

**KARAKTERISASI PREDIKSI TINGKAT KEFATALAN DARI MUTASI  
*MISSENSE* DAN *FRAMESHIFT* PADA GEN *ULK1* DAN *ULK2* PADA  
MANUSIA DENGAN MENGGUNAKAN *SOFTWARE POLYPHEN-2* DAN  
*SIFT***

**SKRIPSI**



**UMSU**  
Unggul | Cerdas | Terpercaya

**ERLAN PRADAN**

**2008260041**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA**

**MEDAN**

**2024**

**KARAKTERISASI PREDIKSI TINGKAT KEFATALAN DARI MUTASI  
*MISSENSE* DAN *FRAMESHIFT* PADA GEN *ULK1* DAN *ULK2* PADA  
MANUSIA DENGAN MENGGUNAKAN *SOFTWARE POLYPHEN-2* DAN  
*SIFT***

**Skripsi ini diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh kelulusan  
Sarjana Kedokteran**



**UMSU**  
Unggul | Cerdas | Terpercaya

**ERLAN PRADAN  
2008260041**

**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA  
MEDAN  
2024**

MAJELIS PENDIDIKAN TINGGI, PENELITIAN & PENGEMBANGAN  
**UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA**  
**FAKULTAS KEDOKTERAN**

Jalan Gedung Arca No. 53 Medan 20217 Telp. (061) 7359163 – 7333162 Ext. 20 Fax. (061) 7363488  
Website : [www.umsu.ac.id](http://www.umsu.ac.id) E-mail : [rektor@umsu.ac.id](mailto:rektor@umsu.ac.id)  
Bankir : Bank Syariah Mandiri, Bank Bukopin, Bank Mandiri, Bank BNI 1946, Bank Sumut.



**HALAMAN PENGESAHAN**

**Skripsi Ini Diajukan Oleh**

Nama : Erlan Pradan

NPM : 2008260041

Judul Skripsi : KARAKTERISASI PREDIKSI TINGKAT KEFATALAN  
DARI MUTASI *MISSENSE* DAN *FRAMESHIFT* PADA GEN  
*ULK1* DAN *ULK2* PADA MANUSIA MENGGUNAKAN  
*SOFTWARE POLYPHEN-2* DAN *SIFT*

Telah berhasil dipertahankan di hadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

**DEWAN PENGUJI**

Pembimbing

(dr. Tegar Adriansyah Putra Siregar, M.Biomed., Ph.D.)

Penguji 1

(dr. Zuhrofi Muzar, M.Si. Med., M.Sc., Ph.D.)

Penguji 2

(dr. Des Suryani, M. Biomed)

Mengetahui,

  
Dekan FK UMSU  
(dr. Sih Masrullah Siregar, Sp. THT-KL(K))

NIDN: 0106098201

Ketua Program Studi  
Pendidikan Dokter FK UMSU  
  
(dr. Des Isnayanti, M.Pd.Ked)

NIDN: 0112098605

Ditetapkan di : Medan  
Tanggal : 18 Januari 2024

Unggul | Cerdas | Terpercaya

### HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Saya yang bertandatangan dibawah ini menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri dan semua sumber baik yang dikutip maupun di rujuk telah saya nyatakan benar

Nama : Erlan Pradan

NPM : 2008260041

Judul Skripsi : KARAKTERISASI PREDIKSI TINGKAT KEFATALAN  
DARI MUTASI *MISSENSE* DAN *FRAMESHIFT* PADA GEN  
*ULK1* DAN *ULK2* PADA MANUSIA MENGGUNAKAN  
*SOFTWARE POLYPHEN-2* DAN *SIFT*

Demikianlah pernyataan ini saya perbuat, untuk dapat dipergunakan sebagaimana mestinya

Medan, 03 Februari 2024



10000  
METERAI  
PENGAPT  
DE3AKX818970736 Erlan Pradan

## KATA PENGANTAR

Assalamualaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Saya bersyukur dan berterima kasih kepada Allah SWT atas segala rahmat dan hidayah-Nya, yang memungkinkan saya menyelesaikan skripsi ini dengan judul **“KARAKTERISASI PREDIKSI TINGKAT KEFATALAN DARI MUTASI *MISSENSE* DAN *FRAMESHIFT* PADA GEN *ULK1* DAN *ULK2* PADA MANUSIA MENGGUNAKAN *SOFTWARE POLYPHEN-2* DAN *SIFT*”**.

Alhamdulillah, selama penelitian dan penyusunan skripsi ini, penulis menyadari bahwa telah mendapat banyak dukungan, bimbingan, arahan, dan bantuan dari berbagai pihak dari awal perkuliahan hingga saat ini. Semoga ilmu kesabaran dan ketabahan yang didapat menjadi amal baik di dunia maupun di akhirat. Memenuhi salah satu persyaratan untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran di Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara (UMSU) adalah tujuan dari penulisan ini.

Dalam kesempatan ini, penulis mengucapkan banyak terima kasih dan penghormatan sebesar-besarnya kepada semua orang yang telah membantu penulis dalam penyusunan skripsi ini.:

1. Terima kasih kepada Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat dan karunia-Nya, memungkinkan penyelesaian skripsi ini.
2. dr. Siti Masliana Siregar. Sp. THT-KL (K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara
3. dr. Desi Isnayanti. M.Pd. Ked selaku Ketua Program Studi Pendidikan Dokter.
4. dr. Tegar Adriansyah Putra Siregar, M.Biomed., Ph.D, sebagai dosen pembimbing yang dengan sukarela menyumbangkan waktu, energi, dan pemikirannya untuk memberikan arahan dalam proses penyusunan skripsi ini.
5. Terima kasih kepada dr. Zukhrofi Muzar, M.Si. Med., M.Sc., Ph.D, yang telah mengambil peran sebagai dosen penguji pertama dan

memberikan berbagai masukan berharga untuk menyelesaikan skripsi ini.

6. dr. Des Suryani, M.Biomed, yang dengan kesediaannya menjadi dosen penguji kedua serta memberikan kontribusi berharga dalam menyelesaikan skripsi ini dengan memberikan berbagai masukan.
7. Skripsi ini saya dedikasikan untuk orang tua saya, yaitu Indra dan ibu Ramini, yang senantiasa memberikan dukungan dan doa agar perjalanan perkuliahan saya selalu dilimpahkan kemudahan.
8. Abang saya, Igef Indramca, merupakan sistem dukungan bagi saya yang telah menyisihkan waktu untuk memberikan bimbingan dalam tugas-tugas perkuliahan saya.
9. Rekan dalam penelitian skripsi saya, Fadhilla Ika Herliana dan Vanisa Pricilia, telah menyisihkan waktu untuk bersama-sama melakukan penelitian.
10. Sahabat saya dalam kegiatan bermain, yakni Tegar Alamsyah, Isa, Ariski, Iqbal, Hafiz, dan Tashim, telah memberikan dukungan kepada saya.

Saya sadar bahwa dalam penulisan skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan, oleh karena itu kritik dan saran untuk skripsi ini sangat saya harapkan.

Akhir kata, saya berharap Allah SWT berkenan membalas segala kebaikan semua pihak yang membantu. Semoga skripsi ini membawa manfaat bagi perkembangan ilmu pengetahuan.

Medan, 03 Februari 2024

Erlan Pradan

**PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI SKRIPSI UNTUK  
KEPENTINGAN AKADEMIS**

Sebagai sivitas akademika Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara, saya yang bertanda tangan dibawah ini,

Nama : Erlan Pradan  
NPM : 2008260041  
Fakultas : Fakultas Kedokteran

Saya telah setuju untuk memberikan Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara Hak Bebas Royalti Non Eksklusif atas skripsi saya yang berjudul "**KARAKTERISASI PREDIKSI TINGKAT KEFATALAN DARI MUTASI *MISSENSE* DAN *FRAMESHIFT* PADA GEN *ULK1* DAN *ULK2* PADA MANUSIA MENGGUNAKAN *SOFTWARE POLYPHEN-2* DAN *SIFT***" dalam upaya untuk mengembangkan ilmu pengetahuan.

Dengan Hak Bebas Royalti Non Eksklusif ini, Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara berhak menyimpan, mengalih media, mengorganisasikan dalam bentuk pangkalan data, merawat, dan mempublikasikan karya saya selama tetap menunjukkan nama saya sebagai penulis atau pencipta dan pemilik hak cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Medan  
Pada Tanggal : 03 Februari 2024

Yang Menyatakan,

Erlan Pradan

## ABSTRAK

**Pendahuluan:** *Unc-51 like kinase 1* dan *Unc-51 like kinase 2* (*ULK1* dan *ULK2*) berperan dalam pembentukan *autophagosome*, suatu jenis vesikel. *ULK1* dan *ULK2* memiliki peran sebagai inisiator dalam mengatur proses *autophagy*, berinteraksi dengan berbagai protein lainnya dalam regulasi tersebut.. *ULK1* dan *ULK2* dapat mengalami gangguan dalam prosesnya, salah satunya disebabkan terjadinya mutasi. Mutasi yang dipilih yaitu *single nucleotide polymorphism* (*SNP*) berupa *missense* dan *frameshift*. Lalu mutasi ini akan diprediksi menggunakan *software* seperti *PolyPhen-2* dan *SIFT* yang akan memberikan gambaran dampak mutasi yang ditimbulkan oleh mutasi *missense* dan *frameshift*. Penggunaan kedua *software* ini untuk memprediksi dampak kefatalan mutasi *missense* dan *frameshift* berdasarkan skor yang dari *software* *PolyPhen-2* dan *SIFT*.

**Tujuan:** Untuk mengetahui tingkat kefatalan dari mutasi *missense* dan *frameshift* gen *ULK1* dan *ULK2* menggunakan *software* *PolyPhen-2* Dan *SIFT*. **Metode:** Analisis bioinformatika menggunakan *software* *PolyPhen-2* dan *SIFT*. **Hasil:** Pada analisis gen *ULK1* yang mengalami mutasi *missense* dan *frameshift*, didapatkan kefatalan dari *PolyPhen-2* dan *SIFT* (*deleterious*, *possibly damaging*, dan *probably damaging*) sebesar 75,55%. Lalu Pada analisis gen *ULK2* yang mengalami mutasi *missense* dan *frameshift*, didapatkan kefatalan dari *PolyPhen-2* dan *SIFT* (*deleterious*, *possibly damaging*, dan *probably damaging*) sebesar 72%. **Kesimpulan:** Prediksi kefatalan mutasi *missense* dan *frameshift* terhadap gen *ULK1* dan *ULK2* menggunakan *software* *PolyPhen-2* dan *SIFT* dapat mengganggu fungsionalitas dari protein berdasarkan tingkat kefatalannya.

**Kata Kunci:** *ULK1*, *ULK2*, *Autophagy*, *SNP*, *Missense*, *Frameshift*, *PolyPhen-2*, *SIFT*



## ABSTRACT

**Introduction:** Unc-51 like kinase 1 and Unc-51 like kinase 2 (ULK1 and ULK2) play a role in the formation of autophagosomes, a type of vesicle. ULK1 and ULK2 have a role as initiators in regulating the autophagy process, interacting with various other proteins in this regulation. ULK1 and ULK2 can experience disturbances in the process, one of which is due to mutations. The mutations chosen were single nucleotide polymorphism (SNP) in the form of missense and frameshift. Then these mutations will be predicted using software such as PolyPhen-2 and SIFT which will provide an overview of the impact of mutations caused by missense and frameshift mutations. Use these two software to predict the fatal impact of missense and frameshift mutations based on scores from the PolyPhen-2 and SIFT software. **Objective:** To determine the fatality rate of missense and frameshift mutations of the ULK1 and ULK2 genes using PolyPhen-2 and SIFT software. **Results:** In the analysis of the ULK1 gene which had missense and frameshift mutations, the fatality of PolyPhen-2 and SIFT (deleterious, possibly damaging, and probably damaging) was 75.55%. Then, in the analysis of the ULK2 gene which had missense and frameshift mutations, the fatality of PolyPhen-2 and SIFT (deleterious, possibly damaging, and probably damaging) was found to be 72%. **Conclusion:** Prediction of fatal missense and frameshift mutations in the ULK1 and ULK2 genes using PolyPhen-2 and SIFT software can disrupt the functionality of the protein based on its fatality level.

**Keywords:** ULK1, ULK2, Autophagy, SNP, Missense, Frameshift, PolyPhen-2, SIFT

## DAFTAR ISI

<b>HALAMAN JUDUL .....</b>	<b>i</b>
<b>HALAMAN PENGESAHAN .....</b>	<b>i</b>
<b>HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS .....</b>	<b>i</b>
<b>KATA PENGANTAR.....</b>	<b>i</b>
<b>HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI .....</b>	<b>iii</b>
<b>ABSTRAK .....</b>	<b>iv</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>v</b>
<b>DAFTAR ISI.....</b>	<b>vi</b>
<b>BAB I PENDAHULUAN.....</b>	<b>1</b>
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.3.1 Tujuan Umum.....	4
1.3.2 Tujuan Khusus .....	4
1.4 Manfaat Penelitian .....	4
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA .....</b>	<b>5</b>
2.1 <i>Autophagy</i> .....	5
2.1.1 Definisi .....	5
2.1.2 Jenis <i>Autophagy</i> .....	5
2.1.3 Regulasi <i>Autophagy</i> .....	7
2.2 Gen <i>Unc-51 like kinase 1</i> Dan 2 ( <i>ULK1</i> dan <i>ULK2</i> ) .....	8
2.2.1 Definisi .....	8
2.2.2 Induksi <i>ULK1</i> dan <i>ULK2</i> Dalam Regulasi <i>Autophagy</i> .....	10
2.3 Variasi Genetik Pada DNA.....	11
2.3.1 Definisi DNA .....	11
2.3.2 Struktur DNA .....	12
2.3.3 Sintesis DNA.....	13
2.3.4 Kode Genetik .....	14
2.3.5 Perubahan yang ditimbulkan DNA .....	14

2.4 Variasi Genetik <i>ULK1</i> dan <i>ULK2</i> .....	17
2.4.1 Penyakit Akibat Variasi Genetik <i>ULK1</i> dan <i>ULK2</i> .....	17
2.5 Database & <i>Software</i> .....	18
2.6 Kerangka Teori .....	23
2.7 Kerangka Konsep .....	24
<b>BAB III METODE PENELITIAN .....</b>	<b>25</b>
3.1 Definisi Operasional.....	25
3.2 Jenis Penelitian .....	26
3.3. Lokasi dan Waktu Penelitian .....	26
3.4 Populasi dan Sampel Penelitian .....	27
3.4.1 Populasi Penelitian .....	27
3.4.2 Sampel Penelitian .....	28
3.4.2.1 Kriteria Inklusi .....	28
3.4.2.2 Kriteria Eksklusi.....	28
3.4.2.3 Cara Pengambilan Sampel.....	28
3.5 Besar Sampel.....	28
3.6 Teknik Pengumpulan Data .....	30
3.7 Pengolahan dan Analisis Data .....	30
3.7.1 Pengolahan Data.....	30
3.7.2 Analisis Data.....	31
3.8 Alur Penelitian .....	32
<b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>	<b>33</b>
4.1 Hasil Penelitian .....	33
4.2 Pembahasan .....	51
<b>BAB V KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>54</b>
5.1 Kesimpulan.....	54
5.2 Saran .....	54
<b>DAFTAR PUSTAKA.....</b>	<b>55</b>
<b>LAMPIRAN .....</b>	<b>57</b>
Lampiran 1.Sequence Gen <i>ULK1</i> .....	57
Lampiran 2.Sequence Protein <i>ULK1</i> .....	58

Lampiran 3. Sequence Gen <i>ULK2</i> .....	58
Lampiran 4. Sequence Protein <i>ULK2</i> .....	59
Lampiran 5. Data Sampel Gen <i>ULK1</i> .....	60
Lampiran 6. Data Sampel Gen <i>ULK2</i> .....	64
Lampiran 7. Hasil Analisis Mutasi <i>Missense</i> Dan <i>Frameshift</i> Yang Tergolong Fatal Berdasarkan Kedua <i>Software</i> Dari <i>PolyPhen-2</i> Dan <i>SIFT</i> .....	68
Lampiran 8. Hasil Analisis <i>PolyPhen-2</i> .....	76
Lampiran 9. Hasil Analisis <i>SIFT</i> .....	76
Lampiran 10. Daftar Riwayat Hidup .....	77
Lampiran 11. Lembar Persetujuan Pembimbing Untuk Semhas.....	78
Lampiran 12. Ethical Clearance. ....	79

## DAFTAR GAMBAR

2.1 Jenis <i>Autophagy</i> .....	5
2.2 Regulasi <i>Autophagy</i> .....	7
2.3. SNP Inisiasi <i>Autophagy</i> .....	9
2.4 Peran <i>ULK1</i> Dalam Induksi <i>Autophagy</i> .....	10
2.5 Homolog Atg1 .....	11
2.6 Struktur DNA .....	12
2.7 Sintesis DNA.....	13
2.8 Kode Genetik.....	14
2.9 <i>Frameshift Mutation</i> .....	17
4.1 Pie Chart Mutasi <i>Missense</i> Gen <i>ULK1</i> Melalui Software <i>PolyPhen-2</i> .....	34
4.2 Mutasi <i>Missense C&gt;T</i> Pada Gen <i>ULK1</i> Dengan Hasil <i>Benign</i> .....	34
4.3 Mutasi <i>Missense C&gt;G</i> Pada Gen <i>ULK1</i> Dengan Hasil <i>Possibly Damaging</i> .....	35
4.4 Mutasi <i>Missense C&gt;T</i> Pada Gen <i>ULK1</i> Dengan Hasil <i>Probably Damaging</i> .....	35
4.5 Pie Chart Mutasi <i>Frameshift</i> Gen <i>ULK1</i> Melalui Software <i>PolyPhen-2</i> .....	36
4.6 Mutasi <i>Frameshift Deletion</i> Pada Gen <i>ULK1</i> Dengan Hasil <i>Benign</i> .....	37
4.7 Mutasi <i>Frameshift Deletion</i> Pada Gen <i>ULK1</i> Dengan Hasil <i>Possibly Damaging</i> .....	37
4.8 Mutasi <i>Frameshift Deletion</i> Pada Gen <i>ULK1</i> Dengan Hasil <i>Probably Damaging</i> .....	37
4.9 Pie Chart Gen <i>ULK1</i> Mutasi <i>Missense</i> Melalui Software <i>SIFT</i> .....	38
4.10 Hasil Analisis Mutasi <i>Missense</i> Gen <i>ULK1</i> Dengan Hasil <i>Tolerated</i> Dan <i>Deleterious</i> .....	39
4.11 Pie Chart Mutasi <i>Frameshift</i> Gen <i>ULK1</i> Melalui Software <i>SIFT</i> .....	40
4.12 Hasil Analisis Mutasi <i>Frameshift</i> Gen <i>ULK1</i> Dengan Hasil <i>Tolerated</i> Dan <i>Deleterious</i> .....	40
4.13 Pie Chart Gen <i>ULK1</i> . Hasil Analisis Data Sampel Mutasi <i>Missense</i> Dan <i>Frameshift</i> Dari Gen <i>ULK1</i> Yang Memiliki Tingkat Kefatalan ( <i>Deleterious</i> , <i>Possibly Damaging</i> , Dan <i>Probably Damaging</i> ) Pada Software <i>PolyPhen-2</i> Dan <i>SIFT</i> .....	41

4.14 Pie Chart Mutasi <i>Missense</i> Gen <i>ULK2</i> Melalui Software <i>PolyPhen-2</i> .....	42
4.15 Mutasi <i>Missense</i> C>T Pada Gen <i>ULK2</i> Dengan Hasil <i>Benign</i> .....	43
4.16 Mutasi <i>Missense</i> G>A Pada Gen <i>ULK2</i> Dengan Hasil <i>Possibly Damaging</i> .....	43
4.17 Mutasi <i>Missense</i> C>T Pada Gen <i>ULK2</i> Dengan Hasil <i>Probably Damaging</i> .....	44
4.18 Pie Chart Mutasi <i>Frameshift</i> Gen <i>ULK2</i> Melalui Software <i>PolyPhen-2</i> .....	45
4.19 Mutasi <i>Frameshift Deletion</i> Pada Gen <i>ULK2</i> Dengan Hasil <i>Benign</i> .....	45
4.20 Mutasi <i>Frameshift Deletion</i> Pada Gen <i>ULK2</i> Dengan Hasil <i>Possibly Damaging</i> .....	46
4.21 Mutasi <i>Frameshift Deletion</i> Pada Gen <i>ULK1</i> Dengan Hasil <i>Probably Damaging</i> .....	46
4.22 Pie Chart Mutasi <i>Missense</i> Gen <i>ULK2</i> Melalui Software <i>SIFT</i> .....	47
4.23 Hasil Analisis Mutasi <i>Missense</i> Gen <i>ULK2</i> Dengan Hasil <i>Tolerated</i> Dan <i>Deleterious</i> .....	48
4.24 Pie Chart Gen <i>ULK2</i> Mutasi <i>Frameshift</i> Melalui Software <i>SIFT</i> .....	49
4.25 Hasil Analisis Mutasi <i>Frameshift</i> Gen <i>ULK2</i> Dengan Hasil <i>Tolerated</i> Dan <i>Deleterious</i> .....	49
4.26 Pie Chart Gen <i>ULK2</i> . Hasil Analisis Data Sampel Mutasi <i>Missense</i> Dan <i>Frameshift</i> Dari Gen <i>ULK2</i> Yang Memiliki Tingkat Kefatalan ( <i>Deleterious</i> , <i>Possibly Damaging</i> , Dan <i>Probably Damaging</i> ) Pada Software <i>PolyPhen-2</i> Dan <i>SIFT</i> .....	50

## DAFTAR TABEL

3.1 Definisi Operasional .....	25
3.2 Pelaksanaan Penelitian .....	27
4.1.1 Tabel Distribusi Frekuensi Mutasi <i>Missense</i> Gen <i>ULK1</i> Melalui <i>Software PolyPhen-2</i> .....	33
4.1.2 Tabel Distribusi Frekuensi Mutasi <i>Frameshift</i> Gen <i>ULK1</i> Melalui <i>Software PolyPhen-2</i> .....	36
4.1.3 Tabel Distribusi Frekuensi Mutasi <i>Missense</i> Gen <i>ULK1</i> Melalui <i>Software SIFT</i> .....	38
4.1.4 Tabel Distribusi Frekuensi Mutasi <i>Frameshift</i> Gen <i>ULK1</i> Melalui <i>Software SIFT</i> .....	39
4.1.5 Tabel Distribusi Frekuensi Mutasi <i>Missense</i> Gen <i>ULK2</i> Melalui <i>Software PolyPhen-2</i> .....	42
4.1.6 Tabel Distribusi Frekuensi Mutasi <i>Frameshift</i> Gen <i>ULK2</i> Melalui <i>Software PolyPhen-2</i> .....	44
4.1.7 Tabel Distribusi Frekuensi Mutasi <i>Missense</i> Gen <i>ULK2</i> Melalui <i>Software SIFT</i> .....	47
4.1.8 Tabel Distribusi Frekuensi Mutasi <i>Frameshift</i> Gen <i>ULK2</i> Melalui <i>Software SIFT</i> .....	48

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

*Autophagy* adalah jalur pemberian sinyal eukariotik untuk respon imun terhadap invasi patogen ke dalam tubuh dengan mengirimkan sinyal melalui reseptor sel T dan sel B. *Autophagy* memainkan peran penting dalam berfungsinya sistem kekebalan dengan benar, bertindak pada tingkat yang berbeda. Selain itu, *autophagy* berkontribusi pada kontrol pensinyalan imun bawaan, berpartisipasi dalam keseimbangan antara respons imun yang diaktifkan dan yang ditekan. Faktanya, disregulasi *autophagy* dapat mengubah keseimbangan ini, menyebabkan penyakit peradangan kronis.<sup>1</sup>

*Autophagy* merupakan penghalang pertahanan penting terhadap infeksi, karena berkontribusi terhadap degradasi patogen intraseluler yaitu virus atau bakteri. Namun, pada kondisi ini *autophagy* dapat dihambat mekanismenya sehingga mekanisme *autophagy* diganggu oleh beberapa agen infeksius yang memiliki mekanisme molekuler untuk menghindari degradasi oleh *autophagy*. Agen infeksius tersebut dapat menggunakan proses *autophagy* untuk siklus hidup dan replikasi sehingga dengan mekanisme *autophagy*, agen infeksius dapat meningkatkan replikasi di sel host, sehingga dapat memperparah infeksi.<sup>1</sup>

Ada 3 jenis dalam *autophagy* yaitu *macroautophagy*, *microautophagy*, dan *chaperone-mediated autophagy*. *Macroautophagy* menggunakan organel perantara *autophagosome*, sejumlah protein mikrotunik *Autophagy-related genes 3 (ATG3)*, *Autophagy-related genes 5 (ATG5)*, *Autophagy-related genes 7 (ATG7)*, *Autophagy-related genes 13 (ATG13)*. Dalam *microautophagy*, lisosom itu sendiri menelan komponen kecil sitoplasma dengan invaginasi ke dalam membran lisosom. *Chaperone-mediated autophagy* berupa protein kompleks yang secara langsung mentranslokasi melintasi membrane lisosom, Dalam CMA, protein yang akan dihancurkan memiliki motif yang dikenal dengan KFERQ.<sup>2</sup>

Aktivasi *autophagy* difosforilasi oleh *mechanistic target of rapamycin kinase complex 1 (mTORC1)* dan *AMP-activated protein kinase (AMPK)*.



mTORC1 dan AMPK adalah yang menghubungkan aktivitas kompleks *ULK1* dan *ULK2* dengan status nutrisi dan energi sel.<sup>3</sup> Aktivasi dari mTORC1 akan mempromosikan sintesis protein dan pertumbuhan sel, bahwa aktivasi mTORC1 dapat berkontribusi pada penumpukan komponen dalam sel, terutama protein. Sementara itu, AMPK yang diaktifkan berperan dalam menjaga keseimbangan energi seluler dan merespon kekurangan energi dengan merangsang proses yang menghasilkan energi, seperti oksidasi lemak dan penguraian glikogen.<sup>4,5</sup>

*Unc-51 like kinase* 1 dan 2 (*ULK1* dan *ULK2*) adalah gen yang digunakan untuk pengkodean dalam *autophagy*. *ULK1* dan *ULK2* berasal dari paralog protein *autophagy related genes* 1 (*Atg1*) rasi, protein tersebut memiliki kesamaan dalam domain kinase. Protein *ULK1* dan *ULK2* berasal dari domain *C-terminal kinase*.<sup>4</sup> Domain *C-terminal kinase* memiliki aktivitas kinase (enzim yang melakukan fosforilasi dalam molekul target) di dalam susunan asam amino. Domain *C-terminal kinase* bertanggung jawab atas pengikatan *adenosine triphosphate* (ATP) dan fosforilasi.<sup>6</sup> Terdapat 5 homolog *Atg1* yang telah diidentifikasi, homolog tersebut berasal dari mamalia berupa *ULK1*, *ULK2*, *ULK3*, *ULK4*, keempat homolog tersebut memiliki kemiripan dengan *uncoordinated* (UNC) *51-like kinase* dan homolog yang terakhir berupa *STK36* (*ser/Thr kinase* 36).<sup>6,5</sup> *ULK1* dan *ULK2* adalah protein yang paling dekat dengan homolog dalam domain protein kinase. Protein *ULK1* dan *ULK2* secara fungsional diperlukan untuk memediasi *autophagy* dalam kondisi kekurangan nutrisi pada fibroblast.<sup>5</sup> Protein *ULK1* dan *ULK2* terlibat dalam pembentukan terjadinya vesikel *autophagosome*. Protein *ULK1* dan *ULK2* berfungsi sebagai inisiasi dalam proses terjadinya regulasi *autophagy* bersamaan dengan protein lainnya, seperti *ATG13*, *FIP200*, dan *ATG101*. Protein *ULK1* dan *ULK2* akan membuat reaksi dalam fosforilasi dalam pembentukan membran isolasi dalam pembentukan *autophagosome*.<sup>5,7</sup>

Perubahan pada DNA dapat terjadi pada genom yang terdapat pada basa nitrogen, gen ataupun kromosom. Basa nitrogen adalah untaian asam nukleat komponen utama dari rantai DNA. Ada empat basa nukleotida yang umum ditemukan dalam DNA yaitu, adenin (A), timin (T), sitosin (C), dan guanin (G).<sup>8,9</sup>

Urutan nukleotida sepanjang untai DNA menentukan protein yang akan dihasilkan oleh organisme yang disebut sebagai ekspresi gen.<sup>8,9</sup>

Variasi genetik dapat melibatkan berbagai mekanisme, termasuk *single nucleotide polymorphism* (SNP), *microsatellites*, dan *small-scale* penyisipan dan penambahan. Akibatnya, struktur dan fungsi protein kinase yang dihasilkan dapat mengalami perubahan. Pada variasi genetik SNP dapat terjadi pada satu basa nukleotida sehingga mengakibatkan perubahan pada protei. Sementara itu, *microsatellites* memicu perubahan pada rangkaian nukleotida yang pendek, mengakibatkan perubahan lebih dari satu basa nukleotida sehingga mengakibatkan perubahan yang berulang-ulang pada protein yang terbentuk.<sup>10</sup> Sedangkan pada *small-scale* dapat mengakibatkan perubahan pada beberapa basa nukleotida, perubahan tersebut bisa berupa penambahan atau penghapusan basa nukleotida sehingga mengakibatkan perubahan pada protein yang terbentuk.<sup>11</sup> Akibatnya dari variasi-variasi tersebut mengakibatkan perubahan sehingga bisa menjadi salah satu faktor resiko untuk timbulnya suatu penyakit seperti kanker dan penyakit neurodegeneratif.<sup>12,13</sup> Lalu untuk mempelajari variasi genetik dari *ULK1* dan *ULK2*, sekuens DNA gen *ULK1* dan *ULK2* yang bermutasi dikumpulkan dari NCBI dbSNP sesuai perhitungan sampel, kemudian menggunakan *software PolyPhen-2* dan *SIFT* untuk menganalisis.

