

Prediksi Asam Kuinat Sebagai Anti-Inflamasi Terhadap COX-2 Secara Virtual

Virtual Prediction of Quinic Acid As Anti-Inflammation of COX-2

Yohanes Bare^{1*}, Agustina Dua Kuki², Apriani Herni Rophi³, Gabriella Candrakirana Krisnamurti⁴, Margaretha Rika Wahyu Gabrella Lorenza⁵, Dewi Ratih Tirto Sari⁶

¹Program Studi Pendidikan Biologi, Fakultas Keguruan dan Ilmu Pendidikan, Universitas Nusa Nipa, Nusa Tenggara Timur, Indonesia

²Program Studi Pendidikan Kimia, Fakultas Keguruan dan Ilmu Pendidikan, Universitas Nusa Nipa, Nusa Tenggara Timur, Indonesia

³Program Studi Pendidikan Biologi, Fakultas Keguruan dan Ilmu Pendidikan, Universitas Cendrawasih, Papua, Indonesia

⁴Biotechnology Program, School of Bioresources and Technology, King Mongkut's University of Technology Thonburi, Thailand

⁵Life Science Department, College of Health Science and Technology, National Central University, Taiwan

⁶Jurusan Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan alam, Universitas Brawijaya, Kota Malang-Jawa Timur, Indonesia

Email: bareyohanes@gmail.com

*Penulis Korespondensi

Abstract

Inflammation is a response against dangerous stimuli such as pathogens, damaged complicated, or irradiated cells. COX-2 is inflammatory mediators which plays a crucial role to increase inflammation. The anti-inflammatory immune system, which replaces mutations, increases inflammation. Therefore the natural bioactive is expected to decrease the inflammation. Quinic acid has very low toxicity and it does not have a negative effect on human organs. Quinic acid is the most potential drug for therapy. However just a little information about the compound. This research concerned to predict the potency and to analyze quinic acid as an anti-inflammatory agent by inhibiting COX-2. The method used was by downloading the COX-2 protein from the protein data bank (PDB) and quinic acid were obtained from the PubChem database. Protein (COX-2) and ligand (quinic acid) were prepared with PyRx program. The analysis of protein and ligand binding was done by using the Hex program 8.0.0 and Discovery Studio Client 4.1. Associated protein and ligand showed positive results with finding two domain proteins bound with quinic acid. Protein A domain (GLU140, ASN144, SER143, and TRP139) and protein B domain (GLU236, THR237, LYS333, GLN241, GLN330, PHE329, and LEU238). The bond formed is hydrogen bonds with an energy -198.95cal/mol. Quinic acid was potentially predicted as an anti-inflammatory therapy; because there is a bond formed between the ligand and 11 amino acid residues.

Keywords: anti-inflammatory, amino acid, quinic acid, COX-2, in silico, quinic acid, coffee

Abstrak

Inflamasi merupakan mekanisme pertahanan tubuh terhadap terhadap rangsangan berbahaya, seperti patogen, sel-sel yang rusak, senyawa beracun, atau iradiasi. Selama inflamasi dalam tubuh terdapat COX-2 mediator inflamasi yang berperan meningkatkan inflamasi. Sistem imun anti-inflamasi yang mengalami mutasi menyebabkan inflamasi meningkat. Penggunaan bioaktif yang berasal dari alam di harapkan dapat menurunkan kondisi inflamasi. Asam kuinat memiliki toksisitas yang sangat rendah dan tidak memberikan efek negatif terhadap organ tubuh manusia. Asam kuinat memiliki potensi yang besar sebagai kandidat obat tertinggi dalam terapi. Penelitian ini bertujuan untuk memprediksi potensi serta menganalisis asam kuinat sebagai agen inflamasi dengan cara menghambat COX-2. Metode yang digunakan ialah metode in silico. Pengunduhan protein COX-2 dari *protein data bank* (PDB) dan asam kuinat diperoleh dari database PubChem. Persiapan protein (COX-2) dan ligan (asam Kuinat) dengan program PyRx, analisis interaksi protein dan ligan menggunakan program Hex 8.0.0 dan *Discovery Studio Client* 4.1. Interaksi antara protein dan ligan menunjukkan hasil positif dengan ditemukan 2 domain protein yang berikatan dengan asam kuinat. Protein domain A (GLU140, ASN144, SER143, dan TRP139) dan protein domain B (GLU236, THR237, LYS333, GLN241, GLN330, PHE329, dan LEU238). Ikatan yang terbentuk yaitu ikatan hidrogen dengan energi sebesar -198.95cal/mol. Asam kuinat diprediksi memiliki potensi sebagai terapi anti-inflamasi, hal ini ditunjukkan karena ada ikatan yang terbentuk antara ligan dan 11 residu asam amino.

