ensembl r109) پارامترها -t exon -g gene_id استخراج شد. برای شناسایی circRNAها از CIRI2 (تراز BWA-MEM روی ژنوم) با آستانه ≥ 2 خوانش BSJ و $RPM \geq 0.1$ استفاده شد. تأثیرات دسته‌ای با طراحی الگوی $\sim \text{batch} + \text{condition}$ DESeq2 کنترل شد و ComBat صرفاً بر ماتریس vst برای مصورسازی (PCA/heatmap) به کار رفت. برای حذف رونوشت‌های کم‌بیان، فیلتر $\text{rowSums}(\text{counts}) \geq 2$ اعمال شد.

تحلیل تفاضلی و آستانه‌ها

تحلیل تفاضلی ncRNAها (با تمرکز بر lncRNA و circRNA) استفاده از ژن‌های کدکننده فقط برای نگاشت شبکه و غنی‌سازی) با بسته DESeq2 در R v4.5.0 و طراحی مدل $\sim \text{batch} + \text{condition}$ انجام شد. آستانه معناداری اصلی $|\log_2FC| \geq 2$ و $FDR < 0.05$ (تصحیح Benjamini-Hochberg) تعیین شد. برای تحلیل حساسیت، آستانه به $FDR < 0.1$ (با حفظ

$|\log_2FC| \geq 2$) تعدیل شد تا پایداری یافته‌های کلیدی و برجسته‌ای ارزیابی شود.

انوتیشن و پیش‌بینی تعاملات

انوتیشن ncRNAها از پایگاه‌های Ensembl، circBase/circAtlas و LNCipedia، NONCODE استخراج و با مختصات ژنومی داده‌های پژوهش هم‌تراز شد. اهداف miRNA با TargetScan (آستانه $\text{context}+ \leq -0.2$ ، اولویت با توالی‌های conserved) و miWalk (score ≥ 0.95) پیش‌بینی شد. تعاملات circRNA-miRNA از starBase (یافته‌ها CLIP-supported در موش) بازیابی شد. بر مبنای این تعاملات و الگوهای هم‌بینی، شبکه‌های ceRNA (شامل lncRNA-miRNA-mRNA و miRNA-mRNA) در Cytoscape v3.10.1 بازسازی و یال‌ها تنها در صورت برآورده کردن آستانه‌های مذکور و وجود یافته‌ها CLIP ترسیم شدند.

غنی‌سازی عملکردی و همگرایی

بین مجموعه‌ای

غنی‌سازی کارکردی GO/KEGG با بسته‌های clusterProfiler و DAVID و آستانه معناداری $q < 0.05$ (اصحیح Benjamini-Hochberg) انجام شد. برای ارزیابی ناهمگنی بین مجموعه‌ای، هم‌نهشتی الگوها و PCA بر روی ماتریس vst پس از ComBat بررسی شد. یافته‌ها در هر دو مجموعه RNA-Seq بر محورها/مسیرهای مشترک از جمله AMPK، SIRT1/PGC-1 α و PPAR α همگرا شد. خروجی، فهرست کاندیداهای ncRNA تفاضلی و گره‌های کلیدی و برجسته‌ای شبکه ceRNA بود که مبنای اعتبارسنجی و تفسیر در مرور نظام‌مند قرار گرفت.

ادغام مرور و بازتحلیل و کنترل سوگیری

برای ادغام یافته‌ها، الگوهای به‌دست‌آمده از بازتحلیل

داده‌های عمومی با یافته‌های مطالعات وارد شده در مرور نظام‌مند هم‌نهشت و اعتبارسنجی تقاطعی شد؛ همگرایی شاخص شامل کاهش miR-34a، افزایش miR-122، کاهش lncRNAهای MALAT1/HOTAIR و افزایش circScd1 بود که با محورهای AMPK، SIRT1/PGC-1 α و PPAR α همسوست.

ملاحظات اخلاقی، نرم‌افزار و بازتولیدپذیری

این پژوهش صرفاً از داده‌های عمومی و آزاد GEO استفاده کرده است؛ بنابراین نیازی به مصوبه اخلاقی/کمیتة IRB نبود.

LncRNA

طبقه‌بندی، منشأ و غربالگری lncRNAها

در بیماری کبد چرب غیرالکلی و در پاسخ به

فعالیت ورزشی

RNAهای بلند غیرکدکننده^۳ گروهی از رونوشت‌های RNA با طول بیش از ۲۰۰ نوکلئوتید هستند که توانایی رمزگذاری کردن پروتئین ندارند، اما از طریق تعامل با DNA، RNA یا پروتئین‌ها، در تنظیم‌های گوناگون ژنتیکی مانند بیان ژن، بازآرایی کروماتین و کنترل ترجمه مشارکت دارند. در ابتدا این مولکول‌ها به‌عنوان محصولات زائد ناشی از «نویز رونویسی» (۱۰) تلقی می‌شدند، اما یافته‌های پژوهشی فزاینده نشان داده‌اند که RNAهای بلند غیرکدکننده میانجی‌های فعال در تنظیمات اپی‌ژنتیکی، رونویسی و پسارونویسی هستند. طبقه‌بندی RNAهای بلند غیرکدکننده بر پایه موقعیت ژنومی آن‌ها نسبت به ژن‌های کدکننده پروتئین انجام می‌شود و شامل انواع RNAهای غیرکدکننده بلند بین‌ژنی^۴، RNAهای غیرکدکننده داخلی، آنتی‌سنس، هم‌جهت و دوطرفه است (۱۱). این طبقه‌بندی نه تنها از لحاظ ساختاری، بلکه از نظر عملکرد بالقوه و نهفته و نهفته آن‌ها نیز اهمیت دارد (12، 13).. مانند mRNAها، اغلب

RNAهای بلند غیرکدکننده توسط RNA پلی مراز II رونویسی می شوند و دارای ساختارهایی مانند کلاهک ۵' و دم پلی آدنین در انتهای ۳' هستند (۱۴، ۱۵). با این همه، بر خلاف mRNAها، اغلب RNAهای بلند غیرکدکننده دارای بیان پایین تر (۱۶)، الگوی بافتی اختصاصی (۱۷) و محافظت ژنتیکی محدودتری (۱۸) بین گونه ها هستند. در بافت کبد که مرکزی برای تنظیم سوخت و ساز انرژی در بدن به شمار می رود، بیان RNAهای بلند غیرکدکننده تحت تأثیر تغییرات سوخت و سازی مانند رژیم غذایی (۱۹)، شرایط التهابی یا فشار اکسایشی (۲۰) قرار دارد (۲۱). در روش های حیوانی (مانند موش های تغذیه شده با رژیم پرچرب)، پژوهش های ترنسکرپتومیک نشان داده اند که RNAهای بلند غیرکدکننده مانند MEG3 (۲۲)، HULC (۲۳) و Gm16551 (۲۴) در تنظیم مسیرهایی همچون SREBP1، PPAR γ و TGF- β (۲۵) مشارکت داشته (۲۵) و در پیشرفت بیماری نقش دارند (۲۰).

فعالیت ورزشی، به ویژه تمرین هوازی مداوم، از مؤثرترین مداخلات غیردارویی در کنترل بیماری کبد چرب غیرالکلی است (۲۶). یافته ها نشان می دهد که فعالیت ورزشی می تواند الگوی بیان RNAهای بلند غیرکدکننده را در کبد بازنویسی کرده و از این طریق به کاهش لیپوژنز، التهاب و فیبروز کمک کند (۲۷). برای نمونه، تمرین ورزشی با کاهش بیان RNAهای بلند غیرکدکننده التهابی مانند MALAT1 (۲۴) و HOTAIR (۲۸) و افزایش RNAهای بلند غیرکدکننده محافظتی مانند Gm16551 و FLRL6 (۲۴) در روش های حیوانی همراه بوده اند (۲۴). این بازتنظیم مولکولی، بخشی از پاسخ تطبیقی کبد به فعالیت ورزشی است که به بهبود عملکرد میتوکندری و سوخت و ساز چربی کمک می کند (۲۹). شناسایی RNAهای بلند غیرکدکننده درگیر در پاتوفیزیولوژی

بیماری کبد چرب غیرالکلی و پاسخ به فعالیت ورزشی، بیشتر از طریق روش های بیوانفورماتیکی و تحلیل داده های ترنسکرپتومیک صورت می گیرد. این فرایند شامل الحاق رونویس ها، پیش بینی توانایی غیرکدکنندگی با استفاده از ابزارهایی مانند CPC2^{۱۳}، Pfam^{۱۵} و CNCI^{۱۴}، طبقه بندی ساختاری و تحلیل عملکردی از طریق هم بیانی با ژن های شناخته شده و غنی سازی مسیرهاست. پایگاه هایی مانند LNCipedia، NONCODE، LncRNAdb و داده های عمومی مانند GEO منابع اصلی این تحلیل ها را فراهم می کنند.

در نهایت، غربالگری RNAهای بلند غیرکدکننده ای که در اثر فعالیت ورزشی تنظیم می شوند و با مسیرهای لیپیدی، التهابی و فیبروتیک در کبد چرب غیر الکلی همپوشانی دارند، می تواند چشم اندازهای نوینی را برای طراحی درمان های RNA-محور فراهم آورد. این درمان ها شاید بتوانند آثار مفید فعالیت ورزشی را از طریق مداخلات مولکولی تقلید کرده و در آینده جایگزینی برای مداخلات درمانی در بیماران ناتوان فراهم سازند.

circRNA ها

منشأ، توصیف و غربالگری circRNA ها در

بیماری کبد چرب غیرالکلی و در پاسخ به

فعالیت ورزشی

RNAهای حلقوی^{۱۶} گروهی از RNA های غیرکدکننده اند که بر خلاف RNAهای بلند غیرکدکننده ساختار خطی ندارند، بلکه از طریق پدیده ای به نام back-splicing (30) به صورت کووالانسی حلقه می شوند. این ساختار حلقوی سبب پایداری فوق العاده RNAهای حلقوی در برابر تخریب توسط اگزونوکلازها می شود و آن ها را به تنظیم گرهای مؤثری در فرایندهای فیزیولوژیک و پاتولوژیک (بیماری زایی)، از جمله سوخت و ساز کبد،

تبدیل کرده است (۳۱). بر اساس منشأ ژنومی، RNAهای حلقوی را می‌توان به سه گروه اصلی تقسیم کرد: اگزونی، اینترونی و اگزون-اینترونی (32, 33).

