

## **Analisis Aktivitas Inhibitor Lipase Pankreas Derivat Asam Klorogenat pada Biji Kopi Hijau sebagai Antiobesitas secara *In Silico***

### **(Analysis of Pancreatic Lipase Inhibitor Activity of Chlorogenic Acid Derivatives in Green Coffee Beans as Antiobesity using *In Silico*)**

FARIDAH<sup>1\*</sup>, WAHONO SUMARYONO<sup>1</sup>, PARTOMUAN SIMANJUNTA<sup>2</sup>, RIZKI RITADI TRIWIBOWO<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Farmasi Universitas Pancasila Jakarta, Jl Srengseng Sawah Jagakarsa, Jakarta 12640.

<sup>2</sup>Lembaga Ilmu Pengetahuan Indonesia-Cibinong, Jl. Raya Bogor Km 46. Cirimekar, Bogor, Jawa Barat 16911.

Diterima 17 Oktober 2019, Disetujui 26 Januari 2021

**Abstrak:** Obesitas atau kegemukan di definisikan sebagai akumulasi lemak abnormal atau berlebihan di jaringan adiposa yang dapat merusak kesehatan. Beberapa tanaman secara empirik telah digunakan sebagai antiobesitas. Penelitian ini bertujuan untuk memperoleh kandidat senyawa antiobesitas yang berkerja sebagai inhibitor enzim lipase pankreas, mendapatkan asam amino yang berperan pada sisi aktif reseptor dan memodelkan interaksi senyawa aktif tersebut pada reseptor antiobesitas. Penelitian dimulai dengan melakukan validasi internal reseptor yang digunakan (4DOQ), kemudian dilakukan proses *docking* terhadap *native ligand*, senyawa pembanding (Orlistat) dan masing-masing senyawa uji dengan reseptor yang sama. Software yang digunakan adalah PLANTS, YASARA, ChemSketch, dan Pymol. Hasil validasi reseptor 4DOQ mempunyai nilai RMSD 1,7097 Å. Hasil *score docking* terhadap orlistat (-65,3258), dan 4 senyawa aktif yaitu asam klorogenat (-69,3009), asam 5-O-kafeoilkuinat (-70,6911), Asam 4,5-O-dikafeoilkuinat (-85,3375), Asam 5-O-p-kumaroilkuinat (-67,1886). Asam amino yang berperan terhadap afinitas pada sisi aktif ikatan ligan dengan reseptor lipase pankreas adalah THR21 (Threonine), ASN84 (Asparagin), GLY19 (Glisin), GLN156 (Glutamin), ALA85 (Alanin), ILE63 (Isoleusin), ARG62 (Arginin). Simpulan dari penelitian ini terdapat 4 senyawa kimia dalam biji kopi hijau yang aktif sebagai antiobesitas dengan mekanisme kerja inhibitor enzim lipase pankreas, yaitu asam klorogenat, asam 5-O-kafeoilkuinat, asam 4,5-O-dikafeoilkuinat, Asam 5-O-p-kumaroilkuinat.

**Kata kunci:** antiobesitas, kopi hijau, asam klorogenat, lipase pankreas, *in silico*

**Abstract:** Obesity is defined as the accumulation of abnormal or excessive fat in adipose tissue which can damage health. Several plants have been used empirically as antiobesity. This study aims to obtain antiobesity compounds that act as pancreatic lipase enzyme inhibitors, find some amino acids that involved on the active site of the receptors and modelling the interactions of these active compounds. The study start with internal validation of the receptors (4DOQ), carried out the docking process for the native ligand, comparison compound and each test compound with the same receptor. The softwares used are PLANTS, YASARA, ChemSketch, and Pymol. The results of receptor validation have an RMSD value of 1.7097 Å. The docking score for orlistat (-65.3258), and the active compounds are chlorogenic acid (-69,3009), 5-O-caffeoylquinic acid (-70.6911), 4,5-O-dikaffeoilquinic acid (-85, 3375), 5-O-p-coumaroilquinic acid (-67,1886). Amino acids that play a role in the affinity on the active side of the ligand bond with the pancreatic lipase receptor are THR21, ASN84, GLY19, GLN156, ALA85, ILE63, ARG62. In conclusion, there are 4 chemical active compounds in green coffee beans as antiobesity with action of the pancreatic lipase enzyme inhibitor, namely chlorogenic acid, 5-O-caffeoylquinic acid, 4,5-O-diphoeilquinic acid, 5-op-coumaroilquinic acid.