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan diatas maka dirumuskan masalah sebagai berikut:

1. Apa saja variasi genetik yang telah diidentifikasi dalam gen *ULK1* Dan *ULK2*?
2. Bagaimana Dampak Kefatalan Gen *ULK1* Dan *ULK2*?
3. Bagaimana Persentase Kecocokan Dampak Diantara Kedua *Software PolyPhen-2* Dan *SIFT*?

### **1.3 Tujuan Penelitian**

#### **1.3.1 Tujuan Umum**

1. Mengetahui Tingkat Kefatalan Dari Mutasi *Missense* Dan *Frameshift* gen *ULK1* Dan *ULK2* Menggunakan *Software* PolyPhen Dan *SIFT*

#### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Mengidentifikasi Mutasi *Missense* Dan *Frameshift* Pada Gen *ULK1* Dan *ULK2*
2. Mengetahui Prediksi Tingkat Kefatalan Mutasi Gen *ULK1* Dan *ULK2* Menggunakan *PolyPhen-2*
3. Mengetahui Prediksi Tingkat Kefatalan Mutasi Gen *ULK1* Dan *ULK2* Menggunakan *SIFT*
4. Mengetahui Mutasi *Missense* Dan *Frameshift* Dari Gen *ULK1* Dan *ULK2* Yang Memiliki Tingkat Kefatalan (*Deleterious*, *Possibly Damaging* Dan *Probably Damaging*) Pada *Software* *PolyPhen-2* Dan *SIFT*

### **1.4 Manfaat Penelitian**

Diharapkan penelitian ini dapat memberikan wawasan yang lebih baik tentang mekanisme regulasi *autophagy* dan peran *ULK1* Dan *ULK2* dalam jalur tersebut. Dengan memahami dampak variasi genetik pada *ULK1* Dan *ULK2*, kita dapat mengidentifikasi komponen kunci yang terlibat dalam pengaturan *autophagy* dan memperoleh pemahaman yang lebih mendalam tentang jalur ini.

## BAB 2

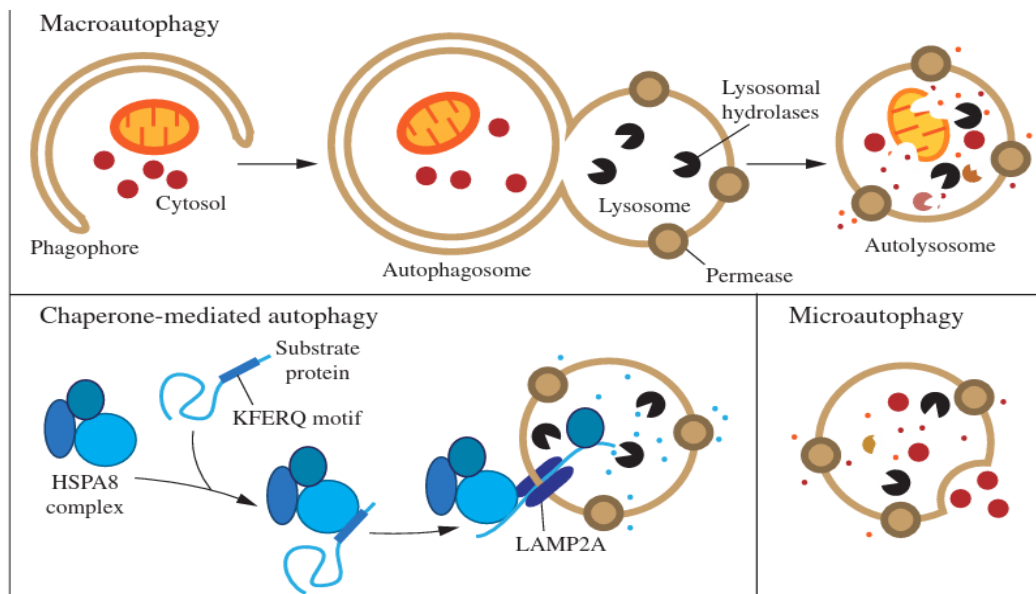
### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 *Autophagy*

##### 2.1.1 Definisi

Istilah *autophagy* berasal dari kata *auto* yang berarti “diri” dan *phagein* yang berarti “makan”, oleh karena itu *autophagy* adalah proses seluler untuk mendaur ulang komponen-komponen intraseluler yang rusak atau sudah tidak diperlukan untuk didegradasi dan akan dilakukan sintesis dengan diinduksi oleh *starvation* yang mampu menghancurkan mikroorganisme seluler.<sup>14</sup> *Autophagy* bekerja secara selektif dengan mengumpulkan dan mendegradasi komponen seluler yang rusak atau tidak digunakan lagi dengan cara dikumpulkan ke dalam *autophagosome* yang nantinya akan didegradasi oleh *autolysosome*.<sup>15</sup>

##### 2.1.2 Jenis *Autophagy*



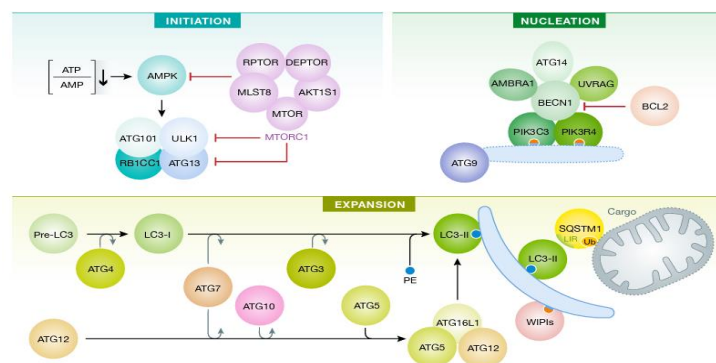
Gambar 2.1 Jenis *Autophagy*.<sup>16</sup>

*Autophagy* umumnya dibagi menjadi tiga kategori sesuai dengan jalur yang berbeda dari cara pengiriman bahan ke dalam lisosom, yaitu:

1. *Macroautophagy*, melibatkan pembentukan *autophagosome*, dalam pembentukannya dimediasi oleh sejumlah protein mikrotunik *Autophagy-related genes 3* (ATG3), *Autophagy-related genes 5* (ATG5), *Autophagy-related genes 7* (ATG7), *Autophagy-related genes 13* (ATG13). Proses ini memerlukan kerjasama sesama antar protein untuk membentuk struktur yang lengkap.<sup>2</sup> Setelah *autophagosome* terbentuk, struktur tersebut akan bergabung menjadi lisosom yang akan berfungsi untuk mencerna dan menghancurkan organel yang tidak digunakan. Bergabungnya *autophagosome* dengan lisosom akan membentuk struktur yang disebut autofagolisosom, autofagolisosom terdapat enzim lisosom yang berfungsi untuk membentuk protein yang tidak berguna menjadi protein yang dapat digunakan kembali.<sup>2</sup>
2. *Microautophagy*, merupakan degradasi material seluler oleh lisosom tanpa pembentukan vesikel. Proses *microautophagy* dimulai dengan pertumbuhan dan proliferasi dari lisosom yang melakukan invaginasi langsung ke membran dalam sitoplasma. Setelah terbentuknya invaginasi, lisosom akan melakukan fusi untuk menangkap materi seluler yang terdegradasi oleh lisosom yang akan diuraikan menjadi molekul kecil sehingga dapat digunakan kembali oleh sel.<sup>2,17</sup>
3. *Chaperone-mediated autophagy* (CMA), adalah protein spesifik yang dibutuhkan oleh sel untuk degradasi melalui jalur *autophagy*. Dalam CMA, protein yang akan dihancurkan memiliki motif yang dikenal dengan KFERQ motif yang berfungsi untuk mempertahankan stabilitas protein.<sup>2</sup> Proses CMA dimulai dengan adanya interaksi protein target yang mengandung KFERQ motif disitoplasma sel yang akan berikatan dengan kompleks chaperone lainnya seperti *co-chaperones* yang akan membentuk protein berupa *chaperon-target protein complex* (CTP complex).<sup>2,17</sup> Selanjutnya, kompleks CTP diarahkan ke permukaan lisosom dengan bantuan reseptor spesifik pada membran lisosom yang disebut LAMP-2A (*Lysosomal-Associated Membrane Protein 2A*). LAMP-2A berperan sebagai pintu masuk pada permukaan lisosom, yang memungkinkan

protein target untuk memasuki dalam *autophagosome* khusus yang terbentuk oleh LAMP-2A.<sup>2,17</sup> Setelah protein target masuk ke dalam *autophagosome* LAMP-2A, *autophagosome* ini menyatu dengan lisosom, sehingga terbentuklah autofagolisosom. Di dalam autofagolisosom, protein target yang terperangkap di dalam *autophagosome* akan terdegradasi oleh enzim lisosom yang meliputi protease dan peptidase. Produk degradasi kemudian dapat digunakan kembali oleh sel untuk sintesis protein atau metabolisme sel.<sup>2,17</sup>

### 2.1.3 Regulasi *Autophagy*



Gambar 2.2 Regulasi *Autophagy*.<sup>18</sup>

Tahapan regulasi *autophagy*, yaitu :

1. *Autophagy* dimulai pada tahap inisiasi dengan teraktivasiya protein gen *ULK1* dan *ULK2*, *ATG13*, *FIP200*, dan *ATG101* yang berperan pembentukan *autophagosome*. Teraktivasiya *ULK1* dan *ULK2* diperlukan untuk memulai proses *autophagy*. *ULK1* dan *ULK2* diaktivasi melalui fosforilasi oleh berbagai protein kinase, termasuk AMPK dan mTORC1. Sedangkan aktivasi AMPK secara langsung menghambat mTORC1 dan mengaktifkan *ULK1* dan *ULK2*, yang pada gilirannya memicu inisiasi *autophagy*.<sup>19,2,6,20</sup>
2. Pada tahap nukleasi sebagai awal pembentukan *autophagosome*, protein yang terlibat di dalam nukleasi seperti ATG14, AMBRA1, UVRAG, BECLIN1 yang bertujuan untuk membran inisiasi *autophagosome* terbentuk melalui dengan penambahan lipid dan

perluasan membrane dengan cara fosforilasi BECLIN1 oleh kompleks *ULK1* dan *ULK2-ATG13-FIP200-ATG101* yang akan meningkatkan kemampuannya terhadap lipid yang akan memfasilitasi pembentukan *autophagosome*. Lalu protein ATG14 adalah subunit spesifik dari kompleks PI3K-III yang berperan dalam nukleasi *autophagy*. ATG14L membentuk kompleks dengan VPS34, BECLIN1, dan VPS15 untuk membentuk kompleks PI3K-III yang terlibat dalam produksi PI3P dan nukleasi *autophagy*.<sup>19,2,20</sup>

3. Setelah terjadinya nukleasi, regulasi *autophagy* akan melakukan proses perluasan dan pembentukan yang akan dilakukan oleh elongasi. Protein yang terlibat di dalam tahap ini berupa LC3 adalah protein yang terlibat dalam elongasi *autophagy*. LC3 diekspresikan dalam bentuk pre-LC3, kemudian diproses menjadi LC3-I oleh ATG4. Setelah itu, LC3-I dikonjugasikan dengan *phosphatidylethanolamine* PE untuk membentuk LC3-II oleh ATG7 dan enzim ATG3. LC3-II terikat pada membran *autophagosome* dan berperan dalam penggabungan lipid serta perluasan membrane *autophagosome*. Dalam proses elongasi akan membentuk autofagolisosom yang melibatkan degradasi dari sel-sel seluler untuk dilakukan degradasi dan daur ulang yang efisien.<sup>19,2,20</sup>

## 2.2 Gen *Unc-51 like kinase 1* Dan 2 (*ULK1* Dan *ULK2*)

### 2.2.1 Definisi

Gen *ULK1* dan *ULK2* adalah gen yang mengkode protein kinase *Unc-51 Like Kinase 1 (ULK1)* dan *Unc-51 Like Kinase 2 (ULK2)* di dalam sel mamalia. Gen *ULK1* dan *ULK2* komponen yang sangat penting dalam inisiasi *autophagy*, karena kedua gen tersebut terlibat dalam pengaktifan jalur sinyal yang menginduksi dalam pembentukan *autophagosome*. Protein tersebut akan saling berinteraksi dengan protein yang lainnya dalam jalur *autophagy* dan membentuk kompleks protein yang disebut kompleks *ULK* yang menjadi awal dalam induksi *autophagy*.<sup>21,7</sup> Ketika aktif, kompleks *ULK1* dan *ULK2* mentranslokasi ke situs

pembentukan *autophagosome* dan mengatur rekrutmen dan aktivasi *phosphatidylinositol-3 kinase class 3* (PI3KC3), yang pada gilirannya akan menghasilkan *phosphatidylinositol-3 phosphat* (PI(3)P), sebuah molekul pensinyalan yang merekrut faktor hilir lain yang terlibat dalam biogenesis *autophagosome*. Selain itu, kompleks protein *ULK1* dan *ULK2* membawa fungsi terkait *autophagy* lain yang berbeda, seperti rekrutmen vesikel ATG9 atau pengaturan aktivitas ATG4B, dan berkontribusi untuk mengatur mitophagy dan degradasi agregat protein. Karena pentingnya dalam inisiasi *autophagy*, kompleks protein ini diatur oleh berbagai modifikasi pasca-translasi, seperti asetilasi, konjugasi ubiquitin atau fosforilasi oleh protein kinase.<sup>1</sup>

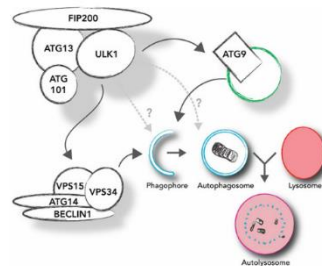
*ULK1* terletak pada kromosom 12q24.3 dan merupakan gen penting yang terlibat dalam *autophagy* pada sel manusia. *ULK1* terdiri dari 28 ekson, dengan panjang transkrip 5211 pasangan basa dan panjang translasi 1050 residu, sedangkan *ULK2* terletak pada kromosom 17.<sup>22</sup> Dampak klinis yang telah dilaporkan dalam inisiasi *autophagy*, Meliputi:

Gene	Disease	dbSNP rsID
<i>ATG13</i>	Selective immunoglobulin A deficiency	rs4565870
<i>ATG13</i>	Breast cancer	rs10838611
<i>FIP200</i>	Hypertension	rs1129660
<i>ULK1</i>	Crohn's disease	rs12303764; rs10902469; rs7488085
<i>ULK1</i>	Tuberculosis	rs12297124; rs7138581; rs9481
<i>ULK1</i>	Ankylosing spondylitis	rs9652059
<i>ULK2</i>	Asparaginase-associated pancreatitis	rs281366

### 2.3 SNP inisiasi *autophagy*<sup>1</sup>



### 2.2.2 Induksi *ULK1* Dan *ULK2* Dalam Regulasi *Autophagy*

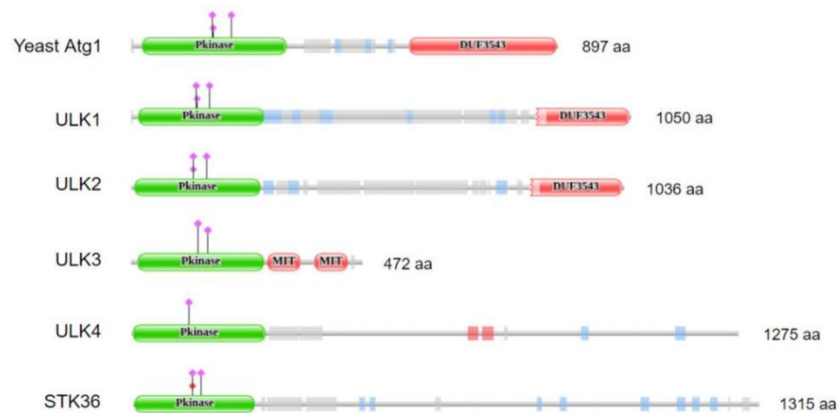


**Gambar 2.4 Peran *ULK1* dalam Induksi *Autophagy***<sup>5</sup>

*ULK1* dan *ULK2* komponen penting di dalam proses induksi *autophagy*. Protein *ULK1* dan *ULK2* yang terdiri dari beberapa protein lainnya seperti *autophagy-related 13* (ATG13), *focal adhesion kinase family interacting protein of 200 kDa* (FIP200), dan *autophagy-related 101* (ATG101) yang akan berperan dalam pembentukan *autophagosome*. Protein *ULK1* dan *ULK2* akan melakukan fosforilasi beberapa protein kedalam jalur *autophagy*, termasuk ATG13 dan FIP200. Fosforilasi ini akan berperan dalam mengatur dan mengaktifkan protein-protein dalam pembentukan *autophagosome*.<sup>5</sup>

Protein *ULK1* dan *ULK2* difosforilasi oleh kompleks protein *mammalian target of rapamycin complex 1* (mTORC1). Apabila mTORC1 teraktivasi maka induksi *autophagy* ditekan, lalu mTORC1 dihambat maka *autophagy* bisa diinduksi. Oleh karena itu protein *ULK1* dan *ULK2* dapat berfungsi untuk menjadi langkah awal sebagai inisiasi di dalam *autophagy* yang berguna untuk degradasi sel-sel yang tidak digunakan lagi sehingga bisa dimanfaatkan untuk homeostasis seluler.<sup>17</sup>

Induksi *autophagy* diatur oleh kompleks induksi yang dibentuk oleh protein Atg1 adalah protein kinase serin/treonin Atg1 dalam ragi yang berperan dalam tahap awal *autophagy*. Terdapat 5 homolog Atg1 yang telah diidentifikasi, homolog tersebut berupa *ULK1*, *ULK2*, *ULK3*, *ULK4* keempat homolog tersebut mirip dengan *uncoordinated (UNC) 51-like kinase* dan *STK36 (Ser/Thr kinase 36)*.



**Gambar 2.5 Homolog Atg1.<sup>6</sup>**

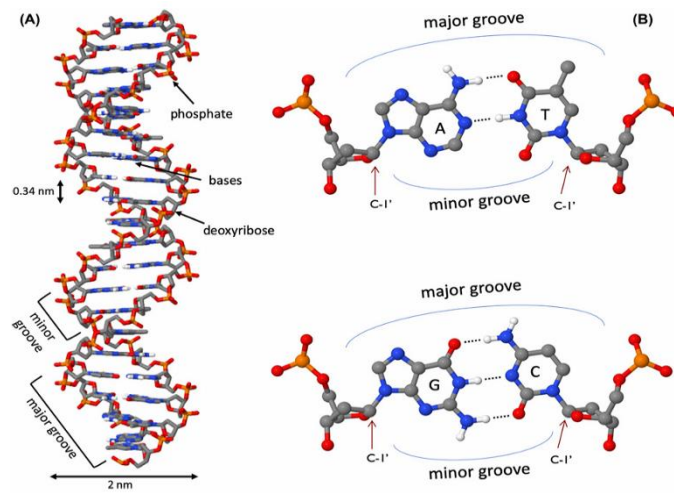
Semua homolog Atg1 memiliki domain *N-terminal kinase*, sementara hanya Atg1, *ULK1* dan *ULK2* yang berbagi domain *C-terminal DUF3543*.<sup>6</sup> Domain *N-terminal kinase* bagian dari protein yang memiliki aktivitas kinase (enzim yang melakukan fosforilasi pada molekul target) dalam susunan asam amino. Domain *N-terminal kinase* bertanggung jawab atas pengikatan *adenosine triphosphate* (ATP) dan fosforilasi. ATP digunakan sebagai sumber energi untuk transfer gugus fosfat ke protein, sehingga menyebabkan fosforilasi.<sup>6</sup>

## 2.3 Variasi Genetik Pada DNA

### 2.3.1 Definisi DNA

*Deoxyribonucleic Acid* (DNA) adalah molekul yang membawa informasi genetik yang unik untuk setiap organisme. DNA adalah struktur heliks beruntai dua, kedua untai berjalan berlawanan arah yang terdiri dari serangkaian nukleotida yang terhubung satu sama lain. Setiap nukleotida terdiri dari tiga komponen utama yaitu, sebuah gula deoksiribosa, sebuah gugus fosfat, dan salah satu dari empat basa nitrogen adenin (A), timin (T), sitosin (C), atau guanin (G).<sup>23</sup>

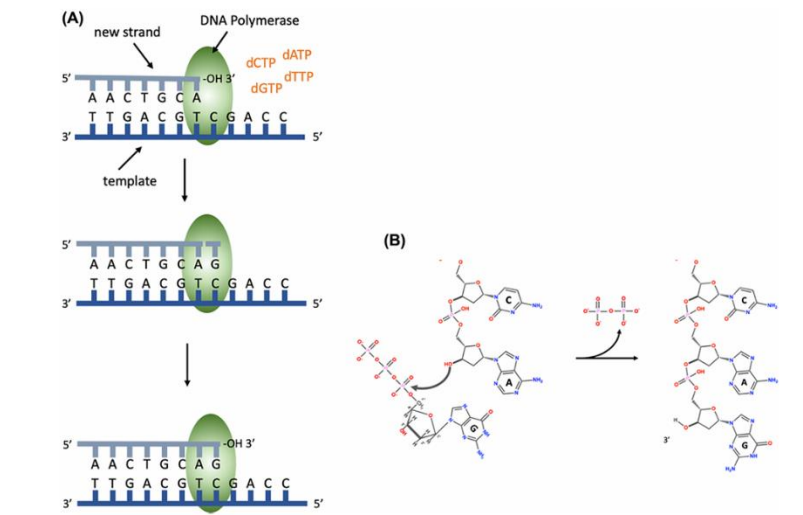
### 2.3.2 Struktur DNA



**Gambar 2.6 Struktur DNA<sup>23</sup>**

Pada Gambar (A), satu untai berjalan 5' ke 3' dari atas ke bawah, sedangkan untai lainnya berjalan 3' ke 5' atas ke bawah. Heliksnya adalah tangan kanan yang artinya jika melihat ke bawah sumbu, heliks berputar searah jarum jam. Kedua rantai berinteraksi melalui ikatan hidrogen antara pasangan basa dengan adenin selalu berpasangan dengan timin, dan guanin selalu berpasangan dengan sitosin. Oleh karena itu, struktur Watson–Crick menjelaskan dan menjelaskan data Chargaff yang menunjukkan bahwa selalu ada jumlah yang sama antara C dan G serta A dan T. Sifat reguler heliks ganda muncul karena jarak antara 1'karbon deoksiribosa pada satu untai dan 1'karbon dari deoksiribosa yang berlawanan selalu sama terlepas dari pasangan basanya (B). 1'karbon dari nukleotida penentang deoksiribosa tidak terletak berhadapan langsung satu sama lain pada sumbu heliks, ini berarti bahwa dua tulang punggung gula-fosfat tidak berjarak sama sepanjang sumbu heliks yang menghasilkan alur mayor dan minor.<sup>23</sup>

### 2.3.3 Sintesis DNA



**Gambar 2.7 Sintesis DNA<sup>21</sup>**

(A) DNA polimerase mengikat DNA cetakan dan untai baru. Nukleotida berikutnya yang akan ditambahkan ke 3' akhir rantai pertumbuhan akan mengandung guanin (G), ini komplementer dengan C pada untai cetakan. DNA polimerase mengkatalisis pembentukan ikatan fosfodiester. (B) Reaksi kimia selama pembentukan ikatan fosfodiester, menunjukkan penambahan nukleotida yang mengandung guanin dan pelepasan pirofosfat.<sup>21</sup>

### 2.3.4 Kode Genetik

UUU	Phe	UCU	Ser	UAU	Tyr	UGU	Cys
UUC		UCC		UAC		UGC	
UUA	Leu	UCA		UAA	STOP	UGA	STOP
UUG		UCG		UAG	STOP	UGG	Trp
CUU	Leu	CCU	Pro	CAU	His	CGU	Arg
CUC		CCC		CAC		CGC	
CUA		CCA		CAA	Gln	CGA	
CUG		CCG		CAG		CGG	
AUU	Ile	ACU	Thr	AAU	Asn	AGU	Ser
AUC		ACC		AAC		AGC	
AUA	ACA	AAA		Lys	AGA	Arg	
AUG	Met	ACG			AAG		AGG
GUU	Val	GCU	Ala	GAU	Asp	GGU	Gly
GUC		GCC		GAC		GGC	
GUA		GCA		GAA	Glu	GGA	
GUG		GCG		GAG		GGG	

**Gambar 2.8 Kode Genetik**<sup>23</sup>

Kode genetik terdiri dari tiga nukleotida yang disebut kodon. Setiap kodon terdiri dari tiga basa nukleotida yang diurutkan secara spesifik. Terdapat 64 kemungkinan kombinasi kodon yang berbeda yang dapat dihasilkan dari empat basa nukleotida (adenin, timin, sitosin, dan guanin).<sup>23</sup>

### 2.3.5 Perubahan yang ditimbulkan DNA

#### A. Mutasi gen

Mutasi DNA mengacu pada perubahan dalam urutan basa nukleotida adenin (A), timin (T), sitosin (C), atau guanin (G). Mutasi gen pada dasarnya merupakan mutasi titik (point mutation). Pada mutasi ini terjadi perubahan kimiawi pada satu atau beberapa pasangan basa dalam satu gen tunggal yang menyebabkan perubahan sifat individu tanpa perubahan jumlah dan susunan kromosomnya. Peristiwa yang terjadi pada mutasi gen adalah perubahan urutan-urutan DNA atau lebih tepatnya mutasi titik merupakan perubahan pada basa nitrogen dari DNA atau RNA.<sup>24</sup>

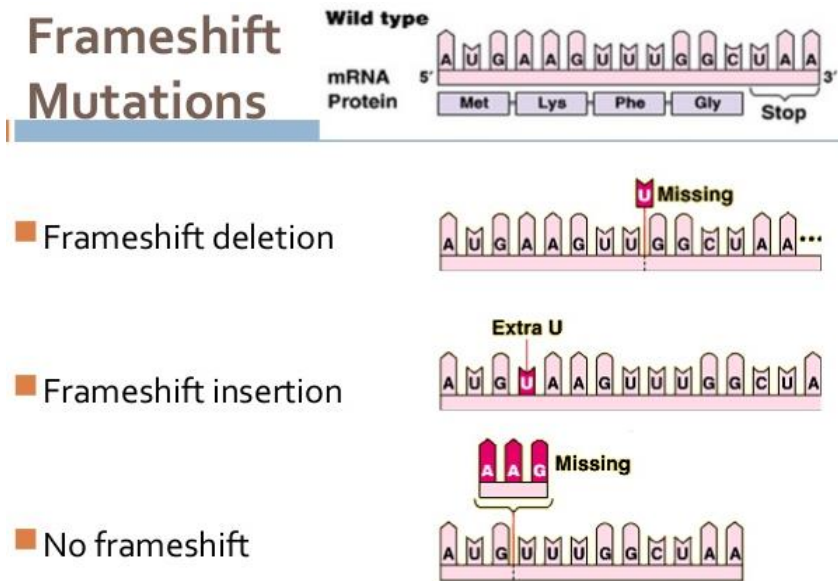
Perubahan kode genetik berdasarkan mutasi genetik:

1. Mutasi salah arti (*missense mutation*), merujuk pada bentuk mutasi genetik di mana terjadi perubahan pada satu pasangan basa nukleotida pada DNA, menghasilkan substitusi asam amino dalam sekuens protein yang dihasilkan. Dalam konteks ini, perubahan tersebut dapat mengarah pada pembentukan asam amino yang berbeda, sehingga memengaruhi struktur dan fungsi protein. Konsekuensinya, mutasi missense dapat memiliki dampak yang beragam tergantung pada organisme yang terkena dan kesehatannya.<sup>24</sup>
2. Mutasi diam (*silent mutation*), merujuk pada bentuk mutasi genetik di mana terjadi perubahan dalam urutan basa nukleotida pada DNA, namun tidak mengakibatkan perubahan pada asam amino yang dikode oleh gen tersebut. Hal ini disebabkan oleh sifat degeneratif dari kode genetik, di mana beberapa triplet kodon dapat mengkode untuk asam amino yang sama. Dalam mutasi silent, perubahan nukleotida tersebut tidak mengubah kodon menjadi kodon yang mengkode asam amino yang berbeda. Dengan kata lain, meskipun ada perubahan dalam DNA, protein yang dihasilkan tetap memiliki urutan asam amino yang sama. Mutasi silent umumnya tidak memberikan dampak yang signifikan pada fungsi protein atau kesehatan organisme yang terkena, karena asam amino yang dihasilkan tetap tidak berubah. Mutasi jenis ini sering kali bersifat diam dan tidak menunjukkan efek secara fenotipik.<sup>24</sup>
3. Mutasi tanpa arti (*nonsense mutation*), adalah jenis mutasi genetik di mana terjadi perubahan pada urutan basa nukleotida dalam DNA, mengakibatkan pembentukan kodon stop prematur. Kodon stop ini menyebabkan terhentinya translasi atau sintesis protein sebelum seharusnya selesai, menghasilkan protein yang tidak lengkap dan seringkali tidak berfungsi. Dalam mutasi tanpa arti,

substitusi nukleotida mengubah kodon yang seharusnya mengkode asam amino tertentu menjadi kodon stop prematur. Akibatnya, proses translasi terhenti lebih awal, dan protein yang dihasilkan menjadi tidak lengkap. Protein yang tidak lengkap ini umumnya kehilangan fungsi normalnya dan dapat berdampak negatif pada kesehatan atau fungsi organisme.<sup>24</sup>

4. Mutasi Pergeseran Kerangka/perubahan rangka baca (*frameshift mutation*). merupakan jenis mutasi genetik di mana satu atau beberapa pasangan basa nukleotida ditambahkan atau dihapus dalam urutan DNA. Hal ini mengakibatkan perubahan pada pembacaan triplet kodon selama proses translasi. Akibat dari mutasi ini adalah terjadinya "geseran" atau perubahan bingkai pembacaan, menghasilkan sekuens asam amino yang berbeda. Dalam kebanyakan kasus, mutasi pergeseran kerangka memiliki dampak besar karena mengubah sekuens asam amino di seluruh protein setelah lokasi mutasi. Akibatnya, protein yang dihasilkan seringkali kehilangan fungsi normalnya, atau bahkan dapat menjadi sepenuhnya tidak berfungsi. Mutasi pergeseran kerangka dapat terjadi akibat penghapusan atau penambahan satu atau beberapa basa nukleotida, yang dapat disebabkan oleh peristiwa seperti penghapusan atau penambahan pada tingkat satu atau beberapa pasangan basa selama replikasi DNA. Dampak mutasi ini bergantung pada lokasi mutasi dan peran normal protein dalam fungsi sel dan organisme. Mutasi pergeseran kerangka cenderung bersifat patogenik dan dapat menyebabkan berbagai gangguan genetik atau penyakit.<sup>24</sup>

## Frameshift Mutations



Gambar 2.9 frameshift mutation

### 2.4 Variasi Genetik *ULK1* Dan *ULK2*

Terjadinya variasi genetik dapat *single nucleotide polymorphism* (SNP). Akibatnya menyebabkan perubahan pada struktur dan fungsi protein kinase yang dihasilkan. SNP dapat memicu terjadinya perubahan pada DNA. Akibat terjadinya perubahan pada DNA salah satunya dapat mengakibatkan mutasi. Setiap gen dapat mengalami variasi genetik, salah satunya adalah gen *ULK1* dan *ULK2* yang berada dalam protein *autophagy*. Akibatnya bisa menyebabkan perubahan atau tidak pada struktur dan fungsi protein kinase yang dihasilkan, mengganggu fungsi *autophagy*, dan menyebabkan gangguan dalam degradasi komponen sel.

