

**KARAKTERISASI DAMPAK VARIASI GENETIK GEN  
BECLIN1 PADA FUNGSIONALITAS PROTEIN AUTOFAGI**



**UMSU**

Unggul | Cerdas | Terpercaya

Oleh:

**FADHILLA IKA HERLIANA**

**2008260003**

**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA  
MEDAN 2023**

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

Jalan Gedung Arca No.53 Medan 20217 Telp. (061) 7350163 – 7333162 Ext.  
20 Fax. (061)7363488  
Website: [fk@umsu.ac.id](mailto:fk@umsu.ac.id)



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh

Nama : Fadhilla Ika Herliana

NPM : 2008260003

Judul : Karakterisasi Dampak Variasi Genetik Gen BECLINI Pada Fungsionalitas Protein Autofagi

Telah berhasil dipertahankan dihadapan 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. dr. Humairah Medina Liza Lubis,  
M. Ked (PA), Sp.PA)

Penguji 2

(dr. Andri Yunafri, M. Ked, (Sp.An-TI, FCC))

Mengetahui,



(dr. Siti Mashiana Siregar, Sp.THT-KL(K)

NIDN: 0106098201

Ketua Program Studi  
Pendidikan Dokter FK UMSU

(dr. Desi Isnayanti, M.Pd.Ked)

NIDN: 0112098605

Ditetapkan di : Medan

Tanggal : 22 Januari 2024

## HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

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

Nama : Fadhilla Ika Herliana

NPM : 2008260003

Judul Skripsi : KARAKTERISASI DAMPAK VARIASI GENETIK  
GEN BECLIN1 PADA FUNGSIONALITAS  
PROTEIN AUTOFAGI

Demikianlah pernyataan ini saya perbuat, untuk dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

Medan, 05 Februari 2024



Fadhilla Ika Herliana

## KATA PENGANTAR

Puji syukur saya ucapkan kepada Allah *Subhanahu Wa taala* karena berkat rahmat-Nya, saya dapat menyelesaikan skripsi ini dengan judul **“Karakterisasi Dampak Variasi Genetik Gen BECLIN1 Pada Fungsionalitas Protein Autofagi”** dalam rangka memenuhi salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran pada Fakultas kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara. Saya menyadari bahwa, tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak, sangatlah sulit bagi saya untuk menyelesaikan skripsi ini. Oleh karena itu, saya mengucapkan terima kasih kepada:

- 1) Ibu dr. Siti Masliana Siregar., Sp.THT-KL(K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran .
- 2) Ibu dr. Desi Isnayanti, M.PD.Ked selaku Ketua Program Studi Pendidikan Dokter.
- 3) Bapak dr. Tegar Adriansyah Putra Siregar, M. Biomed, Ph.D selaku dosen pembimbing yang telah menyediakan waktu, tenaga, dan pikiran untuk mengarahkan saya dalam penyusunan skripsi ini sehingga skripsi ini dapat diselesaikan dengan baik.
- 4) Ibu Dr. dr. Humairah Medina Liza Lubis, M.Ked (PA), Sp.PA selaku penguji 1 yang telah memberikan petunjuk-petunjuk serta nasihat dalam penyempurnaan skripsi ini.
- 5) Bapak dr. Andri Yunafri, M.Ked, Sp.An-TI, FCC selaku penguji 2 yang telah memberikan petunjuk-petunjuk serta nasihat dalam penyempurnaan skripsi ini.
- 6) Bapak dr. Hasanul Arifin, M.Ked (Neu), Sp.N selaku dosen pembimbing akademik yang telah memberikan dukungan dalam menyelesaikan skripsi ini.
- 7) Terutama dan teristimewa penulis ucapkan banyak terima kasih kepada kedua orang tua saya, surga saya, Bapak Herlambang dan Ibu Lely yang telah membesarkan, mendidik, membimbing dengan penuh kasih sayang dan cinta serta tak henti-hentinya mendo'akan penulis sehingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan lancar dan tepat waktu.

- 8) Saudara saudari saya Jesika Herlambang, Muhammad Hafazh Herlambang, dan Muhammad Hafizh Herlambang yang selalu memberikan doa, kasih sayang juga dukungan untuk saya dalam menyelesaikan skripsi ini.
- 9) Sahabat saya Sevani Ayu Harahap, Vanisa Pricilia, dan Aisyah Salsabila serta teman-teman kos *Le Raseuki Residence* yang telah mendukung dan membantu saya dalam menyelesaikan skripsi ini.
- 10) Teman –teman bimbingan skripsi saya Vanisa Pricilia dan Erlan Pradan yang telah membantu saya dalam menyelesaikan skripsi ini.
- 11) Sahabat SMA saya Vanisa, Chaterine, Dina, Umi, Tia, Malika, dan Nida yang telah banyak memberikan dukungan dan semangat dalam menyelesaikan skripsi ini.
- 12) Kakak-kakak saya Nur Fatimah dan Almar Atus Sholikhah yang telah banyak memberikan waktu untuk diskusi dan dukungan dalam menyelesaikan skripsi ini.
- 13) Seluruh teman sejawat 2020 yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu.

Medan, 05 Februari 2024

Penulis,



Fadhillia Ika Herliana

**PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI SKRIPSI UNTUK  
KEPENTINGAN AKADEMIS**

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

Nama : FADHILLA IKA HERLIANA  
NPM : 2008260003  
Fakultas : Kedokteran

demikian pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara Hak Bebas Royalti Non eksklusif atas skripsi saya yang berjudul: **“KARAKTERISASI DAMPAK VARIASI GENETIK GEN BECLIN1 PADA FUNGSIONALITAS PROTEIN AUTOFAGI”** dalam upaya untuk mengembangkan ilmu pengetahuan. Dengan Hak Bebas Royalti Non eksklusif ini Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara berhak menyimpan, mengalihmedia, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat dan mempublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis atau pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Medan

Pada tanggal : 05 Februari 2024

Yang menyatakan



Fadhillia Ika Herliana

## ABSTRAK

**Pendahuluan:** Autofagi (dari kata Yunani auto, artinya sendiri, dan fagi, artinya makan) adalah jalur penting yang mengatur homeostasis organisme, ketika keseimbangan ini terganggu, kondisi patologis dapat berkembang. Autofagi terbagi menjadi tiga jenis, (1) makroautofagi, (2) mikroautofagi, dan (3) *Chaperone-mediated autophagy* (CMA). Modulator tahap autofagi, (1) inisiasi, saat terjadi starvasi mTORC1 dihambat dan fosforilasi oleh AMPK, yang menghasilkan aktivasi ULK1. Dalam kondisi normal, sel menggunakan autofagi untuk mendaur ulang metabolit dan nutrisi dari organel yang rusak dan protein yang salah pelipatan. Penemuan BECLIN1 disebabkan oleh protein anti-apoptosis Bcl-2. Variasi genetik adalah perbedaan urutan DNA antara individu dalam suatu populasi. Autofagi bekerja dengan menghilangkan protein dan organel yang rusak selama stres dan penuaan, memainkan peran penting dalam mengatur perkembangan organisme, bekerja sama dengan sistem kekebalan adaptif, mempertahankan homeostasis energi, dan menjaga kontrol kualitas protein dan organel. **Tujuan:** Mengetahui dampak variasi genetik gen BECLIN1 terhadap proses autofagi. **Metodologi:** Dengan pendekatan analisis bioinformatika menggunakan piranti lunak SIFT dan PolyPhen-2. **Hasil:** Hasil prediksi gen BECLIN1 menggunakan piranti lunak SIFT pada mutasi *Missense* didapatkan 31% sampel mengalami *Deleterious* dan 69% sampel mengalami *Tolerated*. Mutasi *Frameshift* didapatkan 42,85% sampel mengalami *Deleterious* dan 57,14% sampel mengalami *Tolerated*. Sedangkan piranti lunak PolyPhen-2 pada mutasi *Missense* didapatkan hasil 45% untuk *Benign*, 14% untuk *Possibly Damaging*, dan 45% untuk *Probably Damaging*. Mutasi *Frameshift* didapatkan hasil 28,57% untuk *Benign*, 19,04% untuk *Possibly Damaging*, dan 52,38% untuk *Probably Damaging*. **Kesimpulan:** Setelah dilakukan penelitian dapat disimpulkan bahwa mutasi *Missense* dan *Frameshift* pada gen BECLIN1 dapat mempengaruhi fungsionalitas protein BECLIN1.

**Kata Kunci:** BECLIN1, Autofagi, *Missense*, *Frameshift*, SIFT, PolyPhen-2

## ABSTRACT

**Introduction:** Autophagy (from the Greek words *auto*, meaning alone, and *phagi*, meaning to eat) is an important pathway that regulates the homeostasis of an organism, when this balance is disturbed, pathological conditions can develop. Autophagy is divided into three types, (1) macroautophagy, (2) microautophagy, and (3) Chaperone-mediated autophagy (CMA). Modulator of the autophagy stage, (1) initiation, when starvation occurs, mTORC1 is inhibited and phosphorylated by AMPK, which results in activation of ULK1. Under normal conditions, cells use autophagy to recycle metabolites and nutrients from damaged organelles and misfolded proteins. The discovery of BECLIN1 was caused by the anti-apoptotic protein Bcl-2. Genetic variation is the difference in DNA sequence between individuals in a population. Autophagy works by removing damaged proteins and organelles during stress and aging, playing an important role in regulating organism development, collaborating with the adaptive immune system, maintaining energy homeostasis, and maintaining protein and organelle quality control. **Objective:** To determine the impact of genetic variations in the BECLIN1 gene on the autophagy process. **Methodology:** With a bioinformatics analysis approach using SIFT and PolyPhen-2 software. **Results:** The results of BECLIN1 gene prediction using SIFT software for Missense mutations showed that 31% of samples were Deleterious and 69% of samples were Tolerated. Frameshift mutations found that 42.85% of samples experienced Deleterious and 57.14% of samples experienced Tolerated. Meanwhile, the PolyPhen-2 software on Missense mutations obtained results of 45% for Benign, 14% for Possibly Damaging, and 45% for Probably Damaging. Frameshift mutations obtained results of 28.57% for Benign, 19.04% for Possibly Damaging, and 52.38% for Probably Damaging. **Conclusion:** After conducting research, it can be concluded that Missense and Frameshift mutations in the BECLIN1 gene can affect the functionality of the BECLIN1 protein.

**Keywords:** BECLIN 1, Autophagy, Missense, Frameshift, SIFT, PolyPhen-2



## DAFTAR ISI

<b>HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS .....</b>	<b>ii</b>
<b>LEMBAR PERSETUJUAN PEMBIMBING .....</b>	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<b>KATA PENGANTAR.....</b>	<b>iv</b>
<b>PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI SKRIPSI UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS .....</b>	<b>vi</b>
<b>ABSTRAK.....</b>	<b>vii</b>
<b>DAFTAR ISI.....</b>	<b>ix</b>
<b>DAFTAR GAMBAR.....</b>	<b>xi</b>
<b>DAFTAR TABEL .....</b>	<b>xii</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN .....</b>	<b>xiii</b>
<b>BAB 1 PENDAHULUAN.....</b>	<b>1</b>
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.3.1 Tujuan Umum .....	3
1.3.2 Tujuan Khusus.....	3
1.4 Manfaat Penelitian.....	3
<b>BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA .....</b>	<b>4</b>
2.1 Definisi dan fungsi autofagi .....	4
2.2 Jenis autofagi dan protein-protein autofagi.....	4
2.3 Jalur-jalur aktivasi autofagi.....	6
2.3.1 Induksi Autofagi.....	6
2.3.2 Perakitan dan pembentukan autofagosom .....	7
2.3.3 Fusi autofagosom dengan membran lisosom .....	7
2.3.4 Degradasi dan resirkulasi isi autofagosom .....	8
2.4 Autofagi dan apoptosis .....	9
2.5 Gen BECLIN1 .....	10
2.6 Variasi genetik pada DNA .....	10
2.7 Variasi genetik pada gen BECLIN1 .....	13
2.8 Kerangka teori .....	14

2.9 Kerangka konsep .....	15
<b>BAB 3 METODE PENELITIAN .....</b>	<b>16</b>
3.1 Definisi Operasional .....	16
3.2 Jenis Penelitian .....	17
3.3 Waktu dan Tempat Penelitian .....	17
3.4 Populasi dan Sampel.....	18
3.4.1 Populasi.....	18
3.4.2 Sampel .....	18
3.4.3 Cara pengambilan sampel .....	19
3.4.4 Teknik pengambilan sampel .....	21
3.4.5 Besar sampel .....	23
3.5 Teknik pengumpulan data .....	23
3.6 Pengolahan dan analisis data.....	24
3.6.1 Pengolahan data.....	24
3.6.2 Analisis data.....	24
3.7 Alur penelitian .....	25
<b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....</b>	<b>26</b>
4.1 Hasil Penelitian.....	26
4.1.1 Sekuens gen atau protein BECLIN1 .....	26
4.1.2 Data populasi gen BECLIN1 di <i>database</i> NCBI berdasarkan variasi genetik .....	27
4.1.3 Analisis prediksi variasi genetik gen BECLIN1 .....	28
4.1.4 Analisis prediksi variasi genetik <i>Missense</i> dan <i>Frameshift</i> gen BECLIN1 yang tergolong fatal berdasarkan piranti lunak SIFT dan PolyPhen-2.....	32
4.2 Pembahasan.....	33
<b>BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN.....</b>	<b>38</b>
5.1 Kesimpulan .....	38
5.2 Saran .....	38
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>39</b>
<b>LAMPIRAN .....</b>	<b>41</b>

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Jenis autofagi berdasarkan tahapannya dibagi menjadi tiga, yaitu; mikroautofagi, makroautodagi, dan CMA.....	5
Gambar 2.2	Protein-protein yang berperan dalam proses autofagi ada lima kompleks sesuai gambar diatas .....	6
Gambar 2.3	Skema tahapan autofagi, yang terdiri dari tahap inisiasi, nukleasi, dan elongasi .....	8
Gambar 2.4	Faktor modulator terhadap induksi autofagi .....	9
Gambar 2.5	<i>Normal Sequence</i> .....	11
Gambar 2.6	<i>Silent mutation</i> .....	11
Gambar 2.7	<i>Missense mutation</i> .....	12
Gambar 2.8	<i>Non-sense mutation</i> .....	12
Gambar 2.9	<i>Frameshift mutation</i> .....	13
Gambar 2.10	Kerangka Teori.....	14
Gambar 2.11	Kerangka Konsep .....	15
Gambar 3.1	Alur Penelitian .....	25
Gambar 4.1	Sekuens protein BECLIN1 .....	26
Gambar 4.2	Distribusi dari variasi genetik gen BECLIN1 di <i>database</i> NCBI....	27
Gambar 4.3	Distribusi dari sub-kategori variasi genetik gen BECLIN1 di <i>database</i> NCBI.....	28
Gambar 4.4	Persentase analisis variasi <i>Missense</i> dengan piranti lunak SIFT .....	29
Gambar 4.5	Persentase analisis variasi <i>Frameshift</i> dengan piranti lunak SIFT...	30
Gambar 4.6	Persentase analisis variasi <i>Missense</i> dengan piranti lunak PolyPhen-2.....	31
Gambar 4.7	Persentase analisis variasi <i>Frameshift</i> dengan piranti lunak PolyPhen-2.....	32
Gambar 4.8	Hasil analisis sampel <i>Missense</i> dan <i>Frameshift</i> gen BECLIN1 yang tergolong fatal berdasarkan persilangan piranti lunak SIFT dan PolyPhen-2 .....	32

## DAFTAR TABEL

Tabel 3.1 Definisi Operasional.....	16
Tabel 3.2 Tabel pelaksanaan penelitian .....	17
Tabel 4.1 Hasil analisis prediksi variasi <i>Missense</i> dengan piranti lunak SIFT .....	29
Tabel 4.2 Hasil analisis prediksi variasi <i>Frameshift</i> dengan piranti lunak SIFT ..	29
Tabel 4.3 Hasil analisis prediksi variasi <i>Missense</i> dengan piranti lunak PolyPhen-2 .....	30
Tabel 4.4 Hasil analisis prediksi variasi <i>Frameshift</i> dengan piranti lunak PolyPhen-2 .....	31

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Sequence gen BECLIN1 .....	41
Lampiran 2. Data Prediksi Variasi Genetik Gen BECLIN1 .....	44
Lampiran 3. Data <i>cross</i> sampel variasi genetik dari kedua piranti lunak .....	47
Lampiran 4. <i>Ethical Clearance</i> .....	49
Lampiran 5. Lembar Persetujuan Pembimbing Seminar Proposal .....	50
Lampiran 6. Halaman Pengesahan .....	51
Lampiran 7. Lembar Persetujuan Pembimbing Seminar Hasil .....	52

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Autofagi (dari kata Yunani auto, artinya sendiri, dan fagi, artinya makan) adalah jalur penting yang mengatur homeostasis organisme, ketika keseimbangan ini terganggu, kondisi patologis dapat berkembang.<sup>1</sup> Proses ini memungkinkan daur ulang organel yang rusak dan makromolekul yang teragregasi.<sup>1</sup> Autofagi adalah mekanisme bertahan hidup yang membantu mempertahankan homeostasis sel karena berperan dalam menghilangkan protein yang salah lipatan atau agregat, membersihkan organel yang rusak, seperti mitokondria, retikulum endoplasma, dan peroksisom.<sup>1,2</sup> Autofagi membantu mempertahankan homeostasis seluler dalam kondisi yang berbeda; misalnya, selama stres gizi, memungkinkan pembentukan energi atau mikromolekul; dalam diferensiasi sel, ia menyediakan metabolit prekursor untuk morfogenesis, dan ketika sebuah organel tidak lagi diperlukan atau tidak menjalankan fungsinya dengan benar akan didegradasi untuk digantikan dengan sintesis yang baru.<sup>1,3</sup>

Autofagi terbagi menjadi tiga jenis, (1) makroautofagi, (2) mikroautofagi, dan (3) *Chaperone-mediated autophagy* (CMA).<sup>1,3</sup> Protein yang terlibat dalam proses autofagi yaitu; (1) kompleks inti ULK kinase, (2) kompleks I PI3K kelas III, (3) sistem *trafficking* ATG9A/ATG2-WIPI1/2, (4) sistem konjugasi ATG12, (5) sistem konjugasi LC3.<sup>1,4</sup>

Modulator tahap autofagi, (1) inisiasi, saat terjadi starvasi mTORC1 dihambat dan fosforilasi oleh AMPK, yang menghasilkan aktivasi ULK1.<sup>2,4</sup> Selanjutnya, kompleks ULK1 memfosforilasi protein Ambra1, yang memungkinkan menarik kompleks BECLIN-1-VPS34 (BECLIN1-VPS34-VPS15-ATG14L).<sup>2,4</sup> VPS34 menghasilkan *phosphatidylinositol-3-phosphate* (PIP3) dan melibatkan DFCP1 untuk mempromosikan nukleasi.<sup>2,4</sup> Melalui endositosis yang dimediasi oleh *clathrin* menghasilkan fagofor,<sup>2</sup> (2) elongasi, pro-LC3 dibelah oleh ATG4B dan menghasilkan LC3-I.<sup>2,4</sup> Kemudian ATG7 dan ATG3 memproses LC3-I untuk dikonjugasikan ke *phosphatidylethanolamine*

(PE) dan sistem ATG12-ATG5-ATG16L untuk menghasilkan LC3-II.<sup>2</sup> Pembentukan kompleks ini diperlukan untuk pemanjangan fagofor,<sup>2,4</sup> (3) degradasi dan daur ulang autofagosom: autofagosom dewasa menyatu dengan lisosom untuk membentuk autolisosom.<sup>2,4</sup> Pada lisosom, degradasi terjadi dengan enzim *hidrolitic* yang aktif pada pH asam.<sup>2</sup> Vacuolar ATPase (vATPase) mengatur pH ini.<sup>2</sup> Akhirnya, produk terdegradasi dilepaskan ke dalam sitosol untuk di daur ulang.<sup>2,4</sup>

Dalam kondisi normal, sel menggunakan autofagi untuk mendaur ulang metabolit dan nutrisi dari organel yang rusak dan protein yang salah pelipatan.<sup>5,6</sup> Mekanisme daur ulang ini dapat dianggap sebagai ‘kematian sel terkait autofagi’ atau ‘autofagi adaptif’, dan proses yang terkontrol.<sup>5,6</sup> Selama skenario terkontrol kematian sel autofagi ini, protein anti-apoptosis Bcl-2 (pengatur utama apoptosis) terikat dengan domain BH3 dari BECLIN1.<sup>5,6</sup>

Penemuan BECLIN1 disebabkan oleh protein anti-apoptosis Bcl-2.<sup>7,8</sup> Gen Bcl-2 (sel B limfoma-2) pertama kali ditemukan pada *breakpoint* translokasi kromosom (14 dan 18) dari limfoma folikel sel B, dan aktivitas transkripsinya sangat ditingkatkan oleh promotor gen rantai berat imunoglobulin yang terlokalisasi pada kromosom 14.<sup>7</sup> Gen BECLIN1 terletak pada kromosom manusia 17q21 dan sangat homolog dengan gen ragi autofagi Atg6, yang memainkan peran sentral dalam autofagi melalui kompleks PI3KC3 atau Bcl-2.<sup>9</sup> BECLIN1 adalah ortolog atau homolog dari Atg6 sel ragi. Analisis genetik mengungkapkan BECLIN1 menjadi kandidat penekan tumor, dihapus secara monoalel pada 40-75% kanker payudara dan ovarium sporadis.<sup>10,11</sup>

Variasi genetik adalah perbedaan urutan DNA antara individu dalam suatu populasi.<sup>12</sup> Variasi terjadi pada sel germinal yaitu sperma dan ovum, dan juga pada sel somatik.<sup>12</sup> Hanya variasi yang muncul dalam sel germinal yang dapat diwariskan dari satu individu ke individu lain sehingga mempengaruhi dinamika populasi, dan akhirnya evolusi.<sup>12</sup> Mutasi dan rekombinasi adalah sumber utama terjadinya variasi.<sup>12</sup>

Autofagi bekerja dengan menghilangkan protein dan organel yang rusak selama stres dan penuaan, memainkan peran penting dalam mengatur perkembangan organisme, bekerja sama dengan sistem kekebalan adaptif, mempertahankan homeostasis energi, dan menjaga kontrol kualitas protein dan organel.<sup>4</sup> Pada penyakit seperti penyakit neurodegeneratif, penyakit menular, dan penyakit metabolik, disfungsi autofagi menyebabkan akumulasi protein, organel yang abnormal atau rusak, dan pembentukan agregat intraseluler, yang kemudian menghambat kemampuan autofagi untuk memerangi dan menghilangkan patogen menular.<sup>4,11</sup>

## **1.2 Rumusan Masalah**

1. Apa saja variasi genetik yang telah diidentifikasi dalam gen BECLIN1?
2. Apakah dampak dari variasi genetik gen BECLIN1 terhadap fungsionalitas autofagi?
3. Bagaimana persentase dampak kefatalan dari kedua piranti lunak SIFT dan PolyPhen-2?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Untuk mengetahui dampak variasi genetik gen BECLIN1 terhadap proses autofagi.

