République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université Abou Bekr Belkaïd – Tlemcen
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et des Sciences de la Terre et de l'Univers (SNV-STU)
Département de Biologie

Mémoire de fin d'études

En vue de l'obtention du diplôme Master académique

En sciences biologiques

Option immunologie.

Thème :

Screening *in silico* de quelques analogues de l'apigénine comme inhibiteurs potentiels de la cyclooxygénase-2.

Réalisé par :

Dahmani Hakima

Sous la direction du :

Dr. Charif Naima

Soutenu devant le jury composé de :

Présidente : Mme karaouzene Nesrine	MCA	Université de Tlemcen.
Examinatrice : Mme Bendaoud Asme	MCB	Université de Tlemcen.
Encadrante : Mme Charif Naima	MCB	Université de Tlemcen.

Année universitaire : 2025/2026

Remerciements

بسم الله الرحمن الرحيم : { يَرْفَعِ اللَّهُ الَّذِينَ آمَنُوا مِنكُمْ وَالَّذِينَ أُوتُوا الْعِلْمَ دَرَجَاتٍ }

Avant toute chose, je rends grâce à Dieu, qui m 'a accordé la force, la patience et la persévérance nécessaires pour mener ce travail à son terme. C 'est par Sa grâce que j 'ai pu atteindre ce jour et achever ce mémoire. Je me remercie également moi-même, pour les nuits de travail, les moments de doute surmontés et l 'effort fourni jusqu 'au bout , ce mémoire est aussi le fruit de ma propre détermination.

Ce mémoire marque l 'aboutissement de plusieurs années d 'apprentissage, d 'efforts et de défis. À travers ces quelques lignes, je souhaite exprimer ma profonde gratitude envers toutes les personnes qui ont contribué, de près ou de loin, à sa réalisation.

Mes sincères remerciements s 'adressent tout particulièrement à mon encadrante madame Charif Naima, pour sa disponibilité, ses précieux conseils, son soutien constant et la confiance qu 'elle m 'a accordée tout au long de cette étude. Son expertise et sa rigueur scientifique ont été une source d 'inspiration et d 'enrichissement.

Je tiens également à remercier les membres du jury qui ont accepté d 'évaluer ce travail et de lui consacrer une partie de leur temps.

Ma profonde gratitude va à mes chers parents, dont l 'amour inconditionnel, le soutien indéfectible et les sacrifices silencieux ont été, tout au long de ce parcours, ma plus grande source de force. Aucune dédicace ne saurait exprimer l 'immensité de ce que je leur dois. Que Dieu les garde et les comble de santé, de bonheur et de longévité.

Une pensée sincère et affectueuse va à mon frère et à ma sœur, pour leur présence chaleureuse, leurs encouragements sincères et la complicité qui nous unit. Votre soutien a été une force inestimable.

Enfin, je remercie mes amis, Manel, Ibtissame, Amina, Sara, Shaimaa, Nesrin et Fayroz compagnons fidèles de cette belle période estudiantine, pour les moments partagés, les fous rires et ce soutien mutuel qui a rendu cette expérience véritablement inoubliable et toute la famille et les personnes qui m 'ont accompagnée durant ce parcours.

Dédicace

Je dédie ce modeste travail à toutes les âmes qui ont illuminé mon chemin…

À moi-même,

À celle qui a douté, qui a trébuché, qui a pleuré dans le silence de la nuit… et qui s'est relevée à chaque fois. Tu as porté ce travail sur tes épaules dans des moments où tu n'avais plus rien à donner, et tu l'as quand même donné. Sois fière de toi — ce succès est le fruit de ta patience, de ta foi et de ta lutte invisible. C'est le temps d'y être.

À mes très chers parents,

Aujourd'hui, vêtue de cette robe noire, j'y vois l'obscurité des nuits où vous avez veillé pour que je puisse dormir. Dans l'éclat de ce diplôme, je vois la sueur de ton front, mon père, et la prière de ta prosternation, ma mère. Ce jour n'est pas le mien, il est le vôtre. Vous êtes la raison pour laquelle je me suis levée chaque matin avec la force de continuer. Vos sacrifices silencieux, votre amour sans limites et votre foi en moi ont été mon souffle dans les moments où je n'en avais plus. Je n'aurai jamais assez de mots, ni assez de vie pour vous rendre ce que vous m'avez donné. Prenez ce diplôme — il est à vous, et la fierté vous revient de droit. Que Dieu vous protège, vous garde en bonne santé et vous récompense au-delà de ce que vous imaginez.

À ma très chère mère,

Tu n'as jamais eu besoin de grands discours pour me faire sentir aimée. Un regard, un sourire, une prière murmurée pour moi dans le noir de la nuit — tu as toujours été là, discrètement, mais si fortement. Ô toi qui as partagé ma lassitude, qui t'endormais quelques minutes avant moi juste pour me réveiller par tes prières… Aujourd'hui, quand on prononcera mon nom, je me tournerai vers toi, car c'est toi qui as œuvré dans l'ombre. C'est toi qui as craint, c'est toi qui as pleuré en silence en attendant ce moment. Ce diplôme est un baiser que je dépose sur ton front pur, et des excuses pour chaque instant d'inquiétude que je t'ai causé. Tu es ma paix, mon ange gardien, le secret entre moi et le ciel.

À mon très cher père

À celui qui je porte son nom, tu m'as dit un jour que j'étais la prunelle de tes yeux. Tu voyais dans mon plus simple succès la plus grande des réalisations. Tes mains se sont fissurées pour que la mienne soit douce et puisse tenir la plume. Tu revenais épuisé, mais tu dissimulais ta lassitude derrière un sourire fier chaque fois que tu me voyais grandir. Tu m'as appris que l'effort ne trahit jamais. Chaque fois que je voulais abandonner, je pensais à toi et je trouvais la force de continuer. Pardonne-moi si je n'ai pas toujours été à

la hauteur de ce regard fier que tu poses sur moi. Tu es mon modèle, ma fierté, et la raison pour laquelle je cherche toujours à me dépasser.

À ma chère sœur,

Tu es bien plus qu'une sœur – tu es une confidente, un refuge, une présence que la vie m'a offerte comme un cadeau que je n'ai pas mérité. Tu as été témoin de mes joies, de mes peines, de mes doutes les plus profonds. Merci d'avoir toujours cru en moi, même dans les moments où moi je n'y croyais plus. Tu porteras toujours une place unique dans mon cœur.

À mon cher frère,

Mon premier ami, mon épaule solide, celui qui m'a appris le véritable sens de la fraternité. Ta présence dans ma vie est une force que les mots peinent à décrire. Merci pour chaque encouragement, chaque mot de soutien, chaque moment de bonheur partagé. Tu es et resteras toujours mon complice.

À mon cher beau-frère,

Merci pour ta bienveillance, ta générosité et cette douceur avec laquelle tu fais partie de notre famille. Ta présence a égayé les moments les plus éprouvants de cette aventure, et ton soutien n'est pas passé inaperçu.

À mon cher Barae et ma chère Eline,

Vous ne savez pas encore à quel point vos sourires innocents m'ont redonné de l'énergie dans les journées les plus longues et les plus lourdes. Vous êtes la douceur et la lumière de cette famille. Grandissez entourés d'amour, vous le méritez infiniment.

À mes chères amies Manel, Ibtissame, Amina, Sara, Shaimaa, Nesrin et Fayroz,

On a ri aux éclats, on a stressé ensemble, on a douté, on s'est soutenues et on a tenu. Vous avez été bien plus que des amies, vous avez été ma famille de cœur, mes complices, mes témoins. Votre amitié inestimable a illuminé mon parcours et enrichi chaque instant de cette expérience.

À toi, ma sœur de cœur, ma sœur avant même d'être mon amie,

À celle qui le dieux m'a offert et j'ai partagé des souvenirs, de vie, de tout. Tu étais la part la plus essentielle de mes journées ma voix qui précédait mes mots, le visage dont les traits restent à jamais gravés dans mon cœur, malgré la distance et le temps. Je t'ai connue dans les moments les plus difficiles, et tu étais mon refuge quand le monde s'écroulait autour de moi. Tu étais mon havre de paix quand les histoires m'accablaient, le pouls qui m'apaisait sans même que j'aie à parler. Je ne t'ai jamais considérée comme une simple amie tu es une sœur que le destin a choisie pour moi, et tu étais la plus proche de mon cœur. Aujourd'hui, tu entames un nouveau chapitre de ta vie, posant tes premiers pas sur un chemin empli d'un amour éternel et d'une passion inextinguible. Je te vois t'épanouir, et mon cœur déborde d'une joie mêlée de larmes. Même si le temps nous sépare, notre lien demeure – intact, malgré la distance et le silence.

Sache, mon amie, que tu pourras toujours compter sur moi, comme tu l'as toujours fait pour moi. Tu es le plus beau cadeau que la vie m'ait offert. Que la vie te guide et te comble dans cette nouvelle étape. Mon cœur prie pour toi chaque soir, même si tu ne l'entends pas.

Merci d'avoir été là dans les bons moments comme dans les moins bons, dans les fous rires comme dans les silences lourds. Une amitié comme la nôtre, ça ne s'explique pas – ça se vit, ça se ressent, et ça se garde pour toujours.

À toute personne formidable croisée sur ce chemin, que ce travail soit l'accomplissement de vos vœux et le fruit de votre soutien. Merci d'avoir fait partie de cette aventure humaine et scientifique.

Table des matières :

Liste des figures I

Liste des tableaux III

List des abréviations IV

Résumé VII

Abstract VIII

Introduction générale 1

I. L'Inflammation et la cyclooxygénase-2 (COX-2) 3

I.1. Inflammation 3

I.1.1. Définition et étiologies 3

I.1.2. physiopathologie de l'inflammation 4

I.1.3. Type de l'inflammation 6

I.1.4. Mécanismes moléculaires et cellulaires de l'inflammation 8

I.2. Cyclooxygénases (COX) 9

I.2.1. Définition de la cyclo-oxygénase (COX) 9

I.2.2. Fonction cyclooxygénase des COX 9

I.2.3. Classification des isoformes de la COX 10

I.2.4. La COX-2 : une cible thérapeutique majeure 13

I.2.5. La structure du site actif de la COX-2 les bases de la sélectivité : 14

I.2.6. Les inhibiteurs de la COX-2 15

II. L'Apigénine 17

II.1. Définition 17

II.2. Structure et propriétés biologiques 18

II.3. Mécanismes anti-inflammatoire de L'apigénine 19

III. Le docking moléculaire 20

III.1. Définition 20

III.2. Le récepteur 20

III.3. Le ligand 21

III.4. Types de docking moléculaire 21

III.4.1. Docking rigide 21

III.4.2. Le docking flexible 22

III.4.3. Le docking semi-flexible 22

Matériels et Méthodes 32

I. Banques de données 32

I.1. PDB 32

I.2. Pubchem 33

II. Préparation de la protéine 35

III. Préparation des ligands 36

IV. Docking moléculaire 37

V. Visualisation et analyse des interactions 38

IV. Évaluation des propriétés ADMET 39

Résultats et discussion ..... **Erreur ! Signet non défini.**

Conclusion 42

Références 8

Résumé 29

Liste des figures :

Figure 1 : La réaction inflammatoire. 4

Figure 2 : Schéma des étapes de l'inflammation et de la réparation tissulaire. 4

Figure 3 : A- inflammation aigue, B- inflammation chronique (Noack & Kolopp-Sarda, 2018)..... 8

Figure 4 : Voies de synthèse des eicosanoïdes à partir de l'acide arachidonique impliqués dans le processus inflammatoire (Smith, 1992). 10

Figure 5 : schéma illustrant la structure cristalline de COX-2(code PDB : 5F1A)..... 12

Figure 6 : illustration du site actif de COX-2 : A- les acides aminés essentiels de site actif de COX-2, B : les différents résidus clé entre COX-1 et COX-2 (Flower, 2003) 15

Figure 7 : A-source végetal de l'apigénine, B- la forme poudre (Bi et al., 2023). 17

Figure 8 : structure chimique de l'apigénine(Bi et al., 2023). 18

Figure 9 : capture d'écran de la page web de la base de donnée PDB..... 33

Figure 10 : capture d'écran de la page web de la base de donnée PubChem..... 33

Figure 11 : capture d'écran du logiciel UCSF Chimera..... 35

Figure 12 : la structure de COX-2 a la form PDB..... 36

Figure 13 : capture d'écran de logiciel Avogadro..... 37

Figure 14 : capture d'écran de logiciel PyRx..... 37

Figure 15 : capture d'écran de logiciel BIOVIA Discovery Studio (BDS). 39

Figure 16 : capture d'écran de logiciel SwissADME..... 40

Figure 17 : capture d'écran de logiciel ProTox 3. 40

Figure 18 : Interactions de docking du l'apigénine dans le site actif de l'enzyme COX-2 : (a) Visualisation 2D détaillant les interactions moléculaires (liaisons hydrogène et interactions hydrophobes), (b) Visualisation 3D montrant la pose du ligand dans la poche.**Erreur ! Signet non défini.**

Figure 19 : Interactions de docking du composé 600902 dans le site actif de l'enzyme COX-2 : (a) Visualisation 2D détaillant les interactions moléculaires (liaisons hydrogène et interactions hydrophobes), (b) Visualisation 3D montrant la pose du ligand dans la poche. ..... **Erreur ! Signet non défini.**

Figure 20 : Interactions de docking du composé 5316891 dans le site actif de l'enzyme COX-2 : (a) Visualisation 2D détaillant les interactions moléculaires (liaisons hydrogène et interactions hydrophobes), (b) Visualisation 3D montrant la pose du ligand dans la poche. ..... **Erreur ! Signet non défini.**

Figure 21 : Interactions de docking du composé 5355309 dans le site actif de l'enzyme COX-2 : (a) Visualisation 2D détaillant les interactions moléculaires (liaisons hydrogène et interactions hydrophobes), (b) Visualisation 3D montrant la pose du ligand dans la poche. ..... **Erreur ! Signet non défini.**

Liste des tableaux :

Tableau 1 : Identifiant CID et PM des analogues de l'apigénine sélectionnés. 34

Tableau 2 : Coordonnées de la Grid box. 38

Tableau 3 : Score énergétique (ΔG) de l'apigénine la molécule co-cristalisé (SAL) et leurs analogues. ..... **Erreur ! Signet non défini.**

Tableau 4 : Interaction et distances de liaison du complexe COX-2-apigénine (ΔG=-9.2)..... **Erreur ! Signet non défini.**

Tableau 5 : Interaction et distances de liaison du complexe COX-2- composé CID 600902 (ΔG=-7.8). ..... **Erreur ! Signet non défini.**

Tableau 6 : Interaction et distances de liaison du complexe COX-2- composé CID 5316891 (ΔG= -7.5)..... **Erreur ! Signet non défini.**

Tableau 7 : Interaction et distances de liaison du complexe COX-2- composé CID 5355309 (ΔG =-7.5)..... **Erreur ! Signet non défini.**

Tableau 8 : résultat de l'analyse prédictive des propriétés ADMET des ligands. . **Erreur ! Signet non défini.**

List des abréviations :

AA : acide arachidonique.

ADMET : Absorption, Distribution, Métabolisme, Excrétion et Toxicité.

AINS : anti-inflammatoire non-stéroïdien.

AKT : Protein Kinase B.

Ala202 : alanine 202.

Ala527 : alanine 527.

Arg120 : arginine 120.

Bax : Bcl-2-Associated X protein.

Bcl-2 : B-cell lymphoma 2.

BDS : BIOVIA Discovery Studio.

BHE : barrière hémato-encéphalique.

C/EBP : CCAAT-Enhancer-Binding Protein.

CCL2 : chimiokine ligand 2 à motif C-C.

COX-1 : cyclo-oxygénase de type 1.

COX-2 : cyclo-oxygénase de type 2.

COX-3 : cyclo-oxygénase de type 3.

CRE : cAMP Response Element.

CXCL8 : chimiokine ligand 8 à motif C-X-C.

CYP : Cytochrome P450.

CYP2C9 : Cytochrome P450, famille 2, sous-famille C, membre 9.

CYP3A4 : Cytochrome P450, famille 3, sous-famille A, membre 4.

DL50 : Dose Létale 50%.

EGF : facteur de croissance épidermique.

ERK : Extracellular Signal-Regulated Kinase.

Gln203 : Glutamine 203.

GSH-Px : Glutathion Peroxydase.

His90 : histidine 90.

IL-1 : interleukine-1.

IL-10 : interleukine-10.

IL-13 : interleukine-13.

IL-1β : interleukine-1 beta.

IL-4 : interleukine-4.

IL-6 : interleukine-6.

IL-8 : interleukine-8.

iNOS : inducible Nitric Oxide Synthase.

JAK : Janus Kinase.

Leu352 : leucine 352.

LOX : lipoxygénase.

LPS : lipopolysaccharides.

MAPK : Mitogen-Activated Protein Kinase.

MMFF94 : Merck Molecular Force Field.

mTOR : mammalian Target Of Rapamycin.

NCBI : National Center for Biotechnology Information.

NF-IL6 : Nuclear Factor for Interleukin-6.

NF-κB : Nuclear Factor-kappa B.

NIH : National Institutes of Health.

Nrf2 : Nuclear factor erythroid 2-related factor 2.

P53 : Tumor Protein p53.

PDBQT : Protein Data Bank, Partial Charge (Q), and Atom Type (T).

PG : prostaglandine.

PGD2 : prostaglandine D2.

PGE2 : prostaglandine E2.

PGG2 : prostaglandine G2.

PGH2 : prostaglandine H2.

PGHS : prostaglandine H synthase.

PGI2 : prostaglandine I2.

PI3K : Phosphoinositide 3-kinase.

PM : poids moléculaire.

PTGS1 : prostaglandine-endoperoxydase synthase 1.

PTGS2 : prostaglandine-endoperoxydase synthase 2.

SDF : Structure Data File.

Ser353 : sérine 353.

Ser530 : sérine 530.

SOD : Superoxyde Dismutase.

STAT : Signal Transducer and Activator of Transcription.

STAT3 : Signal Transducer and Activator of Transcription 3.

TGF-β : Transforming Growth Factor-beta.

TNF-α : Tumor Necrosis Factor-alpha.

Trp387 : tryptophane 387.

Tyr355 : tyrosine 355.

UV : rayonnement ultraviolet.

Val349 : valine 349.

Val523 : valine 523.

vHTS : virtual High-Throughput Screening.

Wnt/β-caténine : Wingless-related integration site / Bêta-caténine.

ΔG : score énergétique (variation d'énergie libre).

Résumé :

Cette étude s'inscrit dans le cadre de la recherche de nouvelles alternatives thérapeutiques anti-inflammatoires par le biais d'un screening *in silico* de quelques analogues de l'apigénine ciblant la cyclooxygénase-2 (COX-2). L'inflammation, processus physiologique complexe impliquant la voie des cyclooxygénases, nécessite le développement d'inhibiteurs spécifiques pour limiter les effets secondaires des traitements conventionnels. En utilisant une méthodologie de docking moléculaire, nous avons évalué l'affinité de 20 analogues de l'apigénine vis-à-vis de la structure cristallographique de la COX-2 (PDB : 5F1A). La préparation du récepteur (chaîne B isolée) et des ligands a été effectuée via les logiciels UCSF Chimera et Avogadro, suivis de simulations de docking sous PyRx et d'une analyse des interactions par BIOVIA Discovery Studio. Les résultats révèlent que l'apigénine présente une forte affinité (ΔG = -9,2 kcal/mol) stabilisée par des liaisons hydrogènes avec Ser353 et His90, ainsi que des contacts hydrophobes avec Leu352 et Val523. S'appuyant sur ces données de référence, l'évaluation des dérivés a permis d'identifier trois analogues se distinguant par des énergies de liaison comprises entre -7,5 et -7,8 kcal/mol ; bien que ces scores soient légèrement inférieurs à celui de l'apigénine, ils demeurent nettement plus favorables que celui du ligand natif de référence (-5,9 kcal/mol). L'évaluation pharmacocinétique et toxicologique par SwissADME et ProTox-3 a montré que l'ensemble des composés respecte la règle de Lipinski. Contrairement à l'apigénine, les meilleurs analogues présentent une perméabilité à la barrière hémato-encéphalique et n'interfèrent pas avec les cytochromes CYP3A4. Sur le plan de la sécurité, le composé CID 600902 se dégage comme le candidat le plus prometteur, alliant une sécurité biologique optimale (Classe 5) à une affinité thermodynamique remarquable, suivi du dérivé CID 5316891 qui se distingue par son interaction stratégique avec le résidu Ser530. Ces résultats ouvrent des perspectives prometteuses pour la conception de nouveaux agents anti-inflammatoires naturels plus efficaces et mieux tolérés.

Mots-clés : Inflammation, COX-2, Apigénine, Docking moléculaire, *In silico*, ADMET, Pharmacocinétique.

