



## Potensi Micro RNA Hsa-Mir-Let-7b-5p Dalam Peran *Insulin Signaling Pathway*

Muhammad Kharisma<sup>1</sup>, Mahdea Kasyiva<sup>2</sup>

<sup>1,2</sup> Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia,  
Departemen Histologi dan Biologi Sel

Jl. Kaliurang No.KM. 14,5, Krawitan, Umbulmartani, Kec. Ngemplak, Kabupaten Sleman, Daerah Istimewa Yogyakarta 55584

Korespondensi penulis: [157110401@uii.ac.id](mailto:157110401@uii.ac.id)

**Abstract.** *Insulin plays an important role in metabolism. miR-Let-7b-5p has an important role in the regulation of genes that play a role in the insulin signaling pathway. This study aims to look at the role of hsa-miR-Let-7b-5p in the insulin signaling pathway and the genes related. This research method is an in silico study using DIANA MiRPath v3.0. Pathway analysis was performed using DIANA MiRPath v3.0 web-based software to analyze miRNA regulation. This research uses data on the regulatory pathways of the Homo sapiens species. The results showed that there were 10 target genes from hsa-miR-Let-7b-5p in the insulin signaling pathway. The metabolic processes involved in the insulin signaling pathway are related to glucose uptake, lipogenesis, glycolysis, glycogenesis, antiapoptosis, protein synthesis, proliferation and differentiation. The NRAS, MAP2K2 and KRAS genes affect the process of proliferation, differentiation and protein synthesis. The CRKL gene influences the process of glucose uptake. The ACACA gene influences the process of lipogenesis. The GYS1 gene influences the process of glycogenesis. The PRKAR2A gene influences the antilipolysis process. The INPPL1 gene influences the inhibition of the PI3K gene into aPKC, PDK12 and mTOR in various pathways in the insulin signaling pathway. Other pathway processes related to the insulin signaling pathway are the phosphatidyl signaling system and the MAPK signaling pathway. So that miR-Let-7b-5p as an indicator of examination or can be a target of therapy related to the role of insulin.*

**Keywords:** *Insulin, Micro RNA. miR-Let-7b-5p*

**Abstrak.** Insulin memegang peranan penting dalam metabolisme. miR-Let-7b-5p memiliki peran penting dalam regulasi gen yang berperan pada *insulin signaling pathway*. Penelitian ini bertujuan untuk melihat peran hsa-miR-Let-7b-5p dalam *insulin signaling pathway* serta gen yang berperan. Metode penelitian ini merupakan penelitian secara *in silico* menggunakan DIANA MiRPath v3.0. Analisis pathway dilakukan dengan menggunakan software berbasis web DIANA MiRPath v3.0 untuk menganalisis regulasi miRNA. Pada penelitian ini menggunakan data jalur regulasi spesies Homo sapiens. Hasil menunjukkan bahwa terdapat 10 gen target gen dari hsa-miR-Let-7b-5p pada insulin signaling pathway. Proses metabolisme yang terdapat pada insulin signaling pathway berkaitan dengan glukosa uptake, lipogenesis, glikolisis, glikogenesis, antiapoptosis, protein sintesis, proliferasi dan diferensiasi. Gen NRAS, MAP2K2 dan KRAS mempengaruhi pada proses proliferasi, diferensiasi dan sintesis protein. Gen CRKL berpengaruh pada proses glukosa uptake. Gen ACACA berpengaruh pada proses lipogenesis. Gen GYS1 berpengaruh pada proses glikogenesis. Gen PRKAR2A berpengaruh pada proses antilipolisis. Gen INPPL1 berpengaruh pada penghambatan gen PI3K menjadi aPKC, PDK12 dan mTOR dalam berbagai jalur pada insulin signaling pathway. Proses pathway lain yang berkaitan dengan insulin signaling pathway yakni phosphatidyl signaling

Received Mei 30, 2023; Revised Juni 20, 2023; Juli 03, 2023

\* Muhammad Kharisma, [157110401@uii.ac.id](mailto:157110401@uii.ac.id)

system dan MAPK signaling pathway. Sehingga miR-Let-7b-5p sebagai salah satu indikator pemeriksaan atau dapat sebagai target terapi yang berkaitan dengan peran insulin.

