



Disponible en ligne sur

ASJP
 Algerian Scientific Journal Platform

<https://www.asjp.cerist.dz/en/PresentationRevue/436>


ARTICLE ORIGINAL

Étude in silico des nouveaux inhibiteurs de la COX-2

In silico study of novel COX-2 inhibitors

 Roukaya ALOUK^{a,*}, Nadia HADHOUM^b, F-Z HADJADJ-AOUL^c
^a Pharmacienne Spécialiste en Chimie Thérapeutique, Faculté de Pharmacie. Alger

^b Professeur en Chimie thérapeutique, Faculté de Médecine. Tizi-ouzou

^c Professeur en Chimie Thérapeutique, Faculté de Pharmacie. Alger

MOTS CLÉS

Docking ;

COX-2 ;

In silico ;

Celecoxib

Résumé

Introduction : Le développement d'inhibiteurs sélectifs de la COX-2 a été considéré comme une stratégie logique visant à réduire les effets indésirables des AINS. Cependant, les études CLASS et CONDOR ont remis en question la meilleure tolérance du Celecoxib, démontrant que ce dernier, à des doses élevées, était associé à des ulcères symptomatiques similaires à ceux des AINS non sélectifs.

La recherche de nouvelles molécules avec un profil de sécurité améliorée et une meilleure sélectivité pour la COX-2 est devenue cruciale.

Méthodes : L'étude a été réalisée à l'aide d'un ordinateur HP. Plusieurs bases de données en ligne et des programmes ont été utilisées dont la Protein Data Bank (PDB), SwissADME, MarvinSketch, Avogadro, AutoDockTools et Vina, ainsi que BIOVIA Discovery.

23 ligands proposés ont été préparés et un docking moléculaire a été réalisé sur deux enzymes (COX-1/ COX-2). Une analyse des modèles d'interaction avec COX-2 par rapport au médicament témoin a été mis au point. Ainsi qu'une évaluation in silico des propriétés physicochimiques, pharmacocinétiques et toxicologiques a été appliquée.

Résultats : Sur les 23 ligands testés, 7 ont été sélectionnés pour leur affinité égale ou supérieure à celle du Celecoxib pour la COX-2, et une affinité inférieure pour la COX-1. Ces 7 analogues respectent les règles de Lipinski et de Veber, et suggèrent des propriétés pharmacocinétiques similaires à celles du Celecoxib.

Concernant la toxicité, aucun des composés n'a montré de risque mutagène, carcinogène ou cardiaque, mais tous présentent un risque d'hépatotoxicité.

Conclusion : Les ligands L5, L23, L11, L17 et L19 se distinguent comme des candidats prometteurs pour inhiber la COX-2, affichant une affinité supérieure au Celecoxib, une pharmacocinétique acceptable, et un profil de toxicité favorable. L5 se démarque par une affinité similaire au Celecoxib, présente un meilleur profil de sécurité, le rendant intéressant pour des études futures.

© 2026 Journal Algérien de Pharmacie. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Docking ;
In silico;
COX-2;
Celecoxib

Abstract

Introduction : The development of selective COX-2 inhibitors was considered a logical strategy to reduce the adverse effects of NSAIDs.

However, the CLASS and CONDOR studies challenged the superior tolerability of Celecoxib, demonstrating that, at high doses, it was associated with symptomatic ulcers similar to those observed with non-selective NSAIDs.

The search for new molecules with an improved safety profile and better COX-2 selectivity has therefore become crucial.

Methods : The study was conducted using an HP computer. Several online databases and software programs were employed, including the Protein Data Bank (PDB), SwissADME, MarvinSketch, Avogadro, AutoDockTools and AutoDock Vina, as well as BIOVIA Discovery Studio.

Twenty-three proposed ligands were prepared, and molecular docking was performed on two enzymes (COX-1 and COX-2). An analysis of the interaction models with COX-2 in comparison to the reference drug was carried out. In addition, an *in silico* evaluation of physicochemical, pharmacokinetic, and toxicological properties was performed.

Results : Among the 23 ligands tested, 7 were selected based on an affinity equal to or higher than that of Celecoxib for COX-2 and a lower affinity for COX-1. These 7 analogues comply with Lipinski's and Veber's rules and suggest pharmacokinetic properties similar to those of Celecoxib.

Regarding toxicity, none of the compounds showed mutagenic, carcinogenic, or cardiotoxic risks; however, all exhibited a potential risk of hepatotoxicity.

Conclusion : Ligands L5, L23, L11, L17, and L19 emerge as promising candidates for COX-2 inhibition, showing higher affinity than Celecoxib, acceptable pharmacokinetic properties, and a favorable toxicity profile. Ligand L5 stands out with an affinity comparable to Celecoxib while exhibiting a better safety profile, making it particularly attractive for future studies.

© 2026 Algerian Journal of Pharmacy. All rights reserved.

* Auteur correspondant : Alouk Roukaya
Adresse e-mail : roka0608@gmail.com (R. Alouk)

Introduction :

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont des médicaments largement utilisés pour soulager l'inflammation, qui est une réponse naturelle de défense de l'organisme contre divers stimuli qu'ils soit : des agents chimiques, traumatismes physiques, réactions immunologiques ou infections par des pathogènes. En 1971, Vane et al. (1,2) ont démontré que la cible thérapeutique des AINS est l'enzyme cyclooxygénase (COX). Des recherches ultérieures ont révélé que l'inhibition compétitive de cette enzyme bloque la biosynthèse des prostaglandines (PG), des médiateurs clés de l'inflammation.

L'inhibition simultanée de la COX-1 et de la COX-2 par les AINS conventionnels est à l'origine de nombreux effets secondaires, en particulier au niveau gastro-intestinal et rénal.

Le développement d'inhibiteurs sélectifs de la COX-2, communément appelés Coxibs, a été considéré comme une stratégie logique visant à réduire ces effets indésirables.

Cependant, les études CLASS (3) et CONDOR (4) ont remis en question la meilleure tolérance du

Celecoxib, démontrant que ce dernier, à des doses élevées, était associé à des ulcères symptomatiques et autres effets toxiques similaires à ceux des AINS non sélectifs.

