

**QSAR Berbasis Deskriptor Graf dan *Molecular docking* dari
Turunan Fenilpirimidin sebagai Antijamur *S. sclerotiorum***

SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi sebagian dari syarat untuk memperoleh gelar Sarjana
Sains Program Studi Kimia



Oleh

Tria Nurwina Novianti

NIM. 1908686

**PROGRAM STUDI KIMIA
FAKULTAS PENDIDIKAN MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN
ALAM
UNIVERSITAS PENDIDIKAN INDONESIA
BANDUNG
2023**

QSAR Berbasis Deskriptor Graf dan *Molecular docking* dari Turunan
Fenilpirimidin sebagai Antijamur *S. Sclerotiorum*

Oleh

Tria Nurwina Novianti

Sebuah skripsi yang diajukan untuk memenuhi sebagian dari syarat untuk
memperoleh gelar Sarjana Sains Program Studi Kimia

© Tria Nurwina Novianti

Universitas Pendidikan Indonesia

Hak cipta dilindungi undang-undang

Skripsi ini tidak boleh diperbanyak seluruhnya atau sebagian, dengan dicetak
ulang, fotocopy, atau cara lainnya tanpa izin dari penulis

LEMBAR PENGESAHAN

QSAR Berbasis Deskriptor Graf dan *Molecular docking* dari Turunan
Fenilpirimidin sebagai Antijamur *S. Sclerotiorum*

Disusun oleh

Tria Nurwina Novianti

NIM. 1908686

Disetujui dan disahkan oleh pembimbing:

Pembimbing I



Hafiz Aji Aziz, S.Si, M.Sc.
NIP. 920200419930205101

Pembimbing II



Dr. Hendrawan, M.Si.
NIP. 196309111989011001

Mengetahui,

Ketua Prodi Studi Kimia FPMIPA UPI



Prof. Dr. Fitri Khoerunnisa, Ph.D.
NIP. 197806282001122001

LEMBAR PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa skripsi berjudul “**QSAR Berbasis Deskriptor Graf dan *Molecular docking* dari Turunan Fenilpirimidin sebagai Antijamur *S. Sclerotiorum***” seluruh isinya adalah hasil karya sendiri. Saya tidak menjiplak atau mengutip dengan cara yang tidak sesuai dengan etika ilmiah yang berlaku dalam keilmuan masyarakat. Atas pernyataan ini, saya bersedia menerima risiko atau denda jika terjadi pelanggaran etika keilmuan atau terdapat klaim dari pihak lain terhadap keaslian karya saya.

Bandung, Agustus 2023

Yang Membuat Pernyataan,

Tria Nurwina Novianti

NIM. 1908686

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT yang telah memberikan rahmat, nikmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “**QSAR Berbasis Deskriptor Graf dan *Molecular docking* dari Turunan Fenilpirimidin sebagai Antijamur *S. sclerotiorum***”. Maksud dan tujuan penulisan skripsi ini adalah untuk memenuhi salah satu syarat untuk mengikuti sidang skripsi di jurusan Kimia FPMIPA UPI Bandung. Selama penelitian dan penulisan terdapat berbagai halangan dan hambatan yang penulis alami. Namun, dukungan dan bimbingan dari berbagai pihak mendorong penulis untuk menyelesaikannya tepat waktu. Penulis menyadari skripsi ini tidak sempurna, tapi skripsi ini adalah karya terbaik yang penulis dapat tulis saat ini. Oleh sebab itu, saran dan kritik membangun sangat penulis harapkan untuk penulisan karya selanjutnya. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi penulis dan pembaca.

