

# Studi Hubungan Aktivitas Struktur Terhadap Penentuan Karakteristik Aroma Senyawa melalui Pengujian Molecular Docking

Agung Nurfauzy\*<sup>1</sup>, Edi Priyo Utomo<sup>1</sup> dan Elvina Dhiaul Iftitah<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Jurusan Kimia FMIPA Universitas Brawijaya

e-mail: \*<sup>1</sup> [uzy.agung@gmail.com](mailto:uzy.agung@gmail.com)

## Abstrak

Deskripsi karakteristik aroma suatu senyawa hingga saat ini masih mengandalkan subjektivitas panelis manusia yang pengujiannya dapat dipengaruhi oleh pengalaman dan persepsi lain. Pada penelitian ini dilakukan pengembangan pengujian melalui metode molecular docking menggunakan 18 senyawa beraroma (standar) yang diujikan pada reseptor olfaktori manusia *ORIG1* dan interaksinya dibandingkan dengan deskripsi standar karakteristik aroma dari masing-masing senyawa. Hasil menunjukkan bahwa, senyawa dengan karakter aroma yang sama akan berinteraksi pada posisi urutan asam amino (sequence) reseptor cenderung konsisten, sehingga dapat diperoleh pemetaan sisi aktif reseptor yang merepresentasikan aroma tertentu. Berdasarkan hal tersebut, pengujian senyawa 2,7-dimetil-8-oksooktan-2-il asetat yang belum memiliki deskripsi standar aroma dapat diprediksi kemiripan karakter aromanya dilihat dari sequence asam amino yang berinteraksi dan pendekatan statistik hasil interaksi senyawa yang dibandingkan dengan senyawa standar. Molecular docking menunjukkan bahwa hubungan struktur dan aroma (Structure-Odor Relationship = SOR) dapat dijadikan acuan untuk menjelaskan karakter aroma serta prediksi aroma senyawa tertentu yang lebih bersifat objektif dan tidak bergantung pada persepsi panelis.

**Kata kunci**— Molecular docking, *ORIG1*, SOR

## Abstract

Description of a compound characteristics still rely on the subjectivity of human panelists whose the testing may be influenced by experiences and other perceptions. In this research, the development of testing through molecular docking method using 18 scented standard compounds were tested on *ORIG1* human olfactory receptors and their interactions were compared with standard descriptions of odor characteristics. The results show that, the compound with the same character odor will interact on consistent position of amino acid sequence, so it can be obtained mapping the active side of the receptor that represents a certain odor. Accordingly, test of 2,7-dimethyl-8-oxooctan-2-yl acetate compound which has not yet a standard scent description, can predict the similarity of character odor seen from the sequences of interacting amino acids and the statistical approach of the compound interaction compared to the standard compound. Molecular docking indicates that Structure-Odor Relationship (SOR) can be used as a reference to explain the character of odor and prediction of a particular compound odor that is more objective and not depends on panelists perception.

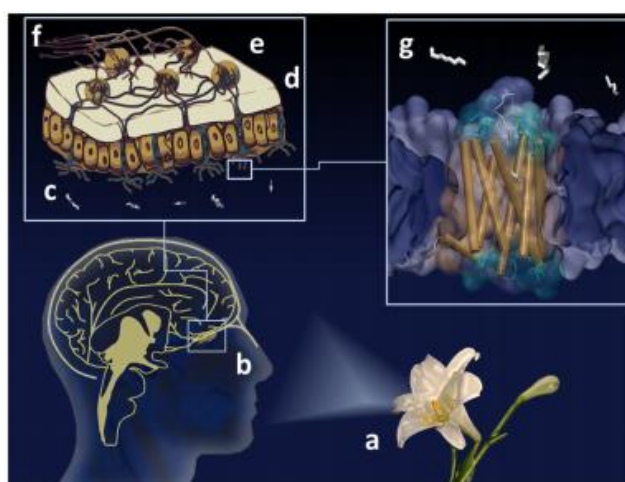
**Keywords**— Molecular docking, *ORIG1*, SOR

## 1. PENDAHULUAN

Senyawa aroma, baik dalam bentuk campuran atau individu di dalam produk, sengaja ditambahkan agar konsumen mengasosiasikan dengan aroma yang telah dikenali atau memiliki tujuan meningkatkan kualitas produk. Beberapa senyawa seperti isoamil asetat dapat diasosiasikan memiliki aroma seperti pisang, senyawa lemonal beraroma seperti lemon, dan senyawa benzaldehid memiliki kemiripan dengan aroma almond, dimana senyawa tersebut memiliki satu jenis karakteristik aroma (*notes*) yang dominan. Namun kebanyakan molekul aroma memiliki *notes* yang satu sama lain saling bercampur membentuk kesatuan kompleks aroma. Aroma dapat bergantung pada intensitas, persepsi dan deskripsi baku. Tetapi kenyataannya, fenomena olfaktori hingga saat ini masih belum dipahami sepenuhnya dan pengukuran aroma seringkali tidak akurat [1].