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Mendapatkan sekuens gen atau protein BECLIN1
2. Untuk mengetahui identifikasi variasi genetik dari gen BECLIN1
3. Untuk mengetahui prediksi kefatalan variasi genetik pada gen BECLIN1

## **1.4 Manfaat Penelitian**

Memberikan informasi kepada peneliti dan pembaca mengenai dampak variasi genetik gen BECLIN1 terhadap fungsionalitas autofagi.



## **BAB 2**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Definisi dan fungsi autofagi**

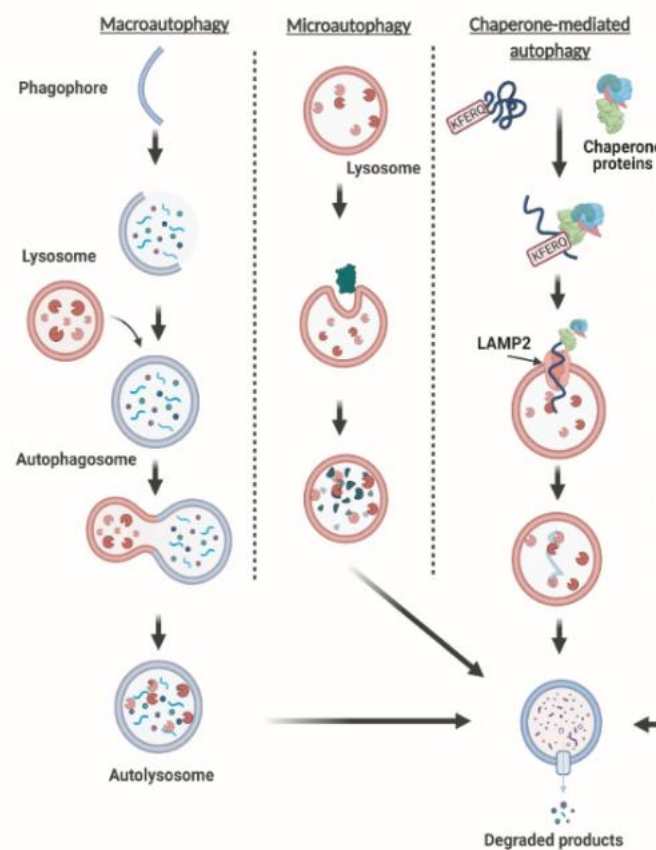
Autofagi, sejenis proses degradasi intraseluler, digunakan untuk menghilangkan protein atau penuaan, organel yang rusak karena kesalahan pelipatan.<sup>2,13</sup> Autofagi biasanya merupakan respons tubuh yang tidak selektif terhadap starvasi.<sup>2,13</sup> Autofagi memiliki proses dan mekanisme pengaturan yang kompleks, yang sangat penting dalam kondisi fisiologis dan patologis.<sup>2</sup>

#### **2.2 Jenis autofagi dan protein-protein autofagi**

Beberapa jenis autofagi dijelaskan sebagai berikut:

1. Makroautofagi adalah proses yang mengarah pada degradasi massal konstituen subselular dengan menghasilkan autofagosom dan autolisosom.<sup>1,2</sup> Mekanisme ini mengisyaratkan bahwa isolasi membran (fagofor) menyita sebagian substrat sitoplasma yang terdegradasi.<sup>1,2</sup> Struktur yang dihasilkan disebut autofagosom.<sup>1,2</sup> Kemudian, membran luar menyatu dengan membran lisosom, memungkinkan kombinasi isinya ke dalam lumen lisosomal dan terbentuk autolisosom.<sup>1,2</sup> Pada autolisosom, degradasi terjadi oleh aksi enzimatik pada pH asam.<sup>1</sup>
2. Mikroautofagi adalah suatu proses dimana komponen sitoplasma masuk ke dalam lisosom melalui invaginasi atau deformasi pada membran lisosomal.<sup>1,2</sup> Mikroautofagi menilai komponen seluler, termasuk peroksisom, mitokondria, lipid, dan nukleus, melalui mekanisme selektif dan non-selektif.<sup>1,2</sup> Ada empat tahap mikroautofagi; (1) invaginasi mikroautofagi dan tabung autofagi, (2) pembentukan dan ekspansi vesikel, (3) pemotongan vesikel, (4) degradasi dan daur ulang vesikel.<sup>1</sup>
3. *Chaperone-Mediated Autophagy* (CMA) adalah jenis autofagi yang tidak melibatkan reorganisasi membran dan sangat spesifik.<sup>1,2</sup> Ini karena protein substrat mengandung pentapeptida yang secara biokimia mirip dengan urutan KFERQ.<sup>1,2</sup> KFERQ berfungsi sebagai label yang dikenali

oleh Hsc70 (*Heat shock protein 70 kDa*) dan protein pendamping sitosolik lainnya.<sup>1,2</sup>



Gambar 2.1 Jenis autofagi berdasarkan tahapannya dibagi menjadi tiga, yaitu; mikroautofagi, makroautodagi, dan CMA<sup>1</sup>

Pada sel mamalia, autofagi yang diinduksi starvasi diatur oleh 20 protein ATG inti, yang dapat diklasifikasikan menjadi beberapa unit fungsional;<sup>3</sup> (1) kompleks inti ULK kinase termasuk ULK1/2, ATG13, RB1CC1/FIP200, dan ATG101, (2) kompleks kelas III *phosphatidylinositol 3-kinase* (PI3K) khusus autofagi termasuk VPS34, VPS15, Beclin1, dan ATG14L, (3) ATG9A *trafficking system* termasuk ATG9A, WIPI1/2, dan ATG2A, (4) sistem konjugasi ATG12 termasuk ATG12, ATG7, ATG10, ATG5, dan ATG16L, dan (5) sistem konjugasi seperti LC3 ubiquitin termasuk LC3A/B/C, ATG7, ATG3, dan ATG4A/B/C/D.<sup>4</sup> Protein ATG ini direkrut secara hierarki proksimal ke vakuola dan mengatur

struktur pre-autofagosomal (PAS) yang penting untuk pembentukan autofagosom.<sup>4,14</sup>

**Table 2** ATG proteins of mammals in the core machinery of autophagosome formation

Complex	Components	Roles of the proteins in the core machinery
The ULK kinase core complex	ULK1/2	Protein kinase and recruitment of ATG proteins to the PAS
	ATG13	ULK-binding protein and linker between ULK1/2 and FIP200
	RB1CC1/FIP200	Scaffold protein for ULK1/2 and ATG13
	ATG101	ATG13-binding protein
The class III PI3K complex I	VPS34	PtdIns 3-kinase catalytic subunit
	VPS15	Serine/Threonine protein kinase
	Beclin1	Component of PtdIns3K complex I and II
	ATG14L	Component of PtdIns3K complex I
The ATG9A/ATG2-WIP1/2 trafficking system	ATG9A	Transmembrane protein required for autophagosome formation
	WIP1/2	PtdIns3P-binding protein
	ATG2A	Interacts with WIP1/2
The ATG12-conjugation system	ATG12	Ubiquitin-like protein conjugated to ATG5
	ATG7	E1-like enzyme
	ATG10	E2-like enzyme
	ATG5	Conjugated by ATG12
	ATG16L1	Interacts with ATG12 and ATG5
The LC3-conjugation system	LC3A-C, GABARAPs, GATE-16	Ubiquitin-like protein conjugated to PE
	ATG7	E1-like enzyme
	ATG3	E2-like enzyme
	ATG4A-D	LC3 carboxy-terminal protease, and deconjugating

Gambar 2.2 Protein-protein yang berperan dalam proses autofagi ada lima kompleks sesuai gambar diatas<sup>4</sup>

### 2.3 Jalur-jalur aktivasi autofagi

Secara fisiologis, autofagi adalah evolusi yang dilestarikan, *self-degradative*, normal dalam sel yang terdiri dari beberapa langkah yang terkait erat termasuk induksi autofagi, perakitan dan pembentukan autofagosom, *docking autophagosome*, dan degradasi dan resirkulasi isi intra-autofagosomal dalam autofagolisosom.<sup>4</sup> Diatur oleh protein yang termasuk dalam keluarga ATG (*Autophagy related genes*).<sup>1</sup>

#### 2.3.1 Induksi Autofagi

Induksi autofagi dapat dipicu oleh beberapa stimulus intraseluler dan ekstraseluler, seperti kekurangan nutrisi termasuk kekurangan asam amino yang sangat menginduksi autofagi tingkat tinggi, stres oksidatif yang menginduksi autofagi untuk mendaur ulang organel yang rusak.<sup>4,14</sup> Ketika sel-sel diinduksi oleh

faktor-faktor stimulasi intraseluler dan ekstraseluler tersebut, ATG13 merekrut ULK1 ke struktur *pra-autophagosomal* (PAS), dan kemudian hampir semua protein terkait autofagi berkumpul secara hierarki ke PAS, yang dilaporkan menjadi situs penting sitoplasma untuk penargetan vakuola (Cvt) dan pembentukan autofagosom.<sup>4,2</sup> Sebagai struktur *dock* untuk perekrutan protein ATG, PAS memainkan peran penting selama induksi autofagi.<sup>4,2</sup> Selanjutnya unit fungsional lainnya, termasuk kompleks ULK1, kompleks PI3K, sistem ATG9A, sistem konjugasi LC3, ditargetkan ke PAS secara hierarki dan terlibat dalam perakitan dan pembentukan autofagosom.<sup>4,14</sup>

### **2.3.2 Perakitan dan pembentukan autofagosom**

Pembentukan akhir autofagosom dewasa meliputi nukleasi beberapa protein ATG di PAS, pemanjangan membran isolasi, dan pematangan autofagosom, dan empat unit fungsional terlibat dalam proses ini.<sup>4,3</sup> Beberapa protein ATG berkumpul ke PAS mengarah pada pembentukan fagofor (atau membran isolasi).<sup>4</sup> PAS adalah situs nukleasi potensial untuk membentuk membran isolasi dan merekrut banyak protein ATG.<sup>4,3</sup> Proses nukleasi ini dicetuskan oleh kompleks ULK1/ATG1.<sup>4,14</sup> Merespons kekurangan nutrisi, protein ULK1/ATG1 membentuk kompleks dengan ATG13, FIP200/ATG17, ATG29, dan ATG31, kemudian kompleks PI3K berkumpul ke PAS dan terlibat dalam pembentukan fagofor melalui ATG14L berinteraksi dan mengikat ATG13 di PAS, dan vesikel membran positif ATG9A yang berasosiasi dengan kompleks ATG2-WIPI (kompleks Atg2-Atg18 dalam ragi) ditambatkan ke PAS melalui interaksi dengan FIP200 (Atg17 dan Atg11 dalam ragi).<sup>4</sup> Setelah vesikel positif ATG9A kecil pertama menyatu di PAS untuk membentuk fagofor, membran berbentuk mangkuk memanjang terus menerus, dan membungkus serta menelan bagian sitoplasma dan organel.<sup>4,14</sup> Akhirnya membran isolasi, dimediasi oleh dua jalur konjugasi ATG12-ATG5 dan ATG8/LC3, membentuk struktur membran bilayer tertutup, autofagosom dewasa dengan membran dalam dan luar.<sup>4,14</sup>

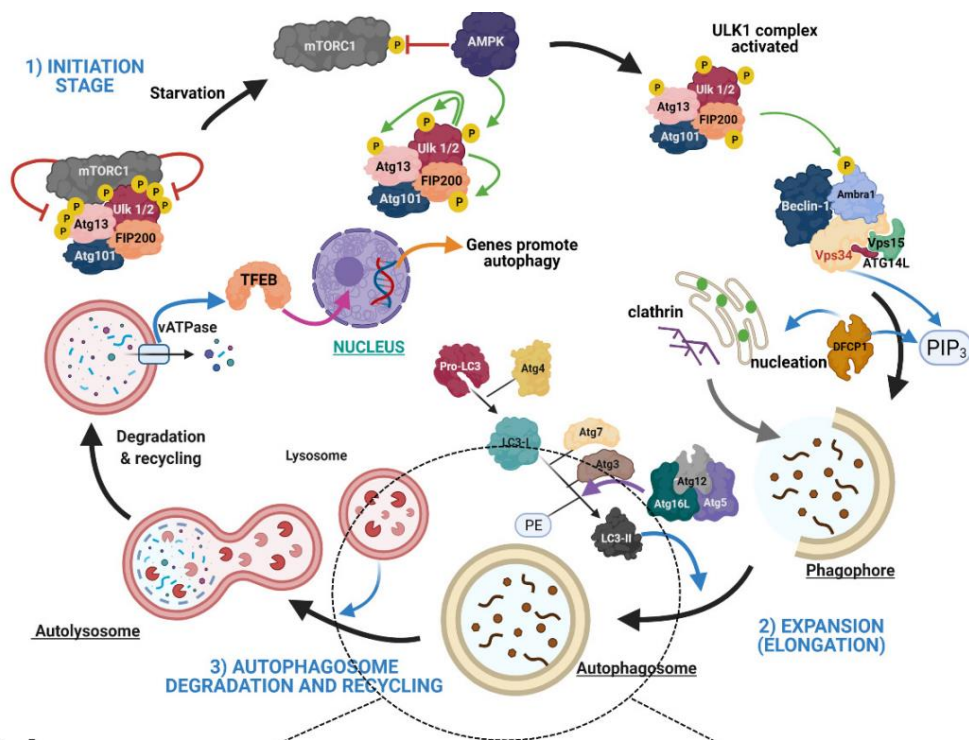
### **2.3.3 Fusi autofagosom dengan membran lisosom**

*Docking* dan fusi autofagosom dengan lisosom membran membutuhkan autofagosom dewasa yang akan diangkut ke daerah perinuklear untuk fusi

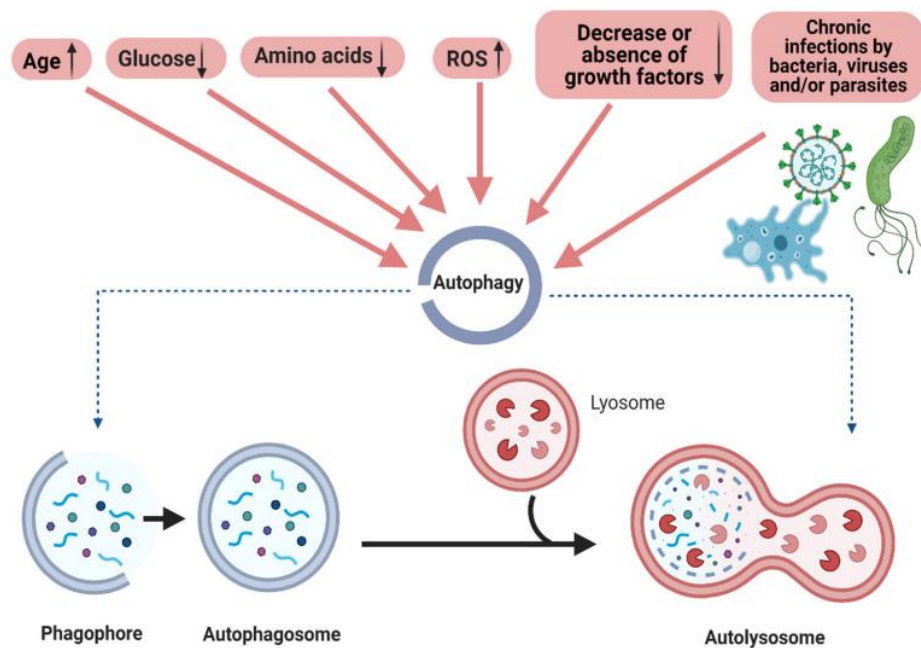
autofagosom-lisosom.<sup>3</sup> Autofagosom dapat terbentuk secara acak di seluruh sitoplasma, sedangkan lisosom sebagian besar ditemukan di daerah perinuklear.<sup>4</sup> Oleh karena itu, setelah autofagosom matur dihasilkan, mereka perlu dikirim ke daerah perinuklear.<sup>4</sup> Selama autofagosom tiba di daerah perinuklear, mereka menempel dan segera bergabung dengan lisosom, dan kemudian membentuk autofagolisosom.<sup>4</sup>

### 2.3.4 Degradasi dan resirkulasi isi autofagosom

Ketika autofagosom menyatu dengan lisosom untuk membentuk autofagolisosom, banyak enzim dalam lisosom untuk mendegradasi, seperti *hidrolase lisosom* yang aktif pada pH asam.<sup>4</sup> Akhirnya, produk terdegradasi seperti protein, asam amino atau peptida dilepaskan ke dalam sitosol untuk didaur ulang dan dipakai kembali oleh sel.<sup>4</sup>



Gambar 2.3 Skema tahapan autofagi, yang terdiri dari tahap inisiasi, nukleasi, dan elongasi<sup>1</sup>



Gambar 2.4 Faktor modulator terhadap induksi autofagi<sup>1</sup>

## 2.4 Autofagi dan apoptosis

BECLIN1 bertindak sebagai pertemuan penting autofagi dan apoptosis melalui interaksinya dengan keluarga protein apoptosis Bcl-2.<sup>15</sup> Domain BH3 dari BECLIN1 telah ditemukan berinteraksi dengan Bcl-2, dan interaksi yang terputus dari kedua molekul ini dapat menyebabkan autofagi dan apoptosis yang tidak teratur.<sup>5,16</sup> BECLIN1 bertindak sebagai platform atau perancah untuk pembentukan kompleks selama autofagi, dan juga merupakan jembatan interaksi antara autofagi dan apoptosis.<sup>15</sup> Studi sebelumnya telah menunjukkan bahwa peptida sintetik yang mengandung domain BH3 dari BECLIN1 menginduksi apoptosis, fungsi BECLIN1 dapat diatur oleh protein hanya BH3 lainnya, seperti Bad.<sup>15</sup> Selain efek pro-apoptosisnya, Bad menginduksi autofagi dengan secara kompetitif mengganggu interaksi antara BECLIN1 dan Bcl-2/Bcl-x.<sup>15</sup> Interaksi antara Bcl-2 dan BECLIN1 sangat berkurang setelah starvasi, menunjukkan bahwa pemisahan Bcl-2 dan BECLIN1 sangat penting untuk aktivasi autofagi, yang berkontribusi pada perlindungan sel saat starvasi.<sup>15</sup> Karena autofagi dan apoptosis saling berhubungan dan hubungannya dapat bervariasi dalam konteks

tertentu, BECLIN1 dapat memainkan peran pengaturan dalam apoptosis dan peristiwa seluler terkait lainnya.<sup>15</sup> Secara eksperimental, telah ditemukan bahwa dalam kondisi stres, terjadi transisi yang bergantung pada BECLIN1 dari autofagi ke apoptosis.<sup>5,16</sup> Selama peralihan ini, terjadi gangguan kompleks Beclin1-Bcl-2, yang disebabkan oleh jumlah maksimum fosforilasi Bcl-2 yang dimediasi JNK1.<sup>5,16</sup> Fosforilasi Bcl-2 ini menyebabkan disosiasi Bcl-2 dari kompleks BECLIN1-Bcl-2 serta dari kompleks Bcl-2-Bax.<sup>5,16</sup> Deteksi caspase-3 aktif menyertai kejadian ini di dalam sel dan menunjukkan inisiasi apoptosis.<sup>5,16</sup>