Kata kunci: anti-inflamasi, asam amino, asam kuinat, COX-2, in silico, kopi

Diterima: 26 Agustus 2019 , disetujui: 13 September 2019

Pendahuluan

Inflamasi adalah suatu respon sistem imunitas tubuh terhadap rangsangan berbahaya, seperti patogen, sel-sel yang rusak, senyawa beracun, atau iradiasi. Proses inflamasi yang terjadi merupakan mekanisme pertahanan yang utama bagi kesehatan dengan membentuk sitokin-sitokin maupun mediator yang bertanggung jawab dalam inflamasi (Chen et al., 2018; Medzhitov, 2010)

Eksresi dari sitokin, mediator inflamasi berupa COX-2 dan pelepasannya ke dalam matriks ekstraseluler, menstimulasi perekrutan sel-sel imun lainnya. Aktivasi berlebihan sel-sel imun menyebabkan efek imunopatologis pada jaringan disekitarnya. Berbagai efek medis ditimbulkan seperti penyakit kardiovaskular (Libby, 2006), aterosklerosis (Libby, 2013), kanker, disertai dengan sistem kekebalan tubuh yang berlebihan (Coussens & Werb, 2002; Schröter et al., 2019). Sistem imun merespon dengan melepaskan mediator sitokin anti-inflamasi seperti IL-10 untuk menekan inflamasi yang terjadi di dalam tubuh. Akan tetapi penelitian Bare, Marhendra, Sasase, & Fatchiyah, (2018) melaporkan pada saat inflamasi gen IL-10 mengalami mutasi pada organ lambung dan otak. Mutasi yang terjadi menyebabkan menurunkan kinerja IL-10 sebagai anti-inflamasi. Hal ini diperkuat dengan hilangnya beberapa pita protein yang diprediksi memiliki korelasi terhadap sistem imun dengan analisis SDS-PAGE (Bare & Fatchiyah, 2018).

Pengurangan reaksi inflamasi dalam tubuh dilakukan dengan cara menghambat COX-2 sebagai mediator inflamasi yang berperan selama proses inflamasi. Aktivasi COX-2 akan menstimulus prostaglandin G₂ menjadi prostaglandin H₂ yang dapat meningkatkan inflamasi dalam tubuh (Kellogg, Pop-Busui, & Cheng, 2008).

Penggunaan senyawa kimia berbasal alam merupakan solusi di dunia kesehatan, salah satunya adalah turunan dari tumbuhan yang diprediksi memiliki fungsi medis. Derivat tanaman yang sering digunakan adalah hasil metabolit sekunder yang dihasilkan seperti asam phenolik (Schröter et al., 2019). Penggunaan senyawa kimia yang berasal dari tanaman diharapkan dapat meminimalisir racun serta meningkatkan penyembuhan (Chaudhury et al., 2017; Kesuma, Siswandono, Purwanto, & Hardjono, 2018).

Asam kuinat adalah salah satu golongan asam fenolik yang terkandung dalam biji kopi. Proses penyangraian yang dilakukan sebelum diseduh menyebabkan sebagian besar asam klorogenat terhidrolisis menjadi asam kuinat (Aziz, 2009; Farhaty, 2016; Higdon & Frei, 2006; Yusianto & Nugroho, 2014). Regulski et

al., (2018) & Shi et al., (2013) melaporkan bahwa asam klorogenat memiliki potensi untuk menghambat inflamasi studi in vitro and in vivo. Akan tetapi belum ada studi mendalam mengenai kandungan turunan dari asam klorogenat seperti asam kuinat. Studi Asam kuinat *acute toxicity* dan *health effects* menggunakan software MRDD menunjukkan asam kuinat sebagai senyawa alam yang memiliki toksisitas yang sangat rendah dan tidak memberikan efek negatif terhadap organ tubuh manusia. Asam kuinat memiliki potensi yang besar sebagai kandidat obat tertinggi dalam terapi (Inbathamizh & Padmini, 2013). Kurang kajian potensi asam kuinat sebagai agen anti-inflamasi mendorong peneliti untuk mengkaji lebih lanjut. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk menganalisis potensi asam kuinat sebagai agen anti-inflamasi dengan menghambat kinerja COX-2 mediator inflamasi melalui pendekatan in silico.