**Keyword:** antiobesity, green coffee, chlorogenic acid, pancreatic lipase, *in silico*

---

\*Penulis korespondensi  
Email: idaffup@gmail.com

## PENDAHULUAN

SEIRING dengan berkembangnya zaman serta perubahan pola hidup yang kurang sehat, saat ini jumlah masyarakat yang menderita obesitas semakin meningkat. Data riset kesehatan nasional tahun 2016 menunjukkan penduduk dewasa berusia diatas 18 tahun yang mengalami kegemukan atau obesitas sebanyak 20,7%. Obesitas dianggap sebagai sinyal pertama munculnya kelompok penyakit – penyakit non infeksi yang banyak terjadi di negara maju maupun negara berkembang. Penyakit-penyakit non infeksi seperti diabetes, osteoarthritis, kardiovaskular, dan kanker. Fenomena ini sering disebut “*New World Syndrome*” atau sindroma dunia baru dan hal ini telah menimbulkan beban sosial ekonomi serta kesehatan masyarakat yang sangat besar di negara-negara yang sedang berkembang termasuk Indonesia. Obesitas atau kegemukan di definisikan sebagai akumulasi lemak abnormal atau berlebihan di jaringan adiposa yang dapat merusak kesehatan <sup>(1,2)</sup>.

Obesitas adalah kondisi yang memiliki dimensi sosial dan psikologis yang serius, mempengaruhi hampir semua kelompok umur dan sosial ekonomi. Obesitas dianggap sebagai masalah hanya di negara-negara berpenghasilan tinggi, kelebihan berat badan atau obesitas saat ini secara dramatis meningkat di negara negara berpenghasilan rendah dan menengah, terutama di perkotaan. Kegemukan dan obesitas dikaitkan dengan lebih banyak kematian di seluruh dunia daripada kekurangan berat badan. Secara global, terdapat lebih banyak orang yang mengalami obesitas daripada kekurangan berat badan <sup>(2)</sup>.

Saat ini terdapat pilihan obat dari golongan yang berbeda untuk menurunkan berat badan, tapi tidak semua obat tersebut terdapat di semua negara termasuk Indonesia, dan beberapa obat antiobesitas telah ditarik dari peredaran seperti fenfluramin (derivat amfetamin), dexfenfluramin karena efek sampingnya yang dapat membuat kecanduan dan merusak otak <sup>(3)</sup>, selain obat sintetik beberapa tumbuhan juga umum digunakan sebagai pelangsing seperti daun jati belanda, teh hijau, dan biji kopi hijau<sup>(4,5)</sup>.

Pada penelitian yang dilakukan oleh Choi, asam klorogenat yang terdapat dalam ekstrak kopi hijau secara signifikan dapat menurunkan berat badan, berat hepar dan berat jaringan lemak putih dengan meregulasi hormon lipolisis jaringan adiposa, seperti adiponectin dan leptin, pada tikus obesitas yang diinduksi dengan diet tinggi lemak<sup>(5,6)</sup>.

Lipase pankreas adalah enzim yang diproduksi oleh sel acinar dan disekresi sebagai fungsi eksokrin pankreas. Enzim ini merupakan suatu enzim glikoprotein yang larut dalam air, disintesis oleh sel-

sel parenkim pankreas, dan ditransfer ke permukaan luminal usus halus untuk menghidrolisis substrat. Enzim lipase pankreas merupakan salah satu dari enzim utama yang berperan penting dalam proses pencernaan. Enzim lipase pankreas berfungsi untuk mengkatalisis trigliserida menjadi gliserol dan asam lemak yang kemudian akan diangkut menuju permukaan mikrovili untuk diserap pembuluh darah. Apabila aktivitas enzim lipase pankreas meningkat akan menimbulkan penimbunan lemak. Hal inilah yang dapat memicu terjadinya obesitas. Salah satu inhibitor lipase pankreas yang telah dikenal luas dan digunakan adalah orlistat<sup>(6,7)</sup>. Orlistat adalah inhibitor lipase pertama yang ditemukan dan merupakan suatu turunan lipstatin yang diisolasi dari bakteri *Streptomyces toxicicini*, yang bekerja dengan cara menghambat absorpsi lemak dengan penghambatan aktivitas lipase pankreas sehingga meningkatkan ekskresi lemak melalui feses <sup>(8,9)</sup>.

