

COFFEA SP. – PHARMALOGICAL PROFILES AND HEALTH REGARDING INFORMATIONS

Leon SCHMIDT

West University of Timisoara, Faculty of Chemistry, Biology, Geography, Department of Biology-Chemistry, Pestalozzi 16, Timișoara

Corresponding author e-mail: leon.schmidt01@e-uvv.ro

Received 21 September 2020; accepted 23 December 2020

ABSTRACT

In this study we used the free available software admetSAR2.0 to obtain predictions about the pharmacological profiles and biological effects of the main chemical components of Coffea arabica and Coffea canephora, which would be: caffeine, chlorogenic acid, trigonelline, 1,2-dehydrocafestol (kahweol) and cafestol. The results showed that these chemicals are easily absorbed into the gastrointestinal tract and, with the exception of the chlorogenic acid, are able to penetrate the blood-brain barrier and reach the central nervous system. The analyzed compounds do not reveal inhibitory potential for the organic anion transporter protein 2B1 and the organic cation transporter protein 2, but are considered to be able to inhibit the organic anion transporter protein 1B3, which may affect the liver function. Caffeine has a low potential for cardiotoxicity and hepatotoxicity, and chlorogenic acid, 1,2-dehydrocafestol and cafestol can affect the endocrine system by interacting with some nuclear receptors.

KEYWORDS: caffeine, chlorogenic acid, trigonelline, 1,2-dehydrocafestol, cafestol, health benefits

INTRODUCERE

Cei mai mulți oameni își încep ziua cu o ceașcă de cafea, și mulți beau o altă ceașcă după ce au ajuns acasă de la serviciu. Oricând se consumă cafeaua, scopul este de a primi un plus de energie, pentru a combate oboseala și a fi mai eficient și productiv la locul de muncă sau în viața de zi cu zi. Mulți oameni însă au experiențe neplăcute în legătură cu cafeaua, cum ar fi palpitațiile, aritmia cardiacă, durerea de cap și multe altele. În ciuda acestui fapt, cafeaua este, conform unor studii recente, o băutură cu efecte preponderent pozitive, fără să afecteze consumatorii la nivel cardiac sau cerebral, aceste simptome fiind deci dovada unei intoleranțe la cafeină a persoanelor care consumă băutura caldă (Bae et al., 2014).

Deoarece cafeaua se consumă în proporții masive, cercetătorii au ales să facă studii cu privire la efectele acesteia asupra organismului uman. În mod surprinzător, cele mai multe studii au asociat consumul regulat și îndelungat de cafea cu efecte benefice. Un articol din 2017 a compilat analize făcute pe 200

de persoane, focusându-se în special pe consumul de cafea, astfel încât s-a observat că un consum de 3-4 cafele pe zi se poate asocia cu riscuri scăzute față de boli neurologice, metabolice, hepatice și un risc cu 18% mai mic de a se îmbolnăvi de cancer (Poole et al., 2017). Tot acest studiu a remarcat însă și niște contraindicații referitoare la consumul de cafea în timpul sarcinii și alăptării fătului, care, dacă sunt ignorate, pot duce în cazuri extreme, chiar și la pierderea sarcinii sau condiții medicale grave ale fătului nou născut (Poole et al., 2017). Consumul cafelei poate avea și alte efecte decât cele menționate, precum activități proliferative, antimicrobiene, antioxidante și neuroprotectoare (Nuhu, 2014).

Responsabili pentru efectele cafelei sunt micronutrienții prezenți în boabele de cafea. Pe lângă cea mai cunoscută componentă chimică a cafelei, cafeina, mai există și alți micronutrienți cu o importantă activitate biologică: acidul clorogenic, melanoidina, trigonelina și diferite diterpene, precum 1,2-dehidrocafestol și cafestol (Sarraguca et al., 2016). Acidul clorogenic este cunoscut pentru efectele sale chemopreventive, anticarcinogene și antitrombotice. Efectul cel mai cunoscut al cafeinei este de a fi antagonistul subtipurilor A1 și A2 ale receptorului adenozei. Efectele sale stimulante provin din interacțiunea sa cu adrenalina și noradrenalina. Trigonelina este asociată cu proprietăți neuroprotective, estrogenice, hipoglicemice și antibacteriale. Melanoidinele sunt cunoscute pentru activitățile antioxidante, antimicrobiene și chelarea metalelor. Diterpenele precum cafestol și 1,2-dehidrocafestol pot fi de asemenea chemopreventive prin susținerea sistemului imunitar împotriva factorilor de oxidare (Sarraguca et al., 2016).