Persepsi aroma yang pengujiannya melalui profil organoleptik merupakan fenomena individual dan bersifat subjektif terhadap memori otobiografi. Hal tersebut dapat dipengaruhi oleh gaya hidup, interaksi sosial, penamaan dan memori aroma yang berhubungan dengan makanan [2]. Pendekatan secara objektif telah diteliti sejak tahun 1930 melalui prediksi hubungan struktur molekul dengan aroma yang dihasilkan dan hingga saat ini teori tersebut telah sebagian berhasil dalam mengelompokkan beberapa senyawa terhadap suatu aroma tertentu dan memprediksi aroma berdasarkan struktur molekulnya [3].

Proses penerimaan aroma pada manusia ditunjukkan **Gambar 1** dimulai pada saat senyawa yang mudah menguap keluar dari bahan (a) kemudian tercium dan masuk ke dalam jaringan epitelium olfaktori yang berlokasi di bagian atas *nasal cavity* (b). Jaringan epitelium olfaktori (c) merupakan jaringan yang dijaga kelembabannya terletak pada *mucus* sehingga molekul aroma yang masuk sebagai fase gas dapat melarut dan homogen. Pada *mucus* ini juga terdapat *cilia* dari sel saraf olfaktori yang merespon adanya sinyal kimia. Sinyal kimia selanjutnya diubah menjadi sinyal listrik dan ditransmisikan oleh *axon* sel saraf melewati tulang tengkorak untuk mencapai *bulb* olfaktori (d). Sel saraf olfaktori mewakili olfaktori reseptor yang terletak pada glomeruli (e). Setelah sinyal diproses pada glomeruli, informasi aroma kemudian disebar ke seluruh jaringan otak untuk diolah sesuai dengan aspek emosional dan persepsi aroma. Pada level molekuler, senyawa aroma dapat berinteraksi secara spesifik terhadap beberapa olfaktori reseptor (g) yang terikat pada membran fosfolipid sel saraf. Hubungan interaksi antara senyawa aroma dan area ikatan olfaktori reseptor yang melibatkan sifat psikokimia dari keduanya terdefiniskan sebagai aktivasi selektif suatu sel saraf [4].

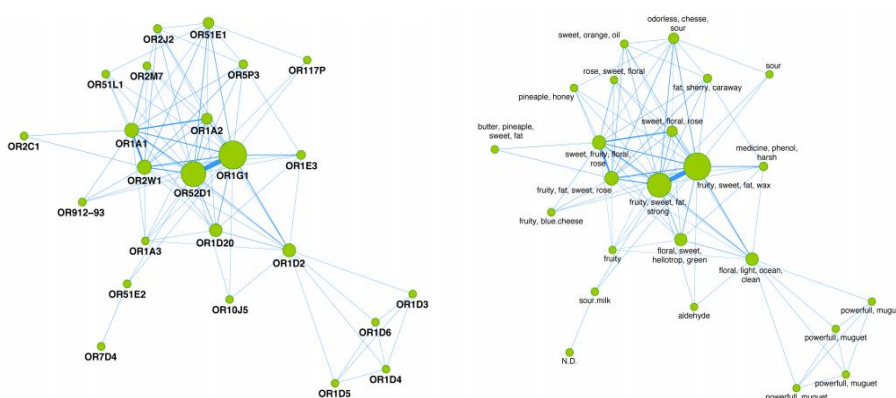


**Gambar 1.** Proses deteksi aroma oleh reseptor olfaktori manusia

Olfaktori reseptor (OR) termasuk ke dalam kelompok *G-protein coupled receptor* (GPCR) dan memiliki karakteristik struktur berpilin (*helix*) dengan tujuh transmembran [5]. *Sequence* asam amino penyusunnya tidak memiliki kesamaan dengan kelompok GPCR lainnya, namun perbedaan tersebut membuat OR memiliki kemampuan untuk mengenali senyawa aroma yang berbeda. Analisis bioinformatika telah menemukan terdapat 350 macam OR yang terdapat pada manusia dan untuk mengenali suatu aroma dibutuhkan beberapa OR yang terlibat. Dengan kata lain, satu senyawa aroma dapat berinteraksi dengan beberapa OR yang berbeda dan satu OR dapat diaktifkan oleh beberapa macam senyawa aroma [6]. Kombinasi antara senyawa aroma dengan beberapa OR yang terlibat dalam mengenali aroma disebut dengan istilah “*combinatorial coding*” menjelaskan bagaimana manusia membedakan beragam aroma [7].

Interaksi yang terjadi antara senyawa aroma dengan OR dapat dijelaskan melalui pendekatan permodelan molekul menggunakan metode *molecular docking*. Metode tersebut dapat memprediksi orientasi molekul yang paling stabil dalam pembentukan kompleks antara molekul ligan dengan protein [8]. Studi yang dilakukan oleh Audouze [6] telah berhasil melakukan pemetaan 24 OR manusia yang diasosiasikan terhadap 189 senyawa aroma melalui pendekatan tersebut seperti yang ditunjukkan pada **Gambar 2**. Interaksi yang paling kuat terjadi antara OR1G1 dan OR52D1 karena hampir semua ligan dengan karakter aroma yang sama terikat pada kedua OR tersebut. Hal ini yang dapat dijadikan dasar bahwa OR berkaitan erat dengan karakter aroma dari suatu ligan yang diujikan. Karakter aroma mewakili sifat subjektifitas dan interaksi dengan OR dapat mewakili objektifitas dilihat dari nilai konstanta disosiasi dan asam amino yang terlibat.