Metode

Persiapan Ligan dan Protein

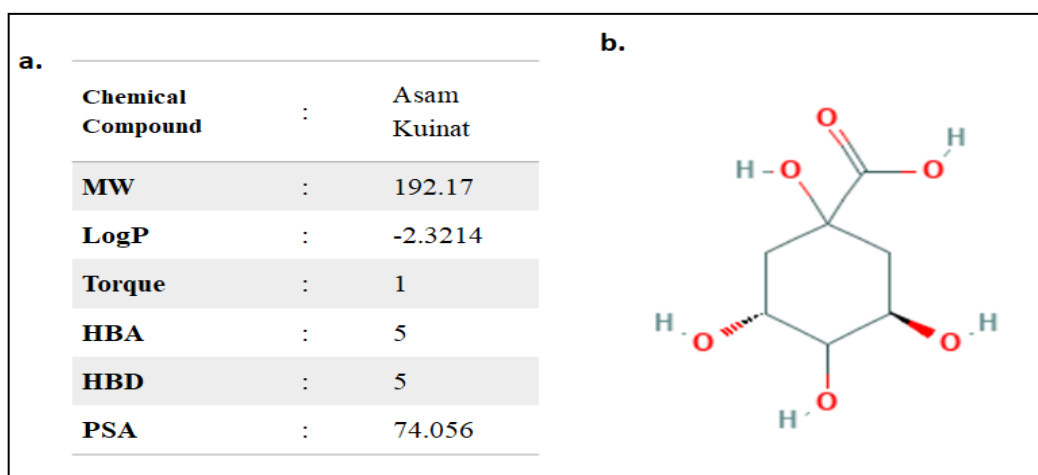
Protein model COX-2 (ID:6cox) diperoleh dari pusat data *Protein Data Bank* (PDB) dengan alamat <http://www.rcsb.org/pdb/home/home.do>. Ligan asam kuinat diperoleh dari database PubChem.com (CID: 6508). Asam kuinat diminimalisir energinya menggunakan perangkat lunak *PyRx virtual screening program Open Babel tool*. Sedangkan *Discovery Studio Client 4.1* digunakan untuk menghilangkan molekul air yang berikatan dengan COX-2. Perangkat lunak *PyRx* mengubah asam kuinat dari bentuk file SDF kedalam bentuk PDB format.

Molecular Docking

Proses interaksi ligan dan protein dilakukan dengan bantuan perangkat lunak *moleculer docking HEX 8.0.0*. Hasil docking divisualisasi dan dianalisis dengan bantuan perangkat lunak *Discovery Studio Client 4.1*. Analisis yang dikaji adalah interaksi yang terjadi berupa residu asam amino yang terikat dengan ligan, ikatan hidrogen dan energi ikatan yang terbentuk.