RNAهای حلقوی همواره از ژن‌هایی با ساختار پیچیده یا حاوی توالی‌های تکراری مشتق می‌شوند و نقش آن‌ها شامل تنظیم بیان ژن، تنظیم ترجمه، مهار miRNA (34)، تعامل با پروتئین‌ها (۳۵) و حتی در مواردی ترجمه نهفته است (۳۲). در کبد، RNAهای حلقوی در واکنش به عوامل محیطی مانند رژیم غذایی پرچرب یا تنش‌های سوخت‌وسازی، دستخوش تغییر در بیان می‌شوند (۳۶). در بیماری کبد چرب غیرالکلی، یافته‌های تجربی و بیوانفورماتیکی نشان داده‌اند که RNAهای حلقوی می‌توانند از طریق تنظیم miRNAها و mRNAهای هدف، در مسیرهای کلیدی و برجسته‌ای مانند لیپوژنز، التهاب، فشار اکسایشی، آپوپتوز و فیبروز ایفای نقش کنند (۳۷, ۳۸). برای نمونه، (۳۹) circRNA_002581 در روش‌های حیوانی کبد چرب غیرالکلی با افزایش لیپیدهای کبدی و اختلال عملکرد میتوکندری (۴۰) همراه است و از طریق محور miR-122-CPEB1 نقش دارد (۴۱). همچنین circRNA_0046366 با مهار miR-34a، از فعالیت SIRT1 و مسیر PPAR α محافظت می‌کند که در کنترل اکسایش اسیدهای چرب نقش حیاتی دارد (۴۲). از دیگر RNAهای حلقوی کلیدی و برجسته می‌توان به circScd1^{۱۸} اشاره کرد که بیان آن در موش‌های تحت رژیم پرچرب کاهش یافته و افزایش مجدد آن با مهار استئاتوز و بهبود حساسیت انسولینی همراه بوده است (۴۳).

با ظهور فناوری‌های توالی‌یابی نسل جدید (NGS) و توسعه الگوریتم‌های اختصاصی RNAهای حلقوی،

امکان شناسایی دقیق این مولکول‌ها فراهم شده است. تحلیل‌های circRNA-Seq همواره با استفاده از ابزارهایی مانند CIRI2، find_circ، circExplorer2 و پایگاه‌هایی مانند circBase، CIRCpedia و circAtlas صورت می‌گیرد. پس از شناسایی اولیه، مراحل بعدی شامل پیش‌بینی اسفنج miRNA، تحلیل GO/KEGG، تحلیل هم‌بینایی است. در این سال‌ها، نقش تعدیل‌کننده فعالیت ورزشی بر بیان RNAهای حلقوی در بافت کبد نیز مورد توجه قرار گرفته است (۴۴). پژوهش‌ها و یافته‌های اولیه نشان داده‌اند که فعالیت ورزشی منظم، به‌ویژه تمرین هوازی، می‌تواند با کاهش RNAهای حلقوی در شرایط پاتولوژیک (بیماری‌زایی) و افزایش RNAهای حلقوی محافظ، اثر ضد استئاتوز خود را اعمال کند (۹). برای نمونه، در پژوهشی، فعالیت ورزشی به کاهش circRNA_021412 (وابسته به مهار SIRT1) (۴۵) و افزایش circScd1 (۴۶) منجر شد که بهبود در شاخص‌های لیپید و التهاب کبدی را به‌همراه داشت. از سوی دیگر، محورهای circRNA-miRNA-mRNA (47) فعال در پاسخ به فعالیت ورزشی، مسیرهای پیام‌رسانی AMPK، SIRT1 و PPAR α را هدف قرار می‌دهند که همگی در کنترل سوخت‌وساز لیپید و بهبود مقاومت به انسولین دخیل‌اند (۹).

این یافته‌ها نشان می‌دهد که RNAهای حلقوی نه تنها در پاتوژنز بیماری کبد چرب غیرالکلی نقش دارند، بلکه در بازتنظیم ژنتیکی ناشی از فعالیت ورزشی نیز شرکت می‌کنند. بنابراین، شناسایی و غربالگری RNAهای حلقوی پاسخ‌دهنده به فعالیت ورزشی می‌تواند به توسعه راهبردهای درمانی نوین با الهام از تأثیرات زیستی فعالیت بدنی منجر شود، به‌ویژه در بیمارانی که به دلایل فیزیکی یا پزشکی توانایی انجام تمرین ندارند.

Small non-coding RNAs (sncRNA)

RNAهای کوچک غیرکدکننده:

زیست‌شناسی و عملکرد در کبد چرب غیرالکلی و در پاسخ به فعالیت ورزشی

RNAهای کوچک غیرکدکننده^{۱۹} مجموعه‌ای از مولکول‌های RNA با طول کمتر از ۲۰۰ نوکلئوتید هستند که بدون تولید پروتئین، در تنظیم پسا رونویسی ژن‌ها نقش کلیدی و برجسته‌ای ایفا می‌کنند (۴۸). شناخته‌شده‌ترین انواع RNAهای کوچک غیرکدکننده شامل miRNAs، siRNAs^{۲۰} و piRNAs^{۲۱} هستند (۴۹). این مولکول‌ها با ورود به کمپلکس‌های تنظیمی مانند کمپلکس خاموش‌سازی القاشده توسط RNA^{۲۲}، از طریق جفت شدن با mRNAهای هدف، سبب مهار ترجمه یا تخریب mRNA می‌شوند و مسیرهای زیستی مهمی مانند لیپوژنز، التهاب، آپوپتوز و تنظیم چرخه سلولی را کنترل می‌کنند (۵۰).

فرایند زیست‌زایی RNAهای کوچک غیرکدکننده، به‌ویژه miRNA ها، فرایندی چندمرحله‌ای و دقیق است که از هسته آغاز می‌شود و تا سیتوپلاسم ادامه می‌یابد (۵۱). در ابتدا، ژن‌های miRNA به‌وسیله RNA پلیمراز ۲ رونویسی شده و رونوشت‌های اولیه‌ای به نام pri-miRNA ایجاد می‌کنند که دارای ساختار ساقه-حلقه هستند (۵۲). این رونوشت‌ها توسط کمپلکس Droscha-DGCR8^{۲۳} در هسته پردازش شده و به پیش‌ساز miRNA تبدیل می‌شوند (۵۳). پیش‌ساز miRNA سپس توسط ناقل هسته‌ای به سیتوپلاسم منتقل شده و در آنجا تحت فعالیت آنزیم دایسر^{۲۴} به miRNA دوتایی تبدیل می‌شود (۵۴). در نهایت، یکی از رشته‌های راهنما به کمپلکس خاموش‌سازی القاشده توسط RNA متصل می‌شود و به‌عنوان یک تنظیم‌گر دقیق برای مهار mRNAهای هدف عمل می‌کند (۵۵). زیست‌زایی

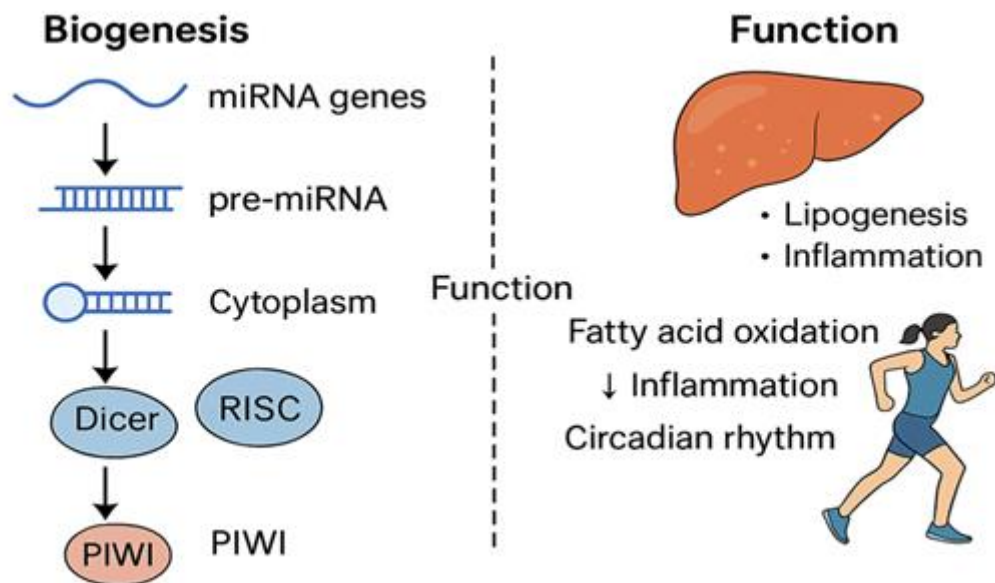
RNAهای کوچک غیرکدکننده نیز به‌طور مشابه انجام می‌شود، درحالی‌که piRNA ها بیشتر در سلول‌های زایشی ساخته شده و مستقل از آنزیم دایسر هستند (۵۱). در کبد، RNAهای کوچک غیرکدکننده به‌عنوان حسگرهای تغییرات سوخت‌وسازی عمل می‌کنند و در پاسخ به محرک‌هایی مانند رژیم غذایی پرچرب، فشار اکسایشی، یا التهاب، دچار بازتنظیم بیانی می‌شوند (۵۶). در کبد چرب غیرالکلی، مجموعه‌ای از miRNAها به‌عنوان تنظیم‌گرهای اصلی مسیرهای پاتوفیزیولوژیک معرفی شده‌اند (۵۷). برای نمونه، miR-122 که فعال‌ترین miRNA در کبد است، در تنظیم لیپوژنز، اکسایش اسیدهای چرب و کلسترول نقش دارد، اما در مراحل پیشرفته کبد چرب غیرالکلی کاهش می‌یابد و با پیشرفت بیماری، فیبروز و حتی سرطان همراه می‌شود (۵۸). miR-34a با مهار SIRT1 و افزایش فشار اکسایشی، آسیب سلولی کبد را تشدید می‌کند (۵۹). miR-21، miR-155 و miR-33 نیز از طریق تأثیر بر مسیرهای TGF- β ، NF- κ B و ژن‌های لیپولیتیک در التهاب مزمن و انباشت چربی نقش دارند (۶۰).

فعالیت ورزشی، به‌ویژه فعالیت‌های هوازی منظم، با تنظیم الگوی بیان RNAهای کوچک غیرکدکننده در کبد، تأثیر محافظتی خود را در سطح مولکولی اعمال می‌کند (۹). پژوهش‌های حیوانی نشان داده‌اند که تمرین هوازی سبب افزایش miR-122 و کاهش miR-34a می‌شود که به فعال‌سازی SIRT1، بهبود اکسایش اسیدهای چرب و کاهش التهاب می‌انجامد (۶۱). همچنین miRNAهایی مانند miR-206 (۶۲) و miR-192 (۶۳) تحت تأثیر فعالیت ورزشی دچار تغییر بیان شده‌اند. به‌طور خاص، کاهش miR-192 و miR-221 پس از فعالیت ورزشی، با بهبود نشانگرهای آسیب کبدی در روش‌های حیوانی همراه

بوده است (۶۴).

