



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



UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAID-TLEMCEN

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et des Sciences de la Terre et de
l'Univers

Département de Biologie

Laboratoire de Biologie Moléculaire Appliqué et de l'Immunologie W04144100

MEMOIRE

Présenté par

Yazid Sihem

Zerrouki Imene

En vue de l'option du

Diplôme de MASTER

En Immunologie

Thème :

Effet inhibiteur des métabolites de la vitamine D3 sur la protéine p38 au sein des
Macrophages sénescents : étude *in silico*

Soutenu le 24 Juin 2026, devant le jury composé de :

Présidente	Dr LAISSOUF Ahlem	MCA	Université de Tlemcen
Encadrante	Dr NOUARI Wafa	MCA	Université de Tlemcen
Examinatrice	Dr MILIANI Maroua	MCB	Université de Tlemcen

Année Universitaire 2025/2026

Abstract

Introduction: Cellular aging profoundly impairs immunity. Senescent macrophages, permanently arrested in their cell cycle, exhibit major dysfunctions: they fail to resolve inflammation, poorly activate adaptive immunity, and sustain a chronic inflammatory state (inflammaging). This hyper-inflammatory phenotype is largely orchestrated by the p38 signalling pathway (p38 MAPK), whose persistent activation in senescent cells drives the production of pro-inflammatory cytokines. In the face of this deregulation, vitamin D plays a key role: beyond its functions in calcium-phosphate metabolism, it exerts potent immunomodulatory effects.

Objective: To predict the interactions between the two forms of vitamin D3, 25-hydroxyvitamin D3 (25OHD3) and 1,25-dihydroxyvitamin D3 [1,25(OH)2D3], and the p38 protein in senescent macrophages using an *in silico* approach.

Materials and Methods: The three-dimensional structure of the target protein was prepared by removing water molecules and performing protonation using AutoDockTools. Molecular docking simulations were carried out using a flexible-ligand/rigid-receptor protocol in AutoDock Vina to predict ligand binding poses, binding affinities, and binding energies. The best docking poses were selected based on the lowest binding energy and interaction profiles. Finally, the results were analyzed using BIOVIA Discovery Studio Visualizer to identify key molecular interactions and assess binding stability.

Results: Molecular docking simulations performed on the target protein p38 revealed a range of binding affinities for both compounds, 25OHD3 and 1,25(OH)2D3, with the best binding poses exhibiting energies ranging from -7.5 to -8.5 kcal/mol. These findings reflect variable non-covalent interactions for each compound. The 1,25(OH)2D3 molecule formed two interactions with the same Tyr35 residue : a Pi-Alkyl bond (3.95 Å) and a Pi-Sigma bond (3.67 Å), as well as an Alkyl interaction (5.47 Å) with Lys53. Similarly, 25OHD3 exhibited two interactions with Tyr35: a Pi-Alkyl bond (4.03 Å) and a Pi-Sigma bond (3.52 Å).

Conclusion: In this study, we demonstrate that 25OHD3 and 1,25(OH)2D3 can interact with and moderately bind to the p38 MAPK protein in senescent macrophages. These findings highlight a potential molecular mechanism through which vitamin D3 may exert an inhibitory effect on this kinase, thereby opening new perspectives for modulating signaling pathways associated with macrophage senescence.

Keywords: 25OHD3; 1,25(OH)2D3; Senescent macrophages; Molecular docking; p38 MAPK.

Résumé

Introduction : Le vieillissement cellulaire altère profondément l'immunité. Les macrophages sénescents, bloqués durablement dans leur cycle cellulaire, présentent des dysfonctionnements majeurs : ils peinent à résoudre l'inflammation, activent mal l'immunité adaptative et entretiennent un état inflammatoire chronique (*inflammaging*). Ce phénotype hyper-inflammatoire est largement orchestré par la voie de signalisation de la protéine p38 (p38 MAPK), dont l'activation persistante dans les cellules sénescents stimule la production de cytokines pro-inflammatoires. Face à cette dérégulation, la vitamine D joue un rôle clé : au-delà de ses fonctions sur le métabolisme phosphocalcique, elle exerce de puissants effets immunomodulateurs.

Objectif : La prédiction des interactions entre les deux formes de vitamine D3, 25OHD3 et 1,25-(OH)₂D3, et la protéine p38 au sein du macrophage sénescents, en utilisant une approche *in silico*.

Matériel et méthodes : la structure tridimensionnelle de la protéine cible a été préparée en supprimant les molécules d'eau, et en réalisant la protonation à l'aide d'AutoDockTools. Les simulations de docking moléculaire ont été effectuées en utilisant des protocoles avec ligand flexible et récepteur rigide dans AutoDock Vina afin de prédire les poses de liaison, les affinités et les énergies de liaison des ligands. Les meilleures poses ont été sélectionnées en fonction de l'énergie de liaison minimale et des profils d'interaction. Enfin, les résultats ont été analysés pour identifier les interactions moléculaires clés et stabilité de la liaison à l'aide de BIOVIA Discovery Studio Visualizer.

Résultats : Lors de l'amarrage moléculaire sur la protéine cible, p38, la simulation des deux composés, le 25OHD3 et le 1 α ,25(OH)₂D3, a révélé une gamme d'affinités de liaison, avec des énergies variantes respectivement entre -7.5 et -8.5 kcal/mol pour les meilleures poses de liaison. Ceci reflète des interactions non covalentes variables pour chaque composé. Le 1 α ,25(OH)₂D3 a formé deux liaisons pi-alkyl (3.95 Å) et Pi-sigma (3.67 Å) avec le même résidu Tyr35, ainsi qu'une liaison Alkyl (5.47 Å) avec Lys53. Le 25OHD3 a présenté deux liaisons Pi-Alkyl (4.03 Å) et Pi-Sigma (3.52 Å) avec Tyr35.

Conclusions : Dans cette étude, nous démontrons que le 25OHD3 et le 1,25(OH)₂D3 peuvent interagir et se lier modérément avec la protéine p38 MAPK au sein des macrophages sénescents. Ces résultats mettent en évidence un mécanisme moléculaire par lequel la vitamine D3 pourrait exercer son action inhibitrice sur cette kinase, ouvrant ainsi de nouvelles perspectives pour moduler les voies de signalisation liées à la sénescence des macrophages.

Mots clés : 25OHD3, 1,25(OH)₂D3, Macrophages sénescents, Docking moléculaire, p38 MAPK

يُعدّ الشيخوخة الخلوية من الظواهر البيولوجية المعقدة التي تؤثر بشكل عميق على وظائف الجهاز المناعي. ومن بين الخلايا الأكثر تأثراً بهذه العملية نجد الخلايا البلعمية (Macrophages) ، التي تلعب دوراً أساسياً في الدفاع المناعي والمحافظة على التوازن الالتهابي داخل الجسم. فعند دخول هذه الخلايا في حالة الشيخوخة، تتعرض لاضطرابات وظيفية مهمة، حيث تفقد قدرتها على إنهاء الالتهاب بشكل فعال، كما تساهم في إحداث حالة من الالتهاب المزمن المرتبط بالتقدم في العمر والمعروف بـ "Inflammaging".

وترتبط هذه التغيرات بشكل كبير بالتنشيط المستمر لمسار الإشارة الخاص ببروتين p38 MAPK ، الذي يحفز إنتاج السيتوكينات الالتهابية ويعزز النمط الالتهابي للخلايا المتشيخخة. وفي هذا السياق، تبرز أهمية فيتامين D ليس فقط لدوره المعروف في تنظيم استقلاب الكالسيوم والفوسفور، بل أيضاً لخصائصه المناعية والتنظيمية القادرة على التأثير في العديد من المسارات الخلوية المرتبطة بالالتهاب والشيخوخة. ومن هنا تنبع أهمية دراسة دوره المحتمل في الحد من التأثيرات السلبية للشيخوخة الخلوية وتحسين الوظائف المناعية.

الهدف: تمت دراسة التنبؤ بالتفاعلات بين شكلين من فيتامين D3 ، وهما OHD3 25 و D31,25(OH)₂ ، وبين البروتين p38 داخل البلعميات (الماكروفاج) الهرمة، وذلك باستخدام نهج حسابي *in silico*.

النتائج: أثناء عملية الالتحام الجزيئي مع البروتين الهدف p38 ، أظهرت محاكاة المركبين OHD3 25 و D31,25(OH)₂ مدى من ألفة الارتباط، مع طاقات ارتباط تراوحت بين -7.5 و -8.5 كيلو كالوري/مول بالنسبة لأفضل وضعيات الارتباط. ويعكس ذلك اختلافاً في التفاعلات غير التساهمية لكل مركب.

شكل المركب 1 D31,25(OH)₂ رابطتين من نوع-π ألكيل (3.95 Å) و-π سيغما (3.67 Å) مع نفس الحمض الأميني Tyr35 ، بالإضافة إلى رابطة ألكيل (5.47 Å) مع Lys53.

أما المركب OHD3 25 فقد أظهر رابطتين من نوع-π ألكيل (4.03 Å) و-π سيغما (3.52 Å) مع الحمض الأميني Tyr35. **الاستنتاجات:** تُظهر في هذه الدراسة، ولأول مرة، أن OHD3 25 و D31,25(OH)₂ يمكنهما التفاعل والارتباط بشكل معتدل مع البروتين p38 داخل البلعميات (الماكروفاج) الهرمة. ويبرز ذلك التأثير المثبط لفيتامين D3 ، والذي يتمثل في تثبيط نشاط البروتين p38.

الكلمات المفتاحية: OHD3 25 و D31,25(OH)₂ ، البلعميات (الماكروفاج) الهرمة

Remerciements

Remerciements

Nous remercions avant tout **Dieu Tout-Puissant** de nous avoir donné la force, la patience et la persévérance nécessaires pour mener à bien ce travail. Grâce à Son aide et à Sa bénédiction, nous avons pu surmonter les difficultés rencontrées tout au long de notre parcours et réaliser ce mémoire de fin d'études. Louange à Dieu pour Son soutien et Sa guidance.

Par ce modeste témoignage, nous tenons à exprimer notre profonde gratitude à notre encadrante **Mme Nouari Wafa** pour sa bienveillance, sa gentillesse, sa patience et son accompagnement constant tout au long de ce travail. Elle a été pour nous un exemple d'enseignante remarquable, par ses qualités humaines et son professionnalisme, et restera toujours une personne que nous respectons et estimons profondément. Que Dieu la récompense abondamment.

Nous remercions **Mme Boudjefal Houda** pour son aide, son accompagnement et ses précieux conseils. Son soutien nous a permis de progresser et de mener à bien ce projet.

Nous adressons nos sincères remerciements à **Mme Miliani Maroua** qui nous a accompagnées durant trois années de formation. Nous la remercions pour son soutien, et ses précieux conseils. Nous tenons également à souligner sa justice, son sérieux et son sens de l'équité, qui ont marqué positivement notre parcours. Son accompagnement nous a permis d'évoluer et de progresser tout au long de nos études.

À **Mme Laissouf Ahlem**, qui nous a fait l'immense honneur d'accepter d'être présidente de jury.

Dédicace

“Le progrès de ce travail n’aurait pas été possible sans le soutien de ceux qui, avec patience et bienveillance, m’ont accompagné tout au long de ce parcours. À toutes ces personnes qui ont cru en moi, ce travail est dédié avec respect et gratitude.”

À mon cher père

À mon papa, qui m’a accompagné avec toute son attention et son soutien à chaque étape de ma vie, et à qui je ne pourrai jamais assez rendre tout ce qu’il m’a donné. Que Dieu me le garde, je dédie ce travail avec amour et gratitude.

À ma chère mère

À ma mère, qui m’a accompagnée tout au long de ma vie par son amour, ses prières sincères et son soutien constant, et à qui je dois tout ce que je suis. Que Dieu prolonge sa vie, je lui dédie ce travail avec toute ma gratitude et mon affection.

À mes frères et mes sœurs

Je dédie ce travail à ma chère sœur **Wafaa**, qui a été mon soutien et ma force malgré la distance. Tu es aussi mon modèle et mon exemple dans la vie. Je te remercie pour ton amour et tes encouragements constants, je t’en suis profondément reconnaissante.

Je dédie ce travail à ma chère sœur **Manel** et à son mari **Abderrahim**, vous êtes un exemple d’amour, de compréhension et de soutien.

Je dédie ce travail à mon cher frère **Alaa Edinne**, qui a toujours été et reste mon soutien et ma force dans cette vie.

Je dédie ce travail à la petite fille de ma sœur **Fidaa**, qui a apporté à ma vie de la joie, de l’innocence et une beauté indescriptible.

À mes amies

Je dédie ce travail à mes amies **Alaa, Besma, Hadjer, Douaa, Ikram**, qui ont toujours été un soutien pour moi dans mon parcours et ont partagé avec moi les moments de joie et de fatigue.

Je remercie mon binôme **Imene** pour son aide, son engagement et sa présence tout au long de ce travail, ainsi que pour l’esprit de coopération et de compréhension qui a marqué notre projet.

Yazid Sihem

Dédicace

Je remercie Dieu Tout-Puissant pour Ses bienfaits et Sa guidance. Je ne pourrai jamais exprimer assez mes sentiments envers ma famille et mes proches. Je prie Dieu de les protéger et de les garder à mes côtés.

À mon très cher père,

Je voudrais te remercier pour ton soutien, ta patience et ton amour ont été une source de motivation permanente tout au long de mon parcours.

À ma très chère mère,

Je te remercie pour ton amour inconditionnel, ta tendresse, tes prières, ton dévouement et tes encouragements constants.

À mon frère Ilyes,

Merci pour ton soutien, ta confiance, tes encouragements et tous les moments de partage qui m'ont aidé à avancer.

À ma sœur Nesrine,

Merci pour ta présence, ta gentillesse, ton affection et tes encouragements qui m'ont apporté force et réconfort.

À mes copines,

À ma cousine Hidayet, je te remercie pour ton affection, ta présence et les moments inoubliables que nous avons partagés. À ma copine Zineb, merci pour ton amitié sincère, ton écoute et tes encouragements. À mes amies Hadjer, Ikram et Douaa, merci pour votre soutien, et les précieux moments partagés durant nos années universitaires.

À mon binôme Sihem,

Merci pour ta collaboration, ton soutien et les efforts que nous avons partagés tout au long de ce travail.

Zerrouki Imene

Table des matières

Abstract.....	2
Résumé	3
الملخص	IV
Remerciements.....	V
Liste des figures.....	X
Liste des tableaux	XI
Liste des abréviations.....	XII
Introduction	1
Chapitre 1. Revue de la littérature.....	3
1.1 Macrophage sénescence	3
1.1.1. Définition	3
1.1.2. Origine	3
1.1.3. Morphologie.....	3
1.1.4. Caractéristiques.....	4
1.1.5. Marqueurs des macrophages sénescents.....	7
1.1.6. Caractéristiques fonctionnelles du macrophage sénescence.....	10
1.1.7. Signalisation	13
1.1.8. Protéines impliquées dans le phénotype des macrophages sénescents.	14
1.2. La protéine p38	15
1.2.1. Structure	15
1.2.2. Signalisation	16
1.2.3 Rôle de la protéine p38	17
1.3. Vitamine D	20
1.3.1. Définition	20
1.3.2. La source.....	21
1.3.3. Métabolisme	22
1.3.4. Mécanisme d'activation de la vitamine D.....	23
1.3.5. Effet de Vitamine D sur l'immunité.....	24
1.3.6. Vitamine D et vieillissement du système immunitaire	26
1.4. Docking moléculaire	26
1.4.1. Définition	26
1.4.2. L'importance du Docking moléculaire	27
1.4.3. Types	27

Table des matières

1.4.4. Outils	28
1.4.5. Les modèles de docking	29
1.4.6. Principe	30
1.4.7. Utilisation et défis	31
2. Matériel et Méthodes	32
2.1. Matériel	32
2.1.1. Microordinateur.....	32
2.1.2. Bases de données.....	32
2.1.3. Programmes	32
2.2. Méthodes	33
2.1.1 Préparation de la protéine	33
2.2.2 Préparation des ligands.....	34
2.2.3 Docking Moléculaire	34
2.2.4 Règle de 5 de Lipinski	35
3. Résultats	37
Chapitre 4. Discussion	40
Chapitre 5. Conclusion et perspectives.....	43
Chapitre 6. Références bibliographiques	44

Liste des figures

Figure 1.1. Caractéristiques du macrophage sénescents **Error! Bookmark not defined.**

Figure 1.2. Dysfonctionnement mitochondrial **Error! Bookmark not defined.**

Figure 1.3. Polarisation des macrophages sénescents **Error! Bookmark not defined.**

Figure 1.4. Rôle et dysfonctionnement des macrophages sénescents **Error! Bookmark not defined.**

Figure 1.5. Voie de signalisation des macrophages sénescents **Error! Bookmark not defined.**

Figure 1.6. Structure 3D de la p38 **Error! Bookmark not defined.**

Figure 1.7. Voie de signalisation MAPK p38 **Error! Bookmark not defined.**

Figure 1.8. Activation de la voie p38 MAPK et dysfonction des macrophages liés au vieillissement **Error! Bookmark not defined.**

Figure 1.9. Synthèse et production de la vitamine D **Error! Bookmark not defined.**

Figure 1.10. Structure chimique de la vitamine D **Error! Bookmark not defined.**

Figure 1.11. Les principales sources de la vitamine D. **Error! Bookmark not defined.**

Figure 1.12. Voie métabolique de la vitamine D **Error! Bookmark not defined.**

Figure 1.13. Effets de la vitamine D sur l'immunité. **Error! Bookmark not defined.**

Figure 1.14. Etapes principales du processus de docking moléculaire. **Error! Bookmark not defined.**

Figure 1.15 L'amarrage rigide et l'amarrage flexible des complexes ARN–protéine **Error! Bookmark not defined.**

Figure 1.16 Principaux modèles d'interaction protéine–ligand. **Error! Bookmark not defined.**

Figure 3.1 Structure en 2D des interactions de la 1 α ,25-dihydroxyvitamine D3 avec la protéine p38 **Error! Bookmark not defined.**

Figure 3.2 Structure en 2D des interactions de la 25-hydroxyvitamin D3 avec la protéine p38 **Error! Bookmark not defined.**

Figure 3.3. Les interactions de liaison de 1 α ,25-hydroxyvitamine D3 avec P38 MAPK en 3D : **Error! Bookmark not defined.**

Figure 3.4. Interactions de liaison de 25-hydroxyvitamine D3 avec p38 MAPK en 3D... **Error! Bookmark not defined.**

Liste des tableaux

Tableau 1.1. Les éléments majeurs impliqués dans le vieillissement de macrophage...**Error! Bookmark not defined.**

Tableau 2.1 paramètre de la protéine cible MAPK p38 **Error! Bookmark not defined.**

Tableau 2.2 paramètre de Grid Box utilisées pour l'étude des interactions ligand-MAPK P38 **Error! Bookmark not defined.**

Tableau 2. 3 notations SMILES pour le calcidiol et le calcitriol.**Error! Bookmark not defined.**

Tableau 3.1 Propriétés physico-chimiques des différents métabolites de la vitamine D3 **Error! Bookmark not defined.**

Tableau 3.2 Valeurs d'énergie de liaison et résidus d'acides aminés des métabolites de la vitamine D3 t de la protéine cible p38 MAPK..... **Error! Bookmark not defined.**

Liste des abréviations

Liste des abréviations

1,25(OH)₂D : 1,25-dihydroxyvitamine D

1,25D3 : 1,25-dihydroxyvitamine D3 (calcitriol)

25(OH)D : 25-hydroxyvitamine D (calcidiol)

2D : Deux dimensions

3D : Trois dimensions

7-DHC : 7-déhydrocholestérol

A

A20 : Protéine A20 (TNFAIP3)

ADCC : Cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps

ADNmt : ADN mitochondrial

ALP : Phosphatase alcaline

AMPK : Protéine kinase activée par l'AMP

Arg1 : Arginase 1

ASK1 : Kinase 1 régulatrice des signaux apoptotiques

ATG6 : Gène lié à l'autophagie 6 (Bécline-1)

ATG7 : Gène lié à l'autophagie 7

ATP : Adénosine triphosphate

B

BGLAP : Ostéocalcine (protéine gamma-carboxyglutamate osseuse)

BMDM : Macrophages dérivés de la moelle osseuse

BRD4 : Protéine 4 contenant un bromodomaine

C

Ca²⁺ : Ion calcium

CCL : Ligand de chimiokine CC

CD : Groupe de différenciation

CDK : Kinase dépendante des cyclines

Liste des abréviations

cGAS : Synthase cyclique GMP-AMP

CID : Identifiant de composé (*Compound Identifier*, utilisé notamment dans la base de données PubChem)

CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité

COL1A1 : Chaîne alpha 1 du collagène de type I

COX-2 : Cyclooxygénase 2

CPA : Cellule présentatrice d'antigène

CRlg : Récepteur du complément de la superfamille des immunoglobulines

CX3CR1 : Récepteur 1 de la chimiokine CX3C

CXCL : Ligand de chimiokine CXC

CYP : Cytochrome P450

D

DAMP : Motif moléculaire associé aux dommages

DBD : Domaine de liaison à l'ADN

DDR : Réponse aux dommages de l'ADN

Drp1 : Protéine 1 apparentée à la dynamine

E

EP2 : Récepteur 2 de la prostaglandine E2

F

FIS1 : Protéine de fission mitochondriale 1

G

Gly : Glycine

GM-CSF : Facteur stimulant les colonies de granulocytes et macrophages

GSH : Glutathion réduit

I

IA : Intelligence artificielle

IL : Interleukine

Liste des abréviations

iNOS : Synthase inductible de l'oxyde nitrique

J

JNK : Kinase N-terminale de c-Jun

L

LaminB1 : Lamine B1

LBD : Domaine de liaison au ligand

LC3 : Chaîne légère 3 associée aux microtubules

LC3B : Chaîne légère 3 bêta associée aux microtubules

Leu-171 : Leucine 171

LPS : Lipopolysaccharide

M

M1 : Macrophage de type M1 (pro-inflammatoire)

M2 : Macrophage de type M2 (anti-inflammatoire)

MAPK : Protéine kinase activée par les mitogènes

MEKK : Kinase kinase kinase activée par les mitogènes

Mff : Facteur de fission mitochondriale

Mfn1 : Mitofusine 1

Mfn2 : Mitofusine 2

MiDAS : Sénescence associée au dysfonctionnement mitochondrial

Mkp1 : Protéine phosphatase 1 des MAP kinases (*Mitogen-Activated Protein Kinase Phosphatase 1*)

MMP-9 : Métalloprotéinase matricielle 9

mTOR : Cible mécanistique de la rapamycine

MYC : oncogène MYC

N

Na⁺ : Ion sodium

NAD⁺ : Nicotinamide adénine dinucléotide (forme oxydée)

Liste des abréviations

NADH : Nicotinamide adénine dinucléotide (forme réduite)

NFAT : Facteur nucléaire des lymphocytes T activés

NF- κ B : Facteur nucléaire kappa B

NK : Cellule tueuse naturelle

NLRP3 : Récepteur NLR à domaine pyrine 3

NOX4 : NADPH oxydase 4

O

OPA1 : Protéine d'atrophie optique 1

P

p16Ink4a : Inhibiteur des kinases dépendantes des cyclines 2A

P21 : Inhibiteur des kinases dépendantes des cyclines 1A

p38 : Protéine kinase p38

P450 : Cytochrome P450

P53 : Protéine suppresseur de tumeur p53

PAMP : Motif moléculaire associé aux agents pathogènes

PDB : Banque de données des protéines (*Protein Data Bank*)

PGE2 : Prostaglandine E2

PI3K : Phosphoinositide 3-kinase

PIKK : Kinase apparentée à la phosphoinositide 3-kinase

PN : Polynucléaires neutrophiles

PRR : Récepteur de reconnaissance de motifs

PTH : Hormone parathyroïdienne

R

RANKL : Ligand du récepteur activateur du facteur nucléaire κ B

RB : Protéine du rétinoblastome

RE : Réticulum endoplasmique

ROS : Espèces réactives de l'oxygène

Liste des abréviations

RXR : Récepteur X des rétinoïdes

S

SASP : Phénotype sécrétoire associé à la sénescence

SA- β -Gal : β -galactosidase associée à la sénescence

SIRT3 : Sirtuine 3

SNC : Système nerveux central

STAT : Transducteur de signal et activateur de transcription

STING : Stimulateur des gènes de l'interféron

T

TAB1 : Protéine 1 de liaison à TAK1

TAK1 : Kinase 1 activée par le TGF- β

TGF- β : Facteur de croissance transformant bêta

Th : Lymphocyte T auxiliaire (T helper)

Thr-180 : Thréonine 180

TLR : Récepteur de type Toll

TNF- α : Facteur de nécrose tumorale alpha

TRAF6 : Facteur 6 associé au récepteur du TNF

TRX : Thioredoxine

Tyr : Tyrosine (acide aminé)

Tyr-182 : Tyrosine 182

U

UPS : Système ubiquitine-protéasome

USF1 : Facteur de stimulation en amont 1

UVB : Ultraviolets B

V

Val-183 : Valine 183

Liste des abréviations

VDR : Récepteur de la vitamine D

Γ-H2A.X : Histone H2A.X phosphorylée

Introduction

Les macrophages sénescents se caractérisent par une entrée prolongée en arrêt du cycle cellulaire, associée à de profondes altérations de leurs fonctions biologiques. Ils présentent notamment une hypersensibilité aux stimuli pro-inflammatoires, ce qui entraîne une réduction de leur capacité à résoudre l'inflammation et favorise l'apparition de lésions tissulaires locales. Ce phénomène délétère participe activement au développement de l'inflammation chronique liée à l'âge (Minhas et al., 2019 ; Wang et al., 2024). Au cours du vieillissement, ces cellules subissent des changements morphologiques notables, accompagnés d'altérations au niveau du noyau (Kumar et al. 2020; Sheng et al. 2023). Lors de la stimulation de la polarisation, les macrophages sénescents se comportent différemment des cellules jeunes : elles présentent une augmentation du profil M1 et une diminution du profil M2 (Gibon et al. 2016). Ces cellules se distinguent par des caractéristiques spécifiques et expriment des marqueurs moléculaires spécifiques. L'ensemble de ces altérations conduit le macrophage sénescents à développer des dysfonctions majeures, dont l'origine repose principalement sur un dysfonctionnement mitochondrial (Dalle Pezze et al., 2014). Cette cascade moléculaire s'enclenche par l'activation de voies de signalisation initiées par les récepteurs TLR2 et TLR4 (Albright et al. 2016).

Les kinases p38 MAPK sont des protéines kinases activées par des agents mitogènes ou des stimuli de stress, qui participent à la production de médiateurs pro-inflammatoires, notamment le facteur de nécrose tumorale- α (TNF- α) et la cyclooxygénase-2 (COX-2). Fondamentale dans la régulation de la réponse inflammatoire, cette voie de signalisation joue également un rôle crucial dans le contrôle de processus cellulaires majeurs (Fedor et al., 2025), tels que la régulation du cycle cellulaire, l'apoptose, l'expression génique et l'adaptation cellulaire au stress (Ganguly et al. 2023).

La vitamine D est une hormone synthétisée par la peau lors d'une exposition adéquate au soleil, les rayons UVB y convertissent le 7-déshydrocholestérol en cholécalciférol. En l'absence de rayonnement solaire suffisant, un apport exogène devient nécessaire (Whiting and Calvo, 2021). Son métabolisme repose sur un cheminement biologique précis. Une fois synthétisée ou ingérée, elle se lie à sa protéine de transport spécifique DBP pour être acheminée vers le foie (Ramasamy, 2020). Après une première hydroxylation hépatique, le 25(OH)D peut suivre trois destins principaux : être activé dans le rein (Bikle, 2014) ; être capté par les tissus périphériques via l'enzyme 1-hydroxylase ; être inactivé et converti en 24,25-dihydroxyvitamine D par la 24-hydroxylase (CYP24A1) (Whiting and Calvo, 2021).

Une fois sous sa forme active, le calcitriol 1 α ,25 (OH) 2D3 exerce ses effets biologiques via deux mécanismes d'action distincts. D'une part, la réponse génomique s'effectue par l'interaction directe du ligand avec le récepteur intracellulaire de la vitamine D (VDR), agissant

Introduction

ainsi à la manière d'une hormone stéroïdienne pour réguler l'expression génique (Di Rosa et *al.*, 2011). D'autre part, le mécanisme non génomique induit des réponses cellulaires rapides, observables seulement quelques secondes ou minutes après la stimulation, sans nécessiter l'activation de l'expression génique (DeLuca, 2008b).

Par conséquent, cette étude vise à prédire les interactions entre les métabolites de la vitamine D3, 25OHD3 et 1,25(OH)₂D3, et la protéine p38 MAPK au sein des macrophages sénescents, en utilisant une approche *in silico*.