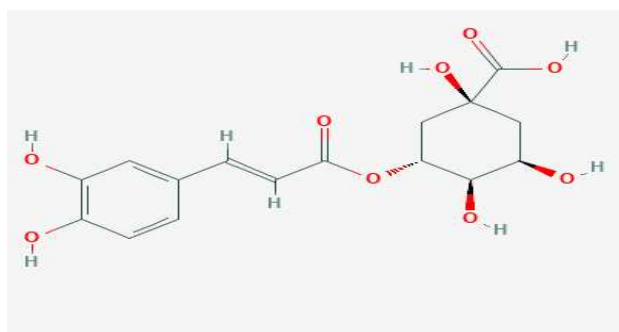
*Molecular docking* merupakan metode berbasis data yang dapat digunakan untuk mencari pola interaksi yang paling tepat dan melibatkan dua molekul, yaitu reseptor dan ligan. Ligan sendiri merupakan molekul sinyal kecil yang terlibat dalam kedua proses anorganik dan biokimia. *Molecular docking* bertujuan meniru peristiwa interaksi suatu molekul ligan dengan protein yang menjadi targetnya pada uji *in-vitro* <sup>(10,11)</sup>.

## BAHAN DAN METODE

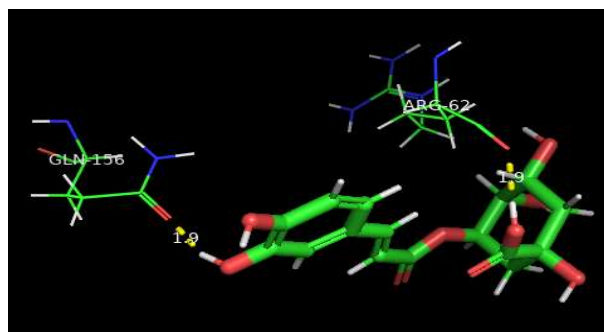
**Bahan.** Berupa struktur senyawa kimia yang terdapat pada biji kopi hijau yaitu struktur senyawa tanaman yang digunakan dalam penelitian: asam klorogenat (Gambar 1), asam kuintat, asam p-kumarat, asam kafeat, asam ferulat, asam sinapat, asam 4-O-kafeoilkuinat, asam 5-O-kafeoilkuinat (Gambar 2), asam 3-O-feruloilkuinat, asam 4-O-feruloilkuinat, asam 5-O-feruloilkuinat, asam 3,4-O-dikafeoilkuinat, asam 3,5-O-dikafeoilkuinat, asam 4,5-O-dikafeoilkuinat (Gambar 3), asam 4-O-p-kumaroilkuinat, asam 5-O-p-kumaroilkuinat (Gambar 4) dan orlistat (Gambar 5) serta struktur lipase pankreas kode 4DOQ (Gambar 6) <sup>(10,12)</sup>.

**Preparasi Protein.** Struktur kompleks protein dalam format (.pdb) didapatkan dari Protein Data Bank (PDB) di-download dari situs <http://mm.rcsb.org/> kemudian dipreparasi kembali dengan program YASARA (dapat diunduh secara gratis di: <http://www.yasara.org/viewdl.htm>).

**Preparasi Native Ligand, Kontrol Positif dan Ligan Uji.** Dilakukan preparasi *native ligand*, ligan kontrol positif (Orlistat), ligan senyawa uji

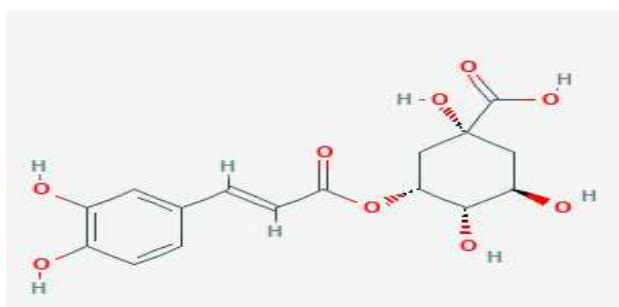


(a)