#### 2.4.1 Penyakit Akibat Variasi Genetik *ULK1* Dan *ULK2*

1. Mutasi missense *ULK1* dan *ULK2* pada penyakit kanker dapat mengganggu atau menghambat fungsi normal *autophagy*. Salah satu dari efek utama yang dapat dimiliki mutasi pada protein adalah mengubah stabilitas strukturalnya, menyebabkan kesalahan lipatan lokal dan



kecenderungan yang lebih tinggi untuk varian bermutasi menjadi target jalur pembersihan protein, seperti degradasi proteasomal. Mutasi *ULK1* pada sampel kanker TCGA mengubah stabilitas protein, Lebih dari 50% mutasi *ULK1* diperkirakan akan mengacaukan struktur protein. Efek merugikan pada stabilitas protein yang diamati oleh mutasi ini dapat mengubah tingkat sel dan pergantian protein. Efek ini bisa dominan sehubungan dengan efek yang diberikan oleh mutasi yang sama pada aktivitas atau interaksi protein.<sup>7</sup>

## 2.5 Database dan Software

### 1. *National Centre For Biotechnology Information (NCBI)*

NCBI digunakan untuk pusat sumber dan informasi dalam bidang biologi molekuler, genetika dan berbagai bidang lainnya. Pada penelitian ini NCBI digunakan untuk mengambil data gen *ULK1* dan *ULK2*, SNP untuk variasi genetik. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp>

### 2. *Universal Protein Resource (UniProt)*

UniProt adalah database yang digunakan untuk memberikan informasi mengenai protein, termasuk sumber data tentang struktur, regulasi, ekspresi dan interaksi protein. <https://www.uniprot.org>

### 3. *Polymorphism Phenotyping v2 (PolyPhen-2)*

*PolyPhen-2*, yang juga dikenal sebagai *Polymorphism Phenotyping v2*, merupakan sebuah program bioinformatika yang dibuat sekelompok peneliti dari Universitas Harvard. Tujuan utama dari *PolyPhen-2* adalah alat yang digunakan untuk memprediksi dampak fungsional dari mutasi missense pada protein. Alat ini membantu dalam mengevaluasi apakah suatu mutasi akan memiliki efek patogenik atau tidak, dengan menganalisis sejumlah faktor termasuk konservasi residu, struktur protein, dan informasi sekuen. variasi analisis mutasi pada protein manusia. Program ini bertujuan untuk mengidentifikasi mutasi yang dapat

mengubah fungsi protein dan mungkin terkait dengan eksplorasi berbagai gangguan genetik. <http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/>.

*PolyPhen-1* adalah versi sebelumnya yang dikembangkan oleh tim peneliti di Laboratorium Harvard untuk Bioinformatika Struktural dan Ilmu Komputasi. Dirilis pada tahun 2003, *PolyPhen-1* pertama kali memperkenalkan konsep-konsep penting untuk prediksi dampak fungsional mutasi. Menggunakan informasi sekuens dan struktural protein untuk memprediksi efek fungsional dari mutasi. *PolyPhen-2* adalah pengembangan lanjutan dari *PolyPhen-1* dan dirilis pada tahun 2010 oleh Dr. Sunyaev dan timnya di Harvard Medical School dan Universitas Harvard. Diperkenalkan sebagai alat yang lebih canggih dengan peningkatan akurasi dan kemampuan prediksi dibandingkan dengan versi sebelumnya. *PolyPhen-2* menggunakan berbagai fitur, termasuk informasi evolusioner dan struktural, untuk memperoleh pemahaman yang lebih mendalam tentang dampak potensial dari mutasi pada tingkat protein.

*PolyPhen-2* beroperasi dengan melakukan analisis terhadap mutasi DNA yang berpotensi mengubah asam amino dalam protein. Selanjutnya, perangkat lunak ini mengelompokkan mutasi tersebut berdasarkan warna garis dan memberikan skor warna garis berdasarkan informasi dan fitur tertentu, seperti sekuens protein, struktur protein, dan karakteristik biokimia.:

- *Benign* diberi warna hijau-kuning. *Benign* adalah tidak memiliki dampak signifikan terhadap fungsi protein dan cenderung aman.
- *Possibly Damaging* diberi warna kuning-oren. *Possibly damaging* adalah memiliki potensi untuk menyebabkan kerusakan, tetapi kepastian dampaknya tidak tinggi.
- *Probably Damaging* diberi warna merah. *Probably damaging* adalah memiliki potensi tinggi untuk menyebabkan kerusakan pada fungsi protein.

## Langkah-Langkah Menggunakan *Software PolyPhen-2*:

### 1. Ambil Kode ID Protein dari UniProt Untuk *ULK1* atau *ULK2*

UniProt BLAST Align Peptide search ID mapping SPARQL UniProtKB ·  Advanced | List Search

**O75385 · ULK1\_HUMAN**

**Function**

**Names & Taxonomy** Protein<sup>1</sup> Serine/threonine-protein kinase ULK1 Amino acids 1050 (go to sequence)

**Subcellular Location** Gene<sup>1</sup> ULK1 Protein existence<sup>1</sup> Evidence at protein level

**Disease & Variants** Status<sup>1</sup> UniProtKB reviewed (Swiss-Prot) Annotation score<sup>1</sup> 5.5

**PTM/Processing** Organism<sup>1</sup> Homo sapiens (Human)

**Expression** Entry Variant viewer (1,020) Feature viewer Genomic coordinates Publications External links History

**Interaction** BLAST Download Add Add a publication Entry feedback

Structure

### 2. Masukkan kode protein → masukkan posisi mutasi → lalu masukkan AA<sub>1</sub> dan AA<sub>2</sub> kedalam *software PolyPhen-2*

**PolyPhen-2** prediction of functional effects of human nsSNPs

Home About Help Downloads Batch query WRESS.db

PolyPhen-2 (Polymorphism Phenotyping v2) is a tool which predicts possible impact of an amino acid substitution on the structure and function of a human protein using straightforward physical and comparative considerations. Please, use the form below to submit your query.

21-Jun-2021: Server has been migrated to new hardware. Note, all queries were terminated and user sessions data discarded in the process, hence you will need to resubmit your query if affected. We apologize for the inconvenience caused.

**Query Data**

Protein or SNP Identifier

Protein sequence in FASTA format

Position

Substitution AA<sub>1</sub> ARNDCEQGHILKMFPSITWYV  
AA<sub>2</sub> ARNDCEQGHILKMFPSITWYV

Query description

Submit Query Clear Check Status  
Display advanced query options

### 3. Hasil Analisis Dari *PolyPhen-2*

**PolyPhen-2** prediction of functional effects of human nsSNPs

Home About Help Downloads Batch query WRESS.db

**PolyPhen-2 report for O75385 S665L (rs55815560)**

**Query**

Protein Acc	Position	AA <sub>1</sub>	AA <sub>2</sub>	Description
O75385	665	S	L	Canonical: RecName: Full=Serine/threonine-protein kinase ULK1; EC=2.7.11.1; AltName: Full=Autophagy-related protein 1 homolog; Short=ATG1; Short=HATG1; AltName: Full=Unc-51-like kinase 1; Length: 1050

**Results**

Prediction/Confidence PolyPhen-2 v2.2.3r406

HumDiv

This mutation is predicted to be **BENIGN** with a score of **0.002** (sensitivity: 0.99, specificity: 0.30)

0.00 0.20 0.40 0.60 0.80 1.00

HumVar

**Details**

Multiple sequence alignment UniProtKB/UniRef100 Release 2011\_12 (14-Dec-2011)

3D Visualization PDB/DSSP Snapshot 25-May-2021 (178229 Structures)

#### 4. *Sorting Intolerant From Tolerant (SIFT)*

*Sorting Intolerant From Tolerant (SIFT)* adalah *software* bioinformatika yang digunakan untuk memprediksi dampak fungsional dari mutasi genetik pada protein. *Software* ini dirancang untuk membantu dalam mengidentifikasi mutasi yang mungkin menyebabkan perubahan dalam fungsi protein dan berpotensi terkait dengan penyakit atau gangguan genetik tertentu. <http://sift.jcvi.org/>

*Software* ini mengklasifikasikan mutasi berdasarkan skor yang sudah ditetapkan, yaitu:

- 0,00 - 0,004 : *Deleterious*
- 0,005 - 1,00 : *Tolerated*

*Deleterious* adalah variasi genetik yang cenderung menyebabkan kerusakan atau gangguan pada fungsi protein, sedangkan *tolerated* merujuk pada variasi yang lebih mungkin tidak mengganggu fungsi protein.

SIFT dikembangkan oleh tim peneliti yang dipimpin oleh Dr. Pauline Ng dan Dr. Steven Henikoff di Pusat Kanker Fred Hutchinson di Seattle, Washington, AS. Metode ini pertama kali diperkenalkan pada tahun 2001 dalam makalah berjudul "Antisipasi Dampak Substitusi Asam Amino pada Fungsi Protein." Fokus awal SIFT adalah pada prediksi dampak mutasi pada protein berdasarkan analisis sekuens konservatif. SIFT menggabungkan informasi sekuens protein dari berbagai spesies untuk menilai tingkat konservasi pada posisi amino asam tertentu. Pada dasarnya, SIFT mengidentifikasi apakah suatu mutasi pada posisi tertentu di dalam sekuens protein akan *tolerated* atau *deleterious* terhadap fungsi protein.<sup>26</sup>

Langkah-Langkah Menggunakan *Software SIFT*:

1. Masuk kedalam website *SIFT* <https://sift.bii.a-star.edu.sg>, lalu klik *SIFT sequence*



[Home](#) [Help](#) [Code](#) [Contact us](#)

SIFT predicts whether an amino acid substitution affects protein function based on sequence homology and the physical properties of amino acids. SIFT can be applied to naturally occurring nonsynonymous polymorphisms and laboratory-induced missense mutations.

UPDATE on 31 Mar 2022  
 • Move to new server  
 UPDATE on 6 Dec 2019  
 • Change SIFT4G Annotator to browse for genome locally instead of dynamically querying SIFT website due to change in A-STAR

#### Genome Tools

##### SNV / SNP prediction

SIFT For Genomes Predictions for human build 37, 38, and > 200 genomes

SIFT For Genomes (Online submissions) (Beta) Predictions for some model organisms (e.g. human, mouse, worm, yeast)

SIFT nonsynonymous single nucleotide variants (genome-scale) (human build 37)

dbSNP rsIDs (SIFT4G predictions)

#### Single Protein Tools

SIFT Sequence

SIFT Related Sequence

SIFT Aligned Sequences

- Masukkan sequence protein fasta format yang diambil dari UniProt →  
 lalu masukkan asam amino pada kotak yang kedua

-O-

Paste in your protein query sequence ([Upload example](#)) (fasta format):

```
>sp|O75385|ULK1_HUMAN Serine/threonine-protein kinase ULK1 OS=Homo
sapiens OX=9606 GN=ULK1 PE=1 SV=2
MEPGRGGTETVQKFEFSRDLIGHGAFVVFVGRHREKHOLEVAVKCIHKKNLAKSQTL
GKEIKLKELEHENTVALYDFQEMANSVYLNEYCYGGDLADYLHAPRTLSEDTIRLFLQ
QTAGARLLHSGGCIHWDLKQVILLSPAGRIRHPIHTRIKLADGFARYLQSDMMAT
LCCSPHYMAPEVINSQHYDGKADLWSIGTIVVQCLTGKAPQASSPQDLRLVEKKNLTV
PTIPRETSAPLRQLLALLQRHKKRDMDFEFHHPFLDASPSVRKSPVVPVPSYSSGS
GSSSSSSSTSLASPPSLGEMQLKTLASPADTAGFLHSRDSGGKSSCDTDFVWV
PAGFPGDLVAEAPSAKPPDDSLNCGSSLVASAGLESNRTTSPSPCSSPSPSGRGP
FSSSRGASVPIPVPTQVQVQRIERNLQSPQFQTPRSSAIRRSGSTSPGLGARASPS
```

Enter the substitutions of interest [format]:

```
S665L
T452S
R966W
```

- Hasil Analisis Dari *SIFT*

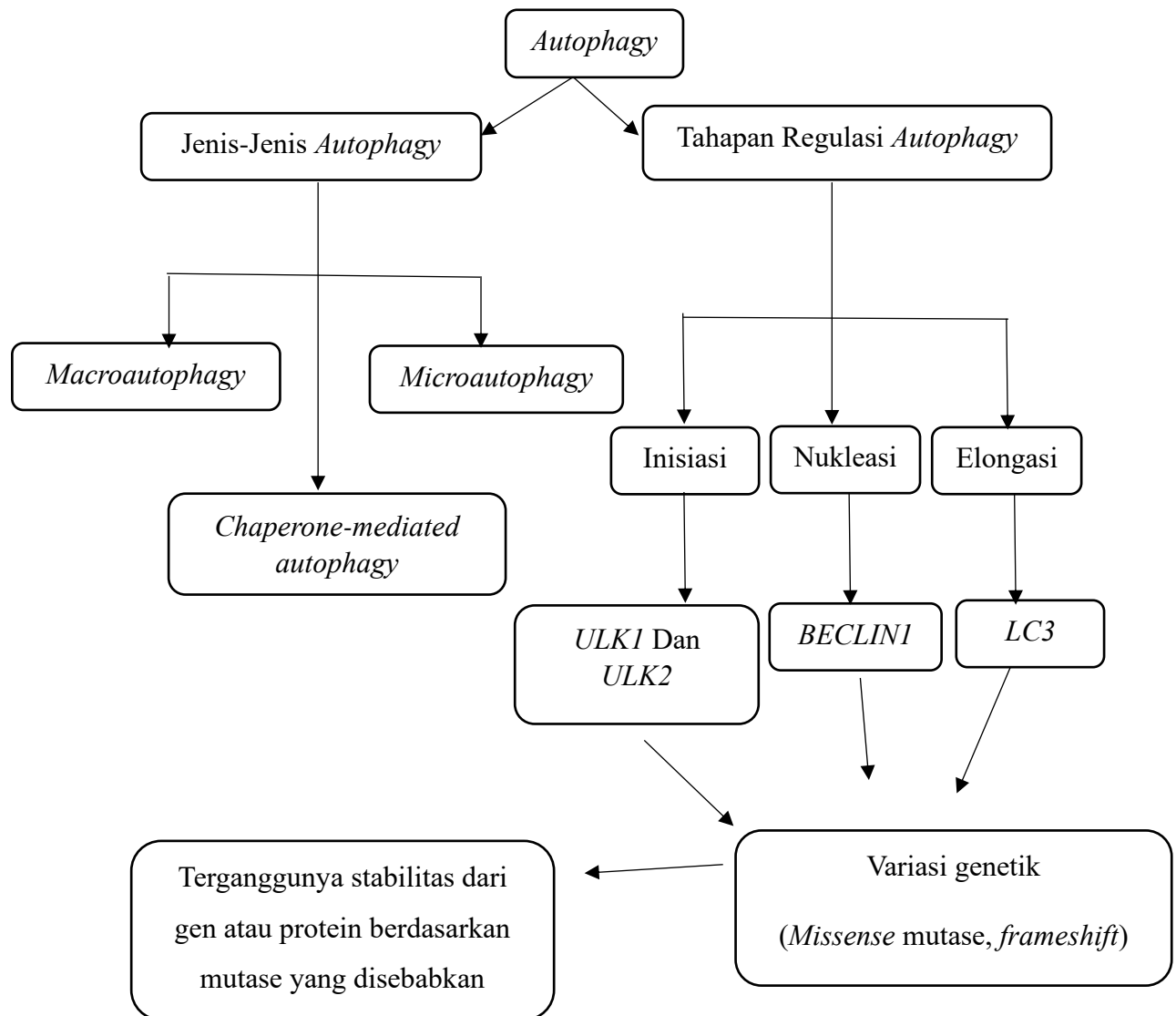
**Predictions**

Substitution at pos 452 from T to S is predicted to **AFFECT PROTEIN FUNCTION** with a score of 0.01.  
 Median sequence conservation: 4.32  
 Sequences represented at this position:4  
**WARNING!!** This substitution may have been predicted to affect function just because the sequences used were not diverse enough. **There is LOW CONFIDENCE in this prediction.**

Substitution at pos 665 from S to L is predicted to **AFFECT PROTEIN FUNCTION** with a score of 0.00.  
 Median sequence conservation: 4.32  
 Sequences represented at this position:4  
**WARNING!!** This substitution may have been predicted to affect function just because the sequences used were not diverse enough. **There is LOW CONFIDENCE in this prediction.**

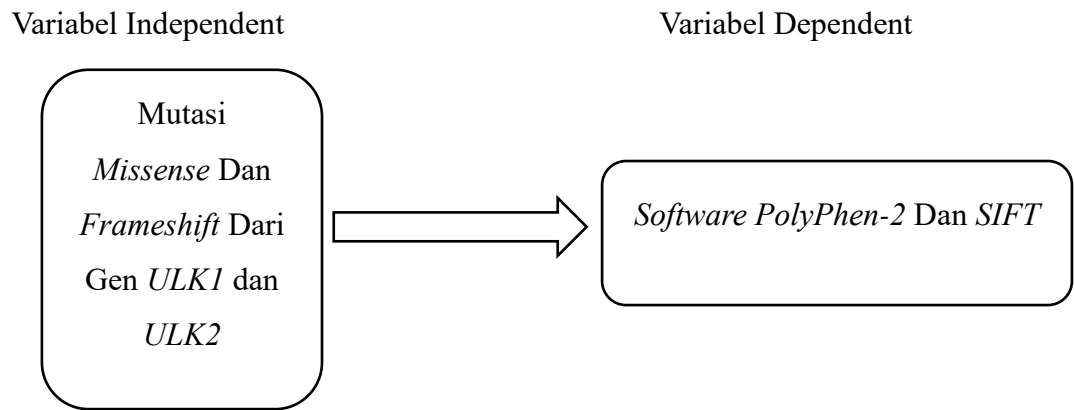
Substitution at pos 966 from R to W is predicted to **AFFECT PROTEIN FUNCTION** with a score of 0.00.  
 Median sequence conservation: 3.65  
 Sequences represented at this position:5  
**WARNING!!** This substitution may have been predicted to affect function just because the sequences used were not diverse enough. **There is LOW CONFIDENCE in this prediction.**

## 2.6 Kerangka Teori



Gambar 2.10 Kerangka Teori

## 2.7 Kerangka Konsep



**Gambar 2.11 Kerangka Konsep**

## BAB III METODE PENELITIAN

### 3.1 Definisi Operasional

No	Variabel	Definisi Operasional	Alat Ukur	Skala	Hasil
1.	Gen <i>ULK1</i> Dan <i>ULK2</i>	Merupakan gen yang mengkode protein kinase yang berperan dalam tahap inisiasi regulasi <i>autophagy</i>	Database NCBI	Nominal	Sekuens
2.	Variasi Genetik Gen	Mutasi pada dapat mengubah asam amino, sehingga menyebabkan terganggunya stabilitas protein	<i>PolyPhen-2, SIFT</i>	Nominal	Mutasi <i>Missense</i> Dan <i>Frameshift</i>
3.	Dampak Kefatalan Mutasi	Perubahan genetik yang ditimbulkan mutasi	<i>PolyPhen-2, SIFT</i>	Ordinal	<i>PolyPhen-2: Benign, Possibly Damaging, Probably Damaging</i>  <i>SIFT: Deleterious, Tolerated</i>



4.	Hasil Persentasi Kefatalan Mutasi	Persentasi yang mengalami kefatalan mutase yang diakibatkan mutase genetik	<i>PolyPhen- 2, SIFT</i>	Ordinal	Persentase
5.	Range Dampak Kefatalan Mutasi	Rentang suatu kefatalan mutasi berdasarkan dampak kefatalannya	<i>PolyPhen- 2, SIFT</i>	Ordinal	<i>PolyPhen- 2: Range ditentukan dari hasil software  SIFT: 0,00-0,04= Deleterious 0,05-1,00= Tolerated</i>

### 3.2 Jenis Penelitian

Penelitian ini merupakan jenis observasional deskriptif yang menggunakan metode analisis bioinformatika untuk memprediksi tingkat kefatalan mutasi *missense* dan *frameshift* pada gen *ULK1* dan *ULK2*.

### 3.3. Lokasi dan Waktu penelitian

Penelitian ini dilakukan di Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara pada bulan Juni 2023 – November 2023 dengan mengambil data variasi genetik gen *ULK1* Dan *ULK2* di database *National Centre For Biotechnology Information* (NCBI).

No	Kegiatan	Bulan					
		Juni 2023	Juli 2023	Agustus 2023	September 2023	Oktober 2023	November 2023
1.	Pembuatan Proposal						
2.	Sidang Proposal						
3.	Persiapan Sampel Penelitian						
4.	Penelitian						
5.	Penyusunan Data Dan Hasil Penelitian						
6.	Analisis Data						
7.	Pembuatan Laporan Hasil						

### 3.2 Pelaksanaan Penelitian

#### 3.4. Populasi dan sampel penelitian

##### 3.4.1 Populasi penelitian

Populasi penelitian ini adalah data variasi genetik gen *ULK1* dan *ULK2* yang berasal dari database NCBI dbSNP (*Database Of Single Nucleotida Polymorphism*) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp>. dbSNP berisi variasi nukleotida tunggal manusia, *microsatellites*, dan *small-scale* penyisipan/penambahan dan penghapusan, frekuensi populasi, konsekuensi molekuler, dan informasi pemetaan genomik dan RefSeq untuk variasi umum dan mutasi klinis.

### 3.4.2 Sampel Penelitian

Populasi penelitian ini adalah data variasi genetik gen *ULK1* Dan *ULK2* yang berasal dari database NCBI dbSNP <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp> yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

#### 3.4.2.1 Kriteria inklusi

- Homo Sapiens
- Mutasi missense
- Mutasi frame shift
- NCBI
- UniProt

#### 3.4.2.2 Kriteria Eksklusi

- Intron
- Inframe

#### 3.4.2.3 Cara Pengambilan Sampel

Teknik pengambilan sampel yang digunakan pada penelitian ini menggunakan Teknik *purposive sampling* dengan pengambilan sampel *non-randomized*. Cara pengambilan data untuk sampel bisa diakses melalui NCBI <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp> dengan cara memfilter dengan mengklik “gen” masukan kata kunci “*ULK1* dan *ULK2*” sehingga akan muncul data untuk “gen *ULK1* dan *ULK2*” untuk mengetahui sekuense DNA. Sedangkan untuk mengetahui berapa besar populasi dari variasi genetik *ULK1* dan *ULK2* dengan cara memfilter dengan mengklik “SNP” lalu masukkan kata kunci “*ULK1* dan *ULK2*” sehingga akan muncul besar populasi.

### 3.5 Besar Sampel

Besar sampel penelitian ini dihitung berdasarkan rumus besar sampel data nominal.

Rumus yang digunakan adalah rumus slovin sebagai berikut:

$$n = \frac{N}{1 + N(e)^2}$$

Keterangan

- n: Besar sampel
- N: Populasi didapatkan dari gen *ULK1* yang diambil dari NCBI SNP (15.365)
- e: batas toleransi kesalahan (10%)

$$n = \frac{15.365}{1 + 15.365(0,10)^2}$$

$$n = \frac{15.365}{154,65}$$

$$n = 99,35$$

Jadi, Sampel yang harus dipenuhi adalah sebanyak 99 dari total populasi yang diambil di NCBI SNP untuk mutasi *missense* gen *ULK1*, Lalu saya juga mengambil mutasi *frameshift* dari NCBI sebanyak 21.

Rumus yang digunakan adalah rumus slovin sebagai berikut:

$$n = \frac{N}{1 + N(e)^2}$$

Keterangan

- n: Besar sampel
- N: Populasi didapatkan dari gen *ULK2* yang diambil dari NCBI SNP (38.479)
- e: batas toleransi kesalahan (10%)

$$n = \frac{38.479}{1 + 38.479(0,10)^2}$$

$$n = \frac{38.879}{385,79}$$

$$n = 100$$

Jadi, Sampel yang harus dipenuhi adalah sebanyak 100 dari total populasi yang diambil di NCBI SNP untuk mutasi *missense* gen *ULK2*. Lalu saya juga mengambil mutasi *frameshift* dari NCBI sebanyak 22.

### 3.6 Teknik Pengumpulan data

Pengumpulan data pada penelitian ini dengan cara pengambilan ataupun pencatatan data yang diperoleh dari NCBI SNP yang memenuhi kriteria inklusi.

### 3.7 Pengolahan Dan Analisis Data

#### 3.7.1 Pengolahan Data

Adapun langkah-langkah yang digunakan dalam pengolahan data yaitu :

##### A. Editing

Editing merupakan langkah awal dalam pengolahan data yang melibatkan peninjauan dan penataan data untuk memastikan keakuratannya. Pada tahap ini, dilakukan pemeriksaan terhadap kelengkapan dan konsistensi data, serta identifikasi dan koreksi kesalahan

##### B. Coding

Pencodingan melibatkan pengelompokan atau pemberian kode pada data untuk mempermudah analisis. Proses ini dapat mencakup konversi data kualitatif menjadi bentuk angka atau simbol tertentu, sehingga dapat diolah lebih lanjut secara statistik.

##### C. Entry

Pada tahap entry, data yang telah melalui proses editing dan coding dimasukkan ke dalam sistem atau *software* khusus. Ini dapat dilakukan secara manual oleh operator atau menggunakan metode elektronik, tergantung pada kompleksitas data dan sumber daya yang tersedia.

##### D. Cleaning

Tahap pembersihan data bertujuan untuk mengatasi anomali atau kesalahan yang mungkin muncul selama proses pengumpulan atau input

data. Pembersihan mencakup identifikasi dan koreksi data yang tidak valid, outliers, atau nilai yang hilang, sehingga data yang digunakan dalam analisis lebih akurat dan reliabel.

#### E. Saving

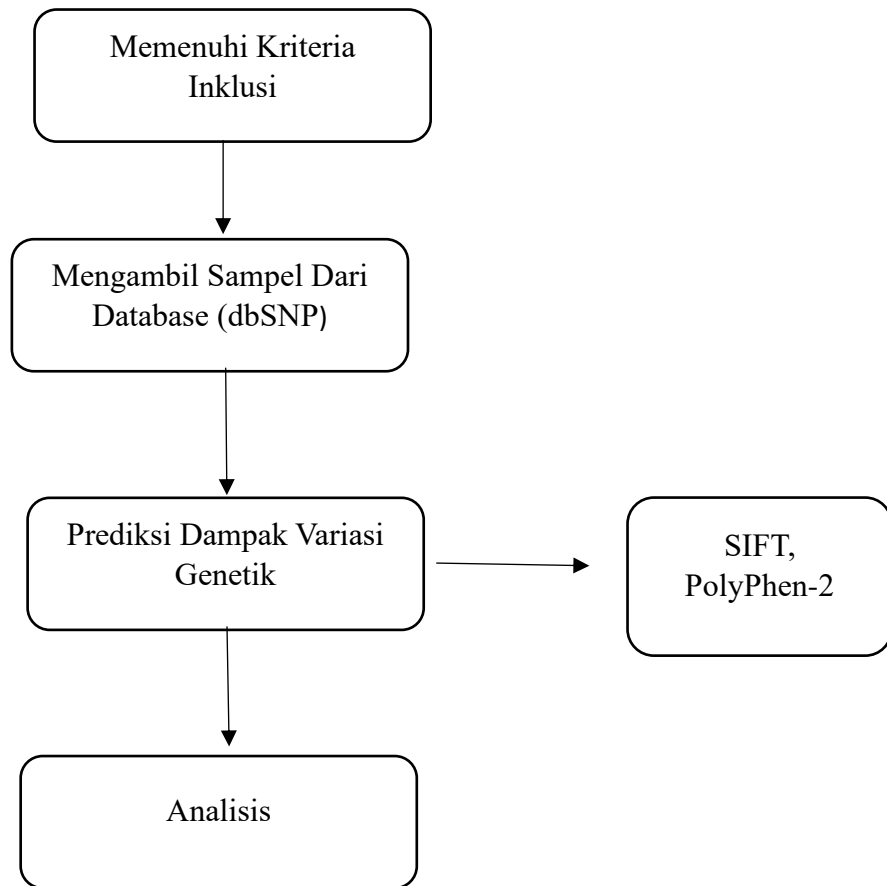
Saving (penyimpanan) dalam konteks pengolahan data merujuk pada tindakan menyimpan data yang telah diolah ke dalam suatu format atau tempat penyimpanan yang aman. Setelah data melewati tahap editing, coding, entry, dan cleaning, langkah selanjutnya adalah menyimpan data tersebut agar dapat diakses dan digunakan untuk analisis lebih lanjut atau pelaporan.