Hasil dan Pembahasan

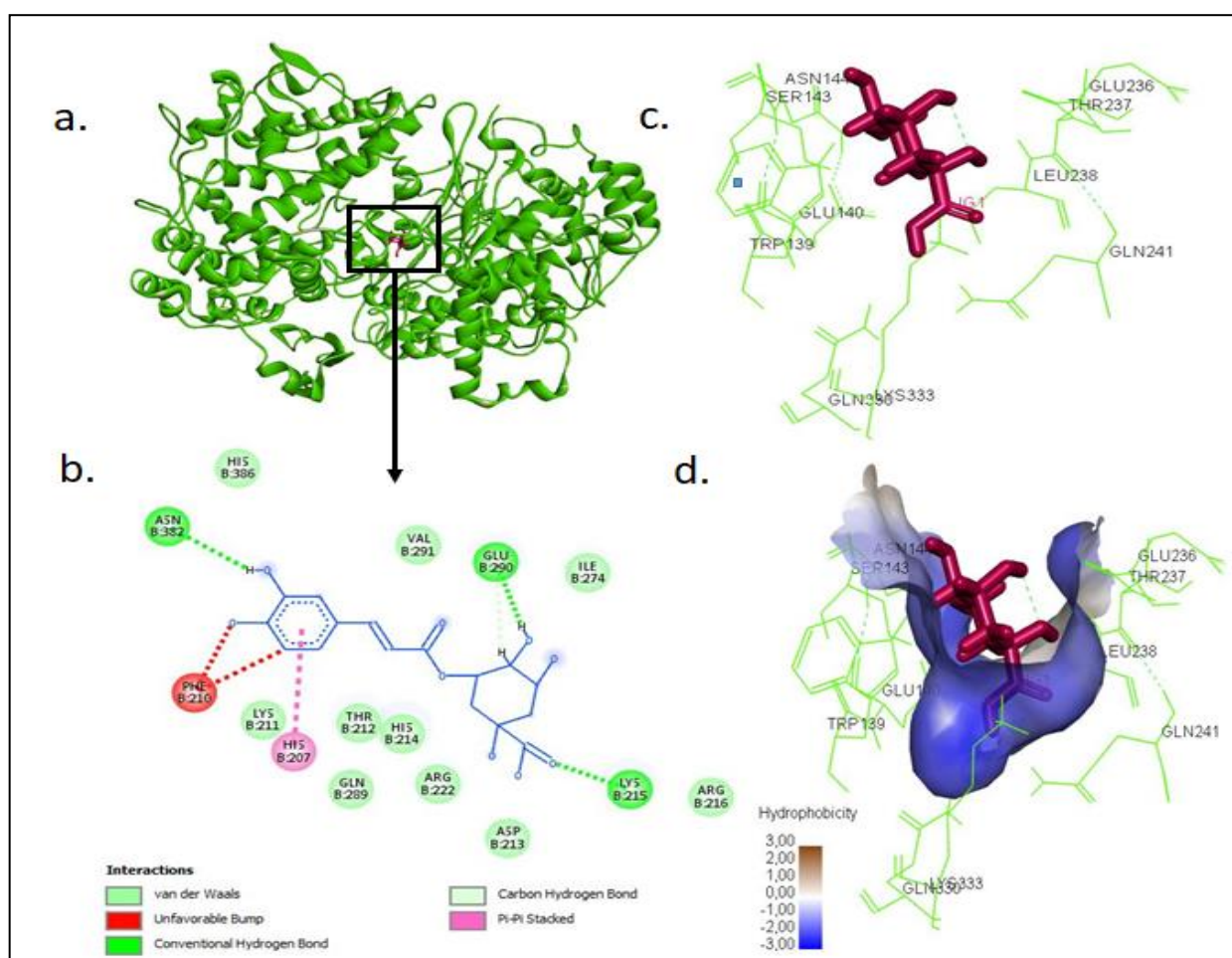
Asam kuinat adalah merupakan komponen yang diekstrak dari tanaman obat termasuk *Globula eucalyptus*, *Hymenocrater calycinus*, *Tara spinosa*, *Ageratina adenophora*, *Urtica dioica*, biji kopi dan kulit kayu dari genus *Cinchona* (Zhang et al., 2018).



Gambar 1. a. Sifat fisikokimia asam kuinat menggunakan pkCSM online tool. MW = *Molecular Weight*; LogP = *logarithm of octanol/water partition coefficient*; Torsion= *a bond between atoms that can rotate*; HBA = *Hydrogen Bond Acceptors*; HBD = *Hydrogen Bond Donors*; PSA = *Polar Surface Activity*; b. Struktur kimia asam kuinat (PubChem.com)

Sifat fisikokimia asam kuinat memiliki potensi sangat mudah diserap dan memiliki permeabilitas yang sangat tinggi. Hal ini sesuai dengan standar Lipinski et al., (1997). Berat

molekul asam kuinat $192.17 < 500$, logP koefisien $-2.3214 < 5$; H-bond donor (HBD) $5 = 5$; dan H-receptor bond (HBA) $5 < 10$



Gambar 2. Interaksi antara Asam Kuintan dan COX-2. a. Interaksi ligan dan Protein; b. Interaksi struktur 2D; c, Interaksi struktur 3D; d. Kompleks hydrophobicity (Dokumen pribadi, 2019)

Interaksi yang terjadi antara asam kuinat dan COX-2 menghasilkan sejumlah ikatan yang antar residu asam amino dengan asam kuinat. Ditemukan sebelas residu asam amino yang

berinteraksi dengan asam kuinat dalam dua domain protein. Protein domain A yaitu: GLU140, ASN144, SER143, dan TRP139 sedangkan untuk protein domain B adalah