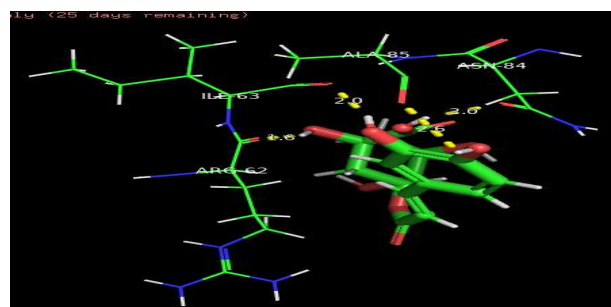


(b)

Gambar 1. (a). Struktur 2D asam klorogenat (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/1794427>); (b) Pose 3D visualisasi hasil *docking* dari asam Klorogenat

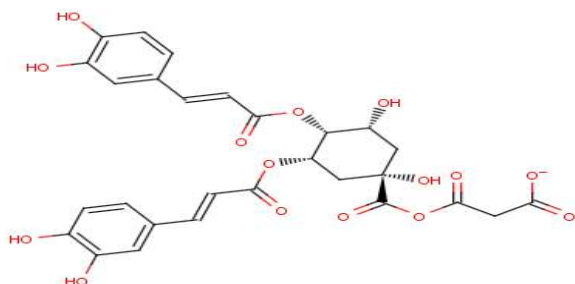


(a)

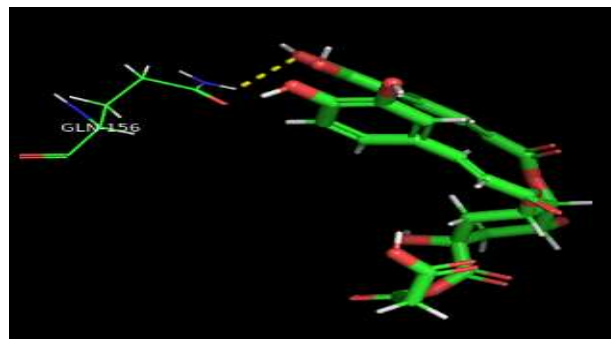


(b)

Gambar 2. (a). Struktur 2D dari senyawa Asam 5-O-kafeoilkuinat (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5280633>), (b). Pose 3D visualisasi hasil *docking* dari Asam 5-O-kafeoilkuinat

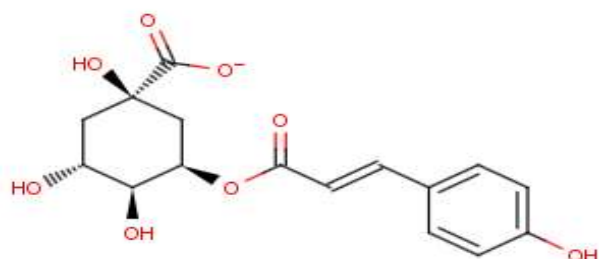


(a)

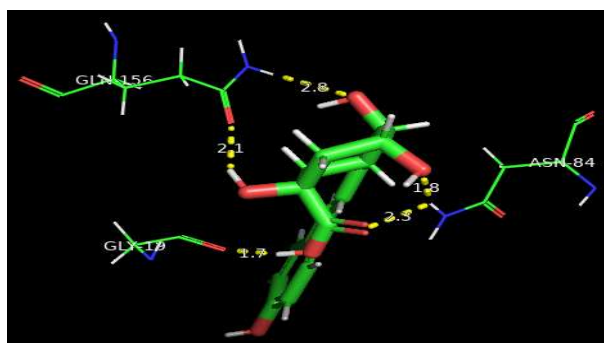


(b)

Gambar 3. (a). Struktur 2D dari senyawa Asam 4,5-O-dikafeoilkuinat (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/9798666>), (b) Pose 3D visualisasi hasil *docking* dari Asam 4,5-O-dikafeoilkuinat