Abstract :

This study is part of the search for new anti-inflammatory therapeutic alternatives through the *in silico* screening of several apigenin analogues targeting cyclooxygenase-2 (COX-2). Inflammation, a complex physiological process involving the cyclooxygenase pathway, requires the development of specific inhibitors to limit the side effects of conventional treatments. Using a molecular docking methodology, we evaluated the affinity of 20 apigenin analogues against the crystallographic structure of COX-2 (PDB: 5F1A). Preparation of the receptor (isolated chain B) and ligands was performed using UCSF Chimera and Avogadro software, followed by docking simulations in PyRx and interaction analysis via BIOVIA Discovery Studio. The results reveal that apigenin exhibits a strong affinity (ΔG = -9.2 kcal/mol) stabilized by hydrogen bonds with Ser353 and His90, as well as hydrophobic contacts with Leu352 and Val523. Building on these reference data, the evaluation of the derivatives identified three analogues with binding energies ranging from -7.5 to -7.8 kcal/mol; although these scores are slightly lower than that of apigenin, they remain significantly more favorable than the native reference ligand (-5.9 kcal/mol). Pharmacokinetic and toxicological evaluation using SwissADME and ProTox-3 showed that all compounds comply with Lipinski's rule. Unlike apigenin, the top analogues exhibit blood-brain barrier permeability and do not interfere with CYP3A4 cytochromes. In terms of safety, the compound CID 600902 emerges as the most promising candidate, combining optimal biological safety (Class 5) with remarkable thermodynamic affinity, followed by the derivative CID 5316891, which stands out for its strategic interaction with the Ser530 residue. These results open promising perspectives for the design of new natural anti-inflammatory agents that are more effective and better tolerated.

Keywords: Inflammation, COX-2, Apigenin, Molecular docking, *In silico*, ADMET, Pharmacokinetics.

ملخص:

تُعدّ هذه الدراسة جزءًا من البحث عن بدائل علاجية جديدة مضادة للالتهاب، وذلك من خلال الفحص الحاسوبي لعدد من نظائر الأبيجينين التي تستهدف إنزيم سيكلوأكسيجيناز-2 (COX-2). يُعدّ الالتهاب عملية فسيولوجية معقدة تشمل مسار إنزيم سيكلوأكسيجيناز، مما يستلزم تطوير مثبطات نوعية للحدّ من الآثار الجانبية للعلاجات التقليدية. باستخدام منهجية الالتحام الجزيئي، قمنا بتقييم ألفة 20 نظيرًا من الأبيجينين للبنية البلورية لإنزيم .COX-2 (PDB: 5F1A) تم تحضير المستقبل (السلسلة B المعزولة) والروابط باستخدام برنامجي UCSF Chimera وAvogadro، تلاهما محاكاة الالتحام في برنامج PyRx وتحليل التفاعل باستخدام برنامج BIOVIA Discovery Studio . تُظهر النتائج أن الأبيجينين يتمتع بألفة عالية (ΔG = -9.2 كيلو كالوري/مول) مُستقرة بروابط هيدروجينية مع سيرين 353 وهيستيدين 90، بالإضافة إلى تفاعلات كارهة للماء مع ليوسين 352 وفالين 523. استنادًا إلى هذه البيانات المرجعية، حدد تقييم المشتقات ثلاثة نظائر تتميز بطاقات ارتباط تتراوح بين -7.5 و-7.8 كيلو كالوري/مول؛ على الرغم من أن هذه القيم أقل قليلًا من قيمة الأبيجينين، إلا أنها تبقى أفضل بكثير من قيمة الرابط المرجعي الأصلي (-5.9 كيلو كالوري/مول). أظهر التقييم الدوائي الحركي والسمي باستخدام برنامجي SwissADME و ProTox-3أن جميع المركبات تتوافق مع قاعدة ليبينسكي. على عكس الأبيجينين، تُظهر أفضل النظائر نفاذية لحاجز الدم الدماغي ولا تتداخل مع إنزيمات السيتوكرومCYP3A4 . من حيث السلامة، يبرز مركب CID 600902 كأكثر المرشحين الواعدين، إذ يجمع بين السلامة الحيوية المثلى (الفئة 5) والتقارب الديناميكي الحراري الملحوظ، يليه مشتق CID 5316891، الذي يتميز بتفاعله الاستراتيجي مع بقايا سيرين 530. تفتح هذه النتائج آفاقًا واعدة لتصميم عوامل طبيعية جديدة مضادة للالتهابات، أكثر فعالية وأفضل تحملاً.

الكلمات المفتاحية: الالتهاب، COX-2، أبيجينين، الالتحام الجزيئي، المحاكاة الحاسوبية، ADMET، الحركية الدوائية.

Introduction générale

Introduction générale :

De nos jours, l'inflammation est devenue un problème de santé publique majeur, car elle est reconnue comme le facteur commun de nombreuses pathologies modernes (Megha et al., 2021). Au-delà d'une simple réaction locale, les recherches actuelles démontrent qu'une inflammation silencieuse ou chronique est étroitement liée au développement de maladies sévères telles que le diabète de type 2, les pathologies neurodégénératives (maladies d'Alzheimer et de Parkinson), les troubles cardiovasculaires, les affections auto-immunes et même plusieurs formes de cancers (Megha et al., 2021). Cette fréquence croissante souligne la nécessité cruciale de mieux comprendre les mécanismes inflammatoires afin de développer des stratégies thérapeutiques plus précises.

Physiologiquement, l'inflammation est une réponse protectrice du système immunitaire face à des agressions telles que les infections bactériennes, les lésions tissulaires ou les irritants chimiques (Megha et al., 2021). Ce processus complexe est régulé par diverses voies enzymatiques, dont la plus centrale est celle de l'acide arachidonique, médiée par les enzymes cyclooxygénases (COX) (Sheehan et al., 2025). On distingue deux isoformes principales : la COX-1, exprimée de manière constitutive pour assurer l'homéostasie (protection gastrique, fonction rénale), et la COX-2 (Pawledzio et al., 2025; Sheehan et al., 2025). Contrairement à la première, la COX-2 est une enzyme inductible, dont l'expression augmente massivement sous l'influence de stimuli pro-inflammatoires et de facteurs de croissance (Hassan et al., 2026; Sheehan et al., 2025). Son rôle est déterminant dans la production massive de prostaglandines responsables de la douleur, de l'œdème et de la fièvre, ce qui en fait la cible thérapeutique stratégique pour le développement de médicaments anti-inflammatoires (Pawledzio et al., 2025; Wu et al., 2003).

Cependant, l'utilisation prolongée des Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS) classiques et même des inhibiteurs sélectifs de la COX-2 (coxibs) est souvent limitée par des effets indésirables sévères, allant des complications gastro-intestinales aux risques cardiovasculaires accrus (Hassan et al., 2026; Pawledzio et al., 2025). Cette problématique souligne l'urgence de découvrir de nouveaux inhibiteurs de la COX-2, plus efficaces et présentant une meilleure sécurité d'emploi (Hassan et al., 2026). Dans cette optique, les substances naturelles issues du règne végétal constituent une source inépuisable de molécules bioactives (Bi et al., 2023; DeRango-Adem & Blay, 2021).

Parmi ces composés, l'apigénine (4', 5, 7-trihydroxyflavone), suscite un intérêt croissant (Bi et al., 2023; DeRango-Adem & Blay, 2021). De nombreuses études ont démontré que l'apigénine possède des propriétés pharmacologiques remarquables, notamment des effets antioxydants, anticancéreux et surtout une puissante activité anti-inflammatoire (Bi et al., 2023). Son action repose en grande partie sur sa capacité à inhiber l'expression et l'activité de la COX-2, tout en modulant diverses voies de signalisation cellulaire pro-inflammatoires (Bi et al., 2023; Hassan et al., 2026).

Aujourd'hui, le processus de découverte de médicaments a été révolutionné par l'essor des méthodes informatiques, telles que le screening *in silico* (Alanzi et al., 2024; Gentile et al., 2020). Ces outils permettent d'explorer rapidement de vastes bibliothèques de molécules tout en réduisant considérablement les coûts et les délais de l'expérimentation en laboratoire (Gentile et al., 2020). Le docking moléculaire (ou amarrage moléculaire) est l'une des techniques les plus utilisées dans ce domaine (Alanzi et al., 2024; Hassan et al., 2026). Il permet de prédire, à l'échelle atomique, l'orientation ainsi que l'affinité de liaison d'un ligand au sein du site actif de la protéine cible, facilitant ainsi l'évaluation du potentiel inhibiteur d'une molécule avant même sa synthèse ou ses tests *in vitro* (Alanzi et al., 2024; Hassan et al., 2026).

Dans cette optique, et face aux risques gastriques et cardiovasculaires liés aux traitements conventionnels, comment les techniques de docking moléculaire permettent-elles de proposer des alternatives thérapeutiques aux inhibiteurs non stéroïdiens classiques ?

C’est dans ce contexte que s’inscrit le présent travail, dont l’objectif est d’évaluer, par une approche de screening *in silico* par docking moléculaire, le potentiel inhibiteur de plusieurs analogues de l’apigénine vis-à-vis de la COX-2. À travers l'analyse des interactions moléculaires et des énergies de liaison, nous tenterons d'identifier de nouveaux composés capables de bloquer sélectivement cette enzyme.

ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE

I. L'Inflammation et la cyclooxygénase-2 (COX-2)

I.1. Inflammation :

I.1.1. Définition et étiologies :

L'inflammation, du latin *inflammare* signifiant « enflammer » (Oronsky et al., 2022), est une réponse biologique protectrice complexe des tissus vascularisés face à une agression. Elle constitue un mécanisme de défense immunitaire essentiel visant à éliminer l'agent causal, à limiter les dommages tissulaires et à initier les processus de réparation afin de restaurer l'homéostasie (figure 01) (Medzhitov, 2010; Megha et al., 2021).

Elle se manifeste cliniquement par cinq signes cardinaux : la rougeur (*rubor*), la chaleur (*calor*), la douleur (*dolor*), le gonflement (*tumor*) et la perte de fonction (*functiolaesa*) (figure 01) (Jakab, 2013).Les agents déclencheurs de cette réaction sont variés (figure 01) :Agents biologiques **(**bactéries, virus, champignons, parasites ou toxines microbiennes), Agents physiques **(**traumatismes mécaniques, brûlures (thermiques ou gel), radiations (UV, rayons X)), Agents chimiques **(**acides, bases, poisons, venins ou substances irritantes)Dérèglements immunologiques (réactions d'hypersensibilité (allergies) ou maladies auto-immunes (rupture de la tolérance du soi)) et Ischémie et nécrose (mort cellulaire consécutive à un défaut d'oxygénation) (Megha et al., 2021; Råberg et al., 1998; Zhou et al., 2016).

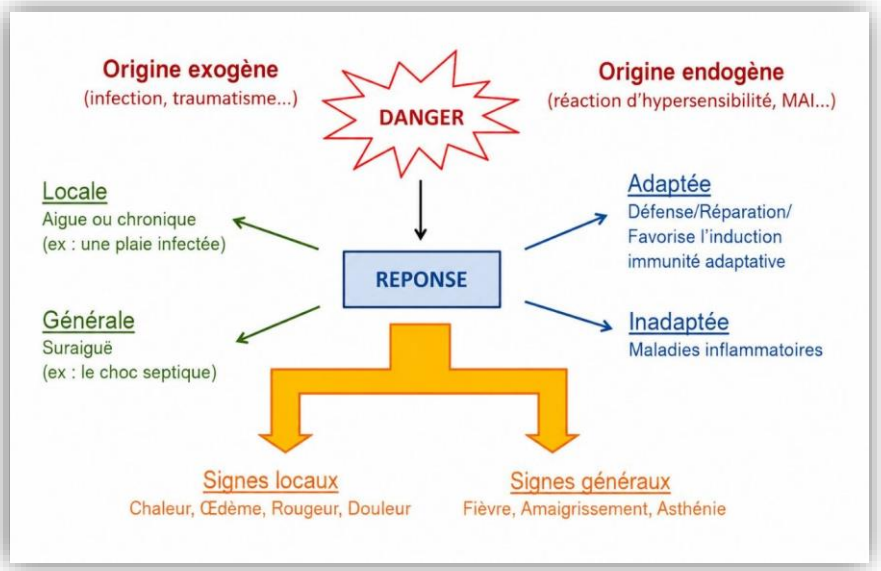


Figure 1 : La réaction inflammatoire (Tebbani, 2023).

I.1.2. physiopathologie de l'inflammation :

La réaction inflammatoire se déroule en trois phases interdépendantes : la phase vasculaire, la phase cellulaire et la phase de réparation (ou résolution) (figure 02).

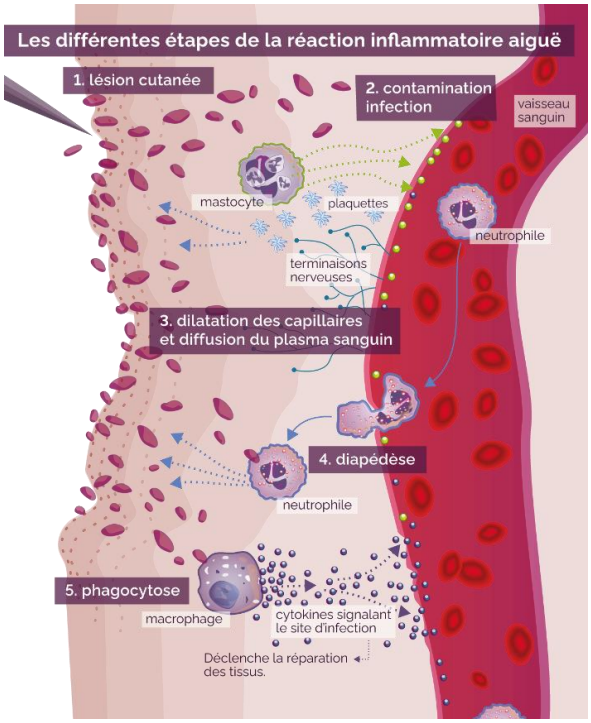


Figure 2 : Schéma des étapes de l'inflammation et de la réparation tissulaire (La réaction inflammatoire - myMaxicours, 2023).

I.1.2.1. Phase vasculaire :

Il s'agit de la phase initiale et immédiate. Sur le plan clinique, elle se manifeste par les quatre signes cardinaux décrits par Celse (*rubor, calor, tumor, dolor*), auxquels Galien ajouta ultérieurement la perte de fonction (*functiolaesa*) (Jakab, 2013; Oronsky et al., 2022). Les quels résultent de deux phénomènes physiologiques majeurs :

La congestion active : Elle est due à une vasodilatation de la microcirculation artériolaire et capillaire (Jakab, 2013). Ce flux sanguin accru provoque la rougeur et la chaleur locale (Oronsky et al., 2022).

L'exsudation plasmatique : Ce processus correspond au passage de fluides et de macromolécules (protéines plasmatiques) du compartiment vasculaire vers les tissus interstitiels (Freitas et al., 2020). Cette accumulation liquidienne forme l'exsudat inflammatoire, responsable de l'œdème lequel comprime les terminaisons nerveuses, contribuant ainsi à la sensation de douleur (Nagaraja et al., 2023; Oronsky et al., 2022).

I.1.2.2. Phase cellulaire :

Une fois la barrière vasculaire modifiée, on observe un afflux de cellules spécialisées et la libération de médiateurs chimiques (Megha et al., 2021; Rossi et al., 2021).

Le recrutement leucocytaire : Les cellules immunitaires sont attirées vers le site lésionnel par chimiotactisme et franchissent la paroi vasculaire par diapédèse (Das et al., 2010; Gogesch et al., 2025).

Les médiateurs chimiques : Une fois l'inflammation déclenchée, sa propagation et sa régulation dépendent de molécules de signalisation synthétisées localement ou issues de précurseurs circulants (Gogesch et al., 2025; Megha et al., 2021; Rossi et al., 2021) :

- **Médiateurs locaux :** amines vasoactives (histamine, sérotonine) (AhYoung et al., 2020; Gao et al., 2022), dérivés de l'acide arachidonique (eicosanoïdes) : Les prostaglandines et les leucotriènes (Jian-Tong et al., 2025) , cytokines : les cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, TNF-α) et les cytokines anti-inflammatoires (IL-4, IL-10) (Florescu et al., 2023; Kozak et al., 2025; Nikovics et al., 2023).

- **Médiateurs circulants :** système des kinines : La bradykinine (Yi et al., 2024), système du complément (Z. Chen et al., 2025)

I.1.2.3. Phase de réparation :

C'est la phase de résolution : l'inflammation s'éteint progressivement, l'exsudat et les débris cellulaires sont résorbés, laissant place à un tissu néoformé (Mihaila et al., 2024). On distingue trois issues possibles : la résolution complète (restitution *ad integrum*), la cicatrisation fibreuse (formation d'une cicatrice), ou la formation d'un granulome lorsque l'agent agresseur ne peut être éliminé (figure 03) (K. Chen et al., 2007; Dey et al., 2026; Rabiller et al., 2021).

I.1.3. Type de l'inflammation :

En fonction de la durée et du rythme de progression, le processus inflammatoire se distingue en deux grands types.

I.1.3.1. L'inflammation aiguë :

Elle représente la réponse immédiate à une agression tissulaire (Rouanet et al., 2004). De courte durée (quelques jours à quelques semaines), elle fait principalement intervenir l'immunité innée (polynucléaires neutrophiles, macrophages, mastocytes) (Rouanet et al., 2004; Soliman et al., 2021). Cette phase est marquée par des phénomènes vasculo-exsudatifs intenses, responsables des signes cardinaux (Rouanet et al., 2004). Après l'élimination des débris par les macrophages, la réparation tissulaire s'opère via l'action des fibroblastes (Serhan et al., 2020; Soliman et al., 2021). L'inflammation aiguë peut guérir spontanément ou sous l'effet de traitements médicaux, bien qu'elle puisse laisser des cicatrices en cas de destruction tissulaire importante (Rouanet et al., 2004; Soliman et al., 2021).

I.1.3.2. L'inflammation chronique :

Contrairement à la réaction aiguë, l'inflammation chronique est un processus pathologique prolongé (Bennett et al., 2018; Serhan et al., 2010). Elle survient lorsque l'organisme ne parvient pas à éliminer l'agent agresseur, conduisant à un état de persistance pouvant s'étendre sur plusieurs mois ou années (Bennett et al., 2018; Serhan et al., 2010). Ce passage à la chronicité se caractérise par une rupture d'équilibre : les phénomènes inflammatoires, la

destruction tissulaire et les tentatives de réparation coexistent de manière délétère (figure 03) (V. Kumar et al., 2022; Serhan et al., 2010). L'origine de cette chronicité est souvent favorisée par :

La persistance d'agents infectieux : Micro-organismes de faible toxicité mais résistants (ex : le bacille de Koch responsable de la tuberculose) (V. Kumar et al., 2022).

L'exposition prolongée à des substances toxiques : Elles peuvent être d'origine exogène (contact répété avec des irritants comme le ciment ou des cosmétiques) ou endogène (ex : l'athérosclérose, où les parois vasculaires réagissent à l'accumulation de lipoprotéines LDL) (Serhan et al., 2002; Zhou et al., 2016; Libby, 2002).

L'auto-immunité : Le système immunitaire s'attaque aux antigènes du soi, entraînant des pathologies chroniques comme la polyarthrite rhumatoïde ou le lupus érythémateux disséminé (Andleeb et al., 2025; Lipsky et al., 2000).

Du point de vue évolutif, deux mécanismes peuvent conduire à la chronicité : soit une inflammation aiguë mal résolue, dans laquelle l'agent agresseur résiste aux défenses ou les inflammatoires se répètent au même endroit, empêchant toute réparation efficace (Guedj et al., 2018; Han et al., 2005) soit une forme d'emblée chronique, s'installant silencieusement sans crise initiale apparente (V. Kumar et al., 2022; Serhan et al., 2010). Sur les plans morphologique et fonctionnel, les pathologistes distinguent :

L'inflammation chronique non spécifique : son évolution dépend principalement de facteurs locaux ou systémiques (Serhan et al., 2010).

L'inflammation chronique spécifique : Elle se caractérise par une organisation cellulaire particulière, notamment la forme granulomateuse. Celle-ci repose sur l'accumulation organisée de macrophages (cellules épithéloïdes, cellules géantes) tentant de confiner l'agression, ce qui modifie profondément l'architecture du tissu atteint (V. Kumar et al., 2022).

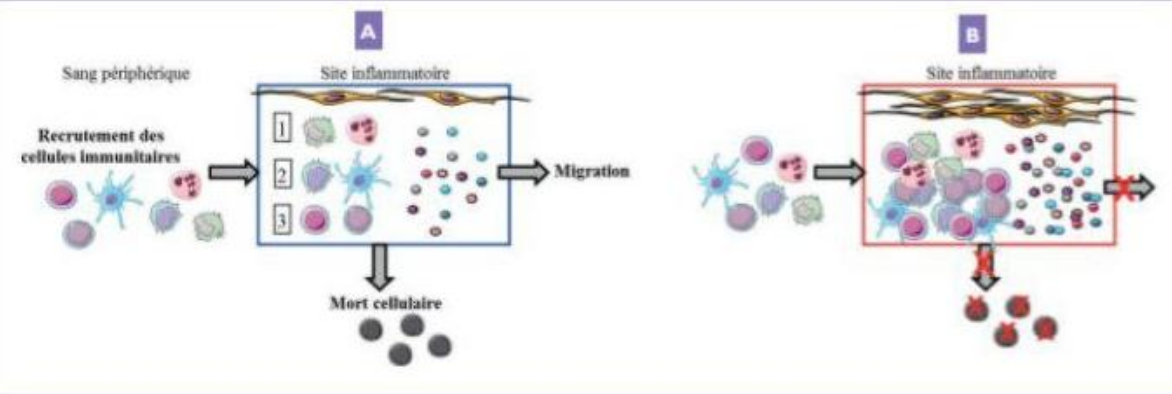


Figure 3 : A- inflammation aigue, B- inflammation chronique (Noack & Kolopp-Sarda, 2018).