Bandung, Agustus 2023

Penulis,

Tria Nurwina Novianti

UCAPAN TERIMA KASIH

Dalam penyusunan skripsi ini, penulis banyak mendapatkan bantuan, bimbingan serta petunjuk dari berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis mengucapkan terimakasih sebesar-besarnya kepada:

1. Orangtua penulis Uho Nurjaman dan Wiwin Sri Winarti atas segala bantuan, bimbingan, dorongan dan do'a restu yang diberikan kepada penulis selama mengikuti studi;
2. Bapak Dr. Hendrawan, M.Si., selaku Dosen Pembimbing II atas segala bimbingan dan saran kepada penulis sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini;
3. Ibu Prof. Dr. Fitri Khoerunnisa, M.Si., selaku Ketua Program Studi Pendidikan Kimia FPMIPA UPI;
4. Bapak Drs. Yaya Sonjaya, M. Si., selaku Ketua Kelompok Bidang Kajian Kimia Lingkungan;
5. Ibu Dr.Heli Siti Halimatul M., M.Si. selaku Dosen Pembimbing Akademik yang telah memberikan bimbingan selama menulis menyelesaikan studi di Jurusan Kimia FPMIPA UPI;
6. Staf dosen yang telah memberikan ilmu dan pengetahuan kepada penulis selama mengikuti studi;
7. Teman-teman seperjuangan Hufaidatul Azfa, Mentari Putri Apprillia, Nyoman Ayu Kritinawati, Irine Sofianty, Pawening Tyas, dan Tufatul Maidah;
8. Ranggaweny yang membantu proses penelitian penulis dan adani selaku teman satu bimbingan;
9. Teman-teman di KBK Lingkungan dan Kelas C yang telah kebersamai selama studi serta semua pihak yang tidak bisa penulis sebutkan satu per satu.

Penulis sampaikan semoga amal baik semua pihak mendapat balasan yang berlipat ganda dari Allah SWT yang Maha Pengasih dan Maha Penyayang. Aamiin.

ABSTRAK

Jamur *S. sclerotiorum* dapat mengganggu berbagai macam tanaman. *S. sclerotiorum* secara luas dapat menyerang berbagai macam sayuran dan buah seperti kedelai dan kanola. Keberadaan *S. sclerotiorum* merugikan karena secara langsung berdampak pada hasil produksi tanaman yang terserang. Pengendalian *S. sclerotiorum* dengan antijamur komersial dalam jangka panjang dan terus-menerus dapat menyebabkan resistensi, sehingga dibutuhkan senyawa baru sebagai antijamur *S. sclerotiorum*. Penelitian ini bertujuan untuk mendesain senyawa antijamur *S. sclerotiorum* dari turunan fenilpirimidin dengan menggunakan metode *Quantitative Structure-Activity Relationship* (QSAR) berbasis deskriptor graf dan *molecular docking*. QSAR berbasis deskriptor graf digunakan sebagai alat untuk mencari persamaan yang dapat memprediksi nilai aktivitas antijamur dan *molecular docking* untuk melihat interaksi senyawa turunan fenilpirimidin dengan protein *S. sclerotiorum*. Struktur fenilpirimidin sebanyak 27 senyawa dari penelitian sebelumnya digunakan dalam penelitian ini untuk menghitung deskriptor graf dan melakukan pemodelan QSAR. Metode *Multiple Linear Regression* (MLR) digunakan dalam pemodelan QSAR dan menghasilkan persamaan

$$EC_{50} = + 1,6629 (\pm 0,5163) [EVe1] + 0,0001 (\pm 0,0001) [EVm2] - 8,4535 (\pm 3,2011) [EVz0] + 6371,0574 (\pm 4358,8525) [EVr-3] + 43,8272 (\pm 49,2207)$$

$$R = 0,907; R_{tr}^2 = 0,823; Q^2 = 0,714; F = 18,616; r_m^2 = 0,695; R_{val}^2 = 0,7909.$$

Hasil perhitungan menunjukkan bahwa senyawa turunan fenilpirimidin baru yang telah didesain berpotensi sebagai antijamur *S. sclerotiorum*. Hal ini didukung dengan hasil docking yang lebih baik dari antijamur komersial. Terdapat dua senyawa baru yaitu senyawa 7_1 dengan docking score -4,2 kkal/mol dan senyawa 8_3 dengan docking score -4,3 kkal/mol.