GLU236, THR237, LYS333, GLN241, GLN330, PHE329, dan LEU238. Interaksi ligan dan residu asam amino GLU140, GLU236, GLN241 berupa ikatan hidrogen dengan tipe ikatan hidrogen konvensional. Delapan residu asam amino yang tersisa menunjukkan adanya gaya van der Waals yaitu residu asam amino ASN144, SER143, TRP139, THR237, LYS333, GLN330, PHE329 dan LEU238. Ligan dan

protein yang berinteraksi memiliki energi ikatan sebesar -198.95cal/mol. Ikatan hidrogen pada residu asam amino GLU236 memiliki ikatan yang sangat kuat jika dibandingkan dengan GLU140 dan GLN241. Hal ini disebabkan oleh ikatan hidrogen yang terbentuk akan menjadi sangat kuat jika jarak yang dihasilkan dari hidrogen menuju ke reseptornya semakin kecil (Santoso & Atmajaya, 2016).

Tabel 1. Interaksi antara Asam Kuinat dan protein COX-2

Complexes	Energy (cal/mol)	Name	Distance	Category	Types	from chemistry	to chemistry
Quinic acid -COX-2	-198.95	B:GLN241:HE21 - :LIG1:O	2.82557	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond	H-Donor	H-Acceptor
		:LIG1:H - A:GLU140:OE2	2.83181	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond	H-Donor	H-Acceptor
		:LIG1:H - B:GLU236:O	2.80552	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond	H-Donor	H-Acceptor
		:LIG1:H - :LIG1:O	2.36001	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond	H-Donor	H-Acceptor
		B:GLN241:HE21 - :LIG1:H	2.05135	Unfavorable	Unfavorable Donor-Donor	H-Donor	H-Donor

Kondisi stres oksidatif, peningkatan kadar glukosa darah, peningkatan lipopolisakarida, dan tingginya jumlah sitokin pro-inflamasi dari reaksi AGE-RAGE merupakan beberapa faktor yang dapat memicu terbentuknya ekspresi *Cyclooxygenase 2* (COX-2). COX-2 juga dikenal sebagai prostaglandin (PG) sintase yang memiliki peran dalam proses sintesis enzim PGE₂ dari asam arakidonat. COX-2 diaktivasi selama terjadi inflamasi dan mudah teraktivasi oleh beberapa aktivator yaitu sitokin pro-inflamasi, faktor pertumbuhan, promotor tumor, aktivasi PKC, dan stres oksidatif (Retailleau et al. 2010).

Prostaglandin menginduksi fungsi fisiologis sel dalam jumlah besar kondisi patologis termasuk inflamasi jaringan (Kawahara, Hohjoh, Inazumi, Tsuchiya, & Sugimoto, 2015). Kawahara et al. (2015) melaporkan enzim PGE₂ yang merupakan produk dari COX-2 terhadap kondisi Diabetes Melitus Tipe 2. Kondisi ini menyebabkan inflamasi pada jaringan pulau *Langerhans* dan menghambat sekresi insulin.

Asam kuinat memiliki peran sebagai inhibitor COX-2 dapat menurunkan aktivasi NF-κB, PKC, dan p38 MAPK yang berperan dalam kondisi hiperglikemia yang diinduksi oleh COX-2. Peranan jalur mekanisme COX-2 terkait regulasi kondisi hiperglikemia merupakan jalur mekanisme yang saling terkait (Radi 2012; Gao et al. 2014).

Interaksi COX-2 dan asam kuinat menyebabkan faktor pembentuk COX-2 pada sel target menjadi lebih sedikit karena beberapa ikatan pada sisi aktif. Kinerja asam kuinat akan menghambat kinerja COX-2 hal ini terbukti dengan adanya 11 residu asam amino yang berikatan dengan asam kuinat. Sel target yang mengalami dampak akibat reaksi inflamasi, dan produksi COX-2 yaitu endotel pada jaringan vaskular (Robertson & Harmon 2006; Xie et al. 2006; Shanmugam, Gonzalo, & Natarajan 2004).