## 2.5 Gen BECLIN1

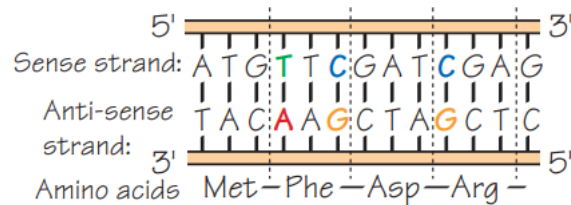
BECLIN1 melakukan kedua fungsi trafficking autofagi, dan membrannya berinteraksi dengan beberapa protein lain, terutama protein terkait VPS15, VPS34, UVRAG, dan ATG14.<sup>8</sup> Bersama-sama berkumpul menjadi dua kompleks PI3K kelas III yang berbeda, kompleks I (CI) dan kompleks II (CII).<sup>8</sup> Di dalam kompleks ini, subunit lipid kinase katalitik, VPS34, bertanggung jawab untuk fosforilasi PtdIns, yang kemudian memediasi fungsi *trafficking* autofagi.<sup>7</sup> BECLIN1 manusia adalah protein 450-asam amino dengan tiga domain fungsional utama: (1) wilayah terminal-N yang diperluas (residu 1-150) yang secara intrinsik tidak teratur dan mengandung beberapa situs fosforilasi, (2) domain koil (CC) (residu 174-266) yang berinteraksi dengan domain CC UVRAG atau ATG14, dan (3) domain  $\beta$ - $\alpha$  *autophagy-specific* (BARA) (residu 266-450) yang terlibat dengan membran.<sup>17</sup> Dalam proses autofagi, BECLIN1 berperan besar dalam mengatur pembentukan membran autofagosom dan proses transportasi material.<sup>2</sup> BECLIN1 terutama terlibat dalam autofagi, apoptosis, inflamasi, dan reaksi tubuh lainnya, dan sekarang diyakini bahwa BECLIN1 adalah molekul koordinasi utama dan pusat penghubung dari jalur ini.<sup>2</sup>

## 2.6 Variasi genetik pada DNA

Variasi genetik terjadi karena adanya mutasi dan rekombinasi.<sup>12</sup> Mutasi adalah perubahan materi genetik yang permanen dan dapat diwariskan, yang dapat mengakibatkan perubahan fungsi protein dan perubahan fenotip.<sup>12</sup> DNA terdiri dari nukleotida yang mengandung fosfat, gula deoksiribosa, dan satu dari empat

basa mengandung nitrogen (adenin [A], guanin [G], sitosin [C], dan timin [T]).<sup>12</sup> Mutagenesis DNA terjadi secara spontan di alam atau sebagai akibat dari mutagen (agen dengan kecenderungan untuk mengubah DNA).<sup>12</sup>

(a) Normal sequence: see Figure 24.1

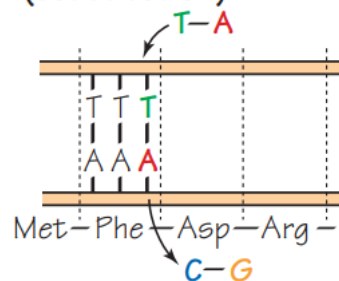


Gambar 2.5 Normal Sequence<sup>12</sup>

Adapun jenis-jenis dari mutasi genetik, yaitu:

- Silent mutation*, adalah substitusi nukleotida yang mengkode asam amino yang sama, oleh karena itu tidak ada perubahan dalam urutan asam amino atau fungsi protein.<sup>12</sup>

(b) Silent mutation (substitution)

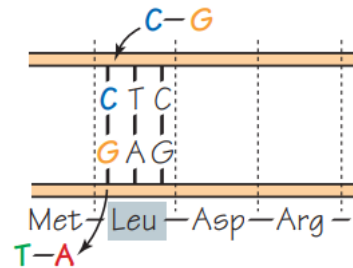


Gambar 2.6 Silent mutation<sup>12</sup>

- Missense mutation*, adalah ketika substitusi nukleotida menghasilkan perubahan asam amino.<sup>12</sup> Mutasi *Missense* memiliki efek yang bervariasi tetapi dapat menyebabkan penurunan atau perubahan fungsi protein.<sup>12</sup>



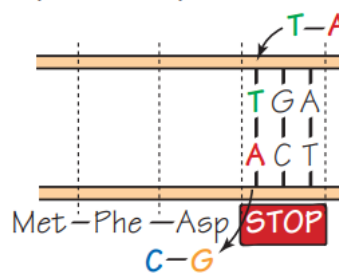
(c) Missense mutation  
(substitution)



Gambar 2.7 Missense mutation<sup>12</sup>

- c. *Non-sense mutation*, adalah ketika substitusi nukleotida menghasilkan kodon stop baru, yang meliputi UGA, UAA, dan UAG.<sup>12</sup> Produk protein ini terpotong dan seringkali tidak berfungsi.<sup>12</sup>

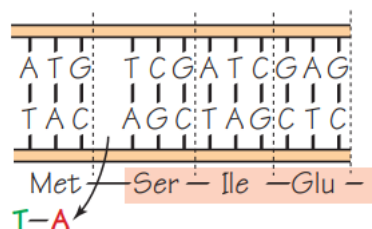
(d) Premature termination  
(nonsense) mutation



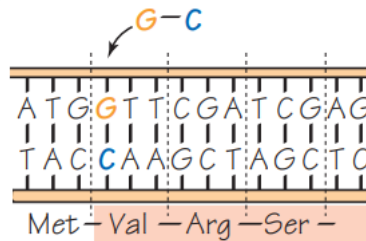
Gambar 2.8 Non-sense mutation<sup>12</sup>

- d. *Frameshift mutation*, adalah mutasi genetik yang disebabkan oleh adanya insersi ataupun delesi dalam urutan DNA yang akan menggeser urutan baca.<sup>12</sup>

(e) Single base pair deletion,  
causing frameshift



## (f) Single base pair insertion, causing frameshift

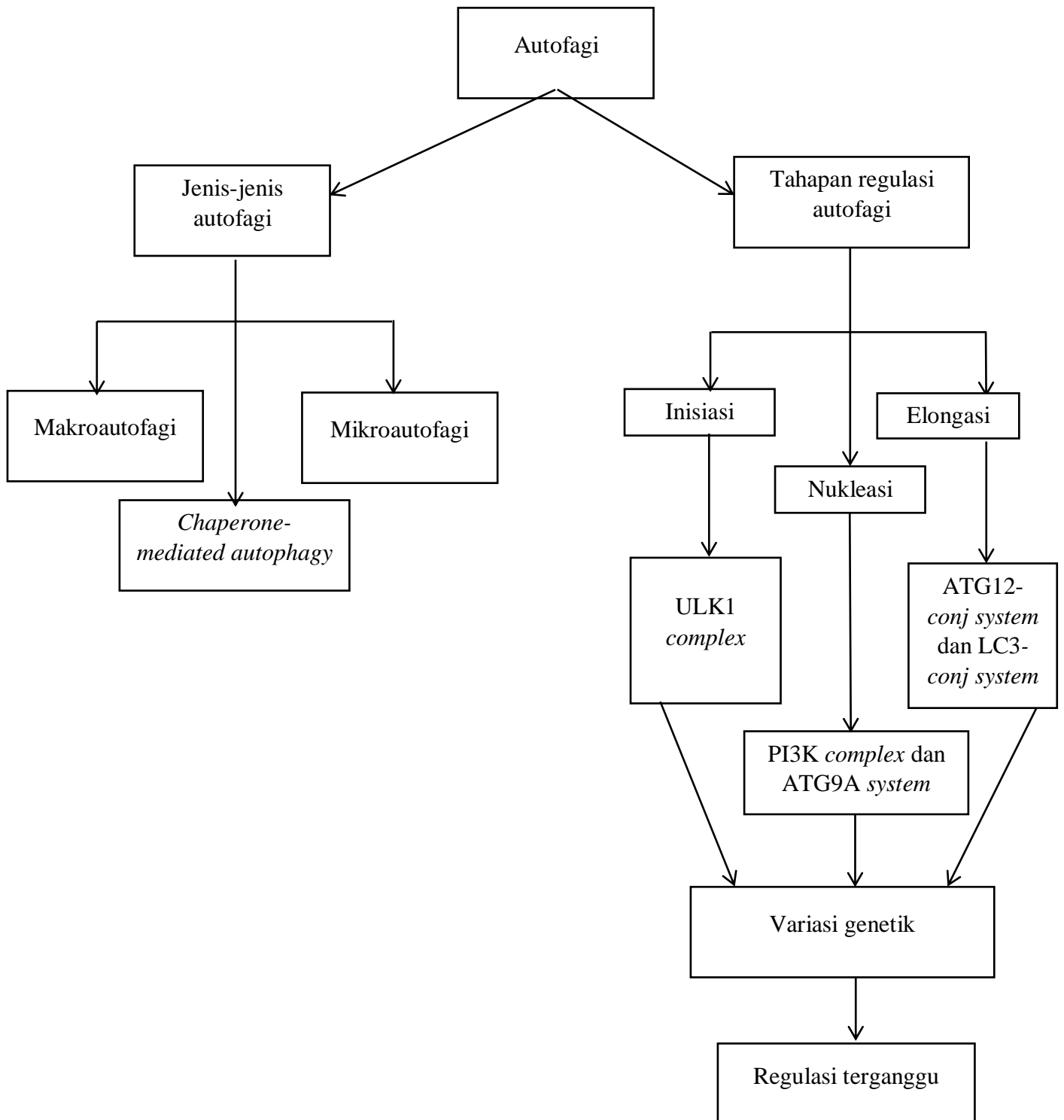
Gambar 2.9 Frameshift mutation<sup>12</sup>

## 2.7 Variasi genetik pada gen BECLIN1

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa gen BECLIN1 bermutasi pada kanker.<sup>18</sup> Mutasi pada kanker gaster dan kolorektal telah dilaporkan, dan sekitar 0,5% pasien ditemukan memiliki mutasi *BECLIN1* pada berbagai jenis kanker.<sup>18,19</sup> Data dari database COSMIC (*Catalog of Somatic Mutations*) mengungkapkan presentase yang sama, dengan kanker duodenum (1,82%), ovarium (1,03%), dan kulit (0,86%) menjadi salah satu entitas tumor yang paling bermutasi tinggi, dan 50% dari mutasi ini adalah *Missense* atau substitusi.<sup>18</sup>

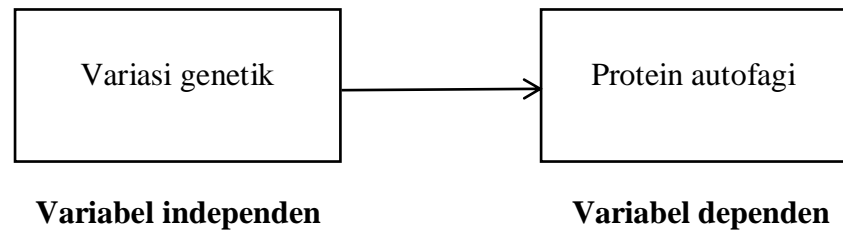
BRCA1 sering bermutasi pada kasus kanker payudara dan ovarium familial, relatif jarang pada kanker sporadis, dan merupakan penekan tumor klasik, karena hanya satu salinan yang cukup untuk mempertahankan fungsinya<sup>20,11</sup>. Sebaliknya, hilangnya hanya satu alel *BECNI* sudah cukup untuk menginduksi tumorigenesis.<sup>18</sup> selain itu, analisis kelangsungan hidup pada dataset METABRIC (*Molecular Taxonomy of Breast Cancer International Consortium*) menunjukkan bahwa kemungkinan kelangsungan hidup yang lebih buruk dikaitkan dengan BECLIN1 yang lebih rendah.<sup>18</sup> prognosis yang lebih buruk dari pasien yang menunjukkan kadar BECLIN1 rendah juga telah dilaporkan pada entitas tumor multipel, seperti payudara, ovarium, oral, gaster, dan sel renal.<sup>18</sup>

## 2.8 Kerangka teori



Gambar 2.10 kerangka teori

## 2.9 Kerangka konsep



Gambar 2.11 kerangka konsep

**BAB 3**  
**METODE PENELITIAN**

**3.1 Definisi Operasional**

Tabel 3.1 Definisi Operasional

No	Variabel	Definisi	Alat ukur	Skala ukur	Hasil ukur
1.	Gen Beclin1	Suatu gen yang bergabung dalam kompleks PI3K yang berperan dalam tahap nukleasi	Database NCBI	Nominal	Sekuens
2.	Variasi genetik gen	Mutasi pada urutan DNA sehingga menimbulkan kelainan pada organisme	SIFT dan PolyPhen-2	Nominal	Missense dan Frameshift
3.	Dampak kefatalan mutasi	Dampak yang ditimbulkan dari mutasi genetik	SIFT dan PolyPhen-2	Ordinal	SIFT (Deleterious, Tolerated) dan PolyPhen-2 (Probably Damaging, Possibly Damaging, benign)

4.	Persentase dampak kefatalan mutasi	Persentase dari jumlah prediksi kefatalan setelah dianalisis menggunakan piranti lunak	SIFT dan Ordinal	Persentase
5.	Range dampak kefatalan	Rentang skor dari piranti lunak SIFT dan PolyPhen-2	SIFT dan Ordinal	SIFT (0,00-0,04: Deleterious, 0,05-1,00: Tolerated)
				PolyPhen-2: rentang skor ditentukan dari hasil pirantui lunak

### 3.2 Jenis Penelitian

Penelitian bersifat deskriptif observasional dengan pendekatan bioinformatika untuk mengetahui variasi genetik gen BECLIN1 pada protein autofagi.

### 3.3 Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara pada bulan Juli 2023 – November 2023 dengan mengambil data variasi genetik gen BECLIN1 dari database *National Centre For Biotechnology Information* (NCBI).

Tabel 3.2 Tabel pelaksanaan penelitian

No.	Kegiatan	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						

### 3.4 Populasi dan Sampel

#### 3.4.1 Populasi

Populasi pada penelitian ini adalah data variasi genetik gen BECLIN1 di database NCBI dbSNP <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>.

#### 3.4.2 Sampel

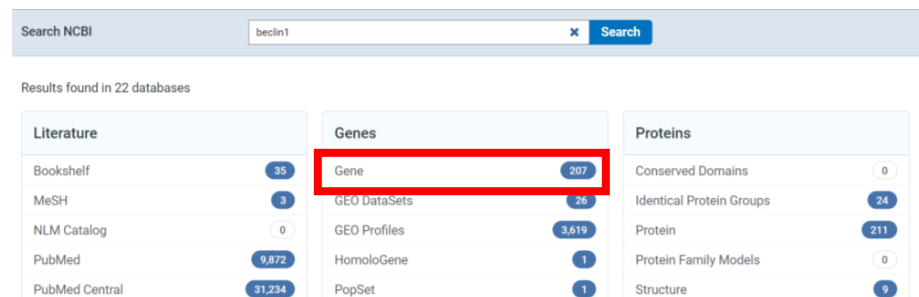
Sampel penelitian ini adalah data variasi genetik gen BECLIN1 di database NCBI dbSNP yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi dan eksklusi dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Kriteria inklusi

1. Organisme yang digunakan adalah homo sapiens
  2. Merupakan mutasi *Missense*, jenis mutasi genetik pada gen
  3. Merupakan mutasi frame shift
  4. Sekuens gen yang digunakan dari NCBI
  5. Sekuens protein yang digunakan dari Uniprot
2. Kriteria eksklusi
    1. Intron, urutan *non-coding* yang ada di dalam hnRNA
    2. Inframe, mutasi genetik yang masih dapat dibaca urutannya setelah mutasi

### 3.4.3 Cara pengambilan sampel variasi Missense

1. Membuka situs web NCBI (<https://ncbi.nlm.nih.gov/>) melalui chrome
2. Ubah filter menjadi SNP dan ketik BECLIN1
3. Kemudian klik database gene, akan muncul gen BECLIN1 di berbagai organisme

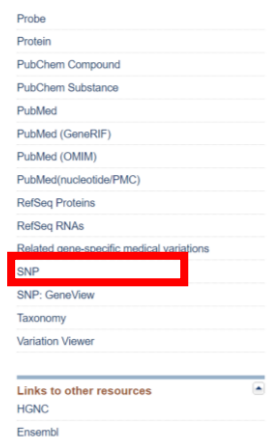


4. Klik BECLIN1 yang Homo sapiens (manusia)





5. Lalu *scroll* filter bagian kanan, klik SNP



6. Kemudian akan muncul populasi variasi genetik BECLIN1 pada homo sapiens sejumlah 3831



7. Bagian kiri ada filter untuk pilih variasi genetik, pilih *Missense*, didapatkan sejumlah 239



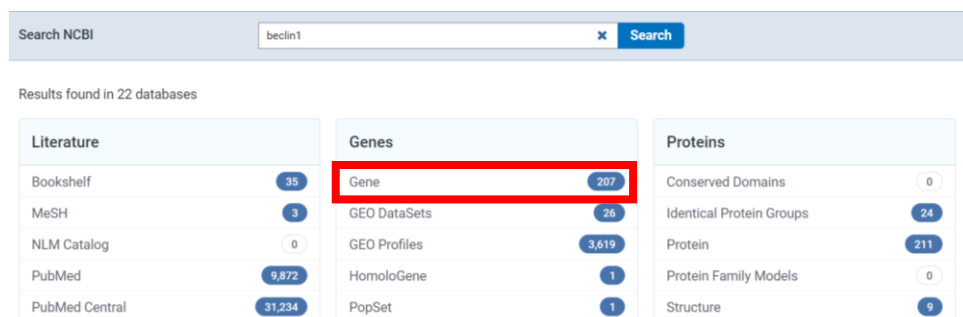
8. Lalu diambil 100 sampel dari 239 pada variasi Missense yang sudah sesuai dengan kriteria inklusi

9. Dalam menganalisis data pada penelitian ini memerlukan piranti lunak seperti, UniProtKB (<https://www.uniprot.org/>), PolyPhen-2

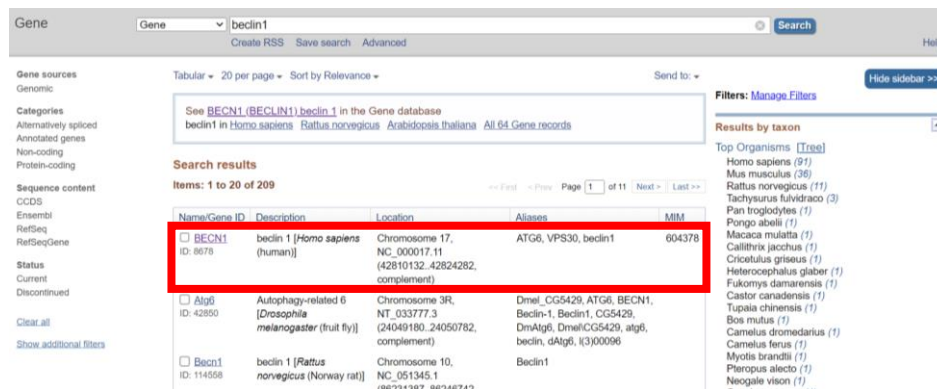
(*Polymorphism* *Phenotyping* v2)  
 (<http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/>), dan SIFT (*Shorting Intolerant From Tolerant*) (<https://sift.bii.a-star.edu.sg/>) yang perlu diakses.

### 3.4.4 Cara mengambil sampel variasi Frameshift

1. Membuka situs web NCBI (<https://ncbi.nlm.nih.gov/>) melalui chrome
2. Ubah filter menjadi SNP dan ketik BECLIN1
3. Kemudian klik database gene, akan muncul gen BECLIN1 di berbagai organisme



4. Klik BECLIN1 yang Homo sapiens (manusia)



5. Lalu *scroll* filter bagian kanan, klik SNP : Gene View



6. Kemudian *scroll* kembali filter yang berada disebelah kiri, klik *Frameshift mutation*

Molecular consequence

- missense variant (354)
- nonsense (stop gained) (13)
- stop lost (4)
- inframe variant (0)
- frameshift variant (28)
- synonymous variant (183)
- intron variant (4672)
- nc transcript variant (40)
- start codon (0)
- splice acceptor variant (5)
- splice donor variant (5)
- 5 prime UTR variant (72)
- 3 prime UTR variant (707)
- 600B downstream variant (528)
- 2KB upstream variant (772)
- not specified (160)

More...