Dans le but de limiter ces effets indésirables, la recherche de nouvelles molécules avec un profil de sécurité amélioré et une meilleure sélectivité pour la COX-2 est devenue cruciale.

L'utilisation des études *in silico* constitue aujourd'hui un pilier incontournable dans la recherche et le développement des nouveaux médicaments. Elles permettent d'identifier et d'optimiser des candidats thérapeutiques grâce à des outils de modélisation moléculaire et de prédiction des propriétés pharmacocinétiques et toxicologiques. Ces approches contribuent à réduire les coûts et la durée du développement, tout en améliorant le taux de succès des molécules sélectionnées.

Dans ce cadre, la présente étude vise à concevoir de nouveaux ligands sélectifs de la COX-2. L'approche adoptée repose sur le docking moléculaire de nouvelles molécules dérivées du Celecoxib, obtenues par une stratégie bioisostérique. Celle-ci consiste à développer des analogues de

médicaments existants par des modifications structurales mineures, tout en préservant leurs propriétés chimiques et pharmacologiques (5). Cette étape est complétée par une évaluation in silico des paramètres physicochimiques, pharmacocinétiques et toxicologiques, afin d'optimiser le potentiel de succès des composés proposés.

Matériel et méthodes

La présente étude in silico a été réalisée à l'aide d'un ordinateur de marque HP et s'appuie sur l'exploitation de plusieurs bases de données et logiciels spécialisés en modélisation moléculaire. Les structures protéiques ont été obtenues à partir de la Protein Data Bank (PDB) (6), tandis que les informations chimiques et bioisostériques ont été collectées à partir de PubChem (7) et SwissBioisostere (8). Les prédictions des propriétés physicochimiques, pharmacocinétiques et toxicologiques ont été réalisées à l'aide des plateformes SwissADME (9), ADMETSar (10), ADMETlab (11) et Protox (12).

La conception de la chimiothèque a été réalisée à l'aide des logiciels MarvinSketch et Chem3D Ultra. L'optimisation géométrique des structures a été effectuée à l'aide du logiciel Avogadro (13), tandis que la détermination de l'état de protonation des ligands a été réalisée via la plateforme ChemAxon Protonation (14).

Les études de docking moléculaire ont été conduites avec AutoDockTools 1.5.7 et AutoDock Vina 1.1.2, et la visualisation des interactions a été réalisée avec BIOVIA Discovery Studio 2021.

Dans le but d'améliorer l'affinité pour la COX-2 et diminuer cette dernière pour la COX-1, une stratégie de modifications structurales visant à optimiser la relation structure-activité du Celecoxib a été adoptée afin de concevoir de nouveaux analogues (Figure 1). Ces modifications ont été guidées par une approche bioisostérique (en utilisant la plateforme Swissbioisostere (8)) visant à préserver les caractéristiques structurales essentielles à l'activité inhibitrice, notamment l'aromaticité des cycles, la proximité des noyaux aromatiques et la présence d'un hétérocycle central aromatique (15,16). Une chimiothèque composée de trois séries de molécules a ainsi été proposée.

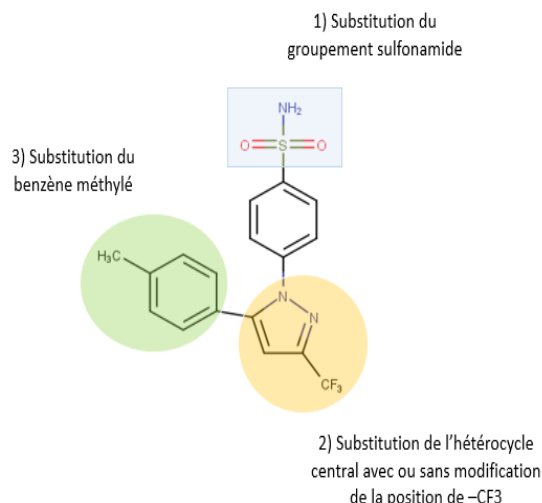


Figure 1. Schéma de la structure du Celecoxib (molécule de référence) et les pharmacomodulations réalisées

Les études de docking moléculaire ont été réalisées sur deux cibles enzymatiques : la COX-2 et la COX-1.

- Pour la COX-2, la structure cristallographique humaine (PDB ID : 5IKR), co-cristallisée avec l'acide méfénamique, a été sélectionnée (17).

Un re-docking préalable a été effectué afin de valider la performance d'AutoDock Vina, la méthode étant considérée valide lorsque la valeur de la déviation quadratique moyenne (RMSD) ne dépasse pas 2 Å (18).

Après validation, le docking proprement dit a été réalisé. Les ligands, préalablement préparés et minimisés énergétiquement (19), dont l'état de protonation de la principale espèce chimique prédominante au pH physiologique a été déterminé (20,21), ont été convertis au format PDBQT après ajout des charges de Gasteiger (22).

La protéine a été nettoyée (suppression des ligands, molécules d'eau et cofacteurs), simplifiée, hydrogénée et chargée avant d'être enregistrée au format PDBQT.

La grille tridimensionnelle (Grid Box) a été définie autour du site actif de la COX-2, en tenant compte des acides aminés clés décrits dans la littérature (5).

- Pour la COX-1, la structure humaine (PDB ID : 6Y3C) a été utilisée (23).

En l'absence de ligand co-cristallisé, aucun re-docking n'a pu être réalisé. Le site actif a été défini sur la base des résidus rapportés dans la littérature (24), et la validation de la grille a été assurée par le docking de l'acide arachidonique, substrat naturel de la COX-1.

Les complexes enzyme-ligand obtenus ont été analysés afin d'identifier les différents types d'interactions clés (liaisons hydrogène,

interactions hydrophobes), mesurer les distances et annoter les acides aminés impliqués (25). Les propriétés physicochimiques des ligands les plus prometteurs ont été prédites à l'aide de SwissADME. Leur potentiel de biodisponibilité orale (Drug-Likeness) a été évalué selon la règle de Lipinski (26) et les critères de Veber (27), incluant la masse moléculaire, la lipophilie, le nombre de donneurs et accepteurs de liaisons hydrogène, la surface polaire topologique (TPSA) et le nombre de liaisons rotatives.