Simpulan dan Saran

Asam kuinat memiliki potensi sebagai terapi anti-inflamasi COX-2 yang digambarkan dengan interaksi asam kuinat dengan 11 residu asam amino. Kesebelas residu asam amino terbagi kedalam protein domain A (GLU140, ASN144, SER143, dan TRP139) dan protein domain B (GLU236, THR237, LYS333, GLN241, GLN330, PHE329, dan LEU238). Ikatan yang terbentuk ada ikatan hidrogen yang memungkinkan terjadinya ikatan yang kuat, dengan energi sebesar -198.95cal/mol. Sehingga memiliki potensi menghambat kinerja COX-2 untuk memproduksi prostaglandin selama inflamasi. Perlu dilakukan penelitian secara in vitro untuk menguji kinerja asam kuinat terhadap COX-2.

Ucapan Terima Kasih

Ucapan terima kasih kepada Ferry Yulianto yang telah menyediakan fasilitas selama penelitian berlangsung.

Daftar Pustaka

- Aziz, T. 2009. Pengaruh Pelarut Heksana Dan Etanol, Volume Pelarut, Dan Waktu Ekstraksi Terhadap Hasil Ekstraksi Minyak Kopi. 16(1), 8.
- Bare, Y., & Fatchiyah, F. 2018. Profil Protein pada Organ Tikus (*Rattus norvegicus*) Model Diabetes Mellitus Tipe 2 (DMT2). *Biota*, 11(1), 1–12. <https://doi.org/10.20414/jb.v11i1.95>
- Bare, Y., Marhendra, A., Sasase, T., & Fatchiyah, F. 2018. Differential Expression of IL-10 Gene and Protein in Target Tissues of *Rattus Norvegicus* Strain Wistar Model Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM). *Acta Informatica Medica*, 26(2), 87. <https://doi.org/10.5455/aim.2018.26.87-92>
- Chaudhury, A., Duvoor, C., Reddy Dendi, V. S., Kraleti, S., Chada, A., Ravilla, R., Mirza, W. 2017. Clinical Review of Antidiabetic Drugs: Implications for Type 2 Diabetes Mellitus Management. *Frontiers in Endocrinology*, 8. <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00006>
- Chen, L., Deng, H., Cui, H., Fang, J., Zuo, Z., Deng, J., ... Zhao, L. 2018. Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget*, 9(6). <https://doi.org/10.18632/oncotarget.23208>
- Coussens, L. M., & Werb, Z. 2002. Inflammation and cancer. *Nature*, 420(6917), 860–867. <https://doi.org/10.1038/nature01322>
- Farhaty, N. 2016. Tinjauan Kimia Dan Aspek Farmakologi Senyawa Asam Klorogenat Pada Biji Kopi: Review. 14, 14. <https://doi.org/10.24198/jf.v14i1.10769>
- Gao, Z., Zhang, H., Liu, J., Lau, C. W., Liu, P., Chen, Z. Y., ... Huang, Y. 2014. Cyclooxygenase-2-dependent oxidative stress mediates palmitate-induced impairment of endothelium-dependent relaxations in mouse arteries. *Biochemical Pharmacology*, 91(4), 474–482. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2014.08.009>
- Higdon, J. V., & Frei, B. 2006. Coffee and Health: A Review of Recent Human Research. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 46(2), 101–123. <https://doi.org/10.1080/10408390500400009>
- Inbathamizh, L., & Padmini, E. 2013. QUINIC ACID AS A POTENT DRUG CANDIDATE FOR PROSTATE CANCER – A COMPARATIVE PHARMACOKINETIC APPROACH. 6(4), 7. <https://doi.org/10.1111/cbdd.12498>
- Kawahara, K., Hohjoh, H., Inazumi, T., Tsuchiya, S., & Sugimoto, Y. 2015. Prostaglandin E2-induced inflammation: Relevance of prostaglandin e receptors. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular and Cell Biology of Lipids*, 1851(4), 414–421. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2014.07.008>
- Kellogg, A., Pop-Busui, R., & Cheng, H. T. 2008. Cyclooxygenase-2 Pathway as a Potential Therapeutic Target in Diabetic Peripheral Neuropathy. *Current Drug Targets*, 9(1), 68–76. <https://doi.org/10.2174/138945008783431691>
- Kesuma, D., Siswandono, S., Purwanto, B. T., & Hardjono, S. (2018). Uji in Silico Aktivitas Sitotoksik dan Toksisitas Senyawa Turunan N-(Benzoil)-N'-feniltiourea Sebagai Calon Obat Antikanker. *JPSCR : Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 3(1), 1. <https://doi.org/10.20961/jpscr.v3i1.16266>