Kata kunci: QSAR, graf, docking, antijamur, *S. sclerotiorum*

ABSTRACT

The fungus *S. sclerotiorum* can affect a wide variety of crops. *S. sclerotiorum* can widely attack various kinds of vegetables and fruits such as soybeans and canola. The existence of *S. sclerotiorum* is disadvantaged because it directly alter the production of the affected plants. Long-term and continuous control of *S. sclerotiorum* with commercial antifungals can cause resistance, so new compounds are needed as antifungal *S. sclerotiorum*. This study aims to design an antifungal compound for *S. sclerotiorum* from phenylpyrimidine derivatives using the Quantitative Structure-Activity Relationship (QSAR) method based on graph descriptors and molecular docking. QSAR-based descriptor graphs were used as a tool to find values that could predict the value of antifungal activity and molecular docking to see the interaction of phenylpyrimidine derivatives with *S. sclerotiorum* protein. Phenylpyrimidine structures of 27 compounds from previous studies were used in this study to calculate descriptor graphs and perform QSAR modeling. The Multiple Linear Regression (MLR) method was used in QSAR modeling and generates equations

$$EC_{50} = + 1.6629 (\pm 0.5163) [EVe1] + 0.0001 (\pm 0.0001) [EVm2] - 8.4535 (\pm 3.2011) [EVz0] + 6371.0574 (\pm 4358.8525) [EVr-3] + 43.8272 (\pm 49.2207)$$

$$R = 0.907; R_{tr}^2 = 0.823; Q^2 = 0.714; F = 18.616; r_m^2 = 0.695; R_{val}^2 = 0.7909.$$

The calculation results showed that the newly designed phenylpyrimidine derivative has potential as an antifungal for *S. sclerotiorum*. This was supported by better docking results than commercial antifungals. There were two new compounds, namely compound 7_1 with a docking score of -4.2 kcal/mol and compound 8_3 with a docking score of -4.3 kcal/mol.

Keywords: QSAR, graph, docking, antifungal, *S. sclerotiorum*

DAFTAR ISI

LEMBAR PENGESAHAN	i
LEMBAR PERNYATAAN	ii
KATA PENGANTAR	iii
UCAPAN TERIMA KASIH	iv
ABSTRAK	v
ABSTRACT	vi
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR TABEL	ix
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR LAMPIRAN	xi
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah	2
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.4 Manfaat Penelitian.....	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	4
2.1. Jamur <i>S. sclerotiorum</i>	4
2.2 Antijamur.....	7
2.3 Senyawa 4-Kloro-6-Fenoksi-2-Fenilpirimidin.....	7
2.4 <i>Quantitative Structure-Activity Relationship</i> (QSAR)	8
2.6 Deskriptor Graf.....	12
2.7 <i>Applicability Domain</i> (AD)	14
2.8 <i>Molecular Docking</i>	14
BAB III METODE PENELITIAN	16
3.1 Alat dan Bahan	16
3.1.1 Alat.....	16
3.1.2 Bahan	16
3.2 Prosedur Penelitian.....	18
3.2.1 Struktur Senyawa dan Perhitungan Deskriptor.....	19
3.2.2 Pembuatan dan Validasi Model QSAR	19
3.2.3 Desain Senyawa.....	20
3.2.4 <i>Applicability Domain</i> (AD).....	20
3.2.5 <i>Molecular docking</i>	21

BAB IV TEMUAN DAN PEMBAHASAN	22
4.1 Struktur Molekul Graf dan Perhitungan Deskriptor	22
4.2 Penyusunan dan Validasi Model QSAR.....	24
4.3 Desain Senyawa Baru	25
4.4 <i>Applicability Domain (AD)</i>	27
4.5 <i>Molecular Docking</i>	28
4.5.1 Preparasi Struktur dan Validasi Metode <i>Molecular Docking</i>	28
4.5.2 <i>Docking</i> Senyawa Desain pada Protein Target.....	30
BAB V SIMPULAN, IMPLIKASI DAN REKOMENDASI	34
5.1 Kesimpulan.....	34
5.2 Saran	34
DAFTAR PUSTAKA	35
LAMPIRAN.....	40