Este bine cunoscut faptul că există mai mult de 100 de specii de cafea, însă cele mai răspândite sunt cafeaua arabica (*Coffea arabica*) și cafeaua robusta (*Coffea canephora*). În urma unui studiu efectuat asupra cafelei arabica tradiționale și celei moderne s-a observat o oarecare diferență între aceste specii, în special datorită faptului că hibridul (specia modernă) preia o parte din profilul antioxidant al cafelei robusta, și deci activitatea antioxidantă este mai pronunțată la cafeaua modernă decât la cafeaua arabică tradițională. Scopul creării acestui hibrid este de a avea o specie cu profil aromatic asemănător cafelei arabica, respectiv rezistența plantei de *Coffea canephora* (Kitzberger et al., 2014). Cafeaua din boabe verzi de cafea arabica are efecte antioxidante puternice, acest lucru datorându-se activității biologice ale cafeinei și acidului clorogenic. Pentru a demonstra aceste afirmații, Patriche și colegii săi (2016) au folosit metode precum spectrometria de masă și metode cromatografice pentru a face analize calitative și cantitative asupra compușilor bioactivi. Pe lângă acid clorogenic, în cantități relativ mari s-au mai găsit în cafea și acidul galic, p-coumaric și ferulic.

Pentru a obține informații cu privire la efectele celor două tipuri de cafea s-au efectuat testări timp de 10 săptămâni pe șobolani ZDF (Zucker Diabetic Fatty rats) și aceștia au indicat valori scăzute ale trigliceridelor hepatice și un răspuns general mai bun al producției de insulină în urma consumării regulate a cafelei, fie robusta, fie arabica, față de grupul de control (Shokouh et al., 2019). De asemenea, s-a observat un număr mai mare de adiponectine plasmatică și lipoproteine de densitate mare (colesterol „bun”) la grupul care a consumat cafea robusta, față de cel care a consumat cafea arabica și grupul de control. Consumarea pe termen îndelungat de ambele tipuri de cafea a condus la reducerea câștigului în greutate și a îmbunătățit sensibilitatea la insulină la șobolanii predispuși la diabet de tip 2. Cafeaua robusta a avut rezultate semnificativ mai bune în acest sens decât cafeaua arabica (Shokouh et al., 2019).

Există factori care au o influență considerabilă asupra componentelor chimice ale cafelei și care conduc la schimbări în bioactivitatea acestor compuși. Conform studiului lui Kulapichitr și a colegiilor săi (2019) un factor deosebit de important care poate schimba compoziția chimică a cafelei este modul de uscare. Astfel conținutul de sucroză al boabelor de cafea uscate folosind pompe de încălzire (heat pump drying – HD) și prin uscare în tavă (tray drying –TD) a fost mai mare decât la cele uscate la soare (sun drying-SD). Aroma cafelei SD și HP a fost similară, diferită însă de aroma cafelei TD. Acest studiu arată că inclusiv profilul odorizant al cafelei depinde de modul de uscare. Chiar dacă conținutul cafeinei nu a fost afectat de modul de uscare, unii aminoacizi au prezentat schimbări. Studiul afirmă că cea mai bună metodă de uscare pentru a păstra paleta complexă de gusturi, este cea prin utilizarea pompelor de încălzire. Un alt factor care poate influența activitatea biologică a cafelei este modul de prăjire al acesteia (Shokouh et al., 2019). În acest scop, a fost evaluată activitatea antioxidantă, conținutul de polifenoli și cafeina din cafeaua arabica și cafeaua robusta. Prăjirea cafelei a rezultat în degradarea acidului clorogenic și formarea melanoidinelor, pe când activitatea antioxidantă a rămas neschimbată. Extracția cafelei solubile a afectat mai ales activitatea antioxidantă a cafelei ușor prăjite, deoarece aceasta a favorizat extragerea de acid clorogenic. Conținutul mai mare de cafeină din cafeaua robusta a dus la o activitate antioxidantă mai evidentă (Vignoli et al., 2011). Se poate considera deci, că există factori importanți care influențează în mod evident compoziția chimică a cafelei.

Scopul acestei lucrări este de a obține predicții cu privire la acțiunea biologică a principalilor componenți ai cafelei asupra organismului uman folosind programul computațional admetSAR2.0.