I.1.4. Mécanismes moléculaires et cellulaires de l'inflammation :

L'inflammation repose sur une cascade coordonnée de signaux moléculaires contrôlant la vasodilatation, la perméabilité vasculaire, le recrutement leucocytaire, la douleur et la résolution (De La Rosa et al., 2026; Mihlan et al., 2024). Ces mécanismes impliquent des médiateurs solubles (amines, éicosanoïdes, cytokines) et des voies de signalisation intracellulaires (De La Rosa et al., 2026; Mihlan et al., 2024).

Les médiateurs de l'inflammation se répartissent en plusieurs familles aux fonctions complémentaires : amines vasoactives (histamine libérée par les mastocytes, sérotonine issue des plaquettes) (AhYoung et al., 2020; Gao et al., 2022; Nagamine et al., 2024), cytokines : cytokines pro-inflammatoires (TNF-α, IL-1β, IL-6) et anti-inflammatoires (IL-10, TGF-β)(Florescu et al., 2023; Kozak et al., 2025; Nikovics et al., 2023; Vahrenbrink et al., 2025) chimiokines (CCL2, CXCL8/IL-8) (Das et al., 2010; Linares et al., 2025), système du complément (Gogesch et al., 2025; Jian-Tong et al., 2025), espèces réactives de l'oxygène et de l'azote (ROS/RNS) (Muthukumarasamy et al., 2026), Médiateurs lipidiques (éicosanoïdes) (Aleem et al., 2024; Z. Chen et al., 2025): *Cyclo-oxygénases (COX)* : la COX-1 (constitutive) et la COX-2 (inductible)(Nagaraja et al., 2023; Yi et al., 2024), *Lipoxygénases (LOX)* (Jian-Tong et al., 2025).

I.2. Cyclooxygénases (COX) :

I.2.1. Définition de la cyclo-oxygénase (COX) :

La cyclo-oxygénase (COX), également appelée prostaglandine G/H synthase (PGHS) ou prostaglandine endoperoxydase synthase, est une enzyme clé découverte en 1971 lors de l'étude du mécanisme d'action des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (Vane, 1971). Il s'agit d'une hémoprotéine homodimérique appartenant à la superfamille des peroxydases dépendantes de l'hème (famille des myéloperoxydases) (Daiyasu & Toh, 2000; Tobwor et al., 2021).

Les COX sont des glycoprotéines globulaires constituées de 576 et 604 acides aminés, avec une masse moléculaire variant de 67 à 74 kDa (Hla & Neilson, 1992; Yokoyama & Tanabe, 1989). Les deux principales isoformes, COX-1 et COX-2, partagent une homologie de séquence de 60 % à 65 % et possèdent des sites actifs presque identiques(Emon et al., 2021; Hla & Neilson, 1992). Cette enzyme joue un rôle central dans la réponse inflammatoire en catalysant la conversion de l'acide arachidonique en prostaglandine G2 (PGG2), puis sa réduction en prostaglandine H2 (PGH2), précurseur des divers prostanoïdes(Hamberg et al., 1974; Jakobsson et al., 1999).

I.2.2. Fonction cyclooxygénase des COX :

En général, les COX sont des enzymes bifonctionnelles à deux fonctions complémentaires (Wu et al., 2003). D'abord, grâce à leur fonction cyclooxygénase, elles transforment l'acide arachidonique (AA) en PGG_2, une molécule instable portant un groupement hydroperoxyde (-OOH) (Wu et al., 2003). Ensuite, par leur fonction peroxydase, elles convertissent ce PGG_2 en PGH_2 par réduction du groupement hydroperoxyde (-OOH) en groupement hydroxyle (-OH), donnant une molécule plus stable (figure 04) (Kargman et al., 1996).

En présence de différentes enzymes isomérases, et selon le type cellulaire, ce PGH2 est ensuite transformé en prostanoïdes, une classe d'eicosanoïdes qui regroupe : les prostaglandines, les thromboxanes et les prostacyclines (figure 04) (Kargman et al., 1996). Ces molécules ont des rôles très variés :

Le PGE_2 : intervient dans la fièvre, la douleur, l'inflammation et la vasodilatation (Dirig & Yaksh, 1999; Panara et al., 1995).

La PGI_2 (prostacycline) : agit sur l'agrégation plaquettaire, protège la muqueuse gastrique et dilate les vaisseaux (Kargman et al., 1996).

Le PGD_2 : est également impliqué dans la vasodilatation et peut induire le sommeil (Kargman et al., 1996).

Les thromboxanes : participent à la coagulation sanguine (Bresnahan et al., 1996).

La COX représente donc un mécanisme clé dans la biosynthèse des prostaglandines (PG) en régulant leur vitesse de formation. Par conséquent, elle occupe une place centrale dans la régulation de l'inflammation (Panara et al., 1995; Wu et al., 2003).

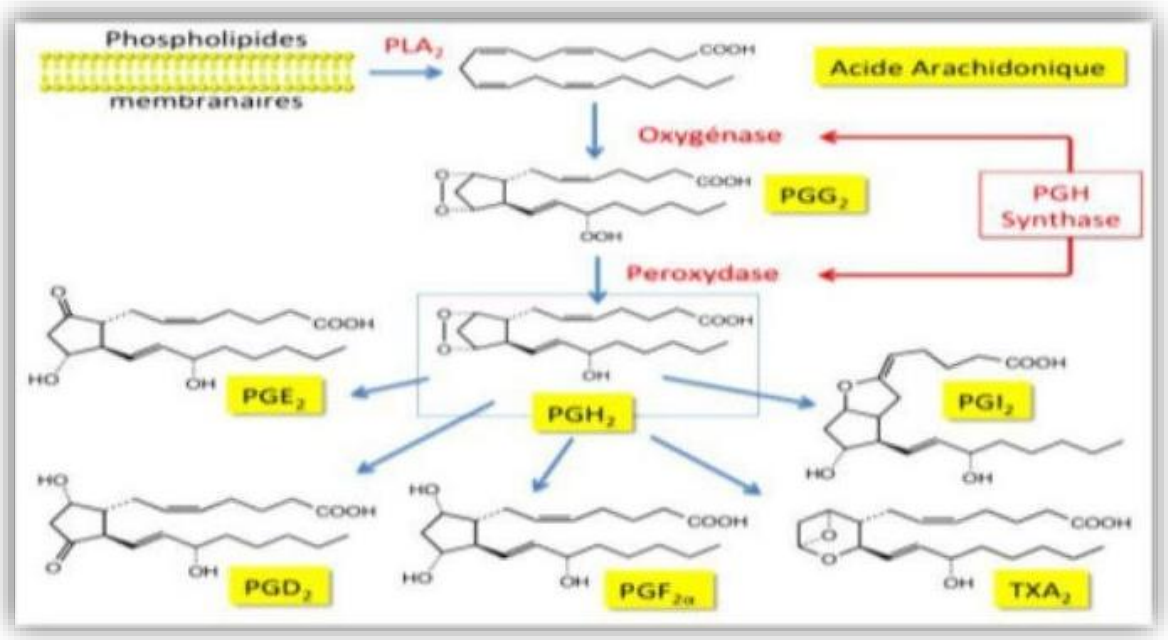


Figure 4 : Voies de synthèse des eicosanoïdes à partir de l'acide arachidonique impliqués dans le processus inflammatoire (Smith, 1992).

I.2.3. Classification des isoformes de la COX :

Tout commence en 1971, lorsque J. Vane découvre que l'aspirine bloque la production de certaines molécules impliquées dans l'inflammation : les prostaglandines (Vane, 1971). Son action cible une enzyme qu'il nomme cyclooxygénase (COX) (Mitchell et al., 1993; Vane,

1971). Cinq ans plus tard, en 1976, M. Hemler isole la première version de cette enzyme (Hemler & Lands, 1976), qui sera plus tard appelée COX-1 (Mitchell et al., 1993). Dans les années 1990, P. Needleman émet l'hypothèse de l'existence d'une autre forme de la COX, capable d'être activée en réponse à un stimulus inflammatoire (Kujubu & Herschman, 1992; Simon et al., 1998). Son intuition s'avère juste : une seconde isoforme, codée par un gène distinct, est rapidement identifiée (Anderson et al., 1996; Mitchell et al., 1993). Pendant ce temps, en 1988, DeWitt et Smith réussissent à cloner la COX-1(Merlie et al., 1988; Mitchell et al., 1993). Ce n'est qu'en 1991 que plusieurs équipes (Herschman, Simmons, Xie) clonent indépendamment la COX-2(DeWitt & Smith, 1990; Simon et al., 1998).

Les deux enzymes sont alors nommées d'après leur ordre de découverte : COX-1 pour celle isolée en 1976, et COX-2 pour celle identifiée en 1991 (Simon et al., 1998). Entre 1990 et 1993, de nombreuses études confirment une différence fondamentale entre elles : contrairement à la COX-1, qui est exprimée de façon constante et continue (constitutive) (Mitchell et al., 1993; Simon et al., 1998), la COX-2 est largement surexprimée dans les tissus enflammés, ce qui en fait une cible privilégiée pour le développement de nouveaux anti-inflammatoires (Anderson et al., 1996; Mitchell et al., 1993; Soliman et al., 2021).

I.2.3.1. La cyclo-oxygénase-1 (COX-1) :

La cyclo-oxygénase de type 1 (COX-1) se distingue de l'isoforme COX-2 par son expression constitutive (Mitchell et al., 1993; Sheehan et al., 2025). Elle est présente de manière permanente et stable dans la majorité des tissus, où elle assure le maintien de l'homéostasie physiologique (Sheehan et al., 2025; Simon et al., 1998).Sur le plan moléculaire, la COX-1 humaine est une protéine d'environ 70 kDa constituée de 576 acides aminés (Miciaccia et al., 2021; Mitchell et al., 1993; Yokoyama & Tanabe, 1989). Elle est codée par le gène *PTGS1*, situé sur le locus chromosomique 9q33.3 (Sheehan et al., 2025). Au niveau cellulaire, elle est principalement localisée dans le réticulum endoplasmique et l'enveloppe nucléaire (Miciaccia et al., 2021).

La COX-1 est largement exprimée dans l'organisme, notamment dans l'appareil digestif (protection de la muqueuse gastrique), les reins (régulation du flux sanguin rénal), les plaquettes sanguines (hémostase via le thromboxane A2), le foie, les poumons et le système nerveux central (Griffin et al., 2013; Kunitsu et al., 2025; Turnbull et al., 2022; Uhlén et al.,

2015). Son inhibition par les AINS non sélectifs est à l'origine d'effets indésirables notables, tels que des dysfonctionnements gastriques (ulcères) et des dérégulations rénales (Kunitsu et al., 2025; Simon et al., 1998; W. Zhang et al., 2021).

I.2.3.2. La cyclo-oxygénase-2 (COX-2) :

Bien que COX-1 et COX-2 soient deux isoformes homologues partageant environ 60 % d'homologie de séquence, COX-2 se distingue par des caractéristiques structurelles et fonctionnelles uniques et plus complexes (Jain et al., 2023; Sheehan et al., 2025). Si COX-1 assure principalement l'homéostasie , COX-2 constitue un élément clé de la coordination de la réponse inflammatoire (Cacheiro-Llaguno et al., 2022; Miciaccia et al., 2021; Sheehan et al., 2025). Le gène *PTGS2*, qui code cette enzyme, est situé sur le chromosome 1 (locus 1q31.1) (Sheehan et al., 2025). Ce gène est classé parmi les gènes de réponse précoce (*immediate early genes*), sa régulation est complexe grâce à la présence d'une boîte TATA et de multiples sites de liaison pour des facteurs de transcription pro-inflammatoires tels que le NF-κB, le CRE et le C/EBP (NF-IL6) (Cacheiro-Llaguno et al., 2022; Miciaccia et al., 2021). La COX-2 humaine est constituée d'environ 604 acides aminés pour une masse moléculaire de 74 kDa (figure 05) (Jain et al., 2023; Sevigny et al., 2012).

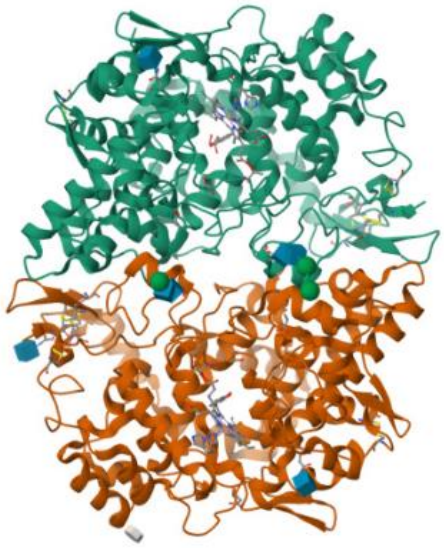


Figure 5 : schéma illustrant la structure cristalline de COX-2(code PDB : 5F1A).

L'expression de la COX-2 est finement régulée par l'environnement cellulaire. Elle est rapidement induite en contexte inflammatoire, où sa production peut être multipliée jusqu'à

80 fois (Jung et al., 2019; Khan et al., 2007). Cette induction est stimulée par des signaux pro-inflammatoires tels que les lipopolysaccharides (LPS) ou les cytokines (IL-1, TNF-α) et des facteurs de croissance (EGF) (Adame-Garcia et al., 2026; Kirchhoff et al., 2024; Yoo et al., 2012). À l'inverse, des cytokines anti-inflammatoires (IL-4, IL-10 et IL-13) exercent un rétrocontrôle négatif en inhibant son expression (Cho et al., 2011; Gaba et al., 2012). Sur le plan cellulaire, la COX-2 se localise dans le réticulum endoplasmique et l'enveloppe nucléaire, particulièrement au sein des monocytes, des cellules endothéliales et des fibroblastes (Liou et al., 2005; Parfenova et al., 2001; Yuan & Smith, 2015). Sa présence au niveau de la membrane nucléaire correspond aux sites où son activité catalytique est la plus intense (Parfenova et al., 2001; Yuan & Smith, 2015). Quoiqu'elle soit principalement un enzyme inductible dans les macrophages pour produire les prostaglandines responsables de la douleur, de la fièvre et de l'œdème, elle est exprimée de façon constitutive à faible taux dans certains organes comme le cerveau, le pancréas, les reins et les poumons, où elle participe à l'homéostasie vasculaire et rénale (Jung et al., 2019; Kirchhoff et al., 2024; Kirkby et al., 2016; M.-Z. Zhang et al., 2018).

I.2.3.3. La cyclo-oxygénase-3 (COX-3) :

La COX-3 est la troisième isoforme de la cyclo-oxygénase à avoir été identifiée. Découverte en 2002, elle résulte d'un épissage alternatif du même gène *PTGS1* (codant pour la COX-1) (Chandrasekharan et al., 2002). Contrairement à la COX-1, la COX-3 conserve un intron supplémentaire (l'intron 1) dans son ARN messager mature, ce qui modifie sa structure et son activité (Qin et al., 2005). À la différence de la COX-1 et de la COX-2, la COX-3 n'est pas fonctionnelle chez l'humain : son activité catalytique est considérée comme ayant peu d'importance (Qin et al., 2005). Elle est toutefois exprimée de manière constitutive, principalement dans le cortex cérébral et le cœur (Chandrasekharan et al., 2002; Qin et al., 2005).

I.2.4. La COX-2 : une cible thérapeutique majeure :

La cyclo-oxygénase-2 (COX-2) s'est imposée comme une cible prioritaire de la pharmacologie moderne, particulièrement dans le traitement des pathologies inflammatoires. Son intérêt thérapeutique repose sur un avantage fondamental : la sélectivité d'action.

I.2.4.1. Une inhibition ciblée du foyer inflammatoire :

Contrairement à la COX-1, dont l'expression est constitutive pour assurer l'homéostasie de l'organisme, la COX-2 est induite de manière transitoire et massive en réponse à une agression. Elle est stimulée par des facteurs de croissance et des cytokines pro-inflammatoires (Sheehan et al., 2025). En ciblant spécifiquement cette isoforme, il est possible de bloquer la synthèse des prostaglandines responsables de la douleur et de l'œdème, tout en préservant les fonctions homéostatiques essentielles dépendantes de la COX-1(Gedawy et al., 2020; Sheehan et al., 2025).

I.2.4.2. Optimisation de la tolérance gastro-intestinale :

C'est le principal atout des inhibiteurs sélectifs, appelés coxibs. Là où les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) classiques altèrent fréquemment la muqueuse gastrique en inhibant la COX-1 (protectrice), les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 offrent une meilleure tolérance digestive. Cette avancée permet de réduire significativement le risque de complications iatrogènes, telles que les gastropathies et les ulcères gastroduodénaux (Kei & Uesawa, 2025).

I.2.4.3. Amélioration de la prise en charge clinique :

En pratique, cette précision thérapeutique améliore considérablement le traitement des patients souffrant de douleurs aiguës ou de pathologies chroniques invalidantes, telles que l'arthrose et la polyarthrite rhumatoïde (Gordo et al., 2017; Ishiguro et al., 2015; C. Xu et al., 2016). Des molécules comme le célécoxib illustrent ce bénéfice : elles permettent une réduction efficace de la réponse inflammatoire et une amélioration de la mobilité articulaire, offrant ainsi une meilleure qualité de vie grâce à un profil de sécurité optimisé (Gordo et al., 2017; C. Xu et al., 2016).

I.2.5. La structure du site actif de la COX-2 : les bases de la sélectivité :

Bien que codées par des gènes différents, les deux isoformes de la cyclooxygénase (COX-1 et COX-2) présentent une structure tridimensionnelle largement conservée, notamment au niveau du site actif (Musa et al., 2024; S. Xu et al., 2014). Au sein de cette poche catalytique, trois acides aminés jouent un rôle clé dans la reconnaissance et la transformation de l'acide arachidonique : l'arginine 120 (Arg120), la tyrosine 385 (Tyr385) et la sérine 530 (Ser530)

(Dong & Malkowski, 2025; S. Xu et al., 2014). Le volume global du site actif de la COX-2 est environ 25 % supérieur à celui de la COX-1 (Musa et al., 2024). Cette configuration résulte notamment du remplacement de l'isoleucine 523 (présente chez la COX-1) par une valine (Val523) (Fraj et al., 2026; Musa et al., 2024). Ce résidu à chaîne latérale plus courte, associé à la présence de l'arginine 513, permet l'accès à une poche latérale hydrophobe spécifique à la COX-2, expliquant ainsi la sélectivité de nombreux inhibiteurs (figure 06) (Pawledzio et al., 2025).

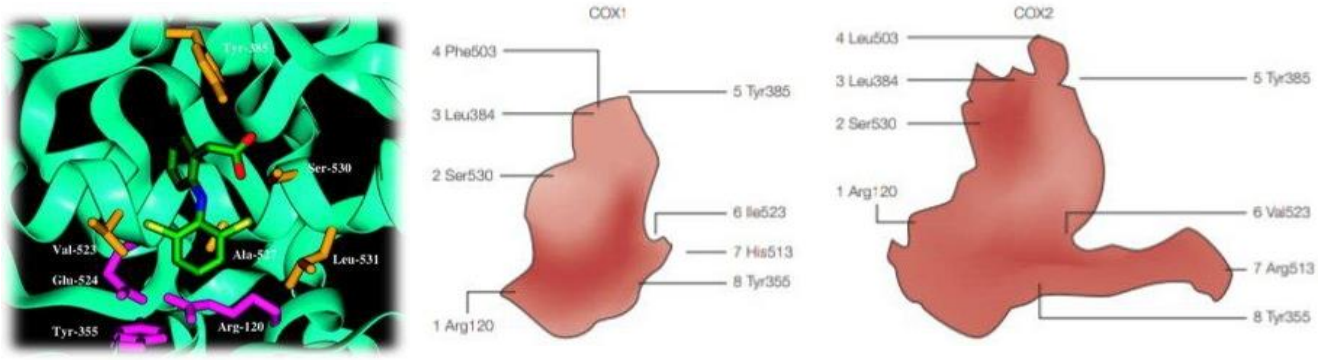


Figure 6 : illustration du site actif de COX-2 : A- les acides aminés essentiels de site actif de COX-2, B : les différents résidus clé entre COX-1 et COX-2 (Flower, 2003)

L'ensemble de ces différences structurales confère au site actif de la COX-2 un volume plus important et une flexibilité bien supérieure à celle de la COX-1 (Musa et al., 2024; S. Xu et al., 2014). Cette flexibilité se manifeste de manière particulièrement marquée au niveau de la voûte apicale du site, ce qui explique la diversité des conformations que la COX-2 est capable d'adopter en fonction de son environnement ou de ses ligands (S. Xu et al., 2014). Par ailleurs, la surface accessible aux molécules d'eau s'en trouve également plus étendue, favorisant l'établissement d'interactions ligand-protéine essentielles, ce qui constitue un élément déterminant dans la reconnaissance et la fixation des inhibiteurs sélectifs de la COX-2 (Musa et al., 2024; S. Xu et al., 2014).