### 3.7.2 Analisis Data

Analisis data yang digunakan dalam penelitian ini adalah analisis data kuantitatif dengan statistik deskriptif. Data yang diperoleh kemudian disajikan dalam bentuk narasi dan tabel distribusi frekuensi.

Setelah dianalisis menggunakan *software PolyPhen-2* dan *SIFT*, maka diketahuilah dampak kefatalan dari mutasi *missense* dan *frameshift*, dampak kefatalan ini akan dikelompokkan kedalam Microsoft excel berdasarkan *softwarena*. Lalu di *Microsoft excel* akan diinterpretasikan kedalam bentuk tabel distribusi frekuensi.

### 3.8. Alur penelitian



## BAB IV

### HASIL DAN PEMBAHASAN

#### 4.1 Hasil Penelitian

Penelitian tentang karakterisasi dampak variasi genetik gen *ULK1* dan *ULK2* pada manusia terhadap fungsionalitas protein terkait *autophagy* yang dilakukan di Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara dengan mengambil sequence gen *ULK1* dan *ULK2* dan Sequence protein *ULK1* dan *ULK2* yg terdapat pada lampiran 1,2,3, dan 4.

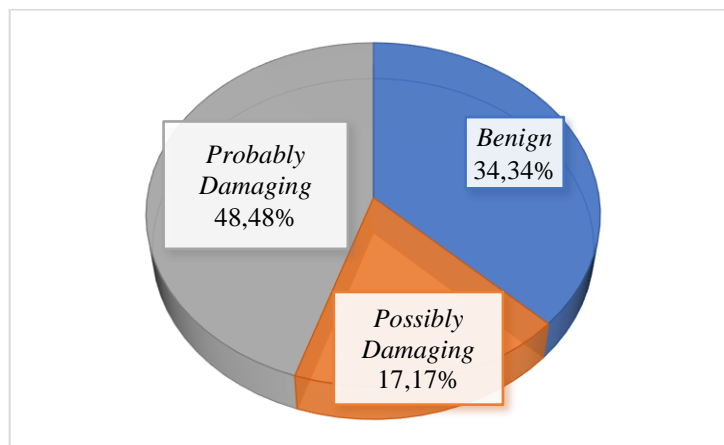
##### A. Gen *ULK1*

Didapatkan data dari analisis gen *ULK1* yang mengalami mutasi *missense* melalui software *PolyPhen-2* sebagai berikut:

##### 4.1.1 Tabel Distribusi Frekuensi Mutasi *Missense* Gen *ULK1* Melalui Software *PolyPhen-2*

Range	Hasil	N	%
0,000 - 0,418	<i>Benign</i>	34	34,34%
0,444 - 0,954	<i>Possibly Damaging</i>	17	17,17%
0,957 - 1,000	<i>Probably Damaging</i>	48	48,48%
Total		99	100%

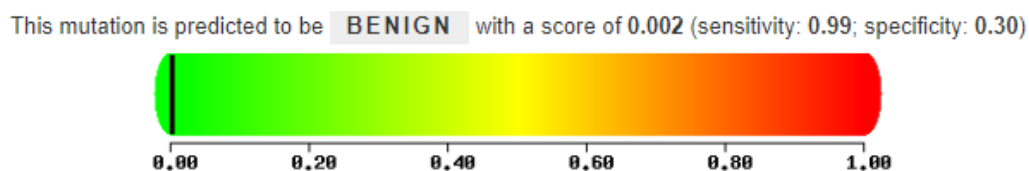




**Gambar 4.1 Pie Chart Mutasi *Missense* Gen *ULK1* Melalui *Software PolyPhen-2***

Didapatkan hasil analisis mutasi *missense* pada gen *ULK1* melalui analisis *software PolyPhen-2*, hasil analisis ini di kategorikan berdasarkan skor sehingga dapat dikelompokkan menjadi *benign*, *possibly damaging*, dan *probably damaging*. Untuk mutasi *missense* gen *ULK1* menunjukkan 3 hasil, didapatkan hasil untuk *benign* dengan jumlah 34 sampel (34,34%), lalu untuk hasil *possibly damaging* dengan jumlah 17 sampel (17,17%), dan kemudian hasil untuk *probably damaging* dengan jumlah 48 sampel (48,48%). **Tedapat pada lampiran 5.**

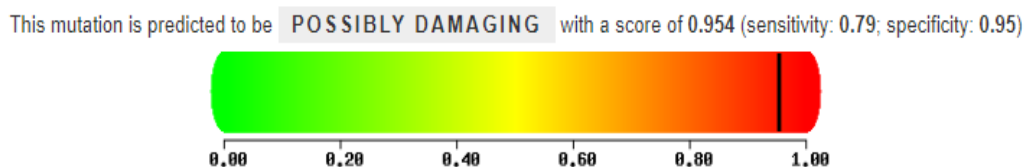
Ini ada contoh hasil analisis mutasi *missense* gen *ULK1* menggunakan *software PolyPhen-2* yang diambil berdasarkan tiga kategori, yaitu:



**Gambar 4.2 Mutasi *Missense* C>T Pada Gen *ULK1* Dengan Hasil *Benign***

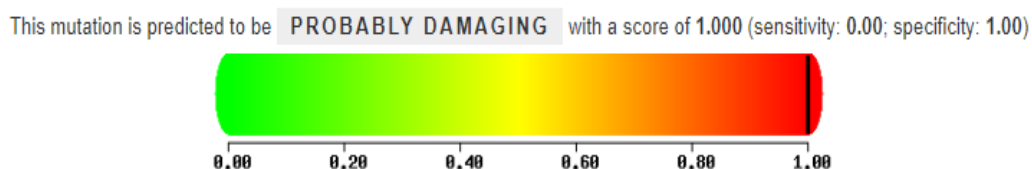
Gambar ini didapatkan dari gen *ULK1* yang mengalami mutasi *missense* pada basa nitrogen *cytosine* menjadi *thymine* pada urutan kedua triplet TCG menjadi TTG sehingga dapat mengakibatkan perubahan asam amino pada protein

pada posisi 665 berupa *serine* menjadi *leucine* dalam struktur protein yang dihasilkan.



**Gambar 4.3 Mutasi *Missense* C>G Pada Gen *ULK1* Dengan Hasil *Possibly Damaging***

Gambar ini didapatkan dari gen *ULK1* yang mengalami mutasi *missense* pada basa nitrogen *cytosine* menjadi *Guanine* pada urutan ketiga triplet ATC menjadi ATG sehingga dapat mengakibatkan perubahan asam amino pada protein pada posisi 1027 berupa *isoleucine* menjadi *methionine* dalam struktur protein yang dihasilkan.



**Gambar 4.4 Mutasi *Missense* C>T Pada Gen *ULK1* Dengan Hasil *Probably Damaging***

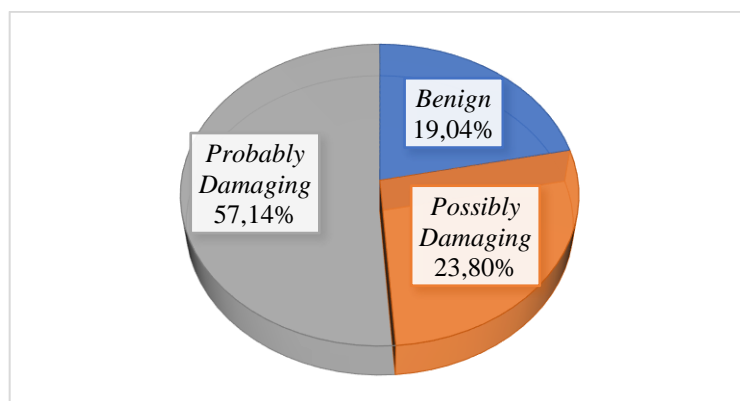
Gambar ini didapatkan dari gen *ULK1* yang mengalami mutasi *missense* pada basa nitrogen *cytosine* menjadi *thymine* pada urutan kesatu triplet CGG menjadi TGG sehingga dapat mengakibatkan perubahan asam amino pada protein pada posisi 966 berupa *arginine* menjadi *tryptophan* dalam struktur protein yang dihasilkan.

Pada penelitian ini ada tambahan mutasi dari *frameshift*. Mutasi ini tidak ada di database [ncbi.nlm.gov/snp](https://www.ncbi.nlm.gov/snp), mutasi ini diambil dari link lain <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/8408>.. Sehingga didapatkan data dari analisis

gen *ULK1* yang mengalami mutasi *frameshift* melalui *software PolyPhen-2* sebagai berikut:

#### 4.1.2 Tabel Distribusi Frekuensi Mutasi *Frameshift* Gen *ULK1* Melalui *Software PolyPhen-2*

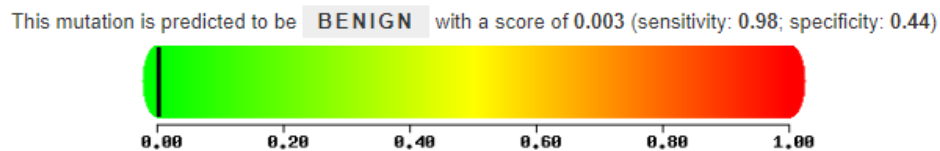
Range	Hasil	N	%
0,000 – 0,112	<i>Benign</i>	4	19,04%
0,608 - 0,954	<i>Possibly Damaging</i>	5	23,80%
0,968 - 1,000	<i>Probably Damaging</i>	12	57,14%
Total		21	100%



**Gambar 4.5** Pie Chart Mutasi *Frameshift* Gen *ULK1* Melalui *Software PolyPhen-2*

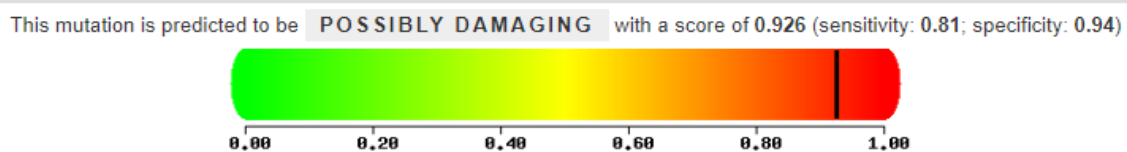
Didapatkan hasil analisis mutasi *frameshift* pada gen *ULK1* melalui analisis *software PolyPhen-2*, hasil analisis ini di kategorikan berdasarkan skor sehingga dapat dikelompokkan menjadi *benign*, *possibly damaging*, dan *probably damaging*. Untuk mutasi *frameshift* gen *ULK1* menunjukkan 3 hasil, didapatkan hasil untuk *benign* dengan jumlah 4 sampel (19,04%), lalu untuk hasil *possibly damaging* dengan jumlah 5 sampel (23,80%), dan kemudian hasil untuk *probably damaging* dengan jumlah 12 sampel (57,14%). **Tedapat pada lampiran 5.**

Ini ada contoh hasil analisis mutasi *frameshift* gen *ULK1* menggunakan *software PolyPhen-2* yang diambil berdasarkan tiga kategori, yaitu:



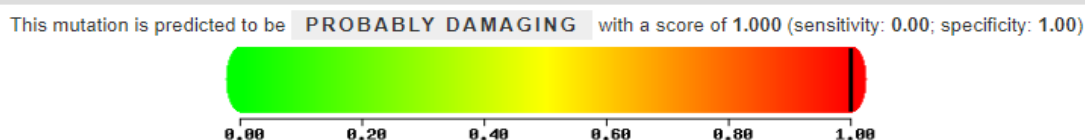
**Gambar 4.6 Mutasi *Frameshift Deletion* Pada Gen *ULK1* Dengan Hasil *Benign***

Gambar ini didapatkan dari gen *ULK1* yang mengalami mutasi *frameshift deletion* pada basa nitrogen *cytosine* pada urutan pertama triplet CAC menjadi AC sehingga dapat mengakibatkan perubahan asam amino pada protein pada posisi 564 berupa *histidine* menjadi *serine* dalam struktur protein yang dihasilkan.



**Gambar 4.7 Mutasi *Frameshift Deletion* Pada Gen *ULK1* Dengan Hasil *Possibly Damaging***

Gambar ini didapatkan dari gen *ULK1* yang mengalami mutasi *frameshift deletion* pada basa nitrogen *guanine* pada urutan pertama triplet GGC menjadi GC sehingga dapat mengakibatkan perubahan asam amino pada protein pada posisi 745 berupa *glycine* menjadi *alanine* dalam struktur protein yang dihasilkan.



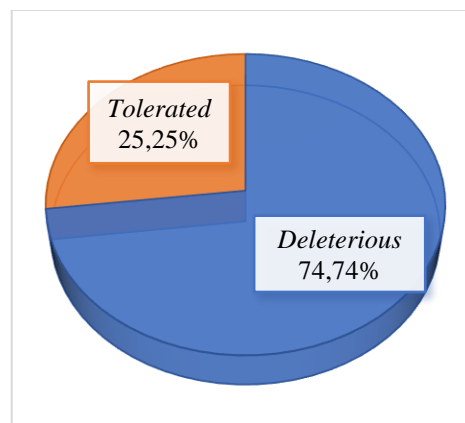
**Gambar 4.8 Mutasi *Frameshift Deletion* Pada Gen *ULK1* Dengan Hasil *Probably Damaging***

Gambar ini didapatkan dari gen *ULK1* yang mengalami mutasi *frameshift deletion* pada basa nitrogen *cytosine* pada urutan pertama triplet CTG menjadi TG sehingga dapat mengakibatkan perubahan asam amino pada protein pada posisi 962 berupa *leucine* menjadi *tryptophan* dalam struktur protein yang dihasilkan.

Didapatkan data dari analisis gen *ULK1* yang mengalami mutasi missense melalui *software SIFT* sebagai berikut:

#### 4.1.3 Tabel Distribusi Frekuensi Mutasi *Missense* Gen *ULK1* Melalui *Software SIFT*

Range	Hasil	N	%
0,00 – 0,04	<i>Deleterious</i>	74	74,74%
0,05 – 1,00	<i>Tolerated</i>	25	25,25%
Total		99	100%



**Gambar 4.9** Pie Chart Mutasi *Missense* Gen *ULK1* Melalui *Software SIFT*

Didapatkan hasil analisis mutasi *missense* pada gen *ULK1* melalui analisis *software SIFT*, hasil analisis ini di kategorikan berdasarkan skor sehingga dapat dikelompokkan menjadi *deleterious* dan *tolerated*. Didapatkan hasil untuk *deleterious* dengan jumlah 74 sampel (74,74%), lalu untuk hasil *tolerated* dengan jumlah 25 sampel (25,25%). **Tedapat pada lampiran 5.**

Ini ada contoh hasil analisis mutasi *missense* gen *ULK1* menggunakan *software SIFT* yang diambil berdasarkan dua kategori, yaitu:

Substitution at pos 343 from D to N is predicted to AFFECT PROTEIN FUNCTION with a score of 0.00.  
 Median sequence conservation: 3.41  
 Sequences represented at this position:10  
**WARNING!!** This substitution may have been predicted to affect function just because the sequences used were not diverse enough. There is LOW CONFIDENCE in this prediction.

Substitution at pos 362 from A to V is predicted to be TOLERATED with a score of 0.14.  
 Median sequence conservation: 3.53  
 Sequences represented at this position:6

Substitution at pos 393 from A to G is predicted to AFFECT PROTEIN FUNCTION with a score of 0.00.  
 Median sequence conservation: 4.32  
 Sequences represented at this position:3  
**WARNING!!** This substitution may have been predicted to affect function just because the sequences used were not diverse enough. There is LOW CONFIDENCE in this prediction.

Substitution at pos 514 from R to Q is predicted to be TOLERATED with a score of 0.92.  
 Median sequence conservation: 4.32  
 Sequences represented at this position:4

Substitution at pos 780 from G to S is predicted to be TOLERATED with a score of 1.00.  
 Median sequence conservation: 4.32  
 Sequences represented at this position:4

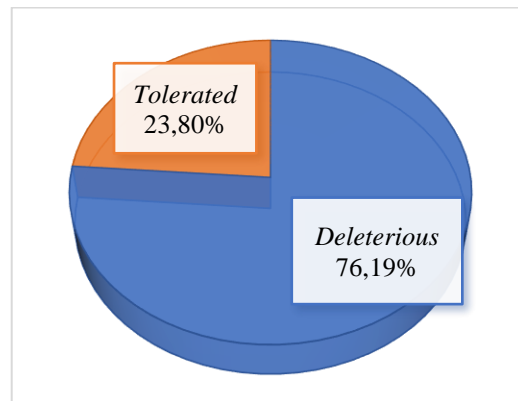
#### Gambar 4.10 Hasil Analisis Mutasi *Missense* Gen *ULK1* Dengan Hasil *Tolerated* Dan *Deleterious*

Analisis mutasi *missense* gen *ULK1* menggunakan *software SIFT* digunakan untuk menganalisis mutasi pada tingkat sekuens protein. Ini melibatkan perbandingan sekuens protein yang bermutasi dengan sekuens protein referensi yang tidak bermutasi. Skor *SIFT* ada 2 yaitu *tolerated* dan *deleterious*. Mutasi dengan skor *SIFT* yang rendah diperkirakan lebih mungkin merusak fungsi protein, sementara mutasi dengan skor *SIFT* yang tinggi diperkirakan lebih cenderung dapat ditoleransi oleh protein tanpa mengganggu fungsi normalnya.

Pada penelitian ini ada tambahan mutasi dari *frameshift*. Mutasi ini tidak ada di database [ncbi.nlm.gov/snp](http://ncbi.nlm.gov/snp), mutasi ini diambil dari link lain. Sehingga didapatkan data dari analisis gen *ULK1* yang mengalami mutasi *frameshift* melalui *software SIFT* sebagai berikut:

#### 4.1.4 Tabel Distribusi Frekuensi Mutasi *Frameshift* Gen *ULK1* Melalui *Software SIFT*

Range	Hasil	N	%
0,00 – 0,04	<i>Deleterious</i>	16	76,19%
0,05 – 1,00	<i>Tolerated</i>	5	23,80%
Total		21	100%



**Gambar 4.11** Pie Chart Mutasi *Frameshift* Gen *ULK1* Melalui *Software SIFT*

Didapatkan hasil analisis mutasi *frameshift* pada gen *ULK1* melalui analisis *software SIFT*, hasil analisis ini di kategorikan berdasarkan skor sehingga dapat dikelompokkan menjadi *deleterious* dan *tolerated*. Didapatkan hasil untuk *deleterious* dengan jumlah 16 sampel (76,19%), lalu untuk hasil *tolerated* dengan jumlah 5 sampel (23,80%). **Tedapat pada lampiran 5.**

Ini ada contoh hasil analisis mutasi *frameshift* gen *ULK1* menggunakan *software SIFT* yang diambil berdasarkan dua kategori, yaitu:

```

Substitution at pos 90 from L to W is predicted to AFFECT PROTEIN FUNCTION with a score of 0.00.
  Median sequence conservation: 3.36
  Sequences represented at this position:399
WARNING!! This substitution may have been predicted to affect function just because
the sequences used were not diverse enough. There is LOW CONFIDENCE in this prediction.

Substitution at pos 155 from N to A is predicted to AFFECT PROTEIN FUNCTION with a score of 0.00.
  Median sequence conservation: 3.39
  Sequences represented at this position:179
WARNING!! This substitution may have been predicted to affect function just because
the sequences used were not diverse enough. There is LOW CONFIDENCE in this prediction.

Substitution at pos 221 from F to L is predicted to AFFECT PROTEIN FUNCTION with a score of 0.00.
  Median sequence conservation: 3.36
  Sequences represented at this position:397
WARNING!! This substitution may have been predicted to affect function just because
the sequences used were not diverse enough. There is LOW CONFIDENCE in this prediction.

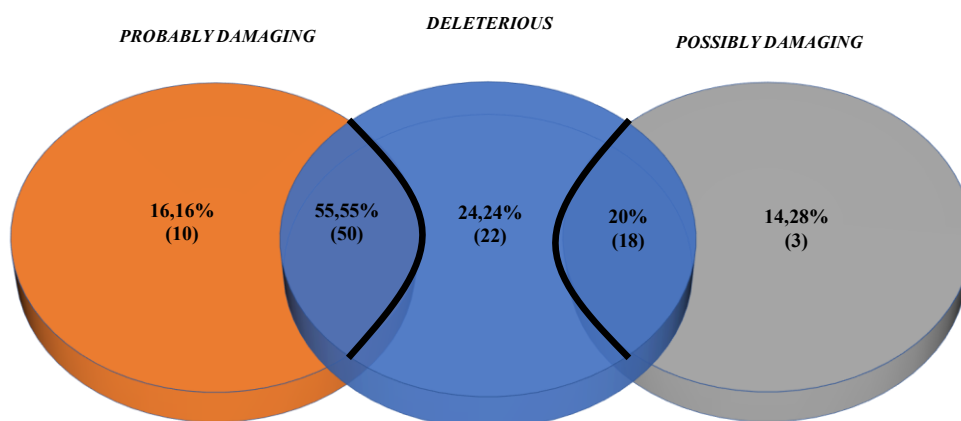
Substitution at pos 246 from E to G is predicted to AFFECT PROTEIN FUNCTION with a score of 0.03.
  Median sequence conservation: 3.36
  Sequences represented at this position:317
WARNING!! This substitution may have been predicted to affect function just because
the sequences used were not diverse enough. There is LOW CONFIDENCE in this prediction.

```

**Gambar 4.12** Hasil Analisis Mutasi *Frameshift* Gen *ULK1* Dengan Hasil *Tolerated* Dan *Deleterious*

Analisis mutasi *frameshift* gen *ULK1* menggunakan *software SIFT* digunakan untuk menganalisis mutasi pada tingkat sekuens protein. Ini melibatkan perbandingan sekuens protein yang bermutasi dengan sekuens protein referensi yang tidak bermutasi. Skor *SIFT* ada 2 yaitu *tolerated* dan *deleterious*. Mutasi dengan skor *SIFT* yang rendah diperkirakan lebih mungkin merusak fungsi protein, sementara mutasi dengan skor *SIFT* yang tinggi diperkirakan lebih cenderung dapat ditoleransi oleh protein tanpa mengganggu fungsi normalnya.

Hasil analisis yang berasal dari mutasi *missense* dan *frameshift* gen *ULK1* yang tergolong fatal berdasarkan analisis *software* dari *PolyPhen-2* Dan *SIFT*



**Gambar 4.13 Pie Chart Gen *ULK1*. Hasil Analisis Data Sampel Mutasi *Missense* Dan *Frameshift* Dari Gen *ULK1* Yang Memiliki Tingkat Kefatalan (*Deleterious*, *Possibly Damaging* Dan *Probably Damaging*) Pada *Software PolyPhen-2* Dan *SIFT***

Dengan memanfaatkan *software SIFT*, mutasi tersebut diprediksi sebagai *deleterious*, sementara menurut *PolyPhen-2*, prediksi kefatalannya mencakup *probably damaging* dan *possibly damaging*. Data sampel yang mengalami mutasi *missense* dan *frameshift* yang dianggap fatal diperoleh melalui analisis dari kedua *software* tersebut, menunjukkan bahwa sampel tersebut mendapatkan skor tinggi dari kedua *software*.. Dapat terlihat dari sampel mutasi *missense* dan *frameshift* gen *ULK1*, ternyata hanya 75,55% dari kategori tingkat kefatalan *deleterious*.



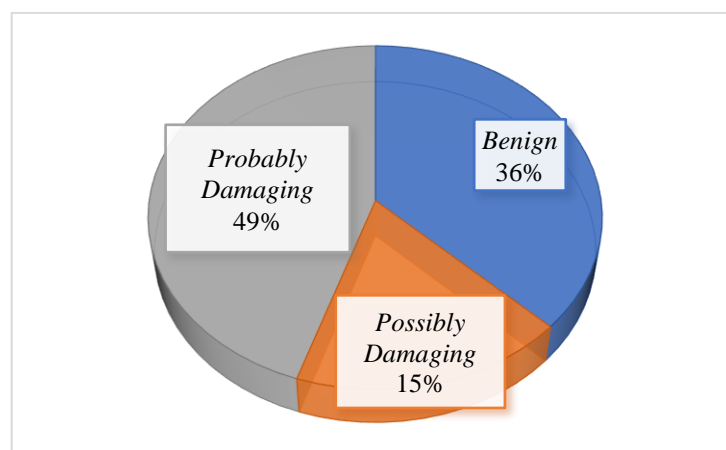
Dari kategori tingkat kefatalan *deleterious* yang dianalisis dengan *software SIFT* merupakan fatal di *software PolyPhen-2* (55,55% *probably damaging* + 20% *possibly damaging*). Terdapat pada lampiran 7.

## B. Gen *ULK2*

Didapatkan data dari analisis gen *ULK2* yang mengalami mutasi *missense* melalui *software PolyPhen-2* sebagai berikut:

### 4.1.5 Tabel Distribusi Frekuensi Mutasi *Missense* Gen *ULK2* Melalui *Software PolyPhen-2*

Range	Hasil	N	%
0,000 - 0,384	<i>Benign</i>	36	36%
0,457 - 0,943	<i>Possibly Damaging</i>	15	15%
0,961 - 1,000	<i>Probably Damaging</i>	49	49%
Total		100	100%

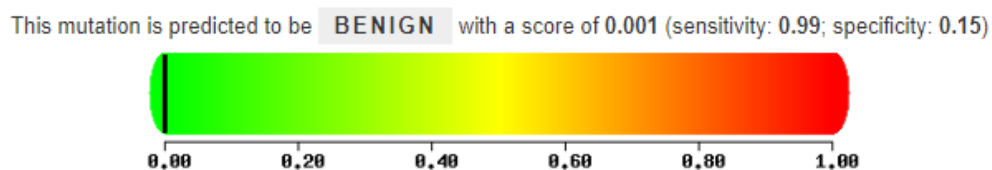


**Gambar 4.14** Pie Chart Mutasi *Missense* Gen *ULK2* Melalui *Software PolyPhen-2*

Didapatkan hasil analisis mutasi *missense* pada gen *ULK2* melalui analisis *software PolyPhen-2*, hasil analisis ini di kategorikan berdasarkan skor sehingga dapat dikelompokkan menjadi *benign*, *possibly damaging*, dan *probably damaging*. Untuk mutasi *missense* gen *ULK2* menunjukkan 3 hasil, didapatkan hasil untuk *benign* dengan jumlah 36 sampel (36%), lalu untuk hasil *possibly*

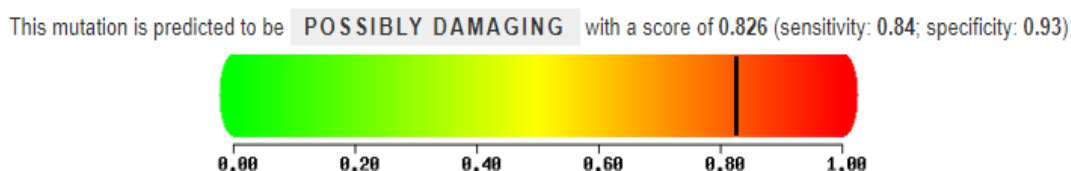
*damaging* dengan jumlah 15 sampel (15%), dan kemudian hasil untuk *probably damaging* dengan jumlah 49 sampel (49%). **Tedapat pada lampiran 6.**

Ini ada contoh hasil analisis mutasi *missense* gen *ULK2* menggunakan *software PolyPhen-2* yang diambil berdasarkan tiga kategori, yaitu:



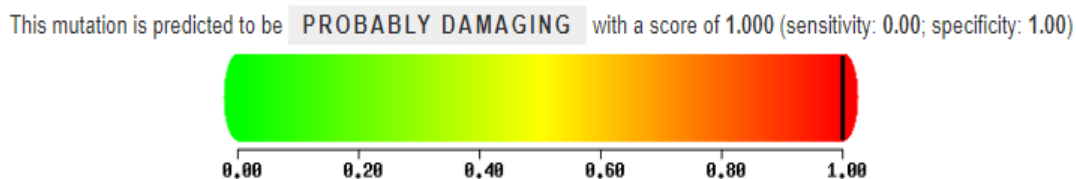
**Gambar 4.15 Mutasi *Missense* C>T Pada Gen *ULK2* Dengan Hasil *Benign***

Gambar ini didapatkan dari gen *ULK2* yang mengalami mutasi *missense* pada basa nitrogen *cytosine* menjadi *thymine* pada urutan kedua triplet TGT menjadi TAT sehingga dapat mengakibatkan perubahan asam amino pada protein pada posisi 706 berupa *cysteine* menjadi *tyrosine* dalam struktur protein yang dihasilkan.



**Gambar 4.16 Mutasi *Missense* G>A Pada Gen *ULK2* Dengan Hasil *Possibly Damaging***

Gambar ini didapatkan dari gen *ULK2* yang mengalami mutasi *missense* pada basa nitrogen *guanine* menjadi *adenine* pada urutan kesatu triplet GAA menjadi AAA sehingga dapat mengakibatkan perubahan asam amino pada protein pada posisi 397 berupa *glutamic acid* menjadi *lysine* dalam struktur protein yang dihasilkan.



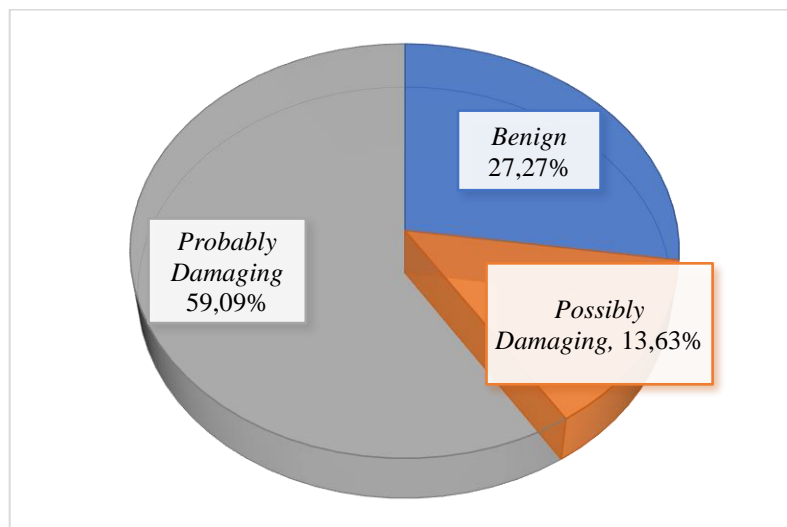
**Gambar 4.17 Mutasi *Missense C>T* Pada Gen *ULK2* Dengan Hasil *Probably Damaging***

Gambar ini didapatkan dari gen *ULK2* yang mengalami mutasi *missense* pada basa nitrogen *cytosine* menjadi *thymine* pada urutan kedua triplet CCG menjadi CTG sehingga dapat mengakibatkan perubahan asam amino pada protein pada posisi 814 berupa *proline* menjadi *leucine* dalam struktur protein yang dihasilkan.