MATERIALE ȘI METODE

În cadrul farmacologiei și farmacocineticii este des folosită abrevierea ADME-Tox, care se referă la „Absorbție, Distribuție, Metabolism, Excreție și Toxicitate” și descrie modul în care un compus chimic este asimilat, distribuit și ce efecte produce în cadrul unui organism. Aceste caracteristici sunt considerate de o importanță vitală în special în descoperirea și dezvoltarea medicamentelor, deoarece, prin proprietățile fizicochimice pe care se bazează, definesc biodisponibilitatea orală a compușilor chimici (Balani et al., 2005). Evaluarea profilului ADME-Tox joacă un rol deosebit de important atunci când se fac testările experimentale ale unor medicamente nou dezvoltate, deoarece simulările realizate sunt bazate în principiu pe relația cantitativă dintre structură și activitatea biologică (Quantitative Structure Activity Relationship – QSAR), afișând cu o acuratețe destul de mare dacă medicamentul testat prezintă biodisponibilitate și bioactivitate orală sau nu, reducând astfel considerabil numărul necesar de experimente. Când vorbim despre aceste 5 caracteristici, importante sunt proprietățile fizicochimice care sunt luate în considerare atunci când se fac predicții asupra activității biologice. Cel mai adesea, pe lângă formula moleculară, sunt luate în considerare următoarele proprietăți fizicochimice: masa moleculară (MW), numărul de legături rotabile (NR), numărul de acceptori de legături de hidrogen (“H bonds donors” - HBA), numărul de donori de legături de hidrogen (“H bonds donors” – HBD), aria topologică polară (TPSA), coeficientul de partiție (logP), numărul atomilor grei și numărul atomilor aromatici grei. Aceste proprietăți fizico-chimice stau la baza unor reguli bine-cunoscute în industria farmaceutică: regula lui Lipinski, regula Ghose, regula Veber, regula Egan, regula Muegge sau regula Oprea. Ele stabilesc dacă un compus chimic este biodisponibil sau nu, folosindu-se de diferiții parametri fizicochimici. De exemplu, conform regulii lui Lipinski, un compus chimic are o bună biodisponibilitate orală dacă are masa moleculară mai mică de 500 Da, are mai puțin de 5 donori de legături de hidrogen, are mai puțin de 10 acceptori de legături de hidrogen și valoarea coeficientul de partiție logP mai mică de 5 (Lipinski, 2004)

Pentru a extrage informații referitoare la proprietățile fizicochimice ale micronutrienților prezenți în cafea am folosit baza de date PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>). PubChem este o bază de date publică ce conține informații despre substanțele chimice și activitățile lor biologice. A fost lansată în 2004 de către National Institutes of Health. PubChem s-a dezvoltat într-un sistem cu aproximativ trei milioane de utilizatori interactivi unici pe lună, servind ca o resursă de informare chimică pentru comunitatea de cercetare științifică și nu numai. PubChem este format din trei baze de date legate între ele: *Substance*, *Compound* și *BioAssay*. Baza de date *Substance* conține

informații depuse de contribuitori individuali de date la PubChem, iar baza de date *Compound* stochează structuri chimice unice extrase din baza de date Substance. Datele privind activitatea biologică a substanțelor chimice testate în experimentele de analiză sunt conținute în baza de date *BioAssay* (Kim et al., 2016).

Predicțiile cu privire la proprietățile ADME-Tox, potențialul compușilor analizați de a fi substraturi sau inhibitori ai citocromilor umani și de a produce toxicitate asupra oamenilor și mediului sunt efectuate cu programul admetSAR2.0 accesibil gratuit online (<http://lmm.d.ecust.edu.cn/admetSAR2/>). Acest program a fost dezvoltat ca un instrument pentru predicția proprietăților ADME-Tox. De la prima lansare din 2012, care conținea 27 de modele predictive, programul admetSAR a fost utilizat pe scară largă în domeniul chimic și farmaceutic (Cheng et al., 2012). Versiunea admetSAR2.0 s-a concretizat în extinderea și optimizarea modelelor existente, cu îmbunătățirea semnificativă a acurateții predicțiilor. Acum sunt disponibile 47 de modele care sunt utilizate atât pentru descoperirea de noi medicamente, cât și pentru evaluarea riscurilor de mediu (Yang et al., 2018). Marea majoritate a predicțiilor făcute de către programul admetSAR2.0 au în medie o acuratețe de 80%, acuratețea fiind cuprinsă între 65% pentru predicțiile cu privire la substraturile și inhibitorii citocromilor umani și aproximativ 97% pentru predicția absorbției intestinale (Yang et al, 2018).

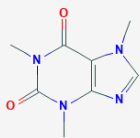
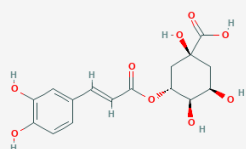
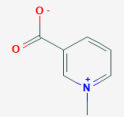
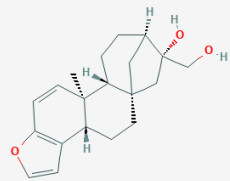
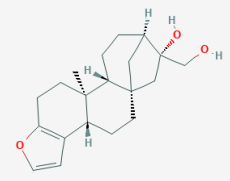
REZULTATE ȘI DISCUȚII

Cafeina este probabil cea mai cunoscută componentă a cafelei, cafeaua conținând însă și alte substanțe care prezintă activitate biologică. Literatura de specialitate evidențiază faptul că principalii componenți bioactivi ai boabelor de cafea care se regăsesc apoi și în băutura cafea sunt: cafeină, acid clorogenic, trigonelină, 1,2-dehidrocafestol și cafestol. Din punct de vedere al claselor de compuși chimici, se observă ca în cafea găsim doi alcaloizi (cafeina și trigonelina), două diterpene (1,2-dehidrocafestol și cafestol), și un polifenol (acidul clorogenic) (Sarraguca et al., 2016). Folosind baza de date PubChem am extras pentru fiecare dintre aceste componente chimice ale cafelei denumirea IUPAC (international Union of Pure and Applied Chemistry), formula 2D, formula SMILES (Simplified Molecular Input Entry Line System), și proprietățile sale fizicochimice, informații care sunt prezentate în Tabelul 1 și respectiv Tabelul 2.