Chapitre 1. Revue de la littérature

1.1 Macrophage sénescence

Les macrophages sont des cellules tissulaires essentielles du système immunitaire inné présentes chez tous les vertébrés. Ils dérivent des cellules souches hématopoïétiques pluripotentes localisées dans la moelle osseuse, via les monocytes circulants (Guan et al. 2025; Lendeckel, Venz, et Wolke 2022). Ces cellules jouent des rôles très importants dans la première ligne de défense contre les agents pathogènes et les cellules tumorales, ainsi que dans le maintien de l'homéostasie (Lendeckel et al., 2022), avec des fonctions biologiques telles que : la présentation d'antigène, l'apoptose, la régulation de l'inflammation et la production de cytokines.

1.1.1. Définition

Les macrophages sénescents, se distinguent par un arrêt du cycle cellulaire durable. Ils se définissent par une grande sensibilité aux signaux inflammatoires et par la présence d'un potentiel de résolution limité qui favorise l'exacerbation de l'inflammation et des lésions locales, ce qui a longtemps été considéré comme nocif (Minhas et al. 2019 ; Wang et al. 2024). De plus, il se caractérisent par une diminution de certaines fonctions comme la phagocytose, la présentation antigénique et le burst oxydatif (Maurmann et al., 2023).

1.1.2. Origine

Les macrophages sénescents proviennent de deux origines indépendantes. Ils peuvent être des macrophages résidents tissulaires d'origine embryonnaire ayant vieilli dans leur tissu (foie, poumon, cerveau, etc.) (Lazarov et al., 2023), ou des macrophages issus de monocytes médullaires, différenciés puis vieillis au sein du tissu (Sureshchandra and Messaoudi, 2022). Bien que le vieillissement soit un processus naturel, la présence des macrophages sénescents ne concerne pas uniquement les personnes âgées ; ils peuvent également apparaître chez les jeunes adultes (Ma et al., 2024).

1.1.3. Morphologie

Les macrophages sénescents ou en cours du vieillissement présentent des changements morphologiques. Ils acquièrent une morphologie irrégulière et deviennent plus grands et allongés. Ils présentent également des altérations nucléaires (forme irrégulière du noyau) et organellaires (Kumar et al. 2020; Sheng et al. 2023), avec des dommages à l'ADN causés par la surexpression des protéines telles que : p53, p21 et γ -H2A.X (H. Wang et al. 2020a). De plus, ces macrophages devenus hypertrophiés et granuleux présentent un volume cytoplasmique très important, ainsi que des prolongements moins nombreux et moins sinueux et se projetant vers les macrophages adjacents (Frye et al. 2017; Moss et al. 2023b; Noble et al. 2019).

Au cours du vieillissement, les macrophages subissent également des altérations dynamiques de leurs lipides et de leurs protéines (Hou et *al.* 2024).

1.1.4. Caractéristiques

Les macrophages sénescents sont sujets à des principales modifications et altérations, ce qui les distingue par des caractéristiques spécifiques communes au cours de la sénescence, qui implique l'inflammation et la dysfonction tissulaire (Figure 1.1) (Advancements in Targeting Macrophage Senescence for Age-Associated Conditions 2024a; Guimarães et *al.* 2021).

1.1.4.1. Instabilité génomique

Le processus de vieillissement se caractérise par un marqueur majeur : l'instabilité génomique (De Silva et *al.* 2023). La sénescence cellulaire entraîne des dommages à l'ADN. De telles altérations génétiques peuvent perturber les gènes indispensables et les voies transcriptionnelles, conduisant à un dysfonctionnement cellulaire (Guimarães et *al.* 2021; J. Xiao et *al.* 2024a).

1.1.4.2. Raccourcissement des télomères

L'intégrité et la fonctionnalité du génome sont préservées grâce à la protection offerte par les télomères situés aux extrémités des chromosomes (J. Liu et *al.* 2019). Le dysfonctionnement des télomères, déclenche une réponse durable aux dommages à l'ADN et contribue ainsi aux caractéristiques de la sénescence cellulaire (Bellon et Nicot 2017; Jurk et *al.* 2014).

1.1.4.3. Altération épigénétique

L'épigénétique, qui définit l'identité propre de chaque cellule, régule l'expression de l'information codée par l'ADN. Elle repose sur des changements des histones et de la chromatine via des mécanismes tels que : la méthylation et l'acétylation, permettant ainsi de moduler l'expression génique qui induit la différenciation et maintient le phénotype des macrophages (Siyuan Chen et *al.* 2020; Ivashkiv 2013; Zhang et Jagannath 2025)

Ces altérations épigénétiques, également connues sous le nom de variations épigénétiques, contribuent de façon significative à la modification de la transcription chez les personnes âgées (Jasiulionis 2018).

1.1.4.4. Perte de la protéostase

La protéostase repose sur un réseau complexe appelé réseau de protéostase. Ce dernier est composé de mécanismes permettant le maintien de l'homéostasie des protéines. Il comprend des protéines spécialisées, notamment les chaperons et co-chaperons, des systèmes de traduction, le système ubiquitine-protéasome (UPS) ainsi que des processus d'autophagie. Il régule également la synthèse, la maturation, la sécrétion et la dégradation des protéines (Otoupalova et *al.*, 2020).

Avec le vieillissement, les macrophages sénescents se distinguent par une altération de la protéostase, une faible capacité de réponse au stress cellulaire et pour d'autophagie, et une tendance accrue à adopter un phénotype pro-inflammatoire (Song et *al.*, 2013).

1.1.4.5. Épuisement des cellules souches

L'épuisement des cellules souches est un mécanisme crucial du vieillissement qui se caractérise par une réduction progressive de leurs capacités d'auto-renouvellement et de différenciation. Cette altération constitue un obstacle majeur à la régénération tissulaire et provoque une perte de l'homéostasie (Cao Dinh et *al.*, 2019).

Les macrophages sénescents deviennent moins mobiles et plus pro-inflammatoires et présentent une capacité réduite de réparation tissulaire, ce qui conduit à un dysfonctionnement de la régénération cellulaire. Ils se caractérisent également par une capacité limitée de migration vers les sites de blessure, ce qui favorise leur accumulation dans le derme et une libération accrue de espèces réactives de l'oxygène (ROS) et de cytokines pro-inflammatoires (Zhuang and Lyga, 2014).

1.1.4.6. Niveau élevé de la métalloprotéinase matricielle 9

La métalloprotéinase matricielle 9 (MMP-9) est une enzyme dépendante du zinc impliquée dans la dégradation de la matrice extracellulaire. Chez les macrophages sénescents, l'augmentation de la MMP-9 contribue à un état inflammatoire chronique et à la sénescence cellulaire (Ma et *al.*, 2015).

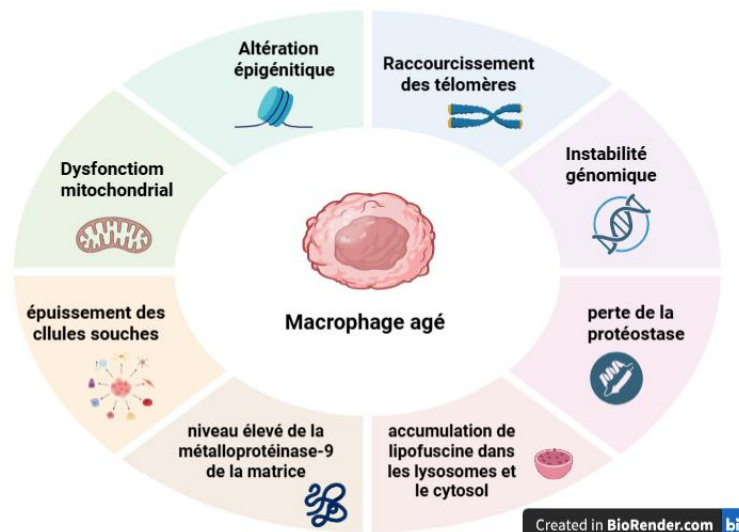


Figure 1.1. Caractéristiques du macrophage sénescents. Cette figure illustre les principales altérations observées dans le macrophage sénescents. Le vieillissement cellulaire se caractérise par des dommages à l'ADN, un raccourcissement des télomères et des altérations épigénétiques. On observe également une dysfonction mitochondriale, une perte de protéostase, une accumulation de lipofuscine dans les lysosomes et le cytosol, et l'augmentation du niveau de MMP-9 ainsi que diminution de l'épuisement des cellules souches contribuent à la sénescence et au dysfonctionnement immunitaire.

1.1.4.7. Accumulation de lipofuscine dans les lysosomes et le cytosol

La lipofuscine est un pigment qui s'accumule avec l'âge dans les cellules, notamment les neurones, la peau et les muscles (Otopalova et *al.*, 2020). Chez les macrophages sénescents, cette accumulation est associée à des fonctions altérées, caractérisées par une augmentation des composés oxydants et une diminution des systèmes antioxydants, tels que l'activité de la catalase et les niveaux de glutathion réduit (GSH) (Vida et *al.*, 2017).

1.1.4.8. Dysfonctionnement mitochondrial

L'homéostasie mitochondriale est assurée par la biogenèse mitochondriale, de la mitophagie et de la dynamique mitochondriale. Dans les cellules sénescents, Les mitochondries présentent une augmentation de leur taille et de leur volume. Ces altérations morphologiques sont associées à une faible fission mitochondriale (Dalle Pezze et *al.*, 2014).

La mitophagie élimine les mitochondries endommagées. La perturbation de ce processus est liée à une diminution de la S-nitrosoglutathion réductase, entraînant un excès de S-nitrosylation de la parkine, ce qui conduit à une fission réduite et à une mitophagie altérée (Rizza et *al.*, 2018).

L'échange de matériel entre les mitochondries intactes et celles dont l'ADN mitochondrial (ADNmt) est endommagé est rendu possible par la fusion, qui dépend des protéines OPA1 et Mfn1/2. En revanche, la division mitochondriale (fission) implique les adaptateurs FIS1 et Mff, qui facilitent l'ancrage de la protéine Drp1 à la membrane mitochondriale externe. Une perturbation de l'interaction Mff-Drp1 entraîne un dysfonctionnement mitochondrial majeur ("Advancements in Targeting Macrophage Senescence for Age-Associated Conditions," 2024). Par ailleurs, le vieillissement est accompagné par une diminution du nombre de copies d'ADNmt dans différents tissus d'organismes âgés (Guo et *al.*, 2022)

Le métabolisme mitochondrial est étroitement régulé par le rapport NAD⁺/NADH. Avec l'âge, le taux de NAD⁺ diminue, alors que le maintien de son pool est essentiel à de nombreuses fonctions vitales. En effet, le NAD⁺ joue un rôle clé dans la production d'ATP et dans le maintien de l'homéostasie protéique (ou du potentiel membranaire) de la matrice mitochondriale (Miwa et *al.*, 2022).

La synthèse et la dégradation du NAD⁺ et du NADH modulent leur équilibre respectif. Chez les macrophages péritonéaux de souris âgées, la synthèse de novo du NAD⁺ est diminuée (Figure 1.2), tout comme l'activité de la sirtuine mitochondriale SIRT3 (Minhas et *al.*, 2019). SIRT3 agit comme une désacétylase mitochondriale majeure ; sa perte de fonction induit une sénescence associée à un dysfonctionnement mitochondrial (MiDAS) ainsi qu'un phénotype sécrétoire pro-inflammatoire (SASP) (Wiley et *al.*, 2016).

La mitochondrie régule également l'homéostasie du calcium cellulaire Ca²⁺. Sa dysrégulation est impliquée dans la sénescence cellulaire ainsi que dans les affections associées à l'âge (Bravo-Sagua et *al.*, 2017). Chez les souris âgées, les macrophages présentent une faible

capacité d'absorption du Ca^{2+} mitochondrial, ce qui entraîne une phagocytose défectueuse. Il a été démontré que cette diminution de la capture mitochondriale du calcium augmente les oscillations calciques cytosoliques et potentialise l'activation de NFAT et de NF- κ B. Cela conduit à un état d'hyper-réactivité aux stimuli inflammatoires, notamment aux signaux purinergiques (Seegren et al., 2023). Ce dysfonctionnement mitochondrial accroît la vulnérabilité aux fuites excessives d'ADNmt et stimule la production des ROS (Song et al. 2025).

Enfin, Les macrophages de type 1 associés au vieillissement se caractérisent par une forte expression de CD38, ce qui induit une augmentation de la consommation de NAD^+ (Suda et al. 2023).

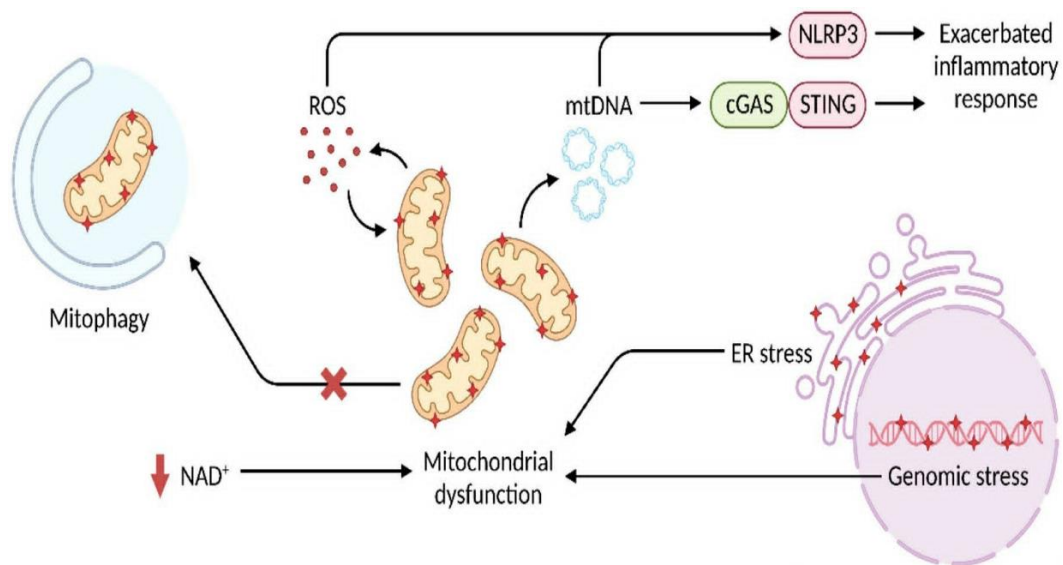


Figure 1.2. Dysfonctionnement mitochondrial (Maurmann et al. 2023) . Chez les macrophages sénescents, le dysfonctionnement mitochondrial est associé à divers stress intracellulaires et à une exacerbation de l'inflammation. L'accumulation de stress génomique et du réticulum endoplasmique (RE), conjuguée à un métabolisme défectueux du NAD et à une altération de l'autophagie, favorise la rupture de l'homéostasie mitochondriale. Cela entraîne l'accumulation des mitochondries endommagées, hautement sujettes aux fuites d'ADNmt et de mROS dans le cytosol. L'élévation de ces signaux mitochondriaux active de manière excessive les voies inflammatoires, en particulier l'inflammasome NLRP3 et la voie cGAS-STING, ce qui conduit à une amplification de la réponse inflammatoire.

1.1.5. Marqueurs du macrophage sénescents

1.1.5.1 Cytokines

Les macrophages sénescents produisent des cytokines pro-inflammatoires, telles que le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α) et l'interleukine 6 (IL-6), à des taux très élevés. Cette élévation contribue à un état inflammatoire chronique associé au vieillissement, appelé inflammaging (Locati et al., 2020).

Parallèlement, une augmentation des taux de cytokines anti-inflammatoires (telles que l'IL-10 et le TGF- β) est constatée chez les macrophages sénescents. Ce phénomène pourrait traduire

la mise en place d'un mécanisme de compensation destiné à réguler l'inflammation systémique (Wynn and Vannella, 2016).

1.1.5.2. Marqueurs de surface

Avec l'âge, on observe une augmentation de l'expression du marqueurs CD14 à la surface des monocytes. Ces cellules deviennent plus réactives aux signaux inflammatoires et produisent davantage de médiateurs pro-inflammatoire, ce qui participe directement au maintien de l'inflammation systémique liée au vieillissement (Al-Attar et *al.*, 2016).

1.1.5.3. Altération des voies de signalisation

On observe au sein des macrophages sénescents un remodelage des cascades de signalisation, impliquant particulièrement les voies Signal Transducer and Activator of Transcription 1 (STAT1) et Mitogen-Activated Protein Kinases (MAPK) (p38, c-Jun N-terminal Kinase -JNK-). Ces altérations influencent directement la production de cytokines, ainsi que la réponse aux stimuli (Duong et *al.*, 2021).

1.1.5.4. Marqueurs liés à la réponse aux stimuli

Les macrophages sénescents présentent une réponse émoussée ou inadaptée aux stimuli tels que les lipopolysaccharides (LPS). Cette altération peut se traduire par une production, selon le contexte, excessive ou au contraire réduite de médiateurs inflammatoires (Netea et *al.*, 2016).

1.1.5.5. CD22

Avec l'âge, l'expression de la protéine CD22 augmente significativement dans les cellules microgliales et les macrophages, entraînant une perte d'efficacité fonctionnelle de ces cellules. Cela se traduit par une diminution de leur capacité de phagocytose et par une accumulation de déchets cellulaires. En raison de ce taux élevé de CD22, les macrophages sénescents ne parviennent plus à éliminer correctement les protéines toxiques, telles que l' α -synucléine, favorisant ainsi le maintien d'une inflammation chronique (Wang et *al.*, 2024a).

1.1.5.6. Biomarqueurs des macrophages sénescents

Les macrophages sénescents présentent une augmentation de l'activité de la SA- β -Gal et l'expression de p16Ink4a, une protéine inhibitrice du cycle cellulaire qui bloque leur prolifération. Parallèlement, ils se caractérisent par la sécrétion du SASP, un ensemble de molécules pro-inflammatoires qui influencent leur environnement (Wang et *al.*, 2024b).

1.1.5.6.1. SA β -gal

Les résidus terminaux de β -D galactose sont clivés par la SA- β -gal, qui est une hydrolase lysosomale (Valieva et *al.* 2022), largement reconnu comme un biomarqueur des cellules sénescents (Hall et al. 2017). L'augmentation du taux de SA-beta-gal qui est induite par la modification commune dans les macrophages sénescents (L. Wang et al. 2024a), et l'augmentation de l'activité de SA-beta-gal en raison du raccourcissement des télomères au fil

du temps (Advancements in Targeting Macrophage Senescence for Age-Associated Conditions 2024b).

1.1.5.6.2. p16 INK4a

Son expression est considérée comme un biomarqueur majeur dans les cellules sénescents chez les êtres vivants (L. Tang et al. 2024). La prolifération cellulaire est freinée par l'inhibiteur spécifique p16^INK4a, qui inhibe l'activité des kinases dépendantes des cyclines CDK4 et CDK6. Cette inhibition empêche la phosphorylation de la protéine RB, la maintenant sous une forme hypophosphorylée active, ce qui bloque la transition du cycle cellulaire de la phase G1 vers la phase S. (Safwan-Zaiter, Wagner, et Wagner 2022). Les cellules sénescents sont caractérisées par l'expression de p16 INK4a, ce qui permet de limiter la prolifération des macrophages (J.-Y. Liu et al. 2019; J. Xiao et al. 2024b).

1.1.5.6.3. Phénotype Sécrétoire Associé à la Sénescence

Les macrophages libèrent de nombreux facteurs associés au phénotype sécrétoire lié à la sénescence, ces derniers produisant un sécrétome bioactif appelé Phénotype Sécrétoire Associé à la Sénescence (SASP) (Moss et al. 2023b; L. Wang et al. 2024). Il est composé de nombreux constituants, mais les plus cruciaux sont : IL-6, IL-8 et -1β, TNF-α et métalloprotéinases matricielles (MMP) (Smith et al. 2024).

La formation du SASP s'effectue par la fixation de protéine 4 contenant des bromodomaines (BRD4) sur les gènes du SASP, qui est un lecteur épigénétique ayant une fonction dans la sénescence des macrophages (Ibrahim et al. 2023; Sun et al. 2023; H. Wang et al. 2020).

Tableau 1.1. Les éléments majeurs impliqués dans le vieillissement de macrophage

Éléments	Catégorie	Fonctions	Références
P16	Cycle cellulaire	Arrêt du cycle cellulaire par l'inhibition de CDK4 et CDK6	Gorgoulis et al. 2019; Safwan-Zaiter, Wagner, et Wagner 2022
P21	Cycle cellulaire	Inhibition de la prolifération par l'inhibition de l'activité du complexe cycline E-CDK2.	(Song et al. 2025)
P53	Cycle cellulaire	Activation de l'arrêt du cycle cellulaire.	(Shen et al. 2025b)
SAβ-gal	Indicateur lysosomal	Ce sont des biomarqueurs, utilisés pour la détection des cellules sénescents.	(Hall et al. 2017)

	(Marqueur enzymatique)		
SAPS	L'inflammation	Induction de la production de facteurs pro-inflammatoires tels que le TNF- α , l'IFN- γ et les ROS.	(J. Xiao et <i>al.</i> 2024b)
CD38	Métabolisme	Réduction du NAD ⁺ et un dysfonctionnement mitochondrial.	(Camacho-Pereira et <i>al.</i> 2016)
BRD4	Épigénétique	Implication à la sénescence des macrophages, menant à la formation du SASP.	(H. Wang et <i>al.</i> 2020b)
cGAS	Dommages d'ADN	Essentielle au phénotype de sénescence, l'expression des gènes inflammatoires.	(H. Yang et <i>al.</i> 2017)
H2AX phosphorylé (γ-H2AX)		Un marqueur indiquant des dommages à l'ADN.	(Ruiz et <i>al.</i> 2025)
ROS	Stress oxydatif	Contribution à la sénescence par la dysfonction mitochondriale.	(Grootaert 2024)
CD22	L'immunité	Inhibition de la phagocytose	(L. Wang et <i>al.</i> 2024b)
PGE2-EP2	SAPS	Réduction énergétique et de l'inflammation.	(Minhas et <i>al.</i> 2021)
NOX4	Mitochondrie	Une forte production des ROS.	(Piera-Velazquez et Jimenez 2015)
CX3CR1	Immunité	Sa diminution induit le vieillissement et la réduction de la capacité métabolique.	(Song et <i>al.</i> 2025)
LaminB1	Structure nucléaire	Sa perte entraîne une altération nucléaire.	(Tran et <i>al.</i> 2016)

1.1.6. Caractéristiques fonctionnelles du macrophage sénescence

1.1.6.1. Présentation d'antigènes

Les macrophages sont des cellules présentatrices d'antigènes (CPA), qui préservent l'antigène peptidique après l'avoir capturé et dégradé, pour le présenter et stimuler les lymphocytes T CD4⁺ par les molécules du CMH de classe II ou par les molécules du CMH de classe I aux lymphocytes T CD8⁺ (Brancewicz et *al.* 2025; Mantegazza et *al.* 2013; ROCHE et CRESSWELL 2016).

Il a été montré que le macrophage sénescence se caractérise par une réduction de l'expression des molécules du CMH II et des co-récepteurs CD80 et CD86, ainsi que par une diminution de l'expression des TLR4 (Linehan et Fitzgerald 2015; L. Wang et *al.* 2024; J. Xiao et *al.* 2024b).

1.1.6.2. Autophagie

L'autophagie est un processus cellulaire qui contribue au maintien à l'homéostasie cellulaire et assure la prévention des stress métaboliques, nutritionnels et infectieux par la dégradation des organites et des protéines, ainsi que par le recyclage des substrats énergétiques. Elle constitue une voie ubiquitaire, induite en réponse à diverses conditions telles que le retrait des facteurs de croissance, la privation de nutriments, le stress oxydatif et le stress énergétique (Khandia et *al.* 2019; Rodriguez-Rocha et *al.* 2011; Xinyan et *al.* 2025).

L'inhibition de l'autophagie est induite par la perte d'ATG7 et la faible expression des promoteurs méthylés d'ATG5 et de Microtubule-associated protein 1 light chain 3 beta (LC3B) dans les macrophages chez les souris âgées (Figure 1.2), ce qui entraîne une formation réduite d'autophagosomes liés à LC3 (Khalil et *al.* 2016; Stranks et *al.* 2015)

ATG5 et ATG7 contribuent à la formation des autophagosomes/autolysosomes et assurent la dégradation des protéines par autophagie, tandis que Microtubule-associated protein 1 light chain 3 beta (LC3B) est une protéine structurelle des membranes qui joue un rôle dans l'autophagie (ARAKAWA et *al.* 2017; Koukourakis et *al.* 2015).

1.1.6.3. Polarisation

La polarisation des macrophages sénescents diffère de celle des cellules jeunes lors de la stimulation (Gibon et *al.* 2016). Le vieillissement entraîne une altération de la polarisation des macrophages, avec un changement du phénotype anti-inflammatoire M2 vers un phénotype pro-inflammatoire M1 (Figure 1.3) (Becker et *al.* 2018). Les macrophages sénescents présentent une diminution du taux d'expression de Arg1 et de CD206, ainsi qu'une augmentation du taux d'iNOS (Y. Wang et *al.* 2025). Par ailleurs, l'augmentation de la production de cytokines pro-inflammatoires (IL-6, IL-1 β , TNF- α), de chimiokines (CCL2, CXCL8), de MMP et des ROS s'inscrit dans le cadre du phénotype SASP, ce qui provoque

une inflammation chronique appelée « inflammaging » (Ihan 2025; Suda et al. 2023)

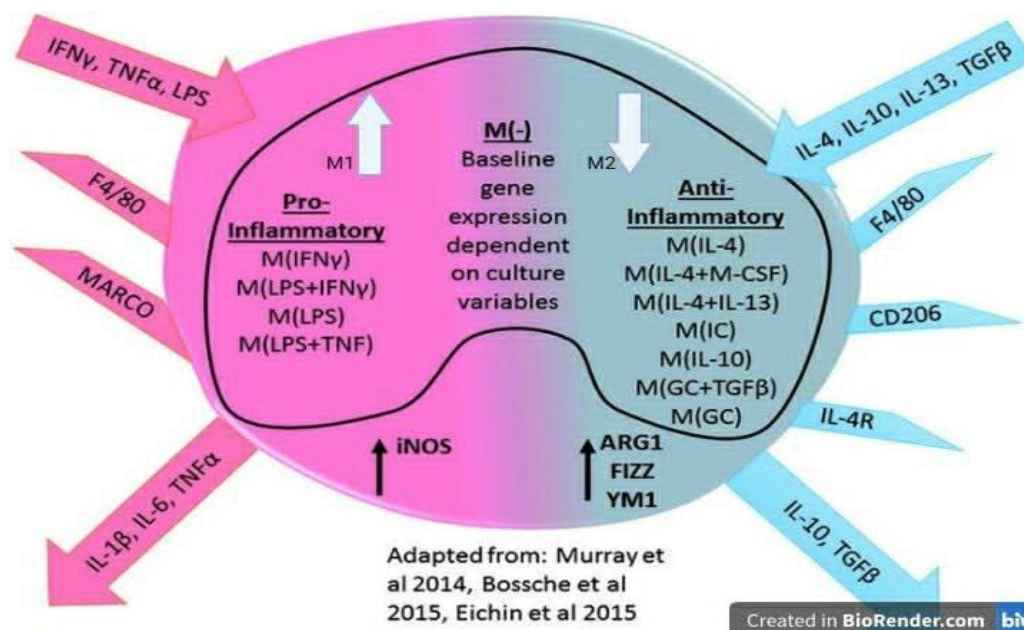


Figure 1.3. Polarisation des macrophages sénescents (Pattabiraman et al. 2017). La polarisation des macrophages se divise en deux phénotypes : les macrophages M1 pro-inflammatoires et les M2 anti-inflammatoires. Cet équilibre est modifié avec le vieillissement ; en effet, les macrophages peuvent présenter des modifications de leur activation, de l'expression de leurs marqueurs et de la production de cytokines inflammatoires ou anti-inflammatoires. Ce phénomène entraîne une augmentation des macrophages M1 et une diminution des macrophages M2. Ce déséquilibre favorise un état inflammatoire chronique associé au vieillissement.

1.1.6.4. Phagocytose

Dans l'immunité innée, les macrophages reconnaissent les motifs moléculaires associés aux pathogènes (PAMPs) et aux dégâts cellulaires (DAMPs) grâce à des récepteurs de reconnaissance de motifs moléculaires (PRR) (Hirayama et al., 2017).

Avec le vieillissement, les macrophages du système nerveux central (SNC) présentent une faible capacité à éliminer les débris de myéline en raison de l'altération de l'expression des gènes dépendants de la voie des récepteurs des rétinoïdes X (RXR) (Figure 1.3). Cette défaillance peut être partiellement corrigée grâce à l'action d'agonistes de ces récepteurs (Natrajan et al., 2015). De plus, la capacité des macrophages péritonéaux de jeunes souris à phagocyter des particules fluorescentes *Escherichia coli* (d'*E. coli*) est plus élevée que celle des macrophages de souris âgées (Wang et al., 2024b).

Enfin, il a été remarqué qu'une phagocytose associée à LC3 est induite par une infection à *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*). Cette réponse est toutefois altérée chez les macrophages dérivés de la moelle osseuse (BMDM) sénescents par rapport aux BMDM jeunes (Inomata et al., 2020).