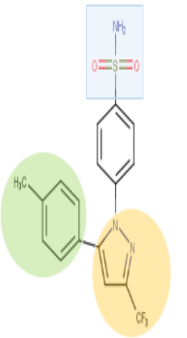
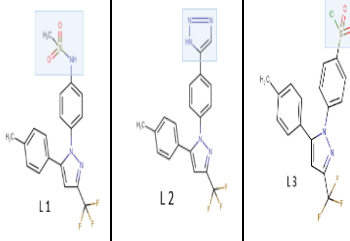
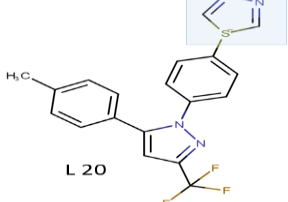
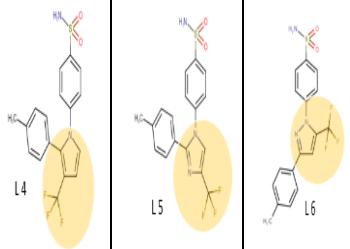
Enfin, le profil pharmacocinétique et toxicologique a été évalué in silico à l'aide des bases de données ADMETSar (10), ADMETlab (11) et Protox (12). Ces outils ont permis de prédire les paramètres ADMET, la clairance, la demi-vie ($T_{1/2}$), ainsi que les doses létales médianes (DL50) et les classes de toxicité des composés étudiés.

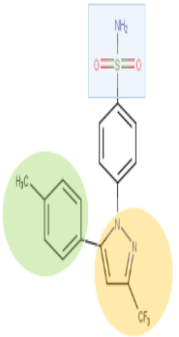
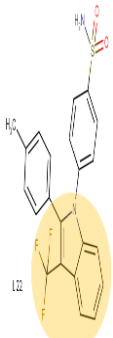
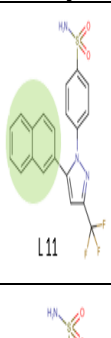
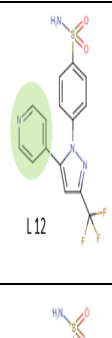
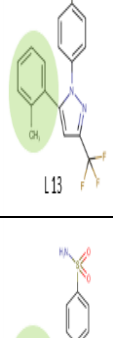
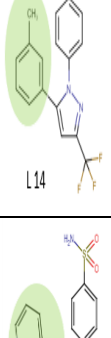
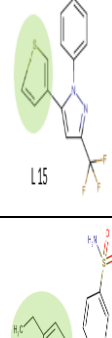
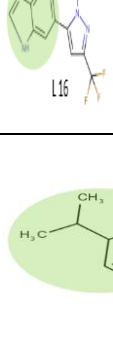
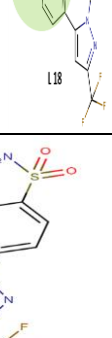
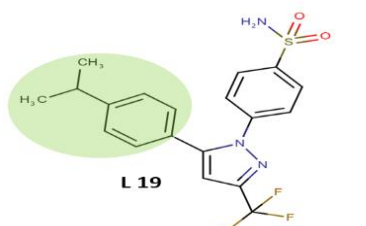
Résultats

1. Préparation et validation du docking

Vingt-trois (23) analogues du Celecoxib (L1–L23) ont été conçus par approche bioisostérique. Les ligands ont été préparés à pH physiologique et regroupés en trois séries (modification du sulfonamide, de l'hétérocycle central et du noyau benzène méthylé) (Tableau I).

Tableau I. Structure des molécules de la bibliothèque chimique

La molécule de référence	Les molécules proposées par modification du groupement Sulfonamide
 DCI : Celecoxib Nom IUPAC : 4-[5-(4-méthylphényl)-3-(trifluorométhyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzènesulfonamide	
	
	

 DCI : Celecoxib Nom IUPAC : 4-[5-(4-méthylphényl)-3-(trifluorométhyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzènesulfonamide			
			
	Les molécules proposées par modification du benzène méthylé		
			
			
			
			

Les enzymes COX-2 (PDB ID : 5IKR) et COX-1 (PDB ID : 6Y3C) ont été préparées pour le docking. Le logiciel a été validé par re-docking, montrant une bonne concordance entre les poses simulées et cristallographiques (RMSD = 1,8 Å) (Figure 2.).

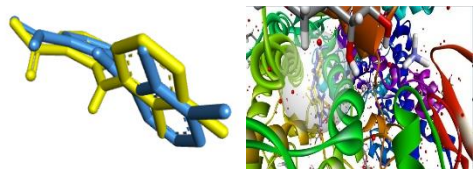


Figure 2. Superposition des géométries du ligand obtenu par : cristallographie (bleu) et par docking (jaune)

2. Résultats du docking moléculaire

Les affinités de liaison (ΔG , kcal/mol) sont présentées dans le (Tableau 2.). Plusieurs composés, en particulier L5, L7, L9, L11, L16, L17 et L19, montrent une affinité élevée pour la COX-2, comparable ou supérieure à celle du Celecoxib, associée à une faible affinité pour la COX-1, traduisant une meilleure sélectivité enzymatique.