TABEL 1. Informații generale despre compușii chimici din cafea

Denumirea compusului	Denumire IUPAC	Formula 2D	Formula SMILES
----------------------	----------------	------------	----------------

SCHMIDT: Coffea sp. – pharmacological profiles and health regarding informations

<p>Cafeină C₈H₁₀N₄O₂</p>	<p>trimetilpurin-2,6--1,3,7 dionă</p>		<p>CN1C=NC2=C1C(=O)N(C(=O)N2C)C</p>
<p>Acid clorogenic C₁₆H₁₈O₉</p>	<p>3-[(E)-(1S,3R,4R,5R) 3-(3,4- dihydroxifenil)prop-2- enoil]oxi-1,4,5- trihidroxiciclohexenă- 1-acid carboxilic</p>		<p>C1C(C(C(CC1(C(=O)O)O)OC(=O) C=CC2=CC(=C(C=C2)O)O)O)O</p>
<p>Trigonelina C₇H₇NO₂</p>	<p>metilpiridin-1-ium-3--1 carboxilat</p>		<p>C[N+]1=CC=CC(=C1)C(=O)[O-]</p>
<p>-1,2 dehidrocafest ol C₂₀H₂₆O₃</p>	<p>) 1S,4S,12S,13R,16R,1 -(7R 12--(hidroximetil)-17 metil-8-oxapentaciclo) 14.2.1.01,13.04,12.05,9 nonadeca[trien-17-ol-6,10,(9)5-</p>		<p>CC12C=CC3=C(C1CCC45C2C CC(C4)C(C5)(CO)O)C=CO3</p>
<p>Cafestol C₂₀H₂₆O₃</p>	<p>1S,4S,12S,13R,16R,) 17--(17R (hidroximetil)-12- metil-8-oxapentaciclo [14.2.1.0^{1,13}.0^{4,12}.0^{5,9}] nonadeca-5(9),6-dien- 17-ol</p>		<p>CC12CCC3=C(C1CCC45C2C CC(C4)C(C5)(CO)O)C=CO3</p>

Formulele SMILES ale compușilor identificați în cafea au fost utilizate ca date de intrare pentru programul asmetSAR2.0.

TABEL 2. Proprietăți fizicochimice ale principalilor compuși care sunt regăsiți în cafea: MW -masa moleculară, NR – numărul legăturilor rotabile, HBA- numărul acceptorilor de legături de hidrogen, HBD- numărul donorilor de legături de hidrogen, tPSA - aria topologica polară

Denumirea compusului	MW (g/mol)	logP	NR	HBA	HBD	tPSA (Å²)
Cafeină	194.19	0.1-	0	3	0	58.4
Acid clorogenic	354.31	0.4-	5	9	6	165
Trigonelina	137.14	1.2	0	2	0	44
dehidrocafestol-1,2	314.4	3.4	1	3	2	53.6
Cafestol	316.4	3.3	1	3	2	53.6

Datele prezentate în tabelul 2 ilustrează faptul că toți acești compuși au mase moleculare mici, respectiv că acidul clorogenic și cafeina sunt hidrofilii. Acidul clorogenic are cea mai mare masă moleculară, în consecință prezintă un număr mai mare de legături rotabile și de donori și acceptori de legături de hidrogen.

Rezultatele obținute cu ajutorul programului admetSAR2.0 cu privire la proprietățile de absorbție și distribuție ale principalilor componenți ai cafelei sunt redată în Figura 1. Programul admetSAR2.0 furnizează ca date de ieșire probabilitățile ca o anumită activitate biologică să fie manifestată (valoare pozitivă a probabilității) sau să fie absentă (valoare negativă a probabilității).

Figura 1 ilustrează următoarele: (i) toți compușii analizați pot fi ușor absorbiți în tractul gastrointestinal; (ii) cafeina, trigonelina și cafestolul sunt preziși ca având o bună biodisponibilitate orală; (iii) cu excepția acidului clorogenic, ceilalți compuși sunt capabili să penetreze bariera hematoencefalică; (iii) compușii analizați nu inhibă transportatorul de anioni organici 2B1, transportatorul de cationi organici OCT2 și nu sunt substrăți pentru glicoproteina P; (iv) toți compușii sunt capabili să inhibe transportatorul de anioni organici 1B3. Multe dintre aceste predicții sunt în acord cu datele din literatura de specialitate. Acidul clorogenic s-a dovedit a fi absorbit în intestinul subțire al omului și intră în circulația sanguină (Olthof et al., 2001). În mod similar, trigonelina și cafestolul au evidențiat o absorbție bună în intestinul subțire a șobolanilor (Yuyama, 1999)(van Cruchten et al., 2010). Datele experimentale obținute cu ajutorul rozătoarelor au demonstrat abilitatea cafeinei de a penetra bariera hematoencefalică atât prin difuzie simplă, cât și prin transportul mediat de transportatori (McCall et al., 1982). Trigonelina este cunoscută pentru capacitatea de a penetra bariera hematoencefalică și se presupune că are o activitate de prevenire a bolii Alzheimer (Makowska et al., 2014). În ceea ce privește acidul clorogenic, predicția obținută folosind instrumentul admetSAR2.0 ilustrează că acest compus nu este capabil să pătrundă prin bariera hematoencefalică, dar datele din literatura de specialitate relevă absorbția semnificativă a acidului clorogenic la nivelul creierului atunci

