



Université Mohamed Khider de Biskra  
Faculté des sciences exactes et sciences de la nature et de la vie  
Département des sciences de la nature et de la vie

## MÉMOIRE DE MASTER

Domaine : Sciences de la nature et de la vie

Filière : Sciences biologiques

Spécialité : Biochimie appliquée

Réf. : ...../2022

---

Présenté et soutenu par :

**Bentahar Oumaima**

Le : [Click here to enter a date.](#)

### Thème

**Etude bibliographique sur l'autophagie :  
désordres neurodégénératifs, pathologies et  
application thérapeutique**

---

#### Jury :

Mr. ZEROUEL Samir	Grade Université de Biskra	Président
Mme. YAACOUB Fedjeria	Grade Université de Biskra	Rapporteur
Mme. MEDDOUR Asma	Grade Université de Biskra	Examineur

Année universitaire : 2021 - 2022

## *Remerciement*

*Pour commencer je remercie ALLAH pour tout ce qu'il ma donné  
comme santé, patience et volonté tout au long de ma vie.*

*Je tiens a remercie ma promotrice Mme YAACOUB Fedjeria*

*Merci pour votre encadrement, pour votre disponibilité, votre patience,  
vos précieux conseils et votre soutien pendant la réalisation de ce  
mémoire. J'espère être à la hauteur de vos attentes. Je n'aurais pas assez  
de ces quelques lignes pour vous exprimer mes sincères remerciements et  
mon profond respect*

*Je remercie aussi les membres des jurys d'avoir accepté de superviser mon  
mémoire qu'ils reçoivent toute ma gratitude.*

*Enfin, j'adresse mes plus sincères remerciements à toute personne qui  
m'aidé de près ou de loin pour l'accomplissement de ce modeste travail.*

## *Dédicace*

*A ma famille : mon père , ma mère , mes sœurs et mon frère*

*A ma belle famille : Mes beaux parents, mes belles sœurs et mon beau  
frère*

*A ma petite famille : Mon mari Akram et mon petit cœur Yahia*

*A mes tantes et mes oncles*

*A mes copines*

## Table des matières

Liste des tableaux .....	I
Liste des Figures.....	II
Liste des Abréviations.....	III
Introduction .....	1
<b>Chapitre 01: Autophagie</b>	
1.Définition .....	3
1.1.Types d'autophagie .....	3
1.2.Les voies moléculaires de l'autophagie.....	5
1.2.1.Initiation .....	5
1.2.2.La formation de l'autophagosome.....	6
1.3.Régulation des voies autophagiques.....	8
1.4.Les pathologies associées au dérèglement de l'autophagie.....	8
1.5.Les nouveaux points de l'induction d'autophagie.....	9
<b>Chapitre 2: Autophagie et maladies neurodégénératives</b>	
2.1. Autophagie et maladies neurodégénératives .....	9
2.2. Maladie d'Alzheimer .....	9
2.3. La maladie de Parkinson .....	9
2.4.Le syndrome de Vici .....	9
2.5. L'autophagie et le vieillissement.....	10
<b>Chapitre 3: Matériels et méthodes</b>	
3.1. Présentation de l'étude .....	11
3.2. Analyse des études sélectionnées .....	11
3.3. Matériels biologiques .....	12
3.4. Méthodes .....	13
<b>Chapitre 4 : Résultats et discussion</b>	
4.1. Résultats .....	19
4.3.Discussion générale.....	22
<b>Conclusion.....</b>	<b>24</b>
<b>Liste de références.....</b>	<b>25</b>

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1:</b> Type de pathologie étudiée dans chaque publication.....	12
<b>Tableau 2:</b> Les modèles d'animaux ou des cellules utilisés dans chaque étude. ....	13
<b>Tableau 3:</b> Répartition des articles en fonction la méthode d'étude de l'activation d'autophagie. ....	20