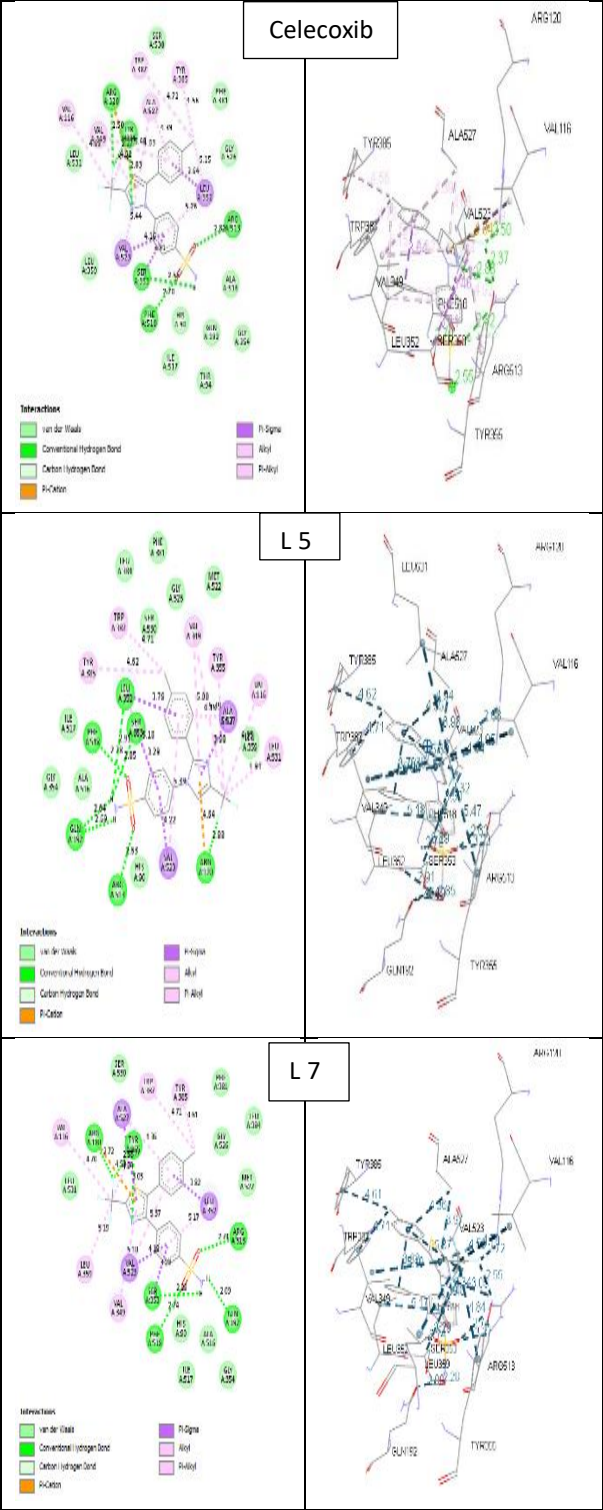
Tableau 2. Résultats des affinités (kcal/mol) du ligand de référence et des molécules proposées par approche bioisostérique pour les deux enzymes COX-1 et COX-2

Ligands	Affinités (kcal/mol)	
	COX-2	COX-1
Ligand de référence (celecoxib)	-10.4	-3.2
L 1	-7.6	-4.7
L 2	-9.6	-4.1
L 3	-9.5	-1.9
L 20	-7.9	-1.9
L 4	-9.3	-4.8
L 5	-10.9	-3.0
L 6	-6.3	-6.2
L 7	-10.4	-2.8
L 8	-8.3	-3.4
L 9	-10.4	-3.1
L 21	-9.2	-4.9
L 22	-8.2	-1.1
L 23	-10.6	-3.1
L 10	-10.1	-3.4
L 11	-11.2	-3.0
L 12	-9.5	-3.6
L 13	-9.6	-4.4
L 14	-10.3	-4.1
L 15	-8.9	-3.7
L 16	-11.2	-4.3
L 17	- 10.9	-2.6
L 18	-10.3	-2.9
L 19	-10.7	-2.4

3. Interactions ligand-COX-2

L'analyse des modes de liaison révèle que les ligands les plus performants établissent des liaisons hydrogène clés avec des résidus essentiels du site actif de la COX-2 (ARG120, ARG513, SER353, TYR355, GLN192), complétées par des interactions hydrophobes et π , assurant la stabilité des complexes (Tableau 3.)(Tableau 4.).

Tableau 3. Mode d'interaction du Celecoxib, L 5, L 7, L 9, L 23, L 11, L 17 et L 19 dans le site actif COX-2



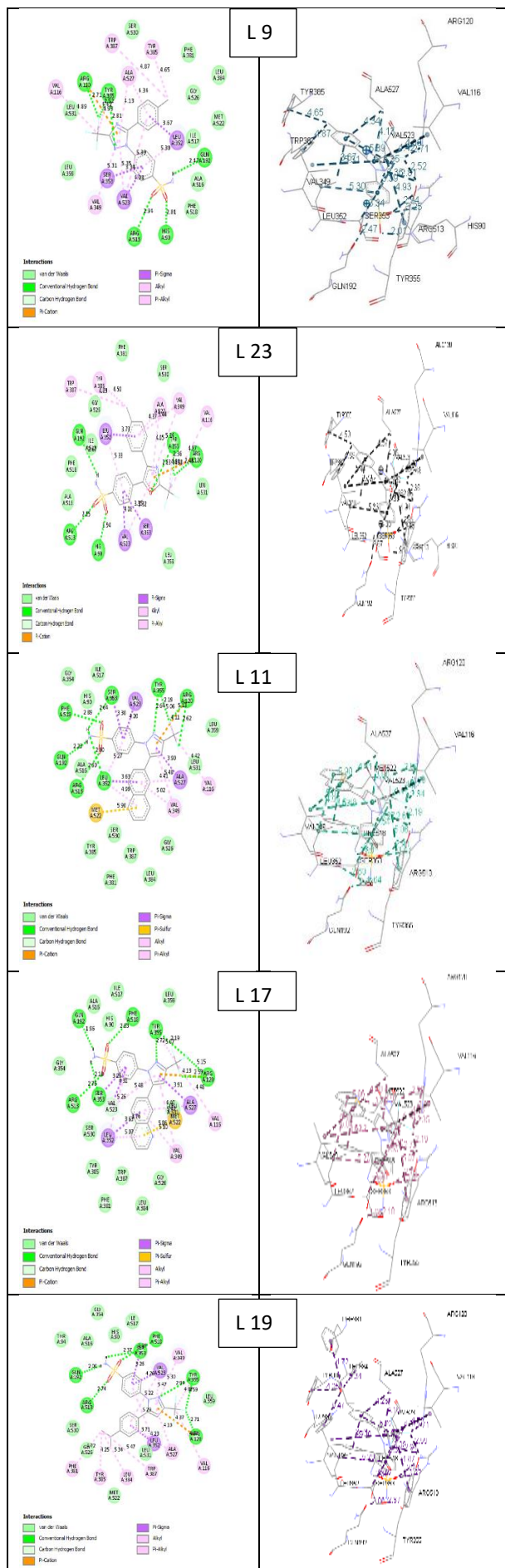


Tableau 4. Les liaisons d'hydrogène impliqués dans l'interaction Celecoxib, L 5, L 7, L 9, L 11, L 17, L 19 et COX-2