7. Terlihat pada gambar diatas didapatkan 28 sampel, tetapi 5 sampel bukan gen BECLIN1 sehingga tidak bisa digunakan

Variant ID	Location	Variant type	Gene	Molecular consequences	Most severe clinical significance
rs1252959495	42,809,441	indel	CNTD1 and 1 more	frameshift variant, 3 prime UTR variant	Not-Provided
rs2144134634	42,809,442	deletion	CNTD1 and 1 more	frameshift variant, 3 prime UTR variant	Not-Provided
rs1185726270	42,809,455 - 42,809,457	indel	CNTD1 and 1 more	frameshift variant, 3 prime UTR variant	Not-Provided
rs1470662387	42,809,490 - 42,809,500	indel	CNTD1 and 1 more	frameshift variant, 3 prime UTR variant	Not-Provided
rs769941376	42,809,532 - 42,809,534	deletion	CNTD1 and 1 more	frameshift variant, 3 prime UTR variant	Not-Provided
rs2054981358	42,810,797 - 42,810,801	indel	BECLN1 and 3 more	frameshift variant, 3 prime UTR variant	Not-Provided
rs2054982790	42,810,831	deletion	BECLN1 and 3 more	frameshift variant, 3 prime UTR variant	Not-Provided
rs765982545	42,810,856 - 42,810,859	indel	BECLN1 and 3 more	frameshift variant, 3 prime UTR variant	Not-Provided
rs142991093	42,810,868	indel	BECLN1 and 3 more	frameshift variant, 3 prime UTR variant	Not-Provided
rs1366482067	42,811,682 - 42,811,684	indel	BECLN1 and 3 more	frameshift variant, intron variant, 500B downstream variant	Not-Provided
rs1418492618	42,811,731 - 42,811,733	indel	BECLN1 and 3 more	frameshift variant, intron variant, 500B downstream variant	Not-Provided
rs1452888085	42,811,759	indel	BECLN1 and 3 more	frameshift variant, intron variant, 500B downstream variant	Not-Provided
rs1395644174	42,811,771 - 42,811,773	indel	BECLN1 and 3 more	frameshift variant, intron variant, 500B downstream variant	Not-Provided

8. kemudian saat penelitian 2 sampel lagi tidak bisa digunakan karena mutasi substitusi asam amino yang sama sehingga tidak menyebabkan perubahan pada protein yang terbentuk, maka tidak didapatkan hasil prediksi saat dilakukan analisis menggunakan kedua piranti lunak.
9. Sampel akhir yang digunakan pada variasi *Frameshift* adalah 21

### 3.4.5 Teknik pengambilan sampel

Teknik pengambilan sampel yang digunakan pada penelitian ini menggunakan teknik *purposive sampling* dengan pengambilan sampel *non-randomized*. Setelah dihitung besar sampel menggunakan rumus *slovin* didapatkan minimal 98 sampel yang digunakan pada penelitian. Maka, pada penelitian ini menggunakan 100 sampel variasi *Missense* yang diambil dari

dbSNP secara urut dimulai dari sampel nomor 1 s/d 100, dan ada 2 sampel yaitu pada nomor 37 dan 67 saat dimasukkan kedalam piranti lunak tidak didapatkan hasil maka digantikan dengan sampel nomor 101 dan 102. Variasi *Frameshift* ditemukan 28 sampel, tetapi 5 sampel bukan dari gen BECLIN1, dan 2 sampel tidak bisa digunakan karena substitusi asam amino yang sama sehingga hasil prediksi tidak didapatkan pada kedua piranti lunak, maka sampel akhir yang digunakan adalah 21 sampel variasi *Frameshift*.

### 3.4.6 Besar sampel

Pengambilan sampel dilakukan dengan menggunakan rumus slovin:

$$n = \frac{N}{1 + Ne^2}$$

Keterangan:

- n : Jumlah sampel yang diperlukan
- N : Populasi data
- e : Presisi atau tingkat kesalahan (0,1)

maka, besar sampel yang diperlukan adalah:

$$\begin{aligned} n &= \frac{3831}{1 + 3831(0,1)^2} \\ &= \frac{3831}{39,31} \\ &= 97,456 \end{aligned}$$

Dengan demikian, jumlah sampel yang diperlukan sekitar 97,456. Karena jumlah sampel harus berupa bilangan bulat, kita dapat membulatkannya menjadi 98 sampel minimal yang digunakan dalam penelitian. Sampel akhir yang digunakan sejumlah 121 dengan 100 variasi *Missense* dan 21 variasi *Frameshift*.

### 3.5 Teknik pengumpulan data

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

### **3.6 Pengolahan dan analisis data**

#### **3.6.1 Pengolahan data**

*a. Editing*

Kegiatan yang dilakukan untuk melakukan pengecekan terhadap kelengkapan datanya.

*b. Coding*

Data yang terkumpul dan sudah dikoreksi diberi tanda agar lebih mudah untuk proses analisis data di komputer.

*c. Processing*

Memasukkan data ke dalam perangkat komputer.

*d. Cleaning*

Memeriksa kembali data yang telah diproses untuk menghindari kesalahan.

*e. Saving*

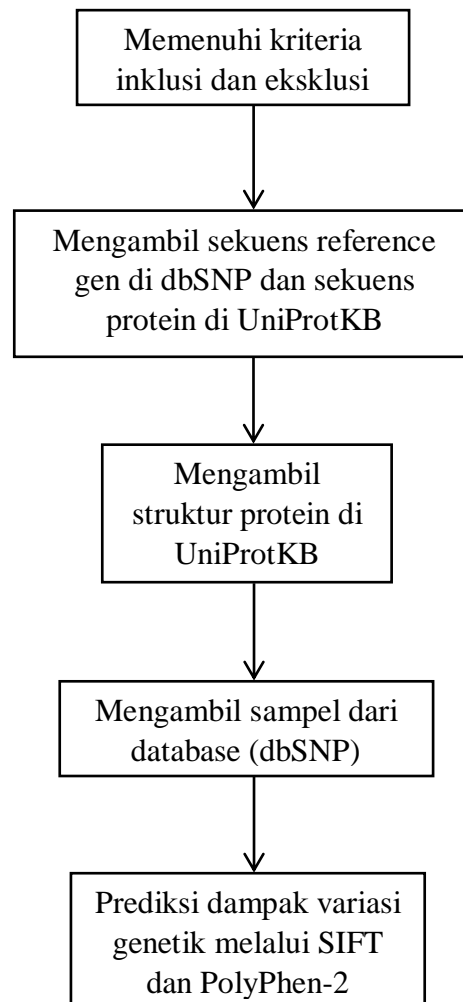
Menyimpan data.

#### **3.6.2 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 piranti lunak, akan diketahui skor dari kefatalan suatu mutasi genetik, kemudian dari hasil skor tersebut akan diolah ke dalam program Microsoft excel dan disesuaikan dengan statistik deskriptif untuk diinterpretasikan ke dalam bentuk persentase, kemudian akan disajikan dengan narasi, tabel distribusi frekuensi, dan *pie chart* sebagai visualisasi dari tabel.

### 3.7 Alur penelitian



Gambar 3.1 Alur Penelitian

## BAB IV

### HASIL DAN PEMBAHASAN

#### 4.1 Hasil Penelitian

Penelitian ini telah dilaksanakan di Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara, Kota Medan berdasarkan persetujuan komisi etik dengan Nomor **1059/KEPK/FKUMSU/2023**. Peneliti menggunakan sampel data variasi genetik gen BECLIN1 yang diperoleh dari database NCBI dbSNP. Distribusi sampel sejumlah 121 *database*, dengan 100 tipe *Missense* dan 21 tipe *Frameshift*. *Database* akan dimasukkan ke dalam piranti lunak SIFT (*Sorting Intolerant From Tolerant*) dan PolyPhen-2 untuk dilihat kefatalan dari mutasi genetiknya.

##### 4.1.1 Sekuens gen atau protein BECLIN1

Sekuens gen BECLIN1 tersebut terletak pada kromosom 17 dengan panjang 14.151 bp pada organisme Homo sapiens (*human*) (Lampiran 1). Pasangan basa timin diubah menjadi urasil setelah terjadi transkripsi DNA. Urutan nukleotida diawali dengan *start codon* yaitu AUG (Methionine) dan diakhiri dengan *stop codon* yaitu UAA, UAG, dan UGA. Urutan nukleotida inilah yang akan ditranslasikan menjadi asam amino dan akan membentuk protein, apabila terjadi perubahan pada urutan nukleotida akibat mutasi maka hasil translasi juga akan berubah dan protein yang terbentuk akan berbeda dari yang seharusnya.

Sekuens protein BECLIN1 didapatkan dari database UNIPROT, berikut sekuens protein BECLIN1:

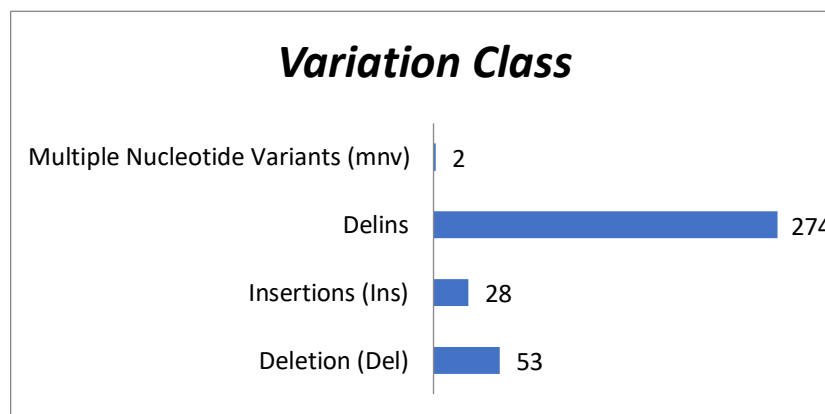
10	20	30	40	50	60	70
MEGSKTSNNS	TMQVSVFCQR	CSQPLKLDTS	FKILDRVTIQ	ELTAPLLTTA	QAKPGETQEE	ETNSGEEPF I
80	90	100	110	120	130	140
ETPRQGVSR	RFIPPARMMS	TESANSFTLI	GEASDGGTME	NLSRRLKVTG	DLFDIMSGQT	DVDHPLCEEC
150	160	170	180	190	200	210
TDTLLDQLDT	QNVTENECQ	NYKRCLEILE	QMNEDDSEQL	QMELKELALE	EERLIQELED	VEKNRKIVAE
220	230	240	250	260	270	280
NLEKVVQAEAE	RLDQEAQYQ	REYSEFKRQQ	LELDDELKSV	ENQMRYAQTQ	LDKLLKTNVF	NATFHIWHS
290	300	310	320	330	340	350
QFGTINNFRL	GRLPSVPVEW	NEINAAGWQT	VLLLHALANK	MGLKFORYRL	VPYGNHSHLE	SLTDKSKELP
360	370	380	390	400	410	420
LYCSGGLRFP	WKNKFDHAMV	AFLDCVQQFK	EVEKGETRF	CLPYRMDVEK	GKIEDTGGSG	GSYSIKTQFN
430	440	450				
SEEQWKALK	FMLTNLKWGL	AWVSSQFYNK				

Gambar 4.1 Sekuens protein BECLIN1

Sekuens protein BECLIN1 pada organisme Homo sapiens (human) didapatkan dari *database* UNIPROT dengan panjang 450 asam amino. Berkumpulnya asam amino yang dihasilkan dari translasi mRNA akan membentuk protein. Apabila terjadi mutasi yang menyebabkan urutan asam amino berubah maka protein yang terbentuk tidak sesuai dan akan berpengaruh terhadap fungsionalitas proteinnya.

Variasi genetik didapatkan peneliti dari dbSNP, pada penelitian ini variasi genetik yang digunakan tipe mutasi *Missense* dan *Frameshift* dengan data sampel *Missense* berjumlah 100 dan *Frameshift* berjumlah 21. Data sampel variasi genetik didapatkan melalui *database* NCBI dengan cara mengakses *website* NCBI kemudian klik ‘*gene*’ dan ketik gen BECLIN1, lalu akan muncul pilihan gen BECLIN1 dengan berbagai organisme, pilih organisme homo sapiens, lalu klik filter ‘SNP’ di sebelah dan akan muncul data sampel dengan berbagai tipe mutasi.

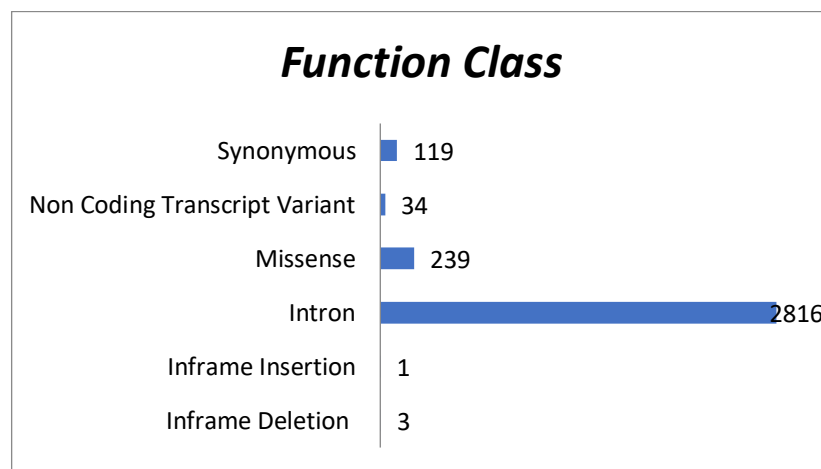
#### 4.1.2 Data populasi gen BECLIN1 di *database* NCBI berdasarkan variasi genetik



Gambar 4.2 Distribusi dari variasi genetik gen BECLIN1 di *database* NCBI

Variasi genetik merupakan perubahan urutan sekuens gen karena terjadi perubahan pada level DNA. Berdasarkan gambar 4.7 diperoleh bahwa ada 4 variasi genetik gen BECLIN1 di *database* NCBI. Diketahui variasi *Multiple Nucleotide Variants* (MNV) sejumlah 2, variasi *Delins* sejumlah 274, variasi *Insertions* sejumlah 28, dan variasi *Deletions* sejumlah 53.





Gambar 4.3 Distribusi dari sub-kategori variasi genetik gen BECLIN1 di *database* NCBI

Terjadinya perubahan urutan sekuens menyebabkan timbulnya variasi genetik pada suatu gen. Variasi genetik pada gen dapat menyebabkan kerusakan fungsi yang bisa berakibat fatal maupun tidak fatal. Berdasarkan kelas fungsi pada gambar 4.8 diperoleh *Synonymous* sejumlah 119, *non Coding Transcript Variant* sejumlah 34, *Missense* sejumlah 239, *Intron* sejumlah 2816, *Inframe Insertion* sejumlah 1, dan *Inframe Deletion* sejumlah 3.

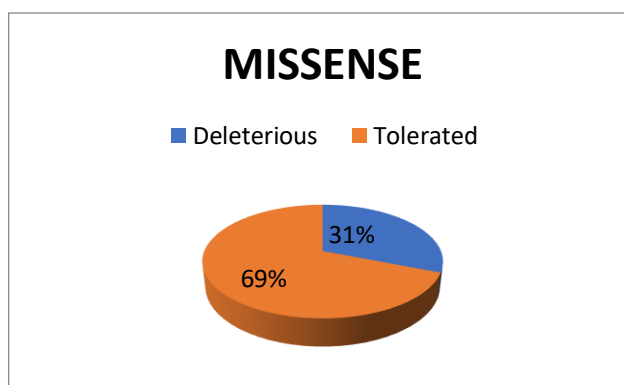
#### 4.1.3 Analisis prediksi variasi genetik gen BECLIN1

Variasi genetik yang digunakan peneliti yaitu *Missense* dan *Frameshift* dengan total 121 sampel. *Database* variasi genetik kemudian dianalisis menggunakan piranti lunak SIFT dan PolyPhen-2 untuk dilihat skor dan interpretasi kefatalannya. Setelah dianalisis menggunakan SIFT dan PolyPhen-2 didapatkan skor kefatalan berdasarkan piranti lunak yang digunakan, yaitu; SIFT (*Deleterious* dan *Tolerated*), dan PolyPhen-2 (*Probably Damaging*, *Possibly Damaging*, dan *Benign*).

## 1. Hasil analisis piranti lunak SIFT

Tabel 4.1 Hasil analisis prediksi variasi *Missense* dengan piranti lunak SIFT

Skor	Efek Mutasi	Jumlah sampel	Persentase (%)
0.00 – 0.04	<i>Deleterious</i>	31	31
0.00 – 1.00	<i>Tolerated</i>	69	69
<b>Total</b>		<b>100</b>	<b>100</b>

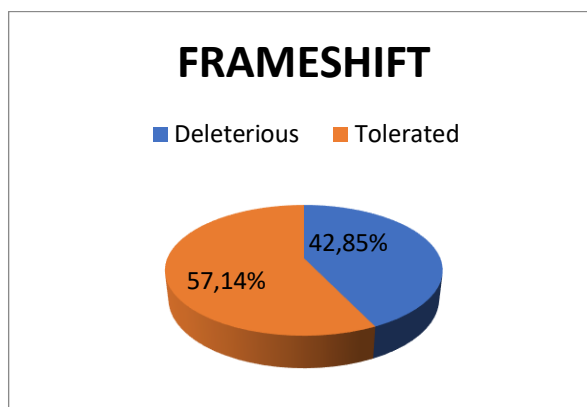


Gambar 4.4 Persentase analisis variasi *Missense* dengan piranti lunak SIFT

Berdasarkan hasil penelitian yang disajikan pada tabel 4.1 variasi *Missense* yang telah dianalisis menggunakan SIFT diperoleh 31% sampel mengalami *Deleterious* dan 69% sampel mengalami *Tolerated*. Jika suatu asam amino dalam urutan protein digantikan oleh asam amino lain maka urutan protein akan berubah dan akan mempengaruhi fungsi dari protein tersebut. Sampel yang mengalami *Deleterious* diperkirakan dapat mempengaruhi fungsi protein sehingga tidak bisa berfungsi normal. Sedangkan, sampel yang hasilnya *Tolerated* diperkirakan tidak mempengaruhi fungsi protein. Skor kefatalan piranti lunak SIFT dapat dilihat pada Tabel 4.1.

Tabel 4.2 Hasil analisis prediksi variasi *Frameshift* dengan piranti lunak SIFT

Skor	Efek Mutasi	Jumlah Sampel	Persentase (%)
0.00 – 0.04	<i>Deleterious</i>	9	42,85
0.05 – 1.00	<i>Tolerated</i>	12	57,14
<b>Total</b>		<b>21</b>	<b>100</b>



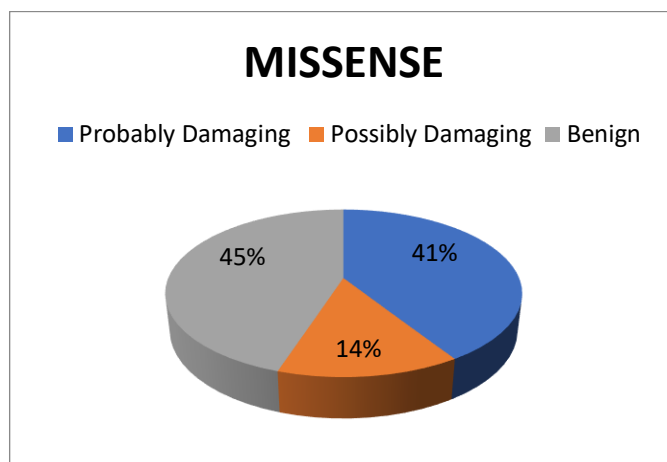
Gambar 4.5 Persentase analisis variasi *Frameshift* dengan piranti lunak SIFT

Berdasarkan hasil penelitian yang disajikan pada tabel 4.2 ternyata variasi *Frameshift* yang telah dianalisis menggunakan SIFT diperoleh 42,85% sampel mengalami *Deleterious* dan 57,14% sampel mengalami *Tolerated*. Jika suatu asam amino dalam urutan protein digantikan oleh asam amino lain maka urutan protein akan berubah dan akan mempengaruhi fungsi dari protein tersebut. Maka sesuai hasil analisis diatas, protein yang mengalami *Deleterious* diperkirakan tidak dapat berfungsi dengan normal, sedangkan protein yang mengalami *Tolerated* diperkirakan tidak mempengaruhi fungsi dari protein tersebut. Skor kefatalan piranti lunak SIFT dapat dilihat pada Tabel 4.2.

## 2. Hasil analisis piranti lunak PolyPhen-2

Tabel 4.3 Hasil analisis prediksi variasi *Missense* dengan piranti lunak PolyPhen-2

Skor	Efek Mutasi	Jumlah Sampel	Persentase (%)
0,000 - 0,367	<i>Benign</i>	45	45
0,493 - 0,894	<i>Possibly Damaging</i>	14	14
0,827 - 1,000	<i>Probably Damaging</i>	41	41
<b>Total</b>		<b>100</b>	<b>100</b>

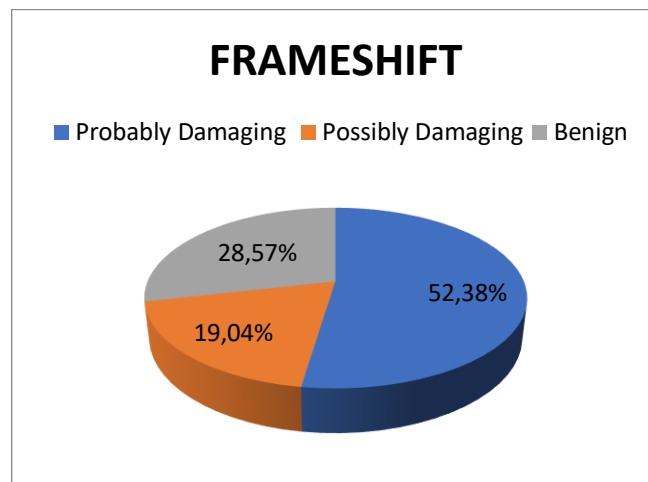


Gambar 4.6 Persentase analisis variasi *Missense* dengan piranti lunak PolyPhen-2

Berdasarkan hasil penelitian yang disajikan pada tabel 4.3 menunjukkan bahwa variasi *Missense* yang telah dianalisis menggunakan piranti lunak PolyPhen-2 diperoleh hasil 45% untuk *Benign*, 14% untuk *Possibly Damaging*, dan 45% untuk *Probably Damaging*. Maka sesuai hasil analisis diatas, sampel yang mengalami *Benign* tidak mempengaruhi fungsi dari protein tersebut, hasil *Possibly Damaging* diperkirakan dapat mempengaruhi fungsi protein dan bisa juga tidak mempengaruhi fungsi protein, dan hasil *Probably Damaging* dapat mempengaruhi fungsi protein sehingga tidak bisa berfungsi dengan normal.