1.1.6.5. Migration

Au cours du vieillissement, les macrophages sénescents subissent des modifications dans la migration et l'infiltration (Figure 1.4). Cela se traduit par une diminution de leur motilité vers le

site de l'inflammation, ce qui retarde le processus d'infiltration tissulaire. Dans la sénescence des macrophages, la migration est diminuée en raison de la réduction de l'expression des facteurs de transcription MYC et USF1. (L. Wang et al. 2024c; J. Xiao et al. 2024b (Moss et al. 2024a)).

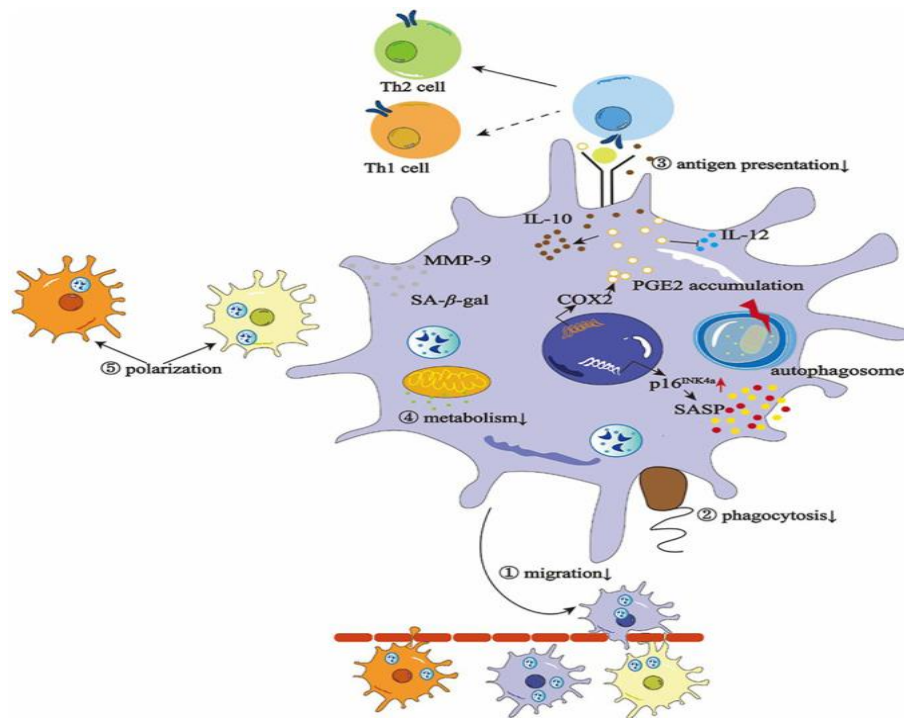


Figure 1.4. Rôle et dysfonctionnement des macrophages sénescents (L. Wang et al. 2024b). Cette figure montre les principales altérations fonctionnelles du macrophage au cours du vieillissement cellulaire. On observe une diminution de la capacité de présentation des antigènes, de migration et de phagocytose ce qui réduit l'efficacité de la réponse immunitaire. Le macrophage sénescé présente également des modifications métaboliques et une sécrétion accrue de cytokines inflammatoires et de facteurs du SASP tels que l'IL-10, IL-12 et PGE2. Ces changements ont une inflammation chronique et une accumulation des marqueurs de sénescence comme SA-β-gal et MMP-9.

1.1.7. Signalisation

Les protéines kinases activées par les mitogènes (MAPK) jouent un rôle central dans les défauts de signalisation protéique liés au vieillissement. Ces altérations conduisent notamment à une diminution de la production de cytokines (Boehmer et al., 2005). Chez les macrophages de souris âgées, les déficiences d'activation et de signalisation se limitent principalement aux voies des récepteurs TLR2 et TLR4 (Figure 1.5).

Les modifications de la cascade de signalisation entraînent une réduction de la protéine p38 cytoplasmique et de kinase N-terminale c-Jun (JNK) totale dans les cellules de souris âgées. Le suppresseur cytosolique de NF-κB et des MAPK, connu sous le nom de A20, joue un rôle clé grâce à son activité ubiquitine. Il inhibe le facteur associé au récepteur TNF 6 (TRAF6), lequel active normalement les cascades de signalisation NF-κB et MAPK via son interaction avec la kinase activée par le TGF-β (TAK1) (Figure 1.5).

Chez les macrophages de souris âgées, le taux d'A20 est particulièrement élevé, notamment au niveau des poumons chez les macrophages alvéolaires. La surexpression d'A20 atténue la réponse cytokinique aux bactéries, sans pour autant altérer la capacité phagocytaire des macrophages (Albright et al., 2016).

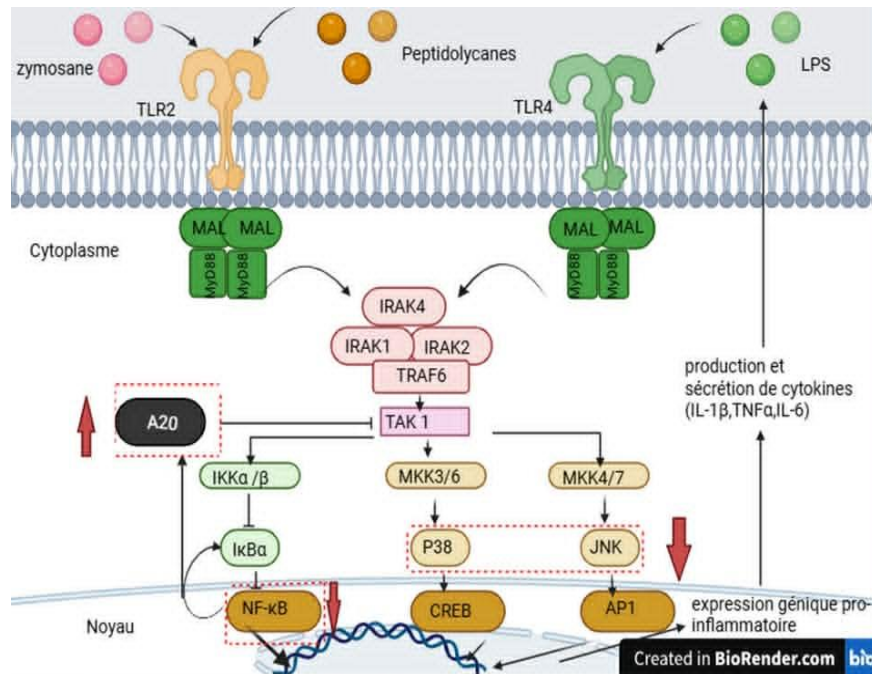


Figure 1.5. Voie de signalisation des macrophages sénescents. L'activation des récepteurs TLR2 et TLR4 par des ligands microbiens entraîne le recrutement des adaptateurs MAL et MyD88 et l'initiation d'une cascade de signalisation impliquant IRAK, TRAF6 et TAK1. Cette activation conduit à la stimulation des voies NF-κB et MAPK (p38, JNK), aboutissant à l'activation de facteurs de transcription tels que NF-κB, CREB et AP-1. Ces derniers induisent l'expression de gènes pro-inflammatoires, notamment ceux de cytokines comme l'IL-1β, le TNF-α et l'IL-6, tandis que des régulateurs négatifs comme A20 limitent cette réponse inflammatoire.

1.1.8. Protéines impliquées dans le phénotype des macrophages sénescents

Les macrophages sénescents présentent des modifications importantes de l'expression des protéines intracellulaires et membranaires, ce qui influence leurs fonctions immunitaires. La protéine mTOR (également connu sous le nom de cible mécaniste de la rapamycine) est une enzyme appartenant au groupe des sérine-thréonine kinases, membre de la famille des kinases liées à la PI3K (PIKK). Elle assure une fonction catalytique au sein de deux complexes protéiques distincts : mTORC1 (cible de la rapamycine chez les mammifères complexe 1) et mTORC2 (complexe 2). Ces deux complexes exercent des rôles différents dans la régulation des processus cellulaires (Saxton and Sabatini, 2017) (Fedor et al., 2025).

L'AMPK est un complexe hétérotrimérique composé d'une sous-unité catalytique (AMPKα) et de deux sous-unités régulatrices (AMPKβ et AMPKγ) (Dërmaku-Sopjani and Sopjani, 2019). Fortement exprimée dans les macrophages, l'AMPK est considérée comme un régulateur majeur des réponses inflammatoires (Cui et al., 2023).

Les sirtuines (SIRT1-SIRT7) constituent une famille conservée d'enzymes modificatrices de protéines dépendantes du NAD⁺ (Xu et *al.*, 2024). Au cours de ces dernières années, plusieurs études ont démontré l'influence des sirtuines sur l'inflammation, le métabolisme et la différenciation des macrophages. Par exemple, la carence en SIRT1 empêche le recrutement des macrophages (Shakespeare et *al.*, 2018) et altère la production de nombreuses cytokines, ce qui perturbe la réponse inflammatoire et augmente la susceptibilité aux infections (Moniot et *al.*, 2013).

La famille des (STAT), présente un groupe de facteurs de transcription ubiquitaires chez les mammifères. Ils sont activés par des cytokines, des facteurs de croissance et d'autres ligands peptidiques (Myers and Gottschalk, 2022). L'activation de plusieurs voies de signalisation cellulaires interconnectées intervient dans la régulation de la polarisation des macrophages. À cet égard, STAT3 joue un rôle crucial en tant que point de convergence de ces multiples voies (Xia et *al.*, 2023).

Enfin, d'autres protéines participent également à la sénescence des macrophages, notamment les suppresseurs de tumeur et de régulateurs du cycle cellulaire p53, p16, p21, les ROS et p38. La voie p38 MAPK est particulièrement importante en raison de sa relation structure-fonction.

1.2. La protéine p38

1.2.1. Structure

Les kinases p38 possèdent deux domaines : un domaine N-terminal de 135 acides aminés et un domaine C-terminal de 225 acides aminés. La structure secondaire du domaine N-terminal est principalement constituée de feuillets β tandis que le domaine C-terminal adopte une structure essentiellement en hélice α . Le site catalytique se situe dans la région charnière reliant ces deux domaines.

La boucle de phosphorylation (ou lèvres d'activation) de p38 est composée de 13 résidus (de Leu-171 à Val-183). L'activation de la protéine nécessite la double phosphorylation d'une thréonine (Thr-180) et d'une tyrosine (Tyr-182) au sein de cette boucle (Yang et *al.*, 2014). De plus, les isoformes de p38 présentent des structures tridimensionnelles variées (Figure 1.6), avec des orientations différentes des domaines N- et C-terminaux, ce qui génère des poches de liaison à l'ATP de tailles distinctes (Patel et *al.*, 2009).

Les MAPK p38 sont des enzymes clés qui participent à la production de médiateurs pro-inflammatoires, notamment le (TNF- α) et la cyclooxygénase-2 (COX-2). La voie de signalisation p38 MAPK est fondamentale dans la régulation des processus cellulaires, en particulier lors de la réponse inflammatoire (Fedor et *al.*, 2025).

La famille p38 appartient au groupe des protéines kinases activées par des mitogènes (MAPK). Fortement conservées au cours de l'évolution, ces protéines jouent un rôle crucial

dans la coordination des réponses cellulaires face à la quasi-totalité des stimuli de stress (Han et *al.*, 2020b).

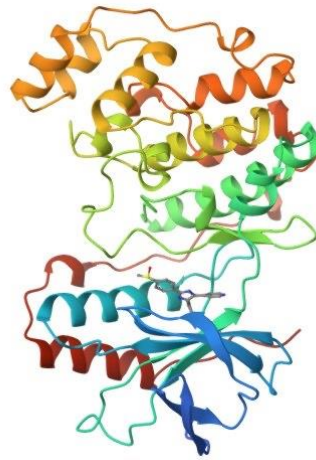


Figure 1.6. Structure 3D de la p38 (Oishi et Manabe 2016). La structure tridimensionnelle d'une protéine p38. Présente des hélices α (spiraies), des feuillets β (flèches) des boucles qui relient ces structures. Une organisation en 3D repliée, essentielle pour la fonction.

1.2.2. Signalisation

La famille des MAPK p38 est codée par quatre gènes : *MAPK14*, *MAPK11*, *MAPK12* et *MAPK13*, qui codent respectivement pour les protéines p38 α , p38 β , p38 γ et p38 δ (Han et *al.*, 2020b). L'isoforme p38 α (MAPK14) est ubiquitaire et se retrouve dans presque tous les types cellulaires, tandis que les autres isoformes sont exprimées dans des tissus spécifiques. Ainsi, la protéine p38 β est principalement exprimée dans le cerveau, la p38 γ dans les muscles squelettiques, et la p38 δ se trouve dans les reins, le pancréas, l'intestin grêle ainsi que les testicules (Corre, Paris, et Huot 2017; García-Hernández et al. 2021).

La voie p38 repose sur une cascade d'activation canonique impliquant, en amont, des protéines de la famille des Rho GTPases, telles que Rac ou Cdc42 (Figure 1.7), lesquelles se situent en amont du module MAPK concerné (Cargnello and Roux, 2011). Au sein de ce module, les MAP3K caractéristiques activant la protéine p38 comprennent MEKK3/4, la kinase activée par le TGF- β 1 (TAK1) et la kinase régulatrice du signal d'apoptose 1 (ASK1) (Cuadrado and Nebreda, 2010). A ce titre, l'activation de la voie p38 induite en réponse au stress oxydatif déclenche une signalisation pro-apoptotique via une forme réduite de la protéine thioredoxine aux propriétés antioxydantes (TRX) (Tsuchiya et *al.*, 2015). De plus, le réarrangement structural de p38 induit par l'interaction avec la protéine TAB1 (liée à TAK1), facilite l'autophosphorylation au niveau de sa boucle d'activation (De Nicola et *al.*, 2013)

En aval de cette cascade se trouvent les MAP2K, notamment MKK3 et MKK6 (García-Hernández et *al.*, 2021). MKK4, qui peut également phosphoryler p38, est un activateur connu de la voie JNK, ce qui présente un phénomène de diaphonie (Cross-talk) dans la signalisation des deux voies (García-Hernández et *al.*, 2021). Les Kinases MKK3/6 activent ensuite p38 par

la phosphorylation des résidus Thr180 et Tyr182 situés dans un motif Thr–Gly–Tyr (Cuadrado and Nebreda, 2010).

Ainsi, l'activation de p38 dépend à la fois de l'intensité et de la durée du signal. C'est pourquoi les mécanismes d'inactivation de p38 sont essentiels pour réguler et contrôler finement la fonctionnalité de cette voie (García-Hernández et al., 2021).

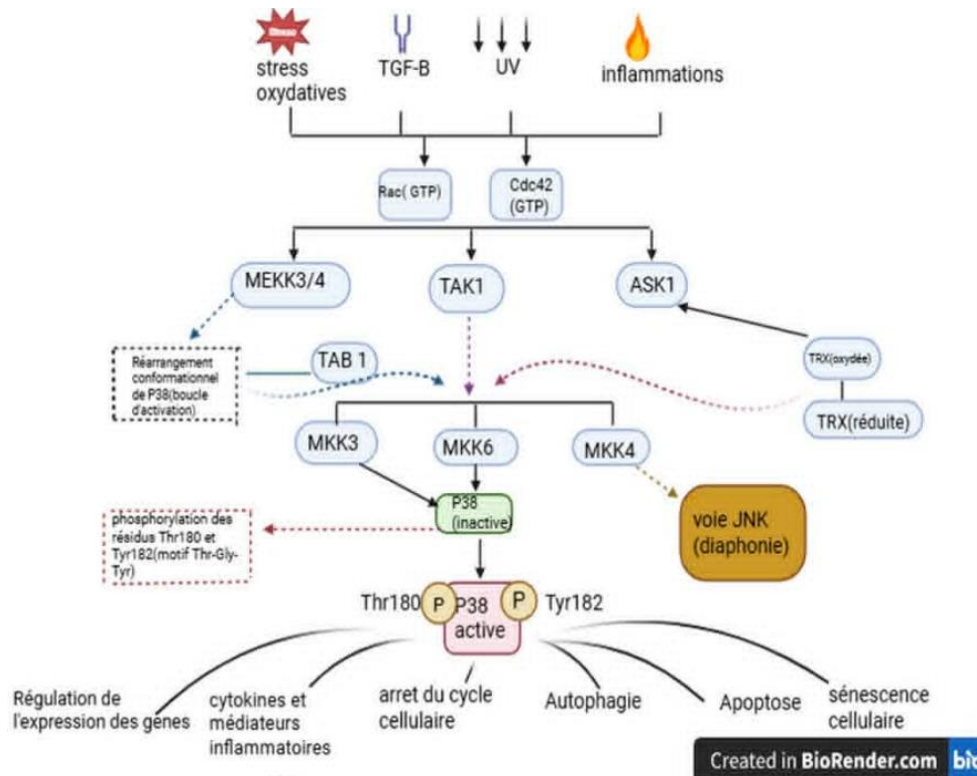


Figure 1.7. Voie de signalisation MAPK p38. La voie de signalisation MAPK p38 est activée en réponse à des stimuli de stress ou inflammatoires. Cette cascade implique l'activation successive des kinases MAP3K, MAP2K (MKK3/6), puis de p38, qui phosphoryle des facteurs de transcription. L'activation de p38 conduit ainsi à l'expression de gènes impliqués dans la réponse inflammatoire, la sénescence cellulaire et l'adaptation au stress.

1.2.3 Rôle de protéine p38

La p38-MAPK représente une voie de signalisation importante impliquée dans plusieurs fonctions physiologiques et cellulaires telles que le cycle cellulaire, l'apoptose, l'expression génique et les réponses aux stimuli de stress (Ganguly et al. 2023). Elle intervient également dans d'autres processus, notamment la réparation de l'ADN et la différenciation cellulaire (Whitaker et Cook 2021). De plus, l'activation de la voie p38 MAPK peut provoquer des effets duaux (bénéfiques et néfastes) sur la survie et la croissance cellulaires, selon le type cellulaire et l'isoforme concernée (Kanungo 2017).

Plusieurs études ont montré que p38γ et p38δ jouent un rôle important dans la régulation de divers processus tels que la synthèse protéique, la production de cytokines, l'exocytose, la migration cellulaire, l'expression génique et l'activité neuronale. Ces processus sont impliqués

dans le développement de pathologies associées à l'inflammation, au diabète, au cancer et aux maladies neurodégénératives (Cuenda et Sanz-Ezquerro 2017).

1.2.3.1. La réponse inflammatoire

La P38 est un élément clé de la réponse inflammatoire contrôlée par les macrophages. Elle induit l'expression des médiateurs pro-inflammatoires tels l'IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-12, la PGE2 et la COX-2 (Yang et *al.* 2014). Toutefois, des études récentes ont montré que, dans les macrophages, la signalisation de la MAP kinase p38 α peut jouer des rôles opposés, tant pro-qu'anti-inflammatoires (notamment via la production d'IL-10), selon le contexte cellulaire (Raza et *al.* 2017).

1.2.3.2. Régulation du cycle cellulaire

L'activation de p38 est capable de contrôler la progression de la prolifération par la régulation des points de contrôle du cycle cellulaire aux phases G1/S et G2/M. En participant à l'homéostasie cellulaire, cette voie peut ainsi induire l'arrêt du cycle cellulaire (Whitaker et Cook 2021) (Figure 1.7).

1.2.3.3. L'apoptose

La protéine kinase p38 est impliquée de façon directe ou indirecte dans le processus de la mort cellulaire programmée. Plusieurs études ont ainsi identifié la p38 MAPK comme un médiateur majeur de l'apoptose. Cette forme de mort cellulaire, immunologiquement silencieuse, contribue au cours du développement au maintien de l'homéostasie tissulaire (Bonney 2017; Gräb et Rybniker 2019).

1.2.3.4. L'autophagie

La p38 MAPK contribue selon les signaux à l'activation ou à l'inhibition de l'autophagie (Henson et *al.* 2014). L'activation de p38 peut moduler diverses voies de signalisation. Son activation peut induire la phosphorylation de mTOR, ce qui entraîne une suppression de l'autophagie. La MAPK p38 α , activée par des signaux pro-inflammatoires, peut contrôler l'autophagie au cours de l'inflammation (Banik et *al.* 2023; He et *al.* 2018). De plus, des études récentes ont confirmé que l'inhibition de p38 provoque une augmentation de l'autophagie (Sase et *al.* 2023).

1.2.3.5. Réponse au stress

La phosphorylation de la protéine kinase p38, générée par des stimuli stressants ou des ROS, stimule la progression rapide du cycle cellulaire et déclenche les réponses aux dommages à l'ADN (DDR) engendrés par la réplication (della Volpe et *al.* 2024). L'activation prolongée de la p38 MAPK par des ROS peut conduire à la stabilisation de la sénescence (Borodkina et *al.* 2014).

1.2.3.6. La sénescence cellulaire

Plusieurs études montrent que le SASP dans les cellules sénescents est régulé par la voie de signalisation p38 MAPK. La p38 MAPK contribue dans la libération du SASP en inhibant l'autophagie (Figure 1.8), ce qui induit une accumulation de mitochondries dysfonctionnelles et entraîne une production accrue des ROS (Callender et *al.* 2018; González-Osuna et *al.* 2025). Parallèlement, la p38 MAPK favorise l'activité transcriptionnelle de NF- κ B induite par les dommages à l'ADN, ce qui entraîne la transcription des gènes du SASP, notamment ceux de l'IL-6, l'IL-8 et le GM-CSF (Anerillas, Abdelmohsen, et Gorospe 2020).

Par ailleurs, il a été montré que l'activation spécifique de p38 α assure la formation d'autophagosomes et augmenter le flux autophagique, dirigeant ainsi les cellules vers la sénescence au lieu de les orienter vers l'apoptose (Slobodnyuk et *al.* 2019). Enfin, cette kinase peut être participer à l'établissement de la sénescence grâce à sa capacité à activer la voie d'arrêt de croissance p53. De plus, d'autres études ont démontré que l'arrêt de croissance est indépendant de la réponse aux dommages à l'ADN, en raison de l'activité constitutive de la MAPK p38 (Griukova et *al.* 2018).

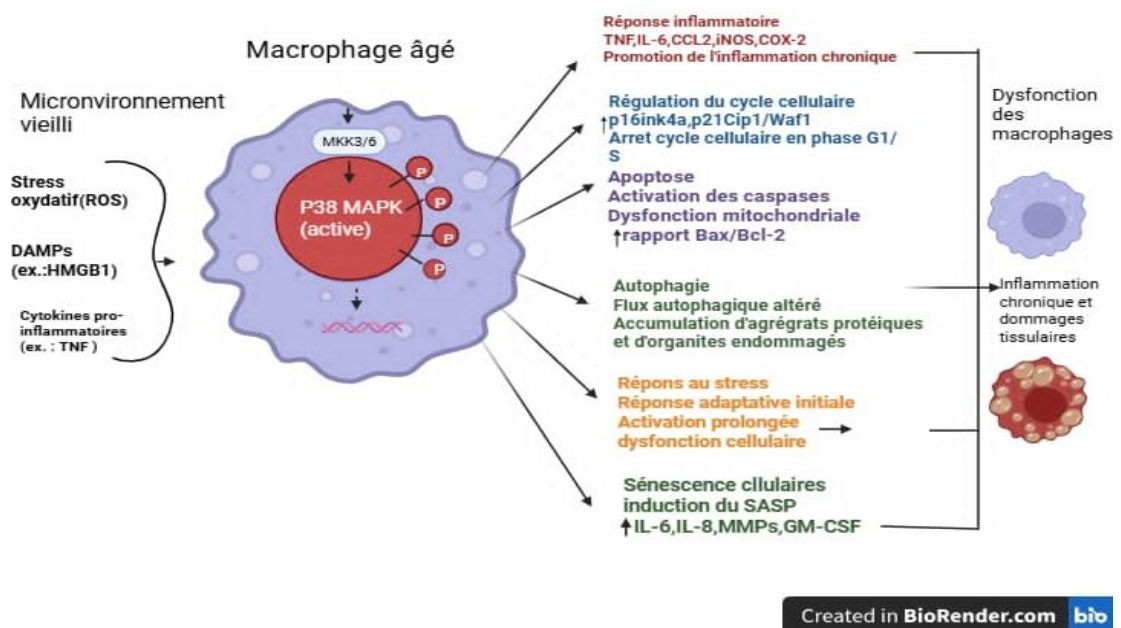


Figure 1.8. Activation de la voie p38 MAPK et dysfonction des macrophages liés au vieillissement (Raza et al. 2017). La p38 MAPK est activée par différents signaux tels que le stress oxydatif, les UV, les dommages de l'ADN, les cytokines inflammatoires et l'inflammation. Dans la réponse inflammatoire, p38 contrôle l'expression des cytokines et des médiateurs pro-inflammatoires tels que l'IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α , COX-2 et PGE2. Elle participe également à la régulation du cycle cellulaire en contrôlant les points de contrôle G1/S et G2/M afin de limiter la prolifération des cellules endommagées. De plus, p38 intervient dans l'apoptose, l'autophagie et la réponse au stress cellulaire. Une activation prolongée de cette voie contribue aussi à la sénescence cellulaire et favorise la sécrétion du SASP, impliqué dans l'inflammation chronique et le vieillissement cellulaire.

1.3. Vitamine D

1.3.1. Définition

La vitamine D est une hormone sécoptéroïde synthétisée par la peau lors d'une exposition adéquate au soleil, grâce aux rayons UVB qui convertissent le 7-déshydrocholestérol en cholécalciférol. En l'absence de rayonnement UVB, il est nécessaire de s'en procurer par des sources alimentaires (Whiting and Calvo, 2021).

Le terme « vitamine D » est un nom générique qui regroupe deux formes majeures : la vitamine D3 (cholécalciférol) et la vitamine D2 (ergocalciférol), ainsi que leurs métabolites. La vitamine D2 est produite par les plantes et les champignons, tandis que la vitamine D3 est produite par les animaux (Figure 1.9) (Ramasamy, 2020). Ces deux formes sont des molécules liposolubles dont la fonction principale connue est d'augmenter l'absorption intestinale du calcium et du phosphate (Mungai et al., 2021).

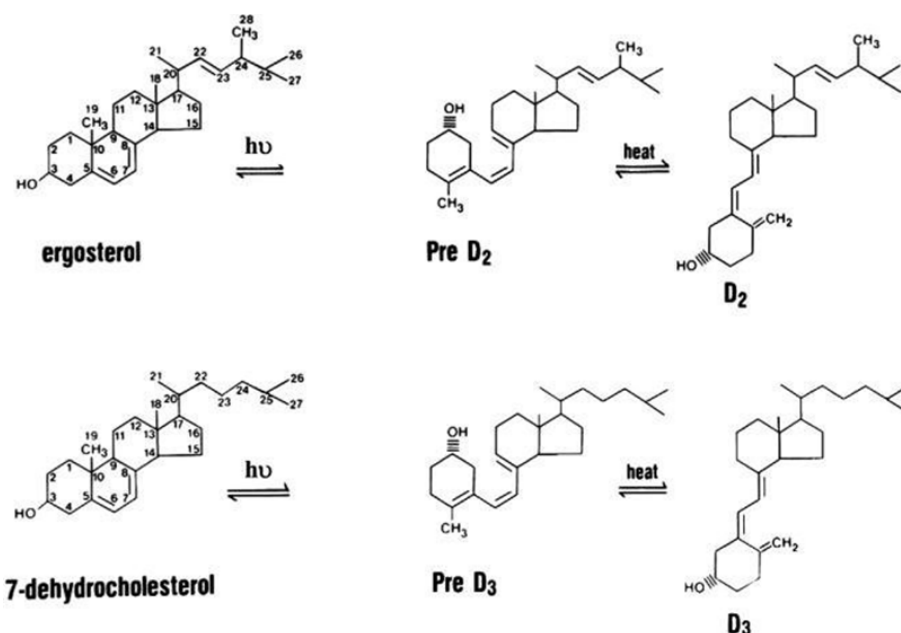


Figure 1.9. Synthèse et production de la vitamine D (Piroux 2021). La voie de biosynthèse implique la conversion photochimique de l'ergostérol et du 7-déshydrocholestérol en pré-vitamine D₂ et D₃ sous l'effet des UV, suivie d'une isomérisation thermique conduisant respectivement à la formation de la vitamine D₂ (ergocalciférol) et D₃ (cholécalciférol).

Structurellement, la différence entre la vitamine D2 et la vitamine D3 réside au niveau de leur chaîne latérale : la vitamine D2 possède un groupe méthyle en C24 et une double liaison C22–C23. Ces différences structurales sont responsables des variations observées dans les voies d'oxydation de la chaîne latérale par rapport à ceux observés pour la vitamine D3 (Figure 1.10) (Kutner et Brown 2018)

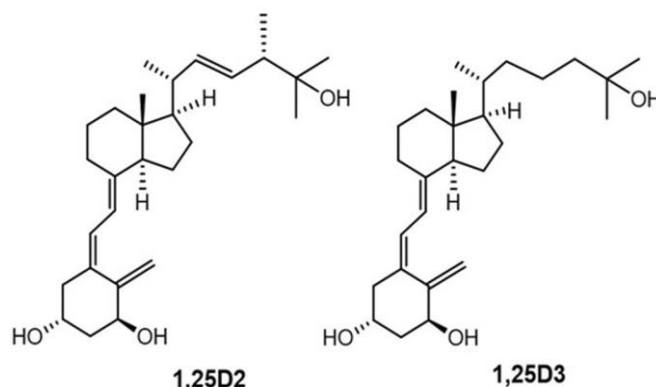


Figure 1.10. Structure chimique de la vitamine D (Kutner and Brown, 2018). Les structures de la 1 α ,25-dihydroxyvitamine D3 (1,25D3) et 1 α ,25-dihydroxyvitamine D2 (1,25D2).