## Liste des Figures

<b>Figure 1:</b> les différents types d'autophagie (Filippone et al., 2022). .....	5
<b>Figure 2:</b> La fonction de protéines Atg lors de la formation d'autophagosomes dans les cellules de mammifères. (Mizushima and Komatsu 2011). .....	6
<b>Figure 3:</b> La machinerie de l'autophagie. Lors de famine (Cicchini, Karantza et Xia, 2015)...	7
<b>Figure 4:</b> Rôle de la voie mTOR dans la régulation de l'autophagie (Kim et Guan, 2015). .....	8
<b>Figure 5:</b> Illustration des étapes de Western blot (Davis, 2012). .....	15
<b>Figure 6:</b> Type d'induction de l'autophagie. ....	19

## Liste des Abréviations

**Ambra-1:** activating molecule in beclin-1-regulated autophagy

**AMP :** Adénosine Monophosphate

**AMPK :** Adénosine Monophosphate-Activated Protein Kinase

**ATG :** Protéine liée à l'autophagie

**ATP :** Acide adénosine triphosphate

**CMA :** Autophagie médiée par le chaperon

**HOPS:** Homotypic fusion and vacuole protein sorting

**LC3 :** Protéine de la chaîne légère 3

**MA :** Maladie d'Alzheimer

**MP :** Maladie de Parkinson

**mTOR:** Mammalian Target of Rapamycin

**PI:** Phosphatidylinositol

**PI3K:** Phosphatidylinositol 3-kinase

**PI3P:** Phosphatidylinositol 3-phosphate

**p62:** Protein 62

**SNARE:** Récepteur de protéine d'attachement NSF soluble

**UVRAG:** UV radiation resistance-associated gene

**Vps34:** Vacuolar protein sorting-associated protein 34

# **Introduction**

## Introduction

Notre corps participe à un processus continu de dégradation et de régénération des biomolécules, des organites, et des cellules. Au niveau cellulaire, la balance entre les mécanismes de catabolisme et d'anabolisme est cruciale pour garder l'homéostasie cellulaire, tout dysfonctionnement peut engendrer des conséquences assez graves (Lagadic-Gossmann *et al.*, 2004)

Multiple mécanismes et voies de régulation assurant un contrôle fine de ces processus, l'une de ces modalités la plus intéressante et la plus importante, c'est l'autophagie.

L'autophagie est une voie d'autodégradation hautement conservé, c'est un système de dégradation intracellulaire fondamental qui présente un intérêt à la fois pour sa biologie de base ainsi pour son impact sur la physiologie humaine dans un large éventail de conditions physiologiques ou pathologiques. (Jia et He, 2011 ; Kuma et Mizushima, 2010 ; Deretic et Klionsky, 2018).

Ce système de recyclage conduisant fréquemment à l'élimination des organites défectueux et des protéines agrégées ou mal repliées. De manière plus générale, l'autophagie au niveau basale est importante pour éliminer les protéines dysfonctionnelles et les organites endommagés, et joue donc un rôle crucial dans la régulation et le maintien de l'homéostasie cellulaire et permettant ainsi aux cellules de surmonter les situations de stress. ( Saha *et al.*, 2018)

En effet, lors de la suppression de certaines protéines autophagiques tels que, L'ATG5, une accumulation anormale de protéine ubiquitinées a été observée à l'intérieur des cellules, montrant par la suite le rôle indispensable que joue l'autophagie dans la régulation du renouvellement protéique des cellules (Jenzer et Legouis, 2017 ; Rahman et Rhim, 2017 ; Saha *et al.*, 2018).

Également, l'autophagie participe à une variété de processus physiologiques normaux tels que l'homéostasie du glucose, le métabolisme des lipides et le vieillissement (Rahman et Rhim, 2017 ; Saha *et al.*, 2018).