I.2.6. Les inhibiteurs de la COX-2 :

Les inhibiteurs de la COX-2 sont des molécules capables de bloquer l'activité de l'enzyme cyclooxygénase-2, réduisant ainsi la production des prostaglandines pro-inflammatoires

responsables de la douleur et de la fièvre (Tylińska et al., 2024). On distingue généralement ces inhibiteurs selon leur origine : synthétique ou naturelle.

I.2.6.1. Les inhibiteurs synthétiques :

Les inhibiteurs synthétiques sont des molécules fabriquées artificiellement en laboratoire. Cette origine artificielle permet aux chercheurs de contrôler avec une grande précision leur structure moléculaire (Gedawy et al., 2020). Leur objectif est d'optimiser leur mode d'action et de minimiser les effets indésirables (Gedawy et al., 2020; Pawledzio et al., 2025). Plusieurs de ces molécules sont aujourd'hui considérées comme des agents thérapeutiques de référence dans le traitement et la prévention des maladies inflammatoires. Parmi eux, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) constituent une classe particulièrement large et hétérogène. Diverses classifications des AINS ont été proposées, reposant sur leur structure chimique, leur puissance ou encore leur sélectivité vis-à-vis des COX (Pawledzio et al., 2025).

I.2.6.2. Les inhibiteurs naturels de la COX-2 :

Les inhibiteurs naturels de la COX-2, majoritairement issus du règne végétal, sont de plus en plus étudiés dans la recherche pharmaceutique comme alternatives potentielles aux AINS synthétiques, en raison d'une meilleure tolérance supposée et d'une moindre toxicité (Weletnsae et al., 2024).

Parmi les familles de composés naturels ayant démontré une activité inhibitrice significative sur la COX-2, les polyphénols occupent une place centrale (López-Cánovas et al., 2026; Ribeiro et al., 2015; Tian et al., 2021). Au sein de cette famille, les flavonoïdes, tels que la quercétine, le kaempférol et l'apigénine, largement présents dans les fruits et légumes et même dans les herbes médicinales, ont montré une capacité à inhiber la COX-2 (López-Cánovas et al., 2026; Ribeiro et al., 2015; Tian et al., 2021). Leur mécanisme d'action peut être direct (liaison au site actif de l'enzyme, interférant avec la production des prostaglandines pro-inflammatoires) ou indirect (modulation de l'expression du gène *PTGS2*) (López-Cánovas et al., 2026; Ribeiro et al., 2015).

II. L'Apigénine : Un Flavonoïde à Potentiel Thérapeutique

II.1. Définition :

L'apigénine (4',5,7-trihydroxyflavone), est un composé phytochimique naturel appartenant à la famille des polyphénols et plus spécifiquement à la sous-classe des flavonoïdes (groupe des flavones) (Bi et al., 2023; Y.-H. Chen et al., 2022; DeRango-Adem & Blay, 2021). Elle se présente sous la forme d'une poudre cristalline jaune, de faible poids moléculaire (270,24 g/mol) (Bi et al., 2023). Ce composé est d'origine végétal, notamment dans les herbes (le persil, la camomille, le thym, l'origan et le basilic) ainsi que dans les légumes (céleri, oignons), les fruits (oranges, cerises, raisin) et les boissons comme le thé (figure 07) (Bi et al., 2023; Y.-H. Chen et al., 2022; DeRango-Adem & Blay, 2021; Hanske et al., 2009; Lijun et al., 2025). Elle se trouve principalement dans la nature sous forme glycosylée, telle que l'apiine ou la vitexine, mais lors de la digestion, ces glycosides sont clivés dans la lumière intestinale pour libérer l'apigénine pure sous sa forme aglycone, afin de permettre son absorption par l'organisme (figure 07) (Bi et al., 2023; DeRango-Adem & Blay, 2021; Hanske et al., 2009). De nombreuses études lui attribuent des propriétés anticancéreuses, anti-inflammatoires et antioxydantes (Bi et al., 2023; Y.-H. Chen et al., 2022; Lijun et al., 2025).

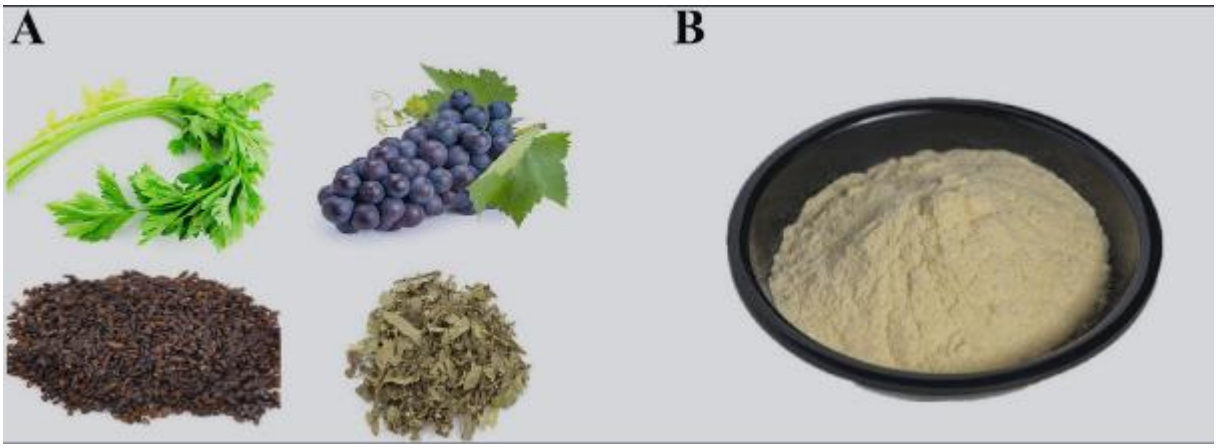


Figure 7 : A-source végetal de l'apigénine, B- la forme poudre (Bi et al., 2023).

II.2. Structure et propriétés biologiques :

L'apigénine est un composé chimique avec une formule brute $C_{15}H_{10}O_5$ et une masse moléculaire de 270,24 g/mol (Bi et al., 2023; National Center for Biotechnology Information, 2026). Sa structure repose sur un noyau flavone de type C6-C3-C6, constitué de 15 atomes de carbone répartis en deux cycles aromatiques, A et B, reliés entre eux par un pont de trois carbones, formant ainsi un troisième cycle, le cycle C (Bi et al., 2023). En chimie, l'apigénine est appelée 4',5,7-trihydroxyflavone, qui indique la position de ses trois groupes hydroxyle, un en position 5 sur le cycle A, un est en position 7 sur le même cycle A ainsi un troisième groupe hydroxyle est en position 4' sur le cycle B, donc l'apigénine est un dérivé trihydroxylé de la flavone (Bi et al., 2023; K. S. Kumar et al., 2018; Sato et al., 2024) (figure08).

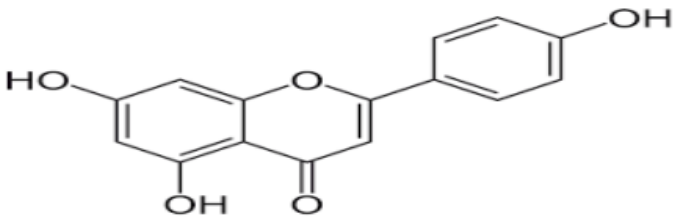


Figure 8 : structure chimique de l'apigénine(Bi et al., 2023).

L'apigénine se distingue par une polyvalence pharmacologique (Y.-H. Chen et al., 2022; Tang et al., 2017). Elle est tout d'abord antioxydante et neuroprotectrice : Elle exerce une double action en piégeant directement les radicaux libres et en stimulant les systèmes de défense endogènes (SOD, GSH-Px et catalase) (Oyagbemi et al., 2025; Singh et al., 2022; Sun et al., 2025; Tang et al., 2017). Cette protection contre le stress oxydatif contribue activement à arrêter les processus de dégénérescence nerveuse et les troubles cognitifs (Oyagbemi et al., 2025; Tang et al., 2017). Elle exerce également une action anti-inflammatoire en inhibant les voies NF-κB, COX-2 et iNOS, ainsi que la production de cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF-α, l'IL-1β et l'IL-6 (Sun et al., 2025; Tang et al., 2017; Wang et al., 2014). Elle montre aussi des effets anticancéreux, l'apigénine induit l'apoptose et l'autophagie, bloque le cycle cellulaire, et limite l'angiogenèse ainsi que les métastases, et antiviraux, en inhibant la réplication de certains virus (Bhagavatula et al., 2024; Y.-H. Chen et al., 2022; Tang et al., 2017). Cette efficacité multi-cible s'explique par une modulation complexe des voies de signalisation cellulaires, notamment les cascades PI3K/AKT/mTOR, MAPK/ERK,

JAK/STAT et Wnt/β-caténine, NF-κB (Y.-H. Chen et al., 2022; Sun et al., 2025; Tang et al., 2017). Elle cible également diverses enzymes (COX-2, iNOS, CYP), des facteurs de transcription (NF-κB, STAT3, Nrf2, p53) et des protéines impliquées dans l'apoptose, comme Bcl-2, Bax et les caspases, contrôlant ainsi une réponse cellulaire coordonnée vers la protection ou l'apoptose selon le contexte physiologique (Bhagavatula et al., 2024; Y.-H. Chen et al., 2022; Sun et al., 2025; Tang et al., 2017; Wang et al., 2014).

II.3. Mécanismes anti-inflammatoire de L'apigénine :

L'apigénine, l'un des cinq flavonoïdes majeurs du règne végétal, fait aujourd'hui l'objet d'un intérêt scientifique grandissant pour ses nombreuses propriétés biologiques bénéfiques (Tang et al., 2017). Les travaux récents, notamment ceux de Kashyap et ses collaborateurs, ont synthétisé ses diverses fonctions thérapeutiques à travers des modèles in vitro et in vivo (Kashyap et al., 2022). Ces recherches mettent en évidence ses multiples mécanismes d'action, incluant des effets apoptotiques, anticancéreux, antioxydants et anti-inflammatoires (Y.-H. Chen et al., 2022; Kashyap et al., 2022). Ce dernier effet de l'apigénine est particulièrement efficace en inhibant les voies de signalisation NF-κB, réduisant ainsi l'expression de la COX-2 et de l'iNOS, ainsi que la production de cytokines pro-inflammatoires (TNF-α, IL-1β et IL-6) (Kashyap et al., 2022; Liu et al., 2024).

III. Le docking moléculaire :

III.1. Définition :

Le docking moléculaire, aussi appelé amarrage ou ancrage moléculaire, est une méthode de simulation numérique et de modélisation *in silico* utilisée en bio-informatique (Alanzi et al., 2024; Gentile et al., 2020). Elle permet de prédire l'orientation et la conformation préférentielles d'une molécule (le ligand, souvent une petite molécule organique) lorsqu'elle se lie au site actif d'une autre (le récepteur, généralement une protéine cible) (Alanzi et al., 2024). Cette technique utilise des algorithmes complexes et permet d'estimer l'affinité de liaison entre deux molécules en calculant l'énergie du complexe, fournissant ainsi une mesure quantitative de la force d'interaction (Alanzi et al., 2024; Khanum et al., 2024).

C'est un outil fondamental en conception de médicaments (*drug design*). Il est utilisé pour cribler virtuellement de grandes bibliothèques de composés chimiques, optimiser des molécules candidates, comprendre la nature structurale des interactions protéine-ligand, découvrir de nouvelles molécules bioactives, ou analyser des complexes moléculaires déjà obtenus expérimentalement (notamment par cristallographie) (Alanzi et al., 2024; Gentile et al., 2020; Khanum et al., 2024).

III.2. Le récepteur :

c'est une macromolécule biologique, le plus souvent une protéine (telle qu'une enzyme ou un récepteur membranaire) ou, plus rarement, un acide nucléique (G. Chen et al., 2020). Il possède un site actif (dans le cas des enzymes), caractérisé par une géométrie et des propriétés physicochimiques uniques (hydrophobie, charge électrique, capacité de liaison hydrogène). C'est au sein de ce site que s'opère l'interaction avec le ligand (Ali et al., 2023; G. Chen et al., 2020). Selon le protocole de docking choisi, le récepteur peut être considéré comme une structure rigide ou flexible afin de rendre compte de ses réarrangements conformationnels lors de la fixation (G. Chen et al., 2020). Dans le cadre de ce travail, la macromolécule cible est la cyclooxygénase-2 (COX-2), une enzyme clé impliquée dans la biosynthèse des prostaglandines pro-inflammatoires (Ali et al., 2023).

III.3. Le ligand :

C'est une molécule de faible masse moléculaire (généralement un composé organique ou un court peptide) capable de se lier de manière spécifique au récepteur (Amin et al., 2022; Bello-Vargas et al., 2023). Sa pose, définie par sa conformation et son orientation au sein du site de liaison, est déterminante pour l'affinité de liaison (Bello-Vargas et al., 2023). L'objectif du docking est d'identifier la pose qui maximise la stabilité du complexe en optimisant les interactions non covalentes, telles que les forces de van der Waals, les liaisons hydrogène et les interactions électrostatiques (Amin et al., 2022; Bello-Vargas et al., 2023).

III.4. Types de docking moléculaire :

Le docking se base sur deux éléments : un algorithme de recherche (pour explorer les positions) et une fonction de score (pour évaluer l'énergie de liaison). Selon la liberté de mouvement accordée aux molécules, on distingue trois types :

III.4.1. Docking rigide :

Le docking rigide repose sur le principe selon lequel le récepteur et le ligand sont considérés comme des corps rigides (Meng et al., 2011). Dans ce modèle, les coordonnées atomiques et les angles de torsion demeurent fixes durant toute la simulation, une approche illustrée par l'analogie du modèle « Clé-Serrure » de Fischer (Fischer et al., 2014; Meng et al., 2011). Cette méthode consiste à positionner le ligand dans le site actif sans altérer sa conformation initiale (Meng et al., 2011). Bien que peu réaliste d'un point de vue biologique, car elle ne tient pas compte la flexibilité intrinsèque des molécules, elle offre une efficacité computationnelle remarquable (Haratipour et al., 2024; Meng et al., 2011; Zoete et al., 2009). Grâce à sa rapidité, le docking rigide est généralement utilisé pour le criblage virtuel à haut débit (vHTS) de vastes bibliothèques de composés ou pour l'étude de complexes présentant une forte complémentarité structurale préexistante (Haratipour et al., 2024; Zoete et al., 2009). Il constitue ainsi une approche préliminaire efficace, malgré ses limites en termes de précision énergétique (Haratipour et al., 2024; Meng et al., 2011).

III.4.2. Le docking flexible :

Le docking flexible représente l'une des approches les plus réalistes sur le plan biologique (Fischer et al., 2014; Sherman et al., 2006). Dans cette méthode, le ligand et le récepteur, ou du moins les chaînes latérales des acides aminés constituant le site actif, sont autorisés à modifier leur conformation au cours de la simulation (Eberhardt et al., 2021; Sherman et al., 2006). Ce principe repose sur le modèle de l'ajustement induit (induced fit) de Koshland, selon lequel la macromolécule cible s'adapte dynamiquement à la forme du ligand lors de la liaison, plutôt que d'imposer une complémentarité préexistante et rigide (Koshland, 1958). Son principal avantage est de prendre en compte l'adaptation conformationnelle réciproque entre les deux molécules (Sherman et al., 2006). En conséquence, cette approche permet une meilleure modélisation du phénomène d'induced fit comparé aux méthodes rigides ou semi-flexibles (Fischer et al., 2014; Sherman et al., 2006). Cependant, cette flexibilité accrue a un coût majeur : elle est extrêmement coûteuse en ressources computationnelles et en temps de calcul (Robson-Tull & Rodrigues, 2025; Sherman et al., 2006). De plus, elle peut induire un risque de surapprentissage (*overfitting*) (Fischer et al., 2014). En raison de sa complexité, le docking flexible est donc essentiellement réservé à l'optimisation fine de molécules ou à l'étude détaillée d'un nombre restreint de complexes moléculaires (Robson-Tull & Rodrigues, 2025; Sherman et al., 2006).

III.4.3. Le docking semi-flexible :

Le docking semi-flexible est l'approche la plus courante en modélisation moléculaire, notamment dans l'industrie pharmaceutique et pour le criblage virtuel à grande débit (Bouchouireb et al., 2024). Dans ce modèle, le récepteur est maintenu rigide, ses coordonnées atomiques restent fixes tout au long de la simulation, tandis que le ligand est traité comme une entité flexible (Bouchouireb et al., 2024; Li et al., 2021). Ses liaisons simples peuvent pivoter, ce qui permet l'exploration de différentes conformères (rotamères) afin d'optimiser l'ajustement dans le site de liaison (Li et al., 2021; M. Xu et al., 2022). Dans certains cas, cette approche peut être améliorée en incluant manuellement quelques chaînes latérales de résidus critiques du récepteur comme flexibles, formant le docking semi-flexible étendu (Bouchouireb et al., 2024). Le principal avantage de cette méthode réside dans sa capacité à combiner entre précision et temps de calcul, ce qui en fait le standard actuel pour les études SAR (relations structure-activité) et la prédiction d'affinité (Bouchouireb et al., 2024; Sohilait

et al., 2017). Les algorithmes couramment utilisés incluent le gradient stochastique, les algorithmes génétiques (AutoDock 4 et AutoDock Vina) ainsi que les méthodes de Monte-Carlo (Li et al., 2021; Peanlikhit et al., 2025; M. Xu et al., 2022). Les poses générées sont ensuite classées par une fonction de score, qu'elle soit empirique, basée sur un champ de force, ou hybride (semi-empirique) (Li et al., 2021; M. Xu et al., 2022).

Matériels et Méthodes

Matériels et Méthodes :

La méthodologie adoptée dans ce travail pour évaluer le potentiel anti-inflammatoire des analogues de l'apigénine repose sur un criblage *in silico* par docking moléculaire. Cette approche a été mise en œuvre pour caractériser, à l'échelle atomique, les interactions entre les ligands sélectionnés et la Cyclooxygénase-2 (COX-2). La structure tridimensionnelle de cette enzyme, médiateur clé de la cascade inflammatoire, a été extraite de la Protein Data Bank sous le code PDB : 5F1A. L'objectif de ce protocole est de quantifier précisément l'affinité de liaison de ces composés afin d'en prédire l'efficacité inhibitrice.

La démarche de sélection des ligands a été guidée par une stratégie de simplification structurale.

1. Identification des analogues : La structure de l'apigénine a été utilisée comme molécule de référence au sein de la base de données PubChem. Une recherche fondée sur le degré de similarité structurale a ensuite été menée afin de sélectionner les ligands les plus pertinents pour cette étude.
2. Filtrage des composés : Un critère de sélection rigoureux, reposant sur le poids moléculaire, a été appliqué via les outils de recherche de PubChem afin de garantir un profil pharmacocinétique théorique favorable. Ce processus a abouti à la sélection d'une chimiothèque de 20 molécules avec un poids moléculaire inférieur à 200 g/mol.

I. Banques de données :

I.1. PDB :

La structure tridimensionnelle de la cible protéique a été obtenue à partir de la Protein Data Bank (PDB) sous le code d'accès 5F1A (figure 09). En tant que ressource de référence majeure dans le domaine de la bioinformatique structurale, cette base de données compile des structures macromoléculaires résolues expérimentalement par des techniques telles que la cristallographie aux rayons X, la RMN. Sa certification CoreTrustSeal atteste de l'excellence et de la fiabilité de ses services, justifiant ainsi son choix comme source de données primaire pour l'étude des interactions ligand-protéine menée dans ce travail (Burley et al., 2021).

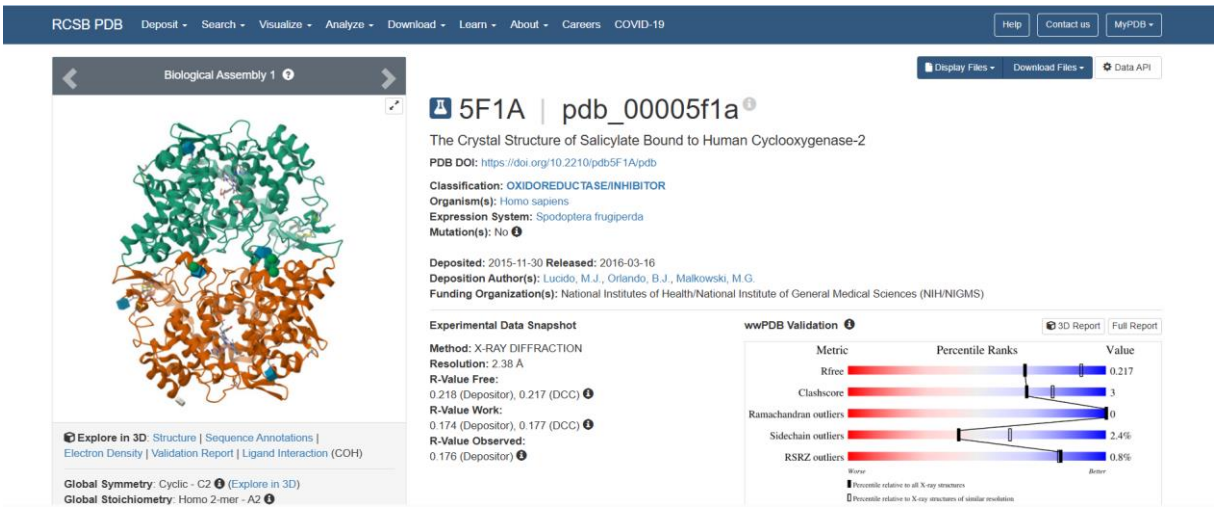


Figure 9 : capture d'écran de la page web de la base de donnée PDB.