افزون بر تغییرات بیانی، فعالیت ورزشی با اثر بر اجزای مسیر زیستی RNAهای کوچک غیرکدکننده، مانند افزایش فعالیت دایسر و دروشا^{۲۵}، بر تولید و بلوغ این مولکول‌ها نیز اثر می‌گذارد. این تنظیمات نه تنها در جهت مهار روند بیماری، بلکه در بازبرنامه‌ریزی عملکردی کبد عمل می‌کنند و بخشی از مزایای

ساخت‌وسازی فعالیت ورزشی را توضیح می‌دهند. به همین دلیل، شبکه‌های miRNA-mRNA شناسایی شده در پاسخ به فعالیت ورزشی، این مولکول‌ها به عنوان اهداف درمانی نوین شناخته می‌شوند و می‌توانند مبنایی برای توسعه داروهایی باشند که با تقلید تأثیرات مفید ورزش، به بهبود بیماری در بیماران که توانایی ورزش ندارند، کمک کنند.



شکل ۲. زیست‌زایی و عملکرد RNAهای کوچک غیرکدکننده در کبد چرب غیرالکلی و پاسخ به فعالیت ورزشی. مسیر زیستی miRNAها شامل مراحل دروشا، دایسر و ورود به کمپلکس خاموش‌سازی القا شده توسط RNA است. در کبد چرب غیرالکلی، برخی RNAهای کوچک غیرکدکننده با افزایش لیپوژنز، التهاب و آپوپتوز نقش پاتولوژیک (بیماری‌زایی) دارند؛ درحالی‌که فعالیت ورزشی با بازتنظیم بیان این مولکول‌ها، اکسایش چربی، کاهش التهاب و هماهنگی ریتم شبانه‌روزی را تقویت می‌کند (تصویر تولید شده توسط سایت BioRender.com).

اهمیت زیستی تعاملات و درهم‌کنش میان

RNAهای غیرکدکننده

RNAهای غیرکدکننده از جمله میانجی‌های کلیدی و برجسته‌ای تنظیم بیان ژن در سطح سلولی‌اند که بدون رمزگذاری کردن پروتئین، از طریق سازوکارهای گوناگونی مانند تنظیم اپی‌ژنتیک، کنترل رونویسی، پایداری RNA و ترجمه، بر مسیرهای زیستی حیاتی تأثیر می‌گذارند. این RNAها شامل گروه‌های گوناگونی مانند miRNAها، lncRNAها، circRNAها،

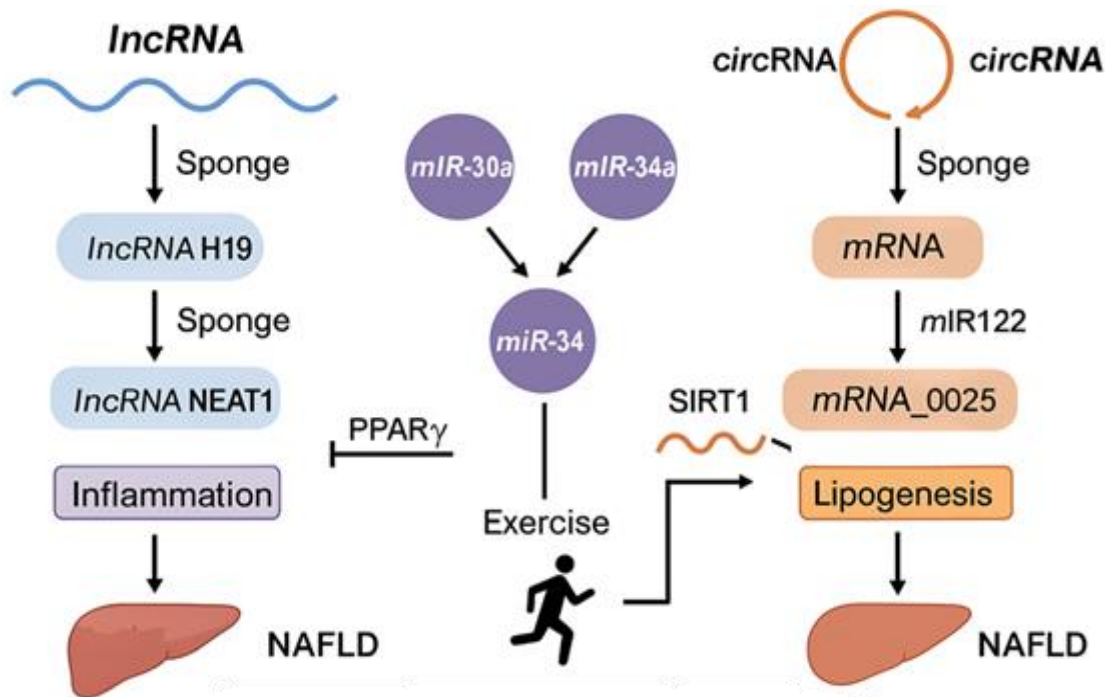
piRNAها و snoRNAها هستند که به صورت مستقل یا در تعامل با یکدیگر، شبکه‌ای پیچیده از تنظیمات ژنتیکی را تشکیل می‌دهند (۶۵). اهمیت زیستی تعاملات میان RNAهای غیرکدکننده در این است که آن‌ها به صورت شبکه‌های هم‌تنظیم‌گر عمل می‌کنند که از طریق رقابت، مکمل بودن یا تنظیم متقابل، الگوهای بیان ژن‌ها و مسیرهای پیام‌رسانی را در شرایط فیزیولوژیک و پاتولوژیک (بیماری‌زایی) شکل می‌دهند (۶۶).

در بیماری کبد چرب غیرالکلی، که در اثر چاقی، مقاومت به انسولین و سبک زندگی بی‌تحرک ایجاد می‌شود، اختلال در تعاملات میان RNAهای غیرکدکننده از سازوکارهای مهم در پیشرفت بیماری به‌شمار می‌رود (۳۹). برای نمونه، RNAهای بلندغیرکدکننده اغلب با miRNA ها وارد تعامل می‌شوند و به‌عنوان جاذب برای آن‌ها عمل می‌کنند، یعنی با پیوند به miRNA ها از مهار mRNA های هدف توسط آن‌ها جلوگیری می‌کنند؛ در نتیجه، بیان ژن‌های لیپوژنیک، التهابی یا فیبروزی افزایش می‌یابد (۶۷). یک نمونه شناخته‌شده در کبد چرب غیرالکلی محور IncRNA H19-miR-130a-PPAR γ است که به افزایش لیپوژنز در سلول‌های کبدی منجر می‌شود (۶۸، ۶۹). همچنین RNAهای حلقوی با ایفای نقش مشابه، miRNAهایی مانند miR-34a یا miR-122 را مهار می‌کنند و مسیرهای کلیدی و برجسته‌ای مانند SIRT1/AMPK را تحت تأثیر قرار می‌دهند. این تعاملات می‌توانند به تغییر تعادل سوخت‌وسازی، افزایش ذخیره چربی در کبد، تشدید التهاب و در مراحل پیشرفته‌تر، فیبروز و آسیب مزمن کبدی منجر شوند (۷۰، ۷۱).

اهمیت تعاملات RNAهای غیرکدکننده تنها به نقش آن‌ها در بیماری محدود نمی‌شود، بلکه در پاسخ‌های سازگاری بدن به مداخلات درمانی مانند فعالیت ورزشی نیز نقش بسزایی دارند. تمرین هوازی، به‌عنوان یک مداخله غیردارویی، نه تنها بیان جداگانه RNAهای غیرکدکننده را تحت تأثیر قرار می‌دهد، بلکه به بازتنظیم تعاملات میان آن‌ها نیز منجر می‌شود (۷۲). برای نمونه، فعالیت ورزشی با کاهش بیان RNAهای بلندغیرکدکننده مانند MALAT1 یا HOTAIR، که در شرایط پاتولوژیک (بیماری‌زایی) با miRNAهای ضدالتهابی رقابت می‌کنند، اجازه می‌دهد miRNAهایی مانند miR-122 و miR-206

دوباره فعال شوند و از طریق مهار mRNAهای التهاب‌زا یا چربی‌ساز، عملکرد کبد را بهبود بخشند (۷۳، ۷۴). به‌طور مشابه، RNAهای حلقوی که در وضعیت بیماری افزایش یافته‌اند و عملکرد miRNAهای کلیدی و برجسته‌ای را سرکوب می‌کنند مانند (circRNA_002581) پس از تمرین ورزشی کاهش بیان نشان داده‌اند (۷۵، ۷۶)، که این امر به بازگشت فعالیت محورهای تنظیمی حیاتی منجر می‌شود. از نظر مولکولی، این تعاملات می‌توانند به‌صورت شبکه‌های circRNA-miRNA-IncRNA-mRNA مدل‌سازی شوند که هر مؤلفه در یک مسیر خاص تنظیمی وارد می‌شود و بر دیگری اثر می‌گذارد (۷۷). برای نمونه، IncRNA NEAT1 با miR-122 تعامل می‌کند که خود تنظیم‌کننده KLF6 در سلول‌های ستاره‌ای کبد است؛ کاهش NEAT1 در پاسخ به فعالیت ورزشی، سبب کاهش تکثیر این سلول‌ها و مهار فیبروز می‌شود (۷۸، ۷۹). در موارد دیگر، RNAهای بلندغیرکدکننده مانند Blnc1 با miRNAهایی که روی SREBP1 یا FASN اثر می‌گذارند رقابت می‌کنند و بیان آن‌ها را در لیپوژنز افزایش می‌دهند (۳۹)؛ فعالیت ورزشی با سرکوب Blnc1 می‌تواند این مسیر را خاموش کند (۹).

این تعاملات پیچیده، نمایانگر آن است که RNAهای غیرکدکننده نه صرفاً به‌عنوان عناصر مستقل، بلکه به‌عنوان اجزای به‌هم‌پیوسته در یک شبکه تنظیمی پویا عمل می‌کنند. درک این شبکه‌ها، به‌ویژه در زمینه پاسخ به فعالیت ورزشی، می‌تواند نه تنها به شناسایی اهداف درمانی مؤثر منجر شود، بلکه مبنایی برای توسعه درمان‌های RNAمحور فراهم آورد که قابلیت تقلید از پاسخ‌های سودمند فعالیت ورزشی در افراد ناتوان یا کم‌تحرک را داشته باشند.