La vitamine D dérive du cholestérol. Elle se compose d'un noyau sécostéroïde possédant trois cycles fusionnés (A, C et D) et un cycle B ouvert. La forme active, 1,25(OH) $_2$ D $_3$, se caractérise par la présence de deux groupes hydroxyles supplémentaires en positions 1 α et 25, ce qui lui confère son affinité pour le récepteur nucléaire VDR et permet ses fonctions régulatrices sur l'expression génétique (G. C. DeLuca, 2004).

1.3.2. La source

La vitamine D provient de trois sources principales : elle peut être synthétiser par la peau sous l'effet de la lumière du soleil, ou être apporter par l'alimentation (alimentation couranre ou supplémentation) (Figure.10) (Jukic, Hoofnagle, et Lutsey 2018; Mostafa et Hegazy 2015a).

1.3.2.1. Soleil (source endogène)

La vitamine D3, également appelée « vitamine du soleil », se synthétise par l'effet de l'exposition de la peau aux rayons solaires (Chauhan, Shahrokhi, et Huecker 2023). La vitamine D3 endogène provient de l'exposition au rayonnement ultraviolet B (UVB) d'une longueur d'onde d'environ 290 à 315 nm sur le 7-dihydroxycholestérol D (7-DHC), qui est un métabolite intermédiaire de la synthèse du cholestérol présent dans la peau (au niveau des kératinocytes épidermiques). Le 7- DHC subit une conversion en prévitamine D3 qui elle-même subit une isomérisation thermique et se convertit au cholécalférol (figure 1.11) (Mungai et *al.* 2021; Raymond-Lezman et Riskin s. d.; Saraff et Shaw 2016).

1.3.2.2. Aliments

Il existe deux sources alimentaires principales de vitamine D : la vitamine D2 présente dans les champignons et les levures, et la vitamine D3, que l'on trouve chez les animaux tels que : les poissons gras, l'huile de foie de poisson, le jaune d'œuf, le foie et les reins, etc. (Cardwell et *al.* 2018; de la Guía-Galipienso et *al.* 2021).

Bien que certains végétaux contiennent naturellement de la vitamine D, leur contribution reste limitée. En raison de l'absence naturelle de cette vitamine dans la plupart de ces aliments,

certaines produits végétaux, tels que les laits végétaux et les céréales, sont fréquemment enrichis en vitamine D2 (Figure 1.11) (Cashman 2020; Deepika et al. 2025; Erhard et al. 2020). Par ailleurs, les champignons séchés au soleil et exposés aux rayons UV constituent une source potentiellement riche en vitamine D2 (Cardwell et al. 2018).

1.3.2.3. Compléments alimentaires

Les compléments alimentaires constituent une source alternative qui fournit de la vitamine D2 ou la vitamine D3 dans (Figure 1.11). Plusieurs formulations sont disponibles seules ou associées au calcium (Mostafa et Hegazy 2015b; Office of Dietary Supplements - Vitamin D s. d.).

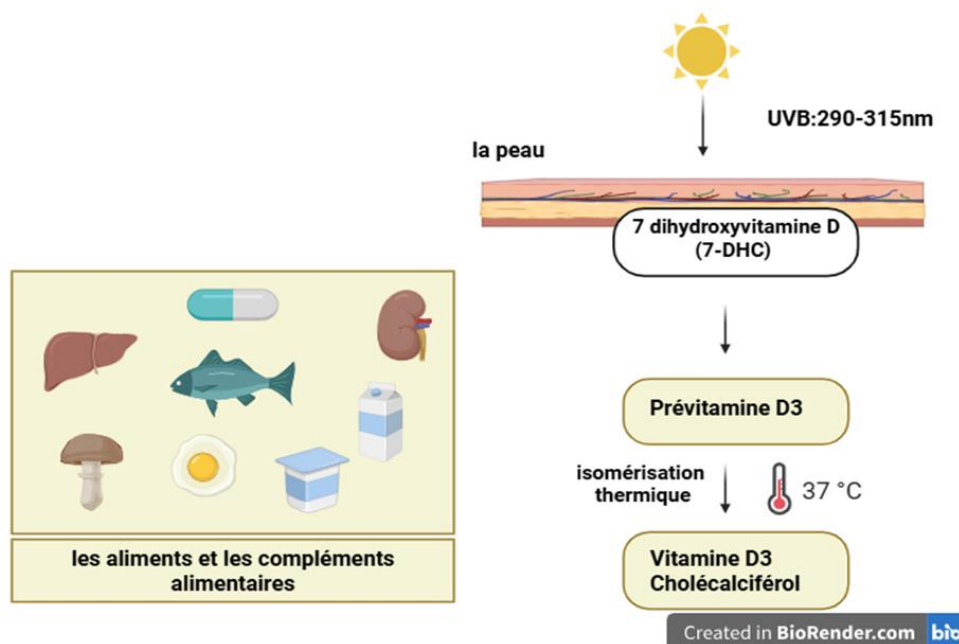


Figure 1.11. Les principales sources de la vitamine D. Cette figure présente les trois principales sources de la vitamine D dans l'organisme : la synthèse cutanée stimulée par l'exposition au soleil, notamment aux rayons UVB, l'apport alimentaire, via des sources végétales et animales comme champignons, les poissons gras, les œufs et les produits enrichis et enfin, les compléments alimentaires qui représentent une source supplémentaire pour prévenir ou corriger une carence en vitamine D.

1.3.3. Métabolisme

La vitamine D3 est obtenue par l'isomérisation de la prévitamine D3 dans les couches basales de l'épiderme ou par l'absorption intestinale d'aliments naturels. Ces molécules sont absorbées sous forme de chylomicrons, puis pénètrent dans la lymphe par le canal thoracique. Cet apport peut également être enrichi par des compléments de vitamine D2 et D3 (Dominguez et al., 2021).

La vitamine D, lorsqu'elle est liée à sa protéine de transport (DBP) est acheminée vers le foie. Dans cet organe, elle subit une hydroxylation en 25-hydroxyvitamine D (25(OH)D, ou calcidiol)

par les 25-hydroxylases (enzyme du cytochrome P450 (CYP) CYP2R1 et CYP27A1). Ce produit constitue le métabolite circulant le plus stable (Ramasaamy, 2020).

Le 25(OH)D peut ensuite suivre trois destins principaux :

- 1) Il est activé dans le rein (Bikle, 2014) par la 1- α -hydroxylase (CYP27B1) en cas de besoin en calcium signalé par une augmentation de l'hormone parathyroïdienne (PTH) ou de besoin en phosphate, afin de produire le métabolite biologiquement actif, la 1,25-dihydroxyvitamine D [1,25(OH)₂D, ou calcitriol], qui circule dans le plasma (Mavar et al., 2024).
- 2) Il peut être capté par les tissus via l'enzyme 1-hydroxylase (figure 1.12), puis converti en 1,25(OH)₂D directement à l'intérieur des cellules.
- 3) et enfin, il peut être converti en 24,25-dihydroxyvitamine D par la 24-hydroxylase (CYP24A1) en vue de son excrétion dans la bile. De la même manière, l'enzyme 24-hydroxylase assure l'inactivation du calcitriol (Whiting and Calvo, 2021).

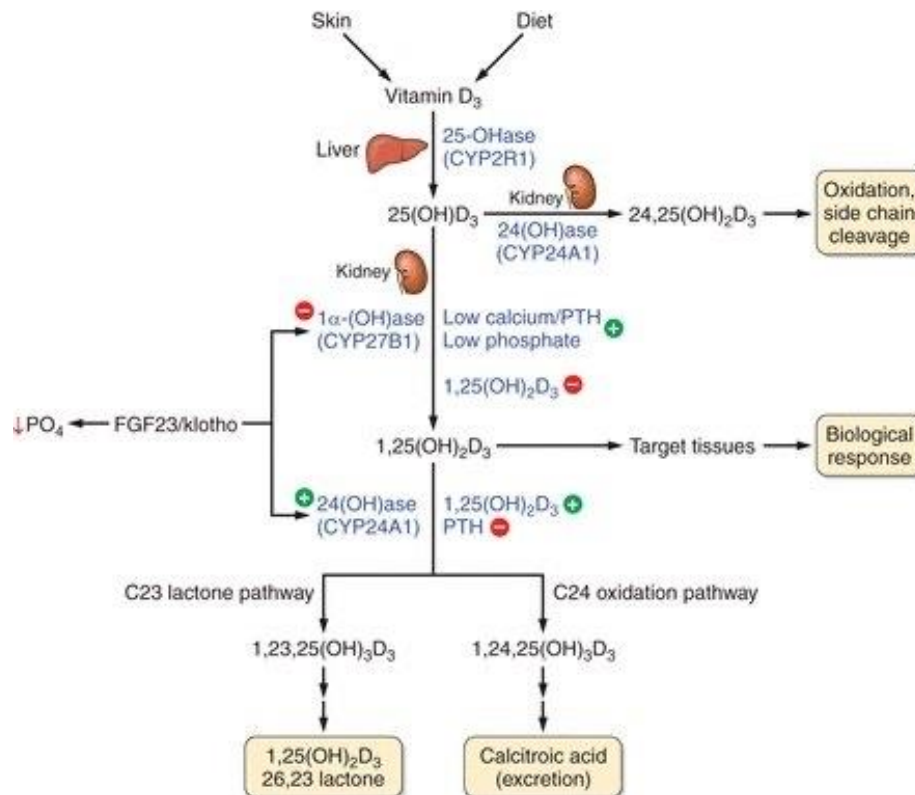


Figure 1.12. Voie métabolique de la vitamine D (Christakos et al. 2016). L'enzyme CYP2R1 a été identifiée comme une vitamine D-hydroxylase clé. PTH, FGF23/klotho et 1,25(OH)₂D₃ jouent un rôle clé dans la régulation des niveaux optimaux de 1,25(OH)₂D₃. Seuls les produits de 1,25(OH)₂D₃ sont représentés pour la voie de la lactone C23.

1.3.4. Mécanisme d'activation de la vitamine D

1.3.4.1. Réponse génomique du calcitriol

Le sécostéroïde 1 α ,25 (OH)₂D₃ est une hormone calciotrope qui agit comme une molécule stéroïdienne via son interaction avec le VDR intracellulaire (Di Rosa et al., 2011). La protéine VDR se compose de deux domaines fonctionnels : le DBD, un domaine de liaison à l'ADN

conservé à l'extrémité N-terminale, et le LBD, un domaine de liaison au ligand très variable à l'extrémité C-terminale (Donati et *al.*, 2022).

La liaison au calcitriol entraîne un changement conformationnel provoquant la dissociation de protéines répressives, ce qui favorise la dimérisation du VDR pour former des homodimères ou des hétérodimères avec le récepteur des rétinoïdes X (RXR) (Gil et *al.*, 2018). Les deux complexes (homo- et hétérodimériques) se lient à des séquences nucléotidiques répétées situées à proximité du site de départ de la transcription des gènes cibles de la vitamine D, appelées "éléments de réponse à la vitamine D" (VDRE), afin de réguler leur expression positivement ou négativement (Donati et *al.*, 2023a).

L'association du complexe $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -VDR-RXR avec les VDRE recrute des coactivateurs possédant une activité histone acétyltransférase, ce qui modifie l'affinité de liaison entre les histones et l'ADN. De plus, ce grand complexe fonctionne en recrutant l'enzyme ARN polymérase II vers le site de départ de la transcription pour réguler différents gènes impliqués dans l'homéostasie calcique, tels que ceux de la phosphatase alcaline (ALP), du cytochrome P450 famille 24 (CYP24), du collagène de type I (COL1A1), de la PTH, de l'ostéopontine, de l'ostéocalcine (BGLAP) et du TRPV6 (Bouillon et *al.*, 2008 ; DeLuca, 2008 ; Di Rosa et *al.*, 2011 ; Gil et *al.*, 2018).

1.3.4.2. Actions rapides non génomiques

Les premiers rapports d'actions non génomiques concernaient les molécules stéroïdiennes. Par la suite, des changements dans les flux d'ions Na^+ ont été observés quelques minutes seulement après l'administration d'aldostérone dans les érythrocytes. Cela a fourni des preuves convaincantes des effets non génomiques de l'aldostérone, précisément en raison de l'absence de noyaux dans ces cellules. Ces effets non transcriptionnels ont été confirmés plus récemment, lorsque diverses réponses rapides ont été observées pour différentes hormones stéroïdiennes, dont la $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (Donati et *al.*, 2023b).

Contrairement au mécanisme génomique, le mécanisme non génomique induit des effets rapides, observables quelques secondes ou minutes après la stimulation, sans nécessiter l'activation de l'expression génique. À cet égard, ces effets ne sont pas bloqués par les molécules inhibant la synthèse protéique ou la transcription, telles que la cycloheximide ou l'actinomycine D. Ils apparaissent également en réponse à des stéroïdes couplés à de grosses protéines qui empêchent leur entrée dans la cellule (DeLuca, 2008b).

1.3.5. Effet de Vitamine D sur l'immunité

La $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ou calcitriol a un effet sur les cellules immunitaires innées et adaptatives telles que les macrophages, les cellules dendritiques, les lymphocytes B et T qui expriment le récepteur de la vitamine D (VDR) (Untersmayr et Kallay 2020; Vanherwegen, Gysemans, et

Mathieu 2017) (Figure 1.13). La vitamine D joue un rôle immunomodulateur qui contribue à l'hémostase immunitaire (Dimitrov et White 2017).

Des études ont montré que la vitamine D peut augmenter la sécrétion des cytokines anti-inflammatoires (IL-10) et inhiber la production de cytokines pro-inflammatoires (IL-1 β , IL-6, TNF- α , RANKL et COX-2) par le macrophage (Colotta, Jansson, et Bonelli 2017; Mungai et al. 2021). De plus, elle induit également une augmentation de l'expression de récepteur du complément appartenant à la superfamille des immunoglobulines (CRIg), un récepteur essentiel dans la phagocytose, à la surface des macrophages (G. Liu et al. 2019; Small et al. 2021). Un traitement du macrophage par le 1,25(OH) $_2$ D $_3$ peut entraîner une augmentation de l'expression de Tim-3, en favorisant leur polarisation vers un phénotype M2 (Liang et al. 2019). Enfin, il a été démontré que la vitamine D a un effet positif et négatif sur l'expression des TLRs ou aux fonctions cellulaires dans la réponse aux agents pathogènes (figure 1.13) (Arababadi, Nosratabadi, et Asadikaram 2018).

D'autre part, la vitamine D exerce un effet sur les cellules dendritiques en diminuant la sécrétion de TNF- α , l'IL-6, l'IL-1 β et IL-23 (figure 1.12) (Sommer et Fabri 2015). Le 1,25(OH) $_2$ D $_3$ module la maturation et la migration de ces cellules dendritiques, qui acquièrent un rôle immunorégulateur et des propriétés tolérogènes à travers la libération des chimiokines et cytokines (Barragan, Good, et Kolls 2015).

Sur les cellules NK, la vitamine D influence la cytotoxicité dépendante des anticorps (ADCC) (Christofyllakis et al. 2023) et régule leur activité, en renforçant ainsi la réponse immunitaire antitumorale pour favoriser la destruction des cellules cancéreuses (Kalmar et al. 2025; Skrobot, Demkow, et Wachowska 2018).

Le 1,25(OH) $_2$ D $_3$ contribue à diverses fonctions visant à contrôler l'inflammation. Il augmente la destruction des pathogènes par les neutrophiles via la stimulation de cathélicidine et des α -et β -défensines (Hoe et al. 2016; Martens et al. 2020).

Outre son rôle sur l'immunité innée, la vitamine D joue un rôle important dans l'immunité adaptative. Elle peut induire une réponse immunitaire tolérogène et inhiber la différenciation et la prolifération des lymphocytes T helper (Th1 et Th17). Elle montre également un effet de favorisant sur la réponse immunologique des cellules Th2 (figure 1.13) (Cho et al. 2021; Ghaseminejad-Raeini et al. 2023; Sîrbe et al. 2022).

Sur les lymphocytes B, la vitamine D peut influencer leur prolifération et leur différenciation en plasmocytes, tout en inhibant la sécrétion d'immunoglobulines (Aranow 2011).

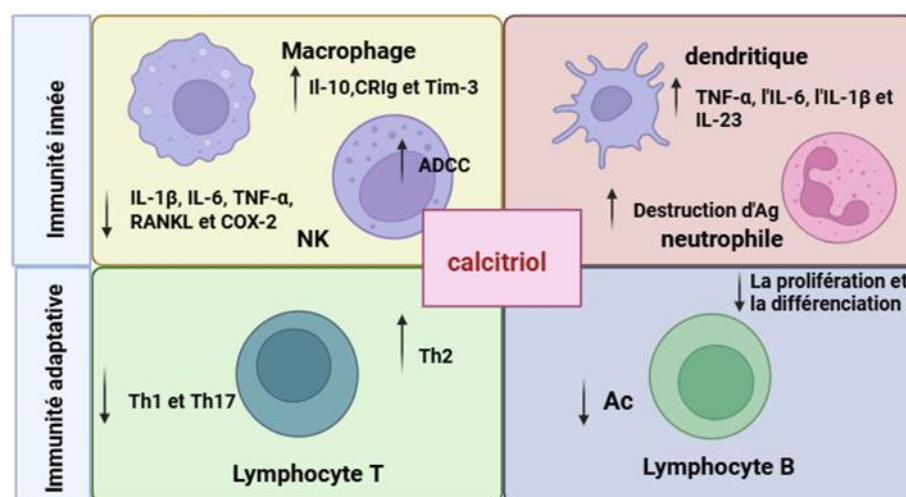


Figure 1.13. Effets de la vitamine D sur l'immunité. La vitamine D joue un rôle essentiel dans l'immunité innée et adaptative. Dans l'immunité innée, elle module l'activité des macrophages par l'augmentation d'IL-10, CRIg et Tim-3 et le blocage de la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-1 β , IL-6, TNF- α , RANKL et COX-2. De plus, elle augmente l'ADCC dans les cellules NK et favorise la destruction des pathogènes par les neutrophiles. Dans l'immunité adaptative, elle inhibe la différenciation des cellules Th1 et Th17 et favorise la réponse Th2. Concernant les LB, elle inhibe la prolifération et la différenciation, ainsi que la production d'anticorps.

1.3.6. Vitamine D et vieillissement du système immunitaire

Dans diverses études, il est montré qu'il y a des associations entre la carence en vitamine D et l'augmentation du risque de nombreuses maladies, en plus de l'accélération de vieillissement (Carlberg et Velleuer 2024). Au cours du vieillissement, la vitamine D peut renforcer l'immunité par l'inhibition de la production de SAPS dans les macrophages sénescents (Sayegh et al. 2024a). La vitamine D est capable d'influencer à divers niveaux, soit au niveau cellulaire ou moléculaire, ainsi qu'avec une large diversité d'action (Fantini et al. 2023). Les principaux gènes liés au vieillissement modulés par la vitamine D étaient associés à l'anabolisme et à la différenciation cellulaire, suggérant le potentiel de la vitamine D pour des interventions thérapeutiques ciblant les maladies liées à l'âge (Sosa-Díaz et al. 2025).

1.4. Docking moléculaire

1.4.1. Définition

Le docking moléculaire est un outil informatique et une méthode théorique *in silico* utilisées pour prédire les interactions, généralement entre une protéine et un ligand (Vakser 2014). Cette méthode analyse la position et l'orientation des molécules au sein du site de liaison d'une cible macromoléculaire (Torres et al. 2019a). Les algorithmes de recherche génèrent des poses potentielles, lesquelles sont ensuite classées par des fonctions de notation (Liu et al. 2018).

Il existe plusieurs logiciels performants et largement reconnus, tels qu'AutoDock (Morris et al. 1998) et AutoDock Vina (Trott et Olson 2010a). La structure des ligands, également requise,

peut être obtenue à partir de bases de données de petites molécules comme PubChem (S. Kim et al. 2016). Cette méthode permet d'étudier le mode de liaison ainsi que l'affinité des molécules, facilitant ainsi la conception de médicaments basée sur la structure (Structure-Based Drug Design). Cette approche est essentielle pour comprendre les mécanismes moléculaires des activités pharmacologiques, évaluer la structure des complexes protéine-ligand et réaliser le criblage virtuel ciblé de nouveaux médicaments (Xue et al. 2015) .

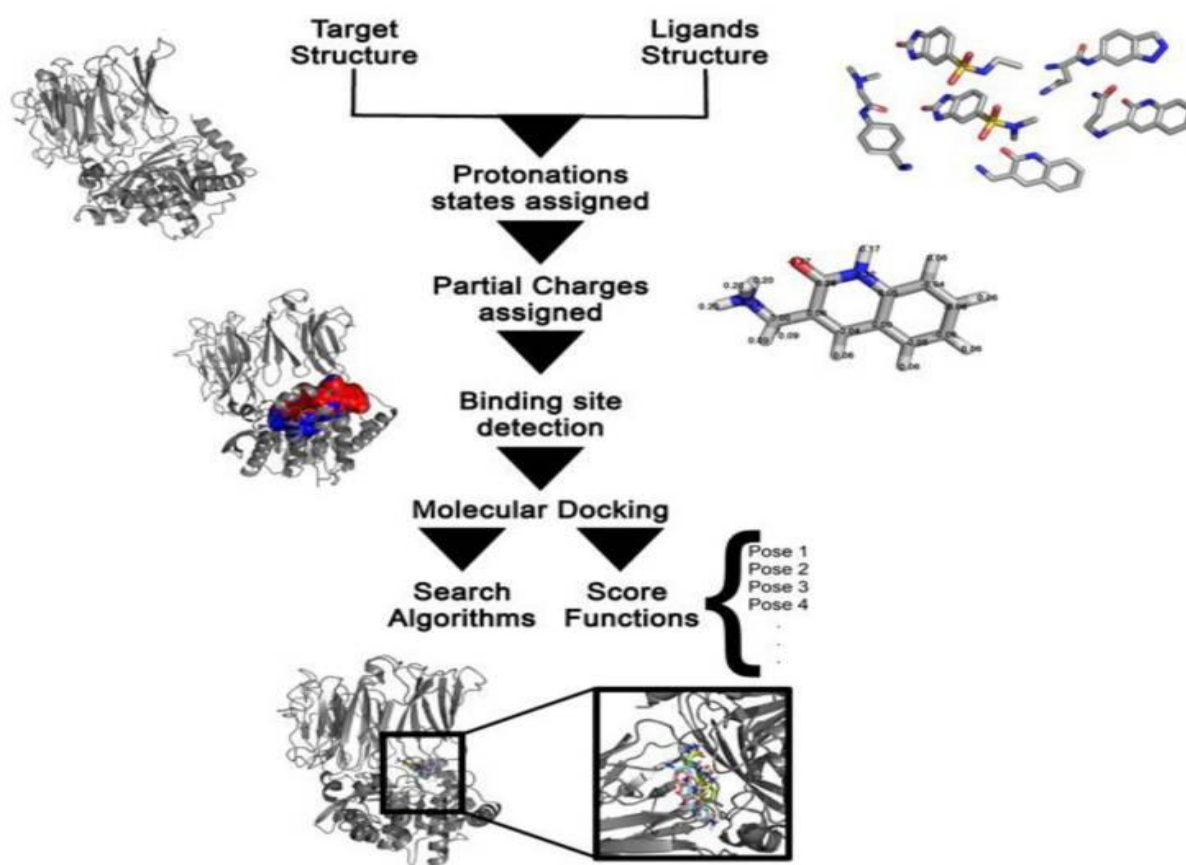


Figure 1.14. Etapes principales du processus de docking moléculaire. Le flux de travail général du calcul de docking moléculaire commence par la récupération des structures tridimensionnelles de la protéine cible et des ligands. Ensuite, des états de protonation ainsi que des charges partielles sont attribués aux molécules. Lorsque le site de liaison n'est pas connu, il peut être identifié préalablement, ou bien une approche d'amarrage aveugle peut être utilisée.

1.4.2. L'importance du Docking moléculaire

Le Docking moléculaire est rapide et économique, ce qui permet un gain de temps à faible coût. De plus, il est considéré comme une approche alternative qui permet de tester et de cibler ce que l'on souhaite étudier avant de passer à l'expérimentation animale (Gupta, Sharma, et Kumar 2018a; Torres et al. 2019b).

1.4.3. Types

1.4.3.1. Docking rigide

Dans le processus de docking rigide, les deux molécules modifient leur position spatiale et leur orientation (Chen, Seukep, et Guo 2020), tandis que leurs conformations internes restent fixes.

Cette méthode d'amarrage est la plus utilisée en raison de sa simplicité de calcul et de son faible coût computationnel. Elle est donc privilégiée pour l'étude de systèmes moléculaires volumineux, tels que les complexes protéine–protéine et protéine–acide nucléique (Figure 1.15).

1.4.3.2. Dockings semi-flexible

Dans le processus de docking semi-flexible, le récepteur est considéré comme rigide et demeure inchangé, tandis que la conformation du ligand peut varier dans une certaine mesure. Cette flexibilité est obtenue en fixant les angles et les longueurs de liaison des parties non critiques, tout en autorisant la rotation autour des liaisons simples. Cette méthode est largement utilisée pour l'étude des interactions entre de petites molécules et des biomacromolécules (protéines, enzymes et acides nucléiques), grâce à sa capacité à prédire avec précision les modes de liaison moléculaire (Chen, Seukep, et Guo 2020). Actuellement, les programmes de docking semi-flexible les plus couramment utilisés sont FlexX, DOCK et AutoDock (Yuriev, Holien, et Ramsland 2015)

1.4.3.3 Docking flexible

Lors du processus d'amarrage flexible, le ligand et le récepteur sont libres de modifier leur conformation (figure 1.15). Puisque ce type de simulation offre une grande précision et reproduit au mieux les conditions physiologiques réelles, il est fréquemment utilisé pour étudier avec rigueur la reconnaissance moléculaire entre deux entités (Feng et al. 2011).

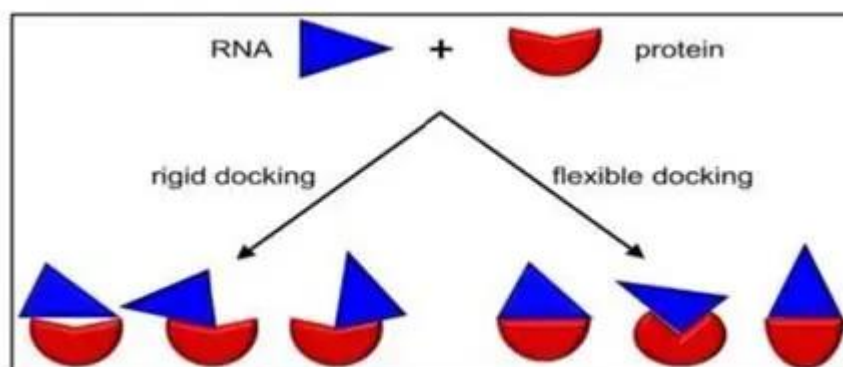


Figure 1.15. L'amarrage rigide et l'amarrage flexible des complexes ARN–protéine (Tiwari, Prakash, et Soni 2023)

1.4.4. Outils

1.4.4.1. Récepteur

La détermination de la structure du récepteur constitue la première étape du processus d'amarrage. Ce récepteur consiste généralement en une macromolécule biologique (protéine, ADN ou ARN) (Gioia et al. 2017a) (Figure 1.16). Ces structures peuvent être récupérées à partir de la Protein Data Bank (PDB), qui donne accès aux coordonnées atomiques 3D

obtenues par des méthodes expérimentales. Cependant, il arrive fréquemment que la structure expérimentale 3D de la cible ne soit pas disponible. Pour surmonter cet obstacle, des méthodes de prédiction de structure, telles que la modélisation comparative par homologie ou les approches *ab initio*, peuvent être utilisées pour obtenir la structure tridimensionnelle des protéines (Berman 2000; Liu et al. 2018)

1.4.4.2. Ligand

La structure des ligands est également essentielle et peut être obtenue à partir de bases de données de petites molécules, telles que ZINC (Irwin et Shoichet 2005) et PubChem (S. Kim et al. 2016). Ces bases de données en ligne permettent de télécharger facilement un grand nombre de composés destinés au ciblage virtuel ultérieur. Si la structure téléchargée est en 2D, elles convertissent les coordonnées atomiques en 3D de ces composés à l'aide de plusieurs logiciels disponibles, tels que ChemSketch (Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, On, Canada, 2019), ChemDraw (PerkinElmer Informatics), et Avogadro (Hanwell et al. 2012). Il est important de noter que pour les ligands constitués de petites molécules, une géométrie stéréochimique définie ainsi qu'un état de protonation approprié sont suffisants au départ, car les différentes conformations seront ensuite explorées par le logiciel de docking dans le contexte du site de liaison de la cible.