Penilaian kemiripan suatu senyawa beraroma saat ini umumnya masih diprediksi melalui pendekatan penilaian semantik menggunakan panelis yang ahli dalam bidang bebauan. Penilaian akan berbeda apabila panelis yang melakukan pengujian tidak memiliki kompetensi khusus sehingga menghasilkan persepsi bias terhadap aroma. Pendekatan lain telah dilakukan melalui perbandingan sifat psikokimia terhadap standar aroma melalui beberapa metode statistik seperti *Cluster analysis*, *discriminant analysis*, *correspondence analysis*, dan *self-organizing maps*, yang masing-masingnya dapat menjelaskan kedekatan dan/atau pengelompokan senyawa tertentu terhadap aroma [9]. Penggunaan metode tersebut dalam mengolah data hasil *molecular docking* pada percobaan yang akan dilakukan dapat menghasilkan suatu hubungan antara karakteristik struktur dan aroma atau disebut sebagai *Structure – Odour Relationship* (SOR).



**Gambar 2.** Pemetaan reseptor olfaktori berdasarkan hubungan aroma

## 2. BAHAN DAN METODE PENELITIAN

Senyawa aroma yang selanjutnya disebut sebagai ligan, sebagai standar merupakan senyawa yang sebagian besar memiliki karakter aroma *floral* dan sebagai senyawa uji yang dicari kedekatan aroma dengan standar adalah senyawa 2,6-dimetil-8-oksooktan-2-il asetat (selanjutnya disebut sebagai 7-asetilsitronelal). Ligan tersebut dibuat dengan menggunakan perangkat lunak ChemDraw dalam format *\*.mol* kemudian dilakukan optimasi ligan menggunakan perangkat lunak Hyperchem menjadi format *\*.hin*. Hasil optimasi ligan diubah format menjadi *\*.pdb* dengan perangkat lunak OpenBabel. Reseptor olfaktori manusia yang digunakan memiliki kode OR1G1 diunduh dari <https://swissmodel.expasy.org>.

Proses *docking* menggunakan dua perangkat lunak, diantaranya yaitu AutoDock Tools dan iGEMDOCK. Pada perangkat lunak AutoDock Tools, ligan dilakukan optimasi dengan memunculkan hidrogen polar serta *flexibility* ligan kemudian disimpan dengan format *\*.pdbqt*. Makromolekul (reseptor olfaktori manusia) juga dilakukan optimasi dengan memunculkan atom hidrogen polar dan diatur sebagai *rigid* makromolekul dengan format *\*.pdbqt*. Selanjutnya makromolekul dilakukan pemetaan area *docking* sebagai *grid box* sebagai format *\*.gpf* kemudian dilakukan program *autogrid* menggunakan *command* :

```
cd (spasi) (file direktori ligan dan makromolekul) (enter)
autogrid4 (spasi) -p (spasi) (nama grid).gpf (spasi) -l (spasi) (nama grid).glg (spasi) &
(enter)
```

Setelah pemetaan area selesai, makromolekul dilakukan proses *docking* menggunakan parameter *Genetic Algorithm* dengan luaran *Lamarckian GA* format *\*.dpf*. *command* yang digunakan yaitu:

```
autodock4 (spasi) -p (spasi) (nama docking).dpf (spasi) -l (spasi) (nama docking).dlg
(spasi) & (enter)
```

Hasil *docking* disimpan sebagai *complex molecule* dengan format *\*.pdbqt* yang berisikan ligan dengan tingkat *binding energy* paling rendah pada makromolekul. Untuk melihat asam amino yang berinteraksi dengan ligan, digunakan perangkat lunak Discovery Studio 2016. *Docking* menggunakan perangkat lunak iGEMDOCK yaitu dengan cara memasukkan semua ligan yang telah teroptimasi dengan format file *\*.pdb* ke dalam program. Kemudian dipilih reseptor yang akan digunakan serta *folder output* hasil *docking*. Setelah itu dipilih **Start Docking** dan tunggu hingga proses selesai. Hasil akan ditampilkan dengan memilih **View Docked Poses and Post-Analyze**.

Masing-masing *output* dari kedua perangkat lunak selanjutnya dilakukan analisis multivariat menggunakan metode *Cluster Analysis* (CA) untuk mengelompokkan senyawa berdasarkan kemiripan aroma dan dilakukan analisis lebih lanjut menggunakan metode *Linear Discriminant Analysis* (LDA) untuk mengetahui kedekatan senyawa 7-asetilsitronelal dengan standar. Standar aroma yang digunakan mengacu pada *database* The Good Scents Company .