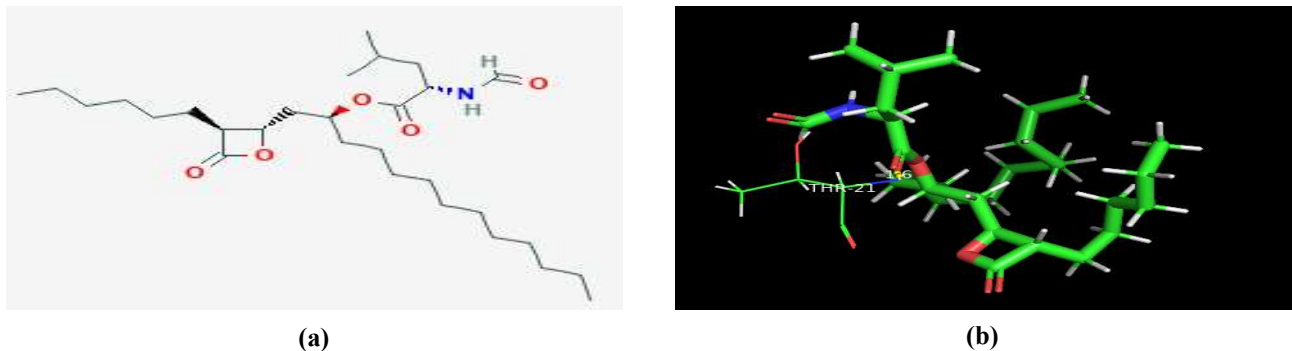


(a)

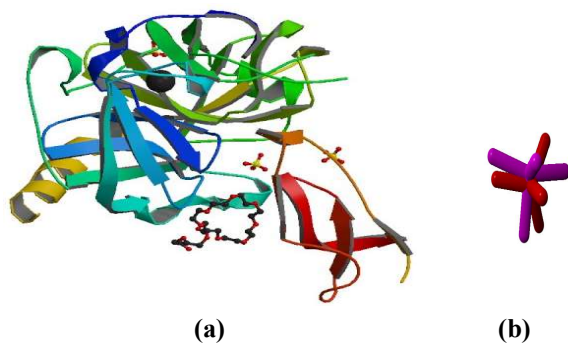


(b)

Gambar 4. (a). Struktur 2D asam 5-O-p-kumaroilkuinat (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/164893>). (b). Pose 3D visualisasi hasil *docking* dari asam 5-O-p-kumaroilkuinat



Gambar 5 . (a). Struktur kimia orlistat (sumber <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3034010>). (b) Pose 3D visualisasi hasil *docking* dari orlistat



Gambar 6. (a) Struktur 3D enzim lipase pankreas kode 4DOQ, (b) Pose *superimpose native ligand*

menggunakan MarvinSketch (dapat diunduh pada <https://www.chemaxon.com/products/marvin/>) pada PH 7,4. Ligan disimpan sebagai ligand\_2D.mrv, kemudian dipilih *Conformational search* lalu simpan hasil pencarian konformasi sebagai ligand dengan tipe .mol2. Prosedur diatas dilakukan untuk setiap ligan.

**Validasi Reseptor/Enzim.** *Native* ligan yang sudah dipreparasi, lalu dioptimasi dengan struktur kristal protein menggunakan program PLANTS (dapat diunduh pada <http://www.tcd.uni-konstanz.de/research/plant.php> ). Dipilih score terbaik, disimpan dalam bentuk file .mol2. Dihitung nilai RMSD pose hasil optimasi dengan program YASARA.

**Docking Kontrol Positif dan Ligan (Senyawa Uji).** File kontrol positif (ligan pembanding) dan senyawa uji yang diperoleh dari prosedur preparasi protein kemudian dilakukan *docking* menggunakan program PLANTS. Diperoleh besarnya *score docking* dari ligan pembanding atau kontrol positif (Orlistat) yang nantinya akan dibandingkan dengan nilai *score docking* dari ligan senyawa uji.

**Visualisasi dan Interpretasi Interaksi Ligan dengan reseptor.** File hasil *docking* dari masing-masing ligan senyawa uji dengan program YASARA (tipe file.pdb) atau Pymol (dapat diunduh pada <https://www.pymol.org> ). divisualisasi dan diinterpretasi untuk diketahui interaksi ikatan yang terjadi.