Docking moléculaire	Nbre de liaisons H conventionnelles	Distance (Å°)	Acides aminés impliqués	Groupe fonctionnel impliqué
Celecoxib (ligand de référence) vs COX-2 (5IKR)	06	2.70 2.82 2.55 2.83 2.37 2.50	PHE 518 ARG 513 SER 353 TYR 355 TYR 355 ARG 120	O de SO ₂ NH ₂ O de SO ₂ NH ₂ NH du SO ₂ NH ₂ N du pyrazole F du CF ₃ F du CF ₃
L 5 vs COX-2 (5IKR)	07	2.78 2.63 2.85 2.91 2.64 2.69 2.88	PHE 518 ARG 513 SER 353 LEU 352 GLN 192 GLN 192 ARG 120	O de SO ₂ NH ₂ O de SO ₂ NH ₂ NH du SO ₂ NH ₂ NH du SO ₂ NH ₂ NH du SO ₂ NH ₂ NH du SO ₂ NH ₂ F du CF ₃
L 7 vs COX-2 (5IKR)	07	2.74 2.74 2.09 2.28 3.05 2.55 2.72	PHE 518 ARG 513 GLN 192 SER 353 TYR 355 TYR 355 ARG 120	O de SO ₂ NH ₂ O de SO ₂ NH ₂ NH du SO ₂ NH ₂ NH du SO ₂ NH ₂ NH du SO ₂ NH ₂ N du thiazole F du CF ₃ F du CF ₃
L 9 vs COX-2 (5IKR)	06	2.47 2.94 2.01 4.93 2.52 2.71	GLN 192 ARG 513 HIS 90 TYR 355 TYR 355 ARG 120	NH du SO ₂ NH ₂ O de SO ₂ NH ₂ O de SO ₂ NH ₂ N du triazole F du CF ₃ F du CF ₃
L 23 vs COX-2 (5IKR)	06	2.67 2.85 1.94 2.83 2.36 2.48	GLN 192 ARG 513 HIS 90 TYR 355 TYR 355 ARG 120	NH du SO ₂ NH ₂ O de SO ₂ NH ₂ O de SO ₂ NH ₂ O du oxazole F du CF ₃ F du CF ₃
L 11 vs COX-2 (5IKR)	09	2.89 2.90 2.23 2.64 2.60 2.64 2.19 5.13 2.62	PHE 518 ARG 513 GLN 192 SER 353 LEU 352 TYR 355 TYR 355 ARG 120 ARG 120	O de SO ₂ NH ₂ O de SO ₂ NH ₂ NH du SO ₂ NH ₂ NH du SO ₂ NH ₂ NH du SO ₂ NH ₂ NH du SO ₂ NH ₂ N du pyrazole F du CF ₃ F du CF ₃ F du CF ₃
L 17 vs COX-2 (5IKR)	08	2.83 2.76 1.96 2.18 2.72 2.19 2.59 5.15	PHE 518 ARG 513 GLN 192 SER 353 TYR 355 TYR 355 ARG 120 ARG 120	O de SO ₂ NH ₂ O de SO ₂ NH ₂ NH du SO ₂ NH ₂ NH du SO ₂ NH ₂ NH du SO ₂ NH ₂ N du pyrazole F du CF ₃ F du CF ₃ F du CF ₃
L 19 vs COX-2 (5IKR)	07	2.69 2.74 2.00 2.37 2.94 2.59 2.71	PHE 518 ARG 513 GLN 192 SER 353 TYR 355 TYR 355 ARG 120	O de SO ₂ NH ₂ O de SO ₂ NH ₂ NH du SO ₂ NH ₂ NH du SO ₂ NH ₂ N du pyrazole F du CF ₃ F du CF ₃

4. Propriétés ADMET

Les paramètres physicochimiques prédits pour les composés sélectionnés montrent des poids moléculaires compris entre 381,37 et 418,39 g/mol, une lipophilie modérée (MlogP entre 1,97 et 3,15), une surface polaire topologique variant de 86,36 à 109,67 Å², un donneur et 7 à 8 accepteurs de liaisons hydrogène, ainsi que 4 à 5 liaisons rotatives. Tous les ligands respectent les règles de Lipinski (26) et de Veber (27).

Les prédictions pharmacocinétiques indiquent une absorption intestinale humaine positive pour l'ensemble des composés, sans interaction avec la P-glycoprotéine. Les taux de liaison aux protéines plasmatiques sont élevés (93,6–98,6 %) et les volumes de distribution varient entre 0,69 et 1,44. La traversée de la barrière hémato-encéphalique est prédite pour le Celecoxib, L7 et L9. Les profils métaboliques montrent une inhibition variable des isoenzymes CYP450 (CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6, CYP2C19 et CYP3A4). Les valeurs de clairance sont comprises entre 0,80 et 1,18 ml/min/kg et les probabilités de demi-vie prolongée sont comprises entre 0,01 et 0,07.

Les valeurs de DL50 prédites pour le ligand de référence et les composés sélectionnés varient entre 770 et 3000 mg/kg. Le Celecoxib présente une DL50 de 1400 mg/kg, correspondant à la classe de toxicité IV. Des valeurs identiques sont observées pour les composés L11, L17 et L19, avec des DL50 également égales à 1400 mg/kg (classe IV). Les composés L23 et L5 présentent des DL50 respectivement de 1600 mg/kg et 1800 mg/kg, appartenant tous deux à la classe IV. Le composé L9 affiche une DL50 de 770 mg/kg, classée en catégorie IV. Le composé L7 présente la valeur de DL50 la plus élevée, égale à 3000 mg/kg, correspondant à la classe de toxicité V.