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1. Klasifikasi <i>S. sclerotiorum</i>	4
Tabel 3.1. Data struktur fenilpirimidin dan aktivitasnya.....	17
Tabel 3.2. Data nomor atom, nomor massa, elektronegativitas, dan jari-jari unsur yang ada pada struktur fenilpirimidin.....	17
Tabel 4.1 Contoh hasil perhitungan deskriptor graf dari dataset Deng <i>et al</i>	23
Tabel 4.2 Deskriptor yang berpengaruh dari model persamaan QSAR.....	25
Tabel 4.3 Hasil perhitungan nilai EC ₅₀ prediksi terbaik.....	26
Tabel 4.4 Desain senyawa prediksi EC ₅₀ senyawa hasil modifikasi.....	26
Tabel 4.5 Nilai L dan SR dari hat matriks data set.....	27
Tabel 4.6 Hasil docking senyawa turunan fenilpirimidin, <i>native ligand</i> , dan karbendazim pada SSA.....	30
Tabel 4.7 Hasil <i>docking</i> senyawa hasil desain, native ligand, dan karbendazim pada SSA.....	31

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.1. Sclerotia <i>S. sclerotiorum</i> di dalam batang kedelai.....	1
Gambar 2.1 Jamur <i>S. sclerotiorum</i>	4
Gambar 2.2 Jamur <i>S. sclerotiorum</i> pada tanaman (a) kedelai, (b) kanola, (c) kubis, dan (d) bunga matahari	5
Gambar 2.3. Siklus hidup <i>S. sclerotiorum</i>	6
Gambar 2.4 Struktur karbendazim	7
Gambar 2.5 Struktur senyawa Senyawa 4-Kloro-6-Fenoksi-2-Fenilpirimidin....	8
Gambar 2.6 Gambaran alur Pemodelan QSAR	9
Gambar 2.7 Elemen <i>adjacency matrix</i> dari molekul n-butana	13
Gambar 3.1 Kerangka utama stuktur senyawa fenilpirimidin (a) dan struktur karbendazim	16
Gambar 3.2 Struktur kristal <i>S. sclerotiorum</i> yang sudah dipreparasi	17
Gambar 3.3 Bagan alir proses penelitian	18
Gambar 4.1 Contoh struktur senyawa yang digambar dengan graf nomor atom (a) dan matriksnya (b).....	22
Gambar 4.2 Plot grafik EC ₅₀ hasil eksperimen Deng <i>et al</i> (2020) terhadap EC ₅₀ hasil perhitungan.....	25
Gambar 4.3 Kerangka utama senyawa turunan fenilpirimidin baru.....	26
Gambar 4.4. Struktur senyawa 7_1 (a), 8_3 (b), dan 10_3 (c) hasil dimodifikasi..	27
Gambar 4.5 Williams Plot	28
Gambar 4.6 Struktur tiga dimensi (a) reseptor dan (b) <i>native ligand</i>	29
Gambar 4.7 Visualisasi hasil docking senyawa 7_1 2D (a) dan 3D (b), senyawa 8_3 2D (c) dan 3D (d), serta senyawa 10_3 2D (e) dan 3D (f)	33

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Hasil perhitungan deskriptor graf dengan nomor atom.....	40
Lampiran 2. Hasil perhitungan deskriptor graf dengan nomor massa	41
Lampiran 3. Hasil perhitungan deskriptor graf dengan nilai elektronegativitas...	42
Lampiran 4. Hasil perhitungan deskriptor graf dengan nilai jari-jari	43
Lampiran 5. Hasil modifikasi senyawa turunan fenilpirimidin	44
Lampiran 6. Visualisasi docking senyawa 7_1 dengan 2 pose lain	45
Lampiran 7. Visualisasi docking senyawa 8_3 dengan 2 pose lain.....	46
Lampiran 8. Visualisasi docking senyawa 10_3 dengan 2 pose lain.....	47