**Kata kunci:** Insulin, Mikro RNA, miR-Let-7b-5p

## LATAR BELAKANG

Insulin merupakan hormon yang diperlukan pada metabolisme karbohidrat. Insulin sangat penting karena merubah kadar gula bebas dalam darah menjadi cadangan gula dalam tubuh dalam bentuk glikogen. Tanpa adanya peran insulin yang baik maka cadangan gula tidak akan terbentuk dan gula bebas dalam darah akan meningkat sehingga dapat menimbulkan efek penyakit metabolik pada tubuh hingga mengancam jiwa.

Penemuan miRNA merupakan salah satu terobosan ilmiah baru untuk mengetahui regulasi gen tertentu. Kita dapat mengetahui pathway dan gen yang berperan dalam kerja insulin serta miRNA yang berperan. Meskipun masih pada tahap awal, miRNA dapat mengubah cara pandang tentang efek insulin. Dari hasil riset, diketahui bahwa miR-Let-7b-5p memiliki peran penting dalam insulin signaling pathway. Sehingga penelitian awal secara *in silico* dapat dilakukan untuk memahami peran lebih lanjut. Riset ini bertujuan untuk memahami peran miR-Let-7b-5p dalam *insulin signaling pathway*.

## KAJIAN TEORITIS

Micro RNA (miRNA) merupakan RNA yang memiliki molekul pendek yang berukuran 19 hingga 25 nukleotida. Mikro RNA berperan dalam *silencing gen* target pasca transkripsi. Pembentukan dari microRNA diawali dengan RNA polimerase II yang menghasilkan transkrip primer yang disebut (pri-miRNA). Pri-miRNA akan terbelah akibat dari kompleks mikroprosesor yang terdiri dari Drosha dan DiGeorge Syndrome Critical Region 8 (DGCR 8), pembelah ini akan menghasilkan prekursor-miRNA (pra-miRNA). Pra-miRNA diekspor ke sitoplasma dengan menggunakan Exportin5 / RanGTP, selanjutnya diproses untuk menghasilkan dupleks miRNA yang matang. Salah satu untaian digabungkan ke dalam protein Argonaute (AGO) untuk membentuk miRNA-RISC yang berfungsi untuk *silencing gen* dengan cara penghambatan translasi.

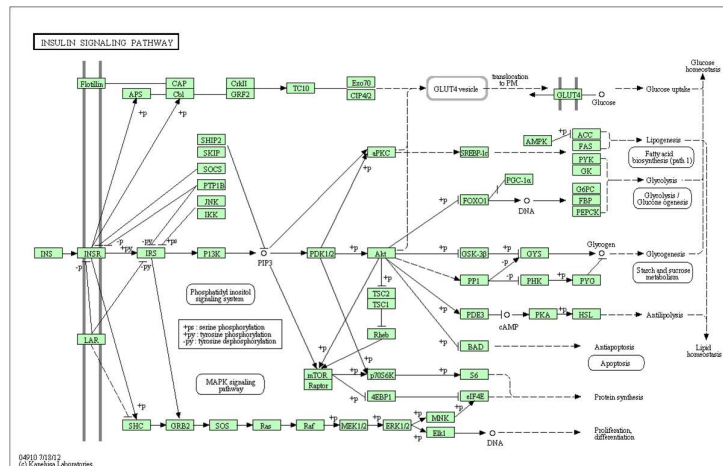
Penemuan miRNA merupakan salah satu terobosan ilmiah baru. Meskipun masih pada tahap awal, miRNA dapat mengubah cara pandang tentang peningkatan pembakaran kalori. Dari hasil riset yang telah ada, diketahui bahwa miR-Let-7b-5p memiliki peran penting dalam jalur metabolik. Sehingga terdapat gen-gen yang dipengaruhi oleh miR-Let-7b-5p dapat dikaji

lebih detail pada penelitian kali ini yang berperan dalam berbagai mekanisme berkaitan dengan *insulin signaling pathway*