- Libby, P. 2006. Inflammation and cardiovascular disease mechanisms. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 83(2), 456S–460S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/83.2.456S>
- Libby, P. 2013. History of Discovery: Inflammation in Atherosclerosis. 15. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.108.179705>
- Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W., & Feeney, F. J. 1997. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 23, 3–25. [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(96\)00423-1](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(96)00423-1)
- Medzhitov, R. 2010. Inflammation 2010: New Adventures of an Old Flame. *Cell*, 140(6), 771–776. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.03.006>
- Radi, Z. A. 2012. Comparative Pathophysiology and Toxicology of Cyclooxygenases. In *Comparative Pathophysiology and Toxicology of Cyclooxygenases*. <https://doi.org/10.1002/9781118351918>
- Regulski, M., Piotrowska-Kempisty, H., Prukala, W., Dutkiewicz, Z., Regulska, K., Stanisz, B., & Murias, M. 2018. Synthesis, in vitro and in silico evaluation of novel trans -stilbene analogues as potential COX-2 inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 26(1), 141–151. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2017.11.027>
- Retailleau, K., Belin De Chantemèle, E. J., Chanoine, S., Guihot, A. L., Vessières, E., Toutain, B., ... Henrion, D. 2010. Reactive oxygen species and cyclooxygenase 2-derived thromboxane A2 reduce angiotensin II type 2 receptor vasorelaxation in diabetic rat resistance arteries. *Hypertension*, 55(2), 339–344. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.140236>
- Robertson, R. P., & Harmon, J. S. 2006. Diabetes, glucose toxicity, and oxidative stress: A case of double jeopardy for the pancreatic islet?? *Cell. Free Radical Biology and Medicine*, 41(2), 177–184. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2005.04.030>
- Santoso, B., & Atmajaya, T. E. 2016. KAJIAN DOCKING SENYAWA 4-[(Z)-N-(4-hidroksifenil)carboksimidol]-2-metoksifenol SEBAGAI INHIBITOR COX-2 MENGGUNAKAN PLANTS. 8.
- Schröter, D., Neugart, S., Schreiner, M., Grune, T., Rohn, S., & Ott, C. 2019. Amaranth's 2-Caffeoylisocitric Acid—An Anti-Inflammatory Caffeic Acid Derivative That Impairs NF-κB Signaling in LPS-Challenged RAW 264.7 Macrophages. *Nutrients*, 11(3), 571. <https://doi.org/10.3390/nu11030571>
- Shanmugam, N., Gonzalo, I. T. G., & Natarajan, R. 2004. Molecular Mechanisms of High Glucose-Induced Cyclooxygenase-2 Expression in Monocytes. *Diabetes*, 53(3), 795–802. <https://doi.org/10.2337/diabetes.53.3.795>
- Shi, H., Dong, L., Jiang, J., Zhao, J., Zhao, G., Dang, X., ... Jia, M. 2013. Chlorogenic acid reduces liver inflammation and fibrosis through inhibition of toll-like receptor 4 signaling pathway. *Toxicology*, 303, 107–114. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2012.10.025>
- Xie, Y., Kang, X., Ackerman, W. E., Belury, M. A., Koster, C., Rovin, B. H., ... Kniss, D. A. 2006. Differentiation-dependent regulation of the cyclooxygenase cascade during adipogenesis suggests a complex role for prostaglandins.

- Diabetes, Obesity and Metabolism, 8(1), 83–93. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2005.00472.x>
- Yusianto, & Nugroho, D. 2014. Physical and Flavor Profiles of Arabica Coffee as Affected by Cherry Storage Before Pulping. *Pelita Perkebunan (a Coffee and Cocoa Research Journal)*, 30(2), 137–158. <https://doi.org/10.22302/icri.jur.pelitaperkeban.v30i2.7>
- Zhang, C., Maddelein, M.-L., Wai-Yin Sun, R., Gornitzka, H., Cuvillier, O., & Hemmert, C. 2018. Pharmacomodulation on Gold-NHC complexes for anticancer applications – is lipophilicity the key point? *European Journal of Medicinal Chemistry*, 157, 320–332. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.07.070>