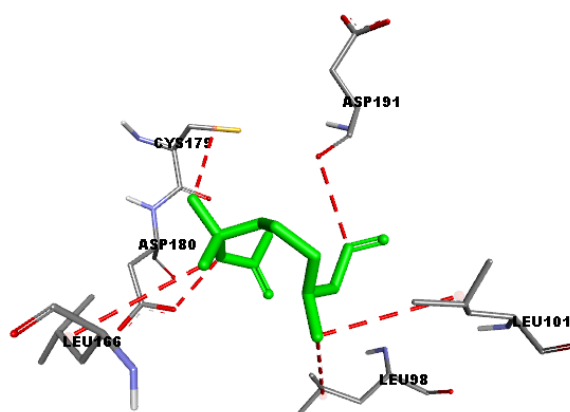
## 3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Senyawa standar yang digunakan secara subjektif dideskripsikan berdasarkan standar yang dikeluarkan oleh The Good Scents Company, seperti yang ditunjukkan pada **Tabel 1** dan perbandingan statistik dengan data pengujian hasil *docking* menghasilkan penilaian yang bersifat objektif.

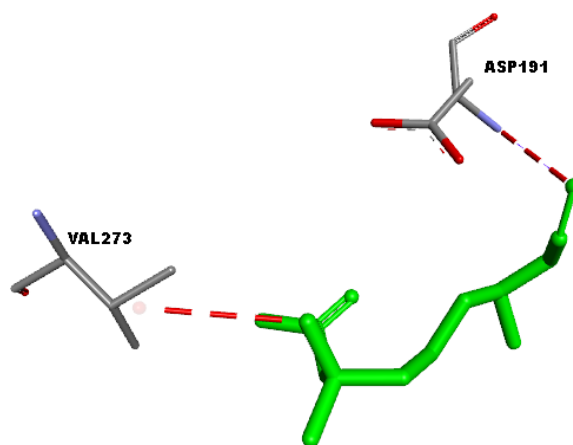
Tabel 1. Tabulasi karakteristik aroma berdasarkan The Good Scents Company

No.	Senyawa	Tipe Aroma
1.	7-asetilsitronelal	<b>Belum terdaftar</b>
2.	Limonen	<i>Terpenic</i>
3.	trans-Osimen	<i>Herbal</i>
4.	Linalool Oksida	<i>Floral</i>
5.	Linalool	<i>Floral</i>
6.	Rose Oksida	<i>Floral</i>
7.	Isopulegol	<i>Minty</i>
8.	beta-Sitronelol	<i>Floral</i>
9.	Sitral	<i>Citrus</i>
10.	Geraniol	<i>Floral</i>
11.	E-Sitral	<i>Citrus</i>
12.	Hidroksisitronelal	<i>Floral</i>
13.	Sitronelil asetat	<i>Floral</i>
14.	Metoksisitronelal	<i>Floral</i>
15.	Geranil asetat	<i>Floral</i>
16.	Farnesol	<i>Floral</i>
17.	Neril asetat	<i>Floral</i>
18.	Tiogeraniol	<i>Green</i>
19.	Sitronelal	<i>Floral</i>

Pengujian *molecular docking* menggunakan dua perangkat lunak yang diantaranya yaitu Autodock Tools (ADT) dan iGEMDOCK (iGD), dimana kedua perangkat lunak tersebut memiliki perbedaan dalam metode pengujian. ADT melakukan *docking* melalui metode *single ligand interaction* sebagai deskripsi dalam bentuk senyawa tunggal, sedangkan iGD dapat melakukan *docking* secara simultan terhadap beberapa ligan sehingga terdeskripsi sebagai bentuk campuran dengan senyawa lain. *Output* dari kedua perangkat lunak tersebut berupa asam amino yang berinteraksi dengan senyawa serta nilai Koefisien disosiasi (Kd) hasil perhitungan dari energi interaksi tersebut. Selain itu, data pendukung lain yang termasuk juga sebagai variabel bebas berupa data volume molekul, Log P, Energi Hidrasi dan Energi HOMO-LUMO. Interaksi yang terjadi antara reseptor olfaktori OR1G1 dengan senyawa 7-asetilsitronelal, seperti yang ditunjukkan oleh **Gambar 3**, menyajikan konformasi 3D beserta residu asam amino yang berinteraksi.



(a)



(b)

Gambar 3. Interaksi antara senyawa 7-asetilsitronelal dengan OR1G1 menggunakan perangkat lunak Autodock Tools (a) dan iGEMDOCK (b)

Berdasarkan hasil pengujian docking baik sebagai senyawa tunggal maupun dalam bentuk campurannya, senyawa yang memiliki karakter aroma yang sama akan mengalami interaksi yang cenderung konsisten pada sisi aktif asam amino yang sama pada reseptor olfaktori. Seperti halnya senyawa-senyawa floral berinteraksi dengan sequence asam amino yang ditunjukkan pada Gambar 4. Interaksi tersebut dapat dijadikan sebagai acuan untuk menguji suatu senyawa yang belum memiliki karakter aroma standar, seperti halnya senyawa 7-asetilsitronelal, dimana apabila senyawa berinteraksi pada *sequence* asam amino tersebut maka kemungkinan memiliki karakter aroma *floral*. Perbandingan dua metode *docking* yang berbeda pada reseptor OR1G1 seperti yang ditunjukkan pada **Gambar 4**, memberikan hasil deret *sequence* yang berbeda. Hal tersebut disebabkan karena terdapat perbedaan dalam pelaksanaan docking. Seperti yang dijelaskan di atas bahwa pengujian dengan menggunakan aplikasi Autodock Tools dideskripsikan sebagai proses docking senyawa tunggal, sedangkan menggunakan iGEMDOCK merupakan proses docking senyawa dalam bentuk campuran karena dapat dilakukan secara multi-ligan docking.