Discussion

La fiabilité des résultats du docking dépend étroitement de la validation du logiciel d'amarrage utilisé. Dans cette étude, la stratégie de re-docking a permis de confirmer la capacité d'AutoDock Vina à reproduire fidèlement les données expérimentales, attestant ainsi de sa pertinence pour l'évaluation *in silico* de l'inhibition sélective de la COX-2.

La validation de l'AutoDock Vina a été renforcée par l'amarrage de l'acide arachidonique dans le site actif de la COX-1, révélant un positionnement correct du ligand et l'implication des principaux résidus d'acides aminés.

L'interprétation des résultats repose sur l'analyse des affinités de liaison, déterminantes dans les processus biologiques. En effet, la formation d'un complexe protéine-ligand stable nécessite une variation négative de l'énergie libre de Gibbs, de sorte que l'affinité de liaison est d'autant plus élevée que l'énergie de liaison est faible (plus négative) (28,29).

Dans ce contexte, le Celecoxib présente une forte affinité pour la COX-2 (-10,4 kcal/mol) et une faible affinité pour la COX-1 (-3,2 kcal/mol), confirmant son profil d'inhibiteur préférentiellement sélectif de la COX-2 décrit dans la littérature (30).

Parmi les 23 ligands testés, sept composés ont été retenus sur la base de deux critères : une affinité inférieure à celle du Celecoxib pour la COX-1 et une affinité égale ou supérieure pour la COX-2. Cette

approche vise à maximiser la sélectivité COX-2, conformément au principe selon lequel seuls les inhibiteurs sélectifs exploitent efficacement la poche latérale spécifique de cette isoforme (31).

Les ligands L5, L23, L11, L17 et L19 ont présenté les meilleures énergies de liaison, tandis que L7 et L9 ont montré des affinités comparables à celle du Celecoxib pour la COX-2.

Les 16 autres ligands ont été exclus en raison de leur faible affinité pour la COX-2 ou de leur forte affinité pour la COX-1, par rapport au Celecoxib.

Pour mieux comprendre les modes de liaison impliqués dans l'interaction de nos molécules avec l'isoforme COX-2, il est essentiel d'examiner en détail la structure des poches actives de COX-1 et COX-2 :

Le site actif des COX comprend une entrée carboxylate formée par ARG120, TYR355 et GLU524, suivie d'un canal hydrophobe menant au site catalytique. Dans la COX-2, ce canal se divise en une poche principale et une poche latérale de sélectivité, rendue plus large par la substitution VAL523 (COX-2) au lieu de ILE523 (COX-1), permettant l'accueil de ligands volumineux et confère la sélectivité à cette isoforme (32).

L'incapacité des sept molécules retenues à s'adapter efficacement à l'espace restreint du site actif de la COX-1 limite la formation d'interactions stables, entraînant ainsi une diminution de leur affinité pour cette enzyme.

Avant d'étudier les interactions des complexes ligand-cible, il est important de souligner que les liaisons hydrogène conventionnelles jouent un rôle central dans les processus biologiques en assurant la reconnaissance moléculaire spécifique ligand-protéine et en contribuant de manière significative à la stabilité, à l'affinité et à l'énergie du complexe protéine-ligand (33). Selon Imberty et al. (34), les interactions sont classées comme fortes pour des distances de 2,5–3,1 Å, moyennes pour 3,1–3,55 Å et faibles au-delà de 3,55 Å.

Docking de ligand de référence

L'étude de l'interaction entre la COX-2 et le ligand de référence est importante pour faire la comparaison avec les autres ligands. Cette interaction montre un réseau dense de liaisons hydrogène, hydrophobes, halogènes et électrostatiques impliquant les trois régions du site actif. Le groupement sulfonamide s'insère dans la poche de sélectivité et établit des liaisons hydrogène fortes avec ARG 513 et TYR 355, en accord avec les études de Chandna et al. (35) et Hassan et al. (36) (Figure 3.). La similarité des modes de liaison observés entre ces études confirme la robustesse du logiciel utilisé, malgré des différences liées aux logiciels de simulation.

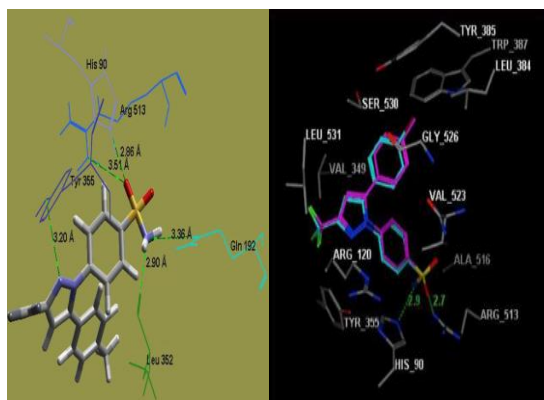


Figure 3. Mode de liaison du Celecoxib dans le site actif de COX-2 (gauche : Chandna et al. (35)) (droite : Hassan et al. (36))

Les différences entre les études de docking reflètent la variabilité des logiciels et du matériel informatique. Malgré cela, le Celecoxib reste stable dans le site actif de la COX-2, ses interactions multiples expliquant sa forte affinité et sa sélectivité.

La comparaison entre les différentes méthodes renforce la fiabilité des prédictions et la confiance dans son profil inhibiteur.

Docking des ligands L 5, L 7, L 9, L 23, L 11, L 17 et L 19 :

Les ligands issus de la modification de l'hétérocycle central (L5, L7, L9 et L23) présentent des modes d'amarrage similaires à celui du Celecoxib. Les substitutions par thiazole ou triazole (L7, L9) n'affectent que modérément l'affinité, tandis que l'introduction d'un imidazole (L5) ou d'un oxazole (L23) favorise la formation de liaisons hydrogène supplémentaires dans la poche de sélectivité, augmentant ainsi l'affinité pour la COX-2.