**Analisis Statistik.** Dari data *score docking* ChemPLP terhadap senyawa yang aktif dibandingkan

dengan senyawa pembanding Orlistat selanjutnya dilakukan analisis data dengan menggunakan uji statistik *one-tailed paired T-test* menggunakan aplikasi statistik R dengan tingkat kepercayaan 95%.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

**Hasil Validasi Reseptor/Enzim.** Hasil validasi terhadap enzim, menunjukkan enzim yang digunakan ialah enzim lipase pankreas dengan kode PDB 4DOQ dengan nilai RMSD 1.7097 Å dengan hasil visualisasi pada Gambar 1 dan setelah *re-docking* seperti yang tertera pada Tabel 1 . Enzim ini dapat digunakan karena memenuhi beberapa kriteria, seperti organisme Homo sapiens, dan hasil validasinya memenuhi persyaratan RMSD,  $\leq 2$  Å. Validasi ini bertujuan agar posisi ligan yang berikatan pada sisi aktif protein pergeserannya tidak terlalu jauh karena konversi dari 2 Å sama dengan 0,2 nm sesuai dengan kisaran ukuran umum diameter suatu atom yaitu sekitar 0,1 nm. Semakin kecil nilai RMSD menunjukkan bahwa posisi ligan yang diperkirakan semakin baik karena semakin mendekati konformasi asal<sup>(8)</sup>.

Hasil validasi dengan ligan unik lain yang diuji adalah XPE (3,6,9,12,15,18,21,24,27-Nonaoksanonacosane-1,29-diol) dan P6G (Hexaetilen glikol) memperoleh nilai RMSD berturut-turut 4,6644 dan 4,2158. Hal ini menunjukkan posisi ligan yang kurang baik dan kurang mendekati konformasi asal sehingga tidak dipilih.

**Hasil Simulasi Docking Pada Reseptor Lipase Pankreas.** Berdasarkan Tabel 2 dapat dilihat

Tabel 1. Hasil validasi reseptor enzim lipase pankreas 4DOQ

No	Nama <i>unique ligand</i>	Kode	RMSD (Å)
1	3,6,9,12,15,18,21,24,27-Nonaoksanonacosane-1,29-diol	XPE	4,6644
2	Hexaetilen glikol	P6G	4,2158
3	Ion sulfat	SO4	1,7097

**Tabel 2. Hasil docking senyawa uji dan senyawa kontrol positif**

No.	Senyawa Uji	Score Docking		Keterangan
		Senyawa Uji	Kontrol Positif (Orlistat)	
1	Asam klorogenat	-69,3009		Aktif
2	Asam kuinat	-58,6730		Tidak Aktif
3	Asam p-kumarat	-59,6291		Tidak Aktif
4	Asam kafeat	-61,5882		Tidak Aktif
5	Asam ferulat	-63,0002		Tidak Aktif
6	Asam sinapat	-61,7577		Tidak Aktif
7	Asam 4-O-kafeoilkuinat	-58,2903		Tidak Aktif
8	Asam 5-O-kafeoilkuinat	-70,6911		Aktif
9	Asam 3-O-feruloilkuinat	-65,1516	-65,3258	Tidak Aktif
10	Asam 4-O-feruloilkuinat	-55,0539		Tidak Aktif
11	Asam 5-O-feruloilkuinat	-65,1516		Tidak Aktif
12	Asam 3,4-O-dikafeoilkuinat	-44,9994		Tidak Aktif
13	Asam 3,5-O-dikafeoilkuinat	-48,3430		Tidak Aktif
14	Asam 4,5-O-dikafeoilkuinat	-85,3375		Aktif
15	Asam 4-O-p-kumaroilkuinat	-60,5393		Tidak Aktif
16	Asam 5-O-p-kumaroilkuinat	-67,1886		Aktif

**Tabel 3. Hasil statistika senyawa representatif aktif**

Nama senyawa uji	Best score docking (Chem PLP)		Hasil p-value
	Senyawa uji	Kontrol Positif (orlistat)	
Asam klorogenat	-69,3009		0,2449
Asam 5-O-kafeoilkuinat	-70,6911		0,2496
Asam 4,5-O-dikafeoilkuinat	-85,3375	-65,3258	0,1961
Asam 5-O-p-kumaroilkuinat	-67,1886		0,2495

bahwa terdapat empat senyawa dari biji kopi (*Coffea canephora*.ex.A.Froehner) yang memiliki aktivitas menghambat enzim lipase pankreas yaitu asam klorogenat (asam 3-O-kafeoilkuinat), asam 5-O-kafeoilkuinat, asam 4,5-O-dikafeoilkuinat, asam 5-O-p-kumaroilkuinat. Penelitian ini merupakan lanjutan terhadap hasil uji in vivo penelitian sebelumnya terhadap aktivitas biji kopi hijau<sup>(14,15,16)</sup> dan penggunaan orlistat sebagai kontrol positif<sup>(3,4)</sup>. Nilai ChemPLP senyawa uji tertinggi berdasarkan hasil uji in silico yang dibandingkan dengan kontrol positif orlistat sebagai inhibitor lipase pankreas (-65,3258) yaitu senyawa Asam 4,5-O- dikafeoilkuinat dengan nilai -85,3375.