10	20	30	40	50	60	70	80
EEQKPIFGSFLFMYLVTVAGNLLIILVLIITDQLHTPMYFFLANLSLADACFVSTTVPKM	ANIQIQSQAISYSGCLLQLYFFMFLVMI	110	120	130	140	150	160
EAFLLAYMAYDCYVAICHPIHYILIMSPGLCIFLYSASWIMNALHSLIHTLLMNSLSPCANHEIPHFCDINPLLS	SCTOPFTNELVI	190	200	210	220	230	240
FITGGITGLICVLCIIISYTNVFTILKIPSAQGRKAFSTCSSHLSVVSIFFGTSFCVDFSSPSTHSAQKDT	VASWMTTVVTPMLNPF	270	280	290	300	310	320
IYSLRNQEIKSSLRKLIWV		350					

10	20	30	40	50	60	70	80
EEQKPIFGSFLFMYLVTVAGNLLIILVLIITDQLHTPMYFFLANLSLADACFVSTTVPKM	ANIQIQSQAISYSGCLLQLYFFMFLVMI	110	120	130	140	150	160
EAFLLAYMAYDCYVAICHPIHYILIMSPGLCIFLYSASWIMNALHSLIHTLLMNSLSPCANHEIPHFCDINPLLS	SCTOPFTNELVI	190	200	210	220	230	240
FITGGITGLICVLCIIISYTNVFTILKIPSAQGRKAFSTCSSHLSVVSIFFGTSFCVDFSSPSTHSAQKDT	VASWMTTVVTPMLNPF	270	280	290	300	310	320
IYSLRNQEIKSSLRKLIWV		350					

Gambar 4. Sequence asam amino yang berinteraksi dengan senyawa floral, bagian atas adalah interaksi hasil pengujian Autodock Tools dan bagian bawah adalah hasil pengujian iGEMDOCK

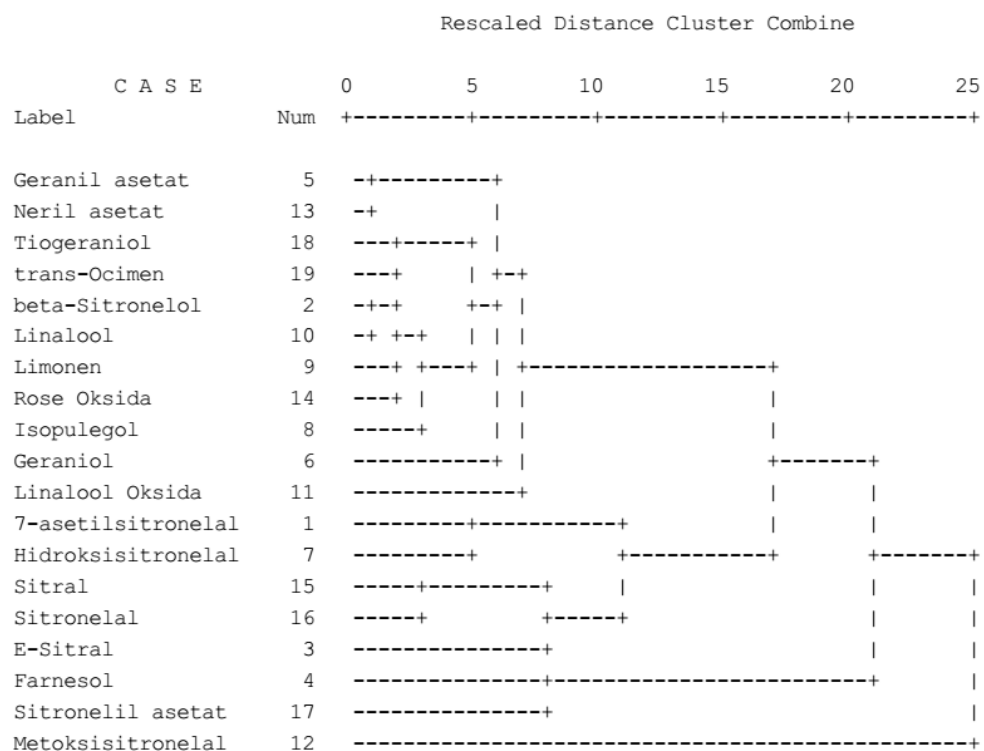
Variabel asam amino untuk analisis multivariat harus dikonversi menjadi data numerik yang dinyatakan melalui indeks hidropati. Indeks hidropati menunjukkan suatu besaran sifat hidrofobisitas atau hidrofilitas dari sisi aktif terhadap ligan yang berinteraksi dengan reseptor. Penelitian yang dilakukan oleh Kyte [10] menjelaskan bahwa asam amino penyusun protein masing-masing memiliki nilai indeks hidrofobisitas, sehingga dapat digunakan untuk merepresentasi data asam amino menjadi data numerik. Indeks hidropati dihitung berdasarkan rata-rata indeks hidrofobisitas asam amino yang berinteraksi dengan ligan hasil docking.

**Tabel 2** menunjukkan rekapitulasi hasil pengujian *docking* baik menggunakan perangkat lunak Autodock Tools dan iGEMDOCK yang akan digunakan dalam analisis multivariat.