DAFTAR PUSTAKA

- Andhany, E. (2023). *Matematika Diskriti Berbasis Literasi Matematis*. Universitas Islam Negeri Sumatera utara.
- Azis, F. K., Nukitasari, C., Fauziyah Ardli Oktavianingrum, L., Ariyati, W., & Santoso, B. (2016). Hasil In Silico Senyawa Z12501572, Z00321025, SCB5631028 dan SCB13970547 dibandingkan Turunan Zerumbon terhadap Human Liver Glycogen Phosphorylase (115Q) sebagai Antidiabetes. *Jurnal Kimia VALENSI*, 2(2), 120-124.
- Bikadi, Z., & Hazai, E. (2009). Application of the PM6 semi-empirical method to modeling proteins enhances docking accuracy of AutoDock. *Journal of cheminformatics*, 1, 1-16.
- Balaban AT (1985) Applications of graph theory in chemistry. *J Chem Inf Comput Sci* 25:334–343
- Bolton, M. D., Thomma, B. P., & Nelson, B. D. (2006). *Sclerotinia sclerotiorum* (Lib.) de Bary: biology and molecular traits of a cosmopolitan pathogen. *Molecular plant pathology*, 7(1), 1-16.
- Buch, A. C., Brown, G. G., Niva, C. C., Sautter, K. D., & Sousa, J. P. (2013). Toxicity of three pesticides commonly used in Brazil to *Pontosclex corethrurus* (Müller, 1857) and *Eisenia andrei* (Bouché, 1972). *Applied soil ecology*, 69, 32-38.
- Chen, S., Xue, D., Chuai, G., Yang, Q., & Liu, Q. (2020). FL-QSAR: a federated learning-based QSAR prototype for collaborative drug discovery. *Bioinformatics*, 36(22-23), 5492-5498.
- CABI. (2022). '*Sclerotinia sclerotiorum* (cottony soft rot)', *CABI Compendium*. CABI International. doi: 10.1079/cabicompendium.49124.
- Cannon, P. F., & Kirk, P. M. (Eds.). (2007). *Fungal families of the world*. Cabi.
- Coupez, B., & Lewis, R. A. (2006). Docking and scoring-Theoretically easy, practically impossible?. *Current medicinal chemistry*, 13(25), 2995-3003.
- Deng, X., Zheng, W., Jin, C., & Bai, L. (2020). Synthesis of novel 6-aryloxy-4-chloro-2-phenylpyrimidines as fungicides and herbicide safeners. *ACS omega*, 5(37), 23996-24004.
- Di, Y. L., Zhu, Z. Q., Lu, X. M., & Zhu, F. X. (2015). Pathogenicity stimulation of *Sclerotinia sclerotiorum* by subtoxic doses of karbendazim. *Plant Disease*, 99(10), 1342-1346.
- Fessenden, R. J., & Fessenden, J. S. (1982). *Kimia Organik Edisi Ketiga*. Jakarta: Penerbit Erlangga.
- Gao, Y., He, L., Zhu, J., Cheng, J., Li, B., Liu, F., & Mu, W. (2020). The relationship between features enabling SDHI fungicide binding to the Sc-Sdh complex and its inhibitory activity against *Sclerotinia sclerotiorum*. *Pest Management Science*, 76(8), 2799-2808.