I.2. Pubchem :

Les analogues ont été identifiés à partir de PubChem, le répertoire chimique central du National Center for Biotechnology Information (NCBI) (figure 10). Cette base de données, gérée par les Instituts nationaux de la santé (NIH) des États-Unis, offre une interface de recherche performante permettant l'extraction de composés chimiques validés et documentés (Kim et al., 2022).

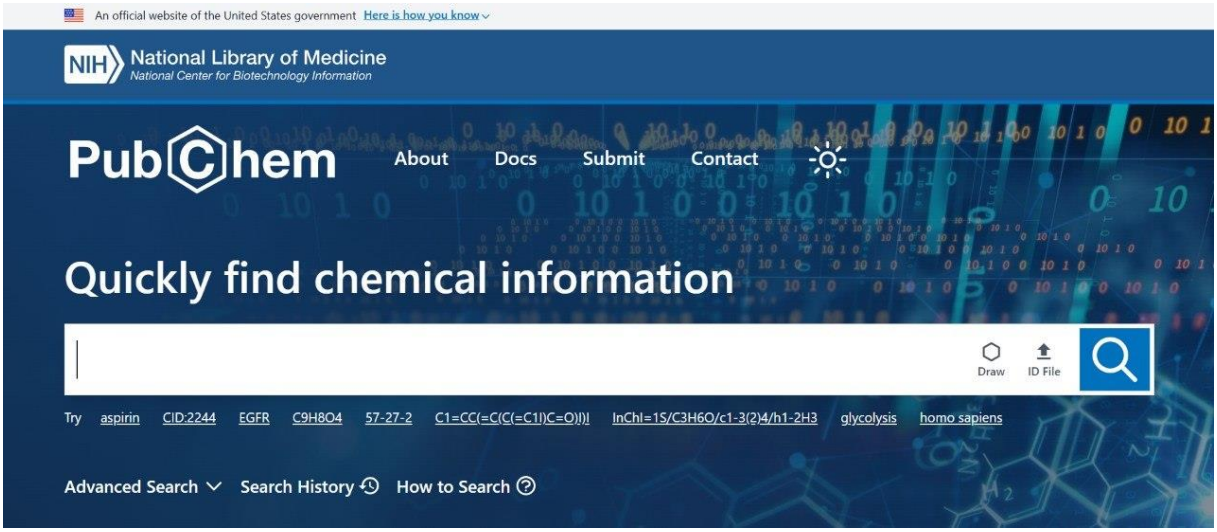


Figure 10 : capture d'écran de la page web de la base de donnée PubChem.

Les structures tridimensionnelles (3D) des 20 analogues et de l'apigénine ont été initialement récupérées au format SDF (tableau 01).

Tableau 1 : Identifiant CID et PM des analogues de l'apigénine sélectionnés.

Nom de la molécule	CID	Poids moléculaire(g/mol)
paeonol	11092	166.17
2',6'-dihydroxy-4'-méthoxyacétophénone	24135	182.17
La xanthoxyline	66654	196.20
2'-hydroxy-4'-méthoxypropiophénone	234836	180.20
2',6'-diméthoxy-4'-hydroxyacétophénone	442904	196.20
Benzoic acid, 4-(acetyloxy)-2-hydroxy-	458215	196.16
isopaéonol	529402	166.17
7-hydroxy-2,2-diméthyl-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-4-one	600902	192.21
5-hydroxy-2-méthyl-4H-chromén-4-one	821390	176.17
4'-éthoxy-2'-hydroxyacétophénone	2775163	180.20
acétate de 4-acétyl-3-hydroxyphényle	2775173	194.18
6'-éthoxy-2'-hydroxyacétophénone	4120026	180.20
5,7-dihydroxychromone	5281343	178.14
7-hydroxy-2,5-diméthylchromén-4-one	5316891	190.19
7-hydroxy-2-méthyl-4H-1-benzopyran-4-one	5355309	176.17

noreugénine	5375252	192.17
7-hydroxy-4-benzopyrone	5409279	162.14
7-hydroxy-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-4-one	10855817	164.16
1-(2,4-dihydroxy-6-méthoxyphényl)éthan-1-one	10965145	182.17
3,7-dihydroxychromén-4-one	57401583	178.14

II. Préparation de la protéine :

Le logiciel UCSF Chimera a été exploité pour la préparation de la cible. En tant que plateforme de référence en bio-informatique structurale, cet outil est reconnu pour ses capacités avancées de visualisation interactive et de modélisation des systèmes macromoléculaires (figure 11) (Pettersen et al., 2004).

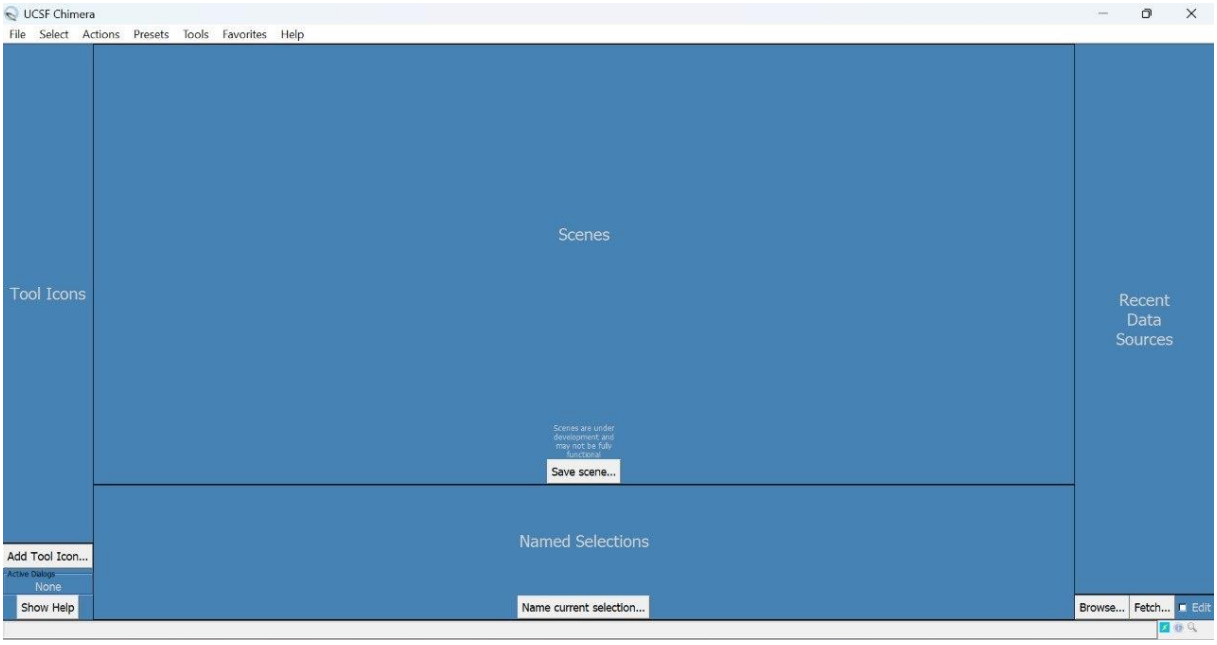


Figure 11 : capture d'écran du logiciel UCSF Chimera.

La structure de la COX-2 (PDB : 5F1A) se présentant sous forme d'homodimère, seule la chaîne B a été isolée et retenue pour mener les simulations de docking moléculaire.

Le protocole de préparation a consisté à éliminer les molécules d'eau ainsi que les ligands co-cristallisés afin de libérer le site actif. Par la suite, les atomes d'hydrogène ont été ajoutés et les charges atomiques ont été attribuées pour stabiliser le modèle. La structure finale de la protéine ainsi traitée a été sauvegardée au format PDB en vue des étapes suivantes (figure12).

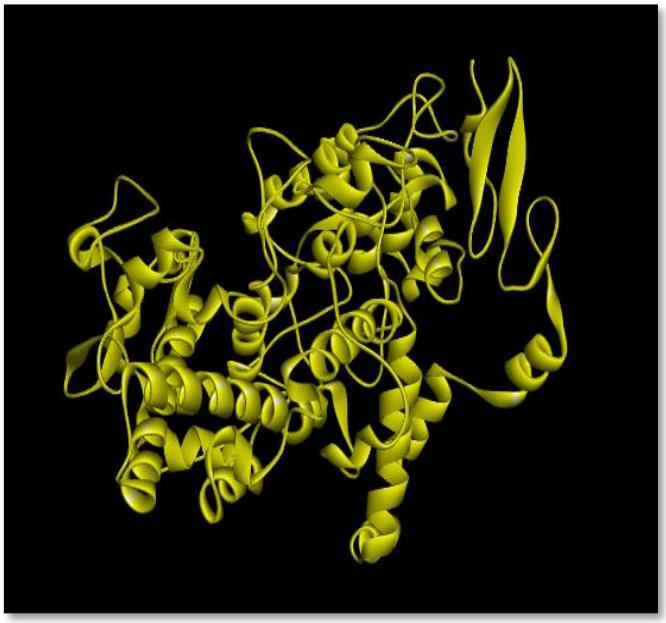


Figure 12 : la structure de COX-2 a la form PDB.

III. Préparation des ligands :

Le logiciel Avogadro a été exploité comme éditeur moléculaire pour la préparation des ligands. En tant qu'outil en libre accès, il facilite à la fois la conception de nouvelles structures et l'optimisation de leur conformation moléculaire (figure 13) (Laxmi, 2018).

Les ligands ont été préparés à l'aide du logiciel Avogadro. Les structures ont été optimisées géométriquement en utilisant le champ de force MMFF94 (Merck Molecular Force Field) afin de minimiser l'énergie et obtenir des conformations stables. Les atomes d'hydrogène ont été ajoutés et les structures ont ensuite été enregistrées au format PDB avant conversion en format PDBQT pour le docking moléculaire.

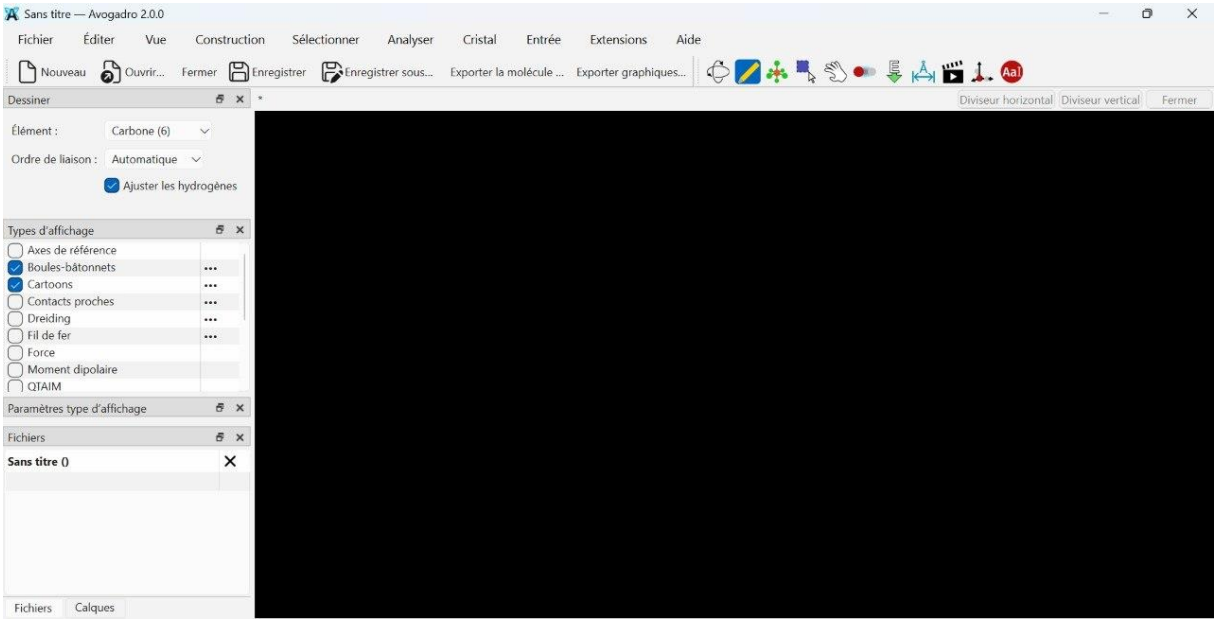


Figure 13 : capture d'écran de logiciel Avogadro.

IV. Docking moléculaire :

Le logiciel PyRx a été exploité comme interface de criblage virtuel pour l'étude des interactions ligand-protéine (figure 14). Il offre une méthodologie robuste pour prédire l'affinité de liaison de divers analogues vis-à-vis de la protéine cible. Ce processus analytique permet de hiérarchiser les ligands et de retenir les structures présentant le meilleur potentiel pharmacologique pour la suite de l'étude (Trott & Olson, 2010).

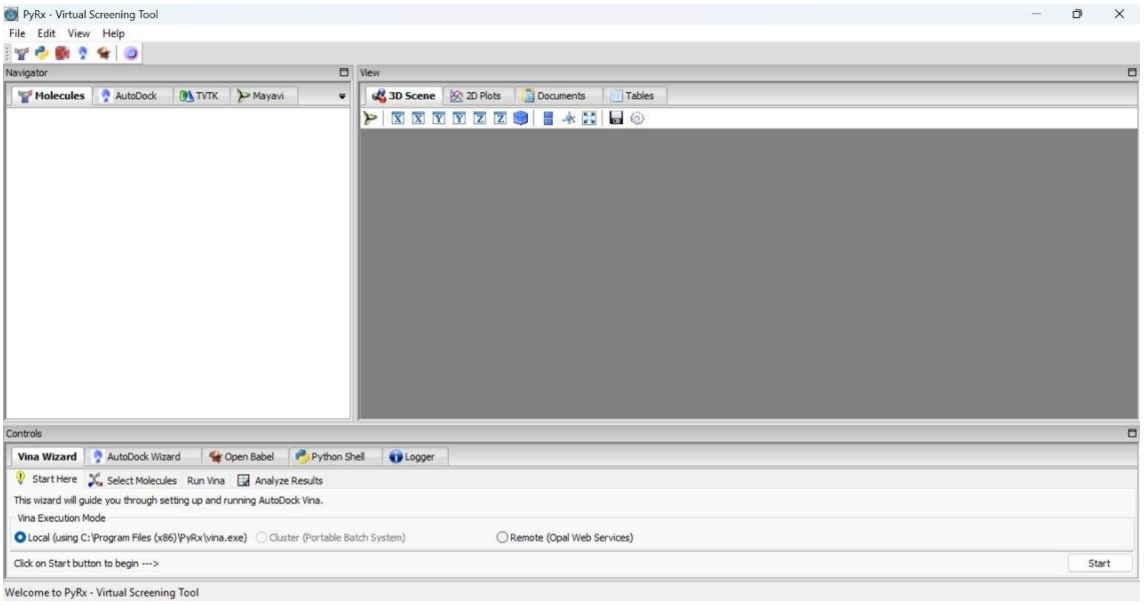


Figure 14 : capture d'écran de logiciel PyRx.

Les simulations de docking moléculaire ont été conduites avec l'algorithme AutoDock Vina, intégré au logiciel PyRx.

1. L'ensemble des fichiers (protéine et ligands) a été converti au format PDBQT, indispensable pour le calcul des énergies de liaison.
2. La définition du site actif a été réalisée au moyen d'une Grid Box dont les paramètres ont été ajustés selon les coordonnées du ligand co-cristallisé de la structure 5F1A. Cette stratégie de centrage permet de focaliser l'exploration des ligands à la cavité catalytique spécifique, assurant ainsi une analyse rigoureuse du potentiel inhibiteur de chaque molécule (tableau 02).

Tableau 2 : Coordonnées de la Grid box.

ID PDB	**Centre de Grid box**
5F1A	**X: 30.871269**
	Y : 28.490252
	Z: 189.693597

3. Les résultats ont été classés selon l'énergie d'affinité la plus basse (exprimée en kcal/mol), indiquant la stabilité du complexe protéine-ligand.

V. Visualisation et analyse des interactions :

L'évaluation des complexes protéine-ligand a été réalisée à l'aide de BIOVIA Discovery Studio (BDS) (figure 15). Ce logiciel a permis une analyse structurale approfondie en trois dimensions, facilitant l'identification des résidus clés ainsi que la caractérisation des liaisons non covalentes, telles que les ponts hydrogène et les interactions hydrophobes, établies entre la protéine cible et les différents ligands chimiques (Ayodele et al., 2023).

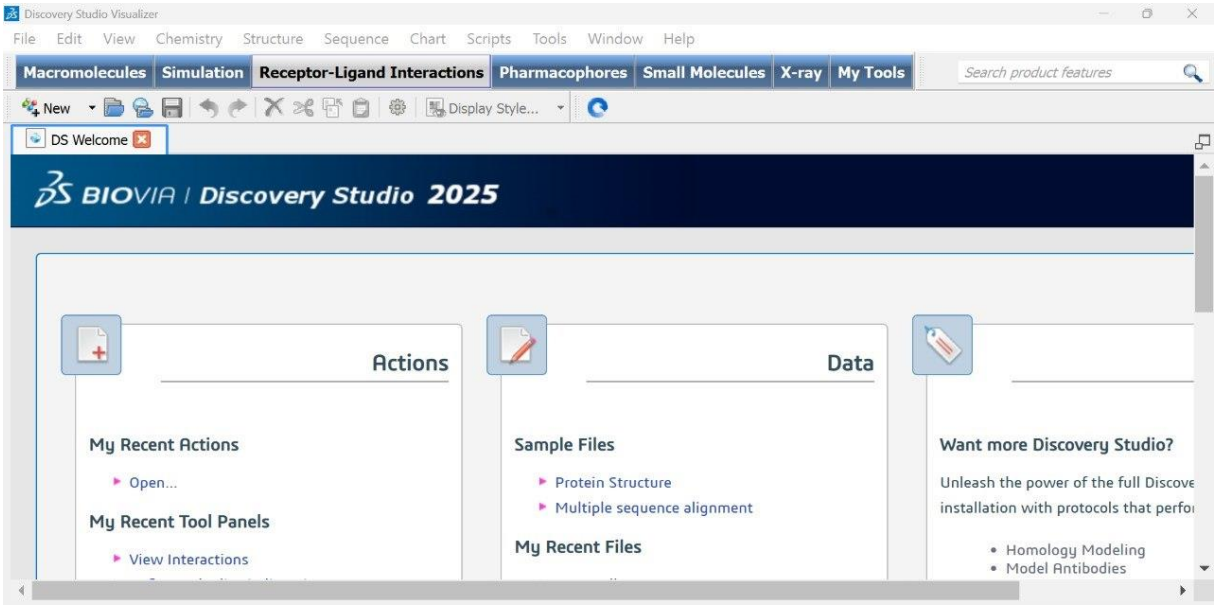


Figure 15 : capture d'écran de logiciel BIOVIA Discovery Studio (BDS).

Cette étape a permis de : visualiser les complexes formés, identifier les types d'interactions (liaisons hydrogène, interactions hydrophobes, interactions π-π…..), et déterminer les résidus impliqués dans la fixation des ligands.

IV. Évaluation des propriétés ADMET :

L'évaluation des paramètres ADMET (Absorption, Distribution, Métabolisme, Excrétion et Toxicité) constitue une étape déterminante pour valider ou écarter les candidats-ligands (D. Zhang et al., 2012). Ces données jouent un rôle majeur dans la prédiction du devenir des composés *in vivo*, car elles permettent de modéliser leur profil pharmacocinétique dès les stades précliniques. En analysant des facteurs critiques tels que l'efficacité de l'absorption, la distribution tissulaire et les voies métaboliques, il devient possible d'estimer précisément l'exposition de la molécule à son site d'action (Zhuang & Lu, 2016). La caractérisation de ces propriétés est ainsi indispensable pour identifier des agents thérapeutiques présentant une biodisponibilité optimale et des schémas posologiques adaptés (Chandrasekaran et al., 2018).

Les propriétés pharmacocinétiques et toxicologiques des ligands ont été évaluées en utilisant :

- SwissADME pour prédire les paramètres d'absorption, distribution, métabolisme et excrétion (figure 16).