Tabel 4.4 Hasil analisis prediksi variasi *Frameshift* dengan piranti lunak PolyPhen-2

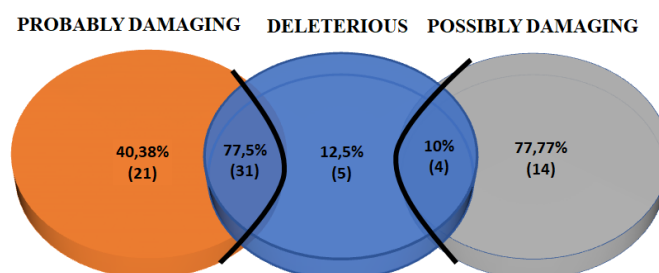
Skor	Efek Mutasi	Jumlah Sampel	Persentase (%)
0,000 - 0,218	<i>Benign</i>	6	28,57
0,559 - 0,865	<i>Possibly Damaging</i>	4	19,04
0,962 - 1,000	<i>Probably Damaging</i>	11	52,38
<b>Total</b>		<b>21</b>	<b>100</b>



Gambar 4.7 Persentase analisis variasi *Frameshift* dengan piranti lunak PolyPhen-2

Berdasarkan hasil penelitian yang disajikan pada tabel 4.4 menunjukkan bahwa variasi *Frameshift* yang telah dianalisis menggunakan piranti lunak PolyPhen-2 diperoleh hasil 28,57% untuk *Benign*, 19,04% untuk *Possibly Damaging*, dan 52,38% untuk *Probably Damaging*. Maka sesuai hasil analisis diatas, sampel yang mengalami *Benign* tidak mempengaruhi fungsi dari protein tersebut, hasil *Possibly Damaging* diperkirakan dapat mempengaruhi fungsi protein dan bisa juga tidak mempengaruhi fungsi protein, dan hasil *Probably Damaging* dapat mempengaruhi fungsi protein sehingga tidak bisa berfungsi dengan normal.

#### 4.1.4 Analisis prediksi variasi genetik *Missense* dan *Frameshift* gen BECLIN1 yang tergolong fatal berdasarkan piranti lunak SIFT dan PolyPhen-2



Gambar 4.8 Hasil analisis sampel *Missense* dan *Frameshift* gen BECLIN1

yang tergolong fatal berdasarkan persilangan piranti lunak SIFT dan PolyPhen-2

Berdasarkan pada piranti lunak SIFT prediksi kefatalannya yaitu *Deleterious*, sedangkan PolyPhen-2 prediksi kefatalannya yaitu *Probably Damaging* dan *Possibly Damaging*. Berdasarkan hasil penelitian yang disajikan pada gambar 4.6 diperoleh hasil analisis persilangan dari sampel variasi genetik yang fatal berdasarkan dua piranti lunak yang digunakan, yang artinya sampel dari persilangan tersebut tingkat kefatalannya masuk kedalam skor kedua piranti lunak. Terlihat pada gambar ternyata hanya 77,5% (31 sampel) dari *Deleterious* di SIFT adalah *Probably Damaging* di PolyPhen-2, sedangkan 10% (4 sampel) dari *Deleterious* di SIFT adalah *Possibly Damaging* di PolyPhen-2. Sehingga dapat disimpulkan bahwa sampel yang fatal di piranti lunak SIFT belum tentu fatal di piranti lunak PolyPhen-2. Data cross dari sampel variasi genetik berdasarkan kedua piranti lunak terdapat di lampiran 3.

## 4.2 Pembahasan

Dari hasil penelitian diatas menunjukkan bahwa protein BECLIN1 dengan panjang 450 asam amino (aa) dan masa molekul 60KDa, yang mana protein BECLIN1 ini mengkodekan gen *BECN1* yang terletak di kromosom 17q21 dengan panjang 14151 bp.

Hasil penelitian ini didukung oleh penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Sargeet Kaur dan Harish Changothra tentang interaksi BECLIN1 terhadap modifikasi dan patologi terkait penyakit autofagi, menunjukkan bahwa protein BECLIN1 memiliki 450 asam amino (aa) dengan masa molekul 60KDa yang mengkodekan gen *BECN1*.<sup>21</sup> Protein BECLIN1 memiliki 3 domain yaitu; (1) *domain Bcl-2-Homology-3* (BH3) (aa105-130), (2) *Coiled-Coil Domain* (CCD) (aa 175-264), (3) *Evolutionary Conserved Domain* (ECD) (aa 248-450).<sup>21,22</sup>

Gen BECLIN1 terdapat total 3831 SNPs dengan berbagai macam tipe

variasi genetik yang ada pada gen BECLIN1. Data variasi genetik pada gen BECLIN1 homo sapiens diambil dari *database* NCBI dbSNP. Sesuai kriteria inklusi dan eksklusi tipe variasi genetik yang digunakan pada penelitian ini yaitu *Missense* dan *Frameshift*. Setelah dilakukan penghitungan jumlah sampel yang digunakan menggunakan rumus slovin hasil yang didapatkan yaitu minimal 98 sampel dari total populasi variasi genetik gen BECLIN1. Dari hasil identifikasi variasi genetik diatas diperoleh dua tipe mutasi yaitu *Missense* dan *Frameshift* dengan jumlah sampel yang digunakan 100 dan 21.

Hasil penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Silvia Vega-Rubín-de-Celis dan Saurabh V. Laddha diketahui bahwa menurut data dari *database Catalog Of Somatic Mutations In Cancer* (COSMIC) mengungkapkan persentase yang sama antara kanker usus halus (1,82%), ovarium (1,03%), dan kulit (0,86%) termasuk diantara tumor yang paling banyak bermutasi dan 50% dari mutasinya adalah *Missense*.<sup>20,23</sup> Gen BECLIN1 terletak pada kromosom 17q21 disebelah BRCA1, yang diketahui sebagai gen penekan tumor dan apabila terjadi mutasi pada BECLIN1 maka dapat menjadi pemicu timbulnya kanker.<sup>23</sup>

Berdasarkan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Sargeet Kaur, Jitendraa Vashistt, dkk yang menggunakan gen BECLIN1 sebagai sampel penelitian dengan variasi *Missense* sejumlah 12 sampel database yang digunakan.<sup>24</sup> Pada penelitian ini menggunakan 8 *tools* (SIFT, PolyPhen-2, Provean, SNPs & GO, PhD-SNP, SNAP, PANTHER, Mutation-Assessor) untuk mengetahui prediksi kefatalan pada gen BECLIN1.<sup>24</sup> Hasil yang didapatkan menggunakan SIFT dari 12 sampel *Missense* terdapat 11 sampel *Deleterious* dan 1 sampel *Benign*, sedangkan menggunakan *PolyPhen-2* hasil yang didapatkan 12 sampel *Probably Damaging*.<sup>24</sup> Kemudian setelah dianalisis pada *molecular dynamic* didapatkan hasil bahwa apabila terjadi mutasi pada gen BECLIN1 maka efeknya adalah mengganggu interaksi antar protein sehingga terjadi disfungsi protein<sup>24</sup>

Berdasarkan penelitian Imane Douiyeh, dkk menggunakan gen MC4R sebagai sampel penelitian yang dianalisis prediksi kefatalan menggunakan

tujuh piranti lunak dan salah satunya SIFT dan PolyPhen-2.<sup>25</sup> Sampel yang digunakan berjumlah 16 dengan variasi *Missense*. Dari hasil penelitian menggunakan piranti lunak SIFT didapatkan 16 sampel *Deleterious* dan menggunakan PolyPhen-2 didapatkan 16 sampel *probably damaging*.<sup>25</sup>

Berdasarkan penelitian lain yang dilakukan oleh Feyeza Sadia Laskar, dkk, hasil prediksi *Deleterious* menyebabkan protein gen tersebut tidak bisa berfungsi secara normal, dan hasil prediksi *Probably Damaging* dari PolyPhen-2 juga sama yaitu menyebabkan protein tersebut tidak bisa berfungsi secara normal.<sup>26</sup> Protein tidak bisa berfungsi karena adanya kerusakan pada protein tersebut yang disebabkan oleh mutasi pada asam amino sehingga urutan protein berubah.<sup>26,27</sup>

Penelitian ini menggunakan gen BECLIN1 sebagai sampel, yang mana gen BECLIN1 berperan dalam terjadinya regulasi autofagi. Dari hasil penelitian di atas diperoleh bahwa gen BECLIN1 dapat bermutasi terutama variasi *Missense* dan *Frameshift*. Untuk mengetahui tingkat kefatalan variasi genetik dilakukan penelitian dengan piranti lunak SIFT dan PolyPhen-2 dengan hasil seperti di atas. Jika gen BECLIN1 mengalami mutasi maka regulasi autofagi akan terganggu karena gen BECLIN1 berperan dalam regulasi pada tahap nukleasi.

Berdasarkan penelitian lain yang dilakukan oleh Mahalakshmi Kumaraguru, dkk, menggunakan gen CHRNA5 untuk mengidentifikasi mutasi patogen pada gen tersebut.<sup>28</sup> Gen dianalisis prediksi variasi genetik menggunakan tiga piranti lunak (SIFT, PolyPhen-2, dan PROVEAN).<sup>28</sup> Setelah dianalisis didapatkan hasil persentase distribusi dari ketiga piranti lunak yaitu 83% (134) *damaging* dan 17% (27) *not damaging*.<sup>28</sup>

Prediksi SNP dapat dilakukan oleh berbagai piranti lunak seperti PolyPhen-2, SIFT, PROVEAN, SNAP, PhD-SNP, dan SNP&GO.<sup>29</sup> Pada penelitian analisis *in silico* SNP yang merusak onkogen gen AKT1 manusia ini menggunakan piranti lunak dari PolyPhen-2, SIFT, PROVEAN, SNAP-2, Mutation Assessor, PANTHER, PON-P2, dan P-Mut.<sup>29</sup> Pada penelitian tersebut mencari SNP *Missense* dengan didapatkan 12 SNP yang sangat



berbahaya diidentifikasi yang dapat mempengaruhi struktur dan fungsi protein AKT1.<sup>29</sup>

Lalu untuk membedakan penelitian SNP ini dengan SNP lain, penelitian ini menggunakan gen BECLIN1 terhadap SNP *Missense* dan *Frameshift* yang dianalisis menggunakan dua piranti lunak untuk menyelidiki efek mutasi dari *Missense* dan *Frameshift*.

Pada piranti lunak SIFT skor yang digunakan untuk menentukan sampel yang Deleterious dan Tolerated diambil dari keterangan yang ada di piranti lunak SIFT, disebutkan bahwa apabila skor  $<0.05$  diprediksi Deleterious.

[Scaled Probabilities for Entire Protein](#)

*May take some time to load!! Please be patient if you do not see the table immediately.*  
Amino acids with probabilities  $< .05$  are predicted to be **deleterious**.

Gambar 4.9 Skor prediksi piranti lunak SIFT

Berdasarkan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Imane Douiyeh, dkk juga disebutkan bahwa skor pada piranti lunak SIFT apabila  $\leq 0.05$  diprediksi Deleterious dan  $>0.05$  diprediksi Tolerated.<sup>23</sup>

Pada piranti lunak PolyPhen-2 skor yang digunakan untuk menentukan sampel Probably Damaging, Possibly Damaging, dan Benign adalah skor tidak baku karena tidak ada keterangan pada piranti lunaknya dan pada penelitian sebelumnya skor yang digunakan juga berbeda-beda. Sehingga skor piranti lunak PolyPhen-2 pada penelitian ini berdasarkan skor tertinggi dan terendah yang didapatkan dari hasil penelitian.

Didapatkan hasil analisis menggunakan piranti lunak SIFT pada gen BECLIN1 yang mengalami mutasi *Missense Deleterious* 31%, *Tolerated* 69%, dan mutasi *Frameshift* gen BECLIN1 didapatkan *Deleterious* 42,85%, *Tolerated* 57,14%.

Didapatkan hasil analisis piranti lunak PolyPhen-2 pada gen BECLIN1 yang mengalami mutasi *Missense* didapatkan *Benign* 45%, *Possibly Damaging* dengan 14%, dan *Probably Damaging* 41%, sedangkan mutasi *Frameshift* gen BECLIN1 didapatkan *Benign* 28,57%, *Possibly Damaging* 19,04%, dan *Probably Damaging* 52,38%.

Dari hasil analisis yang telah dilakukan kedua piranti lunak dari SIFT dan PolyPhen-2 terhadap gen BECLIN1 pada SNP *Missense* dan *Frameshift* dapat diperkirakan mutasi yang disebabkan dari gen BECLIN1 dapat merusak sehingga mempengaruhi dari fungsionalitas protein.

## **BAB 5**

### **KESIMPULAN DAN SARAN**

#### **5.1 Kesimpulan**

Berdasarkan hasil penelitian dan pembahasan maka dapat disimpulkan penelitian adalah:

1. Gen BECLIN1 yang mengalami mutasi *Missense* dan *Frameshift* dapat mempengaruhi fungsionalitas protein autofagi.
2. Penggunaan piranti lunak PolyPhen-2 dan SIFT dapat memberikan prediksi mutasi berdasarkan skor.

#### **5.2 Saran**

1. Penelitian menggunakan analisis bioinformatika ini sebagai landasan awal, sehingga perlu mendapatkan validasi dengan pendekatan metode eksperimental.
2. Penelitian ini perlu dianalisis dengan berbagai piranti lunak sehingga menjamin hasil validasi yang akurat.

## DAFTAR PUSTAKA

1. 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
2. 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
3. Ichimiya T, Yamakawa T, Hirano T, et al. Autophagy and autophagy-related diseases: A review. *Int J Mol Sci*. 2020;21(23):1-21. doi:10.3390/ijms21238974
4. 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
5. Prerna K, Dubey VK. Beclin1-mediated interplay between autophagy and apoptosis: New understanding. *Int J Biol Macromol*. 2022;204(December 2021):258-273. doi:10.1016/j.ijbiomac.2022.02.005
6. Xie Q, Liu Y, Li X. The interaction mechanism between autophagy and apoptosis in colon cancer. *Transl Oncol*. 2020;13(12):100871. doi:10.1016/j.tranon.2020.100871
7. Xu HD, Qin ZH. Beclin 1, Bcl-2 and Autophagy. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1206:109-126. doi:10.1007/978-981-15-0602-4\_5
8. Tran S, Fairlie WD, Lee EF. Beclin1: Protein structure, function and regulation. *Cells*. 2021;10(6). doi:10.3390/cells10061522
9. Liu R, Zhang S, Wan R, Deng J, Fang W. Effect of Beclin-1 gene silencing on autophagy and apoptosis of the prostatic hyperplasia epithelial cells. *Clinics*. 2022;77(January):1-8. doi:10.1016/j.clinsp.2022.100076
10. Vega-Rubín-de-celis S, Kinch L, Peña-Llopis S. Regulation of beclin 1-mediated autophagy by oncogenic tyrosine kinases. *Int J Mol Sci*. 2020;21(23):1-15. doi:10.3390/ijms21239210
11. Yang Y, Klionsky DJ. Autophagy and disease: unanswered questions. *Cell Death Differ*. 2020;27(3):858-871. doi:10.1038/s41418-019-0480-9
12. Pritchard, Dorian J., Korf BR. *Medical Genetics at a Glance*. 3rd ed. WILEY-BLACKWELL; 2013.
13. Aman Y, Schmauck-Medina T, Hansen M, et al. Autophagy in healthy aging and disease. *Nat Aging*. 2021;1(8):634-650. doi:10.1038/s43587-021-00098-4
14. Li W, Zhang L. Regulation of ATG and Autophagy Initiation. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1206:41-65. doi:10.1007/978-981-15-0602-4\_2
15. Xi H, Wang S, Wang B, et al. The role of interaction between autophagy and apoptosis in tumorigenesis (Review). *Oncol Rep*. 2022;48(6):1-16. doi:10.3892/or.2022.8423
16. Jan, Rehmat., Chaudhry G-S. Understanding Apoptosis and Apoptotic Pathways Targeted Cancer Therapeutics. *Adv Pharm Bull*. 2019;9(2):205-218. doi:10.15171/jcvtr.2015.24
17. Menon MB, Dhamija S. Beclin 1 phosphorylation - at the center of autophagy regulation. *Front Cell Dev Biol*. 2018;6(OCT):1-9.

- doi:10.3389/fcell.2018.00137
18. Kocak M, Ezazi Erdi S, Jorba G, et al. Targeting autophagy in disease: established and new strategies. *Autophagy*. 2022;18(3):473-495. doi:10.1080/15548627.2021.1936359
  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. Vega-Rubín-de-celis S. The role of Beclin 1-dependent autophagy in cancer. *Biology (Basel)*. 2020;9(1):1-13. doi:10.3390/biology9010004
  21. Kaur S, Changotra H. The beclin 1 interactome: Modification and roles in the pathology of autophagy-related disorders. *Biochimie*. 2020;175:34-49. doi:10.1016/j.biochi.2020.04.025
  22. Ye J, Zhang J, Zhu Y, et al. Targeting autophagy and beyond: Deconvoluting the complexity of Beclin-1 from biological function to cancer therapy. *Acta Pharm Sin B*. 2023;13(12):4688-4714. doi:10.1016/j.apsb.2023.08.008
  23. Laddha S V, Ganesan S, Chan CS, White E. Mutational Landscape of the Essential Autophagy Gene BECN1 in Human Cancers. (10):485-490. doi:10.1158/1541-7786.MCR-13-0614
  24. Kaur S, Vashist J, Changotra H. Identification of molecular signatures and molecular dynamics simulation of highly deleterious missense variants of key autophagy regulator beclin 1: a computational based approach. *J Biomol Struct Dyn*. 2023;0(0):1-14. doi:10.1080/07391102.2023.2252097
  25. Douiyeh I, Khamlich J, Al E. Computational analysis of missense variants of human MC4R and childhood obesity Imane. *Cell Mol Biol*. 2023;51(1):1.
  26. Laskar FS, Bappy MNI, Hossain MS, et al. An in silico Approach towards Finding the Cancer-Causing Mutations in Human MET Gene. *Int J Genomics*. 2023;2023. doi:10.1155/2023/9705159
  27. Syed NA, Bhatti A, John P. Molecular dynamics simulations and bioinformatics' analysis of deleterious missense single nucleotide polymorphisms in Glyoxalase-1 gene. *J Biomol Struct Dyn*. 2023;41(23):13707-13717. doi:10.1080/07391102.2023.2181654
  28. Kumaraguru M, L L, Priyadharsini VJ, I MA, S R. Identification of Pathogenic Missense Mutations in the CHRNA5 Gene: A Computational Approach. *Cureus*. 2023;15(10):1-18. doi:10.7759/cureus.47519
  29. Zhang R, Akhtar N, Wani AK, Raza K, Kaushik V. Discovering Deleterious Single Nucleotide Polymorphisms of Human AKT1 Oncogene: An In Silico Study. *Life*. 2023;13(7). doi:10.3390/life13071532