1.4.4.3. Programmes de docking moléculaire

Après des décennies de développement et d'application, un nombre considérable de programmes d'amarrage moléculaire a vu le jour à travers le monde. La plupart de ces logiciels sont dédiés à l'étude des interactions entre de petites molécules (ligands) et des protéines (récepteurs). Initialement, la majorité de ces outils ont été développés par des laboratoires de recherche, puis publiés en accès libre, à l'instar d'AutoDock, AutoDock Vina, 3D-DOCK ou LeDock. Lorsqu'un logiciel est amélioré et présente des défauts très limités, il peut être acquis par une société spécialisée et intégré à une suite commerciale plus vaste, comme c'est le cas pour Glide, GOLD, MOE Dock ou LigandFit (Pagadala, Syed, et Tuszynski 2017a).

1.4.5. Les modèles de docking

1.4.5.1. Modèle Lock–Key

Le modèle Lock-and-Key est le premier modèle appliqué pour expliquer l'interaction théorique récepteur-ligand. Il affirme que le ligand et le récepteur se reconnaissent grâce à une correspondance géométrique et énergétique parfaite (Chen, Seukep, et Guo 2020). Dans ce modèle, le ligand pénètre dans le récepteur en conservant sa structure rigide ; en d'autres termes, la conformation spatiale des deux entités ne subit aucun changement lors de l'amarrage moléculaire (Figure 1.16 a).

1.4.5.2. Modèle de Induced-fit

Dans le modèle de l'ajustement induit (*Induced Fit*), l'interaction avec le ligand induit un changement conformationnel du site actif de la protéine (Meng et al. 2011). Cela signifie que la protéine rencontre d'abord le substrat, puis modifie sa structure spatiale pour s'y adapter. Ce modèle indique que le ligand et la protéine sont tous deux considérés comme des structures flexibles lors du docking moléculaire (Figure 1.16 b).

1.4.5.3. Modèle de sélection conformationnelle

Selon le modèle de sélection conformationnelle, les protéines peuvent exister sous plusieurs états conformationnels, et le ligand sélectionne ou stabilise alors la conformation la plus favorable (Figure 1.16 c) (Spasov 2024).

1.4.5.4. Modèle de trapping

Dans le modèle de piégeage de l'inhibiteur, le ligand se fixe d'abord à la protéine dans une conformation ouverte. Il est ensuite enfermé (ou piégé) à l'intérieur du site de liaison après le passage de la protéine vers une conformation fermée (figure 1.16 d).

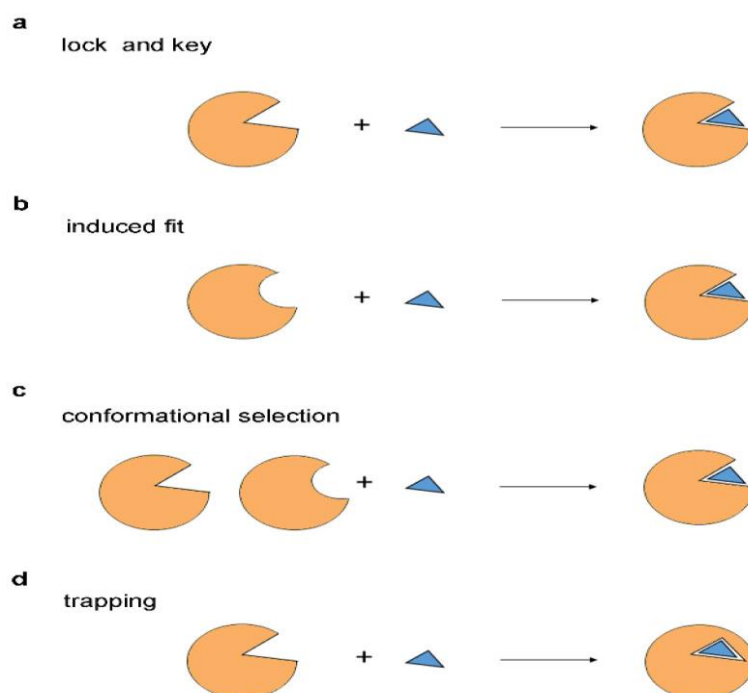


Figure 1.16 Principaux modèles d'interaction protéine–ligand. Modèles d'interaction protéine–ligand. (a) Dans le modèle « serrure–clé », le ligand possède une forme complémentaire qui s'adapte parfaitement au site actif de la protéine. (b) Le modèle d'ajustement induit suppose que la protéine modifie sa conformation afin de permettre la fixation du ligand. (c) Dans le modèle de sélection conformationnelle, la protéine adopte plusieurs conformations possibles, tandis que le ligand se fixe préférentiellement à l'une d'elles. (d) Le modèle de piégeage décrit un ligand retenu à l'intérieur de la structure protéique. La protéine est illustrée en orange et le ligand en bleu.

1.4.6. Principe

Le docking moléculaire peut inclure deux étapes principales pour mener à bien son travail (Gupta, Sharma, et Kumar 2018b) :

Première étape consiste à prédire et à rechercher par des algorithmes certaines orientations et diverses positions pour la meilleure liaison dans le site actif (Gupta, Sharma, et Kumar 2018a).

La deuxième étape permet d'utiliser des fonctions de score pour assurer le classement des conformations candidates, en se basant par exemple sur l'énergie électrostatique et de Van der Waals (Pagadala, Syed, et Tuszynski 2017b), afin de fournir une estimation rapide et approximative des affinités de liaison (Pantsar et Poso 2018). Ces fonctions se divisent en trois catégories qui sont : les fonctions de score basées sur la physique, les fonctions de score basées sur l'expérience et les fonctions de score basées sur les connaissances (Chen, Seukep, et Guo 2020).

1.4.7. Utilisation et défis

Le Docking moléculaire présente a un avenir prometteur en recherche dans le domaine des nutraceutiques, et cela avec un haut niveau de compétence dans la contribution de nouveaux médicaments pour traiter diverses maladies (Agu et al. 2023). Ces étapes sont cruciales pour cribler des milliers de composés de type médicamenteux (Naqvi et al. 2018), et des interactions protéine-protéine (Kaczor et al. 2018) peuvent avoir lieu. Il permet également de prédire la toxicité (Amaro et al. 2018), les interactions et la modélisation protéine-ligand ainsi que son énergétique (A et Va 2018), même pour les protéines dont la structure est inconnue. Il existe également le docking inverse. Cependant, il peut faire face à plusieurs défis, en tête desquels : la précision de la flexibilité conformationnelle (Pagadala, Syed, et Tuszynski 2017a; Roomi et al. 2025), le compromis inhérent entre précision et coût de calcul, la faible évaluation des interactions de solvant et entropiques, les molécules d'eau cristallographiques dans le site actif, l'affinité, le manque de précision des algorithmes car ils ne sont qu'approximatifs, les fonctions de score, et le manque d'informations sur la structure cristallographique. Pour améliorer sa précision et sa pertinence biologique (Roomi et al. 2025), ainsi que pour combler l'écart entre les prédictions computationnelles et la réalité biologique, il faut : améliorer les fonctions de score en les soutenant par des données expérimentales, comme la cryo-microscopie électronique ou la résonance magnétique nucléaire, et intégrer l'intelligence artificielle (IA) pour l'échantillonnage conformationnel (Roomi et al. 2025; Saikia et Bordoloi 2019).

2. Matériel et Méthodes

2.1. Matériel

2.1.1. Microordinateur

L'étude informatique a été réalisée sur un système Windows 11 Professionnel en version 64 bits, équipé d'un processeur Intel(R)Core (TM) i7-13620H de 13 génération, de 16 Go de mémoire RAM et d'une carte graphique Intel(R) UHD Graphics.

2.1.2. Bases de données

2.1.2.1. Protein Data Bank (PDB)

La création de la PDB (*Protein Data Bank*) en 1971, en tant que plateforme mondiale de données biologiques numériques, a débuté avec seulement sept structures de protéines. Aujourd'hui, elle contient plus de 182 600 structures de macromolécules biologiques (ADN, protéines, ARN). Ces molécules, souvent liées à d'autres molécules au sein de complexes, sont archivées dans la PDB par le consortium international wwPDB (Behzadi et Gajdacs 2022). Ces sources d'information associées aux structures atomiques et à la cristallographie, permettent d'appréhender l'organisation tridimensionnelle (3D) des biomolécules, notamment les acides nucléiques et les protéines. Elles trouvent de nombreuses applications tant dans le domaine de l'éducation que dans celui de la recherche scientifique (Burley 2021).

Aujourd'hui, la PDB est reconnue comme une référence incontournable et constitue l'un des atouts (ou réservoirs) les plus importants pour l'archivage des données numériques concernant les structures 3D des molécules biologiques (Westbrook et Burley 2019).

2.1.2.2. PubChem

PubChem est une base de données publique regroupant des informations sur les substances chimiques ainsi que sur leurs activités biologiques. Depuis sa création en 2004 dans le cadre de l'initiative *Molecular Libraries Roadmap* des *National Institutes of Health* (NIH) des États-Unis, PubChem est rapidement devenu une ressource essentielle d'information chimique pour la communauté scientifique dans divers domaines, notamment la chimio-informatique, la biologie chimique, la chimie médicinale et la découverte de médicaments (S. Kim et al. 2016; NCBI Resource Coordinators 2015).

2.1.3. Programmes

2.1.3.1. Avogadro

Avogadro est un logiciel de modélisation chimique qui intègre un éditeur et un visualiseur de molécule. Il permet notamment d'effectuer des calculs de minimisation d'énergie afin d'obtenir la conformation moléculaire la plus stable (Torres et al. 2019a).

2.1.3.2. Open Babel

Il s'agit d'une boîte à outils chimio-informatique open-source et complète, qui intègre diverses transformations et représentations de données chimiques. Elle permet ainsi de convertir, stocker et analyser ces données, facilitant la modélisation moléculaire dans les domaines de la bio-informatique et de la biochimie (O'Boyle et al. 2011)

2.1.3.3. AutoDockTools

AutoDockTools est un outil graphique interactif qui intègre diverses méthodes innovantes pour la préparation, le regroupement, l'affichage et l'analyse des coordonnées ainsi que des résultats de l'amarrage moléculaire (Morris et al. 2009). En amont du calcul avec AutoDock, cet outil permet la préparation de la cible et du ligand au format PDBQT (El-Hachem et al. 2017)

2.1.3.4. AutoDock Vina

AutoDock Vina est un programme d'amarrage moléculaire de nouvelle génération. Il est nettement plus rapide que les versions précédentes, tout en améliorant significativement la précision de la prédiction des modes de liaison. Une accélération supplémentaire est obtenue grâce au parallélisme, par l'utilisation du *multithreading* sur des machines multi-cœurs. De plus, AutoDock Vina calcule automatiquement les cartes de grille et regroupe les résultats de manière transparente pour l'utilisateur. La forme fonctionnelle générale de la partie dépendante de la conformation constitue la base de la fonction de scoring d'AutoDock Vina (Eberhardt et al. 2021a; Trott et Olson 2010a).

2.1.3.5. Biovia Discovery Studio Visualizer (DSV)

Biovia DSV est un logiciel qui comprend une gamme d'outils spécifiques pour l'amarrage moléculaire : l'analyse de simulation de dynamique moléculaire, le criblage virtuel et la modélisation de protéines (Agu et al. 2023). Il permet la visualisation moléculaire en structures 3D et 2D et la surface des interactions de complexe (ligand-protéine)(Khan et al. 2022; Sri Sneha et al. 2024; Yahaya et al. 2021). Il est utilisé également pour la facilité d'analyse des diverses interactions et des résidus d'acides aminés qui ont contribué à l'association (Baroroh, S.Si., M.Biotek. et al. 2023; K et Venugopal 2024).

2.2. Méthodes

2.2.1 Préparation de la protéine

Dans cette étude, la structure cristallographique tridimensionnelle de la protéine p38 MAPK en complexe avec son inhibiteur a été récupérée à partir de la base de données Protein Data Bank (PDB) sous le code d'accès 1A9U (Z. Wang et al. 1999). La kinase p38 MAPK possède deux domaines, un domaine N-terminal de 135 résidus et un domaine C-terminal de 225 résidus (Zhulun Wang et al. 1997). La structure a été téléchargée au format PDB, puis importée et préparée dans le logiciel AutoDockTools (Morris, Huey, et Olson 2008). Au cours de cette

étape, les molécules d'eau ont été retirées et les hétéroatomes (misc) ont été séparés. Après l'ajout des atomes d'hydrogène, la structure a été préparée et convertie au format PDBQT. Enfin, le site actif a été déterminé.

Tableau 2.1. Paramètre de la protéine cible MAPK p38

Type de la protéine	Code du complexe PDB	Résolution Å	Nombre de chaines	Nombre d'acide aminés
MAP KINASE P38	1A9U	2.50	1	354

2.2.2 Préparation des ligands

Pour la préparation du ligand dans cette étude, nous avons téléchargé de la structure tridimensionnelle de la vitamine D3, représentée par la forme stockée 25(OH)D3 (hydroxyvitamine D3) et la forme biologique active 1,25(OH)2 D3 (dihydroxyvitamine D3) ,à partir de la base de données PubChem (Mohanty et Mohanty 2023), sous leurs identifiants de composés respectifs (CID) 5280453 et 8810851 dans l'ordre. Ces deux composés ont ensuite subi l'optimisation moléculaire comprenant (la minimisation de l'énergie et la dynamique moléculaire) à l'aide de Avogadro (Torres et al. 2019a), afin d'obtenir des conformations plus stables (Mohanty et Mohanty 2023) et proches de l'état moléculaire naturel. Les ligands ont ensuite été exportés au format PDBQT à l'aide du logiciel Open Babel, ce format étant compatible (Iqbal et al. 2023; Larga et al. 2024).

Tableau 2.2. Paramètres de Grid Box utilisées pour l'étude des interactions ligand-MAPK P38

Paramètres		25(OH)D3	1.25(OH)2D3
Center	X	3.905	2.436
	Y	11.253	14.488
	Z	25.111	27.853
Size	X	30	28
	Y	32	28
	Z	30	28

2.2.3 Docking Moléculaire

Le Docking moléculaire a été réalisé à l'aide du logiciel AutoDockTools, en suivant plusieurs sous-étapes méthodiques afin d'évaluer l'affinité des deux formes de la vitamine D (25(OH)D₃ et 1,25(OH)₂D₃) pour la p38 (PDB : 1A9U), notamment au niveau des site actif.

Les deux métabolites de la vitamine D ont été préparées à partir de la base de données PubChem Puis converties au format PDBQT depuis Open Babel. La structure cristallographique de la p38 a été préparée au format PDBQT après suppression des molécules d'eau.

Les simulations de Docking moléculaire ont été réalisées en utilisant le logiciel AutoDock Vina (Eberhardt et al. 2021b; Trott et Olson 2010b) en ciblant le site de liaison spécifique de la protéine étudiée incluant les résidus suivants : Lys 53, Met 109 (Noh et al. 2018) afin de calculer l'énergie de liaison et de déterminer la meilleure pose de liaison pour chaque ligand. Dans cette étude la protéine 1A9U a été maintenue rigide, tandis que les ligands ont été rendus flexibles.

Les résultats du docking moléculaire ainsi que les interactions protéine-ligand, ont été visualisés en 2D et 3D, puis analysé à l'aide BIOVIA Discovery Studio Visualizer v25.1.0.24284 (Baroroh, S.Si., M.Biotek. et al. 2023) .

2.2.4 Règle de 5 de Lipinski

La règle des cinq de Lipinski (ou règle de Lipinsski) est une règle empirique basée sur les propriétés physicochimiques et les descripteurs moléculaires. Elle est utilisée pour prédire l'activité orale des composés chimiques et aider les chercheurs à concevoir des médicaments administrés par voie orale (Pillai, Dhanikula, et Panchagnula 2001). Selon cette règle, une molécule présente généralement un bon potentiel d'absorption par voie orale lorsqu'elle satisfait au moins trois des cinq critères suivants (Lipinski et al. 2001):

1. Un poids moléculaire ≤ 500 daltons
2. Un nombre de donneurs de liaisons hydrogène (groupes –OH et –NH) ≤ 5
3. Un nombre d'accepteurs de liaisons hydrogène (atome d'oxygène ou d'azote) ≤ 10
4. Un $\log P \leq 5$, traduisant un bon équilibre entre hydrophilie et lipophilie
5. Un nombre de liaisons rotatives (liaisons simples flexibles) < 15

La plateforme ADMETlab 2.0 a été utilisée pour prédire la règle de cinq de Lipinski, en insérant les chaînes SMILES préalablement extraites de PubChem (Dong et al. 2018)

Tableau 2.3. Notations SMILES pour le calcidiol et le calcitriol.

Composés	SMILES
Calcidiol	<chem>C[C@H](CCCC(C)(C)O)[C@H]1CCC2[C@@]1(CCCC2=C/C=C\3/C[C@H](CCC3=C)O)C</chem>

Calcitriol	<chem>C[C@H](CCCC(C)C)[C@H]1CC[C@@H]2[C@@]1(CC[C@H]3[C@H]2CC=C4[C@@]3(CC[C@@H](C4)O)C</chem>
------------	--

3. Résultats

Dans le but de déterminer l'effet de la vitamine D3 « 25OHD3 et 1,25(OH)2D3 » sur la protéine p38 MAPK dans les macrophages sénescents. Un docking moléculaire a été réalisé semi-flexible pour chaque ligand. Avant d'effectuer le docking, la règle des cinq de Lipinski a été vérifiée et validée (Tableau 3.1). La simulation de Docking moléculaire a généré 9 poses de liaison différentes, présentant des affinités et des valeurs d'énergie de liaison variables (kcal/mol), ainsi que des interactions spécifiques pour chaque composé. Cependant, seules les conformations présentant l'énergie libre de liaison la plus basse (affinité maximale) ont été retenues pour l'analyse ultérieure (Tableau 3.2).

Tableau 3.1 Propriétés physico-chimiques des différents métabolites de la vitamine D3

Composé / Propriété	MW	nHA	nHd	logP	nRot
25-hydroxyvitamin D3	0.871	2.0	2.0	4.941	6.0
1 α ,25-dihydroxyvitamin D3	0.889	3.0	3.0	5.112	6.0

Tableau 3.2 Énergies de liaison et résidus d'acides aminés impliqués dans les interactions entre les métabolites de la vitamine D3 et la protéine cible p38 MAPK.

Protéine	Ligand	Énergie de liaison (kcal/mol)	Interaction des résidus	Type de liaison	Distance (Å)
P38 MAPK	1 α ,25 dihydroxyvitamin D3	-8,5	Lys 53	Alkyl	5,473585
			Tyr 35	Pi-Alkyl	3,953230
			Tyr 35	Pi-Sigma	3,671658
	25 hydroxyvitamin D3	-7,5	Tyr 35	Pi-Alkyl	4,036520
			Tyr 35	Pi-Sigma	3,529838

À l'aide de BIOVIA Discovery Studio Visualizer, nous avons visualisé et analysé en 2D et 3D (figure 3.1) les résultats du docking des ligands avec la protéine p38.

Le 1 α ,25(OH)2D3 présente la meilleure pose de liaison avec une énergie de -8.5 Kcal/mol. Il forme trois interactions : deux avec le même acide aminé, Tyr 35 : une interaction hydrophobe

Chapitre 3. Résultats et interprétations

de type Pi-Alkyl (3,953230 Å) et une liaison Pi-Sigma (3,671658 Å). Une avec Lys 53 : une liaison de type alkyl Alkyl (5,473585 Å).

À l'inverse, Le 25OHD3 ne montre que deux interactions, toutes deux formées avec le même acide aminé, Tyr 35 : une liaison Pi-Alkyl (4,036520 Å) et une liaison Pi-Sigma (3,529838 Å).

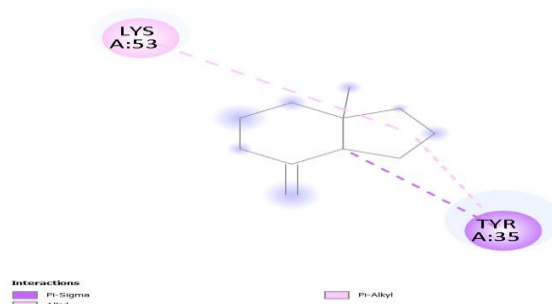


Figure 3.1 Structure en 2D des interactions de la 1α,25-dihydroxyvitamine D3 avec la protéine p38

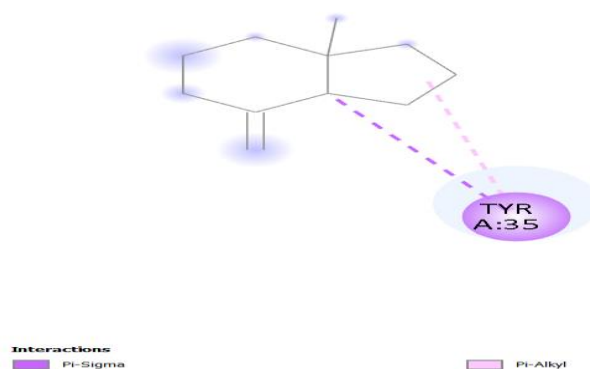


Figure 3.2 Structure en 2D des interactions de la 25 hydroxyvitamin D3 avec la protéine p38

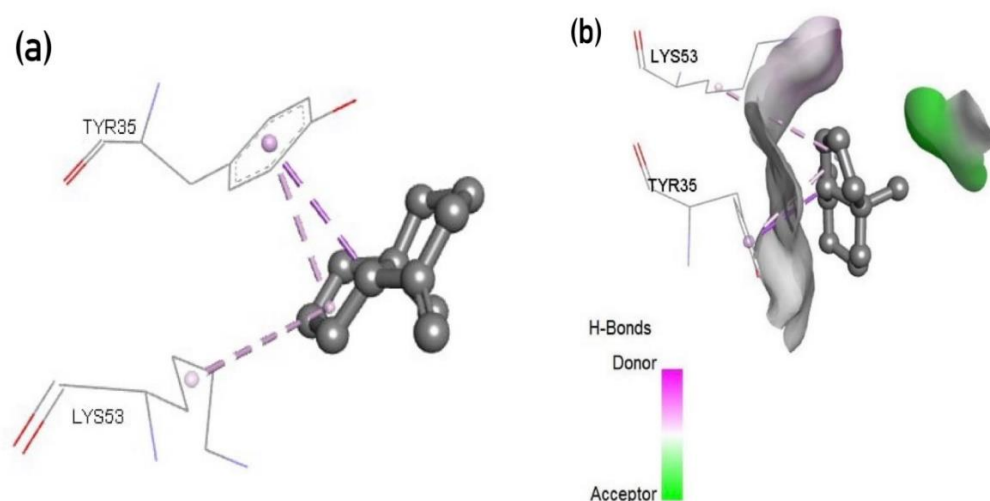


Figure 3.3. Les interactions de liaison de 1α,25-hydroxyvitamine D3 avec P38 MAPK en 3D : (a) Résidus interagissant de p38 avec 1α,25-hydroxyvitamine D3. (b) site de liaison de p38 avec 1α,25-hydroxyvitamine D3 montrant les résidus donneurs et accepteurs de liaisons hydrogène.

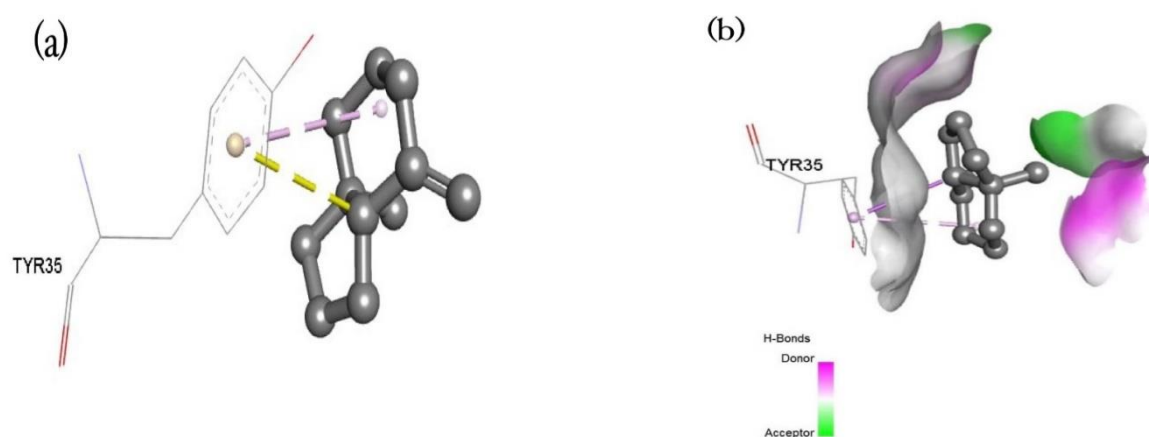


Figure 3.4. Interactions de liaison de 25-hydroxyvitamine D3 avec P38MAPK en 3D :(a) Résidus interagissant de p38 avec le 25-hydroxyvitamine D3. (b) site de liaison de p38 avec 25-hydroxyvitamine D3 montrant les résidus donneurs et accepteurs de liaisons hydrogène.

Chapitre 4. Discussion

La vitamine D est une pro-hormone, régulatrice du calcium, du phosphore et de l'homéostasie osseuse. De plus, la vitamine D joue divers rôles en dehors de la régulation des niveaux de calcium, notamment un rôle fondamental dans la modulation de la réponse immunitaire (Aranow 2011). Elle peut être impliquée dans la stimulation de l'immunité innée, à la régulation de l'inflammation et à la défense de l'hôte contre les pathogènes. Par ailleurs, grâce à ces propriétés anti-inflammatoires, elle peut *via* son récepteur VDR stimuler le processus de l'autophagie en inhibant la voie ROS-p38 MAPK et en réduisant l'activation de l'IL-1 β , permettant ainsi l'atténuation de l'inflammation (Wen et al. 2024).

Lors du vieillissement, la vitamine D empêche la sénescence des macrophages par l'inhibition de la voie p38 MAPK. Le dysfonctionnement des macrophages sénescents conduit à l'émergence des maladies liées à l'âge, telles que l'athérosclérose, le diabète, la fibrose, la déclin immunitaire, l'auto-immunité et le cancer (Moss et al. 2024b). En parallèle, Le vieillissement est associé à une diminution de l'immunité cutanée (Ciabattini et al. 2018) ainsi qu'à une augmentation de l'inflammation (Ju, Lee, et Kim 2018). Les fibroblastes dermiques sénescents s'accumulent dans la peau et sécrètent des cytokines et des chimiokines, un phénomène connu sous le nom de phénotype sécrétoire associé à la sénescence (SASP), qui est en partie régulé par la kinase p38 MAPK. Cela alimente l'environnement inflammatoire de la peau, entraînant une altération de l'immunité cutanée au fil du temps (Pereira et al. 2019).

En 2024, une étude *in vitro* a montré pour la première fois que la vitamine D3 bloque la production du SASP dans les fibroblastes sénescents par l'inhibition de la voie p38 MAPK. De plus, l'analyse transcriptomique des biopsies cutanées provenant de de sujets âgés après supplémentation en vitamine D3 a révélé que celle-ci inhibe, en réponse à une solution saline, les mêmes voies inflammatoires qu'un inhibiteur spécifique de p38 (Sayegh et al. 2024b).

Le Docking moléculaire est une méthodologie qui étudie *in silico* l'affinité de la liaison entre une protéine et son ligand afin de développer de nouveaux médicaments (Gioia et al. 2017b). Dans cette étude, nous avons exploré le potentiel des métabolites de la vitamine D3, le calcidiol et le calcitriol, à interagir directement avec la protéine p38 dans le macrophage sénescents en utilisant le Docking moléculaire.

La protéine p38 MAPK est une voie de signalisation majeure, impliquée dans plusieurs fonctions physiologiques et cellulaires telles que la régulation du cycle cellulaire, l'apoptose, l'expression génique et les réponses aux stimuli de stress. Elle joue notamment un rôle central dans la relation entre le vieillissement et les altérations de signalisation protéique (Boehmer et al., 2005). L'augmentation de l'activation de la voie p38 (MAPK) induit une diminution de l'expression du récepteur Tim-4 (De Maeyer et al. 2020). Ce changement peut entraîner une

altération de la capacité phagocytaire des macrophages, et par conséquent la clairance de corps apoptotique (Shen et al. 2025). Ainsi, La kinase de stress p38 participe à l'établissement de la sénescence cellulaire grâce à sa capacité à activer la voie d'arrêt de croissance dépendante de p53. De plus, il a été démontré que l'activité constitutive de p38MAPK peut induire un arrêt de la croissance indépendant de la réponse aux dommages à l'ADN (Griukova et al. 2018). Cette altération entraîne une perte de contrôle de l'expression des molécules pro-inflammatoires (IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-12), conduisant ainsi à une inflammation chronique (Yang et al. 2014).

La vitamine D est reconnue pour ses effets immunomodulateurs, notamment à travers l'inhibition de la voie p38 dans les macrophages sénescents. Ainsi, la vitamine D régule positivement de MKP-1 qui induit à l'inhibition de la phosphorylation de p38 et de la sécrétion de cytokines dans les macrophages (Y. Zhang et al. 2012). De plus, la vitamine D a la capacité d'inhiber de l'expression du SAPS par le blocage particulier de la voie de signalisation p38 MAPK, et inhibe la production de TNF- α et d'IL-6 induit par le palmitate dans les macrophages (Li et al. 2018; Sayegh et al. 2024). Cependant, dans le cadre de notre étude, nos résultats *in silico* fournissant un mécanisme possible dirigé spécifiquement contre la sénescence des macrophages.