شکل ۳. تعاملات زیستی میان RNA های غیرکدکننده در پاتوفیزیولوژی کبد چرب غیرالکلی و تنظیم آن‌ها توسط فعالیت ورزشی - در سمت چپ، RNA های بلند غیرکدکننده مانند H19 و NEAT1 به عنوان اسفنج برای miRNA ها عمل کرده و عملکرد آن‌ها را مهار می‌کنند. این مهار سبب کاهش دسترسی miRNA ها به mRNA های هدف می‌شود و در نتیجه التهاب را افزایش می‌دهد. افزایش التهاب در نهایت به پیشرفت بیماری کبد چرب غیرالکلی کمک می‌کند. RNA های بلند غیرکدکننده در این مسیر از طریق مهار miRNA هایی مثل miR-30a یا miR-34a بر مسیر PPAR γ تأثیر می‌گذارند.

- در سمت راست، RNA ها حلقوی نیز به عنوان جاذب برای miRNA هایی مانند miR-122 عمل می‌کنند. مهار miR-122 سبب کاهش فعالیت SIRT1 و افزایش بیان ژن‌های لیپوژنیک مانند mRNA_0025 می‌شود. این مسیر به افزایش لیپوژنز در کبد و تشدید کبد چرب غیرالکلی منجر می‌شود.

- فعالیت ورزشی به عنوان یک عامل خارجی، در مرکز شکل قرار دارد و از طریق مهار miR-34 و فعال سازی SIRT1، موجب بهبود تنظیم این شبکه‌ها می‌شود. فعالیت ورزشی با این سازوکارها، التهاب و لیپوژنز را کاهش می‌دهد و تأثیرات محافظتی بر کبد اعمال می‌کند (تصویر تولید شده توسط سایت BioRender.com).

ترنسکریپتومیک و بیوانفورماتیکی آشکار کرده‌اند که برخی RNA های غیرکدکننده (به ویژه miRNA ها، lncRNA ها و circRNA ها) در مراحل مختلف پیشرفت بیماری کبد چرب غیرالکلی، از استئاتوز ساده تا فیبروز، به طور متمایز بیان می‌شوند. یکی از مهم‌ترین کاربردهای بالینی RNA های غیرکدکننده، استفاده به عنوان نشانگر زیستی برای تشخیص زودهنگام، پایش پیشرفت بیماری و حتی پیش‌بینی پاسخ به مداخلات غیردارویی مانند فعالیت ورزشی است. برای نمونه، miR-122 و miR-34a در بسیاری از پژوهش‌ها به عنوان

چشم‌اندازها و کاربردهای بالینی RNA های غیرکدکننده در بیماری کبد چرب غیرالکلی و پاسخ به فعالیت ورزشی

RNA های غیرکدکننده با توجه به ویژگی‌های منحصر به فردشان از جمله پایداری نسبی در مایعات زیستی و نقش کلیدی و برجسته در تنظیم مسیرهای سوخت‌وسازی، به عنوان اهداف نوین در حوزه پزشکی فردمحور و زیست‌نشانگرهای بالقوه و نهفته در بیماری‌هایی مانند کبد چرب غیرالکلی مطرح شده‌اند. در این سال‌ها، داده‌های حاصل از مطالعات

نشانه‌های غیرتهاجمی برای تعیین شدت آسیب کبدی شناخته شده‌اند. از طرف دیگر، کاهش سطح miR-34a و miR-122 پس از مداخلات ورزشی در روش‌های حیوانی، می‌تواند به‌عنوان شاخص اثربخشی مداخله تلقی شود (80). افزون بر نقش تشخیصی، RNAهای غیرکدکننده به‌عنوان اهداف درمانی مستقیم نیز در حال بررسی هستند. توسعه آنتاگومیرها^{۲۶} (۸۱) برای مهار miRNAها، ابزارهای مهار بیان lncRNA و حتی روش‌های درمانی بر پایه RNAهای حلقوی در مراحل پیش‌بالینی آزمایش شده‌اند (۸۲). با این همه، چالش‌هایی مانند ایمنی-اختصاصی بافتی، پایداری در بدن و دستگاه‌های تحویل مؤثر، هنوز به‌صورت کامل حل نشده‌اند. در این میان، فعالیت ورزشی به‌عنوان یک مداخله فیزیولوژیک با عوارض ناچیز، توانایی بازتنظیم الگوهای بیان RNAهای غیرکدکننده را دارد و می‌تواند به‌صورت طبیعی مسیرهایی را هدف قرار دهد که داروهای RNA محور هنوز در آن موفق نبوده‌اند.

روی هم رفته، RNAهای غیرکدکننده نمایانگر یکی از امیدبخش‌ترین ابزارها در تشخیص، پیش‌آگهی و درمان هدفمند بیماری کبد چرب غیرالکلی‌اند. همگرایی میان فعالیت ورزشی، تنظیم RNAهای غیرکدکننده و فناوری‌های RNA محور، افق‌های تازه‌ای برای مدیریت مولکولی این بیماری سوخت‌وسازی فراهم می‌سازد.

بحث

RNAهای غیرکدکننده به‌عنوان تنظیم‌کنندگان مهم در پاتوژنز بیماری کبد چرب غیرالکلی شناخته شده‌اند و در فرایند انباشت چربی کبدی، التهاب و فیبروز نقش‌های کلیدی و برجسته‌ای ایفا می‌کنند. RNAها به‌عنوان کوچک‌ترین RNAهای غیرکدکننده پساسازگاری ژن‌ها را تنظیم می‌کنند و شبکه‌های سوخت‌وسازی وابسته به چربی و گلوکز را تحت تأثیر قرار می‌دهند (83). در

موجود زنده و شرایط آزمایشگاهی نشان داده شده است که برخی miRNAها (مانند miR-122، miR-34a و miR-192) در مراحل اولیه کبد چرب غیرالکلی و استئاتوز افزایش بیان می‌یابند و مسیرهای اکسایش اسید چرب، مقاومت به انسولین و التهاب را مختل می‌کنند. هر miRNA می‌تواند مسیرهای چندگانه‌ای را هدف قرار دهد؛ برای نمونه افزایش miR-34a و miR-122 سبب تشدید استئاتوز و التهاب کبدی می‌شود، درحالی‌که مهار موقت miR-122 در موش‌های تغذیه‌شده با چربی بالا به بهبود سوخت‌وساز لیپید و کاهش استئاتوز منجر شده است (84). این موارد نشان می‌دهد که تغییرات بیان miRNA می‌تواند تأثیرات علی بر پیشرفت یا مهار کبد چرب غیرالکلی داشته باشد. RNAهای بلند غیرکدکننده نیز با تنظیم رونویسی و اپیژنتیک ژن‌های دخیل در لیپوژنز، اکسایش چربی و التهاب در کبد، در پاتوژنز کبد چرب غیرالکلی سهیم‌اند (85). تاکنون صدها RNA بلند غیرکدکننده با بیان غیرطبیعی در بافت کبد چرب شناسایی شده‌اند که برخی از آن‌ها از طریق برهمکنش به‌عنوان جاذب miRNA عمل می‌کنند و بیان ژن‌های هدف را تحت تأثیر قرار می‌دهند (86). برای نمونه، افزایش بیان RNAهای بلند غیرکدکننده مانند H19 و NEAT1 با انباشت لیپید و فیبروز کبدی همراه بوده است؛ این مولکول‌ها با جذب miRNAهای تنظیم‌کننده سوخت‌وساز (مانند miR-146a یا miR-122 موجب فعال شدن مسیرهای لیپوژنتیک و فیبروتیک می‌شوند (87). از سوی دیگر، RNAهای بلند غیرکدکننده مهاری مانند Gm16551، MEG3 و HNF1A-AS1 نیز شناسایی شده‌اند که عملکرد محافظتی دارند و کاهش بیان آن‌ها در کبد چرب غیرالکلی به پیشرفت بیماری کمک می‌کند. RNAهای حلقوی هم با جذب miRNAها (مثل اسفنج) و هم با پیوند به پروتئین‌ها یا RNAهای بلند غیرکدکننده، تعیین می‌کنند چه ژن‌هایی در کبد روشن یا خاموش

شوند. هرچند مطالعات RNA های حلقوی در کبد چرب غیرالکلیه نسبت جدید است، همان‌طور که گفته شد یافته‌های اولیه حاکی از آن است که چندین RNA ی حلقوی (circScl1, circRNA_002581 و...) در کبد چرب و استئاتوز دچار تغییر بیان می‌شوند و برخی از آن‌ها با پیوند به miR-122 بر ژن‌های سوخت‌وساز لیپید تأثیر می‌گذارند (۸۸). روی‌هم‌رفته این ویژگی‌ها نشان می‌دهد شبکه‌ای درهم‌تنیده از RNA های غیرکدکننده (miRNA-lncRNA-circRNA) در تنظیم هم‌ایستایی لیپید و پاسخ‌های التهابی کبد نقش دارد و اختلال در این شبکه می‌تواند به پیشرفت بیماری کبد چرب غیرالکلی منجر شود. از منظر انتقادی، درک کامل عملکرد این شبکه پیچیده هنوز چالش‌برانگیز است و به پژوهش‌های بیشتری نیاز دارد.