- Gawehn, E., Hiss, J. A., & Schneider, G. (2016). Deep learning in drug discovery. *Molecular informatics*, 35(1), 3-14.
- Gupta, P. K. (2011). Chapter 39-Herbicides and fungicides. *Reproductive and Developmental Toxicology*, 503-521.
- Hasan, T. N., Masoodi, T. A., Shafi, G., Alshatwi, A. A., & Sivashanmugham, P. (2011). Affinity of estrogens for human progesterone receptor A and B monomers and risk of breast cancer: a comparative molecular modeling study. *Advances and Applications in Bioinformatics and Chemistry*, 29-36.
- Ilager, D., Malode, S. J., & Shetti, N. P. (2022). Development of 2D graphene oxide sheets-based voltammetric sensor for electrochemical sensing of fungicide, karbendazim. *Chemosphere*, 303, 134919.
- Isyaku, Y., Uzairu, A., & Uba, S. (2020). In silico studies of novel pyrazole-furan and pyrazole-pyrrole carboxamide as fungicides against *Sclerotinia sclerotiorum*. *Beni-Suef University Journal of Basic and Applied Sciences*, 9, 1-12.
- Jain, A. N. (2006). Scoring functions for protein-ligand docking. *Current Protein and Peptide Science*, 7(5), 407-420.
- James, B., Atcha-Ahowé, C., Godonou, I., Baimey, H., Goergen, H., Sikirou, R., & Toko, M. (2010). *Integrated pest management in vegetable production: A guide for extension workers in West Africa*. IITA.
- Kamal, M. M., Savocchia, S., Lindbeck, K. D., & Ash, G. J. (2016). Biology and biocontrol of *Sclerotinia sclerotiorum* (Lib.) de Bary in oilseed Brassicas. *Australasian Plant Pathology*, 45, 1-14.
- Kumar, A., & Jha, A. (2017). Antifungals used against candidiasis. *Anticandidal agents*. Academic Press/Elsevier, New York, 11-39.
- Leite, R. M. V. B. C. (2014). Disease management in sunflower. *Sunflowers*, Nova Science Pub Inc, New York, 165-185.
- Liu, Z., Liu, Y., Zeng, G., Shao, B., Chen, M., Li, Z., & Zhong, H. (2018). Application of molecular docking for the degradation of organic pollutants in the environmental remediation: A review. *Chemosphere*, 203, 139-150.
- Ma, R., Li, Y., Li, C., Wan, F., Hu, H., Xu, W., & Zeng, J. (2020). Secure multiparty computation for privacy-preserving drug discovery. *Bioinformatics*, 36(9), 2872-2880.
- Manna, A., Laksitorini, M. D., Hudiyanti, D., & Siahaan, P. (2017). Molecular Docking of interaction between e-cadherin protein and conformational structure of cyclic peptide ADTC3 (Ac-CADTPC-NH₂) Simulated on 20 ns. *J. Kim. Sains dan Apl*, 20(1), 30-6.
- Matsuzaki, Y., Yoshimoto, Y., Arimori, S., Kiguchi, S., Harada, T., & Iwahashi, F. (2020). Discovery of metyltetraprole: Identification of tetrazolinone pharmacophore to overcome QoI resistance. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 28(1), 115211.