*Docking* atau penambatan molekul merupakan penelitian dengan metode komputasi yang bertujuan untuk memperkirakan interaksi dan afinitas suatu ligan dengan suatu makromolekul (umumnya enzim ataupun protein). Suatu molekul ligan dan protein diprediksi dengan teknik penempatan pada area tertentu (*active site*) sehingga memberikan hasil yang optimal. *Docking* dilakukan menggunakan aplikasi PLANTS, dimana skor docking ditentukan berdasarkan satuan nilai ChemPLP yang dihitung berdasarkan energi bebas Gibbs dimana semakin kecil (makin negatif) nilai senyawa uji terhadap senyawa pembanding maka

dapat dikatakan senyawa tersebut memiliki afinitas ikatan yang baik terhadap reseptor<sup>(7,8,9)</sup>.

**Analisis Statistik.** Hasil Tabel 3 menunjukkan empat senyawa aktif mempunyai nilai  $p > 0,05$  tersebut dapat dinyatakan aktif dan dapat dipercaya berdasarkan hasil p-value senyawa uji  $>0,05$  sehingga dengan senyawa pembanding tidak berbeda bermakna.

**Visualisasi dan Interpretasi Interaksi Ligan dengan reseptor.** Hasil analisis menggunakan *software* PyMol pada Tabel 4 diperoleh asam amino yang diduga berperan penting terhadap afinitas senyawa pada reseptor enzim lipase pankreas, yaitu ARG62 (Arginin), ASN84 (Asparagin), GLY19 (Glisin), GLN156 (Glutamin), ALA85 (Alanin), ILE63 (Isoleusin). Residu asam amino tersebut berperan dalam inhibisi enzim lipase pankreas. Hasil penentuan jarak ikatan, menunjukkan bahwa ke empat senyawa aktif tersebut mempunyai ikatan dengan residu asam amino. Secara umum ikatan terjadi pada jarak sekitar 5 Å dan tidak dibawah 1 Å karena akan terjadi tolak menolak antar atom sehingga kurang memenuhi persyaratan ikatan secara umum. Ikatan-ikatan yang dapat terjadi dari atom yang berikatan seperti ikatan hidrogen (karbonil oksigen berikatan dengan hidrogen).

Berdasarkan hasil penelitian terhadap jumlah asam amino yang berikatan dalam binding site,

**Tabel 4. Interaksi antara senyawa uji pada binding pocket enzim lipase pankreas kode 4DOO**

Nama senyawa	Jenis asam amino	Jumlah asam amino dalam <i>binding site</i>
Asam klorogenat	LYS60, ARG62, ASN84, ILE88, VAL17, GLY18, GLN156	7
Asam 4,5-O-dikafeoilkuinat	VAL17, GLY18, GLY19, TYR20, LEU158, LYS159, GLN156	7
Asam 5-O-kafeoilkuinat	ILE63, GLN64, ASN84, ALA85, ARG62, SER61, TYR20, THR21, ARG66, LEU33	10
Asam 5-O-p-kumaroilkuinat	ASN84, VAL17, GLY19, TYR20, GLN156, ASN143, ILE16, SER109	8

Asam 5-O-kafeoilkuinat mempunyai jumlah ikatan terbanyak yaitu 10 tetapi hal tersebut tidak menunjukkan menjadi yang paling kuat aktivitasnya karena berdasarkan score docking yang mempunyai nilai terendah adalah Asam 4,5-O-dikafeoilkuinat. Hal ini dimungkinkan oleh jarak ikatan yang kurang mendukung. Dari sisi asam amino glutamin (GLN) merupakan asam amino yang dominan berperan pada *binding site* ini.