## LAMPIRAN

### Lampiran 1. Sequence gen BECLIN1

#### ORIGIN

```

1  cggcggctac  cgggaagtcg  ctgaagacag  agcgatggtg  gttctggagg  cctcgtccg
61  gggccgacc  gaggccacag  tgcctccgcg  gtagaccgga  ctgggtgac  gggctccggg
121  ctcccagggt  gaagagcatc  gggggctgag  gtggacctt  agaaggagt  ctggaaacc
181  tcacggctct  tattggagtc  ccttccctga  ccctgggctc  taaactgcct  ttgctcaggc
241  tgtcccggaa  gcaggtcctc  cccgatcat  accattccta  gagggaacg  gcaggttgg
301  gacttccctc  cctttaccat  cgtcaccaa  gcatgtggt  accccggcc  ggaggccaag
361  ggcgtcgtct  ctccctaagt  ttgcctctt  tccacggcct  cagggatgga  aggtctaa
421  acgtccaaca  acagcacct  gcaggtgagc  ttctgtgccc  agcgtgcag  ccagcccctg
481  aaactggaca  cgagtttcaa  gatcctggac  cgtgcacca  tccaggaact  cacaggtcag
541  cgagaccctt  ggaagaggg  tggtaagaa  tgggaaggt  gggcagctt  ggtgataata
601  ttcttatggt  ggctgtgtag  tctgccacaa  actcatcgt  tgaacctagg  aaagtcaact
661  catctggctc  cctgttttct  ccttggaaac  ataaagcatt  ctgacattgt  ggacttctga
721  gagctttccg  accgggcg  gtggctcac  cctgtaatcc  cagcattttg  ggagaccgag
781  gcgggcagat  cacctgaggt  caggagttcg  agaccagcct  ggccaacatg  gcgaaacccc
841  tcttacttaa  aaatacaaaa  attagccggg  cgtgatggca  cgtgcctgta  gttccagcta
901  ctccggagg  tggagcagga  gaatcgttg  aaccggtgag  gtggagttg  cagtgcgctg
961  agatcgacc  actgcactcc  agcctgggca  acagagcgag  gctccgtctc  aaaaaagag
1021  agctttcagt  agcaaaagaa  agatccttat  tttctgtccc  tgcgttttca  gaaaaagga
1081  atatgtatat  ataataata  atggtatttt  ttgaggactt  actatagtt  aataccaagt
1141  gcattacacg  tattacttca  tttagtccct  gtaacaacc  gtacggggt  taccgtcatt
1201  acatcatttt  tcagatgaag  aaccgaggca  cagagaggtt  aagtgactta  ctaaggtcc
1261  aacagctggt  aaatggagta  gagtcttaaa  gctgaagaa  ttgctggat  gtgatggctc
1321  acgctgttaa  tctcagtgct  ttgggagcct  gagggtggag  gatcgttga  gccaggagt
1381  tcaagaccaa  cctgagcaac  ctgacagaga  tctgtctct  aaaaaaaaa  aaaaatgct
1441  ggggtggtg  ggtggtggag  gctgaggcag  gaggatcact  tgagccagg  aggtcaaagc
1501  tgcaggaagc  tatgatcatg  ccactgcact  gcagctggg  caacagtga  agaccctgtc
1561  tcaaaaaata  aattaataa  aaaggccagg  agtgggtggt  cacacctgt  atcccagcac
1621  tatgggagc  tggagcaggt  ggatcactg  agcaggagtt  tgagaccagc  ctggcaaca
1681  cagtaagacc  ctgtctctat  aatataaaaa  aataaaaaac  ccaaaatcc  cgaaaagta
1741  gaagaattca  gattaagtca  gacagtaaaa  gagaagactg  aataggcagc  ttaataaagc
1801  ttatggcct  ggagtcagcc  tgcctgggtt  taaatcctg  ctgtcattta  ctgctgaac
1861  aacttttgc  aagtacttc  attttccaa  gccttggtt  ctgattttt  ctgtaaacg
1921  ttaaaatgc  tcataaagaa  tttataaagt  tcaaatatga  caaacacag  aaacacttag
1981  gaatttgctg  ggcaaatag  atccaataag  tattagctgc  tattattacc  tggtttctc
2041  ttcttgagg  gaaattagct  ctttttttt  ttgtttggt  tgagacggag  tctcactctg
2101  ttgccaggct  ggagtcagct  ggcgcgact  cggctcactg  caacctctgc  ctcccgggt
2161  caagtgatg  tctcgtgca  gcctcctgag  tagctggagc  tgcaggcaca  caccgccagc
2221  cccagctaat  tttgtatgt  ttagttaga  cggtttca  atgttgcca  ggtggtctc
2281  gatccttga  cctgtgatc  tgcccgcctc  agcctccaa  agtgcggga  ctacaggcgt
2341  gaggccacc  gcctcttaa  ctctttaa  acaattttt  gacttttat  tatggaaaat
2401  ttgagacata  tatagcaag  agaatagcat  agcctgcctt  gtattcatca  tccagcttca
2461  ataactcagc  atattctcac  attcttatg  tgtctacacc  tccattcacc  tcccatcctc
2521  tgctcaatta  ttatgtttt  cacaccttt  tagaaagga  aattgtcatg  ctctgaaatg
2581  tatgaactt  agctgacat  ttttgacaaa  tggatacact  gatgtaact  ggtcgttgc
2641  aatttagcaa  tgtttcatc  tcctagaaga  tttccttatg  ttccctcctt  gctattctgg
2701  gggaaacagg  atgtttgct  ttgtgatgga  aaattcaga  gtatatcatg  aactcctgtg
2761  taccatcac  ctagtgtcaa  caattatcaa  cacatatta  atcaagttt  gctacagcc
2821  ccatccact  ctcccactc  tgaattggt  tgaagcaaat  ccaaacata  aatactgtaa
2881  atatttctg  attttgaca  gataaggatt  cttaagata  aatgataccg  gccggcgcg
2941  gtgactcagc  ctgtaatcc  agcactttg  gtgactgaga  cgggtggact  acgaggtcag
3001  gagatcaaga  cctggccaac  atggtgaaac  cctgtctcta  ctaaaatata  aaaaaatag
3061  ctgggcatg  tgggtcagc  ctgtagtccc  agctacttg  gagactgaag  caggggaatc
3121  actgaaccc  gggaggcaga  gattgacgtg  agccgagatc  gtgccactgc  accccagcct
3181  gggcagacc  caagactcca  tcttaagta  ataataata  taataataat  gataccatta
3241  tgcttaaaaa  aattgaacat  ttctttaatc  tgattaatg  ggggtgagga  agaccacaga
3301  ttctttggt  gtaaatggt  cttaagaaa  aattggaggt  ggggtggtg  atgagaata
3361  ttcacattc  tttccatac  tttcagatgc  cctcctgctt  taataagact  gtttctgacc
3421  caatatttt  ctggccctta  gctccattac  ttaccacagc  ccaggcgaaa  ccaggagaga
3481  cccaggagga  agagactaac  tcaggagagg  taatagaagt  gccctctccc  ctatcctcct
3541  catgtagtaa  acattccaaa  tgagagatat  gatagaaaa  caggaatgca  ggttgggtt
3601  ctgagccta  cttggcgtt  ctgagctcc  cggactttt  ggtcctctg  gtaatgagac
3661  attctacatg  atcaggctgc  tatgacccat  tggaggta  gatctgacc  tgaggtcaca
3721  gggttactga  attagctatt  ttaaaatgt  ggaaggcct  ctttatttga  agcagaata
3781  taaattatg  taggtggag  atgggatgac  ctgtgttcc  aggtcgttct  agagcattga
3841  tttgactctg  ttgttctagc  tagttgttaa  tatccactcc  ttccattct  caaaagcatc
3901  ctggttagga  cagtgaattg  tatgattgcc  ctggacagaa  agaattgtca  gttgttaga
3961  acatgtcatt  ttaagctgtg  ataatacag  ggtcctgtg  gagcaacatc  ctgtgagata
4021  ctattgaata  cacacctgag  atttctctc  aagtagcaag  ggagctggag  tatttattta
4081  cccacagctg  ccagctactg  ggggagtgct  gatgtcaggt  ttagtggagg  tcaatattc
4141  tggccagcgc  cccctgcagg  cagtgaagag  tccaggagcc  agagaagcct  ttaagcaagg
4201  aggcaagg  gtctggcatt  tgaagtcaat  agatcctgtg  agattttggt  cacatagag
4261  taactcaaa  atactgaaaa  catataaatt  ttctactttg  tactgtggca  gacttcttg
4321  cagctgatc  tggcttttt  ctgtactat  gatttagggc  attctgtcct  ctgcccctga
4381  ctgctaagtg  ttgagaaatg  caaatttaac  catacataga  gtgtaacata  gttaggaat
4441  gctgttccc  acaaaaaaaa  aatcaaatgg  gacttaaggt  ttgtctgtat  cgtgggtcct
4501  ttcttagtcc  acatacacia  ggattgcttc  gataatacc  attttttaag  tctctgtgtg
4561  ttatcaagtc  ttgtgttat  caagactaaa  gccatagat  ctgaggtctg  ttgggagat
4621  gaactctacc  ttaagctgc  cagagtgtga  atgccctctt  atttcttcc

```

4681 ttattgaaac tcctcgccag gatggtgct ctccgagatt catccccca gccaggtgcc  
 4741 tactactctt cagcccccac tccttgccaa aggcctagtag aattttaatt aaatccagga  
 4801 atcgagacct ggagccaggt gatagagatg catcatcacc tagccttttg gccctttcag  
 4861 aaaagatgta ttccttata cctggcccgt caccttcag tatggatttt ttctgttagc  
 4921 tgttcacaga gtgggaaagg atagtagctt taatgatgaa gtattgaaaa aaattgaggg  
 4981 agtgattgac caatcaccaa gagatgggct cttgagaagt ttcaactag caaatgttgt  
 5041 tagatgttca ggtccttagt tctcattgct gcaggtaaa agctgtctgg caaggggtat  
 5101 aatattttct aaaaatggct ttctgtgct tcccttctt tccactgtag acatatgaat  
 5161 tttttatgct ccctctccct ccttagtcca ccaaggccaa ccttcatgct gagtgcctt  
 5221 gtggaagacc agcatggcct tcctttggga gagaggtacc cttggagggt cagtgggct  
 5281 aggagtggtt atgttctctt agcccctca gctggtgctt gagagtctct gccactggca  
 5341 ttgttagtag tggaggaagc ctctctgtt cctcatgtgg cccgtgggcy gggggctgtc  
 5401 tgcaggatga tgtccacaga aagtgccaac agcttactc tgattgggga ggcactctgat  
 5461 ggcggcacc tggagaacct cagccgaaga ctgaaggcaa gtcggcccca ttccgggtggc  
 5521 aagcagtagg cctggctggg agagtgggta attgagcagg aagcatgggg gaggccctac  
 5581 cctgactctc ccacacttcc aggtcactgg ggacctttt gacatcatgt cgggcccagac  
 5641 agatgtggat caccactctc gtgaggaatg cacagatact ctttagacc agctggacac  
 5701 tcagctcaac gtcactgaaa atgagtgtca gaactacaag tgagtgtctc cagagccagg  
 5761 gctcagagct gttactgctc tgagactgct tggcccttac ccaagagccg tactccactc  
 5821 aggcaaatgg agctctagta agtatagct gcctgtgtct ttggcagacg ctgtttggag  
 5881 atcttagagc aaatgaatga ggtgacagc gaacagttac agatggagct aaaggagctg  
 5941 gcaactagag aggagaggct gatccaggag ctggaagacg tggaaaagaa ccgcaagata  
 6001 gtggcagaaa atctcgagaa ggtccaggct gaggtgaga gactggatca ggaggaagct  
 6061 cagtgaagtgc tcacctgtt ctatcttct acactcgagg ctccaggaga ggaatggct  
 6121 tccagctgaa tgtgtctgaa tagttttaa actagtcagc tgcagtcag cagcatgctc  
 6181 gcccagatc ctgcatattg ctccatgccc cttttctag aggtttgtt ggagagttac  
 6241 ctatgaagag tcagcatgat taagtgaaaa aagtatgtt gttaaatagt gcagaaacca  
 6301 gagctccagt cttggctctg tcctgtaggg aatgggctca tttggatgaa tcagccactt  
 6361 tctagccatc cttagctgaa aagatgagct aattagccta catttttcc tccaagctt  
 6421 aaacatttca tggggccag gtatggtcgt tcatatctgt aattccagca ctttgggagg  
 6481 ccaagccaga aggatcactt aaagccagga tttaaggcca tctggggcaa tatcaagtga  
 6541 gaccctatct ctcaaaaaat gaaaaataa aaaaaatag gctgctgtg tagacctgta  
 6601 gtcctagcaa ctacttagga ggtcgaagt gaggataact tgagcccagg agtttgggt  
 6661 tacagtgtgc tgtgatcaca cctctgact ccagcttggg caacagagtt gagaccctgt  
 6721 ctcaaaaaat aaaaacatta tagatgtcct fgacctgaga gaaccctctc tctagtgag  
 6781 gacacacagt gtcatacta actgaagtgt tggaaatgaa gगतगगगाा aagtccattt  
 6841 ttttcacaca gtagtataac aagtttcaat ggaagtggg tatagtaact atttaaagga  
 6901 cagtaagtgt atagaaatga agctttagaa ggccaattat ggccagtcca tggagaagc  
 6961 cactgttttt ttgtttttt tttttttaga aacagagctc tactctgtca tccaggctgg  
 7021 agtgcagtgg tgcagtcagt actcactgcy gccttgactt cctacacctc agcaatcctc  
 7081 cgcctcagc ctcccaagta gctggaacta caggcgcgca acaccatacc tggctaattt  
 7141 ttgtattttt tatagagatg gagtttccc atgttgcca ggctggtctt gaactcttga  
 7201 gctcaagtga tccactgccc tcagctccc aaagtgtcgg gtttacagge ataagccacc  
 7261 atggccagct ggaaaaagcc actgtttttt gttttgatt ttggtttttt ttgagacag  
 7321 agtctcactc tgttgccctag gctggagtcy agtggcatga tctcagttgt ctgcaacctc  
 7381 cacctcccag ttcgaagcga ttctctacc tcagcctccc aagtagctgg gactacagge  
 7441 gtgcccacc accctggctc aattttattt ttttagtaga gacggaattt caccatgtt  
 7501 gccaggctgg catctaactc ctgaactcag gtgactgccc cacctcagcc tcccaagtg  
 7561 ctgggattac aggtgtgagc cactgcaacc ggcccagaag aagcagaagc cactctttt  
 7621 ttttttttt ttgagacag agtctcggct ctgttgcca gctcggagta cagtgggtgt  
 7681 atagctcact gcaacctctg cctcctgggt tgaagaattt ctgcccactc agctcccaa  
 7741 gtagctggga ctacagggtg gcaccaccac gcctggctaa tttttgatt ttttagtag  
 7801 acagggtttc accacattgg ccggactgct ctgcaactcc tgacctcaag ttatccacc  
 7861 gcttggcctc ccaaaagtgc tgggattaca ggtgtgagcc accacgctg gcccaagaa  
 7921 gccactccta acccattcac ctcaactctg aaaaagatca gaaataagag gtttttggc  
 7981 ctggtttggg agaattcttt tttctccac ctttttgc atgggcagct ggaatttgag  
 8041 acatctctgt tcctccagc caaaacagct aggcataca tgttctcag aatggatct  
 8101 atgccaaata taaaagatgc gagagctaga fgtaacgatg atcactaaag aatcgttcat  
 8161 agtgtggtga gagagaaact tttagcccca agctaacagc cttcaatggc ccccttggct  
 8221 gctcacaggt atcagagaga atacagtga tttaaacgac agcagctgga gctggatgat  
 8281 gagctgaaga gtgttgaaaa ccagatgctt tatgcccaga cgcagctgga taagctgaag  
 8341 aaaaccaacg tctttaatgc aacctccac atctggtaat gagagctagg ggatgaggag  
 8401 cactgcacat atctagacct tagctgttga ccactaagcc tgggtgcca cttccacaa  
 8461 aagagggact gtaggttatc ttcaaccaac taggttctt tcatctatag tgatgggata  
 8521 ggcacagtag gtagtgaat tctagagctt ggtgacatc gcccttctaa agaaaggaaa  
 8581 aggcctgagc ctttcagcca cttaaaaacc tggtaagctg tctggtgctg atttcttatc  
 8641 cccaggtgtt ttgatgttcc attaattdaa taactgttga gtgtctactc tggaaaaggc  
 8701 actgtctgta gtgctaggag ggcaacagca aaacagtatg cagtcaacct tctagttgca  
 8761 tataatctgg tggaaagat ggataaataa caagcagttg taatgcagtg tgatgatggt  
 8821 aaaccaaggg tgcgtgggga acacataagg gcacttgatc cagtttgggg aggccatag  
 8881 gagagtttcc ccatagggga cttacgttta aactgagagg taaagtagaa gctgcagag  
 8941 agggggtgtt tctagcaga gagaacatta tgtgcaaga aatgggaaa agggagttgt  
 9001 gaattcagag aacagaagg agcttattgt gactgaaagt tgagtgtaaa ggggagagtg  
 9061 gccgatatg aactgggaga gttaccagtt cctgaaagat ctgtagggcc tctgtaagag  
 9121 gtttgactt catccaaaag gcagaggaga cactgaagca ttttagctag ggaagtgcg  
 9181 taattacact tgtattctgt aatgatggct tttctgca catggggaat gactgggggt  
 9241 aaaggggtgg aatcgttga aaggatactc atcagttaga atctaaagga aaagaatagt  
 9301 agcattgaa tggagaaaaa gttgaaagat ccaagatatt tagcaggtag aatcaggaga  
 9361 ggttggcagt tttgcacgga aggagctgag ggagattca aggataccac ccaggtttct  
 9421 gctttggcat ctgagcagca gggaaaaaga tgatgactca agttttggag atgtatttaa  
 9481 agtccaagat acagcttga tatatggact tgaagataga tttaaagctag gtttggggtg  
 9541 agagtgggaa atgtcaaac ttttaagtaa tcctgtatt tccccacc tttctgctt  
 9601 cctctgtagg cacagtggac agtttggcac aatcaataac ttcaggctgg gtcgctgccc

9661 cagtggtccc gtggaatgga atgagattaa tgctgcttgg ggccagactg tgttgcctg  
 9721 ccatgctctg gccaaataaga tgggtctgaa atttcagagg taggaagtgt agccctttct  
 9781 tggggagtgga tgtgcattga tataatttgt atctccaacc tggactgtct gtccaccatg  
 9841 tcaggagccc ttgctgcca cagactggga gttttctgtg gctgaagagc tgcagcatc  
 9901 tgattttccc ctcatcacag ggctctctcc actgatcaca cagtcactga gttgcgtgac  
 9961 tatagcatag ttcccagcct acagtcccca gacgcttagt gttcctcagg atattttcag  
 10021 tttttgtttc ttaaatttaa accaaaaacat aacatttgtt catggaagcc cccagggcaa  
 10081 ttataataata aatgtagtgt gttcattaaa caaatcttt taaacatgga ttcaatgggg  
 10141 aggtggggaga gggagttgag cataataaaa gaagcccttg gccagaatga agagtgaat  
 10201 cattgggttg taacttcca ataactcatt tgggaggagt cctgtatcca tctctgttg  
 10261 tatctctatt ttagataccg acttgttctt tacggaaacc attcatatct ggagtctctg  
 10321 acagacaaat caaaggtact ctgtgaagct ccattttcac tggaaatcag agttcttata  
 10381 tctcttaaga aaatggatgg tttgcttga tattggcatt caatttattt ttagaccta  
 10441 gatatgaaga gccagtata tgttcaatat ctgtctagt tcaggtttag ttttggggg  
 10501 cttgtagaca gaaatcaggt tttgacagtc tgttgagaag ggatattggc aggtcagaag  
 10561 aggtgtgtg cactaggcta ggaaaagaat caccgtgaga tagatgttta caggttgagt  
 10621 atcaccagaa gtgttttaga ttttggattt ttttttcag attttgggat attggcatat  
 10681 agatactaag atactctggg aatgggacc aagtctaac acaaaatca tttatgtttc  
 10741 tttctctgag acagagtctt gctctgtgac ccagactgga gtgcagtggc acgatctcgg  
 10801 ctactgcaa cctccgctc ccaggttcaa gtgagctcct gcctcagcc tctggagtag  
 10861 ctgggattac aggtgcccac caccaggccc agctaatttt tgtattttta gtatagatgg  
 10921 ggttttacc tgttggacca ggctggctc gaactcctga cctcagggtg tccaccggcc  
 10981 tcagcctccc aaagtctag gattacagcc atgagccacc gtgcttggcc tgttttata  
 11041 atacctgata catgtagtct gaggtaatth catacaatat ttaataaat tttgtcatg  
 11101 aaacaaagct tgtatacatt gaatcatcag aaagcaagg gccgggtgca gtggtctcag  
 11161 cctgtaatcc cagcactttg ggaggccaag gcgggtggat cacaaggtca ggagattgag  
 11221 accatctctg ctaacacagt gaaacccgt ctctactaaa aatacaaaaa aaaaaaaaa  
 11281 atcagctggg cgtggtggca ggtgctctg gtcccagcta ctggggaggc agtggcagg  
 11341 gaatggcgtg aacctgggag gcagagctta cagtaagccg agattgccc actgcactc  
 11401 agcctgggag acaaaagcaag cctctgtctc aaaaaaaaa aaaaaaaaa aaaaaagcaa  
 11461 aggtatcagg tatggaattt tccccttgg gcatcatatc aatggcaaaa aagtttcagg  
 11521 tttgttagca tttttatta tttttatta tttatttatt ttgagcggg gtctcactc  
 11581 gtcaccagg ctggagtga gtggcgtgat ctggctcat tgcaggctct gcctcccagg  
 11641 ttcacgcagt tctcctgect cagcctcctc tctcccag tagctgggat tacaggcggc  
 11701 caccacaatg cctggctaatt tttttgatt tttgttagt acggggttt accatgttat  
 11761 ccatgatggt ctgtactcc tgacctcatg atccaccgc cttggcctcc caaagtctg  
 11821 ggattacaga cgtgagccac tgtgctctgg atatttttat tttttttct tttcttttg  
 11881 tgggttttt tttttttga aatggagttt cgctctgtt gcccagggtg aagtgaatg  
 11941 ccatgatctc ggcttactgc aacctccgccc tcccgggttc aagcaattcc cctgcctcag  
 12001 cctcctgagt atctgggatt acaggcatgc accaccacgc ccggctaatt aggtatttt  
 12061 agtagagacc ggttttctcc atgttggta ggctagtctc aaactcccaa cctcagggtg  
 12121 tctgcccacc ttggcctccc aaagtgcctg gattacagcc gtgagccact gctcctggc  
 12181 tttttatta tttttcttt cccatgtact ctctctggaa aggttttga gcaatttga  
 12241 tttttgatt aaggatgctc aacctatggt acattttcat ttagatgtaa acagttctaa  
 12301 gtgcattggt acttgcccaa gcttattgta gttgttcaaa tctatggaag atagagtcca  
 12361 gctacaatac aagtttccag tgggatacag acagaacatg acttgagaga ttgataggat  
 12421 tgggaaacaat ctctggaagc ttttctggt gccagatcca tagccagttt tctctcttg  
 12481 ggcaggagct gccgttatac tgttctgggg ggttgcggtt tttctgggac aacaagttg  
 12541 accatgcaat ggtggctttc ctggactgtg tgcagcagtt caaagaagag gttgagaaa  
 12601 gcgagacacg tttttgtctt ccctacaggt cagtatagcg caatgctgag tgaacttga  
 12661 taggacaaa ttgaacagaa ttgaagcagc agtaataatg gaggcaaaa agtataaatg  
 12721 gtgggaaagc aaaaaatgg cacagaatca catgacattg atgggcagag actgaccag  
 12781 tactgcaagc aggacagaat gtgaccacct agtcttggg gtagaagaat gttgccttag  
 12841 atggtttagg ggttttctt ggcatagagc tcaagcctc tctccagttt caagaaggtt  
 12901 tttccctgaa gcccttggaa atacacagga atgcttctt tttattttct aggatcccat  
 12961 ttagtgatgg aaactctagt ttttacttag agtaaggctg ctctatcac cccaaaacaa  
 13021 agcatttctt ttcttctgct tcctttctcc cccgcaagt tcagggatgc ctgagaaaac  
 13081 agcaagaagt actgtaacc tcaactcacc ctactccagg ctctctctc ctttgggtg  
 13141 gtgtctgtc cctgtactct gcaatgacaa tgaggctctt gtgacagctc tcttgattt  
 13201 tggctttcaa gcaaatccaa aatacactat cattctctac caagtgttct ttaatagata  
 13261 aaatgacgtg aatggtcca tgatcaagtc cctgcccga acttacttaa ctcatatc  
 13321 agttactaat gagttttgct ctgtccatc gcaggatgga tgtggagaaa ggcaagattg  
 13381 aagacacagg aggcagtggc ggctcctatt ccatcaaac ccagtttaac tctgaggagc  
 13441 agtggacaaa agctctcaag ttcagctgga cgaatctaa gtgggtctt gcttgggtg  
 13501 cctcaaat ttataacaaa tgactttttt ctttaggggg aggtttgcct taaagcttt  
 13561 taattttgtt ttgtttgcaa acatgtttta aatataattc gggttaattt aaacagtaca  
 13621 tgtttacaat accaaaaaag aaaaaatcca caaaagccac tttattttta aatctatgt  
 13681 cagagatact ttccagagct acaacatgcc atctatagtt gccagcctg gtcagttttg  
 13741 attcttaacc ccatggactc ttttccctt ctctctgaa aaaaactaat ttaatttgc  
 13801 ttttctttt ttaactgag ttgaattgag attgatgtgt tttcactgga tttttatctc  
 13861 tctcaactc ctgcacttaa caatatgaaa tagaaaactt tgtcttact gagatgagga  
 13921 tatgtttgag atgcacagtt ggataatgtg ggaatgac atctaagctt tacctgtca  
 13981 ccatgtgatg tcatcagatg cttgaaattt aacactttc acttggttct tatactgaat  
 14041 gccgactctg ctctgtgta gagatatgaa atgggtttt atactgtttg agacattatg  
 14101 gagagattta attatttga ataaaagatt tgctgcagtc tgaactgac c