Pada penelitian ini ada tambahan mutasi dari *frameshift*. Mutasi ini tidak ada di database [ncbi.nlm.gov/snp](http://ncbi.nlm.gov/snp), mutasi ini diambil dari link lain <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/9706>. Sehingga didapatkan data dari analisis gen *ULK2* yang mengalami mutasi *frameshift* melalui software *PolyPhen-2* sebagai berikut:

#### 4.1.6 Tabel Distribusi Frekuensi Mutasi *Frameshift* Gen *ULK2* Melalui Software *PolyPhen-2*

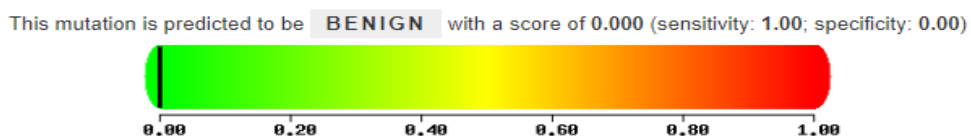
Range	Hasil	N	%
0,000 - 0,064	<i>Benign</i>	6	27,27%
0,891 - 0,941	<i>Possibly Damaging</i>	3	13,63%
0,968 - 1,000	<i>Probably Damaging</i>	13	59,09%
Total		22	100%



**Gambar 4.18** Pie Chart Mutasi *Frameshift* Gen *ULK2* Melalui *Software PolyPhen-2*

Didapatkan hasil analisis mutasi *frameshift* pada gen *ULK2* melalui analisis *software PolyPhen-2*, hasil analisis ini di kategorikan berdasarkan skor sehingga dapat dikelompokkan menjadi *benign*, *possibly damaging*, dan *probably damaging*. Untuk mutasi *frameshift* gen *ULK2* menunjukkan 3 hasil, didapatkan hasil untuk *benign* dengan jumlah 6 sampel (27,27%), lalu untuk hasil *possibly damaging* dengan jumlah 3 sampel (13,63%), dan kemudian hasil untuk *probably damaging* dengan jumlah 13 sampel (59,09%). **Tedapat pada lampiran 6.**

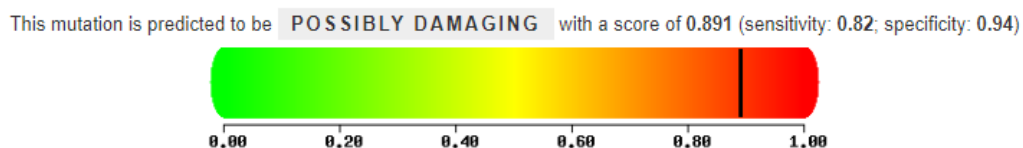
Ini ada contoh hasil analisis mutasi *frameshift* gen *ULK2* menggunakan *software PolyPhen-2* yang diambil berdasarkan tiga kategori, yaitu:



**Gambar 4.19** Mutasi *Frameshift Deletion* Pada Gen *ULK2* Dengan Hasil *Benign*

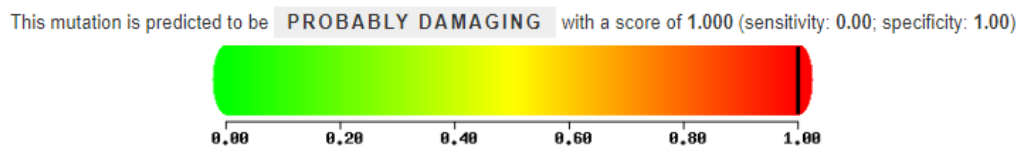
Gambar ini didapatkan dari gen *ULK2* yang mengalami mutasi *frameshift deletion* pada basa nitrogen *guanine* pada urutan pertama triplet GGA menjadi GA

sehingga dapat mengakibatkan perubahan asam amino pada protein pada posisi 650 berupa *glycine* menjadi *glutamic acid* dalam struktur protein yang dihasilkan.



**Gambar 4.20 Mutasi *Frameshift Deletion* Pada Gen *ULK2* Dengan Hasil *Possibly Damaging***

Gambar ini didapatkan dari gen *ULK2* yang mengalami mutasi *frameshift deletion* pada basa nitrogen *adenine* pada urutan kedua triplet CAG menjadi CG sehingga dapat mengakibatkan perubahan asam amino pada protein pada posisi 871 berupa *glutamine* menjadi *arginine* dalam struktur protein yang dihasilkan.



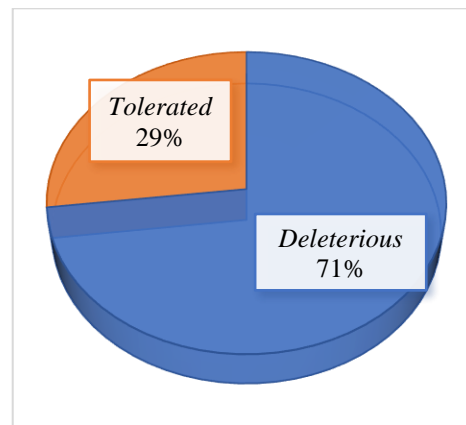
**Gambar 4.21 Mutasi *Frameshift Deletion* Pada Gen *ULK2* Dengan Hasil *Probably Damaging***

Gambar ini didapatkan dari gen *ULK2* yang mengalami mutasi *frameshift deletion* pada basa nitrogen *adenine* pada urutan ketiga triplet AAA menjadi AA sehingga dapat mengakibatkan perubahan asam amino pada protein pada posisi 910 berupa *lysine* menjadi *asparagine* dalam struktur protein yang dihasilkan.

Didapatkan data dari analisis gen *ULK2* yang mengalami mutasi *missense* melalui *software SIFT* sebagai berikut:

#### 4.1.7 Tabel Distribusi Frekuensi Mutasi *Missense* Gen *ULK2* Melalui *Software SIFT*

Range	Hasil	N	%
0.00 - 0.04	<i>Deleterious</i>	71	71%
0.05 - 1.00	<i>Tolerated</i>	29	29%
Total		100	100%



**Gambar 4.22** Pie Chart Mutasi *Missense* Gen *ULK2* Melalui *Software SIFT*

Didapatkan hasil analisis mutasi *missense* pada gen *ULK2* melalui analisis *software SIFT*, hasil analisis ini di kategorikan berdasarkan skor sehingga dapat dikelompokkan menjadi *deleterious* dan *tolerated*. Didapatkan hasil untuk *deleterious* dengan jumlah 71 sampel (71%), lalu untuk hasil *tolerated* dengan jumlah 29 sampel (29%). **Tedapat pada lampiran 6.**

```

Substitution at pos 152 from I to F is predicted to AFFECT PROTEIN FUNCTION with a score of 0.01.
Median sequence conservation: 3.35
Sequences represented at this position:224
WARNING!! This substitution may have been predicted to affect function just because
the sequences used were not diverse enough. There is LOW CONFIDENCE in this prediction.

Substitution at pos 598 from I to V is predicted to AFFECT PROTEIN FUNCTION with a score of 0.00.
Median sequence conservation: 4.32
Sequences represented at this position:3
WARNING!! This substitution may have been predicted to affect function just because
the sequences used were not diverse enough. There is LOW CONFIDENCE in this prediction.

Substitution at pos 706 from C to Y is predicted to be TOLERATED with a score of 0.33.
Median sequence conservation: 4.32
Sequences represented at this position:3

Substitution at pos 742 from M to V is predicted to AFFECT PROTEIN FUNCTION with a score of 0.00.
Median sequence conservation: 4.32
Sequences represented at this position:1
WARNING!! This substitution may have been predicted to affect function just because
the sequences used were not diverse enough. There is LOW CONFIDENCE in this prediction.

```

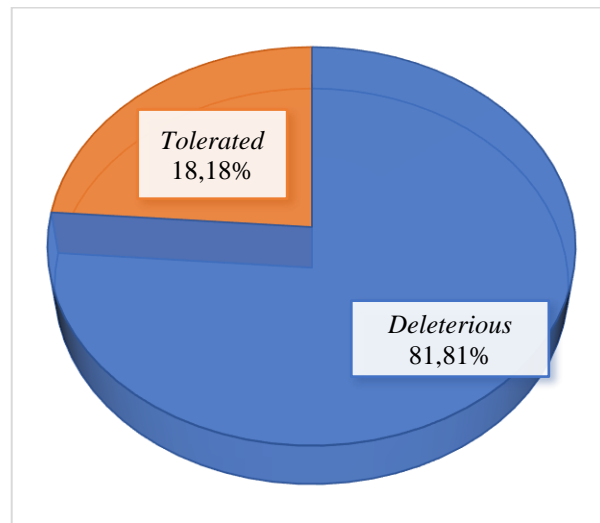
### Gambar 4.23 Hasil Analisis Mutasi Missense Gen *ULK2* Dengan Hasil *Tolerated* Dan *Deleterious*

Analisis mutasi missense gen *ULK2* menggunakan *software SIFT* digunakan untuk menganalisis mutasi pada tingkat sekuens protein. Ini melibatkan perbandingan sekuens protein yang bermutasi dengan sekuens protein referensi yang tidak bermutasi. Skor *SIFT* ada 2 yaitu *tolerated* dan *deleterious*. Mutasi dengan Skor *SIFT* yang rendah diperkirakan lebih mungkin merusak fungsi protein, sementara mutasi dengan Skor *SIFT* yang tinggi diperkirakan lebih cenderung dapat ditoleransi oleh protein tanpa mengganggu fungsi normalnya.

Pada penelitian ini ada tambahan mutasi dari *frameshift*. Mutasi ini tidak ada di database [ncbi.nlm.gov/snp](http://ncbi.nlm.gov/snp), mutasi ini diambil dari link lain. Sehingga didapatkan data dari analisis gen *ULK2* yang mengalami mutasi *frameshift* melalui *software SIFT* sebagai berikut:

#### 4.1.8 Tabel Distribusi Frekuensi Mutasi *Frameshift* Gen *ULK2* Melalui *Software SIFT*

Range	Hasil	N	%
0.00 - 0.04	<i>Deleterious</i>	18	81,81%
0.05 - 1.00	<i>Tolerated</i>	4	18,18%
Total		22	100%



**Gambar 4.24** Pie Chart Mutasi *Frameshift* Gen *ULK2* Melalui Software *SIFT*

Didapatkan hasil analisis mutasi *frameshift* pada gen *ULK2* melalui analisis *software SIFT*, hasil analisis ini di kategorikan berdasarkan skor sehingga dapat dikelompokkan menjadi *deleterious* dan *tolerated*. Didapatkan hasil untuk *deleterious* dengan jumlah 18 sampel (81,81%), lalu untuk hasil *tolerated* dengan jumlah 4 sampel (18,18%). **Tedapat pada lampiran 6.**

```

Substitution at pos 81 from V to C is predicted to AFFECT PROTEIN FUNCTION with a score of 0.00.
  Median sequence conservation: 3.35
  Sequences represented at this position:398
WARNING!! This substitution may have been predicted to affect function just because
the sequences used were not diverse enough. There is LOW CONFIDENCE in this prediction.

Substitution at pos 187 from M to I is predicted to AFFECT PROTEIN FUNCTION with a score of 0.01.
  Median sequence conservation: 3.35
  Sequences represented at this position:397
WARNING!! This substitution may have been predicted to affect function just because
the sequences used were not diverse enough. There is LOW CONFIDENCE in this prediction.

Substitution at pos 196 from D to E is predicted to AFFECT PROTEIN FUNCTION with a score of 0.00.
  Median sequence conservation: 3.35
  Sequences represented at this position:398
WARNING!! This substitution may have been predicted to affect function just because
the sequences used were not diverse enough. There is LOW CONFIDENCE in this prediction.

Substitution at pos 266 from F to L is predicted to be TOLERATED with a score of 0.17.
  Median sequence conservation: 3.35
  Sequences represented at this position:326

Substitution at pos 278 from K to N is predicted to AFFECT PROTEIN FUNCTION with a score of 0.01.
  Median sequence conservation: 3.35
  Sequences represented at this position:82
WARNING!! This substitution may have been predicted to affect function just because
the sequences used were not diverse enough. There is LOW CONFIDENCE in this prediction.

```

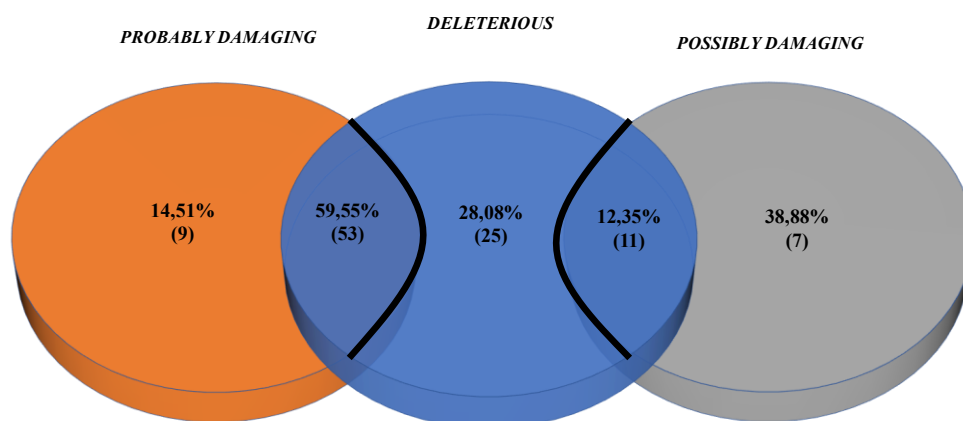
**Gambar 4.25** Hasil Analisis Mutasi *Frameshift* Gen *ULK2* Dengan Hasil *Tolerated* Dan *Deleterious*

Analisis mutasi *frameshift* gen *ULK2* menggunakan *software SIFT* digunakan untuk menganalisis mutasi pada tingkat sekuens protein. Ini melibatkan



pembandingan sekuens protein yang bermutasi dengan sekuens protein referensi yang tidak bermutasi. Skor *SIFT* ada 2 yaitu *tolerated* dan *deleterious*. Mutasi dengan Skor *SIFT* yang rendah diperkirakan lebih mungkin merusak fungsi protein, sementara mutasi dengan Skor *SIFT* yang tinggi diperkirakan lebih cenderung dapat ditoleransi oleh protein tanpa mengganggu fungsi normalnya.

Hasil analisis yang berasal dari mutasi *missense* dan *frameshift* gen *ULK2* yang tergolong fatal berdasarkan kedua *Software* Dari *PolyPhen-2* Dan *SIFT*



**Gambar 4.26 Pie Chart Gen *ULK2*. Hasil Analisis Data Sampel Mutasi *Missense* Dan *Frameshift* Dari Gen *ULK2* Yang Memiliki Tingkat Kefatalan (*Deleterious*, *Possibly Damaging* Dan *Probably Damaging*) Pada *Software PolyPhen-2* Dan *SIFT***

Berdasarkan *software SIFT*, prediksi tingkat kefatalan adalah *deleterious*, sementara pada *PolyPhen-2*, prediksi tingkat kefatalan adalah *probably damaging* dan *possibly damaging*. Data yang diperoleh menunjukkan sampel mutasi *missense* dan *frameshift* yang memiliki tingkat kefatalan berdasarkan analisis dari kedua *software* tersebut. Hal ini menunjukkan bahwa tingkat kefatalan sampel tersebut sesuai dengan skor yang diberikan oleh kedua perangkat lunak.. Dapat terlihat dari sampel mutasi *missense* dan *frameshift* gen *ULK2*, ternyata hanya 72% dari kategori tingkat kefatalan *deleterious*. Dari kategori tingkat kefatalan

*deleterious* yang dianalisis dengan *software SIFT* merupakan fatal di *software PolyPhen-2* (59,55% *probably damaging* + 12,35% *possibly damaging*). **Tedapat pada lampiran 7.**

## 4.2 Pembahasan

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui dampak variasi genetik gen *ULK1* dan *ULK2* terhadap fungsionalitas protein *autophagy*. Gen *ULK1* terletak pada kromosom 12 dan merupakan gen penting yang terlibat dalam *autophagy* pada sel manusia. *ULK1* terdiri dari panjang translasi 1050 residu, sedangkan *ULK2* terletak pada kromosom 17 yang memiliki Panjang translasi 1036 residu. Gen *ULK1* dan *ULK2* ini sangat berperan dalam inisiasi regulasi *autophagy*.

Penelitian ini dianalisis dengan prediksi analisis bioinformatika dengan menggunakan *software* dari *Polymorphism Phenotyping v2 (PolyPhen-2)* dan *Sorting Intolerant From Tolerant (SIFT)*. Kedua *software* ini digunakan untuk mengetahui prediksi dampak mutasi genetik yang akan merusak ataupun efek yang berbaya pada struktur dan fungsi protein.

Data variasi genetik pada gen *ULK1* dan *ULK2* homo sapiens diambil dari database NCBI dbSNP (*Database Of Single Nucleotida Polymorphism*) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp>. Gen *ULK1* dengan ID: 8408 lalu pengambilan sekuens protein *ULK1* berasal dari UniProt dengan ID: O75385, sedangkan gen *ULK2* dengan ID: 9706 lalu pengambilan sekuens protein *ULK2* berasal dari UniProt dengan ID: Q8IYT8. Database untuk gen *ULK1* ini melaporkan total 15.365 SNP, sedangkan database untuk gen *ULK2* ini melaporkan total 38.479 SNP. Sesuai penelitian ini, SNP digunakan sebagai pendeteksi nukleotida tunggal, oleh karena itu SNP *missense* dan *frameshift* yang dipilih untuk menyelidiki efek merusak dan bagaimana pengaruhnya terhadap karakteristik fenotipik dari masing-masing protein yang dikodekan.

Prediksi SNP dapat dilakukan oleh berbagai *software* seperti *PolyPhen-2*, *SIFT*, *PROVEAN*, *SNAP*, *PhD-SNP*, dan *SNP&GO*. Pada penelitian SNP dari

nsSNP gen DEFB1 menggunakan keenam *software* ini, pada penelitian dari nsSNP gen DEFB1 yang dipilih mutasi missense, dari 86 nsSNP missense yang dianalisis dijumpai 10 nsSNP yang berpotensi merusak yang diakibatkan oleh SNP *missense* pada gen DEFB1.<sup>25</sup>

Pada penelitian analisis *in silico* lokasi ekspresi gen dan SNP reseptor glukagon seperti peptide 1 (GLP-1R), menggunakan empat *software* dari *SIFT*, *PolyPhen-2*, *PROVEAN*, dan *PhD-SNP* untuk mengetahui struktur dan fungsi protein. Dari penelitian yang dilakukan untuk menyelidiki efek dari 13 *missense* SNP nsSNP pada fungsi dan stabilitas protein GLP-1R. Dari penelitian tersebut didapatkan pada *missense* dapat mengganggu kestabilan dan mengubah fungsi protein GLP-1R.<sup>26</sup>

Pada penelitian analisis *in silico* nsSNP pada gen KLK-2 manusia yang terkait dengan kanker prostat, pada penelitian tersebut menggunakan *software* *SIFT*, *PolyPhen-2*, *PROVEAN*, *MUpro*, dan *I-Mutant2.0*. Pada penelitian tersebut terdapat 196 *missense* nsSNP dianalisis, 47 dianggap merusak seperti yang diperkirakan oleh *SIFT*, *PolyPhen-2*, dan *PROVEAN*. Selain itu, mutasi tiga titik (M1T, M1R, dan L6P) pada sinyal peptida yang mengkode gen KLK-2, dan mutasi satu titik (H65Y) pada situs aktif juga merugikan. Analisis oleh *MUpro* dan *I-Mutant2.0* menunjukkan bahwa M1T menyebabkan penurunan stabilitas, sedangkan L6P menghasilkan peningkatan stabilitas. *SNAP* dan *SNAP&GO* hanya memperkirakan M1T sebagai netral, namun penggantian H65Y oleh kedua server masing-masing memperkirakan efek dan penyakit.<sup>27</sup>

Lalu untuk membedakan penelitian SNP ini dengan SNP lain, penelitian ini menggunakan gen *ULK1* dan *ULK2* terhadap SNP *missense* dan *frameshift* yang dianalisis menggunakan dua *software* untuk menyelidiki efek mutasi dari *missense* dan *frameshift*. Untuk sampel gen *ULK1* yang mengalami mutasi *missense* sebesar 99, sedangkan yang sampel mengalami mutasi *frameshift* sebesar 21. Untuk sampel gen *ULK2* yang mengalami mutasi *missense* sebesar 100, sedangkan yang sampel mengalami mutasi *frameshift* sebesar 22.

Didapatkan hasil *PolyPhen-2* pada gen *ULK1* yang mengalami mutasi *missense* didapatkan *benign* 34,34%, *possibly damaging* dengan 17,17%, dan *probably damaging* 48,48%, mutasi *frameshift* gen *ULK1* didapatkan *benign* 19,04%, *possibly damaging* 23,80%, dan *probably damaging* 57,14%. Hasil analisis menggunakan *software SIFT* pada gen *ULK1* yang mengalami mutasi *missense deleterious* 74,74%, *tolerated* 25,25%, mutasi *frameshift* gen *ULK1* didapatkan *deleterious* 76,19%, *tolerated* 23,80%.

Sedangkan Hasil analisis menggunakan *software PolyPhen-2* pada gen *ULK2* yang mengalami mutasi *missense* didapatkan *benign* 36%, *possibly damaging* dengan 15%, dan *probably damaging* 49%, mutasi *frameshift* gen *ULK2* didapatkan *benign* 27,27%, *possibly damaging* 13,63%, dan *probably damaging* 59,09%. Hasil analisis menggunakan *software SIFT* pada gen *ULK2* yang mengalami mutasi *missense deleterious* 71%, *tolerated* 29%, mutasi *frameshift* gen *ULK2* didapatkan *deleterious* 81,81%, dan *tolerated* 18,18%.

Dari hasil analisis menggunakan *SIFT & PolyPhen-2* terhadap SNP gen *ULK1* dan *ULK2* yang mengalami mutasi *missense* dan *frameshift*, dapat memicu perubahan dan kestabilan dari fungsionalitas protein *autophagy*.

## BAB V

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### 5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian dan pembahasan maka kesimpulan penelitian ini adalah:

1. Bahwa dengan analisis bioinformatika terdapat kemungkinan variasi genetik gen *ULK1* dan *ULK2* dapat mengganggu fungsionalitas protein *autophagy*.
2. Walaupun *ULK1* dan *ULK2* memiliki kemiripan secara homolog 78%, didapatkan *missense ULK1 PolyPhen-2* dengan *missense ULK2 PolyPhen-2* hampir menunjukkan persentase yang sama, lalu *missense ULK1 SIFT* dengan *missense ULK2 SIFT* juga menunjukkan persentase yang hampir sama, dan begitu juga *frameshift ULK1* dengan *frameshift ULK2* juga menunjukkan persentasi yang hampir sama.

#### 5.2 Saran

1. Penelitian dengan analisis bioinformatika ini merupakan sebagai landasan awal sehingga perlu divalidasi dengan metode eksperimental untuk membuktikan keakuratannya. Validasi eksperimental perlu menjadi tahap berikutnya untuk dilakukan penelitian
2. Perlu dilakukan analisis tambahan untuk mengetahui struktural protein yang diakibatkan mutasi pada gen *ULK1* dan *ULK2*

## DAFTAR PUSTAKA

1. Tamargo-Gómez I, Fernández ÁF, Mariño G. Pathogenic single nucleotide polymorphisms on autophagy-related genes. *Int J Mol Sci.* 2020;21(21):1-42. doi:10.3390/ijms21218196
2. Galluzzi L, Green DR. Autophagy-Independent Functions of the Autophagy Machinery. *Cell.* 2019;177(7):1682-1699. doi:10.1016/j.cell.2019.05.026
3. Ro SH, Jung CH, Hahn WS, et al. Distinct functions of Ulk1 and Ulk2 in the regulation of lipid metabolism in adipocytes. *Autophagy.* 2013;9(12):2103-2114. doi:10.4161/auto.26563
4. Kumar M, Papaleo E. A pan-cancer assessment of alterations of the kinase domain of ULK1, an upstream regulator of autophagy. *Sci Rep.* 2020;10(1). doi:10.1038/s41598-020-71527-4
5. Zachari M, Ganley IG. The mammalian ULK1 complex and autophagy initiation. *Essays Biochem.* 2017;61(6):585-596. doi:10.1042/EBC20170021
6. Demeter A, Romero-Mulero MC, Csabai L, et al. ULK1 and ULK2 are less redundant than previously thought: computational analysis uncovers distinct regulation and functions of these autophagy induction proteins. *Sci Rep.* 2020;10(1):1-17. doi:10.1038/s41598-020-67780-2
7. Kumar M, Papaleo E. A pan-cancer assessment of alterations of the kinase domain of ULK1, an upstream regulator of autophagy. *Sci Rep.* 2020;10(1):1-18. doi:10.1038/s41598-020-71527-4
8. Singh KP, Miaskowski C, Dhruva AA, Flowers E, Kober KM. Mechanisms and Measurement of Changes in Gene Expression. *Biol Res Nurs.* 2018;20(4):369-382. doi:10.1177/1099800418772161
9. Zrimec J, Buric F, Kokina M, Garcia V, Zelezniak A. Learning the Regulatory Code of Gene Expression. *Front Mol Biosci.* 2021;8(June):1-28. doi:10.3389/fmolb.2021.673363
10. Wieland J, Buchan S, Sen Gupta S, Mantzouratou A. Genomic instability and the link to infertility: A focus on microsatellites and genomic instability syndromes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2022;274(June):229-237. doi:10.1016/j.ejogrb.2022.06.001
11. Boschiero C, Gheyas AA, Ralph HK, et al. Detection and characterization of small insertion and deletion genetic variants in modern layer chicken genomes. *BMC Genomics.* 2015;16(1):1-17. doi:10.1186/s12864-015-1711-1
12. Demeter A, Lenti K. Taylor - 2015 - Autophagy.pdf. 2015;(January):155-165.
13. Kiriya Y, Nochi H. The function of autophagy in neurodegenerative diseases. *Int J Mol Sci.* 2015;16(11):26797-26812. doi:10.3390/ijms161125990
14. Deretic V, Saitoh T, Akira S. Autophagy in infection, inflammation and

- immunity. *Nat Rev Immunol*. 2013;13(10):722-737. doi:10.1038/nri3532
15. Cao W, Li J, Yang K, Cao D. An overview of autophagy: Mechanism, regulation and research progress. *Bull Cancer*. 2021;108(3):304-322. doi:10.1016/j.bulcan.2020.11.004
  16. Parzych KR, Klionsky DJ. An overview of autophagy: Morphology, mechanism, and regulation. *Antioxidants Redox Signal*. 2014;20(3):460-473. doi:10.1089/ars.2013.5371
  17. Gómez-Virgilio L, Silva-Lucero MDC, Flores-Morelos DS, et al. Autophagy: A Key Regulator of Homeostasis and Disease: An Overview of Molecular Mechanisms and Modulators. *Cells*. 2022;11(15):1-40. doi:10.3390/cells11152262
  18. Mizushima N, Komatsu M. Autophagy: Renovation of cells and tissues. *Cell*. 2011;147(4):728-741. doi:10.1016/j.cell.2011.10.026
  19. Klionsky DJ, Petroni G, Amaravadi RK, et al. Autophagy in major human diseases. *EMBO J*. 2021;40(19):1-64. doi:10.15252/embj.2021108863
  20. Li X, He S, Ma B. Autophagy and autophagy-related proteins in cancer. *Mol Cancer*. 2020;19(1):1-16. doi:10.1186/s12943-020-1138-4
  21. Lazarus MB, Novotny CJ, Shokat KM. Structure of the human autophagy initiating kinase ULK1 in complex with potent inhibitors. *ACS Chem Biol*. 2015;10(1):257-261. doi:10.1021/cb500835z
  22. Zhang RR, Liang L, Chen WW, et al. ULK1 polymorphisms confer susceptibility to pulmonary tuberculosis in a Chinese population. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2019;23(2):265-271. doi:10.5588/ijtld.18.0174
  23. Minchin S, Lodge J. Understanding biochemistry: Structure and function of nucleic acids. *Essays Biochem*. 2019;63(4):433-456. doi:10.1042/EBC20180038
  24. Warmadewi DA. Buku Ajar Mutasi Genetik. *Mutasi Genet*. 2017;15-16(Mutasi):1-53.
  25. Venkata Subbiah H, Ramesh Babu P, Subbiah U. In silico analysis of non-synonymous single nucleotide polymorphisms of human DEFB1 gene. *Egypt J Med Hum Genet*. 2020;21(1). doi:10.1186/s43042-020-00110-3
  26. Maliza R, Santoso P, Arya B, Tofrizal A, Pratiwi R. In Silico Analysis of Gene Expression Location and Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) of The Glucagon Like Peptide 1 Receptor (GLP-1R). *HAYATI J Biosci*. 2023;30(2):281-291. doi:10.4308/hjb.30.2.281-291
  27. Yousefi T, Mir SM, Asadi J, et al. In silico analysis of non-synonymous single nucleotide polymorphism in a human KLK-2 gene associated with prostate cancer. *Meta Gene*. 2019;21(November 2018):100578. doi:10.1016/j.mgene.2019.100578