Ces résultats confirment l'importance d'un hétérocycle à cinq chaînons, contenant au moins deux hétéroatomes et un groupement trifluorométhyle, pour une interaction optimale avec l'enzyme (37). Ces caractéristiques structurales sont absentes dans les ligands L 4, L 6, L 8, L 21, et L 22.

Les ligands L11, L17 et L19, obtenus par modification du 4-méthylphényle, présentent une affinité supérieure à celle du Celecoxib grâce à l'introduction de structures aromatiques plus volumineuses ; noyau naphthalène (L 11), noyau quinoléine (L 17), et cycle phényle substitué par un isopropyle (L 19). Ces modifications favorisent l'apparition de nouvelles interactions hydrophobes, de liaisons hydrogène supplémentaires et d'interactions π -soufre avec MET 522, reconnues pour leur rôle stabilisant en chimie biologique (38). Ces interactions renforcent la stabilité des complexes ligand-COX-2.

De plus, la conservation de la position para pour une éventuelle substitution apparaît cruciale pour

maintenir une bonne affinité. Ces caractéristiques structurales, absentes chez les ligands L 10, L 12, L 13, L 14, L 15 et L 18, semblent essentielles pour garantir une interaction optimale avec la COX-2.

À l'inverse, la modification du groupement sulfonamide s'est révélée défavorable, confirmant son rôle de pharmacophore essentiel pour la reconnaissance sélective de la COX-2, en accord avec l'étude d'Alam et al. (24).

Le groupement trifluorométhyle a été conservé, son efficacité étant attribuée à sa forte électronégativité et à sa capacité à maximiser les interactions avec le site actif. La différence d'électronégativité entre le fluor et le carbone engendre un moment dipolaire significatif dans cette liaison, ce qui pourrait favoriser les interactions intermoléculaires avec le site actif de la COX-2 (36).

Propriétés physicochimiques, pharmacocinétiques et de toxicité :

L'évaluation prédictive des propriétés physicochimiques, pharmacocinétiques et toxicologiques des sept ligands sélectionnés en comparaison avec le Celecoxib montrent que :

Sur le plan physicochimique, tous les composés présentent des caractéristiques proches de celles du Celecoxib et respectent les règles de Lipinski (26) et de Veber (27), suggérant un bon potentiel d'administration orale.

Les prédictions pharmacocinétiques indiquent une bonne absorption intestinale, l'absence d'interaction avec la P-gp, une forte liaison aux protéines plasmatiques et des profils de distribution variables. Contrairement au Celecoxib, plusieurs ligands (L5, L23, L11, L17 et L7) ne traversent pas la barrière hémato-encéphalique, ce qui pourrait limiter les effets indésirables centraux. Des différences sont observées au niveau du métabolisme (CYP450) et de l'élimination, susceptibles d'être optimisées ultérieurement.

L'analyse toxicologique montre l'absence de mutagénicité, carcinogénicité, cardiotoxicité (hERG) et de sensibilisation cutanée pour tous les ligands, bien qu'un risque potentiel de DILI soit prédit, similaire à celui du Celecoxib.

Les valeurs de DL50 orale suggèrent une toxicité comparable ou inférieure à celle du Celecoxib pour L5, L23, L11, L17 et L19 (classés IV) avec des DL50 plus élevées pour L 5 et L 23, ces derniers pourraient être préférés en termes de sécurité, tandis que L7 (classé V) avec une DL50 élevée, présente le meilleur profil de sécurité.

En revanche, L9, bien que classé IV, montre une toxicité relativement plus élevée, nécessitant un compromis entre efficacité et sécurité.

Conclusion

Les ligands L5, L23, L11, L17 et L19 se distinguent comme des candidats prometteurs pour inhiber la

COX-2, affichant une affinité supérieure au Celecoxib, une pharmacocinétique acceptable, et un profil de toxicité favorable.

En termes de sélectivité, L5 se démarque pour sa forte capacité de liaison à la COX-2.

L7: affinité similaire au Celecoxib et un meilleur profil de sécurité, le rendant intéressant pour des études futures.

Pour les perspectives futures, il serait pertinent de synthétiser ces molécules et d'évaluer leur activité biologique par des études expérimentales in vitro et/ou in vivo.

Cela permettrait de compléter les résultats théoriques et de vérifier l'efficacité des approches in silico hypothétiques.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt.

Références bibliographiques

1. Vane JR, Botting RM. Mechanism of action of anti-inflammatory drugs. *Scand J Rheumatol Suppl.* 1996;102:9-21.
2. Vane JR, Botting RM. Mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med.* 30 mars 1998;104(3A):2S-8S; discussion 21S-22S.
3. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *JAMA.* 13 sept 2000;284(10):1247-55.
4. Chan FKL, Lanas A, Scheiman J, Berger MF, Nguyen H, Goldstein JL. Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomised trial. *Lancet.* 17 juill 2010;376(9736):173-9.
5. Rayar AM. In silico drug design et chimie médicinale: développement de nouvelles molécules coumariniques, sélectives de la cyclooxygénase-2. ÉCOLE DOCTORALE SCIENCES DES METIERES DE L'INGENIEUR; 2017.
6. RCSB PDB: Homepage [Internet]. [cité 24 janv 2026]. Disponible sur: <https://www.rcsb.org/>
7. PubChem. PubChem [Internet]. [cité 24 janv 2026]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>
8. SwissBioisostere - A database of molecular replacements for ligand design [Internet]. [cité 24 janv 2026]. Disponible sur: <http://www.swissbioisostere.ch/>
9. SwissADME [Internet]. [cité 24 janv 2026]. Disponible sur: <https://www.swissadme.ch/>
10. admetSAR [Internet]. [cité 24 janv 2026]. Disponible sur: <https://lmmd.ecust.edu.cn/admetSar2>
11. ADMETlab 2.0 [Internet]. [cité 24 janv 2026]. Disponible sur: <https://admetmesh.scbdd.com/>
12. ProTox-II: a webserver for the prediction of toxicity of chemicals - PMC [Internet]. [cité 2 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6031011/>
13. Jai J, Yosiano SA, Trisna TE, Rosaceae AM, Kurniawan LH, Nurdiansyah R. In silico investigation of bioactive compounds from Ginkgo biloba as alternatives to non-steroidal anti-inflammatory drugs. *j [Internet].* 30 sept 2022 [cité 11 août 2024];4(2):1-37. Disponible sur: <https://journal.i3l.ac.id/index.php/IJLS/article/view/147>
14. Protonation and Partitioning | Chemaxon Docs [Internet]. [cité 24 janv 2026]. Disponible sur: <https://docs.chemaxon.com/display/docs/jchem-for-office-protonation-and-partitioning.md>
15. Nuhric A. ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS (AINS).
16. Zarghi A, Arfaei S. Selective COX-2 Inhibitors: A Review of Their Structure-Activity Relationships. 2011;
17. Bank RPD. RCSB PDB - 5IKR: The Structure of Mefenamic Acid Bound to Human Cyclooxygenase-2 [Internet]. [cité 24 janv 2026]. Disponible sur: <https://www.rcsb.org/structure/5IKR>
18. modelling protein docking using shape complementarity - Recherche Google [Internet]. [cité 17 août 2024]. Disponible sur: https://www.google.com/search?q=modelling+protein+docking+using+shape+complementarity&oeq=modelling+protein+docking+using+shape+complementarity&gs_lcrp=EgZjaHJvbWUyBggAEEUYOTIHCAEQIRigAdIBCTQzNTQzajBqNKgCALACAA&sourceid=chrome&ie=UTF-8