//



## Lampiran 2. Data Prediksi Variasi Genetik Gen BECLIN1

No.	Gen	Id rs	Kromosom	Alel	Posisi	Mutasi	Polyphen-2	SIFT
1.	BECLIN1	rs1467039052	17:42811754 (GRCh38)	T>C	NP_001300927.1.p.Asp362Gly	Missense Variant	HumDiv -> Probably Damaging 1.000	TOLERATED -> 0.18
			17:40963772 (GRCh37)				HumVar -> Probably Damaging 0.997	
2.	BECLIN1	rs1465865643	17:42818353 (GRCh38)	A>G	NP_001300927.1.p.Leu184Pro	Missense Variant	HumDiv -> Probably Damaging 1.000	DELETERIOUS -> 0.01
			17:40970371 (GRCh37)				HumVar -> Probably Damaging 0.995	
3.	BECLIN1	rs1463833173	17:42811734 (GRCh38)	T>C	NP_001300927.1.p.Met369Val	Missense Variant	HumDiv -> Probably Damaging 1.000	DELETERIOUS -> 0.00
			17:40963752 (GRCh37)				HumVar -> Probably Damaging 0.969	
4.	BECLIN1	rs1459005470	17:42820776 (GRCh38)	C>T	NP_001300927.1.p.Glu66Lys	Missense Variant	HumDiv -> Benign 0.028	DELETERIOUS -> 0.04
			17:40972794 (GRCh37)				HumVar -> Benign 0.008	
5.	BECLIN1	rs1457782185	17:42818673 (GRCh38)	C>T	NP_001300927.1.p.Gly120Glu	Missense Variant	HumDiv -> Possibly Damaging 0.601	TOLERATED -> 0.10
			17:40970691 (GRCh37)				HumVar -> Benign 0.186	
6.	BECLIN1	rs1452768169	17:42810839 (GRCh38)	C>G	NP_001300927.1.p.Trp425Ser	Missense Variant	HumDiv -> Probably Damaging 1.000	DELETERIOUS -> 0.00
			17:40962857 (GRCh37)				HumVar -> Probably Damaging 1.000	
7.	BECLIN1	rs1448269249	17:42811782 (GRCh38)	A>C	NP_001300927.1.p.Cys353Gly	Missense Variant	HumDiv -> Benign 0.089	TOLERATED -> 0.68
			17:40963800 (GRCh37)				HumVar -> Benign 0.049	
8.	BECLIN1	rs1446788579	17:42818270 (GRCh38)	G>A	NP_001300927.1.p.Leu212Phe	Missense Variant	HumDiv -> Benign 0.002	TOLERATED -> 0.19
			17:40970288 (GRCh37)				HumVar -> Benign 0.014	
9.	BECLIN1	rs1445837343	17:42823843 (GRCh38)	A>G	NP_001300927.1.p.Met127Thr	Missense Variant	HumDiv -> Benign 0.000	TOLERATED -> 0.94
			17:40975861 (GRCh37)				HumVar -> Benign 0.000	
10.	BECLIN1	rs1442902913	17:42818866 (GRCh38)	G>A	NP_001300927.1.p.Thr91Ile	Missense Variant	HumDiv -> Benign 0.012	DELETERIOUS -> 0.04
			17:40970884 (GRCh37)				HumVar -> Benign 0.005	
11.	BECLIN1	rs1437821982	17:42810808 (GRCh38)	A>C	NP_001300927.1.p.Asn435Lys	Missense Variant	HumDiv -> Probably Damaging 1.000	DELETERIOUS -> 0.04
			17:40962826 (GRCh37)				HumVar -> Probably Damaging 1.000	
12.	BECLIN1	rs1432436860	17:42818371 (GRCh38)	T>C	NP_001300927.1.p.Glu178Gly	Missense Variant	HumDiv -> Possibly Damaging 0.629	TOLERATED -> 0.20
			17:40970389 (GRCh37)				HumVar -> Probably Damaging 0.527	
13.	BECLIN1	rs1431101616	17:42814647 (GRCh38)	T>C	NP_001300927.1.p.Asn286Ser	Missense Variant	HumDiv -> Probably Damaging 1.000	DELETERIOUS -> 0.00
			17:40966665 (GRCh37)				HumVar -> Probably Damaging 1.000	
14.	BECLIN1	rs1429368570	17:42810791 (GRCh38)	G>C	NP_001300927.1.p.Leu414Gly	Missense Variant	HumDiv -> Possibly Damaging 0.937	TOLERATED -> 0.11
			17:40962809 (GRCh37)				HumVar -> Possibly Damaging 0.625	
15.	BECLIN1	rs1423960488	17:42814632 (GRCh38)	C>A	NP_001300927.1.p.Gly291Val	Missense Variant	HumDiv -> Probably Damaging 1.000	DELETERIOUS -> 0.00
			17:40964650 (GRCh37)				HumVar -> Probably Damaging 1.000	
16.	BECLIN1	rs1423754164	17:42818410 (GRCh38)	C>A	NP_001300927.1.p.Cys165Phe	Missense Variant	HumDiv -> Benign 0.002	TOLERATED -> 0.91
			17:40970428 (GRCh37)				HumVar -> Benign 0.004	
17.	BECLIN1	rs1405551165	17:42810809 (GRCh38)	T>G	NP_001300927.1.p.Asn435Thr	Missense Variant	HumDiv -> Probably Damaging 1.000	DELETERIOUS -> 0.03
			17:40962827 (GRCh37)				HumVar -> Probably Damaging 1.000	
18.	BECLIN1	rs1399770118	17:42810881 (GRCh38)	C>T	NP_001300927.1.p.Gly411Asp	Missense Variant	HumDiv -> Probably Damaging 0.981	TOLERATED -> 0.64
			17:40962899 (GRCh37)				HumVar -> Possibly Damaging 0.673	
19.	BECLIN1	rs1399660521	17:42818221 (GRCh38)	T>C	NP_001300927.1.p.Gln225Arg	Missense Variant	HumDiv -> Benign 0.000	TOLERATED -> 0.70
			17:40970239 (GRCh37)				HumVar -> Benign 0.002	
20.	BECLIN1	rs138583764	17:42818261 (GRCh38)	C>A	NP_001300927.1.p.Val215Phe	Missense Variant	HumDiv -> Benign 0.003	TOLERATED -> 0.14
			17:40970279 (GRCh37)				HumVar -> Benign 0.006	
21.	BECLIN1	rs1380163595	17:42818234 (GRCh38)	G>C	NP_001300927.1.p.Gln224Glu	Missense Variant	HumDiv -> Benign 0.97	TOLERATED -> 1.00
			17:40970252 (GRCh37)				HumVar -> Benign 0.96	
22.	BECLIN1	rs1379188272	17:42814579 (GRCh38)	G>C	NP_001300927.1.p.Gln309Glu	Missense Variant	HumDiv -> Probably Damaging 1.000	TOLERATED -> 0.27
			17:40966597 (GRCh37)				HumVar -> Probably Damaging 0.999	
23.	BECLIN1	rs1375392201	17:42820830 (GRCh38)	T>G	NP_001300927.1.p.Trp48Pro	Missense Variant	HumDiv -> Benign 0.95	TOLERATED -> 0.06
			17:40972848 (GRCh37)				HumVar -> Benign 0.039	
24.	BECLIN1	rs1369571411	17:42818329 (GRCh38)	T>C	NP_001300927.1.p.Glu192Gly	Missense Variant	HumDiv -> Benign 0.003	TOLERATED -> 0.31
			17:40970347 (GRCh37)				HumVar -> Benign 0.010	
25.	BECLIN1	rs1367447764	17:42814663 (GRCh38)	G>C	NP_001300927.1.p.Gln281Glu	Missense Variant	HumDiv -> Probably Damaging 0.980	TOLERATED -> 1.00
			17:40966681 (GRCh37)				HumVar -> Possibly Damaging 0.493	
26.	BECLIN1	rs1363794106	17:42818300 (GRCh38)	C>T	NP_001300927.1.p.Glu202Lys	Missense Variant	HumDiv -> Possibly Damaging 0.510	TOLERATED -> 0.63
			17:40970318 (GRCh37)				HumVar -> Possibly Damaging 0.460	
27.	BECLIN1	rs1362892613	17:42818348 (GRCh38)	C>T	NP_001300927.1.p.Glu186Lys	Missense Variant	HumDiv -> Benign 0.002	DELETERIOUS -> 0.05
			17:40970366 (GRCh37)				HumVar -> Benign 0.006	
28.	BECLIN1	rs1361123951	17:42818568 (GRCh38)	G>C	NP_001300927.1.p.Thr155Ser	Missense Variant	HumDiv -> Possibly Damaging 0.776	DELETERIOUS -> 0.58
			17:40970586 (GRCh37)				HumVar -> Benign 0.328	
29.	BECLIN1	rs1360973249	17:42811743 (GRCh38)	C>T	NP_001300927.1.p.Asp366Asn	Missense Variant	HumDiv -> Probably Damaging 1.000	DELETERIOUS -> 0.00
			17:40963761 (GRCh37)				HumVar -> Probably Damaging 1.000	
30.	BECLIN1	rs1353698657	17:42810921 (GRCh38)	C>T	NP_001300927.1.p.Val398Met	Missense Variant	HumDiv -> Probably Damaging 0.999	DELETERIOUS -> 0.02
			17:40962939 (GRCh37)				HumVar -> Probably Damaging 0.996	
31.	BECLIN1	rs1351420082	17:42818282 (GRCh38)	C>T	NP_001300927.1.p.Val208Met	Missense Variant	HumDiv -> Benign 0.023	TOLERATED -> 0.13
			17:40970300 (GRCh37)				HumVar -> Benign 0.071	
32.	BECLIN1	rs1347225375	17:42814604 (GRCh38)	C>G	NP_001300927.1.p.Trp300Cys	Missense Variant	HumDiv -> Probably Damaging 1.000	DELETERIOUS -> 0.00
			17:40966622 (GRCh37)				HumVar -> Probably Damaging 1.000	
33.	BECLIN1	rs1344038417	17:42815965 (GRCh38)	T>G	NP_001300927.1.p.Gln258Pro	Missense Variant	HumDiv -> Probably Damaging 1.000	TOLERATED -> 0.17
			17:40967983 (GRCh37)				HumVar -> Probably Damaging 0.997	
34.	BECLIN1	rs1343597390	17:42810896 (GRCh38)	G>A	NP_001300927.1.p.Thr406Ile	Missense Variant	HumDiv -> Possibly Damaging 0.905	TOLERATED -> 0.47
			17:40962914 (GRCh37)				HumVar -> Possibly Damaging 0.592	
35.	BECLIN1	rs1340354386	17:42816041 (GRCh38)	A>T	NP_001300927.1.p.Tyr233Asn	Missense Variant	HumDiv -> Probably Damaging 1.000	DELETERIOUS -> 0.02
			17:42816041 (GRCh37)				HumVar -> Probably Damaging 0.999	
36.	BECLIN1	rs1333592968	17:42816018 (GRCh38)	C>A	NP_001300927.1.p.Gln240His	Missense Variant	HumDiv -> Probably Damaging 0.983	TOLERATED -> 0.13
			17:40968036 (GRCh37)				HumVar -> Possibly Damaging 0.747	
37.	BECLIN1	rs942107521	17:42816010 (GRCh38)	A>G	NP_001300927.1.p.Leu243Pro	Missense Variant	HumDiv -> Probably Damaging 0.994	DELETERIOUS -> 0.02
			17:40968028 (GRCh37)				HumVar -> Possibly Damaging 0.894	
38.	BECLIN1	rs1329783476	17:42823856 (GRCh38)	T>C	NP_001300927.1.p.Asn8Asp	Missense Variant	HumDiv -> Benign 0.002	TOLERATED -> 0.91
			17:40975874 (GRCh37)				HumVar -> Benign 0.002	
39.	BECLIN1	rs1326640431	17:42823841 (GRCh38)	G>C	NP_001300927.1.p.Gln13Glu	Missense Variant	HumDiv -> Benign 0.200	TOLERATED -> 0.68
			17:40975859 (GRCh37)				HumVar -> Benign 0.048	
40.	BECLIN1	rs1324544345	17:42818658 (GRCh38)	A>G	NP_001300927.1.p.Ile125Thr	Missense Variant	HumDiv -> Possibly Damaging 0.587	TOLERATED -> 0.08
			17:40970676 (GRCh37)				HumVar -> Benign 0.288	
41.	BECLIN1	rs1323799718	17:42811776 (GRCh38)	C>T	NP_001300927.1.p.Gly355Arg	Missense Variant	HumDiv -> Probably Damaging 1.000	DELETERIOUS -> 0.00
			17:40963794 (GRCh37)				HumVar -> Probably Damaging 1.000	
42.	BECLIN1	rs1321784340	17:42820790 (GRCh38)	T>C	NP_001300927.1.p.Glu61Gly	Missense Variant	HumDiv -> Benign 0.000	TOLERATED -> 0.34
			17:40972808 (GRCh37)				HumVar -> Benign 0.000	
43.	BECLIN1	rs1312667287	17:42811674 (GRCh38)	G>A	NP_001300927.1.p.Arg389Cys	Missense Variant	HumDiv -> Probably Damaging 1.000	TOLERATED -> 0.06
			17:40963692 (GRCh37)				HumVar -> Probably Damaging 0.963	
44.	BECLIN1	rs1302854122	17:42811680 (GRCh38)	C>T	NP_001300927.1.p.Glu387Lys	Missense Variant	HumDiv -> Benign 0.004	TOLERATED -> 0.24
			17:40963698 (GRCh37)				HumVar -> Benign 0.002	