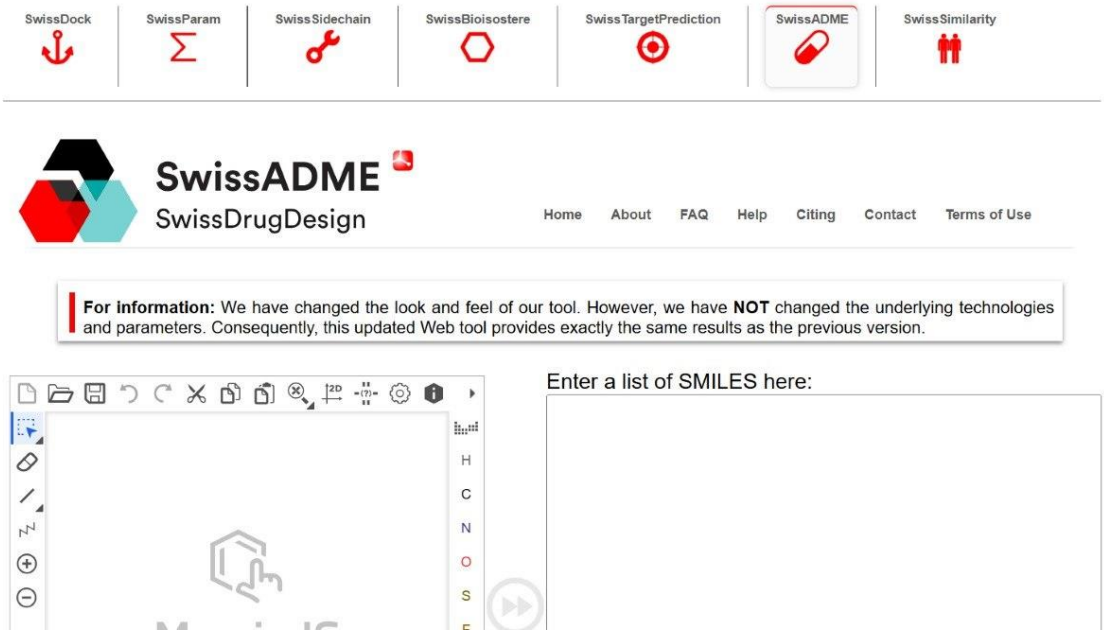


Figure 16 : capture d'écran de logiciel SwissADME.

- ProTox 3 pour estimer la toxicité des composés (figure 17).

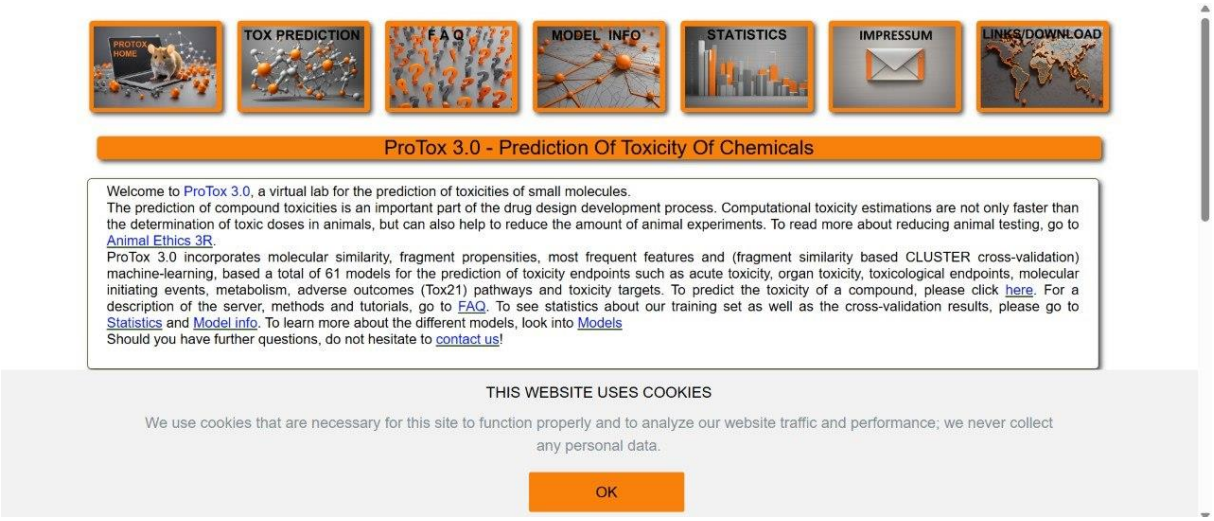


Figure 17 : capture d'écran de logiciel ProTox 3.

Ces analyses permettent de sélectionner les molécules présentant un profil favorable en termes de biodisponibilité et de sécurité.


Conclusion

Conclusion :

L’intégration des données structurales et pharmacocinétiques permet de désigner le 7-hydroxy-2,2-dimethyl-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-4-one (CID 600902) comme le candidat le plus prometteur de cette étude. Ce composé associe l'affinité thermodynamique la plus élevée (-7,8 kcal/mol) à un profil d'interaction dépourvu de contraintes stériques, tout en affichant des paramètres ADMET optimaux et une sécurité biologique remarquable. Parallèlement, le dérivé 2,5-Dimethyl-7-Hydroxychromone (CID 5316891) s’impose également comme une alternative de choix, grâce à son ciblage spécifique du résidu Ser530, pivot de l'inhibition enzymatique. Ces deux molécules constituent des plateformes hautement pertinentes pour de futures phases d'optimisation structurale et de validation expérimentale *in vitro*, ouvrant la voie au développement de nouveaux inhibiteurs sélectifs de la COX-2.


Références

Références :

Adame-Garcia, S. R., Hoang, T. S., Tien Vo, P. T., Burghi, V., Cervantes-Villagrana, R. D., Orduña-Castillo, L. B., Ramms, D. J., Trejo, J., & Gutkind, J. S. (2026). Protein kinase a regulates cyclooxygenase-2 expression through the RNA-binding proteins HuR and TTP. *Journal of Biological Chemistry*, *302*(2), 111064. https://doi.org/10.1016/j.jbc.2025.111064

AhYoung, A. P., Eckard, S. C., Gogineni, A., Xi, H., Lin, S. J., Gerhardy, S., Cox, C., Phung, Q. T., Hackney, J. A., Katakam, A. K., Reichelt, M., Caplazi, P., Manzanillo, P., Zhang, J., Roose-Girma, M., Tam, L. W., Newman, R. J., Murthy, A., Weimer, R. M., … Van Lookeren Campagne, M. (2020). Neutrophil serine protease 4 is required for mast cell-dependent vascular leakage. *Communications Biology*, *3*(1), 687. https://doi.org/10.1038/s42003-020-01407-0

Alanzi, A. R., Moussa, A. Y., Alsalhi, M. S., Nawaz, T., & Ali, I. (2024). Integration of pharmacophore-based virtual screening, molecular docking, ADMET analysis, and MD simulation for targeting EGFR : A comprehensive drug discovery study using commercial databases. *PLOS ONE*, *19*(12), e0311527. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0311527

Aleem, A. M., Mitchener, M. M., Kingsley, P. J., Rouzer, C. A., & Marnett, L. J. (2024). Temporal dissociation of COX-2-dependent arachidonic acid and 2-arachidonoylglycerol metabolism in RAW264.7 macrophages. *Journal of Lipid Research*, *65*(9), 100615. https://doi.org/10.1016/j.jlr.2024.100615

Ali, A., Wani, A. B., Malla, B. A., Poyya, J., Dar, N. J., Ali, F., Ahmad, S. B., Rehman, M. U., & Nadeem, A. (2023). Network Pharmacology Integrated Molecular Docking and Dynamics to Elucidate Saffron Compounds Targeting Human COX-2 Protein. *Medicina*, *59*(12), 2058. https://doi.org/10.3390/medicina59122058

Amin, F., Ibrahim, M. A. A., Rizwan-ul-Hasan, S., Khaliq, S., Gabr, G. A., Muhammad, Khan, A., Sidhom, P. A., Tikmani, P., Shawky, A. M., Ahmad, S., & Abidi, S. H. (2022). Interactions of Apigenin and Safranal with the 5HT1A and 5HT2A Receptors and Behavioral Effects in Depression and Anxiety : A Molecular Docking, Lipid-Mediated Molecular

Dynamics, and In Vivo Analysis. *Molecules*, *27*(24), 8658. https://doi.org/10.3390/molecules27248658

Anderson, G. D., Hauser, S. D., McGarity, K. L., Bremer, M. E., Isakson, P. C., & Gregory, S. A. (1996). Selective inhibition of cyclooxygenase (COX)-2 reverses inflammation and expression of COX-2 and interleukin 6 in rat adjuvant arthritis. *Journal of Clinical Investigation*, *97*(11), 2672-2679. https://doi.org/10.1172/JCI118717

Andleeb, S., Ahmed, M. A. A., Tanvir, S., Minhas, M., Devi, D., & Hussain, M. (2025). Autoimmune Crossroads Revisited : A Systematic Review and Meta-Analysis of Molecular Pathogenesis in Rheumatoid Arthritis and Systemic Lupus Erythem*atosus*. *Pakistan Journal of Medicine and Dentistry*, *14*(4). https://doi.org/10.36283/ziun-pjmd14-4/094

Ayodele, P. F., Bamigbade, A., Bamigbade, O. O., Adeniyi, I. A., Tachin, E. S., Seweje, A. J., & Farohunbi, S. T. (2023). Illustrated Procedure to Perform Molecular Docking Using PyRx and Biovia Discovery Studio Visualizer : A Case Study of 10kt With Atropine. *Progress in Drug Discovery & Biomedical Science*, *6*(1). https://doi.org/10.36877/pddbs.a0000424

Bello-Vargas, E., Leyva-Peralta, M. A., Gómez-Sandoval, Z., Ordóñez, M., & Razo-Hernández, R. S. (2023). A Computational Method for the Binding Mode Prediction of COX-1 and COX-2 Inhibitors : Analyzing the Union of Coxibs, Oxicams, Propionic and Acetic Acids. *Pharmaceuticals*, *16*(12), 1688. https://doi.org/10.3390/ph16121688

Bennett, J. M., Reeves, G., Billman, G. E., & Sturmberg, J. P. (2018). Inflammation–Nature's Way to Efficiently Respond to All Types of Challenges : Implications for Understanding and Managing "the Epidemic" of Chronic Diseases. *Frontiers in Medicine*, *5*, 316. https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00316

Bhagavatula, D., Hasan, T. N., Vohra, H., Khorami, S., & Hussain, A. (2024). Delineating the Antiapoptotic Property of Apigenin as an Antitumor Agent : A Computational and In Vitro Study on HeLa Cells. *ACS Omega*, *9*(23), 24751-24760. https://doi.org/10.1021/acsomega.4c01300

Bi, C., Han, W., Yu, J., Zhang, H., Xing, G., & Liu, Z. (2023). Insights into the pharmacological and therapeutic effects of apigenin in liver injuries and diseases. *Heliyon*, *9*(5), e15609. https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e15609

Bouchouireb, Z., Olivier-Jimenez, D., Jaunet-Lahary, T., Thany, S. H., & Le Questel, J.-Y. (2024). Navigating the complexities of docking tools with nicotinic receptors and acetylcholine binding proteins in the realm of neonicotinoids. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, *281*, 116582. https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2024.116582

Bresnahan, B. A., Le Breton, G. C., & Lianos, E. A. (1996). Localization of authentic thromboxane A2/prostaglandin H2 receptor in the rat kidney. *Kidney International*, *49*(5), 1207-1213. https://doi.org/10.1038/ki.1996.174

Burley, S. K., Bhikadiya, C., Bi, C., Bittrich, S., Chen, L., Crichlow, G. V., Christie, C. H., Dalenberg, K., Di Costanzo, L., Duarte, J. M., Dutta, S., Feng, Z., Ganesan, S., Goodsell, D. S., Ghosh, S., Green, R. K., Guranović, V., Guzenko, D., Hudson, B. P., … Zhuravleva, M. (2021). RCSB Protein Data Bank : Powerful new tools for exploring 3D structures of biological macromolecules for basic and applied research and education in fundamental biology, biomedicine, biotechnology, bioengineering and energy sciences. *Nucleic Acids Research*, *49*(D1), D437-D451. https://doi.org/10.1093/nar/gkaa1038

Cacheiro-Llaguno, C., Hernández-Subirá, E., Díaz-Muñoz, M. D., Fresno, M., Serrador, J. M., & Íñiguez, M. A. (2022). Regulation of Cyclooxygenase-2 Expression in Human T Cells by Glucocorticoid Receptor-Mediated Transrepression of Nuclear Factor of Activated T Cells. *International Journal of Molecular Sciences*, *23*(21), 13275. https://doi.org/10.3390/ijms232113275

Chandrasekaran, B., Abed, S. N., Al-Attraqchi, O., Kuche, K., & Tekade, R. K. (2018). Computer-Aided Prediction of Pharmacokinetic (ADMET) Properties. In *Dosage Form Design Parameters* (p. 731-755). Elsevier. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814421-3.00021-X

Chandrasekharan, N. V., Dai, H., Roos, K. L. T., Evanson, N. K., Tomsik, J., Elton, T. S., & Simmons, D. L. (2002). COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs : Cloning, structure, and expression. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *99*(21), 13926-13931. https://doi.org/10.1073/pnas.162468699

Chen, G., Seukep, A. J., & Guo, M. (2020). Recent Advances in Molecular Docking for the Research and Discovery of Potential Marine Drugs. *Marine Drugs*, *18*(11), 545. https://doi.org/10.3390/md18110545

Chen, K., Wei, Y., Sharp, G. C., & Braley-Mullen, H. (2007). Decreasing TNF-α results in less fibrosis and earlier resolution of granulomatous experimental autoimmune thyroiditis. *Journal of Leukocyte Biology*, *81*(1), 306-314. https://doi.org/10.1189/jlb.0606402

Chen, Y.-H., Wu, J.-X., Yang, S.-F., Yang, C.-K., Chen, T.-H., & Hsiao, Y.-H. (2022). Anticancer Effects and Molecular Mechanisms of Apigenin in Cervical Cancer Cells. *Cancers*, *14*(7), 1824. https://doi.org/10.3390/cancers14071824

Chen, Z., Wang, M., Duan, W., Xia, Y., Liu, H., & Qian, F. (2025). Modulating the complement system through epitope-specific inhibition by complement C3 inhibitors. *Journal of Biological Chemistry*, *301*(3), 108250. https://doi.org/10.1016/j.jbc.2025.108250

Cho, W., Kim, Y., Jeoung, D.-I., Kim, Y.-M., & Choe, J. (2011). IL-4 and IL-13 suppress prostaglandins production in human follicular dendritic cells by repressing COX-2 and mPGES-1 expression through JAK1 and STAT6. *Molecular Immunology*, *48*(6-7), 966-972. https://doi.org/10.1016/j.molimm.2011.01.007

Daiyasu, H., & Toh, H. (2000). Molecular Evolution of the Myeloperoxidase Family. *Journal of Molecular Evolution*, *51*(5), 433-445. https://doi.org/10.1007/s002390010106

Das, S. T., Rajagopalan, L., Guerrero-Plata, A., Sai, J., Richmond, A., Garofalo, R. P., & Rajarathnam, K. (2010). Monomeric and Dimeric CXCL8 Are Both Essential for In Vivo Neutrophil Recruitment. *PLoS ONE*, *5*(7), e11754. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0011754

De La Rosa, C., Kendirli, A., Baygün, S., Bauernschmitt, F., Thomann, A. S., Kisioglu, I., Beckmann, D., Carpentier Solorio, Y., Pfaffenstaller, V., Tai, Y.-H., Mehraein, N., Sanchez, P., Spieth, L., Gerdes, L. A., Beltran, E., Dornmair, K., Simons, M., Peters, A., Schmidt-Supprian, M., & Kerschensteiner, M. (2026). In vivo CRISPR screen reveals regulation of macrophage states in neuroinflammation. *Nature Neuroscience*, *29*(2), 493-509. https://doi.org/10.1038/s41593-025-02151-6

DeRango-Adem, E. F., & Blay, J. (2021). Does Oral Apigenin Have Real Potential for a Therapeutic Effect in the Context of Human Gastrointestinal and Other Cancers? *Frontiers in Pharmacology*, *12*, 681477. https://doi.org/10.3389/fphar.2021.681477

Dey, S., Cao, J.-H., Balluff, B., Mazza, G., Ashwin, H., Gilbert, L., James, S., Dowle, A. A., Calder, G., Dey, N. S., O'Toole, P., Heeren, R. M. A., & Kaye, P. M. (2026). Ontogeny independent expression of LPCAT2 in granuloma macrophages during experimental visceral leishmaniasis. *Communications Biology*, *9*(1), 641. https://doi.org/10.1038/s42003-026-09904-4

Dirig, D. M., & Yaksh, T. L. (1999). *In vitro* prostanoid release from spinal cord following peripheral inflammation : Effects of substance P, NMDA and capsaicin. *British Journal of Pharmacology*, *126*(6), 1333-1340. https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0702427

Dong, L., & Malkowski, M. G. (2025). Coupling Subunit-Specific States to Allosteric Regulation in Homodimeric Cyclooxygenase-2. *Biochemistry*, *64*(6), 1380-1392. https://doi.org/10.1021/acs.biochem.4c00821

Eberhardt, J., Santos-Martins, D., Tillack, A. F., & Forli, S. (2021). AutoDock Vina 1.2.0 : New Docking Methods, Expanded Force Field, and Python Bindings. *Journal of Chemical Information and Modeling*, *61*(8), 3891-3898. https://doi.org/10.1021/acs.jcim.1c00203

Emon, N. U., Alam, S., Rudra, S., Haidar, I. K. A., Farhad, M., Rana, Md. E. H., & Ganguly, A. (2021). Antipyretic activity of Caesalpinia digyna (Rottl.) leaves extract along with phytoconstituent's binding affinity to COX-1, COX-2, and mPGES-1 receptors : In vivo and in silico approaches. *Saudi Journal of Biological Sciences*, *28*(9), 5302-5309. https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2021.05.050

Fischer, M., Coleman, R. G., Fraser, J. S., & Shoichet, B. K. (2014). Incorporation of protein flexibility and conformational energy penalties in docking screens to improve ligand discovery. *Nature Chemistry*, *6*(7), 575-583. https://doi.org/10.1038/nchem.1954

Florescu, D. N., Boldeanu, M.-V., Șerban, R.-E., Florescu, L. M., Serbanescu, M.-S., Ionescu, M., Streba, L., Constantin, C., & Vere, C. C. (2023). Correlation of the Pro-Inflammatory Cytokines IL-1β, IL-6, and TNF-α, Inflammatory Markers, and Tumor Markers with the Diagnosis and Prognosis of Colorectal Cancer. *Life*, *13*(12), 2261. https://doi.org/10.3390/life13122261

Flower, R. J. (2003). The development of COX2 inhibitors. *Nature Reviews Drug Discovery*, *2*(3), 179-191. https://doi.org/10.1038/nrd1034

Fraj, E., Elbouzidi, A., Bouammali, H., Jaouani, H., Bourhou, C., Addi, M., Zughaier, S. M., Challioui, A., Touzani, R., & Bouammali, B. (2026). Design, Synthesis, and In Vitro Enzymatic Evaluation of Novel Flavone Derivatives as Dual COX-2/5-LOX Inhibitors Supported by Molecular Docking and ADMET Analysis. *Current Issues in Molecular Biology*, *48*(3), 243. https://doi.org/10.3390/cimb48030243

Freitas, F., Tibiriçá, E., Singh, M., Fraser, P. A., & Mann, G. E. (2020). Redox Regulation of Microvascular Permeability : IL-1β Potentiation of Bradykinin-Induced Permeability Is Prevented by Simvastatin. *Antioxidants*, *9*(12), 1269. https://doi.org/10.3390/antiox9121269

Gaba, A., Grivennikov, S. I., Do, M. V., Stumpo, D. J., Blackshear, P. J., & Karin, M. (2012). Cutting Edge : IL-10–Mediated Tristetraprolin Induction Is Part of a Feedback Loop That Controls Macrophage STAT3 Activation and Cytokine Production. *The Journal of Immunology*, *189*(5), 2089-2093. https://doi.org/10.4049/jimmunol.1201126

Gao, S., Liu, K., Ku, W., Wang, D., Wake, H., Qiao, H., Teshigawara, K., & Nishibori, M. (2022). Histamine induced high mobility group box-1 release from vascular endothelial cells through H1 receptor. *Frontiers in Immunology*, *13*, 930683. https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.930683

Gedawy, E. M., Kassab, A. E., & El Kerdawy, A. M. (2020). Design, synthesis and biological evaluation of novel pyrazole sulfonamide derivatives as dual COX-2/5-LOX inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*, *189*, 112066. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112066

Gentile, F., Agrawal, V., Hsing, M., Ton, A.-T., Ban, F., Norinder, U., Gleave, M. E., & Cherkasov, A. (2020). Deep Docking : A Deep Learning Platform for Augmentation of Structure Based Drug Discovery. *ACS Central Science*, *6*(6), 939-949. https://doi.org/10.1021/acscentsci.0c00229

Gogesch, P., Ortega Iannazzo, S., Rupp, N., Rom, J., Kreuz, M., Reiche, K., Anzaghe, M., Waibler, Z., & on behalf of the imSAVAR Consortium. (2025). Immune cells play a critical role in cytokine- and endotoxin-mediated endothelial permeability. *PLOS One*, *20*(8), e0329700. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0329700

Gordo, A. C., Walker, C., Armada, B., & Zhou, D. (2017). Efficacy of celecoxib versus ibuprofen for the treatment of patients with osteoarthritis of the knee : A randomized double-blind, non-inferiority trial. *Journal of International Medical Research*, *45*(1), 59-74. https://doi.org/10.1177/0300060516673707

Griffin, É. W., Skelly, D. T., Murray, C. L., & Cunningham, C. (2013). Cyclooxygenase-1-Dependent Prostaglandins Mediate Susceptibility to Systemic Inflammation-Induced Acute Cognitive Dysfunction. *The Journal of Neuroscience*, *33*(38), 15248-15258. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.6361-11.2013

Guedj, J., Piorkowski, G., Jacquot, F., Madelain, V., Nguyen, T. H. T., Rodallec, A., Gunther, S., Carbonnelle, C., Mentré, F., Raoul, H., & De Lamballerie, X. (2018). Antiviral efficacy of favipiravir against Ebola virus : A translational study in cynomolgus macaques. *PLOS Medicine*, *15*(3), e1002535. https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002535

Hamberg, M., Svensson, J., & Samuelsson, B. (1974). Prostaglandin Endoperoxides. A New Concept Concerning the Mode of Action and Release of Prostaglandins. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *71*(10), 3824-3828. https://doi.org/10.1073/pnas.71.10.3824

Han, H., Stessin, A., Roberts, J., Hess, K., Gautam, N., Kamenetsky, M., Lou, O., Hyde, E., Nathan, N., Muller, W. A., Buck, J., Levin, L. R., & Nathan, C. (2005). Calcium-sensing soluble adenylyl cyclase mediates TNF signal transduction in human neutrophils. *The Journal of Experimental Medicine*, *202*(3), 353-361. https://doi.org/10.1084/jem.20050778

Hanske, L., Loh, G., Sczesny, S., Blaut, M., & Braune, A. (2009). The Bioavailability of Apigenin-7-Glucoside Is Influenced by Human Intestinal Microbiota in Rats. *The Journal of Nutrition*, *139*(6), 1095-1102. https://doi.org/10.3945/jn.108.102814

Haratipour, Z., Foutch, D., & Blind, R. D. (2024). A novel heuristic of rigid docking scores positively correlates with full-length nuclear receptor LRH-1 regulation. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, *23*, 3065-3080. https://doi.org/10.1016/j.csbj.2024.07.021

Hassan, R. M., Abdel-Maksoud, M. S., El-Manawaty, M. A., Ibrahim, I. M., Abd-Allah, W. H., El-Azzouny, A. A., & Aboul-Enein, M. N. (2026). Design, synthesis, biological evaluation and computational studies of novel phthalimides as dual COX-2/5-LOX inhibitors. *Molecular Diversity*. https://doi.org/10.1007/s11030-025-11431-z

Hemler, M., & Lands, W. E. (1976). Purification of the cyclooxygenase that forms prostaglandins. Demonstration of two forms of iron in the holoenzyme. *Journal of Biological Chemistry*, *251*(18), 5575-5579. https://doi.org/10.1016/S0021-9258(17)33098-3

Hla, T., & Neilson, K. (1992). Human cyclooxygenase-2 cDNA. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *89*(16), 7384-7388. https://doi.org/10.1073/pnas.89.16.7384

Ishiguro, N., Hanaoka, A., Okada, T., & Ito, M. (2015). *EFFICACY AND SAFETY OF CELECOXIB COMPARED WITH PLACEBO AND ETODOLAC FOR ACUTE POSTOPERATIVE PAIN: A MULTICENTER, DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED, PARALLEL-GROUP, CONTROLLED TRIAL*.