Le calcitriol (1 α ,25(OH)₂D₃) dont l'action est considérée comme un effet anti-âge, peut réduire la production des ROS et les dommages génomiques, ce qui favorise la prolifération cellulaire, stimule l'expression du facteur nucléaire cytoprotecteur Nrf2 et réduisant la sénescence cellulaire en bloquant le SAPS (Bima et al. 2021; L. Chen et al. 2019).

Les deux ligands utilisés dans notre étude respectent la règle de cinq de Lipinski. Bien qu'une violation de la propriété clogP soit observée pour le 1 α ,25OH (5.112>5), cette molécule est acceptable puisque la règle s'agit qu'une seule propriété qui se situe hors des limites établies.

L'analyse de docking moléculaire montre que la meilleure conformation de liaison est obtenue avec le 1 α ,25 dihydroxyvitamin D₃. Ce complexe présente l'énergie de liaison la plus favorable -8.5 kcal/mol, ce qui indique une affinité modérée et une interaction relativement stable avec la protéine p38. Cette stabilité est renforcée par des interactions spécifiques, incluant deux liaisons Pi-Alkyl et Pi-Sigma avec le même résidu d'acide aminé Tyr35, ainsi qu'une liaison Alkyl avec la Lys53, suggérant ainsi la formation d'un complexe biologiquement pertinent. En revanche, l'énergie libre de liaison obtenue pour le 25OHD₃ est de -7.5 kcal/mol. Ses interactions avec la Tyr35 se limitent à une liaison Pi-Alkyl et une liaison Pi-Sigma. Les variations observées dans la nature et le nombre d'interactions entre la protéine cible et ces deux ligands semblent donc jouer un rôle déterminant dans les différences de valeurs d'énergie libre de liaison.

Ces interactions suggèrent un mécanisme inhibiteur potentiel, notamment, le calcidiol et le calcitriol pourraient inhiber la fonction de la p38 MAPK au sein des macrophages sénescents, réduisant ainsi la sénescence et les dysfonctions cellulaires associées afin de prévenir l'inflammaging.

Ce travail se positionne comme la première étude à proposer un mécanisme d'inhibition directe de la protéine p38 par la vitamine D grâce à leurs interactions moléculaires. Ces résultats ouvrent une voie prometteuse pour dans le développement d'approches thérapeutique capable de renforcer les défenses immunitaires tout en limitant les dommages cellulaires associés au vieillissement.

Néanmoins, cette étude repose sur des modèles prédictifs. Une validation *in vitro* s'avère donc nécessaire pour confirmer le potentiel inhibiteur de la vitamine D sur l'activité de la protéine p38.

Chapitre 5. Conclusion et perspectives

Dans cette étude, nous avons examiné l'interaction directe entre deux ligands, la 25-hydroxyvitamine D3, la 1 α ,25-dihydroxyvitamine D3 et la protéine kinase p38 au moyen de simulations de docking moléculaire. Au sein des macrophages sénescents, la kinase p38 est responsable de l'exacerbation de l'inflammation, de la réponse au stress cellulaire et de l'altération des fonctions macrophagiques. Bien que le rôle de la vitamine D dans le renforcement des réponses immunitaires innées soit déjà bien documenté, nos résultats apportent de nouvelles preuves d'un effet protecteur direct ciblant spécifiquement la sénescence.

Les résultats de docking moléculaire ont montré une affinité de liaison modérée entre le 25OHD3, le 1 α ,25(OH) $_2$ D3 et la protéine p38. Cette liaison est stabilisée par plusieurs interactions, notamment des liaisons hydrophobes. Ces interactions suggèrent que le calcidiol et le calcitriol peuvent s'adapter à la conformation de la protéine, modulant ainsi son activité pour lutter contre la sénescence.

Ces résultats proposent un nouveau mécanisme lequel la vitamine D pourrait exercer une activité inhibitrice sur la protéine p38 au sein des macrophages sénescents. A notre connaissance, il s'agit de la première preuve obtenue par des méthodes computationnelles d'une telle interaction, soulignant la valeur des approches *in silico* pour identifier des mécanismes ciblant la sénescence. Néanmoins, cette étude reste de nature prédictive. Une validation par des simulations de dynamique moléculaire, ainsi que des tests fonctionnels de la protéine au sein de macrophages sénescents s'avèrent donc nécessaires.

Chapitre 6. Références bibliographiques

A, Tripathi, et Bankaitis Va. 2018. « Molecular Docking: From Lock and Key to Combination Lock ». *Journal of Molecular Medicine and Clinical Applications* 2(1). doi:10.16966/2575-0305.106.

« Advancements in Targeting Macrophage Senescence for Age-Associated Conditions ». 2024a. *aging and disease*. doi:10.14336/AD.2024.0720.

« Advancements in Targeting Macrophage Senescence for Age-Associated Conditions ». 2024b. *aging and disease*. doi:10.14336/AD.2024.0720.

Agu, P. C., C. A. Afiukwa, O. U. Orji, E. M. Ezeh, I. H. Ofoke, C. O. Ogbu, E. I. Ugwuja, et P. M. Aja. 2023. « Molecular Docking as a Tool for the Discovery of Molecular Targets of Nutraceuticals in Diseases Management ». *Scientific Reports* 13(1): 13398. doi:10.1038/s41598-023-40160-2.

Al-Attar, Ahmad, Steven R. Presnell, Charlotte A. Peterson, D.Travis Thomas, et Charles T. Lutz. 2016. « The Effect of Sex on Immune Cells in Healthy Aging: Elderly Women Have More Robust Natural Killer Lymphocytes than Do Elderly Men ». *Mechanisms of Ageing and Development* 156: 25-33. doi:10.1016/j.mad.2016.04.001.

Albright, Joslyn M., Robert C. Dunn, Jill A. Shults, Devin M. Boe, Majid Afshar, et Elizabeth J. Kovacs. 2016. « Advanced Age Alters Monocyte and Macrophage Responses ». *Antioxidants & Redox Signaling* 25(15): 805-15. doi:10.1089/ars.2016.6691.

Amaro, Rommie E., Jerome Baudry, John Chodera, Özlem Demir, J. Andrew McCammon, Yinglong Miao, et Jeremy C. Smith. 2018. « Ensemble Docking in Drug Discovery ». *Biophysical Journal* 114(10): 2271-78. doi:10.1016/j.bpj.2018.02.038.

Anerillas, Carlos, Kotb Abdelmohsen, et Myriam Gorospe. 2020. « Regulation of senescence traits by MAPKs ». *GeroScience* 42(2): 397-408. doi:10.1007/s11357-020-00183-3.

Arababadi, Mohammad Kazemi, Reza Nosratabadi, et Gholamreza Asadikaram. 2018. « Vitamin D and Toll like Receptors ». *Life Sciences* 203: 105-11. doi:10.1016/j.lfs.2018.03.040.

ARAKAWA, Satoko, Shinya HONDA, Hirofumi YAMAGUCHI, et Shigeomi SHIMIZU. 2017. « Molecular mechanisms and physiological roles of Atg5/Atg7-independent alternative autophagy ». *Proceedings of the Japan Academy. Series B, Physical and Biological Sciences* 93(6): 378-85. doi:10.2183/pjab.93.023.

Aranow, Cynthia. 2011a. « Vitamin D and the Immune System ». *Journal of investigative medicine : the official publication of the American Federation for Clinical Research* 59(6): 881-86. doi:10.231/JIM.0b013e31821b8755.

Aranow, Cynthia. 2011b. « Vitamin D and the Immune System ». *Journal of Investigative Medicine* 59(6): 881-86. doi:10.2310/JIM.0b013e31821b8755.

Chapitre 6. Références bibliographiques

Banik, Ishani, Adhideb Ghosh, Erin Beebe, Blaž Burja, Mojca Frank Bertoncelj, Christopher M. Dooley, Enni Markkanen, et al. 2023. « P38 Mediates Tumor Suppression through Reduced Autophagy and Actin Cytoskeleton Changes in NRAS-Mutant Melanoma ». *Cancers* 15(3): 877. doi:10.3390/cancers15030877.

Baroroh, S.Si., M.Biotek., Umi, Zahra Silmi Muscifa, Wanda Destiarani, Fauzian Giansyah Rohmatullah, et Muhammad Yusuf. 2023. « Molecular interaction analysis and visualization of protein-ligand docking using Biovia Discovery Studio Visualizer ». *Indonesian Journal of Computational Biology (IJCB)* 2(1): 22. doi:10.24198/ijcb.v2i1.46322.

Barragan, Myriam, Misty Good, et Jay K. Kolls. 2015. « Regulation of Dendritic Cell Function by Vitamin D ». *Nutrients* 7(9): 8127-51. doi:10.3390/nu7095383.

Becker, Laren, Linh Nguyen, Jaspreet Gill, Subhash Kulkarni, Pankaj Jay Pasricha, et Aida Habtezion. 2018. « Age-Dependent Shift in Macrophage Polarisation Causes Inflammation-Mediated Degeneration of Enteric Nervous System ». *Gut* 67(5): 827-36. doi:10.1136/gutjnl-2016-312940.

Behzadi, Payam, et Márió Gajdács. 2022. « Worldwide Protein Data Bank (wwPDB): A virtual treasure for research in biotechnology ». *European Journal of Microbiology and Immunology* 11(4): 77-86. doi:10.1556/1886.2021.00020.

Bellon, Marcia, et Christophe Nicot. 2017. « Telomere Dynamics in Immune Senescence and Exhaustion Triggered by Chronic Viral Infection ». *Viruses* 9(10): 289. doi:10.3390/v9100289.

Berman, H. M. 2000. « The Protein Data Bank ». *Nucleic Acids Research* 28(1): 235-42. doi:10.1093/nar/28.1.235.

Bikle, Daniel D. 2014. « Vitamin D Metabolism, Mechanism of Action, and Clinical Applications ». *Chemistry & Biology* 21(3): 319-29. doi:10.1016/j.chembiol.2013.12.016.

Bima, Abdulhadi, Basmah Eldakhakhny, Dina Nuwaylati, Abrar Alnami, Mohammed Ajabnoor, et Ayman Elsamanoudy. 2021. « The Interplay of Vitamin D Deficiency and Cellular Senescence in The Pathogenesis of Obesity-Related Co-Morbidities ». *Nutrients* 13(11): 4127. doi:10.3390/nu13114127.

Boehmer, Eric D., Michael J. Meehan, Brent T. Cutro, et Elizabeth J. Kovacs. 2005. « Aging Negatively Skews Macrophage TLR2- and TLR4-Mediated pro-Inflammatory Responses without Affecting the IL-2-Stimulated Pathway ». *Mechanisms of Ageing and Development* 126(12): 1305-13. doi:10.1016/j.mad.2005.07.009.

Bonney, Elizabeth A. 2017. « Mapping out p38MAPK ». *American journal of reproductive immunology (New York, N.Y. : 1989)* 77(5): 10.1111/aji.12652. doi:10.1111/aji.12652.

Borodkina, Aleksandra, Alla Shatrova, Polina Abushik, Nikolay Nikolsky, et Elena Burova. 2014. « Interaction between ROS Dependent DNA Damage, Mitochondria and P38 MAPK Underlies Senescence of Human Adult Stem Cells ». *Aging* 6(6): 481-95. doi:10.18632/aging.100673.

Bouillon, Roger, Geert Carmeliet, Lieve Verlinden, Evelyne Van Etten, Annemieke Verstuyf, Hilary F. Luderer, Liesbet Lieben, Chantal Mathieu, et Marie Demay. 2008. « Vitamin D and

Chapitre 6. Références bibliographiques

Human Health: Lessons from Vitamin D Receptor Null Mice ». *Endocrine Reviews* 29(6): 726-76. doi:10.1210/er.2008-0004.

Brancewicz, Jan, Natalia Wójcik, Zuzanna Sarnowska, Julia Robak, et Magdalena Król. 2025. « The Multifaceted Role of Macrophages in Biology and Diseases ». *International Journal of Molecular Sciences* 26(5): 2107. doi:10.3390/ijms26052107.

Bravo-Sagua, Roberto, Valentina Parra, Camila López-Crisosto, Paula Díaz, Andrew F. G. Quest, et Sergio Lavandero. 2017. « Calcium Transport and Signaling in Mitochondria ». In *Comprehensive Physiology*, éd. Ronald Terjung. Wiley, 623-34. doi:10.1002/cphy.c160013.

Burley, Stephen K. 2021. « Impact of Structural Biologists and the Protein Data Bank on Small-Molecule Drug Discovery and Development ». *Journal of Biological Chemistry* 296: 100559. doi:10.1016/j.jbc.2021.100559.

Callender, Lauren A., Elizabeth C. Carroll, Robert W. J. Beal, Emma S. Chambers, Sussan Nourshargh, Arne N. Akbar, et Sian M. Henson. 2018. « Human CD8⁺ EMRA T cells display a senescence-associated secretory phenotype regulated by p38 MAPK ». *Aging Cell* 17(1): e12675. doi:10.1111/accel.12675.

Camacho-Pereira, Juliana, Mariana G. Tarragó, Claudia C.S. Chini, Veronica Nin, Carlos Escande, Gina M. Warner, Amrutesh S. Puranik, et al. 2016. « CD38 dictates age-related NAD decline and mitochondrial dysfunction through a SIRT3-dependent mechanism ». *Cell metabolism* 23(6): 1127-39. doi:10.1016/j.cmet.2016.05.006.

Cao Dinh, Hung, Rose Njemini, Oscar Okwudiri Onyema, Ingo Beyer, Keliene Liberman, Liza De Dobbeleer, Wim Renmans, et al. 2019. « Strength Endurance Training but Not Intensive Strength Training Reduces Senescence-Prone T Cells in Peripheral Blood in Community-Dwelling Elderly Women » éd. David Le Couteur. *The Journals of Gerontology: Series A* 74(12): 1870-78. doi:10.1093/gerona/gly229.

Cardwell, Glenn, Janet F. Bornman, Anthony P. James, et Lucinda J. Black. 2018. « A Review of Mushrooms as a Potential Source of Dietary Vitamin D ». *Nutrients* 10(10): 1498. doi:10.3390/nu10101498.

Cargnello, Marie, et Philippe P. Roux. 2011. « Activation and Function of the MAPKs and Their Substrates, the MAPK-Activated Protein Kinases ». *Microbiology and Molecular Biology Reviews* 75(1): 50-83. doi:10.1128/MMBR.00031-10.

Carlberg, Carsten, et Eunike Velleuer. 2024. « Vitamin D and Aging: Central Role of Immunocompetence ». *Nutrients* 16(3): 398. doi:10.3390/nu16030398.

Cashman, Kevin D. 2020. « Vitamin D Deficiency: Defining, Prevalence, Causes, and Strategies of Addressing ». *Calcified Tissue International* 106(1): 14-29. doi:10.1007/s00223-019-00559-4.

Chauhan, Krati, Mahsa Shahrokhi, et Martin R. Huecker. 2023. « Vitamin D ». In *StatPearls [Internet]*, StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441912/> (2 mai 2026).

Chapitre 6. Références bibliographiques

Chen, Guilin, Armel Jackson Seukep, et Mingquan Guo. 2020. « Recent Advances in Molecular Docking for the Research and Discovery of Potential Marine Drugs ». *Marine Drugs* 18(11): 545. doi:10.3390/md18110545.

Chen, Lulu, Renlei Yang, Wanxin Qiao, Wei Zhang, Jie Chen, Li Mao, David Goltzman, et Dengshun Miao. 2019. « 1,25-Dihydroxyvitamin D exerts an antiaging role by activation of Nrf2-antioxidant signaling and inactivation of p16/p53-senescence signaling ». *Aging Cell* 18(3): e12951. doi:10.1111/acer.12951.

Chen, Siyuan, Jing Yang, Yuquan Wei, et Xiawei Wei. 2020. « Epigenetic regulation of macrophages: from homeostasis maintenance to host defense ». *Cellular and Molecular Immunology* 17(1): 36-49. doi:10.1038/s41423-019-0315-0.

Cho, Eun Bin, Jong Hwa Shin, Soonwook Kwon, Juhyeon Kim, Jin Myoung Seok, Byoung Joon Kim, et Ju-Hong Min. 2021. « Effects of Vitamin D and Dexamethasone on Lymphocyte Proportions and Their Associations With Serum Concentrations of 25-Hydroxyvitamin D3 In Vitro in Patients With Multiple Sclerosis or Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder ». *Frontiers in Immunology* 12: 677041. doi:10.3389/fimmu.2021.677041.

Christakos, Sylvia, Puneet Dhawan, Annemieke Verstuyf, Lieve Verlinden, et Geert Carmeliet. 2016. « Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects ». *Physiological Reviews* 96(1): 365-408. doi:10.1152/physrev.00014.2015.

Christofyllakis, Konstantinos, Frank Neumann, Moritz Bewarder, Lorenz Thurner, Dominic Kaddu-Mulindwa, Igor Age Kos, Vadim Lesan, et Joerg Thomas Bittenbring. 2023. « Vitamin D Enhances Immune Effector Pathways of NK Cells Thus Providing a Mechanistic Explanation for the Increased Effectiveness of Therapeutic Monoclonal Antibodies ». *Nutrients* 15(16): 3498. doi:10.3390/nu15163498.

Ciabattini, Annalisa, Christine Nardini, Francesco Santoro, Paolo Garagnani, Claudio Franceschi, et Donata Medagliani. 2018. « Vaccination in the Elderly: The Challenge of Immune Changes with Aging ». *Seminars in Immunology* 40: 83-94. doi:10.1016/j.smim.2018.10.010.

Colotta, Francesco, Birger Jansson, et Fabrizio Bonelli. 2017. « Modulation of Inflammatory and Immune Responses by Vitamin D ». *Journal of Autoimmunity* 85: 78-97. doi:10.1016/j.jaut.2017.07.007.

Corre, Isabelle, François Paris, et Jacques Huot. 2017. « The P38 Pathway, a Major Pleiotropic Cascade That Transduces Stress and Metastatic Signals in Endothelial Cells ». *Oncotarget* 8(33): 55684-714. doi:10.18632/oncotarget.18264.

Cuadrado, Ana, et Angel R. Nebreda. 2010. « Mechanisms and Functions of P38 MAPK Signalling ». *Biochemical Journal* 429(3): 403-17. doi:10.1042/BJ20100323.

Cuenda, Ana, et Juan José Sanz-Ezquerro. 2017. « P38γ and P38δ: From Spectators to Key Physiological Players ». *Trends in Biochemical Sciences* 42(6): 431-42. doi:10.1016/j.tibs.2017.02.008.

Cui, Yinxing, Junhua Chen, Zhao Zhang, Houyin Shi, Weichao Sun, et Qian Yi. 2023. « The Role of AMPK in Macrophage Metabolism, Function and Polarisation ». *Journal of Translational Medicine* 21(1): 892. doi:10.1186/s12967-023-04772-6.

Chapitre 6. Références bibliographiques

Dalle Pezze, Piero, Glyn Nelson, Elsje G. Otten, Viktor I. Korolchuk, Thomas B. L. Kirkwood, Thomas Von Zglinicki, et Daryl P. Shanley. 2014. « Dynamic Modelling of Pathways to Cellular Senescence Reveals Strategies for Targeted Interventions » éd. Andrey Rzhetsky. *PLoS Computational Biology* 10(8): e1003728. doi:10.1371/journal.pcbi.1003728.

De Maeyer, R. P. H., R. C. van de Merwe, R. Louie, O. Bracken, O. P. Devine, D. R. Goldstein, M. Uddin, A. N. Akbar, et D. W. Gilroy. 2020. « Blocking elevated p38 MAPK restores efferocytosis and inflammatory resolution in the elderly ». *Nature immunology* 21(6): 615-25. doi:10.1038/s41590-020-0646-0.

De Nicola, Gian Felice, Eva Denise Martin, Apirat Chaikuad, Rekha Bassi, James Clark, Luigi Martino, Sharwari Verma, et al. 2013. « Mechanism and Consequence of the Autoactivation of P38 α Mitogen-Activated Protein Kinase Promoted by TAB1 ». *Nature Structural & Molecular Biology* 20(10): 1182-90. doi:10.1038/nsmb.2668.

De Silva, Nilushi S., Johan Siewiera, Chantal Alkhoury, Guilherme P. F. Nader, Francesca Nadalin, Kevin de Azevedo, Mickaël Couty, et al. 2023. « Nuclear Envelope Disruption Triggers Hallmarks of Aging in Lung Alveolar Macrophages ». *Nature Aging* 3(10): 1251-68. doi:10.1038/s43587-023-00488-w.

Deepika, Anita Kumari, Surender Singh, Md Faruque Ahmad, Debolina Chaki, Vikram Poria, Sandeep Kumar, et al. 2025. « Vitamin D: recent advances, associated factors, and its role in combating non-communicable diseases ». *NPJ Science of Food* 9: 100. doi:10.1038/s41538-025-00460-5.

DeLuca, G. C. 2004. « Axonal Loss in Multiple Sclerosis: A Pathological Survey of the Corticospinal and Sensory Tracts ». *Brain* 127(5): 1009-18. doi:10.1093/brain/awh118.

DeLuca, Hector F. 2008a. « Evolution of Our Understanding of Vitamin D: Nutrition Reviews©, Vol. 66, No. S2 ». *Nutrition Reviews* 66: S73-87. doi:10.1111/j.1753-4887.2008.00105.x.

DeLuca, Hector F. 2008b. « Evolution of Our Understanding of Vitamin D: Nutrition Reviews©, Vol. 66, No. S2 ». *Nutrition Reviews* 66: S73-87. doi:10.1111/j.1753-4887.2008.00105.x.

Dërmaku-Sopjani, Miribane, et Mentor Sopjani. 2019. « Intracellular Signaling of the AMP-Activated Protein Kinase ». In *Advances in Protein Chemistry and Structural Biology*, Elsevier, 171-207. doi:10.1016/bs.apcsb.2018.12.001.

Di Rosa, Michelino, Michele Malaguarnera, Ferdinando Nicoletti, et Lucia Malaguarnera. 2011. « Vitamin D3: A Helpful Immuno-Modulator: Vitamin D3 as Immuno-Modulator ». *Immunology* 134(2): 123-39. doi:10.1111/j.1365-2567.2011.03482.x.

Dimitrov, Vassil, et John H. White. 2017. « Vitamin D Signaling in Intestinal Innate Immunity and Homeostasis ». *Molecular and Cellular Endocrinology* 453: 68-78. doi:10.1016/j.mce.2017.04.010.

Dominguez, Ligia J., Mario Farruggia, Nicola Veronese, et Mario Barbagallo. 2021. « Vitamin D Sources, Metabolism, and Deficiency: Available Compounds and Guidelines for Its Treatment ». *Metabolites* 11(4): 255. doi:10.3390/metabo11040255.

Chapitre 6. Références bibliographiques

Donati, Simone, Gaia Palmmini, Cinzia Aurilia, Irene Falsetti, Francesca Marini, Francesca Giusti, Teresa Iantomasi, et Maria Luisa Brandi. 2023. « Calcifediol: Mechanisms of Action ». *Nutrients* 15(20): 4409. doi:10.3390/nu15204409.

Donati, Simone, Gaia Palmmini, Cinzia Aurilia, Irene Falsetti, Francesca Miglietta, Teresa Iantomasi, et Maria Luisa Brandi. 2022. « Rapid Nontranscriptional Effects of Calcifediol and Calcitriol ». *Nutrients* 14(6): 1291. doi:10.3390/nu14061291.

Dong, Jie, Ning-Ning Wang, Zhi-Jiang Yao, Lin Zhang, Yan Cheng, Defang Ouyang, Ai-Ping Lu, et Dong-Sheng Cao. 2018. « ADMETlab: A Platform for Systematic ADMET Evaluation Based on a Comprehensively Collected ADMET Database ». *Journal of Cheminformatics* 10(1): 29. doi:10.1186/s13321-018-0283-x.

Duong, L, Hg Radley, B Lee, De Dye, Fj Pixley, Md Grounds, Dj Nelson, et C Jackaman. 2021. « Macrophage Function in the Elderly and Impact on Injury Repair and Cancer ». *Immunity & Ageing* 18(1): 4. doi:10.1186/s12979-021-00215-2.

Eberhardt, Jerome, Diogo Santos-Martins, Andreas F. Tillack, et Stefano Forli. 2021a. « AutoDock Vina 1.2.0: New Docking Methods, Expanded Force Field, and Python Bindings ». *Journal of Chemical Information and Modeling* 61(8): 3891-98. doi:10.1021/acs.jcim.1c00203.

Eberhardt, Jerome, Diogo Santos-Martins, Andreas F. Tillack, et Stefano Forli. 2021b. « AutoDock Vina 1.2.0: New Docking Methods, Expanded Force Field, and Python Bindings ». *Journal of Chemical Information and Modeling* 61(8): 3891-98. doi:10.1021/acs.jcim.1c00203.

El-Hachem, Nehme, Benjamin Haibe-Kains, Athar Khalil, Firas H. Kobeissy, et Georges Nemer. 2017. « AutoDock and AutoDockTools for Protein-Ligand Docking: Beta-Site Amyloid Precursor Protein Cleaving Enzyme 1(BACE1) as a Case Study ». In *Neuroproteomics, Methods in Molecular Biology*, éd. Firas H. Kobeissy et Stanley M. Stevens,. New York, NY: Springer New York, 391-403. doi:10.1007/978-1-4939-6952-4_20.

Erhard, Ainslee L., Elizabeth R. Chin, Ezra R. Chomak, Eydis Y. Erlendsdottir, Federico J. A. Perez-Cueto, et Vibeke Orlén. 2020. « Exploratory study on purchase intention of vitamin D fortified drinks in Denmark, Iceland, and the UK ». *International Journal of Gastronomy and Food Science* 22: 100242. doi:10.1016/j.ijgfs.2020.100242.

Fantini, Cristina, Clarissa Corinaldesi, Andrea Lenzi, Silvia Migliaccio, et Clara Crescioli. 2023. « Vitamin D as a Shield against Aging ». *International Journal of Molecular Sciences* 24(5): 4546. doi:10.3390/ijms24054546.

Fedor, Angelika, Krzysztof Bryniarski, et Katarzyna Nazimek. 2025. « mTOR Signaling in Macrophages: All Depends on the Context ». *International Journal of Molecular Sciences* 26(15): 7598. doi:10.3390/ijms26157598.

Feng, Li-Xing, Chun-Jie Jing, Kai-Lin Tang, Lin Tao, Zhi-Wei Cao, Wan-Ying Wu, Shu-Hong Guan, et al. 2011. « Clarifying the Signal Network of Salvianolic Acid B Using Proteomic Assay and Bioinformatic Analysis ». *PROTEOMICS* 11(8): 1473-85. doi:10.1002/pmic.201000482.

Frye, Mitchell D., Weiping Yang, Celia Zhang, Binbin Xiong, et Bo Hua Hu. 2017. « Dynamic activation of basilar membrane macrophages in response to chronic sensory cell degeneration in aging mouse cochleae ». *Hearing research* 344: 125-34. doi:10.1016/j.heares.2016.11.003.

Chapitre 6. Références bibliographiques

Ganguly, Payal, Tom Macleod, Chi Wong, Mark Harland, et Dennis McGonagle. 2023. « Revisiting p38 Mitogen-Activated Protein Kinases (MAPK) in Inflammatory Arthritis: A Narrative of the Emergence of MAPK-Activated Protein Kinase Inhibitors (MK2i) ». *Pharmaceuticals* 16(9): 1286. doi:10.3390/ph16091286.

García-Hernández, Laura, María Belén García-Ortega, Gloria Ruiz-Alcalá, Esmeralda Carrillo, Juan Antonio Marchal, et María Ángel García. 2021a. « The P38 MAPK Components and Modulators as Biomarkers and Molecular Targets in Cancer ». *International Journal of Molecular Sciences* 23(1): 370. doi:10.3390/ijms23010370.

García-Hernández, Laura, María Belén García-Ortega, Gloria Ruiz-Alcalá, Esmeralda Carrillo, Juan Antonio Marchal, et María Ángel García. 2021b. « The P38 MAPK Components and Modulators as Biomarkers and Molecular Targets in Cancer ». *International Journal of Molecular Sciences* 23(1): 370. doi:10.3390/ijms23010370.

Ghaseminejad-Raeini, Amirhossein, Ali Ghaderi, Amirmohammad Sharafi, Behrad Nematollahi-Sani, Maryam Moossavi, Afshin Derakhshani, et Gholamreza Anani Sarab. 2023. « Immunomodulatory actions of vitamin D in various immune-related disorders: a comprehensive review ». *Frontiers in Immunology* 14: 950465. doi:10.3389/fimmu.2023.950465.

Gibon, E, F Loi, Luis A Córdova, J Pajarinen, T Lin, L Lu, A Nabeshima, Z Yao, et Stuart B Goodman. 2016. « Aging Affects Bone Marrow Macrophage Polarization: Relevance to Bone Healing ». *Regenerative engineering and translational medicine* 2(2): 98-104. doi:10.1007/s40883-016-0016-5.