când acesta este administrat pe cale nazală (Kumar et al., 2018). Trebuie să subliniem că instrumentul admetSAR are în vedere numai administrarea pe cale orală.

În ceea ce privește interacțiunea componentelor cafelei cu citocromii umani responsabili de metabolizarea xenobioticelor, predicțiile obținute cu programul admetSAR2.0 sunt ilustrate în figura 2.

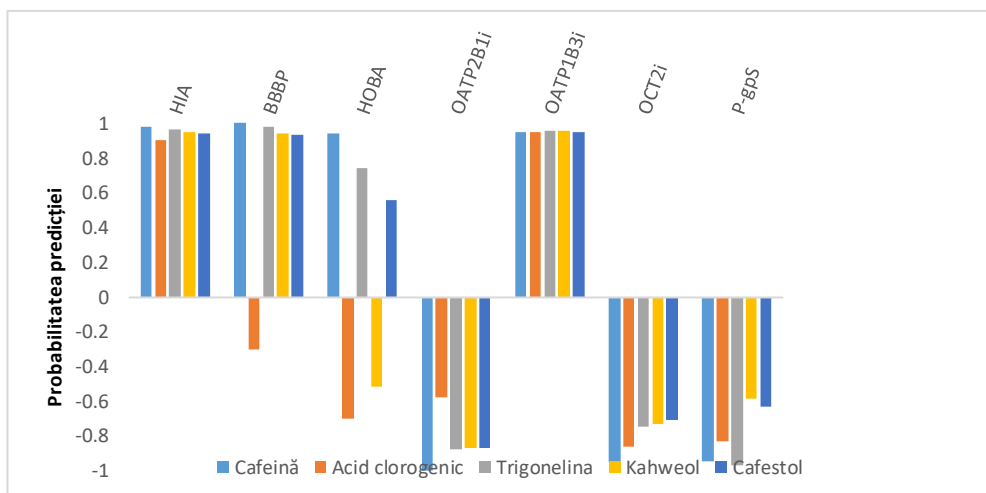


FIG. 1 Proprietățile de absorbție și distribuție ale principalilor compuși din cafea (HIA – Absorbție intestinală umană, BBBP – Penetrarea barierei hematoencefalice, HOBA – biodisponibilitate orală umană, OATP2B1i – inhibitor al proteinei 2B1 transportatoare de anioni organici, OATP1B3i – inhibitor al proteinei 1B3 transportatoare de anioni organici, OCT2i – inhibitor al proteinei 2 transportatoare de cationi organici, P-gpS – substrat al glicoproteinei P). Valorile pozitive ale probabilității indică prezența activității biologice analizate, iar cele negative ilustrează absența acestei activități.

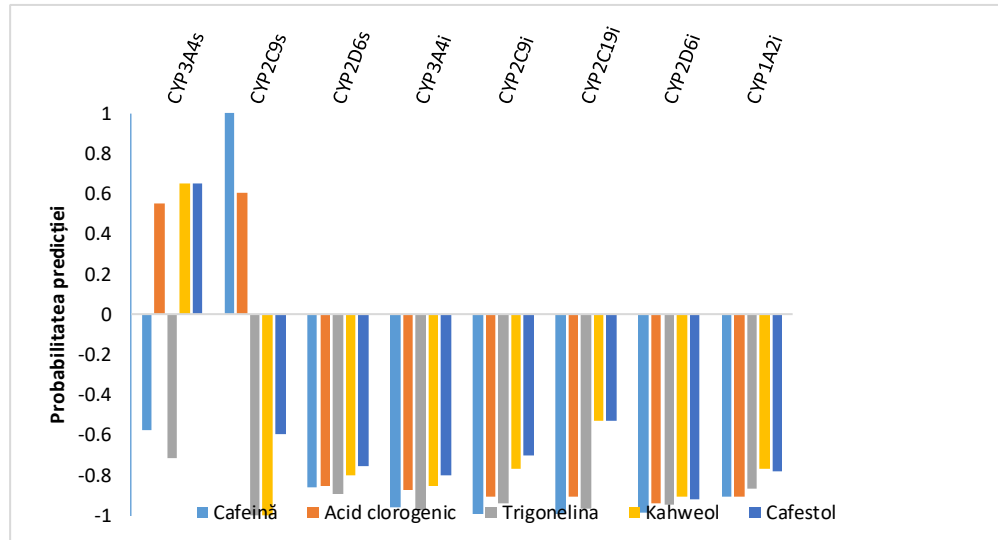


FIG. 2 Informații cu privire la potențialul principalilor componenți ai cafelei de a interacționa cu citocromii umani (CYP) responsabili de metabolizarea xenobioticelor: s – substrat, i – inhibitor. Valorile pozitive ale probabilității indică faptul că substanțele analizate sunt substraturi pentru citocromi, iar cele negative ilustrează faptul că aceste substanțe nu sunt nici substraturi nici inhibitori ai citocromilor.