### Lampiran 1. Sequence Gen *ULK1*

```

1 agtgcggctg cgcggggcgtc tcaggctctg aggcccgggc gccgaggctc tttgtttct
61 ccgttggggc cgagccccggg ccctagttag agccggagtc ggagtcggag tcggatccgg
121 attcggatta gcagccccggg aagagtgcgg tggcacaggc gccggaggga gcgcgacct
181 cggacccccg ctggccccgc gggctgggac ccggccccgg cctgccgat ggggcgcgcg
241 gccccggaga tgcgccctcg cccggccccg cggccccggc cccgcccccc cggccccccc
301 gccccggccc gcgcctccgc ctgagtcccc cgcgccttgg cccgccaccc cccgccccgc
361 gccccggccc cgcctgcgcc atggagcccc gccgaggcgg cacagagacc gtgggcaagt
421 tcgagtcttc ccgcaaggac ctgatcggcc acggcgccct cgcggtggtc ttcaaggccc
481 gccaccgcga ggtgaggccc ccgtccggcc cgggatcccc cggccaggat cccctgcccc
541 tgcacccccg ccccgagatt ccccgccctg cccgggaccc ccccaagcct cccgagagcc
601 ccaactcgact ttccaggccc accccccccc caggatcccc accccgcgac cccagccccg
661 actttccagt tcagactccc gcccccagat ccgttgcagg gctttccagg ccagatccct
721 actccgagac cccccagccc acccttccctg ccaaaccctc accccgggac accccgcaac
781 ctggtccccc agccggcttt cgaggctgga tcctaccccc aggacccccca gcgcgatcct
841 caacttggct cccccactcg ccttccagtc ccgggatccc caaccgggat catctcaggg
901 cccccacctg gtggactggg gtctggggga ggcctgcgag gggcagcctt ggccttgaag
961 gtgcaagttt ggctttcaga agcaacgatt ggagtgccc gtcaagtgca ttaacaagaa

1021 gaacctcgcc aagtctcaga cgctgctggg gaaggaaatc aaaatcctga aggtgagcca
1081 gtgctggggg agggggcgtg ggcgtggggc tgggcaagcc cccctccccca cactgataac
1141 aaacttgggt ttctgtccta ggaactgaaa catgaaaaaca tcgtggccct gtacgacttc
1201 caggtaaagg ctctgggctg cggctgctg gggaccgggc tgggggactg tgggcccagg
1261 tgctggatcc cctggtagc cctggtagc agcctgtcca ggctgggctc tactggccc
1321 ctggagactc caccctgggt ccaggcctgg gctggtgctg gctcttgcct tgacttcccc
1381 agctgtgaga ccggggaggg ggtgtctggg ccgaggggcg cccaggggca gggctgagtt
1441 ctctgaaca ggcatccct ccccgccggg cgctcagtcct agggggcctg cctgagtcgg
1501 gcgtccccgg ctggccctgg cagcactgcc ggcttggccc acctgtctag gccgtgtgtt
1561 tgttgacatt gctcctgcgg ccggcattgg ccggcctcgc tctgcctcag acggggcggg
1621 ggagggggcg ccggagactc ctgctcgcct gcagtcaggg ccgggcccgg gcacaggcgg
1681 ctgccgctgg ctggccaagg agatgacctc gggccccggt ggccccaaaga agcaagcgtt
1741 gggaccagct ggctttctgt ctgectccgt gtccccgggc ccagggcagg cagggctggg
1801 cctgtgggag ccagggtgcc gtcctgggga gtcctgggag gaggcgggag atccgccccg
1861 ccaaagtgtc gactaatggc tctgtgacct gtttactgag cccagggccc agccccctggc
1921 tgagggaaag gctggcaggc cgtgttttgg tggcctctc ctgcccctc tcagagcttt
1981 gctgtggcct tggggaccga ggcctgtcac aaggtgcccg gtgggggggg cccaggtcca
2041 gcgagtacct ggaaaaccag gcacactgtg tctggagct gggccatccc tctgctgtc
2101 tttcccgcct tcttcccacc cctttctgc ctgcttccct cctcccctc ctctcttct
2161 ctcatcctct ccatgtttgg aagcctcctg cctggaaccac agcctgcaca tgcgtcatgg
2221 ctctgggagc cagcaaggag tggacagctg tccttggcca ggcagcgact ctgagggact
2281 cccccccac cctgggctac actgectgct gctccccctc agggctcccc aggtccagtc
2341 ctggcactct ccaggccagg cctgtgact ccttgcacga ccccgcaga cccgggaca
2401 gtatccccag gccagctcc atcccagtca gccacacaca cctggttgtg ggcatctgcc
2461 acttctcca gtgttggcaa ctctgcggct ttctctactc aggaagcact tggagccgcc
2521 agctgcaggc gctcctgtct ccgggcaccg ggcctctgctg gagctgcagc ttagcctgcc
2581 ctgcccccca caggcgtggg gattgttgcc ctgtgtcggg aaggcaatgt ttgaggcagg
2641 caccacaacc caggaaaaaa taactgggtt taaaaaatgg acaatgaacg atttgggtga

2701 taaaagaaaa tctcaaaaa ttacgggagg gagtgcggtc gaggctagag tctgcccc
2761 gatcgagtcc cgtgcctc cgttctcagg cccctgcttt agttgtttcc gggccaccgg
2821 ggacagccat ccttacaagg cgatgtgttc accggtgtcc ttccccgcca cccccacctc
2881 tctgcgccgt gaattttgtc acttaagagt atagtttgca ctccatccag cctggcgac

2941 tgagcaggcc cctgtctcta aaagagtaga gcttggggaa ggttctgtgc tggctcaatc
3001 catatcagaa agtttaccct tcggccaggc acagtggatc acacctgtga ccctagcact
3061 gtgggaggcc aagacagacc agcctgggca acatagcaag actcgctctc tctaaaaaaa

3121 agaaaaaaaa agaaaaaaaa ttagccaggc atagtggcat gtctcagcta ctataaagg
3181 tgtaggagga ttgattaaac ccaggagttt aaggctgcag tgagccgtga tgttgccacc
3241 gcgttccagc ctgggcagca gagtgtaac ctgtctcaaa aacacaaaaa aaaaccctca
3301 aaaagtttac cctctctgt tagaggctcac catctgtaag cacagtggtc gagagccagg

3361 ctgacgctga tgagggggccc agtcctggct gccatatgtg cacacacagc ttctttagtt
3421 tgcgggctta tttcttctc tgtgaagcag aaagcacggg ctgtgagggc tgttgaggg
3481 aggaggaggt gctctcgggt tggaggagcc atcgtggagg tgctagctgc tggcctgatt
3541 gggcttgcgc tggtgatttt cagccatggc gtgcctgttt cccgagatcc cataactgat
3601 ttaccaagg ccctgtaggt gggacatgag gttattttgg gatgctggta catcagggtg
3661 gttgtgactg gatccttaga agtagaatcc ttgggtagga gggatgctgg ttttaattt

```



## Lampiran 2. Sequence Protein *ULK1*

10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120	130
MEPGGGTET	VGKFFSRKID	LIGHGAFAV	FKGRHREKHD	LEVAVKCINK	KNLAKSQTLL	GKEIKLKL	KHENIVALVD	FQEMANSIVYL	VNEYCNGGDL	ADYLHAMRTL	SEDTIRLFLQ	QIAGARILLH
140	150	160	170	180	190	200	210	220	230	240	250	260
SKGIIRDLK	PQNILLSNPA	GRRANPNISIR	VKIADFGFAR	YLOSNWMAAT	LCGSPMWHAP	EVIMSQHYDG	KADLMSIGTI	VVQCLTKGAP	FQASSPQDLR	LFVEKNKTLV	PTIPRETSAP	LRQLLLALLQ
270	280	290	300	310	320	330	340	350	360	370	380	390
RNHKDRMDFD	EFFHHPFLDA	SPSVKRSPPV	PVPSYVSSGS	GSSSSSSSTS	HLASPPLGEE	NQQLQKTLAS	PADTAGFLHS	SRDSGGSKDS	SCOTDDFWV	PAQFPGLVA	EAPSAKPPPD	SLMCSGSLV
400	410	420	430	440	450	460	470	480	490	500	510	520
ASAGLESNHR	TPSPSPCCSS	SPSPSGRAGP	FSSSRCASVS	PIPVPTQVQN	VQRIERNLQS	PTQFQTPRSS	AIRRSIGTSP	LGARASPSP	PAHAEHGGLV	ARKMSLGGGR	PYTPSPQVGT	IPERPQVSGT
530	540	550	560	570	580	590	600	610	620	630	640	650
PSPOGAEIRG	GRSPRPGSSA	PEHSRPTSLG	GCLRHSAPNL	SDLHWVRPKL	PKPPTDPLGA	VFSPPQASPP	QPSHGLQSCR	NLRGSPKLPD	FLQRNPLPPI	LGSPTKAVPS	FDFPKTPSSQ	NLLALLARQG
660	670	680	690	700	710	720	730	740	750	760	770	780
VWITPPNIRT	LPDLSEVGF	HGQPLGPLR	PGEDPKGPF	RSFSTRRLTD	LLLKAAFQTP	APDPGQTESL	QEKMEIAPS	AGFGGSLHGP	ARAGTSSSPS	PVVFTVGKSP	SGSTPPQVGR	TRMFSAGPTG
790	800	810	820	830	840	850	860	870	880	890	900	910
SASSARHLV	PGPCSEAPAP	ELPAPGHCS	FADPITANLE	GAVTFEAPDL	PEETLMEQEH	TEILRGLRFT	LLFVQHVLEI	AALKGASEEA	AGGPEVQLQE	SVVAQQLSL	SRENGFAEQL	VLYLVVAELL
920	930	940	950	960	970	980	990	1000	1010	1020	1030	1040
SSGLOSADTD	IRAGKLCLSS	TVXQVVRRLN	ELYKASVWSC	QGLSLRLQR	FLDKQRLDR	IHSITAERLI	FSHAVQWQVS	AALDEMQRHR	EGCVPYRHYKA	LLLLEGLQHM	LSDQADIENV	TKKLKIERR
1050												
LSALLTGCICA												

## Lampiran 3. Sequence Gen *ULK2*

1	agtcgcccgcg	gagcccgtag	cgcgcgcgcg	ggccttgccc	ggcggcccgca	ggcggggaaag
61	cgcggggccc	cggcggctcgc	ggttctaggg	cggcggccgt	cgccgtcgca	gcagcggcccc
121	gagcgggggag	ggcccgaggag	gcccgcacgag	ctggggatgg	agagtaccgg	ggcccttcaat
181	gctcagggagc	gcgtgtagccg	ctctggggcgc	gcacacgatga	gatgacggca	ccccctggccc
241	ggcagcggcgc	aggcggccttc	ggcagcagcgc	caggcggcgg	ggcagcggca	ggccatgagc
301	ggcagggggcc	ggcggggccc	tcgctgacc	tggctccgca	ggcagcttc	ccccagttccc
361	ctccggctctc	ctcggcatga	gagtcggccc	ggcggggggg	ggcggggggg	ggcggggggg
421	cgccacgctgc	ggcggctccc	ggcggggggg	ggcggggggg	ggcggggggg	ggcggggggg
481	ggcggggggg	ggcggggggg	ggcggggggg	ggcggggggg	ggcggggggg	ggcggggggg
541	gagttacagca	agaggggatt	ggcggggggg	ggcggggggg	ggcggggggg	ggcggggggg
601	cagccggggag	tgagcggcgg	ggcggggggg	ggcggggggg	ggcggggggg	ggcggggggg
661	ggcggggggg	ggcggggggg	ggcggggggg	ggcggggggg	ggcggggggg	ggcggggggg
721	gtatgctatt	gtgctggcag	ggcggggggg	ggcggggggg	ggcggggggg	ggcggggggg
781	gaggggggag	cctcggggag	ggcggggggg	ggcggggggg	ggcggggggg	ggcggggggg
841	ggcggggggg	ggcggggggg	ggcggggggg	ggcggggggg	ggcggggggg	ggcggggggg
901	caaatagacc	ggcggggggg	ggcggggggg	ggcggggggg	ggcggggggg	ggcggggggg
961	tatttccccg	ggcggggggg	ggcggggggg	ggcggggggg	ggcggggggg	ggcggggggg
1021	atggggggag	ggcggggggg	ggcggggggg	ggcggggggg	ggcggggggg	ggcggggggg
1081	cactgggccc	ggcggggggg	ggcggggggg	ggcggggggg	ggcggggggg	ggcggggggg
1141	cgagctcccg	gtgagaaaag	ggcggggggg	ggcggggggg	ggcggggggg	ggcggggggg
1201	cacttttaag	ggcggggggg	ggcggggggg	ggcggggggg	ggcggggggg	ggcggggggg
1261	gaggttttag	aatcctaaaga	ggcggggggg	ggcggggggg	ggcggggggg	ggcggggggg
1321	gtgtggcagc	ctctgattgtt	ggcggggggg	ggcggggggg	ggcggggggg	ggcggggggg
1381	atcggatgaa	gtaatgctac	ggcggggggg	ggcggggggg	ggcggggggg	ggcggggggg
1441	tcgctttgtc	ggcggggggg	ggcggggggg	ggcggggggg	ggcggggggg	ggcggggggg
1501	ggcggggggg	ggcggggggg	ggcggggggg	ggcggggggg	ggcggggggg	ggcggggggg
1561	ggcggggggg	ggcggggggg	ggcggggggg	ggcggggggg	ggcggggggg	ggcggggggg
1621	ggcggggggg	ggcggggggg	ggcggggggg	ggcggggggg	ggcggggggg	ggcggggggg
1681	ggcggggggg	ggcggggggg	ggcggggggg	ggcggggggg	ggcggggggg	ggcggggggg
1741	ggcggggggg	ggcggggggg	ggcggggggg	ggcggggggg	ggcggggggg	ggcggggggg
1801	attaactgta	ggcggggggg	ggcggggggg	ggcggggggg	ggcggggggg	ggcggggggg
1861	gactgttctc	ggcggggggg	ggcggggggg	ggcggggggg	ggcggggggg	ggcggggggg
1921	gaggtttgtg	ggcggggggg	ggcggggggg	ggcggggggg	ggcggggggg	ggcggggggg
1981	atggaataa	ggcggggggg	ggcggggggg	ggcggggggg	ggcggggggg	ggcggggggg
2041	ggcgtgtaaat	ggcggggggg	ggcggggggg	ggcggggggg	ggcggggggg	ggcggggggg
2101	cttttcagaa	ggcggggggg	ggcggggggg	ggcggggggg	ggcggggggg	ggcggggggg
2161	aatcacaaga	ggcggggggg	ggcggggggg	ggcggggggg	ggcggggggg	ggcggggggg
2221	atgattcata	ggcggggggg	ggcggggggg	ggcggggggg	ggcggggggg	ggcggggggg
2281	tttggttagtg	ggcggggggg	ggcggggggg	ggcggggggg	ggcggggggg	ggcggggggg
2341	ttttttaaaa	ggcggggggg	ggcggggggg	ggcggggggg	ggcggggggg	ggcggggggg
2401	gtagaagactg	ggcggggggg	ggcggggggg	ggcggggggg	ggcggggggg	ggcggggggg
2461	gagaagaggg	ggcggggggg	ggcggggggg	ggcggggggg	ggcggggggg	ggcggggggg
2521	tcagtgttact	ggcggggggg	ggcggggggg	ggcggggggg	ggcggggggg	ggcggggggg
2581	agaagaagtta	ggcggggggg	ggcggggggg	ggcggggggg	ggcggggggg	ggcggggggg
2641	gtgggatggt	ggcggggggg	ggcggggggg	ggcggggggg	ggcggggggg	ggcggggggg
2701	ttggaggagtc	ggcggggggg	ggcggggggg	ggcggggggg	ggcggggggg	ggcggggggg
2761	aaattgttttc	ggcggggggg	ggcggggggg	ggcggggggg	ggcggggggg	ggcggggggg
2821	tttaacacccc	ggcggggggg	ggcggggggg	ggcggggggg	ggcggggggg	ggcggggggg
2881	ctcttttgagc	ggcggggggg	ggcggggggg	ggcggggggg	ggcggggggg	ggcggggggg

## Lampiran 4. Sequence Protein *ULK2*

MEVVGDFEYS	10	KRDLVGHGAF	20	AVVFRGRHRQ	30	KTDMEVAIKS	40	INKKILSKSQ	50	ILLGKEIKIL	60	KELQHENIVA	70	LYDVQELPNS	80	VFLVMEYCNG	90	GDLDADLQAK	100	GTLSEDIRV	110	FLHQIAAAMR	120	ILHSKGIHR	130
DLKPKQIILL	140	YANRRKSSVS	150	GIRIKIADFG	160	FARYLHSHMM	170	AATLCGSPHY	180	MAPEVIMSQH	190	YDAKADLWST	200	GTVIYQCLVG	210	KPPFQANSPO	220	DLRMFYEKMR	230	SLMPSIPRET	240	SPYLAAILLG	250	LLQRINQKDRM	260
DFAEFFSHPF	270	LEQGPVKKSC	280	PVPVPMYSGS	290	VSGSSCGSSP	300	SCRFASSPPL	310	PDVQHIQEEN	320	LSSPPLGPPN	330	YLQVSKDSAS	340	TSSKINSKCDT	350	DDFVLPVPHI	360	SSDHSKMPV	370	GTAGRRASNE	380	FLVCGGQQCP	390
TVSPHSETAP	400	IPVPTQIRIY	410	QRIEQMLTST	420	ASSGTNVHGS	430	PRSAVRRSN	440	TSPMGFLRPG	450	SCSPVPADTA	460	QTVGRRLSTG	470	SSRPVSPSPL	480	VGTIPEQFSQ	490	CCCCHPQGH	500	SRSRINSSGSP	510	VPQAQSPQSL	520
LSGARLQSA	530	TLTDIVQNKQ	540	KLRKQHSDPV	550	CPSHTGAGYS	560	YSPQSPRGS	570	LGTSPTKHLG	580	SSPRSSDNFF	590	KTPLPTIIGS	600	PTKTTAPFKI	610	PKTQASSNLL	620	ALVTRHGPAE	630	EQSKDGNPR	640	ECAHCLLVQ	650
SERQRAEQS	660	KAVFGRSVST	670	GKLSQQGK	680	PICRHQGST	690	SLINTERPMDI	700	APAGACGGVL	710	APPAGTAASS	720	KAVLFTVGGP	730	PHSAAAPTCT	740	HMFLRTRTTS	750	VGPSINSGSL	760	CAMSGRVCVG	770	SPPGPGFSS	780
PPGAEAAAPL	790	RYVPYGASPP	800	SLEGLITFEA	810	PELPEETLNE	820	REHTDTRLHL	830	NWMLMFTFCV	840	LDLTAMRGGN	850	PELCTSAVSL	860	YQIQESVVVD	870	QISQLSKDWG	880	RVEQLVLYNK	890	AAQLLAASLH	900	LAKAQIKSGK	910
LSPSTAVKQV	920	VKNLNERYKF	930	CITMCKKLTE	940	KLNRFSSDKQ	950	RFIDEINSVT	960	AEKLIYNCAV	970	EMVQSAALDE	980	MFQQTEDIVY	990	RYHKAALLLE	1000	GLSRILQDPA	1010	DIENHVKYKC	1020	SIERRLSALC	1030	HSTATV	

## Lampiran 5. Data Sampel Gen *ULK1*

### Mutasi *Missense*

No.	Gen	Id rs	Alel	Posisi	Mutasi	Software	
						Polyphen2	SIFT
1	ULK1	rs55815560	C>T TCG > TTG	NP_003556.2:p.Ser665Leu	Missense Variant	HumDiv --> Benign 0,002 HumVar --> Benign 0,001	Deleterious --> 0,00
2	ULK1	rs74749868	C>G ACC > AGC	NP_003556.2:p.Thr452Ser	Missense Variant	HumDiv --> Benign 0,000 HumVar --> Benign 0,001	Deleterious --> 0,00
3	ULK1	rs141556486	C>T CGG > TGG	NP_003556.2:p.Arg966Trp	Missense Variant	HumDiv --> Probably Damaging 1,000 HumVar --> Probably Damaging 0,972	Deleterious --> 0,00
4	ULK1	rs148651967	C>G CCC > CGC	NP_003556.2:p.Pro574Arg	Missense Variant	HumDiv --> Possibly Damaging 0,893 HumVar --> Benign 0,312	Tolerated --> 0,18
5	ULK1	rs11546871	C>A CCG > CAG	NP_003556.2:p.Pro714Gln	Missense Variant	HumDiv --> Benign 0,035 HumVar --> Benign 0,032	Tolerated --> 0,08
6	ULK1	rs11609348	A>G ACT > GCT	NP_003556.2:p.Thr816Ala	Missense Variant	HumDiv --> Benign 0,000 HumVar --> Benign 0,001	Tolerated --> 1,00
7	ULK1	rs12827141	C>T CCC > CTC	NP_003556.2:p.Pro478Leu	Missense Variant	HumDiv --> Benign 0,039 HumVar --> Benign 0,024	Deleterious --> 0,00
8	ULK1	rs34936984	G>A GGC > GAC	NP_003556.2:p.Gly745Asp	Missense Variant	HumDiv --> Probably Damaging 0,989 HumVar --> Possibly Damaging 0,799	Deleterious --> 0,02
9	ULK1	rs55824543	C>G ACG > AGG	NP_003556.2:p.Thr503Arg	Missense Variant	HumDiv --> Possibly Damaging 0,591 HumVar --> Benign 0,149	Deleterious --> 0,00
10	ULK1	rs56364352	C>T TCG > TTG	NP_003556.2:p.Ser298Leu	Missense Variant	HumDiv --> Probably Damaging 1,000 HumVar --> Probably Damaging 0,997	Deleterious --> 0,02
11	ULK1	rs61731335	G>A GAC > AAC	NP_003556.2:p.Asp343Asn	Missense Variant	HumDiv --> Benign 0,418 HumVar --> Benign 0,075	Deleterious --> 0,00
12	ULK1	rs61731338	C>T GGC > GTG	NP_003556.2:p.Ala362Val	Missense Variant	HumDiv --> Probably Damaging 0,999 HumVar --> Probably Damaging 0,922	Tolerated --> 0,14
13	ULK1	rs61942435	C>T GCT > GTT	NP_003556.2:p.Ala991Val	Missense Variant	HumDiv --> Probably Damaging 1,000 HumVar --> Probably Damaging 0,999	Deleterious --> 0,00
14	ULK1	rs79965940	A>C AAC > ACC	NP_003556.2:p.Asu148Thr	Missense Variant	HumDiv --> Benign 0,005 HumVar --> Benign 0,022	Tolerated --> 0,20
15	ULK1	rs112712246	C>A CTG > ATG	NP_003556.2:p.Leu962Met	Missense Variant	HumDiv --> Probably Damaging 0,998 HumVar --> Probably Damaging 0,598	Tolerated --> 0,10
16	ULK1	rs138011167	C>G ATC > ATG	NP_003556.2:p.Ile1027Met	Missense Variant	HumDiv --> Possibly Damaging 0,954 HumVar --> Possibly Damaging 0,870	Deleterious --> 0,00
17	ULK1	rs138390533	G>A GAG > AAG	NP_003556.2:p.Glu320Lys	Missense Variant	HumDiv --> Probably Damaging 0,994 HumVar --> Possibly Damaging 0,520	Deleterious --> 0,00
18	ULK1	rs138479502	G>A CGG > CAG	NP_003556.2:p.Arg514Gln	Missense Variant	HumDiv --> Benign 0,010 HumVar --> Benign 0,005	Tolerated --> 0,92
19	ULK1	rs139013194	G>A GGC > AGC	NP_003556.2:p.Gly780Ser	Missense Variant	HumDiv --> Benign 0,000 HumVar --> Benign 0,000	Tolerated --> 1,00
20	ULK1	rs139180744	C>G GGC > GGG	NP_003556.2:p.Ala393Gly	Missense Variant	HumDiv --> Possibly Damaging 0,605 HumVar --> Benign 0,184	Deleterious --> 0,00
21	ULK1	rs139624236	C>A TTC > TTA	NP_003556.2:p.Phe853Leu	Missense Variant	HumDiv --> Probably Damaging 0,999 HumVar --> Probably Damaging 0,997	Tolerated --> 0,12
22	ULK1	rs139789462	G>A CGC > CAC	NP_003556.2:p.Arg697His	Missense Variant	HumDiv --> Probably Damaging 1,000 HumVar --> Probably Damaging 0,915	Deleterious --> 0,00
23	ULK1	rs139792961	G>A GTC > ATC	NP_003556.2:p.Val360Ile	Missense Variant	HumDiv --> Probably Damaging 1,000 HumVar --> Probably Damaging 0,994	Deleterious --> 0,00
24	ULK1	rs140015869	G>A GGT > AGT	NP_003556.2:p.Gly345Ser	Missense Variant	HumDiv --> Possibly Damaging 0,871 HumVar --> Possibly Damaging 0,457	Deleterious --> 0,02
25	ULK1	rs141188595	C>T CGC > TGC	NP_003556.2:p.Arg848Cys	Missense Variant	HumDiv --> Probably Damaging 1,000 HumVar --> Probably Damaging 0,999	Deleterious --> 0,00
26	ULK1	rs141355903	C>T CGG > TGG	NP_003556.2:p.Arg659Trp	Missense Variant	HumDiv --> Probably Damaging 1,000 HumVar --> Probably Damaging 0,990	Tolerated --> 0,11
27	ULK1	rs141423835	C>G CCG > GCG	NP_003556.2:p.Pro592Ala	Missense Variant	HumDiv --> Benign 0,000 HumVar --> Benign 0,001	Deleterious --> 0,00
28	ULK1	rs141575431	A>G CAG > CGG	NP_003556.2:p.Gln524Arg	Missense Variant	HumDiv --> Possibly Damaging 0,682 HumVar --> Benign 0,140	Deleterious --> 0,00
29	ULK1	rs141592593	G>A GCC > ACC	NP_003556.2:p.Ala428Thr	Missense Variant	HumDiv --> Possibly Damaging 0,618 HumVar --> Benign 0,036	Deleterious --> 0,00
30	ULK1	rs141683636	G>A GAC > AAC	NP_003556.2:p.Asp663Asn	Missense Variant	HumDiv --> Probably Damaging 0,999 HumVar --> Possibly Damaging 0,590	Deleterious --> 0,00
31	ULK1	rs142271947	C>A GCC > GAC	NP_003556.2:p.Ala711Asp	Missense Variant	HumDiv --> Possibly Damaging 0,682 HumVar --> Benign 0,239	Deleterious --> 0,02
32	ULK1	rs142452051	C>T CGG > TGG	NP_003556.2:p.Arg603Trp	Missense Variant	HumDiv --> Probably Damaging 1,000 HumVar --> Probably Damaging 0,957	Tolerated --> 0,11
33	ULK1	rs142529003	G>A CGG > CAG	NP_003556.2:p.Arg127Gln	Missense Variant	HumDiv --> Benign 0,013 HumVar --> Benign 0,010	Deleterious --> 0,04
34	ULK1	rs143018342	G>A GAC > AAC	NP_003556.2:p.Asp813Asn	Missense Variant	HumDiv --> Probably Damaging 1,000 HumVar --> Probably Damaging 0,950	Deleterious --> 0,03
35	ULK1	rs143236084	T>C GTC > GCC	NP_003556.2:p.Val211Ala	Missense Variant	HumDiv --> Probably Damaging 0,994 HumVar --> Probably Damaging 0,968	Tolerated --> 0,05
36	ULK1	rs143353559	C>G ACC > AGC	NP_003556.2:p.Thr468Ser	Missense Variant	HumDiv --> Possibly Damaging 0,495 HumVar --> Benign 0,084	Deleterious --> 0,00
37	ULK1	rs143671996	G>A GTC > ATC	NP_003556.2:p.Val1030Ile	Missense Variant	HumDiv --> Benign 0,001 HumVar --> Benign 0,004	Tolerated --> 0,36
38	ULK1	rs143735595	C>A CAC > CAA	NP_003556.2:p.His856Gln	Missense Variant	HumDiv --> Benign 0,001 HumVar --> Benign 0,008	Tolerated --> 0,24
39	ULK1	rs145126502	G>A CGG > CAG	NP_003556.2:p.Arg245Gln	Missense Variant	HumDiv --> Probably Damaging 1,000 HumVar --> Possibly Damaging 0,860	Deleterious --> 0,01
40	ULK1	rs145279005	C>T GCG > GTG	NP_003556.2:p.Ala705Val	Missense Variant	HumDiv --> Probably Damaging 1,000 HumVar --> Probably Damaging 0,998	Deleterious --> 0,00