Tabel 2. DATA

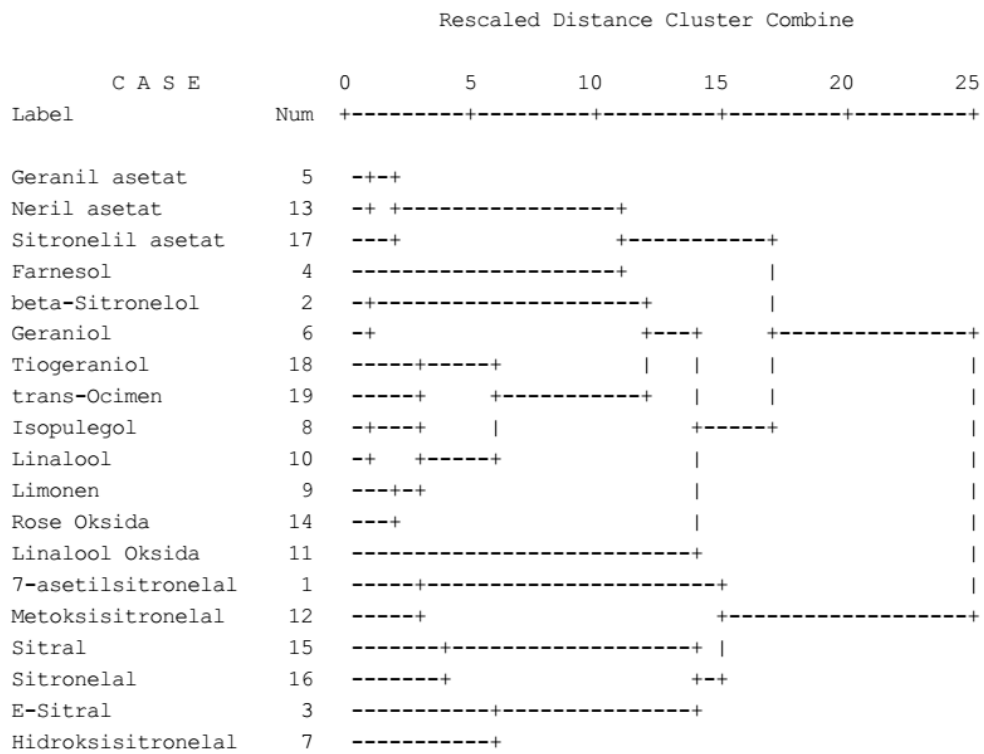
No.	Senyawa	Kd ADT	Hidropati ADT	$\Delta G$	Hidropati iGD	Log P	Volume (A <sup>3</sup> )	En. Hidrasi (kcal/mol)	HOM O-LUMO
1	7-asetilsitronelal	194.2	1.22	-77.1	-0.57	1.44	748.33	12.74	-9.69
2	beta-Sitronelol	34.90	0.81	-67.8	-0.39	2.75	629.93	-2.93	-8.09
3	E-Sitral	84.05	1.23	-63.6	-0.57	2.16	596.62	15.07	-9.34
4	Farnesol	279.7	1.63	-72.4	-0.57	3.94	854.33	-2.83	-8.18
5	Geranil asetat	84.01	2.14	-73.2	-0.57	2.59	735.33	1.68	-8.31
6	Geraniol	222.2	1.38	-63.7	-0.58	2.46	616.29	-3.83	-8.22
7	Hidroksisitronelal	63.48	0.07	-70.3	-0.97	1.31	638.97	8.71	-9.66
8	Isopulegol	21.08	1.39	-63.4	1.44	2.39	558.54	-1.70	-8.52
9	Limonen	42.14	1.13	-61.3	1.39	2.94	528.98	1.83	-7.85
10	Linalool	98.29	1.69	-64.4	-0.79	2.52	607.64	-2.05	-8.06
11	Linalool Oksida	45.54	1.39	-71.0	-1.32	1.35	591.65	-0.44	-8.10
12	Metoksisitronelal	365.5	1.18	-72.3	-0.79	1.59	681.18	9.16	-9.47
13	Neril asetat	80.09	2.40	-69.3	-0.37	2.59	735.30	1.68	-8.31
14	Rose Oksida	33.47	1.23	-58.7	1.39	2.38	581.38	2.14	-7.90
15	Sitral	50.01	1.23	-63.8	-0.58	2.16	596.67	15.11	-9.34
16	Sitronelal	51.44	2.18	-58.4	-0.84	2.25	611.24	13.51	-8.46
17	Sitronelil asetat	276.8	1.49	-66.0	-0.57	2.88	748.28	2.31	-8.09
18	Tiogeraniol	80.76	1.91	-51.9	-0.30	3.04	647.85	0.79	-8.02
19	trans-Ocimen	74.49	3.48	-55.3	1.39	3.25	578.91	1.19	-7.67

Dendrogram using Average Linkage (Between Groups)