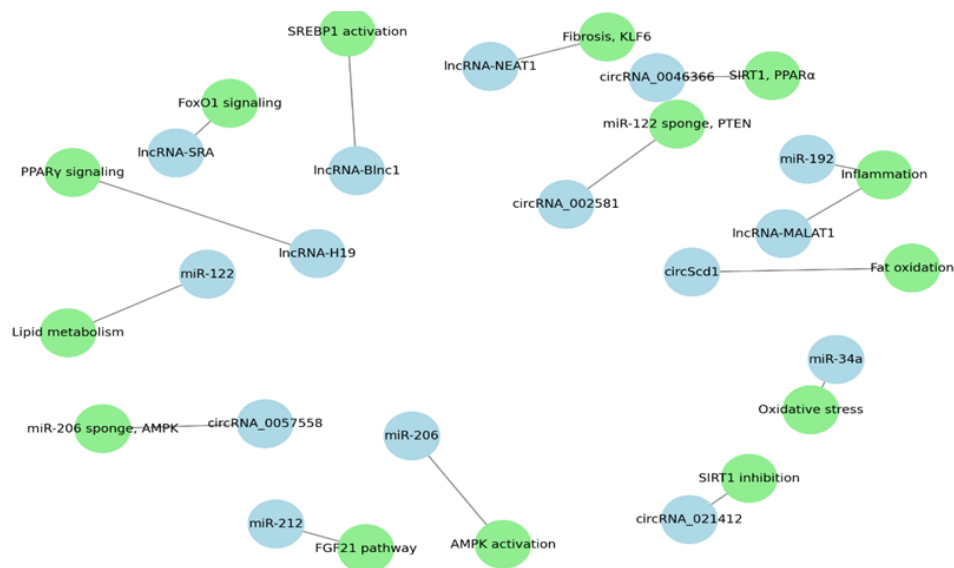
فعالیت ورزشی به‌عنوان یک مداخله غیردارویی مؤثر، می‌تواند بیان RNA های غیرکدکننده کلیدی و برجسته در کبد را بازتنظیم کند و از این طریق در بهبود بیماری کبد چرب غیرالکلی سهمیم باشد (۸۹). یافته‌ها نشان می‌دهند ورزش هوازی از طریق تغییر الگوی بیان برخی miRNA ها و RNA های بلند غیرکدکننده، به کاهش چربی کبد و التهاب کمک می‌کند (۹۰). برای نمونه، در موش‌های مبتلا به کبد چرب غیرالکلی ناشی از رژیم پرچرب، برنامه تمرین هوازی طولانی‌مدت توانست استئاتوز کبدی را کاهش دهد که همزمان با آن، miR-212 که در کبد بیمار بیش از اندازه بیان شده بود، به سطح طبیعی بازگردد (۹۰). این یافته حاکی از آن است که بهبود حاصل از فعالیت ورزشی با تغییر در نیمرخ miRNA همراه است. افزون بر این، گزارش شده است که فعالیت ورزشی از طریق مهار RNA بلند غیرکدکننده موسوم به SRA^{۲۷} فعالیت عامل رونویسی FoxO1^{۲۸} را کاهش می‌دهد و بدین ترتیب موجب افزایش بیان آنزیم تجزیه‌کننده تری‌گلیسیرید (ATGL^{۲۹})، کاهش لیپوزن و مهار مسیرهای التهابی JNK/p38MAPK در کبد

می‌شود (۲۸). نتیجه این تنظیم مجدد توسط فعالیت ورزشی، کاهش التهاب و انباشت چربی در کبد است. همچنین پژوهشی نشان داده است اثر ضد استئاتوز فعالیت ورزشی با واسطه تنظیم miR-33 و تحریک اتوفاژی در کبد رخ می‌دهد که به کاهش لیپیدهای انباشت‌یافته منجر می‌شود (۴). بنابراین، فعالیت ورزشی می‌تواند با اصلاح بیان RNA های غیرکدکننده مختل‌شده در کبد چرب، مسیرهای زیستی مخرب را وارونه سازد. در این پژوهش، تحلیل بیوانفورماتیکی داده‌های برگرفته از روش‌های حیوانی نیز مؤید همین روند بود. فعالیت ورزشی سبب تغییر بیان مجموعه‌ای از RNA های غیرکدکننده وابسته به سوخت‌وساز و التهاب شد. به‌طور مشخص، یافته‌های این پژوهش حاکی از تعدیل بیان چند miRNA و RNA های بلند غیرکدکننده مهم پس از مداخله ورزشی بود که هم‌جهت با گزارش‌های پیشین است؛ برای نمونه همان‌طور که گفته شد، شماری از miRNA هایی که در بیماری کبد چرب غیرالکلی افزایش می‌یابند، در موش‌های تمرین‌کرده کاهش بیان نشان دادند که با نقش محافظتی فعالیت ورزشی در پیشینه همخوان است. این همگرایی میان یافته‌های تحلیلی این پژوهش و گزارش‌های چاپ‌شده پیشین، اعتبار زیستی یافته‌های این بررسی را تقویت می‌کند و نشان می‌دهد تنظیم RNA های غیرکدکننده یکی از سازوکارهای اثرگذاری فعالیت ورزشی بر بهبود کبد چرب است.

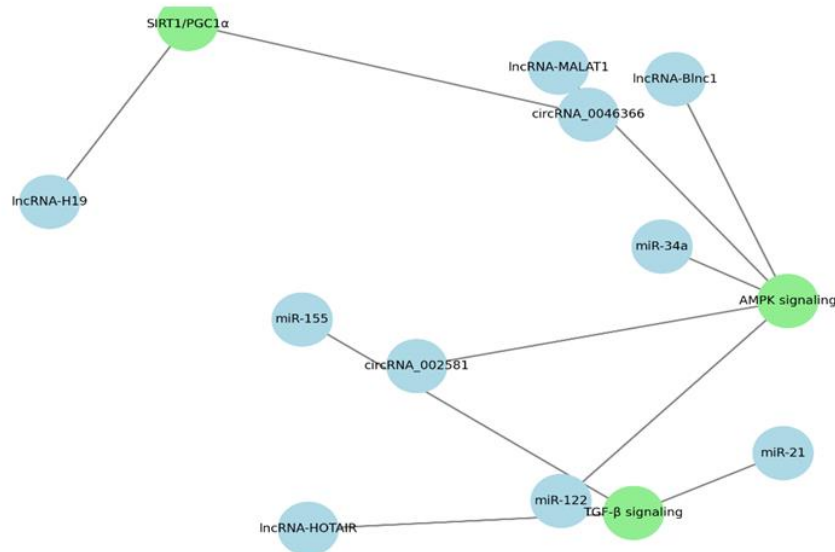
پیشنهاد نویسندگان این پژوهش به پژوهشگران این حوزه آن است که در تفسیر داده‌های وابسته به RNA های غیرکدکننده در بیماری کبد چرب غیرالکلی به این موارد توجه ویژه داشته باشند، چراکه با وجود یافته‌های رو به رشد درباره نقش RNA های غیرکدکننده، تفسیر عملکرد دقیق آن‌ها در روش‌های حیوانی کبد چرب غیرالکلی با چالش‌هایی همراه است. اول اینکه بسیاری از ncRNA ها بین گونه‌ها قابل تعمیم

تومورزایی کبدی دارد. چنین تناقضاتی نشان می‌دهد که نتایج به شدت و زمان مداخله و وجود مسیرهای تعاملی وابسته است؛ از این رو تفسیر عملکرد RNA های غیرکدکننده نیازمند بررسی‌های دقیق مکانیکی است؛ چهارم، در تحلیل‌های بیوانفورماتیکی شبکه‌های ceRNA (تعاملات رقابتی بین lncRNA ها، -circRNA ها و miRNA ها) تنها بر پایه همبستگی و پیش‌بینی به دست می‌آیند. تأیید اینکه آیا یک RNA ی بلند غیرکدکننده مشخص با جذب یک miRNA سبب تنظیم بیان ژن هدف در کبد می‌شود، مستلزم آزمایش‌های عملکردی در روش‌های القایی سلولی/حیوانی است. روی هم رفته، این چالش‌ها ایجاب می‌کند که نتایج به دست آمده از روش‌های حیوانی و بررسی‌های بیوانفورماتیکی با دید نقادانه نگریسته شود و برای درک سازوکارهای دقیق، از رویکردهای تجربی تکمیلی بهره گرفته شود.

نیستند؛ برخی RNA های بلند غیرکدکننده یا RNA های حلقوی شناسایی شده در الگوهای حیوانی معادل مستقیمی در انسان ندارند یا توالی و عملکرد آن‌ها متفاوت است. این مسئله تعمیم یافته‌های حیوانی به بالینی انسانی را دشوار می‌سازد؛ دوم، تغییرات بیان RNA های غیرکدکننده در کبد شاید پیامد ثانویه آسیب کبدی باشد نه لزوماً عامل آغازگر آن؛ برای نمونه، افزایش برخی miRNA های سرمی در بیماران مبتلا به کبد چرب غیرالکلی می‌تواند بازتابی از نکرور و نشت محتویات سلولی باشد. در نتیجه باید احتیاط کرد که همبستگی‌ها به عنوان رابطه علت و معلول قلمداد نشود؛ سوم، عملکرد یک RNA ی غیرکدکننده می‌تواند با توجه به شرایط زیستی متفاوت باشد. نمونه گفتنی در این باره miR-122 است که مهار موقت آن سبب بهبود استئاتوز می‌شود، اما حذف ژنتیکی کامل آن در موش‌ها آثار جبرانی نامطلوبی از جمله تشدید استئاتوز و



شکل ۴. شبکه تعامل ncRNA ها با مسیرهای کلیدی و برجسته‌ای تنظیمی در پاسخ به ورزش در بیماری کبد چرب غیرالکلی این نمودار شبکه‌ای، تعامل بین انواع مختلف RNA های غیرکدکننده (مانند miRNA، lncRNA و circRNA) وابسته به لیپوزن، التهاب و سوخت‌وساز انرژی را در پاسخ به فعالیت ورزشی در روش‌های حیوانی مبتلا به بیماری کبد چرب غیرالکلی نشان می‌دهد. دایره‌های آبی نمایانگر ncRNA ها و دایره‌های سبز نشان‌دهنده مسیرهای تنظیمی اصلی اند که توسط این RNA های غیرکدکننده هدف قرار گرفته‌اند. این شبکه نمایی از نقش هماهنگ RNA های غیرکدکننده در بازتنظیم مولکولی کبد در اثر فعالیت ورزشی را ارائه می‌دهد. تصویر برگرفته از نرم‌افزار Cytoscape3.10.1.



شکل ۵. شبکه تنظیمی RNAهای غیرکدکننده در مسیرهای کلیدی و برجسته‌ای بیماری کبد چرب غیرالکلی و پاسخ به فعالیت ورزشی این نمودار شبکه‌ای، تعامل میان انواع مختلف RNAهای غیرکدکننده (مانند miRNAها، lncRNAها و circRNAها) و مسیرهای پیام‌رسانی اصلی شامل AMPK، SIRT1/PGC1α و TGF-β را در بافت کبد نشان می‌دهد. این RNAهای غیرکدکننده در پاسخ به فعالیت ورزشی، از طریق تنظیم بیان ژن‌ها در این مسیرها، نقش مهمی در کاهش لیپوژنز، التهاب و فیبروز ایفا می‌کنند و در بهبود پاتوفیزیولوژی کبد چرب غیرالکلی مؤثرند. تصویر برگرفته از نرم‌افزار Cytoscape3.10.1.