41	ULK1	rs145451295	C>A ACC > AAC	NP_003556.2:p.Thr242Asn	Missense Variant	HumDiv --> Benign 0,000 HumVar --> Benign 0,028	Tolerated --> 0,25
42	ULK1	rs146175892	G>A CGC > CAC	NP_003556.2:p.Arg546His	Missense Variant	HumDiv --> Benign 0,011 HumVar --> Benign 0,003	Deleterious --> 0,00
43	ULK1	rs146186922	C>T ACG > ATG	NP_003556.2:p.Thr660Met	Missense Variant	HumDiv --> Probably Damaging 1,000 HumVar --> Probably Damaging 0,960	Deleterious --> 0,00
44	ULK1	rs146227930	A>G AAA > GAA	NP_003556.2:p.Lys376Glu	Missense Variant	HumDiv --> Probably Damaging 0,957 HumVar --> Possibly Damaging 0,501	Deleterious --> 0,00
45	ULK1	rs146595642	C>G ATC > ATG	NP_003556.2:p.Ile727Met	Missense Variant	HumDiv --> Possibly Damaging 0,836 HumVar --> Possibly Damaging 0,601	Deleterious --> 0,00
46	ULK1	rs146607520	C>A CTG > ATG	NP_003556.2:p.Leu914Met	Missense Variant	HumDiv --> Probably Damaging 0,997 HumVar --> Probably Damaging 0,978	Deleterious --> 0,00
47	ULK1	rs146945221	C>T TCG > TTG	NP_003556.2:p.Ser1022Leu	Missense Variant	HumDiv --> Benign 0,240 HumVar --> Benign 0,036	Deleterious --> 0,02
48	ULK1	rs147255549	G>A GAG > AAG	NP_003556.2:p.Glu1028Lys	Missense Variant	HumDiv --> Probably Damaging 0,994 HumVar --> Possibly Damaging 0,734	Deleterious --> 0,00
49	ULK1	rs147399196	C>T CGG > TGG	NP_003556.2:p.Arg680Trp	Missense Variant	HumDiv --> Probably Damaging 0,998 HumVar --> Possibly Damaging 0,799	Deleterious --> 0,00
50	ULK1	rs147409347	C>T ACG > ATG	NP_003556.2:p.Thr850Met	Missense Variant	HumDiv --> Probably Damaging 0,997 HumVar --> Possibly Damaging 0,880	Tolerated --> 0,90
51	ULK1	rs147660552	C>T CGG > TGG	NP_003556.2:p.Arg600Trp	Missense Variant	HumDiv --> Probably Damaging 0,999 HumVar --> Possibly Damaging 0,714	Deleterious --> 0,00
52	ULK1	rs147815013	C>A CCC > CAC	NP_003556.2:p.Pro637His	Missense Variant	HumDiv --> Probably Damaging 1,000 HumVar --> Probably Damaging 0,943	Deleterious --> 0,01
53	ULK1	rs148705404	C>T GCG > GTG	NP_003556.2:p.Ala706Val	Missense Variant	HumDiv --> Probably Damaging 0,999 HumVar --> Probably Damaging 0,814	Deleterious --> 0,04
54	ULK1	rs148994071	C>G CCG > CGG	NP_003556.2:p.Pro634Arg	Missense Variant	HumDiv --> Possibly Damaging 0,843 HumVar --> Benign 0,375	Deleterious --> 0,00
55	ULK1	rs149306596	C>T CCG > CTG	NP_003556.2:p.Pro674Leu	Missense Variant	HumDiv --> Benign 0,226 HumVar --> Benign 0,016	Deleterious --> 0,01
56	ULK1	rs149734554	G>A GCT > ACT	NP_003556.2:p.Ala418Thr	Missense Variant	HumDiv --> Benign 0,000 HumVar --> Benign 0,001	Deleterious --> 0,01
57	ULK1	rs149781829	G>A AGT > AAT	NP_003556.2:p.Ser868Asn	Missense Variant	HumDiv --> Benign 0,408 HumVar --> Benign 0,259	Tolerated --> 0,06
58	ULK1	rs150697369	C>G TCT > TGT	NP_003556.2:p.Ser544Cys	Missense Variant	HumDiv --> Probably Damaging 0,991 HumVar --> Possibly Damaging 0,635	Deleterious --> 0,00
59	ULK1	rs150209170	G>A CGG > CAG	NP_003556.2:p.Arg603Gln	Missense Variant	HumDiv --> Probably Damaging 0,987 HumVar --> Possibly Damaging 0,672	Tolerated --> 0,17
60	ULK1	rs150893028	G>A GGC > GAC	NP_003556.2:p.Gly499Asp	Missense Variant	HumDiv --> Possibly Damaging 0,836 HumVar --> Benign 0,391	Deleterious --> 0,00
61	ULK1	rs150975721	C>T CAC > TAC	NP_003556.2:p.His398Tyr	Missense Variant	HumDiv --> Benign 0,130 HumVar --> Benign 0,036	Deleterious --> 0,00
62	ULK1	rs151285621	C>G CCG > CGG	NP_003556.2:p.Pro712Arg	Missense Variant	HumDiv --> Possibly Damaging 0,716 HumVar --> Benign 0,241	Tolerated --> 0,09
63	ULK1	rs151334883	G>A GGC > AGC	NP_003556.2:p.Gly924Ser	Missense Variant	HumDiv --> Probably Damaging 0,997 HumVar --> Possibly Damaging --> 0,867	Deleterious --> 0,00
64	ULK1	rs188063346	C>T CGG > TGG	NP_003556.2:p.Arg648Trp	Missense Variant	HumDiv --> Probably Damaging 0,988 HumVar --> Benign 0,431	Deleterious --> 0,00
65	ULK1	rs190950769	T>G TCC > GCC	NP_003556.2:p.Ser330Ala	Missense Variant	HumDiv --> Probably Damaging 0,990 HumVar --> Possibly Damaging 0,869	Deleterious --> 0,03
66	ULK1	rs192583536	G>A CGC > CAC	NP_003556.2:p.Arg567His	Missense Variant	HumDiv --> Possibly Damaging 0,713 HumVar --> Benign 0,290	Deleterious --> 0,00
67	ULK1	rs199720244	G>A GGC > AGC	NP_003556.2:p.Gly808Ser	Missense Variant	HumDiv --> Benign 0,186 HumVar --> Benign 0,015	Deleterious --> 0,03
68	ULK1	rs199729512	C>G CAG > GAG	NP_003556.2:p.Gln442Glu	Missense Variant	HumDiv --> Benign 0,366 HumVar --> Benign 0,118	Deleterious --> 0,00
69	ULK1	rs200133826	A>C GAC > GCC	NP_003556.2:p.Asp713Ala	Missense Variant	HumDiv --> Benign 0,006 HumVar --> Benign 0,005	Deleterious --> 0,00
70	ULK1	rs200169540	G>A GGG > AGG	NP_003556.2:p.Gly762Arg	Missense Variant	HumDiv --> Probably Damaging 1,000 HumVar --> Probably Damaging 0,918	Deleterious --> 0,00
71	ULK1	rs200272214	C>T CGC > TGC	NP_003556.2:p.Arg546Cys	Missense Variant	HumDiv --> Probably Damaging 0,992 HumVar --> Benign 0,402	Deleterious --> 0,00
72	ULK1	rs200365465	C>T GGC > GTG	NP_003556.2:p.Ala870Val	Missense Variant	HumDiv --> Benign 0,05 HumVar --> Benign 0,005	Deleterious --> 0,00
73	ULK1	rs200414567	G>A GCC > ACC	NP_003556.2:p.Ala557Thr	Missense Variant	HumDiv --> Probably Damaging 0,981 HumVar --> Possibly Damaging 0,537	Deleterious --> 0,00
74	ULK1	rs200524201	C>T ACG > ATG	NP_003556.2:p.Thr717Met	Missense Variant	HumDiv --> Probably Damaging 0,975 HumVar --> Possibly Damaging 0,650	Deleterious --> 0,00
75	ULK1	rs200532196	C>T CCC > TCC	NP_003556.2:p.Pro289Ser	Missense Variant	HumDiv --> Benign 0,059 HumVar --> Benign 0,018	Deleterious --> 0,02
76	ULK1	rs200609495	C>A AGC > AGA	NP_003556.2:p.Ser761Arg	Missense Variant	HumDiv --> Benign 0,286 HumVar --> Benign 0,045	Tolerated --> 0,17
77	ULK1	rs200666304	G>C CAG > CAC	NP_003556.2:p.Gln439His	Missense Variant	HumDiv --> Benign 0,001 HumVar --> Benign 0,004	Tolerated --> 0,53
78	ULK1	rs200671244	C>T CCG > CTG	NP_003556.2:p.Pro592Leu	Missense Variant	HumDiv --> Benign 0,103 HumVar --> Benign 0,026	Deleterious --> 0,00
79	ULK1	rs200794033	G>A CGG > CAG	NP_003556.2:p.Arg922Gln	Missense Variant	HumDiv --> Possibly Damaging 0,940 HumVar --> Benign 0,377	Deleterious --> 0,01
80	ULK1	rs200965135	C>T GCG > GTG	NP_003556.2:p.Ala372Val	Missense Variant	HumDiv --> Benign 0,027 HumVar --> Benign 0,004	Tolerated --> 0,12

81	ULK1	rs368645618	C>G ATC>ATG	NP_003556.2:p.Ile860Met	Missense Variant	HumDiv --> Benign 0,388 HumVar --> Benign 0,142	Deleterious --> 0,00
82	ULK1	rs201179886	A>C ACC>CCC	NP_003556.2:p.Thr327Pro	Missense Variant	HumDiv --> Possibly Damaging 0,943 HumVar --> Possibly Damaging 0,548	Deleterious --> 0,04
83	ULK1	rs202132941	A>C AAG>ACG	NP_003556.2:p.Lys569Thr	Missense Variant	HumDiv --> Probably Damaging 0,997 HumVar --> Possibly Damaging 0,889	Deleterious --> 0,00
84	ULK1	rs202169491	G>A AGC>AAC	NP_003556.2:p.Ser410Asn	Missense Variant	HumDiv --> Benign 0,001 HumVar --> Benign 0,002	Tolerated --> 0,06
85	ULK1	rs202232188	G>A GTC>ATC	NP_003556.2:p.Val1004Ile	Missense Variant	HumDiv --> Probably Damaging 0,978 HumVar --> Possibly Damaging 0,684	Deleterious --> 0,00
86	ULK1	rs367575696	G>A GGG>AGG	NP_003556.2:p.Gly519Arg	Missense Variant	HumDiv --> Benign 0,001 HumVar --> Benign 0,001	Tolerated --> 0,21
87	ULK1	rs367722967	G>A GGG>AGG	NP_003556.2:p.Gly792Arg	Missense Variant	HumDiv --> Probably Damaging 1,000 HumVar --> Probably Damaging 0,984	Deleterious --> 0,03
88	ULK1	rs367963670	C>T CGC>TGC	NP_003556.2:p.Arg553Cys	Missense Variant	HumDiv --> Probably Damaging 1,000 HumVar --> Probably Damaging 0,973	Deleterious --> 0,00
89	ULK1	rs368179519	G>A GGT>GAT	NP_003556.2:p.Gly345Asp	Missense Variant	HumDiv --> Probably Damaging 0,990 HumVar --> Possibly Damaging 0,729	Tolerated --> 0,08
90	ULK1	rs368618655	G>A GAG>AAG	NP_003556.2:p.Glu683Lys	Missense Variant	HumDiv --> Possibly Damaging 0,455 HumVar --> Benign 0,038	Deleterious --> 0,00
91	ULK1	rs369296208	C>A CCT>CAT	NP_003556.2:p.Pro534His	Missense Variant	HumDiv --> Probably Damaging 0,991 HumVar --> Possibly Damaging 0,708	Deleterious --> 0,00
92	ULK1	rs369546950	A>G AAC>AGC	NP_003556.2:p.Asn262Ser	Missense Variant	HumDiv --> Probably Damaging 0,998 HumVar --> Possibly Damaging 0,894	Deleterious --> 0,02
93	ULK1	rs369673571	G>A GTG>ATG	NP_003556.2:p.Val756Met	Missense Variant	HumDiv --> Probably Damaging 1,000 HumVar --> Probably Damaging 0,928	Deleterious --> 0,00
94	ULK1	rs369795074	G>A CGG>CAG	NP_003556.2:p.Arg417Gln	Missense Variant	HumDiv --> Probably Damaging 0,988 HumVar --> Benign 0,428	Deleterious --> 0,01
95	ULK1	rs369823883	G>A CGC>CAC	NP_003556.2:p.Arg970His	Missense Variant	HumDiv --> Probably Damaging 0,982 HumVar --> Possibly Damaging 0,867	Deleterious --> 0,02
96	ULK1	rs370536132	C>T ACG>ATG	NP_003556.2:p.Thr654Met	Missense Variant	HumDiv --> Probably Damaging 0,975 HumVar --> Possibly Damaging 0,650	Deleterious --> 0,00
97	ULK1	rs370570761	G>C GCC>CCC	NP_003556.2:p.Ala799Pro	Missense Variant	HumDiv --> Benign 0,001 HumVar --> Benign 0,002	Deleterious --> 0,00
98	ULK1	rs370624303	G>A GTG>ATG	NP_003556.2:p.Val290Met	Missense Variant	HumDiv --> Probably Damaging 0,999 HumVar --> Possibly Damaging 0,901	Deleterious --> 0,00
99	ULK1	rs370800329	G>A GGC>GAC	NP_003556.2:p.Gly466Asp	Missense Variant	HumDiv --> Benign 0,001 HumVar --> Benign 0,002	Deleterious --> 0,00

## Mutasi Frameshift

1	ULK1	rs1889621099	delT AGT > AG	NP_003556.2:p.Ser385Arg	Frameshift Variant	HumDiv --> Possibly Damaging 0,640 HumVar --> Benign 0,238	Deleterious --> 0,01
2	ULK1	rs1889651011	delT TCC > CC	NP_003556.2:p.Ser405Pro	Frameshift Variant	HumDiv --> Probably Damaging 0,985 HumVar --> Possibly Damaging 0,836	Deleterious --> 0,02
3	ULK1	rs1889732903	delC CAC > AC	NP_003556.2:p.His564Ser	Frameshift Variant	HumDiv --> Benign 0,003 HumVar --> Benign 0,004	Deleterious --> 0,00
4	ULK1	rs1889786328	dupC AGC > CAGC	NP_003556.2:p.Ser638Gln	Frameshift Variant	HumDiv --> Probably Damaging 0,999 HumVar --> Probably Damaging 0,927	Deleterious --> 0,00
5	ULK1	rs1480221876	delG AGC > AC	NP_003556.2:p.Ser694Thr	Frameshift Variant	HumDiv --> Probably Damaging 0,998 HumVar --> Probably Damaging 0,990	Deleterious --> 0,00
6	ULK1	rs1889819911	delC CTC > TC	NP_003556.2:p.Leu702Ser	Frameshift Variant	HumDiv --> Probably Damaging 1,000 HumVar --> Probably Damaging 0,998	Deleterious --> 0,02
7	ULK1	rs1415394773	delG GGC > GC	NP_003556.2:p.Gly745Ala	Frameshift Variant	HumDiv --> Possibly Damaging 0,926 HumVar --> Possibly Damaging 0,549	Tolerated --> 0,06
8	ULK1	rs747208869	delT TT > T	NP_003556.2:p.Phe754Ser	Frameshift Variant	HumDiv --> Probably Damaging 0,999 HumVar --> Probably Damaging 0,997	Deleterious --> 0,00
9	ULK1	rs1184490882	delAG AG > C	NP_003556.2:p.Ser761His	Frameshift Variant	HumDiv --> Probably Damaging 0,998 HumVar --> Possibly Damaging 0,850	Tolerated --> 0,67
10	ULK1	rs1354878426	delC CAG > AG	NP_003556.2:p.Gln767Arg	Frameshift Variant	HumDiv --> Benign 0,112 HumVar --> Benign 0,068	Tolerated --> 0,06
11	ULK1	rs1173833711	insCCTCA GGC > CCTCAGGC	NP_003556.2:p.Gly873Pro	Frameshift Variant	HumDiv --> Benign 0,001 HumVar --> Benign 0,005	Tolerated --> 0,10
12	ULK1	rs1335343830	delT GT > G	NP_003556.2:p.Val882Gly	Frameshift Variant	HumDiv --> Possibly Damaging 0,608 HumVar --> Possibly Damaging 0,502	Tolerated --> 0,13
13	ULK1	rs1346345742	delC CTG > TG	NP_003556.2:p.Leu962Trp	Frameshift Variant	HumDiv --> Probably Damaging 1,000 HumVar --> Probably Damaging 0,986	Deleterious --> 0,02
14	ULK1	rs1890135855	delC ATC > AT	NP_003556.2:p.Ile1027Met	Frameshift Variant	HumDiv --> Possibly Damaging 0,954 HumVar --> Possibly Damaging 0,870	Deleterious --> 0,00
15	ULK1	rs765620071	delC TCG > TG	NP_003556.2:p.Ser1042Trp	Frameshift Variant	HumDiv --> Probably Damaging 1,000 HumVar --> Probably Damaging 0,989	Deleterious --> 0,00
16	ULK1	rs1439460898	delC CTG > TG	NP_003556.2:p.Leu90Trp	Frameshift Variant	HumDiv --> Probably Damaging 1,000 HumVar --> Probably Damaging 1,000	Deleterious --> 0,00
17	ULK1	rs1260230310	delAA AAC > GC	NP_003556.2:p.Asn155Ala	Frameshift Variant	HumDiv --> Benign 0,022 HumVar --> Benign 0,066	Deleterious --> 0,00
18	ULK1	rs1476006844	dupC TTC > CTTC	NP_003556.2:p.Phe221Leu	Frameshift Variant	HumDiv --> Probably Damaging 1,000 HumVar --> Probably Damaging 0,997	Deleterious --> 0,00
19	ULK1	rs1272163632	dupG GAG > GGAG	NP_003556.2:p.Glu246Gly	Frameshift Variant	HumDiv --> Possibly Damaging 0,799 HumVar --> Possibly Damaging 0,622	Deleterious --> 0,03
20	ULK1	rs1566120131	delC CCT > CT	NP_003556.2:p.Pro276Leu	Frameshift Variant	HumDiv --> Probably Damaging 1,000 HumVar --> Probably Damaging 0,990	Deleterious --> 0,00
21	ULK1	rs756859690	delG TTG > TC	NP_003556.2:p.Tyr295Ser	Frameshift Variant	HumDiv --> Probably Damaging 0,968 HumVar --> Possibly Damaging 0,663	Deleterious --> 0,02

## Lampiran 6. Data Sampel Gen *ULK2*

### Mutasi *Missense*

No.	Gen	Id rs	Alel	Posisi	Mutasi	Software	
						Polyphen2	SIFT
1	ULK2	rs199776595	G>A GAA > AAA	NP_055498.3:p.Glu397Lys	Missense Variant	HumDiv --> Possibly Damaging 0,826 HumVar --> Benign 0,137	Deleterious --> 0,04
2	ULK2	rs199912203	G > T GCT > TCT	NP_055498.3:p.Ala606Ser	Missense Variant	HumDiv --> Possibly Damaging 0,518 HumVar --> Benign 0,138	Deleterious --> 0,01
3	ULK2	rs200027113	A>C GAA > GCA	NP_055498.3:p.Glu971Ala	Missense Variant	HumDiv --> Possibly Damaging 0,891 HumVar --> possibly Damaging 0,579	Deleterious --> 0,00
4	ULK2	rs200031285	G>A TGT > TAT	NP_055498.3:p.Cys706Tyr	Missense Variant	HumDiv --> Benign 0,001 HumVar --> Benign 0,001	Tolerated --> 0,33
5	ULK2	rs200451495	A>G ATT > GTT	NP_055498.3:p.Ile598Val	Missense Variant	HumDiv --> Possibly Damaging 0,913 HumVar --> Possibly Damaging 0,891	Deleterious --> 0,00
6	ULK2	rs200497777	G>T CAG > CAT	NP_055498.3:p.Gln893His	Missense Variant	HumDiv --> Possibly Damaging 0,998 HumVar --> Probably Damaging 0,996	Tolerated --> 0,33
7	ULK2	rs200550401	A>T ATT > TTT	NP_055498.3:p.Ile152Phe	Missense Variant	HumDiv --> Probably Damaging 0,998 HumVar --> Probably Damaging 0,993	Deleterious --> 0,01
8	ULK2	rs200601805	C>T CCG > CTG	NP_055498.3:p.Pro814Leu	Missense Variant	HumDiv --> Probably Damaging 1,000 HumVar --> Probably Damaging 0,998	Deleterious --> 0,00
9	ULK2	rs200624375	A>G ATG > GTG	NP_055498.3:p.Met742Val	Missense Variant	HumDiv --> Benign 0,000 HumVar --> Benign 0,000	Deleterious --> 0,00
10	ULK2	rs200637166	G>A AGC > AAC	NP_055498.3:p.Ser754Asn	Missense Variant	HumDiv --> Benign 0,000 HumVar --> Benign 0,000	Deleterious --> 0,00
11	ULK2	rs200796684	G>A GGT > AGT	NP_055498.3:p.Gly250Ser	Missense Variant	HumDiv --> Possibly Damaging 0,457 HumVar --> Benign 0,242	Tolerated --> 0,19
12	ULK2	rs200899917	A>G AAT > AGT	NP_055498.3:p.Asn895Ser	Missense Variant	HumDiv --> Probably Damaging 1,000 HumVar --> Probably Damaging 0,989	Tolerated --> 0,09
13	ULK2	rs201086890	A>T ATG > TTG	NP_055498.3:p.Met368Leu	Missense Variant	HumDiv --> Benign 0,000 HumVar --> Benign 0,000	Tolerated --> 0,06
14	ULK2	rs201520076	G>C AGC > ACC	NP_055498.3:p.Ser801Thr	Missense Variant	HumDiv --> Possibly Damaging 0,799 HumVar --> Benign 0,183	Deleterious --> 0,02
15	ULK2	rs201765692	C>T CCG > TCG	NP_055498.3:p.Pro449Ser	Missense Variant	HumDiv --> Benign 0,007 HumVar --> Benign 0,012	Tolerated --> 0,10
16	ULK2	rs201796490	C>T CCT > CTT	NP_055498.3:p.Pro479Leu	Missense Variant	HumDiv --> Probably Damaging 1,000 HumVar --> Probably Damaging 0,997	Deleterious --> 0,00
17	ULK2	rs202068745	C>T TCG > TTG	NP_055498.3:p.Ser562Leu	Missense Variant	HumDiv --> Benign 0,051 HumVar --> Benign 0,004	Deleterious --> 0,00
18	ULK2	rs367747757	A>C TTA > TTC	NP_055498.3:p.Leu222Phe	Missense Variant	HumDiv --> Probably Damaging 0,997 HumVar --> Probably Damaging 0,943	Deleterious --> 0,01
19	ULK2	rs368184934	G>T GTG > TTG	NP_055498.3:p.Val840Leu	Missense Variant	HumDiv --> Possibly Damaging 0,760 HumVar --> Benign 0,357	Tolerated --> 0,20
20	ULK2	rs368011354	G>T TGG > TTG	NP_055498.3:p.Trp879Leu	Missense Variant	HumDiv --> Probably Damaging 0,999 HumVar --> Probably Damaging 0,996	Deleterious --> 0,00
21	ULK2	rs369603295	C>T CCC > TCC	NP_055498.3:p.Pro329Ser	Missense Variant	HumDiv --> Probably Damaging 1,000 HumVar --> Probably Damaging 0,996	Deleterious --> 0,01
22	ULK2	rs369831149	G>C GTG > CTG	NP_055498.3:p.Val550Leu	Missense Variant	HumDiv --> Benign 0,033 HumVar --> Benign 0,018	Tolerated --> 1,00
23	ULK2	rs369987508	C>T GCC > GTC	NP_055498.3:p.Ala996Val	Missense Variant	HumDiv --> Probably Damaging 0,977 HumVar --> Possibly Damaging 0,862	Deleterious --> 0,04
24	ULK2	rs370548051	C>G CCT > GCT	NP_055498.3:p.Pro474Ala	Missense Variant	HumDiv --> Probably Damaging 0,999 HumVar --> Probably Damaging 0,994	Deleterious --> 0,00
25	ULK2	rs370554678	G>A AGA > AAA	NP_055498.3:p.Arg747Lys	Missense Variant	HumDiv --> Benign 0,012 HumVar --> Benign 0,014	Deleterious --> 0,00
26	ULK2	rs370620564	C>G CAA > GAA	NP_055498.3:p.Gln220Glu	Missense Variant	HumDiv --> Benign 0,076 HumVar --> Benign 0,031	Tolerated --> 0,13
27	ULK2	rs370639033	C>T CGG > TGG	NP_055498.3:p.Arg881Trp	Missense Variant	HumDiv --> Probably Damaging 0,995 HumVar --> Possibly Damaging 0,745	Tolerated --> 0,18
28	ULK2	rs371177314	T>C TAC > CAC	NP_055498.3:p.Tyr792His	Missense Variant	HumDiv --> Benign 0,003 HumVar --> Benign 0,007	Deleterious --> 0,00
29	ULK2	rs371407685	G>A AGT > AAT	NP_055498.3:p.Ser148Asn	Missense Variant	HumDiv --> Benign 0,000 HumVar --> Benign 0,000	Tolerated --> 1,00
30	ULK2	rs371917220	C>T CGC > TGC	NP_055498.3:p.Arg828Cys	Missense Variant	HumDiv --> Probably Damaging 0,999 HumVar --> Possibly Damaging 0,877	Deleterious --> 0,00
31	ULK2	rs372107055	T>G TAT > GAT	NP_055498.3:p.Tyr1018Asp	Missense Variant	HumDiv --> Probably Damaging 0,999 HumVar --> Probably Damaging 0,996	Tolerated --> 0,14
32	ULK2	rs372108670	C>A ACC > AAC	NP_055498.3:p.Thr441Asn	Missense Variant	HumDiv --> Probably Damaging 0,999 HumVar --> Probably Damaging 0,991	Deleterious --> 0,00
33	ULK2	rs372309630	G>A TGC > TAC	NP_055498.3:p.Cys645Tyr	Missense Variant	HumDiv --> Benign 0,012 HumVar --> Benign 0,010	Tolerated --> 0,16
34	ULK2	rs372499912	C>T CGC > TGC	NP_055498.3:p.Arg991Cys	Missense Variant	HumDiv --> Probably Damaging 1,000 HumVar --> Probably Damaging 0,998	Deleterious --> 0,00
35	ULK2	rs372735795	G>T CGT > CTT	NP_055498.3:p.Arg625Leu	Missense Variant	HumDiv --> Benign 0,135 HumVar --> Benign 0,056	Deleterious --> 0,00
36	ULK2	rs373026240	C>G TCT > TGT	NP_055498.3:p.Ser288Cys	Missense Variant	HumDiv --> Benign 0,303 HumVar --> Benign 0,219	Deleterious --> 0,00
37	ULK2	rs373396005	A>G CAA > CGA	NP_055498.3:p.Gln406Arg	Missense Variant	HumDiv --> Probably Damaging 0,987 HumVar --> Probably Damaging 0,953	Deleterious --> 0,00
38	ULK2	rs373397900	A>G ATA > GTA	NP_055498.3:p.Ile682Val	Missense Variant	HumDiv --> Benign 0,001 HumVar --> Benign 0,002	Deleterious --> 0,01
39	ULK2	rs374218741	C>T GCA > GTA	NP_055498.3:p.Ala457Val	Missense Variant	HumDiv --> Benign 0,320 HumVar --> Benign 0,193	Deleterious --> 0,00
40	ULK2	rs374286049	A>C GAA > GCA	NP_055498.3:p.Glu955Ala	Missense Variant	HumDiv --> Probably Damaging 0,999 HumVar --> Probably Damaging 0,995	Tolerated --> 0,25