Figura 2 relevă următoarele: (i) acidul clorogenic, cafestolul și 1,2-dehidrocafestolul sunt substraturi ai citocromului 3A4, iar cafeina și acidul clorogenic sunt substraturi pentru citocromul 2C9; (ii) nici unul dintre compușii analizați nu inhibă citocromii umani. Și aceste predicții sunt în bună concordanță cu puținele date din literatura de specialitate cu privire la interacțiunea componentelor cafelei cu citocromii umani. Astfel, cafeina este cunoscută ca fiind substrat pentru citocromul 1A2 (Kot & Daniel, 2008). Literatura de specialitate arată faptul că trigonelina nu are capacitatea de a inhiba citocromii umani implicați în metabolizarea xenobioticelor (Sabapathi et al., 2015).

Rezultatele obținute cu privire la toxicitatea principalilor componenți ai cafelei asupra organelor umane sunt redată în tabelul 3.

Datele din Tabelul 3 relevă următoarele: (i) nici unul dintre compușii analizați nu este carcinogen, nu produce mutagenitate, nu irită și nu corodează ochii; (ii) cafeina ilustrează un slab potențial de cardiotoxicitate și hepatotoxicitate; (ii) acidul clorogenic poate afecta receptorii estrogen, androgen și corticoid; (iii) 1,2-dehidrocafestolul și cafestolul pot afecta receptorii estrogen și glucocorticoid. Am identificat puține date de literatură care să confirme sau să infirme predicțiile obținute cu programul

admetSAR2.0. Cafeina este componentul care s-a demonstrat că are efect de blocare a canalului hERG (Zheng et al., 2017). De asemenea, s-a observat că acest component al cafelei are un slab potențial de a produce hepatotoxicitate (Jaw & Jeffery, 1993). În ceea ce privește cafeina, literatura de specialitate mai ilustrează că aceasta nu are efect carcinogen, dimpotriva, a fost utilizată pentru distrugerea celulelor canceroase (Donovan & DiPaolo, 1974) (Chung et al., 1998). Efecte similare de reducere a celulelor canceroase au fost observate și în cazul utilizării acidului clorogenic (Mori et al., 1986) respectiv a trigonelinei (Liao et al., 2015). Din ceea ce cunoaștem, nu au fost evidențiate efecte mutagene la oameni ale componentelor analizați. Trigonelina a manifestat un slab potențial de a afecta receptorul estrogen (Folwarczna et al., 2014).

TABEL 3. Predicții cu privire la toxicitatea principalilor compuși din cafea asupra organelor umane (EC – corозиunea ochilor, EI – iritația ochilor, hERG – human either-a-go inhibition (cardiotoxicitate), HEPT – hepatotoxicitate, ER – legarea de receptorul estrogen, AR- legarea la receptorul androgen, TR – legarea la receptorul tiroidian, GCT – legarea la receptorul glucocorticoid. Valorile pozitive ale probabilităților indică efecte asupra organelor umane, iar cele negative ilustrează absența efectelor.

Compus	Carcinogen	EC	EI	Mutagen (Ames)	hERG	HEPT	ER	AR	TR	GCT
Cafeină	0.943-	0.985-	0.952-	0.880-	0.743	0.650	0.947-	0.819-	0.689-	0.797-
Acid clorogenic	0.929-	0.990-	0.899-	0.990-	0.542-	0.575-	0.778	0.656	0.500-	0.736
Trigonelina	0.660-	0.816-	0.981-	0.820-	0.922-	0.675-	0.974-	0.894-	0.873-	0.921-
-1,2 dehidrocafestol	0.843-	0.990-	0.987-	0.710-	0.734	0.775-	0.926	0.679	0.692	0.806
Cafestol	0.900-	0.990-	0.984-	0.750-	0.413-	0.675-	0.932	0.649	0.771	0.892