## METODE PENELITIAN

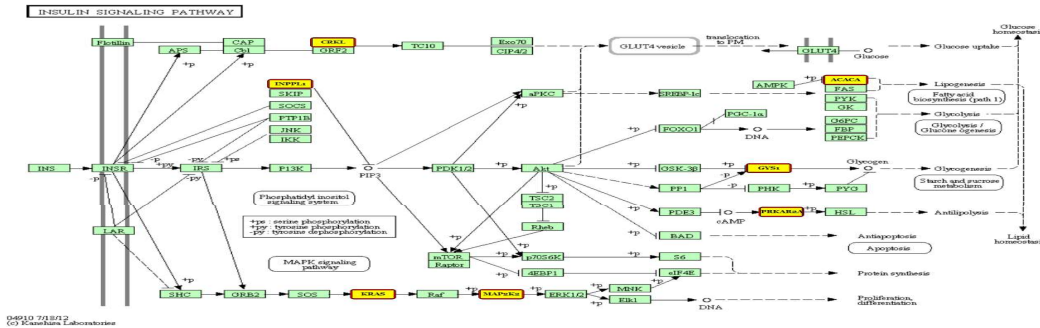
Riset ini menggunakan metode penelitian insilico menggunakan DIANA MiRPath v3.0 . Analisis pathway dilakukan dengan menggunakan software berbasis web DIANA MiRPath v3.0 yang merupakan rangkaian perangkat lunak online yang berfungsi untuk menganalisis regulasi miRNA dan jalur molekulernya. Kelebihan dari DIANA MiRPath v3.0 adalah memiliki sumber data yang luas. Sumber data ini mampu mendukung semua analisis untuk jalur molekuler Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) dan Gene Ontology (GO) pada tujuh spesies (Homo sapiens, Mus musculus, Rattus norvegicus, Drosophila melanogaster, Caenorhabditis elegans, Gallus gallus dan Danio rerio). Pada penelitian ini menggunakan spesies data jalur regulasi spesies Homo sapiens untuk mengetahui insulin signaling pathway serta gen yang berperan.

## HASIL DAN PEMBAHASAN



Gambar 1.

Hasil analisis in silico didapatkan bahwa insulin signaling pathway berkaitan dengan beberapa signaling pathway lain dan beberapa proses metabolisme. Proses pathway lain yang berkaitan dengan insulin signaling pathway yakni phosphatidyl signaling system dan MAPK signaling pathway. Proses metabolisme yang terdapat pada insulin signaling pathway yakni berkaitan dengan glukosa uptake, lipogenesis, glikolisis, glikogenesis, antiapoptosis, protein sintesis, proliferasi dan diferensiasi.



Gambar 2.

Terdapat 10 gen target gen dari Hsa-miR-Let-7b-5p pada insulin signaling pathway yakni:

1. NRAS [ENSG00000213281](#)
2. CRKL [ENSG00000099942](#)
3. MAP2K2 [ENSG00000126934](#)
4. INPPL1 [ENSG00000165458](#)
5. KRAS [ENSG00000133703](#)
6. PDK1 [ENSG00000152256](#)
7. GYS2 [ENSG00000111713](#)
8. PRKAR2A [ENSG00000114302](#)
9. GYS1 [ENSG00000104812](#)
10. ACACA [ENSG00000132142](#)

Gen NRAS, MAP2K2 dan KRAS mempengaruhi pada proses proliferasi, diferensiasi dan sintesis protein. Gen CRKL berpengaruh pada proses glukosa uptake. Gen ACACA berpengaruh pada proses lipogenesis. Gen GYS1 berpengaruh pada proses glikogenesis. Gen PRKAR2A berpengaruh pada proses antilipolisis. Gen INPPL1 berpengaruh pada penghambatan gen PI3K menjadi aPKC, PDK12 dan mTOR dalam berbagai jalur pada insulin signaling pathway.

**PEMBAHASAN**

Insulin merupakan hormon yang diperlukan pada metabolisme karbohidrat. Insulin sangat penting karena merubah kadar gula bebas dalam darah menjadi cadangan gula dalam tubuh dalam bentuk glikogen. Dalam insulin signaling pathway, beberapa miRNA merupakan salah satu terobosan ilmiah baru untuk mengetahui regulasi gen tertentu. Dari hasil riset, diketahui bahwa mir-Let-7b-5p memiliki peran penting dalam insulin signaling pathway. Sehingga penelitian awal secara in silico dapat dilakukan untuk memahami peran lebih lanjut.