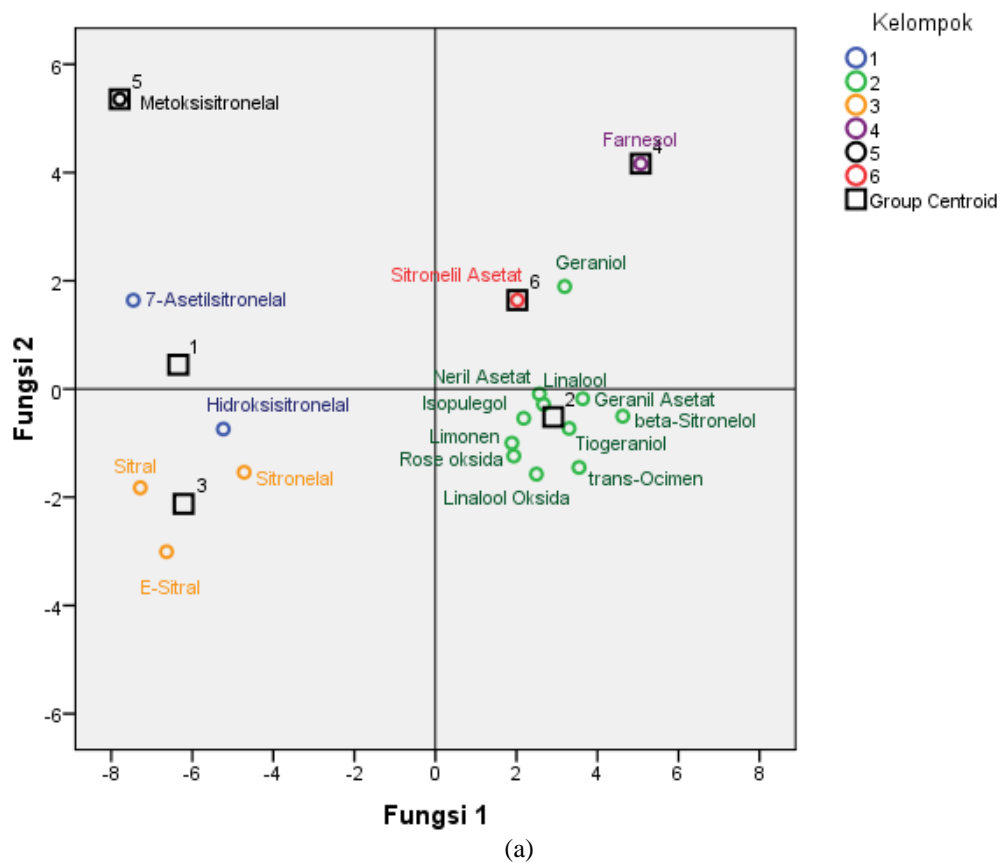


(a)

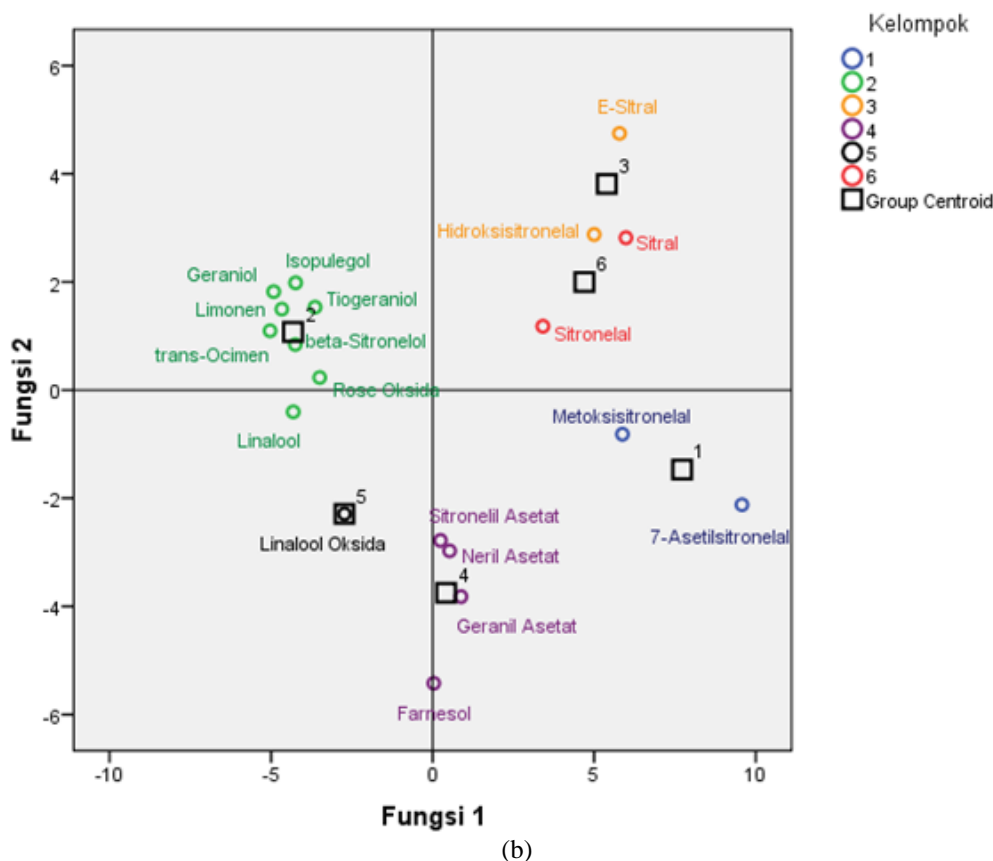
Dendrogram using Average Linkage (Between Groups)



