

## Zingiber officinale: Busca de Inibidores da Catepsina K

James A. da Silva<sup>1</sup> (PG), Paulo C. Vieira<sup>1</sup> (PQ), João B. Fernandes<sup>1</sup> (PQ), M. Fátima das G. F. da Silva<sup>1</sup> (PQ). \*e-mail: jamesalmada@hotmail.com

<sup>1</sup>Laboratório de Produtos Naturais, Departamento de Química, Universidade Federal de São Carlos

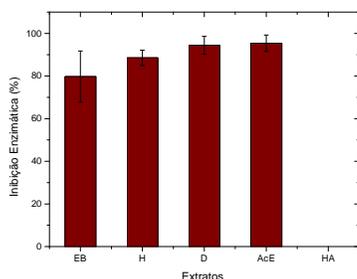
Palavras Chave: *Zingiber officinale*, catepsina K, inibidores enzimáticos.

### Introdução

Catepsina K (CatK), uma enzima encontrada seletivamente e abundantemente em osteoclastos (células responsáveis pela reabsorção óssea), degradam colágeno tipo I e tipo II, os quais são componentes predominantes da matriz extra-celular óssea, portanto possuem um papel primordial na reabsorção óssea mediada por osteoclastos<sup>1,2</sup>. Um aumento da atividade collagenolítica ocasiona condições patológicas tais como, osteoporose e artrite<sup>2</sup>. Alguns inibidores da CatK bloquearam eficientemente a reabsorção óssea *in vivo*<sup>3</sup>, portanto podem ser importantes para o tratamento de doenças ósseas. Selecionou-se para o estudo a espécie *Z. officinale* (Zingiberaceae) uma vez que esta vem sendo largamente utilizada, desde a antiguidade, pela medicina Chinesa, Ayurveda e Tibb-Unani, para o tratamento da artrite, uma doença caracterizada por inflamação das articulações e perda óssea<sup>4</sup>.

### Resultados e Discussão

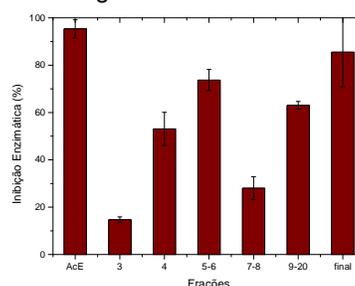
O extrato etanólico de rizoma de *Z. officinale* foi sequencialmente particionado com hexano, diclorometano e acetato de etila. A Figura 1 ilustra os resultados dos ensaios de inibição frente a CatK com esses extratos. Pode-se observar boa inibição (acima de 80%) tanto do extrato bruto como das partições, com exceção da hidroalcolica, na concentração de 0,5 mg/mL.



**Figura 1.** Ensaios de inibição da CatK com o extrato bruto (EB) e partições líquido-líquido: hexano (H), diclorometano (D), acetato de etila (AcE). A concentração dos extratos utilizadas para os ensaios foi 0,5 mg/mL.

Após análise dos dados de inibição enzimática e dos espectros de RMN <sup>1</sup>H dos extratos, iniciou-se o

isolamento das substâncias da partição AcE. A separação cromatográfica foi feita utilizando uma coluna de vidro aberta empacotada com sílica e as frações foram acompanhadas por CCD. Em seguida as frações foram ensaiadas frente a CatK conforme se observa na Figura 2.



**Figura 2.** Ensaios de inibição da CatK das frações, obtidas de *Z. officinale*.

A seguir, através de procedimentos de separação e purificação das frações obtidas, e análise dos espectros de CG e EM, foi possível identificar várias substâncias. Quatro delas foram isoladas e identificadas utilizando técnicas de RMN <sup>1</sup>H e CG-EM ([6]-gingerol, [6]-shogaol, 1,7-bis-(4'-hidroxi-3'-metoxifenil)-4-hepten-3-ona e [6]-gingerdiol). Na concentração de 125 µM estas substâncias inibiram a CatK em 77,5; 84,4; 80,43 e 67,0%, respectivamente.

### Conclusões

Os resultados de inibição frente a CatK obtidos até o momento são um reforço para comprovação da utilização desta planta. A continuidade deste estudo é de grande importância para a melhor compreensão de sua utilização no tratamento de doenças ósseas.

### Agradecimentos

Agradecemos a Dr. Heloísa S. S. Araujo por ceder um fluorímetro para medidas de atividade enzimática, a CAPES, CNPq e FAPESP pelo suporte financeiro.

<sup>1</sup> Zeng, G.-Z. et al.; *European J. Med. Chem.* **2006**, *41*, 1247.

<sup>2</sup> Lecaille, F.; Kaleta, J.; Brömme, D. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 4459.

<sup>3</sup> Stoch, S. A.; Wagner J. A.; *Clin. Pharmacol. Ther.* **2008**, *83*, 1, 172.

<sup>4</sup> Ali, B. H. et al.; *Food Chem. Toxicol.* **2008**, *46*, 409.