Gil, Ángel, Julio Plaza-Díaz, et María Dolores Mesa. 2018a. « Vitamin D: Classic and Novel Actions ». *Annals of Nutrition and Metabolism* 72(2): 87-95. doi:10.1159/000486536.

Gil, Ángel, Julio Plaza-Díaz, et María Dolores Mesa. 2018b. « Vitamin D: Classic and Novel Actions ». *Annals of Nutrition and Metabolism* 72(2): 87-95. doi:10.1159/000486536.

Gioia, Dario, Martina Bertazzo, Maurizio Recanatini, Matteo Masetti, et Andrea Cavalli. 2017a. « Dynamic Docking: A Paradigm Shift in Computational Drug Discovery ». *Molecules* 22(11): 2029. doi:10.3390/molecules22112029.

Gioia, Dario, Martina Bertazzo, Maurizio Recanatini, Matteo Masetti, et Andrea Cavalli. 2017b. « Dynamic Docking: A Paradigm Shift in Computational Drug Discovery ». *Molecules* 22(11): 2029. doi:10.3390/molecules22112029.

González-Osuna, Luis, Sandra Yasuyo Fukada, María Paz Hernández-Cáceres, Patricia Luz-Crawford, Cristian Cortez, Carolina Rojas, Paola Carvajal, Alfredo Sierra-Cristancho, et Rolando Vernal. 2025. « p38 mitogen-activated protein kinase drives senescence in CD4+ T lymphocytes and increases their pathological potential ». *Immunity & Ageing : I & A* 22: 30. doi:10.1186/s12979-025-00526-8.

Gorgoulis, Vassilis, Peter D. Adams, Andrea Alimonti, Dorothy C. Bennett, Oliver Bischof, Cleo Bishop, Judith Campisi, et al. 2019. « Cellular Senescence: Defining a Path Forward ». *Cell* 179(4): 813-27. doi:10.1016/j.cell.2019.10.005.

Chapitre 6. Références bibliographiques

Gräb, Jessica, et Jan Rybníček. 2019. « The Expanding Role of p38 Mitogen-Activated Protein Kinase in Programmed Host Cell Death ». *Microbiology Insights* 12: 1178636119864594. doi:10.1177/1178636119864594.

Griukova, Anastasiia, Pavel Deryabin, Maria Sirotkina, Alla Shatrova, Nikolay Nikolsky, et Aleksandra Borodkina. 2018. « P38 MAPK inhibition prevents polybrene-induced senescence of human mesenchymal stem cells during viral transduction ». *PLoS ONE* 13(12): e0209606. doi:10.1371/journal.pone.0209606.

Grootaert, Mandy O. J. 2024. « Cell senescence in cardiometabolic diseases ». *NPJ Aging* 10(1): 46. doi:10.1038/s41514-024-00170-4.

Guan, Fan, Ruixuan Wang, Zhenjie Yi, Peng Luo, Wanyao Liu, Yao Xie, Zaoqu Liu, et al. 2025. « Tissue Macrophages: Origin, Heterogeneity, Biological Functions, Diseases and Therapeutic Targets ». *Signal Transduction and Targeted Therapy* 10(1): 93. doi:10.1038/s41392-025-02124-y.

de la Guía-Galipienso, Fernando, María Martínez-Ferran, Néstor Vallecillo, Carl J. Lavie, Fabian Sanchis-Gomar, et Helios Pareja-Galeano. 2021. « Vitamin D and cardiovascular health ». *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)* 40(5): 2946-57. doi:10.1016/j.clnu.2020.12.025.

Guimarães, Gabriela Rapozo, Palloma Porto Almeida, Leandro De Oliveira Santos, Leane Perim Rodrigues, Juliana Lott De Carvalho, et Mariana Boroni. 2021. « Hallmarks of Aging in Macrophages: Consequences to Skin Inflammation ». *Cells* 10(6): 1323. doi:10.3390/cells10061323.

Guimarães, Gabriela Rapozo, Palloma Porto Almeida, Leandro de Oliveira Santos, Leane Perim Rodrigues, Juliana Lott de Carvalho, et Mariana Boroni. 2021. « Hallmarks of Aging in Macrophages: Consequences to Skin Inflammation ». *Cells* 10(6): 1323. doi:10.3390/cells10061323.

Guo, Jun, Xiuqing Huang, Lin Dou, Mingjing Yan, Tao Shen, Weiqing Tang, et Jian Li. 2022. « Aging and Aging-Related Diseases: From Molecular Mechanisms to Interventions and Treatments ». *Signal Transduction and Targeted Therapy* 7(1): 391. doi:10.1038/s41392-022-01251-0.

Gupta, Meenakshi, Ruchika Sharma, et Anoop Kumar. 2018a. « Docking Techniques in Pharmacology: How Much Promising? » *Computational Biology and Chemistry* 76: 210-17. doi:10.1016/j.compbiolchem.2018.06.005.

Gupta, Meenakshi, Ruchika Sharma, et Anoop Kumar. 2018b. « Docking Techniques in Pharmacology: How Much Promising? » *Computational Biology and Chemistry* 76: 210-17. doi:10.1016/j.compbiolchem.2018.06.005.

Hall, Brandon M., Vitaly Balan, Anatoli S. Gleiberman, Evguenia Strom, Peter Krasnov, Lauren P. Virtuoso, Elena Rydkina, et al. 2017. « p16(Ink4a) and senescence-associated β -galactosidase can be induced in macrophages as part of a reversible response to physiological stimuli ». *Aging (Albany NY)* 9(8): 1867-84. doi:10.18632/aging.101268.

Chapitre 6. Références bibliographiques

Han, Jiahuai, Jianfeng Wu, et John Silke. 2020. « An Overview of Mammalian P38 Mitogen-Activated Protein Kinases, Central Regulators of Cell Stress and Receptor Signaling ». *F1000Research* 9: 653. doi:10.12688/f1000research.22092.1.

Hanwell, Marcus D, Donald E Curtis, David C Lonie, Tim Vandermeersch, Eva Zurek, et Geoffrey R Hutchison. 2012. « Avogadro: An Advanced Semantic Chemical Editor, Visualization, and Analysis Platform ». *Journal of Cheminformatics* 4(1): 17. doi:10.1186/1758-2946-4-17.

He, Yingli, Hua She, Ting Zhang, Haidong Xu, Lihong Cheng, Manuel Yepes, Yingren Zhao, et Zixu Mao. 2018. « p38 MAPK inhibits autophagy and promotes microglial inflammatory responses by phosphorylating ULK1 ». *The Journal of Cell Biology* 217(1): 315-28. doi:10.1083/jcb.201701049.

Henson, Sian M., Alessio Lanna, Natalie E. Riddell, Ornella Franzese, Richard Macaulay, Stephen J. Griffiths, Daniel J. Puleston, et al. 2014. « p38 signaling inhibits mTORC1-independent autophagy in senescent human CD8⁺ T cells ». *The Journal of Clinical Investigation* 124(9): 4004-16. doi:10.1172/JCI75051.

Hirayama, Daisuke, Tomoya Iida, et Hiroshi Nakase. 2017. « The Phagocytic Function of Macrophage-Enforcing Innate Immunity and Tissue Homeostasis ». *International Journal of Molecular Sciences* 19(1): 92. doi:10.3390/ijms19010092.

Hoe, Edwin, Jordan Nathanielsz, Zheng Quan Toh, Leena Spry, Rachel Marimla, Anne Balloch, Kim Mulholland, et Paul V. Licciardi. 2016. « Anti-Inflammatory Effects of Vitamin D on Human Immune Cells in the Context of Bacterial Infection ». *Nutrients* 8(12): 806. doi:10.3390/nu8120806.

Ibrahim, Mahmoud A. A., Mahmoud M. H. Abdelhamid, Khlood A. A. Abdeljawaad, Alaa H. M. Abdelrahman, Gamal A. H. Mekhemer, Peter A. Sidhom, Shaban R. M. Sayed, et al. 2023. « Pyronaridine as a Bromodomain-Containing Protein 4-N-Terminal Bromodomain (BRD4-BD1) Inhibitor: In Silico Database Mining, Molecular Docking, and Molecular Dynamics Simulation ». *Molecules* 28(15): 5713. doi:10.3390/molecules28155713.

Ihan, Alojz. 2025. « Senescent Polarization of Macrophages and Inflammatory Biomarkers in Cardiovascular Disease ». *Cells* 14(17): 1374. doi:10.3390/cells14171374.

Inomata, Megumi, Shuying Xu, Pallavi Chandra, Simin N. Meydani, Genzou Takemura, Jennifer A. Philips, et John M. Leong. 2020. « Macrophage LC3-Associated Phagocytosis Is an Immune Defense against *Streptococcus Pneumoniae* That Diminishes with Host Aging ». *Proceedings of the National Academy of Sciences* 117(52): 33561-69. doi:10.1073/pnas.2015368117.

Iqbal, Danish, Mohammed Alsaweid, Qazi Mohammad Sajid Jamal, Mohammad Rehan Asad, Syed Mohd Danish Rizvi, Moattar Raza Rizvi, Hind Muteb Albadrani, et al. 2023. « Pharmacophore-Based Screening, Molecular Docking, and Dynamic Simulation of Fungal Metabolites as Inhibitors of Multi-Targets in Neurodegenerative Disorders ». *Biomolecules* 13(11): 1613. doi:10.3390/biom13111613.

Irwin, John J., et Brian K. Shoichet. 2005. « ZINC – A Free Database of Commercially Available Compounds for Virtual Screening ». *Journal of Chemical Information and Modeling* 45(1): 177-82. doi:10.1021/ci049714+.

Ivashkiv, Lionel B. 2013. « Epigenetic regulation of macrophage polarization and function ». *Trends in immunology* 34(5): 216-23. doi:10.1016/j.it.2012.11.001.

Jasiulionis, Miriam G. 2018. « Abnormal Epigenetic Regulation of Immune System during Aging ». *Frontiers in Immunology* 9: 197. doi:10.3389/fimmu.2018.00197.

Ju, Sang Yhun, June Young Lee, et Do Hoon Kim. 2018. « Low 25-Hydroxyvitamin D Levels and the Risk of Frailty Syndrome: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis ». *BMC Geriatrics* 18(1): 206. doi:10.1186/s12877-018-0904-2.

Jukic, Anne Marie Z., Andrew N. Hoofnagle, et Pamela L. Lutsey. 2018. « Measurement of Vitamin D for Epidemiologic and Clinical Research: Shining Light on a Complex Decision ». *American Journal of Epidemiology* 187(4): 879-90. doi:10.1093/aje/kwx297.

Jurk, Diana, Caroline Wilson, João F. Passos, Fiona Oakley, Clara Correia-Melo, Laura Greaves, Gabriele Saretzki, et al. 2014. « Chronic inflammation induces telomere dysfunction and accelerates ageing in mice ». *Nature Communications* 2: 4172. doi:10.1038/ncomms5172.

K, Deepasree, et Subhashree Venugopal. 2024. « Molecular docking and molecular dynamic simulation studies to identify potential terpenes against Internalin A protein of *Listeria monocytogenes* ». *Frontiers in Bioinformatics* 4: 1463750. doi:10.3389/fbinf.2024.1463750.

Kaczor, Agnieszka A., Damian Bartuzi, Tomasz Maciej Stępniewski, Dariusz Matosiuk, et Jana Selent. 2018. « Protein–Protein Docking in Drug Design and Discovery ». In *Computational Drug Discovery and Design*, Methods in Molecular Biology, éd. Mohini Gore et Umesh B. Jagtap. New York, NY: Springer New York, 285-305. doi:10.1007/978-1-4939-7756-7_15.

Kalmar, Alexandra, Zsófia Brigitta Nagy, Liza Dalma Sumegi, Barbara Kinga Bartak, Csaba Kiss, Sandor Spisak, Bela Molnar, et Istvan Takacs. 2025. « Modulation of Peripheral Immune Cells Following Vitamin D3 Supplementation in Vitamin D-Insufficient Cancer Patients ». *Nutrients* 18(1): 116. doi:10.3390/nu18010116.

Kanungo, Jyotshna. 2017. « DNA-PK and P38 MAPK: A Kinase Collusion in Alzheimer's Disease? ». *Brain disorders & therapy* 6(2): 232. doi:10.4172/2168-975X.1000232.

Khalil, Hany, Mia Tazi, Kyle Caution, Amr Ahmed, Apurva Kanneganti, Kaivon Assani, Benjamin Kopp, et al. 2016. « Aging is associated with hypermethylation of autophagy genes in macrophages ». *Epigenetics* 11(5): 381-88. doi:10.1080/15592294.2016.1144007.

Khan, Shakeel Ahmad, Ying Wu, Amy Sze-Man Li, Xiu-Qiong Fu, et Zhi-Ling Yu. 2022. « Network Pharmacology and Molecular Docking-Based Prediction of Active Compounds and Mechanisms of Action of *Cnidii Fructus* in Treating Atopic Dermatitis ». *BMC Complementary Medicine and Therapies* 22(1): 275. doi:10.1186/s12906-022-03734-7.

Khandia, Rekha, Maryam Dadar, Ashok Munjal, Kuldeep Dhama, Kumaragurubaran Karthik, Ruchi Tiwari, Mohd. Iqbal Yatoo, et al. 2019. « A Comprehensive Review of Autophagy and Its Various Roles in Infectious, Non-Infectious, and Lifestyle Diseases: Current Knowledge and

Chapitre 6. Références bibliographiques

Prospects for Disease Prevention, Novel Drug Design, and Therapy ». *Cells* 8(7): 674. doi:10.3390/cells8070674.

Kim, Sunghwan, Paul A. Thiessen, Evan E. Bolton, Jie Chen, Gang Fu, Asta Gindulyte, Lianyi Han, et al. 2016. « PubChem Substance and Compound Databases ». *Nucleic Acids Research* 44(D1): D1202-13. doi:10.1093/nar/gkv951.

Koukourakis, Michael I., Dimitra Kalamida, Alexandra Giatromanolaki, Christos E. Zois, Efthimios Sivridis, Stamatia Pouliliou, Achilleas Mitrakas, Kevin C. Gatter, et Adrian L. Harris. 2015. « Autophagosome Proteins LC3A, LC3B and LC3C Have Distinct Subcellular Distribution Kinetics and Expression in Cancer Cell Lines ». *PLoS ONE* 10(9): e0137675. doi:10.1371/journal.pone.0137675.

Kumar, Ravi, Anamika Sharma, Yogendra Padwad, et Rohit Sharma. 2020. « Preadipocyte Secretory Factors Differentially Modulate Murine Macrophage Functions during Aging Which Are Reversed by the Application of Phytochemical EGCG ». *Biogerontology* 21(3): 325-43. doi:10.1007/s10522-020-09861-3.

Kutner, Andrzej, et Geoffrey Brown. 2018. « Vitamins D: Relationship between Structure and Biological Activity ». *International Journal of Molecular Sciences* 19(7): 2119. doi:10.3390/ijms19072119.

Larga, Jay Gabriel B., Wrynan T. Munabirul, Abu Tayab Moin, Md Maisum Sarwar Jyoti, Mst Sanjida Nasrin, Minhaz Abdullah Al Mueid, Abdul Ahad, et al. 2024. « Cutting-Edge Bioinformatics Strategies for Synthesizing Cyclotriazadisulfonamide (CADA) Analogs in next-Generation HIV Therapies ». *Scientific Reports* 14(1): 29764. doi:10.1038/s41598-024-77106-1.

Lazarov, Tomi, Sergio Juarez-Carreño, Nehemiah Cox, et Frederic Geissmann. 2023. « Physiology and Diseases of Tissue-Resident Macrophages ». *Nature* 618(7966): 698-707. doi:10.1038/s41586-023-06002-x.

Lendeckel, Uwe, Simone Venz, et Carmen Wolke. 2022a. « Macrophages: Shapes and Functions ». *ChemTexts* 8(2): 12. doi:10.1007/s40828-022-00163-4.

Lendeckel, Uwe, Simone Venz, et Carmen Wolke. 2022b. « Macrophages: Shapes and Functions ». *ChemTexts* 8(2): 12. doi:10.1007/s40828-022-00163-4.

Li, Wei, Zhuo Liu, Renqiao Tang, Shengrong Ouyang, Sen Li, et Jianxin Wu. 2018. « Vitamin D Inhibits Palmitate-Induced Macrophage pro-Inflammatory Cytokine Production by Targeting the MAPK Pathway ». *Immunology Letters* 202: 23-30. doi:10.1016/j.imlet.2018.07.009.

Liang, Shuyu, Jinzhen Cai, Yani Li, et Rui Yang. 2019. « 1,25-Dihydroxy-Vitamin D3 Induces Macrophage Polarization to M2 by Upregulating T-cell Ig-mucin-3 Expression ». *Molecular Medicine Reports* 19(5): 3707-13. doi:10.3892/mmr.2019.10047.

Linehan, E., et D. C. Fitzgerald. 2015. « Ageing and the immune system: focus on macrophages ». *European Journal of Microbiology & Immunology* 5(1): 14-24. doi:10.1556/EUJMI-D-14-00035.

Lipinski, Christopher A, Franco Lombardo, Beryl W Dominy, et Paul J Feeney. 2001. « Experimental and Computational Approaches to Estimate Solubility and Permeability in Drug

Chapitre 6. Références bibliographiques

Discovery and Development Settings 1PII of Original Article: S0169-409X(96)00423-1. The Article Was Originally Published in *Advanced Drug Delivery Reviews* 23 (1997) 3–25. 1 ». *Advanced Drug Delivery Reviews* 46(1-3): 3-26. doi:10.1016/S0169-409X(00)00129-0.

Liu, Gongguan, Yong Fu, Mohammed Yosri, Yanli Chen, Peng Sun, Jinjun Xu, Mingshun Zhang, et al. 2019. « CRlg plays an essential role in intravascular clearance of bloodborne parasites by interacting with complement ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 116(48): 24214-20. doi:10.1073/pnas.1913443116.

Liu, Jie-Yu, George P. Souroullas, Brian O. Diekman, Janakiraman Krishnamurthy, Brandon M. Hall, Jessica A. Sorrentino, Joel S. Parker, et al. 2019. « Cells exhibiting strong p16INK4a promoter activation in vivo display features of senescence ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 116(7): 2603-11. doi:10.1073/pnas.1818313116.

Liu, Jun, Lihui Wang, Zhiguo Wang, et Jun-Ping Liu. 2019. « Roles of Telomere Biology in Cell Senescence, Replicative and Chronological Ageing ». *Cells* 8(1): 54. doi:10.3390/cells8010054.

Liu, Zhifeng, Yujie Liu, Guangming Zeng, Binbin Shao, Ming Chen, Zhigang Li, Yilin Jiang, et al. 2018. « Application of Molecular Docking for the Degradation of Organic Pollutants in the Environmental Remediation: A Review ». *Chemosphere* 203: 139-50. doi:10.1016/j.chemosphere.2018.03.179.

Locati, Massimo, Graziella Curtale, et Alberto Mantovani. 2020. « Diversity, Mechanisms, and Significance of Macrophage Plasticity ». *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease* 15(1): 123-47. doi:10.1146/annurev-pathmechdis-012418-012718.

Ma, Hongyue, Mingxia Zhu, Mengjie Chen, Xiuli Li, et Xinhong Feng. 2024. « The Role of Macrophage Plasticity in Neurodegenerative Diseases ». *Biomarker Research* 12(1): 81. doi:10.1186/s40364-024-00624-7.

Ma, Yonggang, Ying Ann Chiao, Ryan Clark, Elizabeth R. Flynn, Andriy Yabluchanskiy, Omid Ghasemi, Fouad Zouein, Merry L. Lindsey, et Yu-Fang Jin. 2015. « Deriving a Cardiac Ageing Signature to Reveal MMP-9-Dependent Inflammatory Signalling in Senescence ». *Cardiovascular Research* 106(3): 421-31. doi:10.1093/cvr/cvv128.

Mantegazza, Adriana R., Joao G. Magalhaes, Sebastian Amigorena, et Michael S. Marks. 2013. « Presentation of phagocytosed antigens by MHC class I and II ». *Traffic (Copenhagen, Denmark)* 14(2): 135-52. doi:10.1111/tra.12026.

Martens, Pieter-Jan, Conny Gysemans, Annemieke Verstuyf, et Chantal Mathieu. 2020. « Vitamin D's Effect on Immune Function ». *Nutrients* 12(5): 1248. doi:10.3390/nu12051248.

Maurmann, Rafael Moura, Brenda Landvoigt Schmitt, Negin Mosalmanzadeh, et Brandt D. Pence. 2023a. « Mitochondrial Dysfunction at the Cornerstone of Inflammatory Exacerbation in Aged Macrophages ». *Exploration of Immunology*: 442-52. doi:10.37349/ei.2023.00112.

Maurmann, Rafael Moura, Brenda Landvoigt Schmitt, Negin Mosalmanzadeh, et Brandt D. Pence. 2023b. « Mitochondrial Dysfunction at the Cornerstone of Inflammatory Exacerbation in Aged Macrophages ». *Exploration of Immunology* 3(5): 442-52. doi:10.37349/ei.2023.00112.

Chapitre 6. Références bibliographiques

Mavar, Mladen, Tamara Sorić, Ena Bagarić, Ana Sarić, et Marijana Matek Sarić. 2024. « The Power of Vitamin D: Is the Future in Precision Nutrition through Personalized Supplementation Plans? » *Nutrients* 16(8): 1176. doi:10.3390/nu16081176.

Meng, Xuan-Yu, Hong-Xing Zhang, Mihaly Mezei, et Meng Cui. 2011. « Molecular Docking: A Powerful Approach for Structure-Based Drug Discovery ». *Current Computer Aided-Drug Design* 7(2): 146-57. doi:10.2174/157340911795677602.

Minhas, Paras S., Amira Latif-Hernandez, Melanie R. McReynolds, Aarooran S. Durairaj, Qian Wang, Amanda Rubin, Amit U. Joshi, et al. 2021. « Restoring metabolism of myeloid cells reverses cognitive decline in ageing ». *Nature* 590(7844): 122-28. doi:10.1038/s41586-020-03160-0.

Minhas, Paras S., Ling Liu, Peter K. Moon, Amit U. Joshi, Christopher Dove, Siddhita Mhatre, Kevin Contrepois, et al. 2019. « Macrophage de Novo NAD⁺ Synthesis Specifies Immune Function in Aging and Inflammation ». *Nature Immunology* 20(1): 50-63. doi:10.1038/s41590-018-0255-3.

Miwa, Satomi, Sonu Kashyap, Eduardo Chini, et Thomas Von Zglinicki. 2022. « Mitochondrial Dysfunction in Cell Senescence and Aging ». *Journal of Clinical Investigation* 132(13): e158447. doi:10.1172/JCI158447.

Mohanty, Madhuchhanda, et Priti S. Mohanty. 2023. « Molecular Docking in Organic, Inorganic, and Hybrid Systems: A Tutorial Review ». *Monatshefte für Chemie - Chemical Monthly* 154(7): 683-707. doi:10.1007/s00706-023-03076-1.

Moniot, Sébastien, Mike Schutkowski, et Clemens Steegborn. 2013. « Crystal Structure Analysis of Human Sirt2 and Its ADP-Ribose Complex ». *Journal of Structural Biology* 182(2): 136-43. doi:10.1016/j.jsb.2013.02.012.

Morris, Garrett M., David S. Goodsell, Robert S. Halliday, Ruth Huey, William E. Hart, Richard K. Belew, et Arthur J. Olson. 1998. « Automated Docking Using a Lamarckian Genetic Algorithm and an Empirical Binding Free Energy Function ». *Journal of Computational Chemistry* 19(14): 1639-62. doi:10.1002/(SICI)1096-987X(19981115)19:14<1639::AID-JCC10>3.0.CO;2-B.

Morris, Garrett M., Ruth Huey, William Lindstrom, Michel F. Sanner, Richard K. Belew, David S. Goodsell, et Arthur J. Olson. 2009. « AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated Docking with Selective Receptor Flexibility ». *Journal of Computational Chemistry* 30(16): 2785-91. doi:10.1002/jcc.21256.

Morris, Garrett M., Ruth Huey, et Arthur J. Olson. 2008. « Using AutoDock for Ligand-Receptor Docking ». *Current Protocols in Bioinformatics* 24(1). doi:10.1002/0471250953.bi0814s24.

Moss, Charlotte E., Simon A. Johnston, Joshua V. Kimble, Martha Clements, Veryan Codd, Stephen Hamby, Alison H. Goodall, et al. 2024a. « Aging-Related Defects in Macrophage Function Are Driven by MYC and USF1 Transcriptional Programs ». *Cell Reports* 43(4): 114073. doi:10.1016/j.celrep.2024.114073.

Moss, Charlotte E., Simon A. Johnston, Joshua V. Kimble, Martha Clements, Veryan Codd, Stephen Hamby, Alison H. Goodall, et al. 2024b. « Aging-Related Defects in Macrophage

Chapitre 6. Références bibliographiques

Function Are Driven by MYC and USF1 Transcriptional Programs ». *Cell Reports* 43(4): 114073. doi:10.1016/j.celrep.2024.114073.

Moss, Charlotte E., Hew Phipps, Heather L. Wilson, et Endre Kiss-Toth. 2023. « Markers of the ageing macrophage: a systematic review and meta-analysis ». *Frontiers in Immunology* 14: 1222308. doi:10.3389/fimmu.2023.1222308.

Mostafa, Wedad Z., et Rehab A. Hegazy. 2015. « Vitamin D and the Skin: Focus on a Complex Relationship: A Review ». *Journal of Advanced Research* 6(6): 793-804. doi:10.1016/j.jare.2014.01.011.

Mungai, Lucy N. W., Zanuba Mohammed, Michuki Maina, et Omar Anjumanara. 2021a. « Vitamin D Review: The Low Hanging Fruit for Human Health » éd. Luigi Schiavo. *Journal of Nutrition and Metabolism* 2021: 1-6. doi:10.1155/2021/6335681.

Mungai, Lucy N. W., Zanuba Mohammed, Michuki Maina, et Omar Anjumanara. 2021b. « Vitamin D Review: The Low Hanging Fruit for Human Health ». *Journal of Nutrition and Metabolism* 2021: 6335681. doi:10.1155/2021/6335681.

Myers, Samuel A, et Rachel A Gottschalk. 2022. « Mechanisms Encoding STAT Functional Diversity for Context-Specific Inflammatory Responses ». *Current Opinion in Immunology* 74: 150-55. doi:10.1016/j.coi.2022.01.001.

Naqvi, Ahmad Abu Turab, Taj Mohammad, Gulam Mustafa Hasan, et Md. Imtaiyaz Hassan. 2018. « Advancements in Docking and Molecular Dynamics Simulations Towards Ligand-Receptor Interactions and Structure-Function Relationships ». *Current Topics in Medicinal Chemistry* 18(20): 1755-68. doi:10.2174/1568026618666181025114157.

Natrajan, Muktha S., Alerie G. De La Fuente, Abbe H. Crawford, Eimear Linehan, Vanessa Nuñez, Kory R. Johnson, Tianxia Wu, et al. 2015. « Retinoid X Receptor Activation Reverses Age-Related Deficiencies in Myelin Debris Phagocytosis and Remyelination ». *Brain* 138(12): 3581-97. doi:10.1093/brain/awv289.

NCBI Resource Coordinators. 2015. « Database Resources of the National Center for Biotechnology Information ». *Nucleic Acids Research* 43(D1): D6-17. doi:10.1093/nar/gku1130.

Netea, Mihai G., Leo A. B. Joosten, Eicke Latz, Kingston H. G. Mills, Gioacchino Natoli, Hendrik G. Stunnenberg, Luke A. J. O'Neill, et Ramnik J. Xavier. 2016. « Trained Immunity: A Program of Innate Immune Memory in Health and Disease ». *Science* 352(6284): aaf1098. doi:10.1126/science.aaf1098.

Noble, Kenyaria V., Ting Liu, Lois J. Matthews, Bradley A. Schulte, et Hainan Lang. 2019. « Age-Related Changes in Immune Cells of the Human Cochlea ». *Frontiers in Neurology* 10: 895. doi:10.3389/fneur.2019.00895.

Noh, Hae-Yong, Jing Lu, Muhammad Hanif Siddiqi, Sathishkumar Natatajan, Sera Kang, Sungeun Ahn, Yeon-Ju Kim, et Deok-Chun Yang. 2018. « Computational Investigation of Ginsenoside F1 from Panax ginseng Meyer as p38 MAP Kinase Inhibitor: Molecular Docking and Dynamics Simulations, ADMET Analysis, and Drug Likeness Prediction ». *Iranian Journal of Pharmaceutical Research : IJPR* 17(4): 1318-27.

Chapitre 6. Références bibliographiques

O'Boyle, Noel M, Michael Banck, Craig A James, Chris Morley, Tim Vandermeersch, et Geoffrey R Hutchison. 2011. « Open Babel: An Open Chemical Toolbox ». *Journal of Cheminformatics* 3(1): 33. doi:10.1186/1758-2946-3-33.