CONCLUZII

În cadrul acestui studiu am obținut predicții cu privire la profilurile farmacologice și efectele adverse ale principalilor compuși chimici ai cafelei arabica și ai cafelei robusta. Predicțiile obținute sunt în bună concordanță cu unele date de literatură cu privire la efectele componentelor cafelei asupra organismului uman și ilustrează că acești compuși chimici au o bună absorbție intestinală și sunt capabili să penetreze bariera hematoencefalică și să ajungă la sistemul nervos central. Compușii analizați nu sunt preziși ca fiind inhibitori ai proteinei 2B1 transportatoare de anioni organici (OATP2B1) și nici a proteinei 2 transportatoare de cationi organici (OCT2) și nu sunt substraturi pentru glicoproteina P. Toți compușii sunt însă considerați a fi capabili să inhibe proteina 1B3 transportatoare de anioni organici (OATP1B3), ceea ce poate afecta buna funcționare a ficatului. În ceea ce privește efectele adverse ale principalilor compuși chimici ai cafelei, cafeina prezintă un potențial redus de cardiotoxicitate și hepatotoxicitate, iar acidul clorogenic, 1,2-

dehidrocafestolul și cafestolul pot interacționa cu unii receptori nucleari și aceste interacțiuni pot conduce la efecte asupra sistemului endocrin.

Este necesar să avem în vedere că aceste rezultate sunt obținute prin modelare și să menționăm limitările care apar și care sunt legate de faptul că programul admetSAR nu permite să ținem cont de concentrația compușilor analizați, iar acest parametru este foarte important pentru efectele produse de o substanță chimică asupra organismului uman. Astfel, aceste rezultate pot fi utilizate pentru a ghida studii experimentale ulterioare pentru a confirma sau infirma efectele adverse prezise folosind modelele pe care se bazează programul admetSAR.

Mulțumiri: Prezentul studiu a fost realizat în cadrul Cercului de Bioinformatică sub coordonarea D-nei prof. dr. Adriana Isvoran. Mulțumesc astfel D-nei Profesor pentru îndrumare, atât în ceea ce privește documentarea studiului, cât și în ceea ce privește formularea, interpretarea și discutarea rezultatelor obținute.

REFERINȚE BIBLIOGRAFICE

- Bae J.H., Park J.H., Im S.S., Song D.K. 2014. Coffee and health. *Integrative Medicine Research*. 3(4):189-191
- Cheng F., Li W., Zhou Y., Shen J., Wu Z., Liu G., Lee P.W., Tang Y. 2012. admetSAR: A Comprehensive Source and Free Tool for Assessment of Chemical ADMET Properties. *JCIM*. 52(11):3099-3105.
- Chung F., Wang M., Rivenson A., Iatropoulos M., Reinhardt J., Pittman B., Ho C., Amin S. 1998. Inhibition of Lung Carcinogenesis by Black Tea in Fischer Rats Treated with a Tobacco-specific Carcinogen: Caffeine as an Important Constituent. *Cancer Res*. 58(18)
- Donovan P.J., DiPaolo J.A. 1974. Caffeine Enhancement of Chemical Carcinogen-induced Transformation of Cultured Syrian Hamster Cells. *Cancer Res*. 34(10)
- Folwarczna J., Zych M., Nowinska B., Pytlik M., Janas A. 2014. Unfavorable effect of trigonelline, an alkaloid present in coffee and fenugreek, on bone mechanical properties in estrogen-deficient rats. *Molecular Nutrition & Food Research*. 58(7):1457-1464
- Guan L., Yang H., Cai Y., Sun L., Di P., Li W., Liu G., Tang Y. 2018. ADMET-score – a comprehensive scoring function for evaluation of chemical drug-likeness. *Medchemcomm*. 10(1):148-157.
- Jaw S., Jeffery E.H. 1993. Interaction of caffeine with acetaminophen: 1. Correlation of the effect of caffeine on acetaminophen hepatotoxicity and acetaminophen bioactivation following treatment of mice with various cytochrome P450 inducing agents. *Biochemical Pharmacology*. 46(3):493-501
- Kim S., Thiessen P.A., Bolton E.E., et al. 2016. PubChem Substance and Compound databases. *Nucleic Acids Res*. 44(D1):D1202-D1213. doi:10.1093/nar/gkv951
- Kitzberger C.S.G., Scholz M.B.d.S., Benassi M.d.T., 2014. Bioactive compounds content in roasted coffee from traditional and modern *Coffea arabica* cultivars grown under the same edapho-climatic conditions. *Food Research International*. 61:61-66. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2014.04.031>
- Kot M., Daniel W.A. 2008. Caffeine as a marker substrate for testing cytochrome P450 activity in human and rat. *Pharmacol Rep*. 60(6):789-797
- Kulapichitr F., Borompichaichartkul C., Suppavorasatit I., Cadwallader K.R. 2019. Impact of drying process on chemical composition and key aroma components of Arabica coffee. *Food chemistry*. 291:49-58. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2019.03.152>