Penelitian ini melihat dari beberapa gen target memiliki pengaruh terhadap insulin signaling pathway. Penelitian lain menyatakan gen MAML3, EEF1D, NRG1, dan CDK5RAP2, paling sering menjadi target (hsa-let-7b-5p, hsa-miR-155-5p, hsa-miR-124-3p, hsa-miR-1-3p), yang terlibat dalam jalur persinyalan AGE (advanced glycation end product)-RAGE (receptor for advanced glycation end product) yang berujung pada komplikasi diabetes dan resistensi endokrin(1).

Peran utama let-7 bersifat antiproliferatif, seperti yang diamati pada berbagai jenis kanker manusia dan pada sel induk saraf. Pada *C.elegans*, let-7 telah terbukti menginduksi diferensiasi seluler selama proses kematangan melalui interaksi dengan gen *polyadenylate-binding protein nuclear 1* (PABPN1), dan ekspresinya tergantung pada usia. Pada otot rangka yang menua, terdapat peningkatan ekspresi let-7 yang menjelaskan peran miRNA ini pada terganggunya kapasitas regenerasi otot orang lanjut usia (2).

Meningkatnya sinyal IGF1 dan sintesis protein pada otot rangka tungkai belakang dan tungkai depan disebabkan oleh penurunan let-7-5p. Ini membawa pemahaman baru tentang bagaimana terapi akupunktur listrik dapat berpengaruh positif terhadap kesehatan otot dengan cara ini(3).

Penelitian ini menunjukkan bahwa NRAS berpengaruh pada proses proliferasi. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang menunjukkan peran gen NRAS pada proliferasi sel. Penelitian tersebut menyatakan bahwa ketiadaan gen NRAS mengurangi proliferasi tumor(4).

Hasil lain menunjukkan bahwa CRKL berpengaruh pada proses uptake glukosa. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang menunjukkan bahwa overekspresi CRKL meningkatkan pengambilan glukosa, produksi laktat, dan sintesis glikogen pada sel hepatokarsinoma. CRKL meningkatkan metabolisme glukosa pada sel hepatokarsinoma dengan meningkatkan pengambilan glukosa melalui jalur CRKL-PI3K/Akt-GLUT1/HKII, produksi laktat CRKL-PI3K/Akt-HKII-glukosa, dan sintesis glikogen CRKL-PI3K/Akt-Gsk3 $\beta$  (5).

MAP2K2 memiliki pengaruh pada proses proliferasi. Hasil ini serupa dengan hasil penelitian lain yang mengungkapkan bahwa jalur persinyalan MAZ/MAP2K2/ERK memainkan peran penting dalam meningkatkan proliferasi ccRCC (*clear cell renal carcinoma*)(6).

INPPL1 berpengaruh pada penghambatan gen PI3K menjadi aPKC, PDK12 dan mTOR dalam berbagai jalur pada insulin signaling pathway. Hasil penelitian ini sejalan dengan

penelitian yang menunjukkan bahwa overekspresi INPPL1 akan menghambat pengambilan glukosa yang diinduksi oleh insulin dan sintesis glikogen pada adiposit (7).

KRAS juga memiliki pengaruh pada proses sintesis protein. Hasil ini sejalan dengan penelitian lain yang mengidentifikasi bahwa fitur utama dari sel-sel dengan mutasi KRAS adalah perubahan metabolisme seluler untuk mendukung peningkatan sintesis protein dan pada akhirnya menjaga pertumbuhan yang cepat. Hasil tersebut menunjukkan bahwa aktivasi KRAS menginduksi ekspresi antiporter asam amino SLC7A5, yang mengeksport glutamin sebagai pertukaran untuk asam amino alternatif guna memenuhi kebutuhan seluler, seperti sintesis protein. Penelitian lain menunjukkan bahwa modifikasi genetik, seperti mutasi KRAS, memiliki profil metabolisme glukosa dan glutamin yang berbeda (8). Penelitian lain mengenai *non mutant cell lung cancer* (NSCLC) menyatakan bahwa intake asam amino glutamin lebih tinggi dan uptake glukosa yang lebih rendah pada NSCLC dengan mutasi gen KRAS dibandingkan dengan NSCLC tanpa mutasi gen KRAS (9). Let-7b-5p dapat meningkatkan penyimpanan lemak dan juga dapat menekan penyimpanan lemak melalui gen sitosol dan mitokondria secara berturut-turut (10) namun tidak menyatakan gen apa yang terpengaruh dalam proses tersebut.