« Office of Dietary Supplements - Vitamin D ». https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-HealthProfessional/?utm_source=perplexity (19 avril 2026).

Oishi, Yumiko, et Ichiro Manabe. 2016. « Macrophages in Age-Related Chronic Inflammatory Diseases ». *npj Aging and Mechanisms of Disease* 2(1): 16018. doi:10.1038/npjamd.2016.18.

Otoupalova, Eva, Sam Smith, Guangjie Cheng, et Victor J. Thannickal. 2020. « Oxidative Stress in Pulmonary Fibrosis ». In *Comprehensive Physiology*, éd. Ronald Terjung. Wiley, 509-47. doi:10.1002/cphy.c190017.

Pagadala, Nataraj S., Khajamohiddin Syed, et Jack Tuszynski. 2017a. « Software for Molecular Docking: A Review ». *Biophysical Reviews* 9(2): 91-102. doi:10.1007/s12551-016-0247-1.

Pagadala, Nataraj S., Khajamohiddin Syed, et Jack Tuszynski. 2017b. « Software for Molecular Docking: A Review ». *Biophysical Reviews* 9(2): 91-102. doi:10.1007/s12551-016-0247-1.

Pantsar, Tatu, et Antti Poso. 2018. « Binding Affinity via Docking: Fact and Fiction ». *Molecules* 23(8): 1899. doi:10.3390/molecules23081899.

Patel, Sangita B., Patricia M. Cameron, Stephen J. O'Keefe, Betsy Frantz-Wattley, Jed Thompson, Edward A. O'Neill, Trevor Tennis, et al. 2009. « The three-dimensional structure of MAP kinase p38 β : different features of the ATP-binding site in p38 β compared with p38 α ». *Acta Crystallographica Section D Biological Crystallography* 65(8): 777-85. doi:10.1107/S090744490901600X.

Pattabiraman, Goutham, Karol Palasiewicz, John P. Galvin, et David S. Ucker. 2017. « Aging-Associated Dysregulation of Homeostatic Immune Response Termination (and Not Initiation) ». *Aging Cell* 16(3): 585-93. doi:10.1111/accel.12589.

Pereira, Branca I., Oliver P. Devine, Milica Vukmanovic-Stejic, Emma S. Chambers, Priya Subramanian, Neil Patel, Alex Virasami, et al. 2019. « Senescent Cells Evade Immune Clearance via HLA-E-Mediated NK and CD8 $^{+}$ T Cell Inhibition ». *Nature Communications* 10(1): 2387. doi:10.1038/s41467-019-10335-5.

Piera-Velazquez, Sonsoles, et Sergio A. Jimenez. 2015. « Role of cellular senescence and NOX4-mediated oxidative stress in Systemic Sclerosis pathogenesis. » *Current rheumatology reports* 17(1): 473. doi:10.1007/s11926-014-0473-0.

Pillai, Omathanu, Anand Babu Dhanikula, et Ramesh Panchagnula. 2001. « Drug Delivery: An Odyssey of 100 Years ». *Current Opinion in Chemical Biology* 5(4): 439-46. doi:10.1016/S1367-5931(00)00226-X.

Piriaux, Arthur. 2021. « Vitamine D et Covid-19 ». *Actualités Pharmaceutiques* 60(605): 52-55. doi:10.1016/j.actpha.2021.02.012.

Chapitre 6. Références bibliographiques

-
- Ramasamy, Indra. 2020a. « Vitamin D Metabolism and Guidelines for Vitamin D Supplementation ». *Clinical Biochemist Reviews* 41(3): 103-26. doi:10.33176/AACB-20-00006.
- Ramasamy, Indra. 2020b. « Vitamin D Metabolism and Guidelines for Vitamin D Supplementation ». *Clinical Biochemist Reviews* 41(3): 103-26. doi:10.33176/AACB-20-00006.
- Raymond-Lezman, Jonathan R, et Suzanne I Riskin. « Benefits and Risks of Sun Exposure to Maintain Adequate Vitamin D Levels ». *Cureus* 15(5): e38578. doi:10.7759/cureus.38578.
- Raza, Abbas, Jessica W. Crothers, Mahalia M. McGill, Gary M. Mawe, Cory Teuscher, et Dimitry N. Kremmentsov. 2017a. « Anti-inflammatory roles of p38 α MAPK in macrophages are context dependent and require IL-10 ». *Journal of Leukocyte Biology* 102(5): 1219-27. doi:10.1189/jlb.2AB0116-009RR.
- Raza, Abbas, Jessica W Crothers, Mahalia M McGill, Gary M Mawe, Cory Teuscher, et Dimitry N Kremmentsov. 2017b. « Anti-Inflammatory Roles of P38 α MAPK in Macrophages Are Context Dependent and Require IL-10 ». *Journal of Leukocyte Biology* 102(5): 1219-27. doi:10.1189/jlb.2AB0116-009RR.
- Rizza, Salvatore, Simone Cardaci, Costanza Montagna, Giuseppina Di Giacomo, Daniela De Zio, Matteo Bordi, Emiliano Maiani, et al. 2018. « S-Nitrosylation Drives Cell Senescence and Aging in Mammals by Controlling Mitochondrial Dynamics and Mitophagy ». *Proceedings of the National Academy of Sciences* 115(15). doi:10.1073/pnas.1722452115.
- ROCHE, PAUL A., et PETER CRESSWELL. 2016. « Antigen Processing and Presentation Mechanisms in Myeloid Cells ». *Microbiology spectrum* 4(3): 10.1128/microbiolspec.MCHD-0008-2015. doi:10.1128/microbiolspec.MCHD-0008-2015.
- Rodriguez-Rocha, Humberto, Aracely-Garcia-Garcia, Mihalis I. Panayiotidis, et Rodrigo Franco. 2011. « DNA damage and autophagy ». *Mutation research* 711(1-2): 158-66. doi:10.1016/j.mrfmmm.2011.03.007.
- Roomi, Muhammad Sohaib, Giulia Culletta, Lisa Longo, Walter Filgueira De Azevedo, Ugo Perricone, et Marco Tutone. 2025. « Docking in the Dark: Insights into Protein–Protein and Protein–Ligand Blind Docking ». *Pharmaceuticals* 18(12): 1777. doi:10.3390/ph18121777.
- Ruiz, Andy, María Guadalupe Lucero-Gil, Martha Torres, et Esmeralda Juárez. 2025. « A long-term culture model for investigating senescence-associated dysregulation in macrophages ». *Frontiers in Immunology* 16: 1661497. doi:10.3389/fimmu.2025.1661497.
- Safwan-Zaiter, Hasan, Nicole Wagner, et Kay-Dietrich Wagner. 2022. « P16INK4A—More Than a Senescence Marker ». *Life* 12(9): 1332. doi:10.3390/life12091332.
- Saikia, Surovi, et Manobjyoti Bordoloi. 2019. « Molecular Docking: Challenges, Advances and Its Use in Drug Discovery Perspective ». *Current Drug Targets* 20(5): 501-21. doi:10.2174/1389450119666181022153016.
- Saraff, Vrinda, et Nick Shaw. 2016. « Sunshine and Vitamin D ». *Archives of Disease in Childhood* 101(2): 190-92. doi:10.1136/archdischild-2014-307214.

Chapitre 6. Références bibliographiques

Sase, Kana, Chihiro Tsukahara, Naoki Fujita, Ibuki Arizono, Mizuki Otsubo, et Yasushi Kitaoka. 2023. « Inhibition of p38 ameliorates axonal loss with modulation of autophagy in TNF-induced optic nerve damage ». *International Ophthalmology* 43(9): 3067-74. doi:10.1007/s10792-023-02706-1.

Saxton, Robert A., et David M. Sabatini. 2017. « mTOR Signaling in Growth, Metabolism, and Disease ». *Cell* 168(6): 960-76. doi:10.1016/j.cell.2017.02.004.

Sayegh, Souraya, Carlos Henrique Fantecelle, Phatthamon Laphanuwat, Priya Subramanian, Malcom H. A. Rustin, Daniel C. O. Gomes, Arne N. Akbar, et Emma S. Chambers. 2024a. « Vitamin D₃ Inhibits P38 MAPK and Senescence-associated Inflammatory Mediator Secretion by Senescent Fibroblasts That Impacts Immune Responses during Ageing ». *Aging Cell* 23(4): e14093. doi:10.1111/accel.14093.

Sayegh, Souraya, Carlos Henrique Fantecelle, Phatthamon Laphanuwat, Priya Subramanian, Malcom H. A. Rustin, Daniel C. O. Gomes, Arne N. Akbar, et Emma S. Chambers. 2024b. « Vitamin D₃ Inhibits P38 MAPK and Senescence-associated Inflammatory Mediator Secretion by Senescent Fibroblasts That Impacts Immune Responses during Ageing ». *Aging Cell* 23(4): e14093. doi:10.1111/accel.14093.

Sayegh, Souraya, Carlos Henrique Fantecelle, Phatthamon Laphanuwat, Priya Subramanian, Malcom H. A. Rustin, Daniel C. O. Gomes, Arne N. Akbar, et Emma S. Chambers. 2024c. « Vitamin D₃ Inhibits P38 MAPK and Senescence-Associated Inflammatory Mediator Secretion by Senescent Fibroblasts That Impacts Immune Responses during Ageing ». *Aging Cell* 23(4): e14093. doi:10.1111/accel.14093.

Seegren, Philip V., Logan R. Harper, Taylor K. Downs, Xiao-Yu Zhao, Shivapriya B. Viswanathan, Marta E. Strembska, Rachel J. Olson, et al. 2023. « Reduced Mitochondrial Calcium Uptake in Macrophages Is a Major Driver of Inflammaging ». *Nature Aging* 3(7): 796-812. doi:10.1038/s43587-023-00436-8.

Shakespeare, Melanie R., Abishek Iyer, Catherine Youting Cheng, Kaustav Das Gupta, Amit Singhal, David P. Fairlie, et Matthew J. Sweet. 2018. « Lysine Deacetylases and Regulated Glycolysis in Macrophages ». *Trends in Immunology* 39(6): 473-88. doi:10.1016/j.it.2018.02.009.

Shen, Wenhui, Yueyu Huang, Xuping Yang, Yutian Zhang, Yiyi Pan, You Xiao, Jiahui Wang, et al. 2025. « Senescent macrophages in tumor: phenotypes, roles, and interventions ». *Cell Death & Disease* 16(1): 677. doi:10.1038/s41419-025-08000-5.

Sheng, Xiaolong, Jie Wu, Xun Wu, Lianghui Gong, Min Su, Jinming Tang, Desong Yang, et Wenxiang Wang. 2023. « Quantitative biochemical phenotypic heterogeneity of senescent macrophage at a single cell level by Synchrotron Radiation Fourier Transform Infrared Microspectroscopy ». *Mikrochimica Acta* 190(10): 416. doi:10.1007/s00604-023-05980-z.

Sîrbe, Claudia, Simona Rednic, Alina Grama, et Tudor Lucian Pop. 2022. « An Update on the Effects of Vitamin D on the Immune System and Autoimmune Diseases ». *International Journal of Molecular Sciences* 23(17): 9784. doi:10.3390/ijms23179784.

Chapitre 6. Références bibliographiques

Skrobot, Agnieszka, Urszula Demkow, et Małgorzata Wachowska. 2018. « Immunomodulatory Role of Vitamin D: A Review ». *Advances in Experimental Medicine and Biology* 1108: 13-23. doi:10.1007/5584_2018_246.

Slobodnyuk, Konstantin, Nevenka Radic, Saška Ivanova, Anna Llado, Natalia Trempolec, Antonio Zorzano, et Angel R. Nebreda. 2019. « Autophagy-induced senescence is regulated by p38 α signaling ». *Cell Death & Disease* 10(6): 376. doi:10.1038/s41419-019-1607-0.

Small, Annabelle G., Sarah Harvey, Jaspreet Kaur, Trishni Putty, Alex Quach, Usma Munawara, Khalida Perveen, et al. 2021. « Vitamin D upregulates the macrophage complement receptor immunoglobulin in innate immunity to microbial pathogens ». *Communications Biology* 4: 401. doi:10.1038/s42003-021-01943-3.

Smith, Rémy, Kévin Bassand, Ashok Dussol, Christophe Piesse, Eric Duplus, et Khadija El Hadri. 2024. « A new model and precious tool to study molecular mechanisms of macrophage aging ». *Aging (Albany NY)* 16(19): 12697-725. doi:10.18632/aging.206124.

Sommer, Andrea, et Mario Fabri. 2015. « Vitamin D Regulates Cytokine Patterns Secreted by Dendritic Cells to Promote Differentiation of IL-22-Producing T Cells ». *PLoS ONE* 10(6): e0130395. doi:10.1371/journal.pone.0130395.

Song, Mei, Lifeng Zhang, Xiaofeng Dai, Shiliang Ji, Jiayin Shen, et Weiling He. 2025a. « Beyond Polarization: Macrophage Senescence in Immunoregulation and Cancer Therapy ». *International Journal of Biological Sciences* 21(10): 4312-33. doi:10.7150/ijbs.115921.

Song, Mei, Lifeng Zhang, Xiaofeng Dai, Shiliang Ji, Jiayin Shen, et Weiling He. 2025b. « Beyond polarization: macrophage senescence in immunoregulation and cancer therapy ». *International Journal of Biological Sciences* 21(10): 4312-33. doi:10.7150/ijbs.115921.

Song, Yang, Hua Shen, Wei Du, et Daniel R. Goldstein. 2013. « Inhibition of X-Box Binding Protein 1 Reduces Tunicamycin-Induced Apoptosis in Aged Murine Macrophages ». *Aging Cell* 12(5): 794-801. doi:10.1111/accel.12105.

Sosa-Díaz, Emilio, Helena Reyes-Gopar, Guillermo De Anda-Jáuregui, et Enrique Hernández-Lemus. 2025. « Single-Cell Analysis Dissects the Effects of Vitamin D on Genetic Senescence Signatures Across Murine Tissues ». *Nutrients* 17(3): 429. doi:10.3390/nu17030429.

Spasov, Danislav S. 2024. « Binding Affinity Determination in Drug Design: Insights from Lock and Key, Induced Fit, Conformational Selection, and Inhibitor Trapping Models ». *International Journal of Molecular Sciences* 25(13): 7124. doi:10.3390/ijms25137124.

Sri Snehaa, C. P., Praveen Kumar Issac, Palanisamy Rajaguru, et Velan Pugalenthi. 2024. « Pharmacokinetic Predictions of ROS-Mediated Targets and Genotoxin Combinations via Multiple Ligand Simultaneous Docking and ROS Evaluation in Vitro Using HepG2 Cell Lines ». *3 Biotech* 14(11): 266. doi:10.1007/s13205-024-04109-0.

Stranks, Amanda J., Anne Louise Hansen, Isabel Panse, Monika Mortensen, David J.P. Ferguson, Daniel J. Puleston, Kevin Shenderov, et al. 2015. « Autophagy Controls Acquisition of Aging Features in Macrophages ». *Journal of Innate Immunity* 7(4): 375-91. doi:10.1159/000370112.

Chapitre 6. Références bibliographiques

Suda, Masayoshi, Karl H. Paul, Tohru Minamino, Jordan D. Miller, Amir Lerman, Georgina M. Ellison-Hughes, Tamar Tchkonina, et James L. Kirkland. 2023. « Senescent Cells: A Therapeutic Target in Cardiovascular Diseases ». *Cells* 12(9): 1296. doi:10.3390/cells12091296.

Sun, Jiaying, Yu Gui, Shenghua Zhou, et Xi-Long Zheng. 2023. « Unlocking the secrets of aging: Epigenetic reader BRD4 as the target to combatting aging-related diseases ». *Journal of Advanced Research* 63: 207-18. doi:10.1016/j.jare.2023.11.006.

Sureshchandra, Suhas, et Ilhem Messaoudi. 2022. « Aging and Macrophages: Not Standing the Test of Time ? » *Journal of Leukocyte Biology* 112(6): 1369-70. doi:10.1002/JLB.3CE0322-145R.

Tang, Lingzi, Siarhei Hladyshau, Allison Ross, Kirsten A. Nyrop, Amy Entwistle, Hyman B. Muss, Natalia Mitin, et Denis Tsygankov. 2024. « The Role of p16Ink4a as an Early Predictor of Physiological Decline during Natural Aging ». *medRxiv*: 2024.11.21.24317752. doi:10.1101/2024.11.21.24317752.

Tiwari, Shashank, Kartikay Prakash, et Devbrat Soni. 2023. « Rudimentary Review on Molecular Docking: A Beginner's Guide ». *International Journal of Pharma Professional's Research (IJPPR)* 14(4): 73-83. doi:10.48165/ijppronline.2023.14406.

Torres, Pedro H. M., Ana C. R. Soderro, Paula Jofily, et Floriano P. Silva-Jr. 2019a. « Key Topics in Molecular Docking for Drug Design ». *International Journal of Molecular Sciences* 20(18): 4574. doi:10.3390/ijms20184574.

Torres, Pedro H. M., Ana C. R. Soderro, Paula Jofily, et Floriano P. Silva-Jr. 2019b. « Key Topics in Molecular Docking for Drug Design ». *International Journal of Molecular Sciences* 20(18): 4574. doi:10.3390/ijms20184574.

Tran, Joseph R., Haiyang Chen, Xiaobin Zheng, et Yixian Zheng. 2016. « Lamin in inflammation and aging ». *Current opinion in cell biology* 40: 124-30. doi:10.1016/j.ceb.2016.03.004.

Trott, Oleg, et Arthur J. Olson. 2010a. « AutoDock Vina: Improving the Speed and Accuracy of Docking with a New Scoring Function, Efficient Optimization, and Multithreading ». *Journal of Computational Chemistry* 31(2): 455-61. doi:10.1002/jcc.21334.

Trott, Oleg, et Arthur J. Olson. 2010b. « AutoDock Vina: Improving the Speed and Accuracy of Docking with a New Scoring Function, Efficient Optimization, and Multithreading ». *Journal of Computational Chemistry* 31(2): 455-61. doi:10.1002/jcc.21334.

Tsuchiya, Ayako, Yoshiko Kaku, Takashi Nakano, et Tomoyuki Nishizaki. 2015. « Diarachidonoylphosphoethanolamine Induces Apoptosis of Malignant Pleural Mesothelioma Cells through a Trx/ASK1/P38 MAPK Pathway ». *Journal of Pharmacological Sciences* 129(3): 160-68. doi:10.1016/j.jphs.2015.10.003.

Untersmayr, Eva, et Enikő Kallay. 2020. « Insights in Immuno-Nutrition: Vitamin D as a Potent Immunomodulator ». *Nutrients* 12(11): 3554. doi:10.3390/nu12113554.

Vakser, Ilya A. 2014. « Protein-Protein Docking: From Interaction to Interactome ». *Biophysical Journal* 107(8): 1785-93. doi:10.1016/j.bpj.2014.08.033.

Chapitre 6. Références bibliographiques

-
- Valieva, Yana, Elena Ivanova, Alexey Fayzullin, Alexander Kurkov, et Alexandra Igrunkova. 2022. « Senescence-Associated β -Galactosidase Detection in Pathology ». *Diagnostics* 12(10): 2309. doi:10.3390/diagnostics12102309.
- Vanherwegen, An-Sofie, Conny Gysemans, et Chantal Mathieu. 2017. « Vitamin D Endocrinology on the Cross-Road between Immunity and Metabolism ». *Molecular and Cellular Endocrinology* 453: 52-67. doi:10.1016/j.mce.2017.04.018.
- Vida, Carmen, Irene Martínez De Toda, Julia Cruces, Antonio Garrido, Mónica Gonzalez-Sanchez, et Mónica De La Fuente. 2017. « Role of Macrophages in Age-Related Oxidative Stress and Lipofuscin Accumulation in Mice ». *Redox Biology* 12: 423-37. doi:10.1016/j.redox.2017.03.005.
- della Volpe, Lucrezia, Federico Miden, Roberta Vacca, Teresa Tavella, Laura Alessandrini, Giacomo Farina, Chiara Brandas, et al. 2024. « A p38 MAPK-ROS axis fuels proliferation stress and DNA damage during CRISPR-Cas9 gene editing in hematopoietic stem and progenitor cells ». *Cell Reports Medicine* 5(11): 101823. doi:10.1016/j.xcrm.2024.101823.
- Wang, Hui, Haiping Fu, Ruigong Zhu, Xuan Wu, Xian Ji, Xuesong Li, Hong Jiang, et al. 2020. « BRD4 contributes to LPS-induced macrophage senescence and promotes progression of atherosclerosis-associated lipid uptake ». *Aging (Albany NY)* 12(10): 9240-59. doi:10.18632/aging.103200.
- Wang, Longling, Wenxiang Hong, Hong Zhu, Qiaojun He, Bo Yang, Jiajia Wang, et Qinjie Weng. 2024a. « Macrophage Senescence in Health and Diseases ». *Acta Pharmaceutica Sinica B* 14(4): 1508-24. doi:10.1016/j.apsb.2024.01.008.
- Wang, Longling, Wenxiang Hong, Hong Zhu, Qiaojun He, Bo Yang, Jiajia Wang, et Qinjie Weng. 2024b. « Macrophage senescence in health and diseases ». *Acta Pharmaceutica Sinica. B* 14(4): 1508-24. doi:10.1016/j.apsb.2024.01.008.
- Wang, Longling, Wenxiang Hong, Hong Zhu, Qiaojun He, Bo Yang, Jiajia Wang, et Qinjie Weng. 2024c. « Macrophage senescence in health and diseases ». *Acta Pharmaceutica Sinica. B* 14(4): 1508-24. doi:10.1016/j.apsb.2024.01.008.
- Wang, Yi-bing, Tong Li, Feng-yu Wang, Xin Yao, Qiu-xiang Bai, Hong-wei Su, Jian Liu, Li Wang, et Rui-zhi Tan. 2025. « The Dual Role of Cellular Senescence in Macrophages: Unveiling the Hidden Driver of Age-Related Inflammation in Kidney Disease ». *International Journal of Biological Sciences* 21(2): 632-57. doi:10.7150/ijbs.104404.
- Wang, Z., B. Canagarajah, J.C. Boehm, S. Kassis, M.H. Cobb, P.R. Young, S. Abdel-Meguid, J.L. Adams, et E.J. Goldsmith. 1999. « THE COMPLEX STRUCTURE OF THE MAP KINASE P38/SB203580: 1a9u ». doi:10.2210/pdb1a9u/pdb.
- Wang, Zhulun, Paul C. Harkins, Richard J. Ulevitch, Jiahuai Han, Melanie H. Cobb, et Elizabeth J. Goldsmith. 1997. « The Structure of Mitogen-Activated Protein Kinase P38 at 2.1-Å Resolution ». *Proceedings of the National Academy of Sciences* 94(6): 2327-32. doi:10.1073/pnas.94.6.2327.
- Wen, Tianfu, Jing Xie, Liman Ma, Zhiqing Hao, Weiwei Zhang, Tingyao Wu, et Lihua Li. 2024. « Vitamin D Receptor Activation Reduces Hepatic Inflammation via Enhancing Macrophage

Chapitre 6. Références bibliographiques

Autophagy in Cholestatic Mice ». *The American Journal of Pathology* 194(3): 369-83. doi:10.1016/j.ajpath.2023.11.016.

Westbrook, John D., et Stephen K. Burley. 2019. « How Structural Biologists and the Protein Data Bank Contributed to Recent FDA New Drug Approvals ». *Structure* 27(2): 211-17. doi:10.1016/j.str.2018.11.007.

Whitaker, Robert H., et Jeanette Gowen Cook. 2021. « Stress Relief Techniques: P38 MAPK Determines the Balance of Cell Cycle and Apoptosis Pathways ». *Biomolecules* 11(10): 1444. doi:10.3390/biom11101444.

Whiting, Susan J, et Mona S Calvo. 2021a. « Vitamin D: Nutrition Information Brief ». *Advances in Nutrition* 12(5): 2037-39. doi:10.1093/advances/nmab051.

Whiting, Susan J, et Mona S Calvo. 2021b. « Vitamin D: Nutrition Information Brief ». *Advances in Nutrition* 12(5): 2037-39. doi:10.1093/advances/nmab051.

Wiley, Christopher D., Michael C. Velarde, Pacome Lecot, Su Liu, Ethan A. Sarnoski, Adam Freund, Kotaro Shirakawa, et al. 2016. « Mitochondrial Dysfunction Induces Senescence with a Distinct Secretory Phenotype ». *Cell Metabolism* 23(2): 303-14. doi:10.1016/j.cmet.2015.11.011.

Wynn, Thomas A., et Kevin M. Vannella. 2016. « Macrophages in Tissue Repair, Regeneration, and Fibrosis ». *Immunity* 44(3): 450-62. doi:10.1016/j.immuni.2016.02.015.

Xia, Tingting, Meng Zhang, Wei Lei, Ruilin Yang, Shengping Fu, Zhenhai Fan, Ying Yang, et Tao Zhang. 2023. « Advances in the role of STAT3 in macrophage polarization ». *Frontiers in Immunology* 14: 1160719. doi:10.3389/fimmu.2023.1160719.

Xiao, Jingwei, Hung Sing Li, Senthil Kumaran Satyanarayanan, Shu Lai Leung, Qiuju Yuan, Yaofeng Wang, Dajiang Qin, et Suki Man Yan Lee. 2024. « Advancements in Targeting Macrophage Senescence for Age-Associated Conditions ». *Aging and Disease* 16(4): 2201-36. doi:10.14336/AD.2024.0720.

Xinyan, Chen, Wu Yajie, He Shangfan, Yang Yuefei, Li Junwei, Zhu Jiaqiao, et Ju Huiming. 2025. « mTOR-autophagy axis regulation by intermittent fasting promotes skeletal muscle growth and differentiation ». *Nutrition & Metabolism* 22: 109. doi:10.1186/s12986-025-01001-3.

Xu, Chen-qin, Ji Li, Zhi-qiang Liang, Yi-lang Zhong, Zhi-hui Zhang, Xue-qing Hu, Yong-bing Cao, et Jian Chen. 2024. « Sirtuins in Macrophage Immune Metabolism: A Novel Target for Cardiovascular Disorders ». *International Journal of Biological Macromolecules* 256: 128270. doi:10.1016/j.ijbiomac.2023.128270.

Xue, Li C., Drena Dobbs, Alexandre M.J.J. Bonvin, et Vasant Honavar. 2015. « Computational Prediction of Protein Interfaces: A Review of Data Driven Methods ». *FEBS Letters* 589(23): 3516-26. doi:10.1016/j.febslet.2015.10.003.

Yahaya, M. A. F., A. R. Abu Bakar, J. Stanslas, N. Nordin, M. Zainol, et M. Z. Mehat. 2021. « Insights from Molecular Docking and Molecular Dynamics on the Potential of Vitexin as an Antagonist Candidate against Lipopolysaccharide (LPS) for Microglial Activation in Neuroinflammation ». *BMC Biotechnology* 21(1): 38. doi:10.1186/s12896-021-00697-4.

Chapitre 6. Références bibliographiques

Yang, Hui, Hanze Wang, Junyao Ren, Qi Chen, et Zhijian J. Chen. 2017. « cGAS is essential for cellular senescence ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 114(23): E4612-20. doi:10.1073/pnas.1705499114.

Yang, Yanyan, Seung Cheol Kim, Tao Yu, Young-Su Yi, Man Hee Rhee, Gi-Ho Sung, Byong Chul Yoo, et Jae Youl Cho. 2014a. « Functional Roles of P38 Mitogen-Activated Protein Kinase in Macrophage-Mediated Inflammatory Responses ». *Mediators of Inflammation* 2014: 1-13. doi:10.1155/2014/352371.

Yang, Yanyan, Seung Cheol Kim, Tao Yu, Young-Su Yi, Man Hee Rhee, Gi-Ho Sung, Byong Chul Yoo, et Jae Youl Cho. 2014b. « Functional Roles of p38 Mitogen-Activated Protein Kinase in Macrophage-Mediated Inflammatory Responses ». *Mediators of Inflammation* 2014: 352371. doi:10.1155/2014/352371.

Yuriev, Elizabeth, Jessica Holien, et Paul A. Ramsland. 2015. « Improvements, Trends, and New Ideas in Molecular Docking: 2012–2013 in Review ». *Journal of Molecular Recognition* 28(10): 581-604. doi:10.1002/jmr.2471.

Zhang, Kangling, et Chinnaswamy Jagannath. 2025. « Crosstalk between metabolism and epigenetics during macrophage polarization ». *Epigenetics & Chromatin* 18: 16. doi:10.1186/s13072-025-00575-9.

Zhang, Yong, Donald Y. M. Leung, Brittany N. Richers, Yusen Liu, Linda K. Remigio, David W. Riches, et Elena Goleva. 2012. « Vitamin D Inhibits Monocyte/Macrophage Proinflammatory Cytokine Production by Targeting MAPK Phosphatase-1 ». *Journal of Immunology* 188(5): 2127-35. doi:10.4049/jimmunol.1102412.

Zhuang, Yong, et John Lyga. 2014. « Inflammaging in Skin and Other Tissues - The Roles of Complement System and Macrophage ». *Inflammation & Allergy-Drug Targets* 13(3): 153-61. doi:10.2174/1871528113666140522112003.