41	ULK2	rs374288072	G>C GGT > CGT	NP_055498.3:p.Gly327Arg (C>G)	Missense Variant	HumDiv --> Probably Damaging 1,000 HumVar --> Probably Damaging 0,999	Deleterious --> 0,01
42	ULK2	rs374423970	C>T CGC > TGC	NP_055498.3:p.Arg153Cys	Missense Variant	HumDiv --> Probably Damaging 1,000 HumVar --> Probably Damaging 0,992	Deleterious --> 0,01
43	ULK2	rs374533349	A>G ACA > GCA	NP_055498.3:p.Thr748Ala	Missense Variant	HumDiv --> Benign 0,000 HumVar --> Benign 0,001	Deleterious --> 0,02
44	ULK2	rs374630893	A>G ATC > GTC	NP_055498.3:p.Ile121Val	Missense Variant	HumDiv --> Benign 0,001 HumVar --> Benign 0,003	Deleterious --> 0,03
45	ULK2	rs374681892	C>T TCG > TTG	NP_055498.3:p.Ser633Leu	Missense Variant	HumDiv --> Benign 0,001 HumVar --> Benign 0,001	Deleterious --> 0,00
46	ULK2	rs374986956	T>G ATT > ATG	NP_055498.3:p.Ile57Met	Missense Variant	HumDiv --> Probably Damaging 1,000 HumVar --> Probably Damaging 1,000	Deleterious --> 0,00
47	ULK2	rs377036306	G>A GAC > AAC	NP_055498.3:p.Asp261Asn	Missense Variant	HumDiv --> Probably Damaging 0,994 HumVar --> Probably Damaging 0,976	Deleterious --> 0,04
48	ULK2	rs377670804	A>G ATC > GTC	NP_055498.3:p.Ile806Val	Missense Variant	HumDiv --> Benign 0,001 HumVar --> Benign 0,003	Tolerated --> 1,00
49	ULK2	rs377723191	G>T CGA > CTA	NP_055498.3:p.Arg944Leu	Missense Variant	HumDiv --> Possibly Damaging 0,756 HumVar --> Possibly Damaging 0,453	Tolerated --> 0,22
50	ULK2	rs532506732	T>C ATT > ACT	NP_055498.3:p.Ile988Thr	Missense Variant	HumDiv --> Probably Damaging 0,997 HumVar --> Probably Damaging 0,994	Deleterious --> 0,00
51	ULK2	rs62636615	G>T CGG > CTG	NP_055498.3:p.Arg881Leu	Missense Variant	HumDiv --> Possibly Damaging 0,549 HumVar --> Benign 0,154	Tolerated --> 0,41
52	ULK2	rs193921089	G>T GCA > TCA	NP_055498.3:p.Ala172Ser	Missense Variant	HumDiv --> Possibly Damaging 0,923 HumVar --> Probably Damaging 0,974	Tolerated --> 0,06
53	ULK2	rs1060499754	A>T CAC > CTC	NP_055498.3:p.His578Leu	Missense Variant	HumDiv --> Benign 0,002 HumVar --> 0,004	Deleterious --> 0,03
54	ULK2	rs150122	G>T GTG > TTG	NP_055498.3:p.Val370Leu	Missense Variant	HumDiv --> Benign 0,000 HumVar --> Benign 0,000	Deleterious --> 0,00
55	ULK2	rs670639	C>A TTC > TTA	NP_055498.3:p.Phe381Leu	Missense Variant	HumDiv --> Probably Damaging 0,982 HumVar --> Probably Damaging 0,952	Tolerated --> 0,15
56	ULK2	rs1638522	G>T CAG > CAT	NP_055498.3:p.Gln905His	Missense Variant	HumDiv --> Probably Damaging 0,998 HumVar --> Probably Damaging 0,996	Deleterious --> 0,00
57	ULK2	rs4462660	C>T ACT > ATT	NP_055498.3:p.Thr533Ile	Missense Variant	HumDiv --> Probably Damaging 0,997 HumVar --> Probably Damaging 0,910	Deleterious --> 0,00
58	ULK2	rs34670978	C>T CCT > TCT	NP_055498.3:p.Pro242Ser	Missense Variant	HumDiv --> Possibly Damaging 0,472 HumVar --> Benign 0,166	Tolerated --> 0,06
59	ULK2	rs35107651	G>A GAC > GAA	NP_055498.3:p.Asp842Glu	Missense Variant	HumDiv --> Benign 0,006 HumVar --> Benign 0,007	Tolerated --> 1,00
60	ULK2	rs55730189	G>A GGG > AGG	NP_055498.3:p.Gly752Arg	Missense Variant	HumDiv --> Possibly Damaging 0,943 HumVar --> Possibly Damaging 0,688	Deleterious --> 0,00
61	ULK2	rs62636607	G>T CAG > CAT	NP_055498.3:p.Gln515His	Missense Variant	HumDiv --> Benign 0,000 HumVar --> Benign 0,003	Tolerated --> 1,00
62	ULK2	rs62636608	G>A GCC > ACC	NP_055498.3:p.Ala529Thr	Missense Variant	HumDiv --> Benign 0,008 HumVar --> 0,002	Deleterious --> 0,00
63	ULK2	rs75099943	C>T TCT > TTT	NP_055498.3:p.Ser898Phe	Missense Variant	HumDiv --> Probably Damaging 0,999 HumVar --> Probably Damaging 0,998	Deleterious --> 0,00
64	ULK2	rs76146754	G>T TGT > TTT	NP_055498.3:p.Cys302Phe	Missense Variant	HumDiv --> Possibly Damaging 0,868 HumVar --> Benign 0,125	Tolerated --> 0,25
65	ULK2	rs118110957	T>C TCC > CCC	NP_055498.3:p.Ser501Pro	Missense Variant	HumDiv --> Benign 0,000 HumVar --> Benign 0,001	Tolerated --> 0,25
66	ULK2	rs113045701	A>G CAG > CGG	NP_055498.3:p.Gln905Arg	Missense Variant	HumDiv --> Probably Damaging 0,994 HumVar --> Probably Damaging 0,988	Deleterious --> 0,00
67	ULK2	rs138351757	C>A AGC > AGA	NP_055498.3:p.Ser528Arg	Missense Variant	HumDiv --> Probably Damaging 0,999 HumVar --> Probably Damaging 0,992	Deleterious --> 0,00
68	ULK2	rs138430842	C>T CGC > TGC	NP_055498.3:p.Arg144Cys	Missense Variant	HumDiv --> Probably Damaging 1,000 HumVar --> Probably Damaging 1,000	Tolerated --> 0,07
69	ULK2	rs138826045	G>C AGG > AGC	NP_055498.3:p.Arg408Ser	Missense Variant	HumDiv --> Possibly Damaging 0,799 HumVar --> Benign 0,214	Deleterious --> 0,02
70	ULK2	rs138845606	T>C TTA > TCA	NP_055498.3:p.Leu60Ser	Missense Variant	HumDiv --> Probably Damaging 1,000 HumVar --> Probably Damaging 1,000	Deleterious --> 0,00
71	ULK2	rs139410624	T>C TAC > CAC	NP_055498.3:p.Tyr888His	Missense Variant	HumDiv --> Probably Damaging 1,000 HumVar --> Probably Damaging 0,999	Deleterious --> 0,00
72	ULK2	rs139448845	T>C ATG > ACG	NP_055498.3:p.Met742Thr	Missense Variant	HumDiv --> Benign 0,000 HumVar --> Benign 0,000	Deleterious --> 0,00
73	ULK2	rs139594236	C>T CCA > TCA	NP_055498.3:p.Pro324Ser (G>A)	Missense Variant	HumDiv --> Probably Damaging 1,000 HumVar --> Probably Damaging 0,996	Deleterious --> 0,02
74	ULK2	rs141459584	C>T TCG > TTG	NP_055498.3:p.Ser1027Leu	Missense Variant	HumDiv --> Probably Damaging 0,999 HumVar --> Probably Damaging 0,994	Deleterious --> 0,00
75	ULK2	rs142816411	G>T GTG > TTG	NP_055498.3:p.Val769Leu	Missense Variant	HumDiv --> Benign 0,000 HumVar --> Benign 0,001	Deleterious --> 0,00
76	ULK2	rs142840164	A>T GAC > GTC	NP_055498.3:p.Asp500Val	Missense Variant	HumDiv --> Benign 0,026 HumVar --> Benign 0,018	Deleterious --> 0,00
77	ULK2	rs144070144	A>T GAA > GAT	NP_055498.3:p.Glu809Asp	Missense Variant	HumDiv --> Probably Damaging 0,994 HumVar --> Probably Damaging 0,970	Deleterious --> 0,00
78	ULK2	rs144113406	G>A GTG > ATG	NP_055498.3:p.Val886Met	Missense Variant	HumDiv --> Probably Damaging 0,997 HumVar --> Probably Damaging 0,952	Deleterious --> 0,00
79	ULK2	rs144154228	C>T CGT > TGT	NP_055498.3:p.Arg376Cys	Missense Variant	HumDiv --> Probably Damaging 0,966 HumVar --> Benign 0,306	Deleterious --> 0,00
80	ULK2	rs144175952	G>A CGA > CAA	NP_055498.3:p.Arg927Gln	Missense Variant	HumDiv --> Probably Damaging 0,999 HumVar --> Probably Damaging 0,994	Tolerated --> 0,29



81	ULK2	rs145056970	G>A CGG > CAG	NP_055498.3:p.Arg567Gln	Missense Variant	HumDiv --> Probably Damaging 0,999 HumVar --> Probably Damaging 0,978	Deleterious --> 0,01
82	ULK2	rs145146169	C>T CCA > TCA	NP_055498.3:p.Pro311Ser	Missense Variant	HumDiv --> Benihn 0,000 HumVar --> Benign 0,001	Tolerated --> 0,11
83	ULK2	rs145885221	C>T GCA > GTA	NP_055498.3:p.Ala264Val	Missense Variant	HumDiv --> Benign 0,054 HumVar --> Benign 0,018	Deleterious --> 0,01
84	ULK2	rs146082323	C>G CTT > GTT	NP_055498.3:p.Leu417Val	Missense Variant	HumDiv --> Probably Damaging 0,997 HumVar --> Probably Damaging 0,978	Deleterious --> 0,00
85	ULK2	rs146758486	A>G AAG > GAG	NP_055498.3:p.Lys907Glu	Missense Variant	HumDiv --> Possibly Damaging 0,892 HumVar --> Possibly Damaging 0,492	Deleterious --> 0,01
86	ULK2	rs147580829	C>T CCA > CTA	NP_055498.3:p.Pro308Leu	Missense Variant	HumDiv --> Probably Damaging 0,961 HumVar --> Benign 0,444	Deleterious --> 0,00
87	ULK2	rs148750922	C>G CAT > GAT	NP_055498.3:p.His1031Asp	Missense Variant	HumDiv --> Benign 0,014 HumVar --> Benign 0,044	Deleterious --> 0,00
88	ULK2	rs149338537	G>A GCT > ACT	NP_055498.3:p.Ala377Thr	Missense Variant	HumDiv --> Benign 0,001 HumVar --> Benign 0,002	Deleterious --> 0,01
89	ULK2	rs149395777	G>A GTG > ATG	NP_055498.3:p.Val793Met	Missense Variant	HumDiv --> Benign 0,002 HumVar --> Benign 0,001	Tolerated --> 0,20
90	ULK2	rs149708645	A>G AGT > GGT	NP_055498.3:p.Ser651Gly	Missense Variant	HumDiv --> Benign 0,000 HumVar --> Benign 0,000	Tolerated --> 0,76
91	ULK2	rs150581848	G>A AGC > AAC	NP_055498.3:p.Ser688Asn	Missense Variant	HumDiv --> Probably Damaging 0,983 HumVar --> Possibly Damaging 0,746	Deleterious --> 0,00
92	ULK2	rs150765872	C>G AAC > AAG	NP_055498.3:p.Asn330Lys	Missense Variant	HumDiv --> Probably Damaging 0,997 HumVar --> Probably Damaging 0,986	Deleterious --> 0,00
93	ULK2	rs150841610	A>C GAA > GCA	NP_055498.3:p.Glu1013Ala	Missense Variant	HumDiv --> Probably Damaging 0,999 HumVar --> Probably Damaging 0,995	Deleterious --> 0,00
94	ULK2	rs151011483	C>T CCT > CTT	NP_055498.3:p.Pro1009Leu	Missense Variant	HumDiv --> Probably Damaging 0,999 HumVar --> Probably Damaging 0,996	Deleterious --> 0,04
95	ULK2	rs186533439	G>A TGT > TAT	NP_055498.3:p.Cys493Tyr	Missense Variant	HumDiv --> Probably Damaging 0,966 HumVar --> Possibly Damaging 0,641	Deleterious --> 0,00
96	ULK2	rs192308123	A>T ACC > TCC	NP_055498.3:p.Thr441Ser	Missense Variant	HumDiv --> Probably Damaging 0,997 HumVar --> Probably Damaging 0,970	Deleterious --> 0,00
97	ULK2	rs199558748	C>T CGG > TGG	NP_055498.3:p.Arg821Trp	Missense Variant	HumDiv --> Probably Damaging 0,995 HumVar --> Possibly Damaging 0,817	Deleterious --> 0,00
98	ULK2	rs199643904	C>T CGG > TGG	NP_055498.3:p.Arg567Trp	Missense Variant	HumDiv --> Probably Damaging 1,000 HumVar --> Probably Damaging 0,993	Deleterious --> 0,01
99	ULK2	rs199687990	G>A CGG > CAG	NP_055498.3:p.Arg448Gln	Missense Variant	HumDiv --> Benign 0,384 HumVar --> Benign 0,038	Deleterious --> 0,00
100	ULK2	rs199762852	C>G CAC > CAG	NP_055498.3:p.His823Gln	Missense Variant	HumDiv --> Probably Damaging 0,979 HumVar --> Possibly Damaging 0,903	Deleterious --> 0,00

## Mutasi Frameshift

1	ULK2	rs1443526047	dupT ATG > ATTG	NP_055498.3:p.Met187Ile	Frameshift Variant	HumDiv --> Possibly Damaging 0,918 HumVar --> Possibly Damaging 0,889	Deleterious --> 0,01
2	ULK2	rs1187255755	dupT GTC > TGTC	NP_055498.3:p.Val81Cys	Frameshift Variant	HumDiv --> Probably Damaging 1,000 HumVar --> Probably Damaging 1,000	Deleterious --> 0,00
3	ULK2	rs2086836629	delT TTG > TG	NP_055498.3:p.Leu999Trp	Frameshift Variant	HumDiv --> Probably Damaging 0,993 HumVar --> Possibly Damaging 0,880	Deleterious --> 0,00
4	ULK2	rs776942409	delA AG > G	NP_055498.3:p.Arg951Val	Frameshift Variant	HumDiv --> Probably Damaging 0,999 HumVar --> Probably Damaging 0,997	Deleterious --> 0,00
5	ULK2	rs1351841920	delA TAT > TT	NP_055498.3:p.Tyr928Leu	Frameshift Variant	HumDiv --> Probably Damaging 0,999 HumVar --> Probably Damaging 0,995	Deleterious --> 0,00
6	ULK2	rs1567671869	delA AAA > AA	NP_055498.3:p.Lys910Asn	Frameshift Variant	HumDiv --> Probably Damaging 1,000 HumVar --> Probably Damaging 0,998	Deleterious --> 0,00
7	ULK2	rs2086907342	delC CAG > AG	NP_055498.3:p.Gln905Arg	Frameshift Variant	HumDiv --> Probably Damaging 0,994 HumVar --> Probably Damaging 0,988	Deleterious --> 0,00
8	ULK2	rs897548674	delA CAG > CG	NP_055498.3:p.Gln871Arg	Frameshift Variant	HumDiv --> Possibly Damaging 0,891 HumVar --> Possibly Damaging 0,596	Deleterious --> 0,00
9	ULK2	rs1211929675	delA TAC > TC	NP_055498.3:p.Tyr861Ser	Frameshift Variant	HumDiv --> Probably Damaging 1,000 HumVar --> Probably Damaging 0,998	Deleterious --> 0,00
10	ULK2	rs2086928662	delG GGA > GA	NP_055498.3:p.Gly848Glu	Frameshift Variant	HumDiv --> Probably Damaging 0,993 HumVar --> Probably Damaging 0,939	Deleterious --> 0,00
11	ULK2	rs2086930193	delA AAT > AT	NP_055498.3:p.Asn831Met	Frameshift Variant	HumDiv --> Probably Damaging 0,999 HumVar --> Probably Damaging 0,936	Deleterious --> 0,00
12	ULK2	rs1426485860	dupC AGC > CAGC	NP_055498.3:p.Ser801Gln	Frameshift Variant	HumDiv --> Probably Damaging 0,974 HumVar --> Possibly Damaging 0,608	Deleterious --> 0,01
13	ULK2	rs34802643	dupC TGT > CTGT	NP_055498.3:p.Cys706Leu	Frameshift Variant	HumDiv --> Benign 0,064 HumVar --> Benign 0,025	Tolerated --> 0,10
14	ULK2	rs751613906	dupG AGC > AGGC	NP_055498.3:p.Ser660Arg	Frameshift Variant	HumDiv --> Benign 0,026 HumVar --> Benign 0,030	Deleterious --> 0,01
15	ULK2	rs2087265347	delG GGA > GA	NP_055498.3:p.Gly650Glu	Frameshift Variant	HumDiv --> Benign 0,000 HumVar --> Benign 0,001	Tolerated --> 0,08
16	ULK2	rs1225252161	dupG TTC > GTCC	NP_055498.3:p.Ser581Val	Frameshift Variant	HumDiv --> Probably Damaging 0,968 HumVar --> Possibly Damaging 0,640	Deleterious --> 0,00
17	ULK2	rs1384065560	delC TTC > TT	NP_055498.3:p.Phe488Leu	Frameshift Variant	HumDiv --> Benign 0,000 HumVar --> Benign 0,000	Tolerated --> 0,13
18	ULK2	rs915216333	delT TTT > TT	NP_055498.3:p.Phe353Leu	Frameshift Variant	HumDiv --> Benign 0,005 HumVar --> Benign 0,006	Deleterious --> 0,00
19	ULK2	rs915216333	dupA AGC > AAGC	NP_055498.3:p.Ser298Lys	Frameshift Variant	HumDiv --> Benign 0,147 HumVar --> Benign 0,081	Deleterious --> 0,03
20	ULK2	rs2041290718	delA AAA > AA	NP_055498.3:p.Lys278Asn	Frameshift Variant	HumDiv --> Probably Damaging 0,999 HumVar --> Probably Damaging 0,991	Deleterious --> 0,01
21	ULK2	rs1186936144	delT TTT > TT	NP_055498.3:p.Phe266Leu	Frameshift Variant	HumDiv --> Probably Damaging 0,999 HumVar --> Probably Damaging 0,992	Tolerated --> 0,17
22	ULK2	rs754159799	delC GAC > GA	NP_055498.3:p.Asp196Glu	Frameshift Variant	HumDiv --> Possibly Damaging 0,941 HumVar --> Probably Damaging 0,960	Deleterious --> 0,00

**Lampiran 7. Hasil Analisis Mutasi *Missense* Dan *Frameshift* Yang Tergolong Fatal berdasarkan analisis *Software* Dari *PolyPhen-2* Dan *SIFT***

**Gen *ULK1***

No.	Gen	Id rs	Probably Damaging	Deleterious	Possibly Damaging
1	ULK1	rs55815560			
2	ULK1	rs74749868			
3	ULK1	rs141556486			
4	ULK1	rs148651967			
5	ULK1	rs11546871			
6	ULK1	rs11609348			
7	ULK1	rs12827141			
8	ULK1	rs34936984			
9	ULK1	rs55824543			
10	ULK1	rs56364352			
11	ULK1	rs61731335			
12	ULK1	rs61731338			
13	ULK1	rs61942435			
14	ULK1	rs79965940			
15	ULK1	rs112712246			
16	ULK1	rs138011167			
17	ULK1	rs138390533			
18	ULK1	rs138479502			
19	ULK1	rs139013194			
20	ULK1	rs139180744			
21	ULK1	rs139624236			
22	ULK1	rs139789462			
23	ULK1	rs139792961			
24	ULK1	rs140015869			
25	ULK1	rs141188595			
26	ULK1	rs141355903			
27	ULK1	rs141423835			
28	ULK1	rs141575431			
29	ULK1	rs141592593			
30	ULK1	rs141683636			
31	ULK1	rs142271947			
32	ULK1	rs142452051			
33	ULK1	rs142529003			
34	ULK1	rs143018342			
35	ULK1	rs143236084			
36	ULK1	rs143353559			
37	ULK1	rs143671996			
38	ULK1	rs143735595			
39	ULK1	rs145126502			
40	ULK1	rs145279005			

41	ULK1	rs145451295			
42	ULK1	rs146175892			
43	ULK1	rs146186922			
44	ULK1	rs146227930			
45	ULK1	rs146595642			
46	ULK1	rs146607520			
47	ULK1	rs146945221			
48	ULK1	rs147255549			
49	ULK1	rs147399196			
50	ULK1	rs147409347			
51	ULK1	rs147660552			
52	ULK1	rs147815013			
53	ULK1	rs148705404			
54	ULK1	rs148994071			
55	ULK1	rs149306596			
56	ULK1	rs149734554			
57	ULK1	rs149781829			
58	ULK1	rs150697369			
59	ULK1	rs150209170			
60	ULK1	rs150893028			
61	ULK1	rs150975721			
62	ULK1	rs151285621			
63	ULK1	rs151334883			
64	ULK1	rs188063346			
65	ULK1	rs190950769			
66	ULK1	rs192583536			
67	ULK1	rs199720244			
68	ULK1	rs199729512			
69	ULK1	rs200133826			
70	ULK1	rs200169540			
71	ULK1	rs200272214			
72	ULK1	rs200365465			
73	ULK1	rs200414567			
74	ULK1	rs200524201			
75	ULK1	rs200532196			
76	ULK1	rs200609495			
77	ULK1	rs200666304			
78	ULK1	rs200671244			
79	ULK1	rs200794033			
80	ULK1	rs200965135			

81	ULK1	rs368645618			
82	ULK1	rs201179886			
83	ULK1	rs202132941			
84	ULK1	rs202169491			
85	ULK1	rs202232188			
86	ULK1	rs367575696			
87	ULK1	rs367722967			
88	ULK1	rs367963670			
89	ULK1	rs368179519			
90	ULK1	rs368618655			
91	ULK1	rs369296208			
92	ULK1	rs369546950			
93	ULK1	rs369673571			
94	ULK1	rs369795074			
95	ULK1	rs369823883			
96	ULK1	rs370536132			
97	ULK1	rs370570761			
98	ULK1	rs370624303			
99	ULK1	rs370800329			
1	ULK1	rs1889621099			

2	ULK1	rs1889651011			
3	ULK1	rs1889732903			
4	ULK1	rs1889786328			
5	ULK1	rs1480221876			
6	ULK1	rs1889819911			
7	ULK1	rs1415394773			
8	ULK1	rs747208869			
9	ULK1	rs1184490882			
10	ULK1	rs1354878426			
11	ULK1	rs1173833711			
12	ULK1	rs1335343830			
13	ULK1	rs1346345742			
14	ULK1	rs1890135855			
15	ULK1	rs765620071			
16	ULK1	rs1439460898			
17	ULK1	rs1260230310			
18	ULK1	rs1476006844			
19	ULK1	rs1272163632			
20	ULK1	rs1566120131			
21	ULK1	rs756859690			

### Gen *ULK2*

No.	Gen	Id rs	Probably Damaging	Deleterious	Possibly Damaging
1	ULK2	rs199776595			
2	ULK2	rs199912203			
3	ULK2	rs200027113			
4	ULK2	rs200031285			
5	ULK2	rs200451495			
6	ULK2	rs200497777			
7	ULK2	rs200550401			
8	ULK2	rs200601805			
9	ULK2	rs200624375			
10	ULK2	rs200637166			
11	ULK2	rs200796684			
12	ULK2	rs200899917			
13	ULK2	rs201086890			
14	ULK2	rs201520076			
15	ULK2	rs201765692			
16	ULK2	rs201796490			
17	ULK2	rs202068745			
18	ULK2	rs367747757			
19	ULK2	rs368184934			
20	ULK2	rs368011354			
21	ULK2	rs369603295			
22	ULK2	rs369831149			
23	ULK2	rs369987508			
24	ULK2	rs370548051			
25	ULK2	rs370554678			
26	ULK2	rs370620564			
27	ULK2	rs370639033			
28	ULK2	rs371177314			
29	ULK2	rs371407685			
30	ULK2	rs371917220			
31	ULK2	rs372107055			
32	ULK2	rs372108670			
33	ULK2	rs372309630			
34	ULK2	rs372499912			
35	ULK2	rs372735795			
36	ULK2	rs373026240			
37	ULK2	rs373396005			
38	ULK2	rs373397900			
39	ULK2	rs374218741			
40	ULK2	rs374286049			

41	ULK2	rs374288072			
42	ULK2	rs374423970			
43	ULK2	rs374533349			
44	ULK2	rs374630893			
45	ULK2	rs374681892			
46	ULK2	rs374986956			
47	ULK2	rs377036306			
48	ULK2	rs377670804			
49	ULK2	rs377723191			
50	ULK2	rs532506732			
51	ULK2	rs62636615			
52	ULK2	rs193921089			
53	ULK2	rs1060499754			
54	ULK2	rs150122			
55	ULK2	rs670639			
56	ULK2	rs1638522			
57	ULK2	rs4462660			
58	ULK2	rs34670978			
59	ULK2	rs35107651			
60	ULK2	rs55730189			
61	ULK2	rs62636607			
62	ULK2	rs62636608			
63	ULK2	rs75099943			
64	ULK2	rs76146754			
65	ULK2	rs111810957			
66	ULK2	rs113045701			
67	ULK2	rs138351757			
68	ULK2	rs138430842			
69	ULK2	rs138826045			
70	ULK2	rs138845606			
71	ULK2	rs139410624			
72	ULK2	rs139448845			
73	ULK2	rs139594236			
74	ULK2	rs141459584			
75	ULK2	rs142816411			
76	ULK2	rs142840164			
77	ULK2	rs144070144			
78	ULK2	rs144113406			
79	ULK2	rs144154228			
80	ULK2	rs144175952			

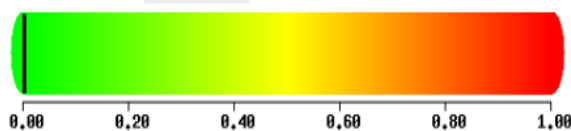


81	ULK2	rs145056970			
82	ULK2	rs145146169			
83	ULK2	rs145885221			
84	ULK2	rs146082323			
85	ULK2	rs146758486			
86	ULK2	rs147580829			
87	ULK2	rs148750922			
88	ULK2	rs149338537			
89	ULK2	rs149395777			
90	ULK2	rs149708645			
91	ULK2	rs150581848			
92	ULK2	rs150765872			
93	ULK2	rs150841610			
94	ULK2	rs151011483			
95	ULK2	rs186533439			
96	ULK2	rs192308123			
97	ULK2	rs199558748			
98	ULK2	rs199643904			
99	ULK2	rs199687990			
100	ULK2	rs199762852			

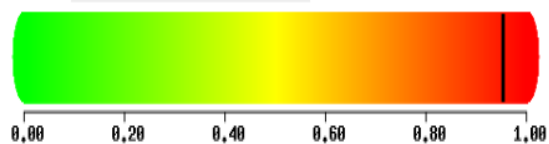
1	ULK2	rs1443526047			
2	ULK2	rs1187255755			
3	ULK2	rs2086836629			
4	ULK2	rs776942409			
5	ULK2	rs1351841920			
6	ULK2	rs1567671869			
7	ULK2	rs2086907342			
8	ULK2	rs897548674			
9	ULK2	rs1211929675			
10	ULK2	rs2086928662			
11	ULK2	rs2086930193			
12	ULK2	rs1426485860			
13	ULK2	rs34802643			
14	ULK2	rs751613906			
15	ULK2	rs2087265347			
16	ULK2	rs1225252161			
17	ULK2	rs1384065560			
18	ULK2	rs915216333			
19	ULK2	rs915216333			
20	ULK2	rs2041290718			
21	ULK2	rs1186936144			
22	ULK2	rs754159799			

## Lampiran 8. Dokumentasi Hasil Analisis *PolyPhen-2*

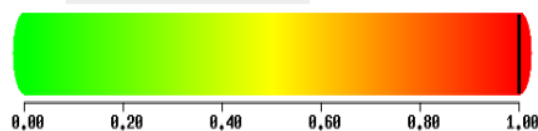
This mutation is predicted to be **BENIGN** with a score of 0.002 (sensitivity: 0.99; specificity: 0.30)



This mutation is predicted to be **POSSIBLY DAMAGING** with a score of 0.954 (sensitivity: 0.79; specificity: 0.95)



This mutation is predicted to be **PROBABLY DAMAGING** with a score of 1.000 (sensitivity: 0.00; specificity: 1.00)



## Lampiran 9. Dokumentasi Hasil Analisis *SIFT*

Substitution at pos 343 from D to N is predicted to **AFFECT PROTEIN FUNCTION** with a score of 0.00.

Median sequence conservation: 3.41  
Sequences represented at this position:10

**WARNING!!** This substitution may have been predicted to affect function just because the sequences used were not diverse enough. There is **LOW CONFIDENCE** in this prediction.

Substitution at pos 362 from A to V is predicted to be **TOLERATED** with a score of 0.14.

Median sequence conservation: 3.53  
Sequences represented at this position:6

Substitution at pos 393 from A to G is predicted to **AFFECT PROTEIN FUNCTION** with a score of 0.00.

Median sequence conservation: 4.32  
Sequences represented at this position:3

**WARNING!!** This substitution may have been predicted to affect function just because the sequences used were not diverse enough. There is **LOW CONFIDENCE** in this prediction.

Substitution at pos 514 from R to Q is predicted to be **TOLERATED** with a score of 0.92.

Median sequence conservation: 4.32  
Sequences represented at this position:4

Substitution at pos 780 from G to S is predicted to be **TOLERATED** with a score of 1.00.

Median sequence conservation: 4.32  
Sequences represented at this position:4

**Lampiran 11. Lembar Persetujuan Pembimbing Untuk Semhas**

MAJELIS PENDIDIKAN TINGGI, PENELITIAN & PENGEMBANGAN  
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA  
**FAKULTAS KEDOKTERAN**  
Jalan Gedung Arca No. 53 Medan 20217 Telp. (061) 7360163 – 7333162 Ext. 20 Fax. (061) 7363488  
Website : [www.umsu.ac.id](http://www.umsu.ac.id) E-mail : [rektor@umsu.ac.id](mailto:rektor@umsu.ac.id)  
Bankir : Bank Syariah Mandiri, Bank Bukopin, Bank Mandiri, Bank BNI 1946, Bank Sumut.


---

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ


**LEMBAR PERSETUJUAN PEMBIMBING**

Nama : Erlan Pradan  
NPM : 2008260041  
Prodi/Bagian : Pendidikan Dokter  
Judul Skripsi : KARAKTERISASI PREDIKSI TINGKAT KEFATALAN DARI MUTASI *MISSENSE* DAN *FRAMESHIFT* PADA GEN *ULK1* DAN *ULK2* PADA MANUSIA MENGGUNAKAN *SOFTWARE POLYPHEN-2* DAN *SIFT*

Disetujui Untuk Disampaikan Kepada Panitia Ujian  
Medan, 29 Desember 2023  
Pembimbing

  
(dr. Tegar Adriansyah Putra Siregar, M. Biomed., Ph.D.)

## Lampiran 12. Ethical Clearance



**UMSU**  
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA

KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN  
HEALTH RESEARCH ETHICS COMMITTEE  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA  
FACULTY OF MEDICINE UNIVERSITY OF MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA

KETERANGAN LOLOS KAJI ETIK  
DESCRIPTION OF ETHICAL APPROVAL  
"ETHICAL APPROVAL"  
No : 1065/KEPK/FKUMSU/2023

Protokol penelitian yang diusulkan oleh :  
The Research protocol proposed by

Peneliti Utama : Ertan Pradan  
*Principal in investigator*

Nama Institusi : Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara  
*Name of the Institution Faculty of Medicine University of Muhammadiyah Sumatera Utara*


Dengan Judul  
*Title*

**"KARAKTERISASI DAMPAK VARIASI GENETIK GEN ULK1/2 PADA MANUSIA TERHADAP FUNGSIONALITAS PROTEIN TERKAIT AUTOPHAGY"**  
**"CHARACTERIZATION OF THE IMPACT OF GENETIC VARIATIONS IN THE ULK1/2 GENE IN HUMANS ON THE FUNCTIONALITY OF AUTOPHAGY-RELATED PROTEINS "**

Dinyatakan layak etik sesuai 7 (tujuh) Standar WHO 2011, yaitu 1) Nilai Sosial, 2) Nilai Ilmiah 3) Pemerataan Beban dan Manfaat, 4) Resiko, 5) Bujukan / Eksploitasi, 6) Karahasiaan dan Privacy, dan 7) Persetujuan Setelah Penjelasan, yang merujuk pada Pedoman CIOMS 2016. Hal ini seperti yang ditunjukkan oleh terpenuhinya indikator setiap standar.

*Declared to be ethically appropriate in accordance to 7 (seven) WHO 2011 Standards, 1) Social Values, 2) Scientific Values, 3) Equitable Assessment and Benefits, 4) Risks, 5) Persuasion / Exploitation, 6) Confidentiality and Privacy, and 7) Informed Consent, referring to the 2016 CIOMS Guidelines. This is as indicated by the fulfillment of the indicator of each standard*

Pernyataan Laik Etik ini berlaku selama kurun waktu tanggal 27 September 2023 sampai dengan tanggal 27 September 2024  
*The declaration of ethics applies during the periode September 27, 2023 until September 27, 2024*



Medan, 27 September 2023  
Dr. dr. Nurfadly, MKT