PDK1 memiliki pengaruh pada proses uptake glukosa. Penelitian lain menunjukkan bahwa pada kardiomyosit yang berasal dari otot jantung yang tidak memiliki PDK1, meskipun jumlah glucose transporter type 4 (GLUT4) meningkat dua kali lipat, insulin gagal merangsang pengambilan glukosa, memberikan bukti genetik bahwa PDK1 memainkan peran penting dalam memungkinkan insulin untuk meningkatkan pengambilan glukosa dalam otot jantung(11).

Gys1 berpengaruh pada glikogenesis. Hasil ini sejalan dengan hasil penelitian lain yang menunjukkan bahwa tikus uji yang tidak memiliki gen Gys1 pada otot mengalami penurunan kadar glikogen otot sebesar 70%, hiperinsulinemia, serta toleransi glukosa yang terganggu. Ketiadaan Gys1 secara spesifik pada otot tikus uji dewasa menghasilkan intoleransi glukosa akibat resistensi insulin dan penurunan pengambilan glukosa oleh otot(12).

PRKR2A berpengaruh pada proses antilipolisis. Hasil penelitian ini sejalan dengan hasil penelitian lain yang menyatakan bahwa terdapat konsistensi penemuan penumpukan jaringan adiposa pada tikus uji kemungkinan bahwa PRKR2A berkontribusi pada hubungan dengan adiponektin dan adipositas sentral(13).

ACACA berpengaruh pada lipogenesis. Hasil penelitian ini sejalan dengan hasil penelitian lain yang menunjukkan bahwa inhibisi *Acetyl-Coenzyme A Carboxylase/ACACA/ACC* menghasilkan penghambatan yang signifikan terhadap sintesis

lipid de novo hati pada subjek pria dewasa dengan kelebihan berat badan. Hal tersebut menunjukkan kaitan antara ACACA dengan lipogenesis(14).

Hasil penelitian ini memiliki perbedaan dengan penelitian lain yang menyatakan bahwa let 7b dapat menarget reseptor IGF1R sehingga mendownregulasi ekspresi proteinnya dan menghambat aktivasi jalur PI3K/akt. Hal tersebut menghambat terjadinya hiperglikemia pada tikus uji(15). Hal serupa juga terdapat pada penelitian lain yang menyatakan bahwa let-7 menekan jalur persinyalan Insulin-PI3K-mTOR (tidak menyatakan memberikan target pada gen di jalur ini) sehingga menghambat proses glikogenesis(16). Penelitian lain menyatakan bahwa let-7b-5p menekan progresi sel *multiple myeloma* dengan menarget IGF1R (17).

## **KESIMPULAN DAN SARAN**

Kesimpulan dari penelitian ini bahwa diketahui miR-Let-7b-5p memiliki peran pada insulin signaling pathway dengan 10 gen target gen. Proses metabolisme yang terdapat pada insulin signaling pathway berkaitan dengan glukosa uptake, lipogenesis, glikolisis, glikogenensis, antiapoptosis, protein sintesis, proliferasi dan diferensiasi. Penelitian ini dapat dikembangkan penelitian lanjutan potensi dari miR-Let-7b-5p sebagai salah satu indikator pemeriksaan atau dapat sebagai target terapi yang berkaitan dengan peran insulin.