- McCaghey, M., Willbur, J., Smith, D. L., & Kabbage, M. (2019). The complexity of the *Sclerotinia sclerotiorum* pathosystem in soybean: virulence factors, resistance mechanisms, and their exploitation to control *Sclerotinia* stem rot. *Tropical Plant Pathology*, *44*, 12-22.
- Muttaqin, F. Z. (2019). Molecular docking and molecular dynamic studies of stilbene derivative compounds as sirtuin-3 (Sirt3) histone deacetylase inhibitor on melanoma skin cancer and their toxicities prediction. *Journal of Pharmacopolium*, *2*(2).
- O'Sullivan, C. A., Belt, K., & Thatcher, L. F. (2021). Tackling control of a cosmopolitan phytopathogen: *Sclerotinia*. *Frontiers in Plant Science*, *12*, 707509.
- OECD. (2007). *Guidance document on the validation of (quantitative) structure activity relationship [(Q)SAR] models. OECD Series on Testing and Assessment No. 69. ENV/JM/MONO(2007)2*. Organisation For Economic Cooperation and Development. France: Paris.
- Onaran, A., Bayar, Y., Karakurt, T., Tokatlı, K., Bayram, M., & Yanar, Y. (2021). Antifungal activity of chitosan against soil-borne plant pathogens in cucumber and a molecular docking study. *Journal of Taibah University for Science*, *15*(1), 852-860.
- Oyebamiji, A. K., Kaka, O. M., Akintelu, S. A., Semire, B., & Adelowo, J. M. (2020). Theoretical Bio-evaluation of 3, 5-dimethoxy-N-vinylbenzenamine Analogues as Potential anti-*Sclerotinia sclerotiorum*. *Pharmacol. online*, *428*, 427-439.
- Peltier, A. J., Bradley, C. A., Chilvers, M. I., Malvick, D. K., Mueller, D. S., Wise, K. A., & Esker, P. D. (2012). Biology, yield loss and control of *Sclerotinia* stem rot of soybean. *Journal of Integrated Pest Management*, *3*(2), B1-B7.
- Pinaria, A. G., & Assa, B. H. (2022). *Jamur patogen tanaman terbawa tanah*. Media Nusa Creative (MNC Publishing)
- Prasetiawati, R., Suherman, M., Permana, B., & Rahmawati, R. (2021). Molecular docking study of anthocyanidin compounds against Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) as anti-lung cancer. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, *8*(1), 8-20.
- Priyanto, M. (2009). Farmakoterapi dan Terminologi Medis. *Leskonfi, Depok*, 108-114.
- Rachmania, R. A., Supandi, S., & Cristina, F. A. D. (2016). Analisis penambatan molekul senyawa flavonoid buah mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa* (Scheff.) Boerl.) pada reseptor α -glukosidase sebagai antidiabetes. *PHARMACY: Jurnal Farmasi Indonesia (Pharmaceutical Journal of Indonesia)*, *13*(02), 239-251.
- RÁCZ, A., Bajusz, D., & Héberger, K. (2021). Effect of dataset size and train/test split ratios in QSAR/QSPR multiclass classification. *Molecules*, *26*(4), 1111.
- Rahayuningsih, S. (2022). *Teori Graph dan Penerapannya*. Universitas Wisnuwardhana Press Malang.

- Rastija, V., Vrandečić, K., Čosić, J., Majić, I., Šarić, G. K., Agić, D., ... & Molnar, M. (2021). Biological activities related to plant protection and environmental effects of coumarin derivatives: QSAR and molecular docking studies. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(14), 7283.
- Roy, K., Kar, S., Das, R. N., Roy, K., Kar, S., & Das, R. N. (2015). Statistical methods in QSAR/QSPR. *A Primer on QSAR/QSPR Modeling: Fundamental Concepts*, 37-59.
- Roy, K. (2004). Topological descriptors in drug design and modeling studies. *Molecular Diversity*, 8, 321-323.
- Saharan, G. S., & Mehta, N. (2008). *Sclerotinia diseases of crop plants: biology, ecology and disease management*. Springer Science & Business Media.
- Santoso, U.T, Abdullah, Rohman, T. R., Hadi, S., Mu'minah, U. (2022). *Pemodelan Hubungan Kuantitatif struktur molekul-sifat senyawa dengan teknik regresi linear*. Depok : PT RajaGrafindo Persada.
- Saputri, K. E., Fakhmi, N., Kusumaningtyas, E., Priyatama, D., & Santoso, B. (2016). Docking molekular potensi anti diabetes melitus tipe 2 turunan zerumbon sebagai inhibitor aldosa reduktase dengan autodock-vina. *Chimica et Natura Acta*, 4(1), 16-20.
- Sari, I.W, Junaidin, Pratiwi, D. (2020). Studi Molecular Docking Senyawa Flavonoid Herba Kumis Kucing (*Orthosiphon Stamineus* B.) pada reseptor α -Glukosidase Sebagai Antidiabetes Tipe 2. *Jurnal Farmagazine*, 7(2), 54-60.
- Singh, S., Singh, N., Kumar, V., Datta, S., Wani, A. B., Singh, D., & Singh, J. (2016). Toxicity, monitoring and biodegradation of the fungicide karbendazim. *Environmental chemistry letters*, 14, 317-329.
- Siswandono, S. B. (2000). Kimia medisinal. *Airlangga Univ. Press. Surabaya*, 1(2), 30-35.
- Sulzenbacher, G., Roig-Zamboni, V., Peumans, W. J., Rougé, P., Van Damme, E. J., & Bourne, Y. (2010). Crystal structure of the GalNAc/Gal-specific agglutinin from the phytopathogenic ascomycete *Sclerotinia sclerotiorum* reveals novel adaptation of a β -trefoil domain. *Journal of molecular biology*, 400(4), 715-723.
- Tao, X., Zhao, H., Xu, H., Li, Z., Wang, J., Song, X., ... & Duan, Y. (2021). Antifungal activity and biological characteristics of the novel fungicide quinofumelin against *Sclerotinia sclerotiorum*. *Plant Disease*, 105(9), 2567-2574.
- Thahjono & Hamzah, 2013Trott, O., & Olson, A. J. (2010). AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *Journal of computational chemistry*, 31(2), 455-461.
- Toker, O., Bilmez, B., Akçalı, Ö., Toker, M. Ö., & İçelli, O. (2021). Practical simulation method for determination of effective atomic number from Rayleigh to Compton scattering ratio by MCNP. *Radiation Physics and Chemistry*, 181, 109330.