### KESIMPULAN

Berdasarkan hasil *docking* dari 16 senyawa uji pada biji kopi (*Coffea canephora.ex.A.Froehner*) didapatkan 4 kandidat senyawa antiobesitas yang bekerja sebagai inhibitor enzim lipase pankreas yaitu asam 5-O-p-kumaroilkuinat Asam Klorogenat (Asam 3-O-kafeoilkuinat), asam 5-O-kafeoilkuinat dan asam 4,5-O-dikafeoilkuinat. Berdasarkan visualisasi interaksi senyawa aktif pada reseptor antiobesitas dapat ditunjukkan asam amino yang berperan pada sisi aktif reseptor enzim lipase pankreas yaitu THR21 (Threonine), ASN84 (Asparagin), GLY19 (Glisin), GLN156 (Glutamin), ALA85 (Alanin), ILE63 (Isoleusin), ARG62 (Arginin).

### DAFTAR PUSTAKA

- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Riset kesehatan dasar, badan penelitian dan pengembangan Kesehatan. Laporan Nasional Riskesdas 2018, Diambil dari: <https://promkes.net/2019/03/03/laporan-riset-kesehatan-dasar-riskesdas-2018/> diakses pada tanggal 15 maret 2020.
- WHO, Diambil dari <https://www.who.int/topics/obesity/en/>. Diakses pada 15 maret 2020
- Bray GA, Kopelman PG, Drug used clinically to reduce body weight. In : clinical obesity in adult and children. Blackwell Publishing. 2010.3: 327-328.
- Caterson ID. Medical management of obesity and its complications. Ann Acad Med Singapore.2010.38: 22-28.
- Shimoda H, Seki E, Aitami M. inhibition of green coffe bean extract on fat accumulation and body weight gain in mice. Biomedical central: Complementary and Alternative Medicine. 2016.6: 1-9.
- Choi BK, Park SB, Lee HJ, Jin YY, Yang SH. Green coffe bean extract improves obesity by decreasing body fat in high-fat diet-induced obese mice. Asian Pac J Trop Med. 2016.9(7) : 635-643.
- Kei Fukushima , Takashi Kamimura, Midori Takimoto-Kamimura. Structure basis 1/2SLPI and porcine pancreas trypsin interaction. J Synchrotron Radiat. 2013 Nov: 20 (Pt 6):943-7. doi: 10.1107/S090904951302133X.
- Motiejunas D, Wade R. structural, energetics, and dynamic aspects of ligand-receptor interactions. In J.B. Taylor & D.J. Triggle (Eds.) Compr. Med. Chem. II Elsevier. 2016 .4 : 193-214.
- Gane PJ, Dean PM. Recent advances in structure-based rational drug design. Curr . opin . struct. Biol. 2010 (10): 401-404.
- M. N. Clifford. Chlorogenic acids and the acyl-quinic acids discovery, biosynthesis, bioavailability and bioactivity. Royal Society of Chemistry. 2017: vol.34.p.1391 – 1421.
- Zhi J, Melia AT, Eggers H, Joly R, Patel IH. “Review of limited systemic absorption of orlistat, a lipase inhibitor, in healthy human volunteers”. J Clin Pharmacol. 2015 :35 (11): 1103–8.
- Onakpoya I, Terry R, Ernst E. The use of green coffee extract as a weight loss supplement: A systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. Gastroenterol Res Pract. 2011: 201-211.
- Lin M, Gong W, Wang Y, Sun L, Fan X. Structure–Activity Differences of Chlorogenic Acid and Its Isomers on Sensitization via Intravenous Exposure. Int J Toxicol. 2012:31(6):602–10. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1091581812461380>.
- Wang S, Moustaid-Moussa N, Chen L, Mo H, Shastri A, Su R, et al. Novel insights of dietary polyphenols and obesity. J Nutr Biochem. 2014 : 25 (1) : 1–18
- Asep Sukohar, Setiawan, Firman F, Wirakusumah HSS. Isolation And Characterization of Cytotoxic Compounds Caffeine And Chlorogenic Acid i. J Med Planta. 2011:1(4):11-17.
- Guodong Zheng, Yangyang Qiu, Qing Feng Zhang et al,. Chlorogenic acid and caffeine in combination inhibit fat accumulation by regulating hepatic lipid metabolism-related enzymes in mice. British Journal of Nutrition 2014 (112). 1034–1040.