## **DAFTAR REFERENSI**

- Khokhar M, Roy D, Tomo S, Gadwal A, Sharma P, Purohit P. Novel Molecular Networks and Regulatory MicroRNAs in Type 2 Diabetes Mellitus: Multiomics Integration and Interactomics Study. *JMIR Bioinforma Biotechnol.* 2022;3(1):e32437.
- Cappelletti C, Galbardi B, Bruttini M, Salerno F, Canioni E, Pasanisi MB, et al. Aging-associated genes and let-7 microRNAs: a contribution to myogenic program dysregulation in oculopharyngeal muscular dystrophy. *FASEB J.* 2019;33(6):7155–67.
- Huang Y, Yu M, Kuma A, Klein JD, Wang Y, Hassounah F, et al. Downregulation of let-7 by Electrical Acupuncture Increases Protein Synthesis in Mice. *Front Physiol.* 2021;12(August).
- Akslen LA, Angelini S, Straume O, Bachmann IM, Molven A, Hemminki K, et al. BRAF and NRAS mutations are frequent in nodular melanoma but are not associated with tumor cell proliferation or patient survival. *J Invest Dermatol.* 2005;125(2):312–7.
- Guo C, Gao C, Lv X, Zhao D, Greenaway FT, Hao L, et al. CRKL promotes hepatocarcinoma through enhancing glucose metabolism of cancer cells via activating PI3K/Akt. *J Cell Mol Med.* 2021;25(5):2714–24.
- Ren LX, Qi JC, Zhao AN, Shi B, Zhang H, Wang DD, et al. Myc-associated zinc-finger protein promotes clear cell renal cell carcinoma progression through transcriptional activation of the MAP2K2-dependent ERK pathway. *Cancer Cell Int [Internet].* 2021;21(1):1–13. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12935-021-02020-9>

- De Lorenzo C, Greco A, Fiorentino TV, Mannino GC, Hribal ML. Variants of insulin-signaling inhibitor genes in type 2 diabetes and related metabolic abnormalities. *Int J Genomics*. 2013;2013(Figure 1).
- Li CH, Liao CC. The metabolism reprogramming of microRNA let-7-mediated glycolysis contributes to autophagy and tumor progression. *Int J Mol Sci*. 2022;23(1).
- Xia M, Li X, Diao Y, Du B, Li Y. Targeted inhibition of glutamine metabolism enhances the antitumor effect of selumetinib in KRAS-mutant NSCLC. *Transl Oncol* [Internet]. 2021;14(1):100920. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2020.100920>
- Li H, Dai B, Fan J, Chen C, Nie X, Yin Z, et al. The Different Roles of miRNA-92a-2-5p and let-7b-5p in Mitochondrial Translation in db/db Mice. *Mol Ther - Nucleic Acids* [Internet]. 2019;17(September):424–35. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2019.06.013>
- Mora A, Sakamoto K, McManus EJ, Alessi DR. Role of the PDK1-PKB-GSK3 pathway in regulating glycogen synthase and glucose uptake in the heart. *FEBS Lett*. 2005;579(17):3632–8.
- Xirouchaki CE, Mangiafico SP, Bate K, Ruan Z, Huang AM, Tedjosiswoyo BW, et al. Impaired glucose metabolism and exercise capacity with muscle-specific glycogen synthase 1 (gys1) deletion in adult mice. *Mol Metab*. 2016;5(3):221–32.
- Spracklen CN, Karaderi T, Yaghootkar H, Schurmann C, Fine RS, Kutalik Z, et al. Exome-Derived Adiponectin-Associated Variants Implicate Obesity and Lipid Biology. *Am J Hum Genet*. 2019;105(1):15–28.
- Kathryn Stiede, Wenyan Miao HSB. *Hepatology - 2017 - Stiede - Acetyl-coenzyme A carboxylase inhibition reduces de novo lipogenesis in overweight male.pdf*. *Am Assoc Study Liver Dis*. 2017;66.
- Zhang Y, Yin B, Shu B, Liu Z, Ding H, Jia C. Differential expression of microRNA let-7b-5p regulates burn-induced hyperglycemia. *Oncotarget*. 2017;8(42):72886–92.
- Zhu H, Ng SC, Segr A V., Shinoda G, Shah SP, Einhorn WS, et al. The Lin28/let-7 axis regulates glucose metabolism. *Cell*. 2011;147(1):81–94.
- Xu H, Liu C, Zhang Y, Guo X, Liu Z, Luo Z, et al. Let-7b-5p regulates proliferation and apoptosis in multiple myeloma by targeting IGF1R. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*. 2014;46(11):965–72.