می‌دهد. با این همه، محدودیت‌هایی مانند حفاظت گونه‌ای محدود lncRNA/circRNA، ناهمگنی طراحی‌های پژوهش‌های موجود و تکیه بخشی از همبستگی ceRNA بر پیش‌بینی (نه آزمون عملکردی) باقی است که می‌تواند تفسیر را چالش‌برانگیز کند. برای رفع این شکاف‌ها، مسیرهای آینده به‌طور هدفمند پیشنهاد می‌شود: ۱. برای مشکل حفاظت گونه‌ای، پژوهش‌های انسانی طولی با small RNA-Seq و نیمرخ EV-ncRNA (سرم/پلاسما) به‌منظور شناسایی امضاهای قابل انتقال انسان-حیوان، ۲. برای گذار از همبستگی به علت، اعتبارسنجی عملکردی کاندیداها با CRISPRi/ASO و گزارشگرهای لوسیفراز-CLIP/seq روی یال‌های کلیدی و برجسته‌ای ceRNA، ۳. برای ناهمگنی و استانداردسازی، کارآزمایی‌های چندمرکزی با شدت فعالیت ورزشی تعریف‌شده

در این مرور ترکیبی همراه با بازتحلیل (HFD±Exercise) داده‌های عمومی و بررسی پیشینه، نشان داده شد که فعالیت ورزشی با بازتنظیم ncRNAها (امضای پایدار $\uparrow$ miR-122، $\downarrow$ miR-34a، $\downarrow$ circRNA_002581، $\downarrow$ MALAT1/HOTAIR، $\uparrow$ circScd1) شبکه‌های ceRNA را به‌سوی AMPK، SIRT1/PGC-1α و PPARα جهت می‌دهد و به مهار لیپوژنز/التهاب و تقویت اکسایش اسیدهای چرب در کبد چرب غیرالکلی می‌انجامد. این همگرایی میان داده‌های عمومی و ادبیات، نقش ncRNA-محور را به‌عنوان یکی از سازوکارهای کانونی تأثیرات فعالیت ورزشی در کبد چرب غیرالکلی تقویت می‌کند و چارچوبی عملی برای نشانگرهای زیستی فراهم می‌آورد. قوت کار، ادغام یافته‌ها چندمنبعی (GEO+پیشینه) و تمرکز همزمان بر miRNA/lncRNA/circRNA است که درک جامعی از شبکه‌های تنظیمی ارائه

(نوع/شدت/مدت/تکرار) و نمونه‌گیری زمانی جهت ترسیم دینامیک ncRNA ، ۴. برای دقت ایزوفرم و circRNA به کارگیری-long-read/isoform aware RNA-Seq آشکارسازی back-splice با عمق کافی و ۵. برای اختصاصیت بافتی، single-cell/spatial transcriptomics کبد (هپاتوسیت/کوپفر/ سلول ستاره‌ای کبدی /صفرا) و مدل‌سازی تعاملی بافت‌های درگیر در فعالیت ورزشی (عضله، کبد، بافت چربی و روده). بدین ترتیب، نقشه شبکه‌ای حاصل می‌تواند بستر نشانگرهای زیستی پاسخ به فعالیت ورزشی و طراحی مداخلات-RNA محور، مقلد ورزش را فراهم کند تا مسیرهای AMPK/SIRT1/PPAR α به صورت هدفمند فعال شوند و در نهایت نتایج سوخت‌وسازی-التهابی بیماران مبتلا به کبد چرب غیرالکلی به‌طور معنادار بهبود یابد.

نتیجه‌گیری

این پژوهش مروری ترکیبی با بازتحلیل داده‌های عمومی و مرور نظام‌مند پیشینه نشان داد که RNAهای غیرکدکننده (miRNA، lncRNA، circRNA) شبکه‌ای پیچیده در پاتوژنز کبد چرب غیرالکلی تشکیل می‌دهند و سوخت‌وساز لیپید، مقاومت به انسولین و التهاب را از طریق محورهای ceRNA تنظیم می‌کنند. فعالیت ورزشی منظم این شبکه‌ها را بازآرایی کرده و با کاهش ncRNAهای بیماری‌زا ($\downarrow$ MALAT1/HOTAIR، $\downarrow$ miR-34a) (۹۱، ۹۲) و افزایش ncRNAهای محافظ (miR-) ($\uparrow$ circScd1، ۱۲۲، ۹۳)، محورهای AMPK، SIRT1/PGC-1 α و PPAR α را فعال می‌کند (۹۴) که لیپوژنز و التهاب را مهار می‌کند و استئاتوز را بهبود می‌دهد. این الگوها با تحقیقات اخیر همخوان است، اما شدت کمتر اثر miR-122 در روش‌های القایی

انسانی نسبت به حیوانی، نیاز به بررسی حفاظت گونه‌ای را نشان می‌دهد (۹۵). با این همه، حفاظت گونه‌ای محدود ncRNAها، ناهمگنی شدت فعالیت ورزشی و اتکای برخی یال‌های ceRNA به پیش‌بینی‌های بیوانفورماتیکی، تعمیم‌پذیری را چالش‌برانگیز می‌کند (۹۶-۹۸). اهمیت بالینی این یافته‌ها در دو خروجی قابل ترجمه است: نشانگرهای زیستی غیرتهاجمی پاسخ به فعالیت ورزشی (مانند miR-122، miR-34a سرمی برای تشخیص زودهنگام)، مداخلات-RNA محور مقلد ورزش (مانند مهارکننده‌های miR-122 یا آنتی‌سنس‌های MALAT1). برای پیشبرد، پژوهش‌های طولی انسانی با small RNA-Seq، اعتبارسنجی با CRISPRi/ASO و کارآزمایی‌های چندمرکزی با شدت‌های مختلف فعالیت ورزشی پیشنهاد می‌شود. این نقشه شبکه‌ای، ncRNAها را مسیری برای تشخیص و درمان بیماری کبد چرب غیرالکلی قرار می‌دهد و دروازه‌ای به‌سوی پزشکی فردمحور برای میلیون‌ها بیمار می‌گشاید.

تشکر و قدردانی

از نشریه فیزیولوژی ورزشی و فعالیت بدنی که فرصت ارائه این مطالب را در اختیار ما قرار دادند، صمیمانه سپاسگزاریم.

حمایت مالی

این پژوهش هیچ‌گونه حمایت مالی از سازمان‌ها، نهادها یا مؤسسات دولتی، خصوصی یا غیرانتفاعی دریافت نکرده است.

مشارکت نویسندگان

نویسندگان به‌طور برابر در شکل‌گیری ایده پژوهش، طراحی مطالعه، جست‌وجو و گردآوری منابع، استخراج و سازمان‌دهی داده‌ها، انجام و تفسیر تحلیل‌های

منابع

1. Younossi, Z.M., et al., The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among patients with type 2 diabetes. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2024. 22(10): p. 1999–2010. e8.. DOI: 10.1016/j.cgh.2024.03.006
 2. Spremović Rađenović, S., et al., Prevalence, risk factors, and pathophysiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Biomedicines*, 2022. 10(1): p. 131.. DOI: 10.3390/biomedicines10010131
 3. Semmler, G., et al., Diet and exercise in NAFLD/NASH: beyond the obvious. *Liver International*, 2021. 41(10): p. 2249–2268.. DOI: 10.1111/liv.15024
 4. Zhang, C.-K., Z.-Z. Wang, and F.-H. Li, Long-term aerobic exercise enhances liver health: miRNA regulation and oxidative stress alleviation. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2025. 759: p. 151677.. DOI: 10.1016/j.bbrc.2025.151677
 5. Zou, Y., et al., Transcriptomic profiling of long non-coding RNAs and messenger RNAs in the liver of mice during *Toxoplasma gondii* infection. *Parasites & vectors*, 2024. 17(1): p. 20.. DOI: 10.1186/s13071-023-06053-z
 6. Abubakar, M., et al., Non-coding RNA-mediated gene regulation in cardiovascular disorders: current insights and future directions. *Journal of Cardiovascular Translational Research*, 2024. 17(4): p. 739–767. DOI: 10.1007/s12265-023-10469-4.
- بیوانفورماتیک، بازسازی و تفسیر شبکه‌های تنظیمی، تهیه و اصلاح شکل‌ها، نگارش پیش‌نویس اولیه، بازبینی انتقادی محتوای علمی و اصلاح نسخه نهایی مقاله مشارکت داشتند. هم چنین نسخه نهایی مقاله را مطالعه و تأیید کرده و مسئولیت صحت، دقت و یکپارچگی محتوای مقاله را می‌پذیرند.

تعارض منافع

نویسندگان اعلام می‌کنند که هیچ‌گونه تعارض منافع مالی، علمی، شخصی یا سازمانی در ارتباط با نگارش، تحلیل، تفسیر و انتشار این مقاله وجود ندارد.

پی‌نوشت‌ها

- ¹ NAFLD (Non-alcoholic fatty liver disease)
- ² ncRNA (non-coding RNAs)
- ³ lncRNA (Long Non-Coding RNA)
- ⁴ lincRNA (long intergenic non-coding RNA)
- ⁵ Maternally Expressed Gene 3
- ⁶ Highly Upregulated in Liver Cancer
- ⁷ Sterol Regulatory Element-Binding Protein 1
- ⁸ Peroxisome Proliferator-Activated Receptor gamma
- ⁹ Transforming Growth Factor beta
- ¹⁰ Metastasis-Associated Lung Adenocarcinoma Transcript 1
- ¹¹ HOX Transcript Antisense RNA
- ¹² Fatty Liver-Related lncRNA 6
- ¹³ Coding Potential Calculator version 2
- ¹⁴ Coding-Non-Coding Index
- ¹⁵ Protein families database
- ¹⁶ circular RNAs
- ¹⁷ CPEB1 با مهار microRNA-122 (miR-122) (Cytoplasmic Polyadenylation Element Binding Protein 1) (Phosphatase and Tensin سبب تنظیم Protein 1)
- AMPK (AMP-Activated Homolog) می‌شود و در نهایت
- Protein Kinase) را فعال می‌کند تا سوخت‌وساز چربی و انرژی را کنترل کند.
- ¹⁸ Circular RNA derived from the Stearoyl-CoA Desaturase 1 gene
- ¹⁹ sncRNAs (small non-coding RNAs)
- ²⁰ small interfering RNA
- ²¹ PIWI-interacting RNA
- ²² RISC) RNA-Induced Silencing Complex)
- ²³ Drosha- DiGeorge syndrome Critical Region gene 8
- ²⁴ Dicer enzyme
- ²⁵ Drosha enzyme
- ²⁶ Antagomirs
- ²⁷ Steroid Receptor RNA Activator
- ²⁸ Forkhead box O1
- ²⁹ Adipose Triglyceride Lipase