Jain, P., Satija, J., & Sudandiradoss, C. (2023). Discovery of andrographolide hit analog as a potent cyclooxygenase-2 inhibitor through consensus MD-simulation, electrostatic potential energy simulation and ligand efficiency metrics. *Scientific Reports*, *13*(1), 8147. https://doi.org/10.1038/s41598-023-35192-7

Jakab, L. (2013). *The way of self-defence of the organism : Inflammation*. https://doi.org/10.1556/oh.2013.29670

Jakobsson, P.-J., Thorén, S., Morgenstern, R., & Samuelsson, B. (1999). Identification of human prostaglandin E synthase : A microsomal, glutathione-dependent, inducible enzyme, constituting a potential novel drug target. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *96*(13), 7220-7225. https://doi.org/10.1073/pnas.96.13.7220

Jian-Tong, Zhou, M.-T., Song, X.-Z., Yang, L., Fang, Y.-H., Liu, L., Cui, J.-S., Lu, X.-C., Zhu, H.-Y., Jin, Y.-B., & Han, H.-M. (2025). High intake of n-6 polyunsaturated fatty acid exacerbates non-alcoholic steatohepatitis by the involvement of multiple metabolic pathways. *Frontiers in Nutrition*, *12*, 1562509. https://doi.org/10.3389/fnut.2025.1562509

Jung, H. Y., Yoo, D. Y., Nam, S. M., Kim, J. W., Kim, W., Kwon, H. J., Lee, K. Y., Choi, J. H., Kim, D. W., Yoon, Y. S., Seong, J. K., & Hwang, I. K. (2019). Postnatal changes in constitutive cyclooxygenase-2 expression in the mice hippocampus and its function in synaptic plasticity. *Molecular Medicine Reports*. https://doi.org/10.3892/mmr.2019.9867

Kargman, S., Charleson, S., Cartwright, M., Frank, J., Riendeau, D., Mancini, J., Evans, J., & O'Neill, G. (1996). Characterization of Prostaglandin G/H Synthase 1 and 2 in rat, dog, monkey, and human gastrointestinal tracts. *Gastroenterology*, *111*(2), 445-454. https://doi.org/10.1053/gast.1996.v111.pm8690211

Kashyap, P., Shikha, D., Thakur, M., & Aneja, A. (2022). Functionality of apigenin as a potent antioxidant with emphasis on bioavailability, metabolism, action mechanism and in vitro and in vivo studies : A review. *Journal of Food Biochemistry*, *46*(4). https://doi.org/10.1111/jfbc.13950

Kei, M., & Uesawa, Y. (2025). Comprehensive Analysis of Gastrointestinal Injury Induced by Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs Using Data from FDA Adverse Event Reporting System Database. *Pharmaceuticals*, *18*(8), 1204. https://doi.org/10.3390/ph18081204

Khan, A. A., Iadarola, M., Yang, H.-Y. T., & Dionne, R. A. (2007). Expression of COX-1 and COX-2 in a Clinical Model of Acute Inflammation. *The Journal of Pain*, *8*(4), 349-354. https://doi.org/10.1016/j.jpain.2006.10.004

Khanum, A., Bibi, Y., Khan, I., Mustafa, G., Attia, K. A., Mohammed, A. A., Yang, S. H., & Qayyum, A. (2024). Molecular docking of bioactive compounds extracted and purified from selected medicinal plant species against covid-19 proteins and in vitro evaluation. *Scientific Reports*, *14*(1), 3736. https://doi.org/10.1038/s41598-024-54470-6

Kim, S., Cheng, T., He, S., Thiessen, P. A., Li, Q., Gindulyte, A., & Bolton, E. E. (2022). PubChem Protein, Gene, Pathway, and Taxonomy Data Collections : Bridging Biology and Chemistry through Target-Centric Views of PubChem Data. *Journal of Molecular Biology*, *434*(11), 167514. https://doi.org/10.1016/j.jmb.2022.167514

Kirchhoff, R., Chromik, M. A., & Schebb, N. H. (2024). *Phagocytosis is differentially regulated by LPS in M1- and M2-like macrophages via PGE_2 formation and EP4 signaling*. Physiology. https://doi.org/10.1101/2024.09.29.615656

Kirkby, N. S., Chan, M. V., Zaiss, A. K., Garcia-Vaz, E., Jiao, J., Berglund, L. M., Verdu, E. F., Ahmetaj-Shala, B., Wallace, J. L., Herschman, H. R., Gomez, M. F., & Mitchell, J. A. (2016). Systematic study of constitutive cyclooxygenase-2 expression : Role of NF-κB and

NFAT transcriptional pathways. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *113*(2), 434-439. https://doi.org/10.1073/pnas.1517642113

Kozak, M., Poniewierska-Baran, A., Czerewaty, M., Łuczkowska, K., Safranow, K., Mazurek-Mochol, M., Machaliński, B., & Pawlik, A. (2025). *Effect of Adiponectin on the Expression of Selected Cytokines in Periodontal Ligament Cells*.

Kujubu, D. A., & Herschman, H. R. (1992). Dexamethasone inhibits mitogen induction of the TIS10 prostaglandin synthase/cyclooxygenase gene. *Journal of Biological Chemistry*, *267*(12), 7991-7994. https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)42398-8

Kumar, K. S., Sabu, V., Sindhu, G., Rauf, A. A., & Helen, A. (2018). Isolation, identification and characterization of apigenin from Justicia gendarussa and its anti-inflammatory activity. *International Immunopharmacology*, *59*, 157-167. https://doi.org/10.1016/j.intimp.2018.04.004

Kumar, V., Abbas, A. K., Aster, J. C., & Deyrup, A. T. (2022). *Robbins and Kumar Basic Pathology, 11th Edition-South Asia Edition—E-Book*. Elsevier Health Sciences.

Kunitsu, Y., Hira, D., Nakagawa, S., Tsuda, M., Morita, S., Yamamoto, Y., & Terada, T. (2025). NSAID-Induced acute kidney injury risk in patients on renin-angiotensin system inhibitors and diuretics : Nationwide cohort study. *Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences*, *11*(1), 77. https://doi.org/10.1186/s40780-025-00485-8

La réaction inflammatoire—myMaxicours. (2023). https://www.maxicours.com/se/cours/la-reaction-inflammatoire/

Laxmi, K. (2018). Characterization of Keto and Enol Forms of Indoline-2,3-dione-3-oxime using Avogadro software Tool (A Theoretical Study). *Oriental Journal of Chemistry*, *34*(3), 1270-1277. https://doi.org/10.13005/ojc/340310

Li, C., Sun, J., & Palade, V. (2021). MSLDOCK : Multi-Swarm Optimization for Flexible Ligand Docking and Virtual Screening. *Journal of Chemical Information and Modeling*, *61*(3), 1500-1515. https://doi.org/10.1021/acs.jcim.0c01358

Lijun, Z., Liping, W., Dandan, Z., Wenjie, Z., Renjie, X., Xueyan, J., Wenqing, C., Chen, L., & Lu, Z. (2025). Apigenin mitigates intestinal barrier dysfunction in sepsis by modulating the

AKT signaling pathway. *BMC Gastroenterology*, *25*(1), 626. https://doi.org/10.1186/s12876-025-04196-0

Linares, I., Chen, K., Saffren, A., Mansouri, M., Abhyankar, V. V., Miller, B. L., Begolo, S., Awad, H. A., & McGrath, J. L. (2025). Fluid flow impacts endothelial-monocyte interactions in a model of vascular inflammatory fibrosis. *Scientific Reports*, *15*(1), 3227. https://doi.org/10.1038/s41598-025-85987-z

Liou, J.-Y., Aleksic, N., Chen, S.-F., Han, T.-J., Shyue, S.-K., & Wu, K. K. (2005). Mitochondrial localization of cyclooxygenase-2 and calcium-independent phospholipase A2 in human cancer cells : Implication in apoptosis resistance. *Experimental Cell Research*, *306*(1), 75-84. https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2005.01.011

Lipsky, P. E., Van Der Heijde, D. M. F. M., St. Clair, E. W., Furst, D. E., Breedveld, F. C., Kalden, J. R., Smolen, J. S., Weisman, M., Emery, P., Feldmann, M., Harriman, G. R., & Maini, R. N. (2000). Infliximab and Methotrexate in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *New England Journal of Medicine*, *343*(22), 1594-1602. https://doi.org/10.1056/NEJM200011303432202

Liu, K., An, J., Zhang, J., Zhao, J., Sun, P., & He, Z. (2024). Network pharmacology combined with experimental validation show that apigenin as the active ingredient of Campsis grandiflora flower against Parkinson's disease by inhibiting the PI3K/AKT/NF-κB pathway. *PLOS ONE*, *19*(10), e0311824. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0311824

López-Cánovas, D. J., Vico-Padilla, A., Zielińska, D., Poveda-Lora, S., Navarro-Orcajada, S., López-Martínez, D., García-Moreno, D., Ávila-Gálvez, M. Á., Garay-Mayol, B., Yuste, J. E., Vallejo, F., Espín, J. C., González-Sarrías, A., Zielinski, H., & Giménez-Bastida, J. A. (2026). Buckwheat Flavonoids Modulate Inflammation in RAW 264.7 Macrophages at Physiologically Relevant Concentrations via the LPS/COX-2 Pathway. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, *74*(11), 9441-9454. https://doi.org/10.1021/acs.jafc.6c02109

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

Megha, Kb., Joseph, X., Akhil, V., & Mohanan, Pv. (2021a). Cascade of immune mechanism and consequences of inflammatory disorders. *Phytomedicine*, *91*, 153712. https://doi.org/10.1016/j.phymed.2021.153712

Megha, Kb., Joseph, X., Akhil, V., & Mohanan, Pv. (2021b). Cascade of immune mechanism and consequences of inflammatory disorders. *Phytomedicine*, *91*, 153712. https://doi.org/10.1016/j.phymed.2021.153712

Meng, X.-Y., Zhang, H.-X., Mezei, M., & Cui, M. (2011). Molecular Docking : A Powerful Approach for Structure-Based Drug Discovery. *Current Computer Aided-Drug Design*, *7*(2), 146-157. https://doi.org/10.2174/157340911795677602

Merlie, J. P., Fagan, D., Mudd, J., & Needleman, P. (1988). Isolation and characterization of the complementary DNA for sheep seminal vesicle prostaglandin endoperoxide synthase (cyclooxygenase). *Journal of Biological Chemistry*, *263*(8), 3550-3553. https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)68959-8

Miciaccia, M., Belviso, B. D., Iaselli, M., Cingolani, G., Ferorelli, S., Cappellari, M., Loguercio Polosa, P., Perrone, M. G., Caliandro, R., & Scilimati, A. (2021). Three-dimensional structure of human cyclooxygenase (hCOX)-1. *Scientific Reports*, *11*(1), 4312. https://doi.org/10.1038/s41598-021-83438-z

Mihaila, A. C., Ciortan, L., Tucureanu, M. M., Simionescu, M., & Butoi, E. (2024). *Anti-Inflammatory Neutrophils Reprogram Macrophages toward a Pro-Healing Phenotype with Increased Efferocytosis Capacity*.

Mihlan, M., Wissmann, S., Gavrilov, A., Kaltenbach, L., Britz, M., Franke, K., Hummel, B., Imle, A., Suzuki, R., Stecher, M., Glaser, K. M., Lorentz, A., Carmeliet, P., Yokomizo, T., Hilgendorf, I., Sawarkar, R., Diz-Muñoz, A., Buescher, J. M., Mittler, G., … Lämmermann, T. (2024). Neutrophil trapping and nexocytosis, mast cell-mediated processes for inflammatory signal relay. *Cell*, *187*(19), 5316-5335.e28. https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.07.014

Mitchell, J. A., Akarasereenont, P., Thiemermann, C., Flower, R. J., & Vane, J. R. (1993). Selectivity of nonsteroidal antiinflammatory drugs as inhibitors of constitutive and inducible

cyclooxygenase. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *90*(24), 11693-11697. https://doi.org/10.1073/pnas.90.24.11693

Musa, M. S., Miah, Md. S., Munni, Y. A., Patwary, Md. A. M., Kazi, M., & Matin, M. M. (2024). Synthesis and elucidation of strained galactopyronose esters as selective cyclooxygenase-2 inhibitor : A comprehensive computational approach. *RSC Advances*, *14*(41), 30469-30481. https://doi.org/10.1039/D4RA03520H

Muthukumarasamy, I., Buel, S. M., Hurley, J. M., & Dordick, J. S. (2026). Integrated transcriptomic and functional analyses reveal that NOX2 inhibition rewires the inflammatory landscape of macrophages. *Frontiers in Immunology*, *17*, 1731888. https://doi.org/10.3389/fimmu.2026.1731888

Nagamine, M., Kaitani, A., Izawa, K., Ando, T., Yoshikawa, A., Nakamura, M., Maehara, A., Yamamoto, R., Okamoto, Y., Wang, H., Yamada, H., Maeda, K., Nakano, N., Shimizu, T., Ogawa, H., Okumura, K., & Kitaura, J. (2024). Neuronal substance P-driven MRGPRX2-dependent mast cell degranulation products differentially promote vascular permeability. *Frontiers in Immunology*, *15*, 1477072. https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1477072

Nagaraja, S., Tewari, S. G., & Reifman, J. (2023). Identification of key factors driving inflammation-induced sensitization of muscle sensory neurons. *Frontiers in Neuroscience*, *17*, 1147437. https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1147437

National Center for Biotechnology Information. (2026). *Apigenin*. https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5280443

Nikovics, K., Favier, A.-L., Rocher, M., Mayinga, C., Gomez, J., Dufour-Gaume, F., & Riccobono, D. (2023). In Situ Identification of Both IL-4 and IL-10 Cytokine–Receptor Interactions during Tissue Regeneration. *Cells*, *12*(11), 1522. https://doi.org/10.3390/cells12111522

Noack, M., & Kolopp-Sarda, M.-N. (2018). Cytokines et inflammation : Physiologie, physiopathologie et utilisation thérapeutique. *Revue Francophone des Laboratoires*, *2018*(499), 28-37. https://doi.org/10.1016/S1773-035X(18)30052-2

Oronsky, B., Caroen, S., & Reid, T. (2022). What Exactly Is Inflammation (and What Is It Not?). *International Journal of Molecular Sciences*, *23*(23), 14905. https://doi.org/10.3390/ijms232314905

Oyagbemi, A. A., Femi-Akinlosotu, O. M., Obasa, A. A., Ojo, M. S., Salami, A. T., Ajibade, T. O., Onukak, C. E., Igado, O. O., Esan, O. O., Oyagbemi, T. O., Adeogun, A. V., Awoyomi, O. V., Ikokide, J. E., Jaja, I. F., Ola-Davies, O. E., Omobowale, T. O., Saba, A. B., Oguntibeju, O. O., Nwulia, E., & Yakubu, M. A. (2025). Apigenin mitigates oxidative stress, neuroinflammation, and cognitive impairment but enhances learning and memory in aluminum chloride-induced neurotoxicity in rats. *Alzheimer's & Dementia*, *21*(5), e70223. https://doi.org/10.1002/alz.70223

Panara, M. R., Greco, A., Santini, G., Sciulli, M. G., Rotondo, M. T., Padovano, R., Di Giamberardino, M., Cipollone, F., Cuccurullo, F., Patrono, C., & Patrignani, P. (1995). Effects of the novel anti-inflammatory compounds, N-[2-(cyclohexyloxy)-4-nitrophenyl] methanesulphonamide (NS-398) and 5-methanesulphonamido-6-(2, 4-difluorothiophenyl)-1-indanone (L-745, 337), on the cyclo-oxygenase activity of human blood prostaglandin endoperoxide synthases. *British Journal of Pharmacology*, *116*(5), 2429-2434. https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1995.tb15091.x

Parfenova, H., Parfenov, V. N., Shlopov, B. V., Levine, V., Falkos, S., Pourcyrous, M., & Leffler, C. W. (2001). Dynamics of nuclear localization sites for COX-2 in vascular endothelial cells. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, *281*(1), C166-C178. https://doi.org/10.1152/ajpcell.2001.281.1.C166

Pawledzio, S., Ziemniak, M., Wang, X., Woźniak, K., & Malinska, M. (2025). Understanding the selectivity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for cyclooxygenases using quantum crystallography and electrostatic interaction energy. *IUCrJ*, *12*(2), 208-222. https://doi.org/10.1107/S2052252525000053

Peanlikhit, T., Aryal, U., Welsh, J. S., Shroyer, K. R., & Rithidech, K. N. (2025). Evaluation of the Inhibitory Potential of Apigenin and Related Flavonoids on Various Proteins Associated with Human Diseases Using AutoDock. *International Journal of Molecular Sciences*, *26*(6), 2548. https://doi.org/10.3390/ijms26062548

Pettersen, E. F., Goddard, T. D., Huang, C. C., Couch, G. S., Greenblatt, D. M., Meng, E. C., & Ferrin, T. E. (2004). UCSF Chimera—A visualization system for exploratory research and analysis. *Journal of Computational Chemistry*, *25*(13), 1605-1612. https://doi.org/10.1002/jcc.20084

Qin, N., Zhang, S.-P., Reitz, T. L., Mei, J. M., & Flores, C. M. (2005). Cloning, Expression, and Functional Characterization of Human Cyclooxygenase-1 Splicing Variants : Evidence for Intron 1 Retention. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, *315*(3), 1298-1305. https://doi.org/10.1124/jpet.105.090944

Råberg, L., Grahn, M., Hasselquist, D., & Svensson, E. (1998). On the adaptive significance of stress-induced immunosuppression. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, *265*(1406), 1637-1641. https://doi.org/10.1098/rspb.1998.0482

Rabiller, L., Robert, V., Arlat, A., Labit, E., Ousset, M., Salon, M., Coste, A., Da Costa-Fernandes, L., Monsarrat, P., Ségui, B., André, M., Guissard, C., Renoud, M.-L., Silva, M., Mithieux, G., Raymond-Letron, I., Pénicaud, L., Lorsignol, A., Casteilla, L., … Cousin, B. (2021). Driving regeneration, instead of healing, in adult mammals : The decisive role of resident macrophages through efferocytosis. *Npj Regenerative Medicine*, *6*(1), 41. https://doi.org/10.1038/s41536-021-00151-1

Ribeiro, D., Freitas, M., Tomé, S. M., Silva, A. M. S., Laufer, S., Lima, J. L. F. C., & Fernandes, E. (2015). Flavonoids Inhibit COX-1 and COX-2 Enzymes and Cytokine/Chemokine Production in Human Whole Blood. *Inflammation*, *38*(2), 858-870. https://doi.org/10.1007/s10753-014-9995-x

Robson-Tull, J., & Rodrigues, J. (2025). *Accurate physics-based flexible docking of macrocyclic ligands*. https://doi.org/10.26434/chemrxiv-2025-99vgg

Rossi, J.-F., Lu, Z. Y., Massart, C., & Levon, K. (2021). Dynamic Immune/Inflammation Precision Medicine : The Good and the Bad Inflammation in Infection and Cancer. *Frontiers in Immunology*, *12*, 595722. https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.595722

Rouanet, J.-P., Grumbach, Y., Aubard, Y., & Bazot, M. (2004). *Pathologie féminine infectieuse et inflammatoire du pelvis et du sein*.