(b)  
Gambar 5. Test







Gambar 6. Test

Melalui pendekatan menggunakan metode CA, *output* yang dihasilkan berupa diagram dendrogram yang menyatakan pengelompokan data sesuai dengan 6 jenis standar aroma. Pengujian sebagai senyawa tunggal, yang ditunjukkan pada **Gambar 5 (a)** menyatakan bahwa senyawa 7-asetilsitronelal berada pada kelompok yang sama dengan hidroksisitronelal. Sedangkan apabila dalam bentuk campuran seperti yang ditunjukkan pada **Gambar 5 (b)** menyatakan bahwa 7-asetilsitronelal berada pada satu kelompok dengan metoksisitronelal.

Tahap selanjutnya yaitu pendekatan menggunakan LDA untuk menjelaskan hubungan kedekatan antar kelompok data. Luaran analisis yang disajikan berupa grafik kanonikal 2D seperti yang ditunjukkan pada **Gambar 6**, dimana masing-masing senyawa diposisikan berdasarkan variabel hasil pengujian *docking* terhadap 6 tipe aroma standar sebagai klasifikasi kelompok data. Sehingga dapat diasumsikan bahwa semakin dekat letak posisi senyawa maka senyawa tersebut memiliki deskripsi aroma yg mirip. Berdasarkan hasil pengujian sebagai senyawa tunggal (Autodock Tools, **Gambar 6 (a)**) menunjukkan bahwa reseptor ORIG1 merespon senyawa 7-asetilsitronelal memiliki kemiripan aroma yang terdekat dengan senyawa hidroksisitronelal sebagai aroma *floral* dengan nilai Squared Euclidean Distance sebesar 3.909. Kemudian hasil pengujian sebagai senyawa yang bercampur dengan senyawa lain sebagai multi-ligan (iGEMDOCK, **Gambar 6 (b)**) menunjukkan bahwa senyawa 7-asetilsitronelal berinteraksi dengan reseptor ORIG1 merespon aroma yang mirip dengan Metoksisitronelal sebagai aroma *floral* dengan nilai Squared Euclidean Distance sebesar 1.863.

## 4. KESIMPULAN

Prediksi aroma dapat dilakukan dengan membandingkan data Volume, Log P, Energi Hidrasi, Energi HOMO-LUMO, Koefisien Disosiasi dan Sequence asam amino yang dikonversi menjadi Indeks Hidropati akan menghasilkan Hubungan Struktur Molekul dengan Aroma (Structure-Odour Relationship). Senyawa 7-asetilsitronelal melalui SOR dideskripsikan sebagai senyawa tunggal oleh reseptor OR1G1 dideskripsikan memiliki aroma floral dengan kemiripan paling dekat dengan senyawa hidroksisitronelal. Sedangkan jika bercampur dengan senyawa lain, oleh reseptor OR1G1 dideskripsikan memiliki aroma floral yang mirip dengan senyawa metoksisitronelal.

## DAFTAR PUSTAKA

- [1] C. A. De March, S. Ryu, dan G. Sicard, "Structure – odour relationships reviewed in the postgenomic era," *Flavour Fragr. J.*, vol. 30, no. May, hal. 342–361, 2015.
- [2] C. Anselmi, A. Buonocore, M. Centini, R. Maffei, dan H. Hatt, "The human olfactory receptor 17-40 : Requisites for fitting into the binding pocket," *Comput. Biol. Chem.*, vol. 35, no. 3, hal. 159–168, 2011.
- [3] J. Kyte dan R. F. Doolittle, "A Simple Method for Displaying the Hydrophatic Character of a Protein," *J. Mol. Biol.*, vol. 157, no. 1, hal. 105–32, 1982.
- [4] K. Audouze *et al.*, "Identification of Odorant-Receptor Interactions by Global Mapping of the Human Odorome," vol. 9, no. 4, 2014.
- [5] K. J. Rossitter, "Structure-Odor Relationship," *Chem. Rev.*, vol. 96, no. 8, hal. 3201–3240, 1996.
- [6] K. Kaeppler dan F. Mueller, "Odor Classification : A Review of Factors Influencing Perception-Based Odor Arrangements," hal. 189–209, 2013.
- [7] L. B. Buck dan R. Axel, "A Novel Multigene Family May Encode Odorant Receptors : a Molecular Basis for Odor Recognition," *Cell*, vol. 65, hal. 175–187, 1991.
- [8] M. Korichi, V. Gerbaud, T. Talou, P. Floquet, A. Meniai, dan S. Nacef, "Chemical Engineering and Processing : Process Intensification Computer-aided aroma design . II . Quantitative structure – odour relationship," vol. 47, hal. 1912–1925, 2008.
- [9] T. Baccino *et al.*, "Sharing an Olfactory Experience: The Impact of Oral Communication," *Food Qual. Prefer.*, vol. 21, hal. 443–452, 2010.
- [10] T. Lengauer dan M. Rarey, "Computational Methods for Biomolecular Docking," *Curr. Opin. Struct. Biol.*, vol. 6, no. 6, hal. 402, 1996.