7. Shin, J.-J., et al., Roles of lncRNAs in NF- κ B-Mediated macrophage inflammation and their implications in the pathogenesis of human diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 2024. 25(5): p. 2670. DOI: 10.3390/ijms25052670.
8. Li, C., et al., Regulatory mechanisms of long non-coding RNAs on mitochondrial function in congestive heart failure. *Non-coding RNA Research*, 2024. 9(1): p. 178–184.. DOI: 10.1016/j.ncrna.2023.11.007
9. Wu, B., et al., Aerobic exercise promotes the expression of ATGL and attenuates inflammation to improve hepatic steatosis via lncRNA SRA. *Scientific Reports*, 2022. 12(1): p. 5370..DOI: 10.1038/s41598-022-09174-0
10. Varabyou, A., S.L. Salzberg, and M. Pertea, Effects of transcriptional noise on estimates of gene and transcript expression in RNA sequencing experiments. *Genome research*, 2021. 31(2): p. 301–308..DOI: 10.1101/gr.266213.120
11. Klapproth, C., et al., Common features in lncRNA annotation and classification: a survey. *Non-coding RNA*, 2021. 7(4): p. 77. DOI: 10.3390/ncrna7040077
12. Mattick, J.S., et al., Long non-coding RNAs: definitions, functions, challenges and recommendations. *Nature reviews Molecular cell biology*, 2023. 24(6): p. 430–447.. DOI: 10.1038/s41580-022-00566-8
13. Statello, L., et al., Gene regulation by long non-coding RNAs and its biological functions. *Nature reviews Molecular cell biology*, 2021. 22(2): p. 96–118.. DOI: 10.1038/s41580-020-00315-9
14. Studniarek, C., S. Egloff, and S. Murphy, Noncoding RNAs set the stage for RNA polymerase II transcription. *Trends in Genetics*, 2021. 37(3): p. 279–291. DOI: 10.1016/j.tig.2020.09.013
15. Pisignano, G. and M. Lodomery, Post-transcriptional regulation through long non-coding rnas (lncrnas). 2021, MDPI. p. 29.. DOI: 10.3390/ncrna7020029
16. Grammatikakis, I. and A. Lal, Significance of lncRNA abundance to function. *Mammalian Genome*, 2022. 33(2): p. 271–280. DOI: 10.1007/s00335-021-09901-4
17. Zhang, S., et al., Screening of bovine tissue-specific expressed genes and identification of genetic variation within an adipose tissue-specific lncRNA gene. *Frontiers in Veterinary Science*, 2022. 9: p. 887520.. DOI: 10.3389/fvets.2022.887520
18. Camilleri-Robles, C., et al., Genomic and functional conservation of lncRNAs: lessons from flies. *Mammalian Genome*, 2022. 33(2): p. 328–342.. DOI: 10.1007/s00335-021-09939-4
19. Brandt, A. and F. Kopp, Long Noncoding RNAs in Diet-Induced Metabolic Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 2024. 25(11): p. 5678.. DOI: 10.3390/ijms25115678
20. Ji, M., et al., Naringenin prevents oxidative stress and inflammation in LPS-induced liver injury through the regulation of LncRNA-mRNA in male mice. *Molecules*, 2022. 28(1): p. 198..DOI: 10.3390/molecules28010198
21. Zhu, S.-F., et al., Research progress of lncRNA and miRNA in hepatic ischemia-

- reperfusion injury. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*, 2023. 22(1): p. 45–53..DOI: 10.1016/j.hbpd.2022.07.008
22. Zou, D., et al., LncRNA MEG3 up-regulates SIRT6 by ubiquitinating EZH2 and alleviates nonalcoholic fatty liver disease. *Cell Death Discovery*, 2022. 8(1): p. 103.. DOI: 10.1038/s41420-022-00889-7
 23. Moradzad, M., et al., TMAO promotes metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD) development through long-non coding RNA-highly upregulated liver cancer (HULC). *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*, 2025. 24(1): p. 1–11.. DOI: 10.1007/s40200-025-01605-9
 24. Shi, N., et al., The impact and role of identified long noncoding RNAs in nonalcoholic fatty liver disease: A narrative review. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 2023. 37(11-12): p. e24943..DOI: 10.1002/jcla.24943
 25. Mukherjee, A.G., et al., Exploring the regulatory role of ncRNA in NAFLD: a particular focus on PPARs. *Cells*, 2022. 11(24): p. 3959.. DOI: 10.3390/cells11243959
 26. Fei, Q., et al., The Impact of Aerobic and Anaerobic Exercise Interventions on the Management and Outcomes of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Physiological Research*, 2024. 73(5): p. 671.. DOI: 10.33549/physiolres.935244
 27. Zhang, Y., et al., Long-Term Aerobic Exercise Enhances Hepatoprotection in MAFLD by Modulating Exosomal miR-324 via ROCK1. *Metabolites*, 2024. 14(12): p. 692.. DOI: 10.3390/metabo14120692
 28. Hu, J., X. Miao, and L.-H. Yu, Long Non-Coding RNAs in Diabetic Cardiomyopathy: Potential Function as Biomarkers and Therapeutic Targets of Exercise Training. *Journal of Cardiovascular Translational Research*, 2025: p. 1–17.. DOI: 10.1007/s12265-024-10586-8
 29. Pino-de la Fuente, F., et al., Exercise regulation of hepatic lipid droplet metabolism. *Life Sciences*, 2022. 298: p. 120522.. DOI: 10.1016/j.lfs.2022.120522
 30. Shen, Z., et al., Prediction of Back-splicing sites for CircRNA formation based on convolutional neural networks. *BMC genomics*, 2022. 23(1): p. 581. DOI: 10.1186/s12864-022-08820-1.
 31. Wang, P., et al., The function and regulation network mechanism of circRNA in liver diseases. *Cancer Cell International*, 2022. 22(1): p. 141.. DOI: 10.1186/s12935-022-02559-1
 32. Yang, L., J.E. Wilusz, and L.-L. Chen, Biogenesis and regulatory roles of circular RNAs. *Annual review of cell and developmental biology*, 2022. 38(1): p. 263–289.. DOI: 10.1146/annurev-cellbio-120420-125117
 33. Chodurska, B. and T. Kunej, Long Non-Coding RNAs in Humans: Classification, Genomic Organization and Function. *Non-coding RNA Research*, 2025.. DOI: 10.1016/j.ncrna.2025.01.004
 34. Ma, B., et al., Mechanisms of circRNA/lncRNA-miRNA interactions and applications in disease and drug research. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2023. 162: p. 114672.. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.114672

35. Zheng, S., et al., CircRNA—protein interactions in muscle development and diseases. *International journal of molecular sciences*, 2021. 22(6): p. 3262.. DOI: 10.3390/ijms22063262
36. Zheng, M., et al., Expression profile and N6-methyadenosine modification of circular RNA analysis in MAFLD. *BMC gastroenterology*, 2025. 25(1): p. 162.. DOI: 10.1186/s12876-025-03722-4
37. Yepmo, M., et al., Discussing the role of circular RNA in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease and its complications. *Frontiers in Endocrinology*, 2022. 13: p. 1035159..DOI: 10.3389/fendo.2022.1035159
38. Li, L.-P., et al., Oxidative stress-induced circSOD2 inhibits osteogenesis through sponging miR-29b in metabolic-associated fatty liver disease. *World Journal of Gastroenterology*, 2025. 31(9): p. 98027.. DOI: 10.3748/wjg.v31.i9.98027
39. Qian, G. and N. Morral, Role of non-coding RNAs on liver metabolism and NAFLD pathogenesis. *Human molecular genetics*, 2022. 31(R1): p. R4–R21.. DOI: 10.1093/hmg/ddac088
40. Cao, J., et al., Identification of mitochondrial function and programmed cell death associated key biomarkers and the circRNA-miRNA-mRNA regulatory network in systemic lupus erythematosus. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 2025. 12: p. 1586294.. DOI: 10.3389/fmolb.2025.1586294
41. Wang, Y., et al., A read-through circular RNA RCRIN inhibits metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Journal of Hepatology*, 2025. 82(6): p. 1068–1079. DOI: 10.1016/j.jhep.2024.11.052
42. Zeng, Q., et al., Circular RNAs in non-alcoholic fatty liver disease: Functions and clinical significance. *RNA biology*, 2024. 21(1): p. 65–79. DOI: 10.1080/15476286.2023.2290769
43. Shao, J., et al., Interference of a mammalian circRNA regulates lipid metabolism reprogramming by targeting miR-24-3p/Igf2/PI3K-AKT-mTOR and Igf2bp2/Ucp1 axis. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 2023. 80(9): p. 252. DOI: 10.1007/s00018-023-04899-1
44. Wang, L., et al., Exercise-induced circular RNA circUtrn is required for cardiac physiological hypertrophy and prevents myocardial ischaemia-reperfusion injury. *Cardiovascular research*, 2023. 119(16): p. 2638–2652.. DOI: 10.1093/cvr/cvad161
45. Zaiou, M., Noncoding RNAs as additional mediators of epigenetic regulation in nonalcoholic fatty liver disease. *World journal of gastroenterology*, 2022. 28(35): p. 5111.. DOI: 10.3748/wjg.v28.i35.5111
46. Yu, G., et al., Circular RNAs: Rising stars in lipid metabolism and lipid disorders. *Journal of cellular physiology*, 2021. 236(7): p. 4797–4806.. DOI: 10.1002/jcp.30200
47. Zhong, G., Y. Lin, and Z. Huang, Identification of a novel circRNA-miRNA-mRNA regulatory axis in hepatocellular carcinoma based on bioinformatics analysis. *Scientific reports*, 2023. 13(1): p. 3728.. DOI: 10.1038/s41598-023-30567-2
48. Chen, L.-L. and V.N. Kim, Small and long