Sato, V. H., Sato, H., Sangfuang, M., Nontakham, J., Junyaprasert, V. B., Teeranachaideekul, V., & Morakul, B. (2024). Enhancement of in vitro transcellular absorption and in vivo oral bioavailability of apigenin by self-nanoemulsifying drug delivery systems. *Scientific Reports*, *14*(1), 32148. https://doi.org/10.1038/s41598-024-84063-2

Serhan, C. N., Gupta, S. K., Perretti, M., Godson, C., Brennan, E., Li, Y., Soehnlein, O., Shimizu, T., Werz, O., Chiurchiù, V., Azzi, A., Dubourdeau, M., Gupta, S. S., Schopohl, P., Hoch, M., Gjorgevikj, D., Khan, F. M., Brauer, D., Tripathi, A., … Wolkenhauer, O. (2020). The Atlas of Inflammation Resolution (AIR). *Molecular Aspects of Medicine*, *74*, 100894. https://doi.org/10.1016/j.mam.2020.100894

Serhan, C. N., Hong, S., Gronert, K., Colgan, S. P., Devchand, P. R., Mirick, G., & Moussignac, R.-L. (2002). Resolvins. *The Journal of Experimental Medicine*, *196*(8), 1025-1037. https://doi.org/10.1084/jem.20020760

Serhan, C. N., Ward, P. A., & Gilroy, D. W. (2010). *Fundamentals of inflammation*. Cambridge university press.

Sevigny, M. B., Graham, K., Ponce, E., Louie, M. C., & Mitchell, K. (2012). Glycosylation of human cyclooxygenase-2 (COX-2) decreases the efficacy of certain COX-2 inhibitors. *Pharmacological Research*, *65*(4), 445-450. https://doi.org/10.1016/j.phrs.2012.01.001

Sheehan, B. J., Edwards, B., Medrano, I. S., El-Saidi, M. A., Zaidan, W. R., El-Ezzi, A. A., & Kuddus, R. H. (2025). *Association between two single nucleotide polymorphisms of the Prostaglandin-Endoperoxide Synthase 1 and 2 genes and cell proliferative prostatic diseases in Lebanon*.

Sherman, W., Day, T., Jacobson, M. P., Friesner, R. A., & Farid, R. (2006). Novel Procedure for Modeling Ligand/Receptor Induced Fit Effects. *Journal of Medicinal Chemistry*, *49*(2), 534-553. https://doi.org/10.1021/jm050540c

Simon, L. S., Lanza, F. L., Lipsky, P. E., Hubbard, R. C., Talwalker, S., Schwartz, B. D., Isakson, P. C., & Geis, G. S. (1998). Preliminary study of the safety and efficacy of SC-58635, a novel cyclooxygenase 2 inhibitor : Efficacy and safety in two placebo-controlled trials in osteoarthritis and rheumatoid arthritis, and studies of gastrointestinal and platelet

effects. *Arthritis & Rheumatism*, *41*(9), 1591-1602. https://doi.org/10.1002/1529-0131(199809)41:9%3C1591::AID-ART9%3E3.0.CO;2-J

Singh, D., Khan, M. A., Akhtar, K., Arjmand, F., & Siddique, H. R. (2022). Apigenin alleviates cancer drug Sorafenib induced multiple toxic effects in Swiss albino mice via anti-oxidative stress. *Toxicology and Applied Pharmacology*, *447*, 116072. https://doi.org/10.1016/j.taap.2022.116072

Smith, W. L. (1992). Prostanoid biosynthesis and mechanisms of action. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, *263*(2), F181-F191. https://doi.org/10.1152/ajprenal.1992.263.2.F181

Sohilait, M. R., Department of Chemistry, Faculty of Mathematics and Natural Sciences, Universitas Pattimura, Jl. Ir. M. Putuhena, Kampus Poka, Ambon 97233, Indonesia, Department of Chemistry, Faculty of Mathematics and Natural Sciences, Universitas Gadjah Mada, Jl. Sekip Utara, Yogyakarta 55281, Indonesia, Pranowo, H. D., Department of Chemistry, Faculty of Mathematics and Natural Sciences, Universitas Gadjah Mada, Jl. Sekip Utara, Yogyakarta 55281, Indonesia, Haryadi, W., & Department of Chemistry, Faculty of Mathematics and Natural Sciences, Universitas Gadjah Mada, Jl. Sekip Utara, Yogyakarta 55281, Indonesia. (2017). Molecular docking analysis of curcumin analogues with COX-2. *Bioinformation*, *13*(11), 356-359. https://doi.org/10.6026/97320630013356

Soliman, A. M., Yoon, T., Wang, J., Stafford, J. L., & Barreda, D. R. (2021). Isolation of Skin Leukocytes Uncovers Phagocyte Inflammatory Responses During Induction and Resolution of Cutaneous Inflammation in Fish. *Frontiers in Immunology*, *12*, 725063. https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.725063

Sun, T., Wang, B.-Y., Li, X.-Y., Zhang, X.-Z., Lei, Y.-F., Yu, S.-F., & Li, N.-N. (2025). Apigenin ameliorates CCl4-induced hepatic fibrosis by inhibiting hepatic stellate cell activation via PI3K/AKT/GSK3β pathway in mice. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, *15*(4), 141-149. https://doi.org/10.4103/apjtb.apjtb_634_24

Tang, D., Chen, K., Huang, L., & Li, J. (2017). Pharmacokinetic properties and drug interactions of apigenin, a natural flavone. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, *13*(3), 323-330. https://doi.org/10.1080/17425255.2017.1251903

Tebbani, F. (2023). *INFLAMMATION ET NUTRITION*. https://lmd.sahla-dz.com/oackoafa/2023/08/SAHLA-DZ.COM-Les-cours-de-module-Methode-INFLAMMATION-ET-ALIMENTATION-Dr.-TEBBANI-Fouzia.pdf

Tian, C., Liu, X., Chang, Y., Wang, R., Lv, T., Cui, C., & Liu, M. (2021). Investigation of the anti-inflammatory and antioxidant activities of luteolin, kaempferol, apigenin and quercetin. *South African Journal of Botany*, *137*, 257-264. https://doi.org/10.1016/j.sajb.2020.10.022

Tobwor, P., Deenarn, P., Pruksatrakul, T., Jiemsup, S., Yongkiettrakul, S., Vichai, V., Phromson, M., Chaiyapechara, S., Jangsutthivorawat, W., Yotbuntueng, P., Hargreaves, O. G., & Wimuttisuk, W. (2021). Biochemical characterization of the cyclooxygenase enzyme in penaeid shrimp. *PLOS ONE*, *16*(4), e0250276. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0250276

Trott, O., & Olson, A. J. (2010). AutoDock Vina : Improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *Journal of Computational Chemistry*, *31*(2), 455-461. https://doi.org/10.1002/jcc.21334

Turnbull, R. E., Sander, K. N., Turnbull, J., Barrett, D. A., & Goodall, A. H. (2022). Profiling oxylipins released from human platelets activated through the GPVI collagen receptor. *Prostaglandins & Other Lipid Mediators*, *158*, 106607. https://doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2021.106607

Tylińska, B., Janicka-Kłos, A., Gębarowski, T., Nowotarska, P., Plińska, S., & Wiatrak, B. (2024). Pyrimidine Derivatives as Selective COX-2 Inhibitors with Anti-Inflammatory and Antioxidant Properties. *International Journal of Molecular Sciences*, *25*(20), 11011. https://doi.org/10.3390/ijms252011011

Uhlén, M., Fagerberg, L., Hallström, B. M., Lindskog, C., Oksvold, P., Mardinoglu, A., Sivertsson, Å., Kampf, C., Sjöstedt, E., Asplund, A., Olsson, I., Edlund, K., Lundberg, E., Navani, S., Szigyarto, C. A.-K., Odeberg, J., Djureinovic, D., Takanen, J. O., Hober, S., … Pontén, F. (2015). Tissue-based map of the human proteome. *Science*, *347*(6220), 1260419. https://doi.org/10.1126/science.1260419

Vahrenbrink, M., Coleman, C. D., Kuipers, S., Lurje, I., Hammerich, L., Kunkel, D., Keye, J., Dittrich, S., Schjeide, B. M., Hiß, R., Müller, J., Püschel, G. P., & Henkel, J. (2025). Dynamic changes in macrophage populations and resulting alterations in Prostaglandin E2 sensitivity in

mice with diet-induced MASH. *Cell Communication and Signaling*, *23*(1), 227. https://doi.org/10.1186/s12964-025-02222-y

Wang, J., Liu, Y.-T., Xiao, L., Zhu, L., Wang, Q., & Yan, T. (2014). Anti-Inflammatory Effects of Apigenin in Lipopolysaccharide-Induced Inflammatory in Acute Lung Injury by Suppressing COX-2 and NF-kB Pathway. *Inflammation*, *37*(6), 2085-2090. https://doi.org/10.1007/s10753-014-9942-x

Weletnsae, T., Tadege, T., Hintsa, K., Hagos, Z., Syam Babu, D., Dogulas Palleti, J., Rajan Bhagyasri, G., Rai, S., & Chaithanya K, K. (2024). In vitro Screening of 5-LOX /COX-2 Dual Inhibitors from selected Medicinal plant Maytenus arbutifolia. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 241-248. https://doi.org/10.52711/0974-360X.2024.00038

Wu, G., Kulmacz, R. J., & Tsai, A. (2003). Cyclooxygenase Inactivation Kinetics during Reaction of Prostaglandin H Synthase-1 with Peroxide. *Biochemistry*, *42*(46), 13772-13777. https://doi.org/10.1021/bi035415m

Xu, C., Gu, K., Yasen, Y., & Hou, Y. (2016). Efficacy and Safety of Celecoxib Therapy in Osteoarthritis : A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Medicine*, *95*(20), e3585. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000003585

Xu, M., Shen, C., Yang, J., Wang, Q., & Huang, N. (2022). Systematic Investigation of Docking Failures in Large-Scale Structure-Based Virtual Screening. *ACS Omega*, *7*(43), 39417-39428. https://doi.org/10.1021/acsomega.2c05826

Xu, S., Hermanson, D. J., Banerjee, S., Ghebreselasie, K., Clayton, G. M., Garavito, R. M., & Marnett, L. J. (2014). Oxicams Bind in a Novel Mode to the Cyclooxygenase Active Site via a Two-water-mediated H-bonding Network. *Journal of Biological Chemistry*, *289*(10), 6799-6808. https://doi.org/10.1074/jbc.M113.517987

Yi, J., Bertels, Z., Rosario, J. S. D., Widman, A. J., Slivicki, R. A., Payne, M., Susser, H. M., & Copits, B. A. (2024). *Bradykinin receptor expression and bradykinin-mediated sensitization of human sensory neurons*.

Yokoyama, C., & Tanabe, T. (1989). Cloning of human gene encoding prostaglandin endoperoxide synthase and primary structure of the enzyme. *Biochemical and Biophysical*

Research Communications, *165*(2), 888-894. https://doi.org/10.1016/S0006-291X(89)80049-X

Yoo, J., Perez, C. E. R., Nie, W., Edwards, R. A., Sinnett-Smith, J., & Rozengurt, E. (2012). TNF-α induces upregulation of EGFR expression and signaling in human colonic myofibroblasts. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, *302*(8), G805-G814. https://doi.org/10.1152/ajpgi.00522.2011

Yuan, C., & Smith, W. L. (2015). A Cyclooxygenase-2-dependent Prostaglandin E2 Biosynthetic System in the Golgi Apparatus. *Journal of Biological Chemistry*, *290*(9), 5606-5620. https://doi.org/10.1074/jbc.M114.632463

Zhang, D., Luo, G., Ding, X., & Lu, C. (2012). Preclinical experimental models of drug metabolism and disposition in drug discovery and development. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, *2*(6), 549-561. https://doi.org/10.1016/j.apsb.2012.10.004

Zhang, M.-Z., Wang, S., Wang, Y., Zhang, Y., Ming Hao, C., & Harris, R. C. (2018). Renal Medullary Interstitial COX-2 (Cyclooxygenase-2) Is Essential in Preventing Salt-Sensitive Hypertension and Maintaining Renal Inner Medulla/Papilla Structural Integrity. *Hypertension*, *72*(5), 1172-1179. https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11694

Zhang, W., Wang, M., Hua, G., Li, Q., Wang, X., Lang, R., Weng, W., Xue, C., & Zhu, B. (2021). Inhibition of Aspirin-Induced Gastrointestinal Injury : Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Frontiers in Pharmacology*, *12*, 730681. https://doi.org/10.3389/fphar.2021.730681

Zhou, Y., Hong, Y., & Huang, H. (2016). Triptolide Attenuates Inflammatory Response in Membranous Glomerulo-Nephritis Rat via Downregulation of NF-κB Signaling Pathway. *Kidney and Blood Pressure Research*, *41*(6), 901-910. https://doi.org/10.1159/000452591

Zhuang, X., & Lu, C. (2016). PBPK modeling and simulation in drug research and development. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, *6*(5), 430-440. https://doi.org/10.1016/j.apsb.2016.04.004

Zoete, V., Grosdidier, A., & Michielin, O. (2009). Docking, virtual high throughput screening and *in silico* fragment-based drug design. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, *13*(2), 238-248. https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2008.00665.x

Résumé :
Cette étude s'inscrit dans le cadre de la recherche de nouvelles alternatives thérapeutiques anti-inflammatoires par le biais d'un screening *in silico* de quelques analogues de l'apigénine ciblant la cyclooxygénase-2 (COX-2). L'inflammation, processus physiologique complexe impliquant la voie des cyclooxygénases, nécessite le développement d'inhibiteurs spécifiques pour limiter les effets secondaires des traitements conventionnels. En utilisant une méthodologie de docking moléculaire, nous avons évalué l'affinité de 20 analogues de l'apigénine vis-à-vis de la structure cristallographique de la COX-2 (PDB : 5F1A). La préparation du récepteur (chaîne B isolée) et des ligands a été effectuée via les logiciels UCSF Chimera et Avogadro, suivis de simulations de docking sous PyRx et d'une analyse des interactions par BIOVIA Discovery Studio. Les résultats révèlent que l'apigénine présente une forte affinité (ΔG = -9,2 kcal/mol) stabilisée par des liaisons hydrogènes avec Ser353 et His90, ainsi que des contacts hydrophobes avec Leu352 et Val523. S'appuyant sur ces données de référence, l'évaluation des dérivés a permis d'identifier trois analogues se distinguant par des énergies de liaison comprises entre -7,5 et -7,8 kcal/mol ; bien que ces scores soient légèrement inférieurs à celui de l'apigénine, ils demeurent nettement plus favorables que celui du ligand natif de référence (-5,9 kcal/mol). L'évaluation pharmacocinétique et toxicologique par SwissADME et ProTox-3 a montré que l'ensemble des composés respecte la règle de Lipinski. Contrairement à l'apigénine, les meilleurs analogues présentent une perméabilité à la barrière hémato-encéphalique et n'interfèrent pas avec les cytochromes CYP3A4. Sur le plan de la sécurité, le composé 7-hydroxy-2,2-dimethyl-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-4-one se dégage comme le candidat le plus prometteur, alliant une sécurité biologique optimale (Classe 5) à une affinité thermodynamique remarquable, suivi du dérivé 7-hydroxy-2,5-diméthylchromén-4-one qui se distingue par son interaction stratégique avec le résidu Ser530. Ces résultats ouvrent des perspectives prometteuses pour la conception de nouveaux agents anti-inflammatoires naturels plus efficaces et mieux tolérés.

Mots-clés : Inflammation, COX-2, Apigénine, Docking moléculaire, *In silico*, ADMET, Pharmacocinétique.

Abstract:

This study is part of the search for new anti-inflammatory therapeutic alternatives through the *in silico* screening of several apigenin analogues targeting cyclooxygenase-2 (COX-2). Inflammation, a complex physiological process involving the cyclooxygenase pathway, requires the development of specific inhibitors to limit the side effects of conventional treatments. Using a molecular docking methodology, we evaluated the affinity of 20 apigenin analogues against the crystallographic structure of COX-2 (PDB: 5F1A). Preparation of the receptor (isolated chain B) and ligands was performed using UCSF Chimera and Avogadro software, followed by docking simulations in PyRx and interaction analysis via BIOVIA Discovery Studio. The results reveal that apigenin exhibits a strong affinity (ΔG = -9.2 kcal/mol) stabilized by hydrogen bonds with Ser353 and His90, as well as hydrophobic contacts with Leu352 and Val523. Building on these reference data, the evaluation of the derivatives identified three analogues with binding energies ranging from -7.5 to -7.8 kcal/mol; although these scores are slightly lower than that of apigenin, they remain significantly more favorable than the native reference ligand (-5.9 kcal/mol). Pharmacokinetic and toxicological evaluation using SwissADME and ProTox-3 showed that all compounds comply with Lipinski's rule. Unlike apigenin, the top analogues exhibit blood-brain barrier permeability and do not interfere with CYP3A4 cytochromes. In terms of safety, the compound 7-hydroxy-2,2-dimethyl-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-4-one emerges as the most promising candidate, combining optimal biological safety (Class 5) with remarkable thermodynamic affinity, followed by the derivative 7-hydroxy-2,5-dimethylchromen-4-one, which stands out for its strategic interaction with the Ser530 residue. These results open promising perspectives for the design of new natural anti-inflammatory agents that are more effective and better tolerated.

Keywords: Inflammation, COX-2, Apigenin, Molecular docking, *In silico*, ADMET, Pharmacokinetics.

ملخص:
تُعدّ هذه الدراسة جزءًا من البحث عن بدائل علاجية جديدة مضادة للالتهاب، وذلك من خلال الفحص الحاسوبي لعدد من نظائر الأبيجينين التي تستهدف إنزيم سيكلوأكسيجيناز-2 (COX-2). يُعدّ الالتهاب عملية فسيولوجية معقدة تشمل مسار إنزيم سيكلوأكسيجيناز، مما يستلزم تطوير مثبطات نوعية للحدّ من الآثار الجانبية للعلاجات التقليدية. باستخدام منهجية الالتحام الجزيئي، قمنا بتقييم ألفة 20 نظيرًا من الأبيجينين للبنية البلورية لإنزيم COX-2 (PDB: 5F1A). تم تحضير المستقبل (السلسلة B المعزولة) والروابط باستخدام برنامجي UCSF Chimera وAvogadro، تلاهما محاكاة الالتحام في برنامج PyRx وتحليل التفاعل باستخدام برنامج BIOVIA Discovery Studio . تُظهر النتائج أن الأبيجينين يتمتع بألفة عالية (ΔG = -9.2 كيلو كالوري/مول) مُستقرة بروابط هيدروجينية مع سيرين 353 وهيستيدين 90، بالإضافة إلى تفاعلات كارهة للماء مع ليوسين 352 وفالين 523. استنادًا إلى هذه البيانات المرجعية، حدد تقييم المشتقات ثلاثة نظائر تتميز بطاقات ارتباط تتراوح بين -7.5 و-7.8 كيلو كالوري/مول؛ على الرغم من أن هذه القيم أقل قليلًا من قيمة الأبيجينين، إلا أنها تبقى أفضل بكثير من قيمة الرابط المرجعي الأصلي (-5.9 كيلو كالوري/مول). أظهر التقييم الدوائي الحركي والسمي باستخدام برنامجي SwissADME و ProTox-3أن جميع المركبات تتوافق مع قاعدة ليبينسكي. على عكس الأبيجينين، تُظهر أفضل النظائر نفاذية لحاجز الدم الدماغي ولا تتداخل مع إنزيمات السيتوكرومCYP3A4 . من حيث السلامة، يبرز مركب CID 600902 كأكثر المرشحين الواعدين، إذ يجمع بين السلامة الحيوية المثلى (الفئة 5) والتقارب الديناميكي الحراري الملحوظ، يليه مشتق CID 5316891، الذي يتميز بتفاعله الاستراتيجي مع بقايا سيرين 530. تفتح هذه النتائج آفاقًا واعدة لتصميم عوامل طبيعية جديدة مضادة للالتهابات، أكثر فعالية وأفضل تحملاً.

الكلمات المفتاحية: الالتهاب، COX-2، أبيجينين، الالتحام الجزيئي، المحاكاة الحاسوبية، ADMET، الحركية الدوائية.