45.	BECLIN1	rs1302049991	17:42818584 (GRCh38) 17:40970602 (GRCh37)	T>C	NP_001300927.1.p.Thr150Ala	Missense Variant	HumDiv -> Benign 0.228 HumVar -> Benign 0.079	TOLERATED -> 0.51
46.	BECLIN1	rs1300700992	17:42819584 (GRCh38) 17:40971602 (GRCh37)	T>C	NP_001300927.1.p.Gln75Arg	Missense Variant	HumDiv -> Benign 0.072 HumVar -> benign 0.021	TOLERATED -> 0.25
47.	BECLIN1	rs1293027246	17:42818845 (GRCh38) 17:40970863 (GRCh37)	G>A	NP_001300927.1.p.Thr98Ile	Missense Variant	HumDiv -> Possibly Damaging 0.757 HumVar -> Benign 0.367	TOLERATED -> 0.43
48.	BECLIN1	rs1292147005	17:42813989 (GRCh38) 17:40966007 (GRCh37)	C>T	NP_001300927.1.p.Gly334Arg	Missense Variant	HumDiv -> Probably Damaging 1.000 HumVar -> Probably Damaging 1.000	DELETERIOUS -> 0.00
49.	BECLIN1	rs1291645410	17:42810923 (GRCh38) 17:40962941 (GRCh37)	T>C	NP_001300927.1.p.Asp397Gly	Missense Variant	HumDiv -> Probably Damaging 1.000 HumVar -> Probably Damaging 0.999	TOLERATED -> 0.16
50.	BECLIN1	rs1288814183	17:42823751 (GRCh38) 17:40975769 (GRCh37)	T>G	NP_001300927.1.p.Thr43Pro	Missense Variant	HumDiv -> Possibly Damaging 0.586 HumVar -> Benign 0.248	TOLERATED -> 0.27
51.	BECLIN1	rs1288698458	17:42818610 (GRCh38) 17:40970628 (GRCh37)	G>C	NP_001300927.1.p.Thr141Arg	Missense Variant	HumDiv -> Probably Damaging 0.999 HumVar -> Probably Damaging 0.989	DELETERIOUS -> 0.04
52.	BECLIN1	rs1284762791	17:42816044 (GRCh38) 17:40968062 (GRCh37)	C>T	NP_001300927.1.p.Glu232Lys	Missense Variant	HumDiv -> Probably Damaging 1.000 HumVar -> Probably Damaging 0.994	TOLERATED -> 0.23
53.	BECLIN1	rs1278672887	17:42818849 (GRCh38) 17:40970867 (GRCh37)	A>C	NP_001300927.1.p.Phe97Val	Missense Variant	HumDiv -> Probably Damaging 0.998 HumVar -> Probably Damaging 0.952	DELETERIOUS -> 0.00
54.	BECLIN1	rs1278364162	17:42818857 (GRCh38) 17:40970875 (GRCh37)	G>A	NP_001300927.1.p.Ala94Val	Missense Variant	HumDiv -> Benign 0.394 HumVar -> Benign 0.055	TOLERATED -> 0.20
55.	BECLIN1	rs1276194878	17:42819554 (GRCh38) 17:40971572 (GRCh37)	G>A	NP_001300927.1.p.Pro85Leu	Missense Variant	HumDiv -> Probably Damaging 0.997 HumVar -> Possibly Damaging 0.813	TOLERATED -> 0.09
56.	BECLIN1	rs1265390509	17:42811772 (GRCh38) 17:40965790 (GRCh37)	C>A	NP_001300927.1.p.Glu356Val	Missense Variant	HumDiv -> Probably Damaging 1.000 HumVar -> Probably Damaging 1.000	TOLERATED -> 0.09
57.	BECLIN1	rs1262634394	17:42814614 (GRCh38) 17:40966632 (GRCh37)	G>A	NP_001300927.1.p.Pro297Leu	Missense Variant	HumDiv -> Probably Damaging 0.999 HumVar -> Probably Damaging 0.977	TOLERATED -> 0.20
58.	BECLIN1	rs1260814314	17:42811795 (GRCh38) 17:40963813 (GRCh37)	C>A	NP_001300927.1.p.Glu348Asp	Missense Variant	HumDiv -> Benign 0.321 HumVar -> Benign 0.213	TOLERATED -> 0.12
59.	BECLIN1	rs1260797047	17:42818225 (GRCh38) 17:40970243 (GRCh37)	C>A	NP_001300927.1.p.Ala227Ser	Missense Variant	HumDiv -> Benign 0.137 HumVar -> Benign 0.109	TOLERATED -> 0.63
60.	BECLIN1	rs1259902790	17:42819597 (GRCh38) 17:40971615 (GRCh37)	C>T	NP_001300927.1.p.Glu71Lys	Missense Variant	HumDiv -> Possibly Damaging 0.894 HumVar -> Possibly Damaging 0.495	TOLERATED -> 0.79
61.	BECLIN1	rs1251878508	17:42823796 (GRCh38) 17:40975814 (GRCh37)	C>T	NP_001300927.1.p.Asp28Asn	Missense Variant	HumDiv -> Probably Damaging 0.999 HumVar -> Probably Damaging -> 0.962	TOLERATED -> 0.32
62.	BECLIN1	rs1242264281	17:42818386 (GRCh38) 17:40970404 (GRCh37)	T>C	NP_001300927.1.p.Asn173Ser	Missense Variant	HumDiv -> Benign 0.074 HumVar -> Benign 0.055	TOLERATED -> 0.77
63.	BECLIN1	rs1231365110	17:42818579 (GRCh38) 17:40970597 (GRCh37)	C>G	NP_001300927.1.p.Gln151His	Missense Variant	HumDiv -> Probably Damaging 1.000 HumVar -> Probably Damaging 0.995	TOLERATED -> 0.09
64.	BECLIN1	rs1225679982	17:42816004 (GRCh38) 17:40968022 (GRCh37)	T>C	NP_001300927.1.p.Asp245Gly	Missense Variant	HumDiv -> Probably Damaging 0.999 HumVar -> Probably Damaging 0.990	TOLERATED -> 0.30
65.	BECLIN1	rs1225553357	17:42814606 (GRCh38) 17:40966624 (GRCh37)	A>G	NP_001300927.1.p.Trp300Arg	Missense Variant	HumDiv -> Probably Damaging 1.000 HumVar -> Probably Damaging 1.000	DELETERIOUS -> 0.00
66.	BECLIN1	rs1223843231	17:42810920 (GRCh38) 17:40962938 (GRCh37)	A>C	NP_001300927.1.p.Val398Gly	Missense Variant	HumDiv -> Probably Damaging 1.000 HumVar -> Probably Damaging 1.000	DELETERIOUS -> 0.01
67.	BECLIN1	rs931035758	17:42823816 (GRCh38) 17:40975834 (GRCh37)	C>T	NP_001300927.1.p.Cys21Tyr	Missense Variant	HumDiv -> Probably Damaging 1.000 HumVar -> Probably Damaging 0.999	DELETERIOUS -> 0.00
68.	BECLIN1	rs121631213	17:42818633 (GRCh38) 17:40970651 (GRCh37)	A>T	NP_001300927.1.p.Arg133Glu	Missense Variant	HumDiv -> Probably Damaging 0.993 HumVar -> Possibly Damaging 0.889	DELETERIOUS -> 0.00
69.	BECLIN1	rs1215526319	17:42823769 (GRCh38) 17:40975787 (GRCh37)	C>T	NP_001300927.1.p.Val37Ile	Missense Variant	HumDiv -> Benign 0.018 HumVar -> Benign 0.008	TOLERATED -> 0.51
70.	BECLIN1	rs1215084407	17:42810831 (GRCh38) 17:40962849 (GRCh37)	C>T	NP_001300927.1.p.Ala428Thr	Missense Variant	HumDiv -> Probably Damaging 1.000 HumVar -> Probably Damaging 1.000	DELETERIOUS -> 0.00
71.	BECLIN1	rs1209397352	17:42818874 (GRCh38) 17:40970892 (GRCh37)	C>A	NP_001300927.1.p.Met88Ile	Missense Variant	HumDiv -> Benign 0.002 HumVar -> Benign 0.003	TOLERATED -> 0.32
72.	BECLIN1	rs1203948279	17:42813992 (GRCh38) 17:40966010 (GRCh37)	A>G	NP_001300927.1.p.Tyr333His	Missense Variant	HumDiv -> Probably Damaging 1.000 HumVar -> probably damaging 0.999	TOLERATED -> 0.11
73.	BECLIN1	rs1202752581	17:42820181 (GRCh38) 17:40972836 (GRCh37)	C>T	NP_001300927.1.p.Ala52Thr	Missense Variant	HumDiv -> Benign 0.001 HumVar -> Benign 0.004	TOLERATED -> 0.25
74.	BECLIN1	rs1200853286	17:42810860 (GRCh38) 17:40962878 (GRCh37)	T>G	NP_001300927.1.p.Glu418Pro	Missense Variant	HumDiv -> Probably Damaging 1.000 HumVar -> Probably Damaging 1.000	TOLERATED -> 0.31
75.	BECLIN1	rs1199550012	17:42818389 (GRCh38) 17:40970407 (GRCh37)	A>G	NP_001300927.1.p.Met172Tyr	Missense Variant	HumDiv -> Benign 0.001 HumVar -> Benign 0.005	TOLERATED -> 0.64
76.	BECLIN1	rs1193725459	17:42810817 (GRCh38) 17:40962835 (GRCh37)	C>T	NP_001300927.1.p.Met432Ile	Missense Variant	HumDiv -> Probably Damaging 0.970 HumVar -> Possibly Damaging 0.841	TOLERATED -> 0.22
77.	BECLIN1	rs1192460073	17:42815952 (GRCh38) 17:40967970 (GRCh37)	A>C	NP_001300927.1.p.Asp262Glu	Missense Variant	HumDiv -> Benign 0.010 HumVar -> Benign 0.013	TOLERATED -> 0.51
78.	BECLIN1	rs1182860725	17:42813964 (GRCh38) 17:40965982 (GRCh37)	A>C	NP_001300927.1.p.Leu342Arg	Missense Variant	HumDiv -> Probably Damaging 1.000 HumVar -> Probably Damaging 0.997	DELETERIOUS -> 0.01
79.	BECLIN1	rs1182368769	17:42811694 (GRCh38) 17:40963712 (GRCh37)	T>C	NP_001300927.1.p.Glu382Gly	Missense Variant	HumDiv -> Probably Damaging 0.996 HumVar -> Possibly Damaging 0.836	TOLERATED -> 0.17
80.	BECLIN1	rs1175194304	17:42818224 (GRCh38) 17:40970242 (GRCh37)	G>A	NP_001300927.1.p.Ala227Val	Missense Variant	HumDiv -> Benign 0.154 HumVar -> Benign 0.124	TOLERATED -> 0.26
81.	BECLIN1	rs1172310777	17:42818816 (GRCh38) 17:40970834 (GRCh37)	T>C	NP_001300927.1.p.Thr108Ala	Missense Variant	HumDiv -> Benign 0.001 HumVar -> Benign 0.001	TOLERATED -> 0.56
82.	BECLIN1	rs1170668763	17:42818395 (GRCh38) 17:40970413 (GRCh37)	T>A	NP_001300927.1.p.Glu170Val	Missense Variant	HumDiv -> Possibly Damaging 0.772 HumVar -> Benign 0.345	DELETERIOUS -> 0.01
83.	BECLIN1	rs1168859530	17:42815991 (GRCh38) 17:40968009 (GRCh37)	A>C	NP_001300927.1.p.Ser249Arg	Missense Variant	HumDiv -> Probably Damaging 0.999 HumVar -> Probably Damaging 0.988	TOLERATED -> 0.17
84.	BECLIN1	rs1167002288	17:42818274 (GRCh38) 17:40970292 (GRCh37)	T>G	NP_001300927.1.p.Glu210Asp	Missense Variant	HumDiv -> Benign 0.001 HumVar -> Benign 0.006	TOLERATED -> 0.62
85.	BECLIN1	rs1165575809	17:42813977 (GRCh38) 17:40965995 (GRCh37)	A>G	NP_001300927.1.p.Tyr338His	Missense Variant	HumDiv -> Probably Damaging 0.957 HumVar -> Probably Damaging 0.924	DELETERIOUS -> 0.01
86.	BECLIN1	rs1051729710	17:42815954 (GRCh38) 17:40967972 (GRCh37)	C>G	NP_001300927.1.p.Asp262His	Missense Variant	HumDiv -> Probably Damaging 0.999 HumVar -> Probably Damaging 0.956	DELETERIOUS -> 0.01
87.	BECLIN1	rs1038870989	17:42818562 (GRCh38) 17:40970580 (GRCh37)	T>G	NP_001300927.1.p.Asn157Thr	Missense Variant	HumDiv -> Benign 0.071 HumVar -> Benign 0.029	TOLERATED -> 0.36
88.	BECLIN1	rs1033966096	17:42810875 (GRCh38) 17:40962893 (GRCh37)	T>C	NP_001300927.1.p.Tyr413Cys	Missense Variant	HumDiv -> Probably Damaging 0.977 HumVar -> Probably Damaging 0.827	TOLERATED -> 0.08
89.	BECLIN1	rs1030558715	17:42815962 (GRCh38) 17:40967980 (GRCh37)	G>A	NP_001300927.1.p.Thr259Met	Missense Variant	HumDiv -> Benign 0.000 HumVar -> Benign 0.000	TOLERATED -> 0.19
90.	BECLIN1	rs1025554370	17:42823829 (GRCh38) 17:40975847 (GRCh37)	C>T	NP_001300927.1.p.Val17Met	Missense Variant	HumDiv -> Possibly Damaging 0.871 HumVar -> Benign 0.109	TOLERATED -> 0.13
91.	BECLIN1	rs1007136248	17:42815972 (GRCh38) 17:40967990 (GRCh37)	A>G	NP_001300927.1.p.Tyr256His	Missense Variant	HumDiv -> Probably Damaging 0.983 HumVar -> Probably Damaging 0.975	TOLERATED -> 0.37
92.	BECLIN1	rs995636976	17:42816025 (GRCh38) 17:40968043 (GRCh37)	C>T	NP_001300927.1.p.Arg238Gln	Missense Variant	HumDiv -> Probably Damaging 0.989 HumVar -> Possibly Damaging 0.689	TOLERATED -> 0.39

93.	BECLIN1	rs992453187	17:42823849 (GRCh38) 17:40975867 (GRCh37)	C>T	NP_001300927.1.p.Ser10Asn	Missense Variant	HumDiv -> Benign 0.000 HumVar -> Benign 0.000	DELETERIOUS -> 0.00
94.	BECLIN1	rs979013935	17:42814540 (GRCh38) 17:40966558 (GRCh37)	C>A	NP_001300927.1.p.Gly322Cys	Missense Variant	HumDiv -> Probably Damaging 0.999 HumVar -> Probably Damaging 0.923	DELETERIOUS -> 0.01
95.	BECLIN1	rs975479453	17:42823789 (GRCh38) 17:40975807 (GRCh37)	C>T	NP_001300927.1.p.Ser30Asn	Missense Variant	HumDiv -> Probably Damaging 0.996 HumVar -> Probably Damaging 0.919	TOLERATED -> 0.42
96.	BECLIN1	rs975454042	17:42818858 (GRCh38) 17:40970876 (GRCh37)	C>T	NP_001300927.1.p.Ala494Thr	Missense Variant	HumDiv -> Benign 0.001 HumVar -> Benign 0.002	TOLERATED -> 0.22
97.	BECLIN1	rs972136460	17:42816046 (GRCh38) 17:40968064 (GRCh37)	C>T	NP_001300927.1.p.Arg231Lys	Missense Variant	HumDiv -> Benign 0.000 HumVar -> Benign 0.003	TOLERATED -> 0.77
98.	BECLIN1	rs947007000	17:42820787 (GRCh38) 17:40972805 (GRCh37)	G>A	NP_001300927.1.p.Thr62Ile	Missense Variant	HumDiv -> Benign 0.010 HumVar -> Benign 0.014	TOLERATED -> 0.17
99.	BECLIN1	rs778788915	17:42818659 (GRCh38) 17:40970677 (GRCh37)	T>C	NP_001300927.1.p.Ile125Val	Missense Variant	HumDiv -> Benign 0.328 HumVar -> Benign 0.194	TOLERATED -> 0.47
100.	BECLIN1	rs778217364	17:42814600 (GRCh38) 17:40966618 (GRCh37)	C>T	NP_001300927.1.p.Glu302Lys	Missense Variant	HumDiv -> Probably Damaging 1.000 HumVar -> Probably Damaging 1.000	DELETERIOUS -> 0.00
101.	BECLIN1	rs2054981358	17:42810797-42810800 (GRCh38.p14)	G>V	NP_001300927.1.p.Gly439fs	Frameshift Variant	HumDiv -> Probably Damaging 0.995 HumVar -> Probably Damaging 0.937	TOLERATED -> 0.27
102.	BECLIN1	rs2054982790	17:42810831 (GRCh38.p14)	A>L	NP_001300927.1.p.Ala428fs	Frameshift Variant	HumDiv -> Probably Damaging 1.000 HumVar -> Probably Damaging 1.000	DELETERIOUS -> 0.00
103.	BECLIN1	rs765982545	17:42810856-42810858 (GRCh38.p14)	F>L	NP_001300927.1.p.Phe419fs	Frameshift Variant	HumDiv -> Probably Damaging 0.986 HumVar -> Possibly Damaging 0.750	TOLERATED -> 0.48
104.	BECLIN1	rs142991093	17:42810868 (GRCh38.p14)	K>Q	NP_001300927.1.p.Lys416fs	Frameshift Variant	HumDiv -> Probably Damaging 1.000 HumVar -> Probably Damaging 0.999	TOLERATED -> 0.09
105.	BECLIN1	rs1366482067	17:42811682-42811683 (GRCh38.p14)	G>A	NP_001300927.1.p.Gly386fs	Frameshift Variant	HumDiv -> Possibly Damaging 0.865 HumVar -> Benign 0.386	TOLERATED -> 0.27
106.	BECLIN1	rs1418492618	17:42811731-42811732 (GRCh38.p14)	V>W	NP_001300927.1.p.Val370fs	Frameshift Variant	HumDiv -> Probably Damaging 1.000 HumVar -> Probably Damaging 1.000	DELETERIOUS -> 0.00
107.	BECLIN1	rs1452888085	17:42811759 (GRCh38.p14)	W>L	NP_001300927.1.p.Trp361fs	Frameshift Variant	HumDiv -> Probably Damaging 1.000 HumVar -> Probably Damaging 1.000	TOLERATED -> 1.00
108.	BECLIN1	rs1202704547	17:42811781 (GRCh38.p14)	C>W	NP_001300927.1.p.Cys353fs	Frameshift Variant	HumDiv -> Probably Damaging 0.999 HumVar -> Possibly Damaging 0.857	DELETERIOUS -> 0.02
109.	BECLIN1	rs2055013830	17:42811785 (GRCh38.p14)	Y>L	NP_001300927.1.p.Tyr352fs	Frameshift Variant	HumDiv -> Probably Damaging 0.998 HumVar -> Probably Damaging 0.968	TOLERATED -> 0.08
110.	BECLIN1	rs2055014017	17:42811787-42811788 (GRCh38.p14)	L>F	NP_001300927.1.p.Leu351fs	Frameshift Variant	HumDiv -> Probably Damaging 1.000 HumVar -> Probably Damaging 1.000	DELETERIOUS -> 0.00
111.	BECLIN1	rs750618706	17:42813964-42813968 (GRCh38.p14)	L>D	NP_001300927.1.p.Leu342fs	Frameshift Variant	HumDiv -> Probably Damaging 1.000 HumVar -> Probably Damaging 1.000	DELETERIOUS -> 0.00
112.	BECLIN1	rs2144166458	17:42814581-42814584 (GRCh38.p14)	G>A	NP_001300927.1.p.Gly308fs	Frameshift Variant	HumDiv -> Probably Damaging 1.000 HumVar -> Probably Damaging 0.999	DELETERIOUS -> 0.00
113.	BECLIN1	rs2055107813	17:42814621 (GRCh38.p14)	S>V	NP_001300927.1.p.Ser295fs	Frameshift Variant	HumDiv -> Possibly Damaging 0.679 HumVar -> Possibly Damaging 0.559	DELETERIOUS -> 0.02
114.	BECLIN1	rs758718841	17:42814627-42814628 (GRCh38.p14)	L>C	NP_001300927.1.p.Leu293fs	Frameshift Variant	HumDiv -> Probably Damaging 1.000 HumVar -> Probably Damaging 1.000	DELETERIOUS -> 0.00
115.	BECLIN1	rs1217959337	17:42815990 (GRCh38.p14)	V>L	NP_001300927.1.p.Val250fs	Frameshift Variant	HumDiv -> Benign 0.005 HumVar -> Benign 0.012	TOLERATED -> 0.41
116.	BECLIN1	rs1217210399	17:42816043-42816049 (GRCh38.p14)	R>N	NP_001300927.1.p.Arg231fs	Frameshift Variant	HumDiv -> Possibly Damaging 0.498 HumVar -> Benign 0.218	TOLERATED -> 0.41
117.	BECLIN1	rs763633880	17:42818222 (GRCh38.p14)	Q>P	NP_001300927.1.p.Gln228fs	Frameshift Variant	HumDiv -> Benign 0.071 HumVar -> Benign 0.143	TOLERATED -> 0.17
118.	BECLIN1	rs1457681996	17:42818335 (GRCh38.p14)	E>G	NP_001300927.1.p.Glu190fs	Frameshift Variant	HumDiv -> Probably Damaging 0.962 HumVar -> Possibly Damaging 0.745	TOLERATED -> 0.14
119.	BECLIN1	rs1397294572	17:42818379 (GRCh38.p14)	D>E	NP_001300927.1.p.Asp175fs	Frameshift Variant	HumDiv -> Benign 0.000 HumVar -> Benign 0.003	TOLERATED -> 1.00
120.	BECLIN1	rs773124727	17:42818415 (GRCh38.p14)	R>T	NP_001300927.1.p.Arg164fs	Frameshift Variant	HumDiv -> Benign 0.019 HumVar -> Benign 0.021	TOLERATED -> 0.38
121.	BECLIN1	rs1724391554	17:42823816 (GRCh38.p14)	C>W	NP_001300927.1.p.Cys21fs	Frameshift Variant	HumDiv -> Probably Damaging 1.000 HumVar -> Probably Damaging 1.000	DELETERIOUS -> 0.00




Lampiran 3. Data cross sampel variasi genetik dari kedua piranti lunak

PROBABLY	DELETERIOUS	POSSIBLY
V		
V	V	
V	V	
	V	
V	V	
	V	
V	V	
V	V	V
V	V	V
V	V	
V	V	V
V		
		V
		V
	V	
V	V	
V	V	
V	V	
V		
V	V	V
	V	V
V	V	
V		
V	V	
V	V	
V	V	
V		V
V		
		V
V		
V		
V	V	
V	V	
V	V	
	V	V
V	V	

v		
v		
		v
v	v	
		v
	v	
v		
v	v	
v	v	
v		
		v
	v	
v	v	
v		
v	v	
v		
		v
v	v	
v		
	v	v
v	v	
v	v	
v	v	
v	v	
v	v	v
v	v	
		v
v	v	

Lampiran 4. *Ethical Clearance*



**UMSU**  
Unggul | Cerdas | Terpercaya

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 : 1059/KEPK/FKUMSU/2023

Protokol penelitian yang diusulkan oleh:  
The Research protocol proposed by

Peneliti Utama : Fadhillia Ika Herliana  
*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 BECLIN1 PADA FUNGSIONALITAS PROTEIN AUTOFAGI"**  
**"CHARACTERIZATION OF THE IMPACT OF GENETIC VARIATIONS IN THE BECLIN1 GENE ON THE FUNCTIONALITY OF AUTOPHAGY 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) Kerahasiaan 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 22 September 2023 sampai dengan tanggal 22 September 2024  
*The declaration of ethics applies during the periode September 22, 2023 until September 22, 2024*



Medan, 22 September 2023  
Ketua  
Rendy Nurhady, MKT

## Lampiran 5. Lembar Persetujuan Pembimbing Seminar Proposal



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

Jalan Gedung Arca No. 53 Medan 20217 Telp. (061) 7350163 – 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 : FADHILLA IKA HERLIANA**

**NPM : 2008260003**


**Prodi/Bagian : Pendidikan Dokter**

**Judul Skripsi : KARAKTERISASI DAMPAK VARIASI GENETIK GEN  
 BECLIN1 PADA FUNGSIONALITAS PROTEIN TERKAIT  
 AUTOFAGI**

**Disetujui Untuk Disampaikan Kepada Panitia Ujian**  
**Medan, 29 Juli 2023**

**Pembimbing**

**UMSU**  
 Unggul | Cerdas | Terpercaya

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

## Lampiran 6. Halaman Pengesahan

MAJELIS PENDIDIKAN TINGGI, PENELITIAN & PENGEMBANGAN  
 UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA  
**FAKULTAS KEDOKTERAN**  
 Jalan Gedung Arca No. 53 Medan 20217 Telp. (061) 7350163 – 7333162 Ext.  
 20 Fax. (061) 7363488  
 Website : [fk@umsu.ac.id](mailto:fk@umsu.ac.id)



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

## HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh

Nama : Fadhillia Ika Herliana  
 NPM : 2008260003  
 Judul : KARAKTERISASI DAMPAK VARIASI GENETIK GEN BECLINI  
 PADA FUNGSIONALITAS PROTEIN AUTOFAGI

Telah berhasil dipertahankan di hadapan Dewan Penguji dan diterima untuk diteruskan ke ranah penelitian.

## DEWAN PENGUJI

Pembimbing,

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

Penguji 1

Penguji 2

(Dr. dr. Humairah Medina Liza  
 Lubis, MKedPA, SpPA)

dr. Andri Yunani, M. Ked (Sp.An-TI, FCC)

Ditetapkan di: Medan

Tanggal : 12 Agustus 2023



## Lampiran 7. Lembar Persetujuan Pembimbing Seminar Hasil



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

Jalan Gedung Arca No. 53 Medan 20217 Telp. (061) 7350163 – 7333162 Ext. 20 Fax. (061) 7363488  
 Website : [www.umsu.ac.id](http://www.umsu.ac.id) E-mail : 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 : FADHILLA IKA HERLIANA  
 NPM : 2008260003  
 Prodi/Bagian : Pendidikan Dokter  
 Judul Skripsi : KARAKTERISASI DAMPAK VARIASI GENETIK GEN  
 BECLIN1 PADA FUNGSIONALITAS PROTEIN TERKAIT  
 AUTOFAGI

Disetujui Untuk Disampaikan Kepada Panitia Ujian  
 Medan, 06 Januari 2024

Pembimbing

**UMSU**  
 Unggul | Cerdas | Terpercaya  
 (dr. Tegar Adriansyan Putra Siregar, M. Biomed., Ph.D.)