- Porter, I., Pung, H., Vallalta, O., Crnov, R., & Stewart, A. (2002, May). Development of biological controls for *Sclerotinia* diseases of horticultural crops in Australasia. In *2nd Australasian lettuce Industry Conference, University of Queensland Gatton Campus*.
- Vallalta, O., & Porter, I. J. (2004). *Development of biological controls for Sclerotinia diseases of horticultural crops in Australasia*. Australia: Horticultural Australia Ltd.
- Veerasamy, R., Rajak, H., Jain, A., Sivadasan, S., Varghese, C. P., & Agrawal, R. K. (2011). Validation of QSAR models-strategies and importance. *Int. J. Drug Des. Discov*, 3, 511-519. Wang, Y, *et al.*, 2016
- Wang, J. X., Ma, H. X., Chen, Y., Zhu, X. F., Yu, W. Y., Tang, Z. H., ... & Zhou, M. G. (2009). Sensitivity of *Sclerotinia sclerotiorum* from oilseed crops to boscalid in Jiangsu Province of China. *Crop Protection*, 28(10), 882-886.
- Wang, Y., Xu, Y., Wei, J., Zhang, J., Wu, M., Li, G., & Yang, L. (2023). *Sclerotinia sclerotiorum* Agglutinin Modulates Sclerotial Development, Pathogenicity and Response to Abiotic and Biotic Stresses in Different Manners. *Journal of Fungi*, 9(7), 737.
- Xia, S., Xu, Y., Hoy, R., Zhang, J., Qin, L., & Li, X. (2019). The notorious soilborne pathogenic fungus *Sclerotinia sclerotiorum*: An update on genes studied with mutant analysis. *Pathogens*, 9(1), 27.
- Yang, H., Du, Z., Lv, W. J., Zhang, X. Y., & Zhai, H. L. (2019). In silico toxicity evaluation of dioxins using structure–activity relationship (SAR) and two-dimensional quantitative structure–activity relationship (2D-QSAR). *Archives of Toxicology*, 93, 3207-3218.
- Young, C. S., Clarkson, J. P., Smith, J. A., Watling, M., Phelps, K., & Whipps, J. M. (2004). Environmental conditions influencing *Sclerotinia sclerotiorum* infection and disease development in lettuce. *Plant Pathology*, 53(4), 387-397.