19. Hanwell MD, Curtis DE, Lonie DC, Vandermeersch T, Zurek E, Hutchison GR. Avogadro: an advanced semantic chemical editor, visualization, and analysis platform. *Journal of Cheminformatics* [Internet]. 13 août 2012 [cité 13 août 2024];4(1):17. Disponible sur: <https://doi.org/10.1186/1758-2946-4-17>
20. Ten Brink T, Exner TE. Influence of Protonation, Tautomeric, and Stereoisomeric States on Protein-Ligand Docking Results. *J Chem Inf Model* [Internet]. 22 juin 2009 [cité 14 août 2024];49(6):1535-46. Disponible sur: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/ci800420z>
21. Ten Brink T, Exner TE. pKa based protonation states and microspecies for protein-ligand docking. *J Comput Aided Mol Des* [Internet]. nov 2010 [cité 14 août 2024];24(11):935-42. Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s10822-010-9385-x>
22. Pacheco AB. Introduction to AutoDock and AutoDock Tools. 2012;
23. Bank RPD. RCSB PDB - 6Y3C: Human COX-1 Crystal Structure [Internet]. [cité 24 janv 2026]. Disponible sur: <https://www.rcsb.org/structure/6Y3C>
24. Alam MJ, Alam O, Khan SA, Naim MJ, Islamuddin M, Deora GS. Synthesis, anti-inflammatory, analgesic, COX1/2-inhibitory activity, and molecular docking studies of hybrid pyrazole analogues. *DDDT* [Internet]. oct 2016 [cité 11 août 2024];Volume 10:3529-43. Disponible sur: <https://www.dovepress.com/synthesis-anti-inflammatory-analgesic-cox12-inhibitory-activity-and-mo-peer-reviewed-article-DDDT>
25. Feher M. Consensus scoring for protein-ligand interactions. *Drug Discov Today*. mai 2006;11(9-10):421-8.
26. Lipinski CA, Lombardo F, Dominy BW, Feeney PJ. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv Drug Deliv Rev*. 1 mars 2001;46(1-3):3-26.
27. Veber DF, Johnson SR, Cheng HY, Smith BR, Ward KW, Kopple KD. Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates. *J Med Chem*. 6 juin 2002;45(12):2615-23.
28. Calculation of protein-ligand binding affinities - PubMed [Internet]. [cité 24 août 2024]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17201676/>
29. Du X, Li Y, Xia YL, Ai SM, Liang J, Sang P, et al. Insights into Protein-Ligand Interactions: Mechanisms, Models, and Methods. *Int J Mol Sci*. 26 janv 2016;17(2):144.
30. Dannhardt G, Kiefer W. Cyclooxygenase inhibitors--current status and future prospects. *Eur J Med Chem*. févr 2001;36(2):109-26.
31. Grosser T, Fries S, FitzGerald GA. Biological basis for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: therapeutic challenges and opportunities. *J Clin Invest*. janv 2006;116(1):4-15.
32. Kurumbail RG, Stevens AM, Gierse JK, McDonald JJ, Stegeman RA, Pak JY, et al. Structural basis for selective inhibition of cyclooxygenase-2 by anti-inflammatory agents. *Nature*. 19 déc 1996;384(6610):644-8.
33. Zhou P, Huang J, Tian F. Specific noncovalent interactions at protein-ligand interface: implications for rational drug design. *Curr Med Chem*. 2012;19(2):226-38.
34. Imberty A, Hardman KD, Carver JP, Pérez S. Molecular modelling of protein-carbohydrate interactions. Docking of monosaccharides in the binding site of concanavalin A. *Glycobiology*. déc 1991;1(6):631-42.
35. modifications sur sulfonamide chandna2013.
36. Hassan GS, Abou-Seri SM, Kamel G, Ali MM. Celecoxib analogs bearing benzofuran moiety as cyclooxygenase-2 inhibitors: Design, synthesis and evaluation as potential anti-inflammatory agents. *European Journal of Medicinal Chemistry* [Internet]. avr 2014 [cité 11 août 2024];76:482-93. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0223523414001536>
37. The cyclooxygenase isoforms: structural insights into the conversion of arachidonic acid to prostaglandins - PubMed [Internet]. [cité 30 août 2024]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10570255/>
38. Jin Y, Li W, Saragi RT, Juanes M, Pérez C, Lesarri A, et al. Sulfur-arene interactions: the S... π and S-H... π interactions in the dimers of benzofuran...sulfur dioxide and benzofuran...hydrogen sulfide. *Phys Chem*

Chem Phys [Internet]. 3 mai 2023 [cité 30 août 2024];25(17):12174-81. Disponible sur: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2023/cp/d3cp01146a>