SCHMIDT: Coffea sp. – pharmacological profiles and health regarding informations

- Kumar G., Paliwal P., Mukherjee S., Patnaik N., Krishnamurthy S., Patnaik R. 2018. Pharmacokinetics and Brain Penetration Study of Chlorogenic Acid. *Xenobiotica*. 1-7
- Liao J.C., Lee K.T., You B.J., Lee C.L., Chang W.T., Wu Y., Lee H. 2015. Raf/ERK/Nrf2 signaling pathway and MMP-7 expression involvement in the trigonelline-mediated inhibition of hepatocarcinoma cell migration. *Food & Nutrition Research*. 59(1)
- Lipinski C.A. 2004. Lipinski, C.A. Lead- and drug-like compounds: the rule-of-five revolution. *Drug Discovery Today Technology*. 1(4):337-341
- Makowska J., Szczesny D., Lichucka A., Gieldon A., Chmurzynski L., Kaliszan R. 2014. Preliminary studies on trigonelline as potential anti-Alzheimer disease agent: Determination by hydrophilic interaction liquid chromatography and modeling of interactions with beta-amyloid. *Journal of Chromatography B*. 968:101-104.
- McCall A.L., Millington W.R., Wurtman R.J. 1982. BLOOD-BRAIN BARRIER TRANSPORT OF CAFFEINE: DOSE-RELATED RESTRICTION OF ADENINE TRANSPORT. *Life Sciences*. 31(4):2709-2715.
- Mori H., Tanaka T., Shima H., Kuniyasu T., Takahashi M. 1986. Inhibitory effect of chlorogenic acid on methylazoxymethanol acetate-induced carcinogenesis in large intestine and liver of hamsters. *Cancer Letters*. 30(1):49-54
- Nuhu A.A. 2014. Bioactive Micronutrients in Coffee: Recent Analytical Approaches for Characterization and Quantification. *ISRN*. Volume 2014. Article ID 384230. <https://doi.org/10.1155/2014/384230>
- Olthof M.R., Hollman P.C., Katan M.B. 2001. Chlorogenic acid and caffeic acid are absorbed in humans. *J Nutr*. 131(1):66-71
- Patriche S., Boboc M., Leah., Dinica R.M. 2016. Extraction and evaluation of bioactive compounds with antioxidant potential from green arabica coffee extract. *Annals of the University Dunarea de Jos of Galati*. 39(2):88-95.
- Poole R., Kennedy O.J., Roderick P., Fallowfield J.A., Hayes P.C., Parkes J. 2017. Coffee consumption and health: umbrella review of meta-analyses of multiple health outcomes. *BMJ*. 359: j5024. doi: 10.1136/bmj.j5024
- Sabapathi K., Swamy V. 2015. EVALUATION OF CYTOCHROME P450 INHIBITION PROPERTIES OF TRIGONELLINE HYDROCHLORIDE BY USING TANDEM MASS SPECTROMETRY. *WORLD JOURNAL OF PHARMACY AND PHARMACEUTICAL SCIENCES*. 4(12):772-782.
- Sarraguca M.C., Pascoa R.N.M.J., Lopo M., Sarraguca J.M.G., Lopes J.A. 2016. Bioactive Compounds in Coffee as Health Promoters. Natural Bioactive Compounds from Fruits and Vegetables as Health Promoters Part II. Publisher: Bentham, Editors: Luis Rodrigues da Silva, Branca Maria Silva, pp.180-220. DOI: 10.2174/9781681082431116010011
- Shokouh P., Jeppesen P.B., Christiansen C.B., Mellbye F.B., Hermansen K., Gregersen S. 2019. Efficacy of Arabica Versus Robusta Coffee in Improving Weight, Insulin Resistance, and Liver Steatosis in a Rat Model of Type-2 Diabetes. *Nutrients*. 11(9):2074. doi: 10.3390/nu11092074
- van Cruchten S.T.J., de Waart D.R., Kunne C., Hooiveld G., Boekschoten M., Katan M., Oude Elferink R., Witkamp R.F. 2010. Absorption, Distribution, and Biliary Excretion of Cafestol, a Potent Cholesterol-Elevating Compound in Unfiltered Coffees, in Mice. *Drug Metabolism and Disposition*. 38(4):635-640
- Vignoli J.A., Bassoli D.G., Benassi M.T. 2011. Antioxidant activity, polyphenols, caffeine and melanoidins in soluble coffee: The influence of processing conditions and raw material. *Food chemistry*. 124(3):863-868. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2010.07.008>
- Yang H., Lou C., Sun L., Li J., Cai Y., Wang Z., Li W., Liu G., Tang Y. 2018. admetSAR 2.0: web-service for prediction and optimization of chemical ADMET properties. *Bioinformatics*. 35(6):1067–1069, <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/bty707>
- Yuyama S. 1999. Absorption of Trigonelline from the Small Intestine of the Specific Pathogen-Free (Spf) and Germ-Free (Gf) Rats in Vivo. *Tryptophan, Serotonin and Melatonin*. 723-727

- Zheng J., Zhao W., Xu K., Chen Q., Chen Y., Shen Y., Xiao L., Jiang L., Chen Y. 2017. Interaction among hERG channel blockers is a potential mechanism of death in caffeine overdose. *European Journal of Pharmacology*. 800:23-33