- non-coding RNAs: Past, present, and future. *Cell*, 2024. 187(23): p. 6451–6485.. DOI: 10.1016/j.cell.2024.10.024
49. Joshi, M., et al., Small RNAs, spermatogenesis, and male infertility: a decade of retrospect. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 2023. 21(1): p. 106.. DOI: 10.1186/s12958-023-01155-w
 50. Iwakawa, H.-o. and Y. Tomari, Life of RISC: Formation, action, and degradation of RNA-induced silencing complex. *Molecular cell*, 2022. 82(1): p. 30–43.. DOI: 10.1016/j.molcel.2021.11.026
 51. Kim, H., Y.-Y. Lee, and V.N. Kim, The biogenesis and regulation of animal microRNAs. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2025. 26(4): p. 276–296.. DOI: 10.1038/s41580-024-00805-0
 52. Zheng, H., et al., A computational modeling of pri-miRNA expression. *Plos one*, 2024. 19(1): p. e0290768.. DOI: 10.1371/journal.pone.0290768
 53. Khadgi, B. and Y. Nam, Effects of METTL3-METTL14 on primary microRNA processing by Drosha- DGCR8. *bioRxiv*, 2024: p. 2024.10. 15.618347.. DOI: 10.1101/2024.10.15.618347
 54. Li, H., et al., Prognostic significance of exportin-5 in hepatocellular carcinoma. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*, 2024. 16(7): p. 3069.. DOI: 10.4251/wjgo.v16.i7.3069
 55. Goel, H. and A. Goel, MicroRNA and Rare Human Diseases. *Genes*, 2024. 15(10): p. 1243.
 56. Liu, F., et al., Long non-coding RNA SNHG6 couples cholesterol sensing with mTORC1 activation in hepatocellular carcinoma. *Nature metabolism*, 2022. 4(8): p. 1022–1040. DOI: 10.1038/s42255-022-00616-7
 57. Zhu, Y., et al., Therapeutic effects of microRNAs on nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review and meta-analysis. *International journal of molecular sciences*, 2023. 24(11): p. 9168.. DOI: 10.3390/ijms24119168
 58. Tobaruela-Resola, A.L., et al., Circulating miR-122-5p, miR-151a-3p, miR-126-5p and miR-21-5p as potential predictive biomarkers for Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease assessment. *Journal of physiology and biochemistry*, 2024: p. 1–14.. DOI: 10.1007/s13105-024-01037-8
 59. Shan, W., et al., Activation of the SIRT1/p66shc antiapoptosis pathway via carnosic acid-induced inhibition of miR-34a protects rats against nonalcoholic fatty liver disease. *Cell death & disease*, 2015. 6(7): p. e1833–e1833.. DOI: 10.1038/cddis.2015.196
 60. Latief, U., et al., Micro RNAs as emerging therapeutic targets in liver diseases. *Current Protein and Peptide Science*, 2022. 23(6): p. 369–383.. DOI: 10.2174/1389203723666220721122240
 61. Guo, X., et al., MiRNA-122 contributes to the effect of exercise on non-alcoholic fatty liver. *Chinese Journal of Tissue Engineering Research*, 2024. 28(2): p. 272.. doi: 10.12307/2023.475
 62. Delfan, M., et al., High-intensity interval training improves cardiac function by miR-206 dependent HSP60 induction in diabetic

- rats. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 2022. 9: p. 927956..DOI: 10.3389/fcvm.2022.927956
63. Dos Santos, J.A.C., et al., Physical exercise and the functions of microRNAs. *Life sciences*, 2022. 304: p. 120723.. DOI: 10.1016/j.lfs.2022.120723
64. Panico, A., et al., The influence of lifestyle factors on miRNA expression and signal pathways: a review. *Epigenomics*, 2021. 13(2): p. 145–164.. DOI: 10.2217/epi-2020-0289
65. Elazazy, O., et al., Long non-coding RNAs and rheumatoid arthritis: pathogenesis and clinical implications. *Pathology-Research and Practice*, 2023. 246: p. 154512.. DOI: 10.1016/j.prp.2023.154512
66. Tang, Z., et al., The role of competing endogenous RNA network in the development of hepatocellular carcinoma: potential therapeutic targets. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 2024. 12: p. 1341999. DOI: 10.3389/fcell.2024.1341999
67. Zeng, Q., et al., LncRNA and circRNA in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review. *Biomolecules*, 2023. 13(3): p. 560.. DOI: 10.3390/biom13030560
68. Yonis, N., et al., Cracking the code: lncRNA-miRNA-mRNA integrated network analysis unveiling lncRNAs as promising non-invasive NAFLD biomarkers toward precision diagnosis. *Computational Biology and Chemistry*, 2025. 115: p. 108325.. DOI: 10.1016/j.compbiolchem.2024.108325
69. Zaiou, M., Peroxisome proliferator-activated receptor- γ as a target and regulator of epigenetic mechanisms in nonalcoholic fatty liver disease. *Cells*, 2023. 12(8): p. 1205. DOI: 10.3390/cells12081205
70. Shabgah, A.G., et al., A comprehensive review of long non-coding RNAs in the pathogenesis and development of non-alcoholic fatty liver disease. *Nutrition & Metabolism*, 2021. 18(1): p. 22. DOI: 10.1186/s12986-021-00552-5
71. Zeng, X., et al., Circular RNA as an epigenetic regulator in chronic liver diseases. *Cells*, 2021. 10(8): p. 1945.. DOI: 10.3390/cells10081945
72. Wang, S., J. Li, and Y. Zhao, Construction and analysis of a network of exercise-induced mitochondria-related non-coding RNA in the regulation of diabetic cardiomyopathy. *Plos one*, 2024. 19(3): p. e0297848.. DOI: 10.1371/journal.pone.0297848
73. Zhao, W., et al., Exercise improves endothelial function via the lncRNA MALAT1/miR-320a axis in obese children and adolescents. *Cardiology Research and Practice*, 2021. 2021(1): p. 8840698.. DOI: 10.1155/2021/8840698
74. Ramezani, M., et al., A crosstalk between epigenetic modulations and non-alcoholic fatty liver disease progression. *Pathology-Research and Practice*, 2023. 251: p. 154809.. DOI: 10.1016/j.prp.2023.154809
75. Yoshitomi, R., et al., Regulatory effect of epigallocatechin-3-O-gallate on circular RNA expression in mouse liver. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 2024. 124: p. 109506.. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2023.109506

76. Wu, L.-F., et al., Circular RNA RRM2 alleviates metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease by targeting miR-142-5p to increase NRG1 expression. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 2024. 327(4): p. G485–G498.. DOI: 10.1152/ajpgi.00255.2023
77. Yang, Y.-b., et al., Identification of a Novel Ferroptosis-Related Gene Prediction Model for Clinical Prognosis and Immunotherapy of Colorectal Cancer. *Disease Markers*, 2021. 2021(1): p. 4846683..DOI: 10.1155/2021/4846683
78. Hochreuter, M.Y., et al., MicroRNAs in non-alcoholic fatty liver disease: Progress and perspectives. *Molecular metabolism*, 2022. 65: p. 101581.. DOI: 10.1016/j.molmet.2022.101581
79. Tang, S., Y. Geng, and Q. Lin, The role of mitophagy in metabolic diseases and its exercise intervention. *Frontiers in Physiology*, 2024. 15: p. 1339128.. DOI: 10.3389/fphys.2024.1339128
80. Ferro, A., et al., Extracellular vesicles as delivery vehicles for non-coding RNAs: potential biomarkers for chronic liver diseases. *Biomolecules*, 2024. 14(3): p. 277.. DOI: 10.3390/biom14030277
81. Tang, Q. and A. Khvorova, RNAi-based drug design: considerations and future directions. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2024. 23(5): p. 341–364.. DOI: 10.1038/s41573-024-00912-9
82. Cao, X., et al., ncRNADrug: a database for validated and predicted ncRNAs associated with drug resistance and targeted by drugs. *Nucleic Acids Research*, 2024. 52(D1): p. D1393–D1399..DOI: 10.1093/nar/gkad1042
83. Suksangrat, T., P. Phannasil, and S. Jitrapakdee, miRNA regulation of glucose and lipid metabolism in relation to diabetes and non-alcoholic fatty liver disease. *Reviews on biomarker studies of metabolic and metabolism-related disorders*, 2019: p. 129–148.. DOI: 10.1007/978-3-030-12668-1_7
84. Atic, A.I., et al., Circulating miRNAs associated with nonalcoholic fatty liver disease. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 2023. 324(2): p. C588–C602. DOI: 10.1152/ajpcell.00253.2022
85. Aghaei, S.M. and S.M. Hosseini, Inflammation-related miRNAs in obesity, CVD, and NAFLD. *Cytokine*, 2024. 182: p. 156724.. DOI: 10.1016/j.cyto.2024.156724
86. Anwar, A.A., N. Jalan-Sakrikar, and R.C. Huebert. LncRNAs, RNA Therapeutics, and Emerging Technologies in Liver Pathobiology. in *Seminars in liver disease*. 2024. Thieme Medical Publishers, Inc. • DOI: 10.1055/a-2490-1921
87. Wade, H., et al., Mechanistic role of long non-coding RNAs in the pathogenesis of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and fibrosis. *eGastroenterology*, 2024. 2(4).. DOI: 10.1136/egastro-2024-100115
88. Xie, Y., et al., Profile analysis and functional modeling identify circular RNAs in nonalcoholic fatty liver disease as regulators of hepatic lipid metabolism. *Frontiers in Genetics*, 2022. 13: p. 884037.. DOI: 10.3389/fgene.2022.884037
89. Zhang, J., et al., The effects of exercise on epigenetic modifications: focus on DNA methylation, histone modifications and non-coding RNAs. *Human Cell*, 2024. 37(4): p.

- 887–903.. DOI: 10.1007/s13577-024-01057-y
90. Qin, F., et al., The effects of exercise on microRNA expression profiling in adipose tissue macrophages of mice. *Frontiers in Immunology*, 2024. 15: p. 1412621.. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1412621
91. Soltanieh, S.K., et al., Long Non-Coding RNAs in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease; Friends or Foes? *Cell Biochemistry and Biophysics*, 2025. 83(1): p. 279–294.. DOI: 10.1007/s12013-024-01555-8
92. Ma, X., et al., Physical exercise: a promising treatment against organ fibrosis. *International Journal of Molecular Sciences*, 2025. 26(1): p. 343.. DOI: 10.3390/ijms26010343
93. Lou, J., et al., Exercise promotes angiogenesis by enhancing endothelial cell fatty acid utilization via liver-derived extracellular vesicle miR-122-5p. *Journal of Sport and Health Science*, 2022. 11(4): p. 495–508.. DOI: 10.1016/j.jshs.2021.09.009
94. Wu, B., et al., Aerobic exercise improves hepatic steatosis by modulating miR-34a-mediated PPAR α /SIRT1-AMPK signaling pathway. 2023.. DOI: 10.1371/journal.pone.0333872
95. Marroncini, G., et al., Gut–liver–pancreas axis crosstalk in health and disease: from the role of microbial metabolites to innovative microbiota manipulating strategies. *Biomedicines*, 2024. 12(7): p. 1398.. DOI: 10.3390/biomedicines12071398
96. Jiang, C., et al., Comparative transcriptomics analyses in livers of mice, humans, and humanized mice define human-specific gene networks. *Cells*, 2020. 9(12): p. 2566.. DOI: 10.3390/cells9122566
97. Huppertz, I. and A.C. Mullen, Function Over Form: Defining Evolutionarily Conserved Long Noncoding RNAs Regulating Hepatic Metabolism. *Gastroenterology*, 2025. DOI: 10.1053/j.gastro.2025.04.008.
98. Zhang, Y., et al., Protective effect of exercise on metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: Potential epigenetic mechanisms. *International Journal of Molecular Medicine*, 2025. 56(4): p. 146. DOI: 10.3892/ijmm.2025.5587