De plus, de multiples études ont montré que l'échec de l'autophagie provoque des dysfonctionnements cellulaires qui les rendent incapables d'éliminer les protéines défectueuses ou les organites endommagés et participe directement dans le développement de maladies graves, tels que les maladies neurodégénératives, également, d'autre études ont observé que des

mutations au niveau des gènes régulateurs de l'autophagie conduisent à l'apparition de nombreux pathologies tels que, le syndrome de Vici (Byrne *et al.*, 2016 ; Ren et Zhang, 2018 ; Ichimiya *et al.*, 2020).

Par l'étude de la régulation des fonctions métaboliques fondamentales à diverses pathologies, à savoir le vieillissement, le cancer, et les troubles neurodégénératifs, toutes ces données ont montré que l'autophagie est devenue le point de régulation central du contrôle de l'homéostasie du corps humain, cela ouvre l'espoir pour développer de nouvelles modalités thérapeutiques en basant sur le ciblage des voies autophagiques cellulaires (Jenzer et Legouis, 2017 ; Rahman et Rhim, 2017 ; Saha *et al.*, 2018).

L'objectif de ce modeste travail est d'étudier l'impact de l'autophagie au cours les maladies neurodégénératives et le vieillissement, et de présenter le rôle que joue l'induction de ces voies dans des modèles de quelques troubles neurologique, à savoir la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson, ainsi que sur la sénescence cellulaire. En plus de montrer la conséquence des mutations au niveau des gènes clé de l'autophagie, en particulier, le lien entre les mutations du gène EPG5 et le syndrome de Vici.

La mise en forme de ce document, est sous forme d'une synthèse en se basant sur l'analyse de quelques publications scientifiques en relation avec notre thématique.

# **Chapitre 01**

## **Autophagie**

## 1. Définition

Le terme autophagie se réfère littéralement au fait de « *se manger soi-même* ». Ce phénomène a été mis en évidence depuis 1963 par le médecin biochimiste belge Christian de Duve ((Karanasios et Ktistakis, 2016 ; Leonardi *et al.*, 2022). C'est un mécanisme catabolique d'autodigestion des constituants cytoplasmique dépendant aux lysosomes présent dans toutes les cellules eucaryotes (Levine et Kroemer, 2008 ; Leonardi *et al.*, 2022).

Ce processus permet la dégradation des molécules mal repliées et ou les organites défectueux via leur livraison aux lysosomes. Il permet également le recyclage des éléments cytosoliques tels que, les protéines avec des anomalies conformationnelles, à demi-vie longue, ou des agrégats insolubles. En effet, les cellules doivent dégrader les molécules dysfonctionnelles pour empêcher l'accumulation de composés toxiques. Elle participe ainsi dans la protection des cellules contre divers stress environnementaux. Donc, l'autophagie un mécanisme primordial pour le maintien de l'homéostasie cellulaire (Mizushima, 2007 ; Glick *et al.*, 2010 ; Wen et Klionsky, 2016 ; Moors *et al.*, 2017 ; Leonardi *et al.*, 2022).

Bien que les mécanismes de dégradation autophagique-lysosomiale aient longtemps été considérés comme des processus de dégradation non sélectif, de multiples études ont démontré qu'ils pouvaient être très spécifique grâce, notamment, à l'activité de protéines intermédiaires solubles permettant la liaison des protéines ou des organites altérées au complexe de digestion. C'est aussi que la notion d'autophagie sélective a peu à peu émergé (Leonardi *et al.*, 2022).

### 1.1. Types d'autophagie

Dans les cellules, trois types d'autophagie ont été identifiés: la macroautophagie, la micro-autophagie, et l'autophagie médiée par le chaperon (CMA), qui favorisent toutes la dégradation protéolytique des composants cytosoliques au niveau du lysosome. La distinction entre les trois types a été faite en fonction du mécanisme par lequel le substrat à dégrader est délivré jusqu'au lysosome (Moors *et al.*, 2017 ; Filippone *et al.*, 2022).

#### 1.1.1. La macroautophagie

C'est une voie de dégradation qui implique la formation d'une vésicule à double membrane, appelée autophagosome, sur laquelle le substrat est séquestré avant fusion avec les lysosomes.

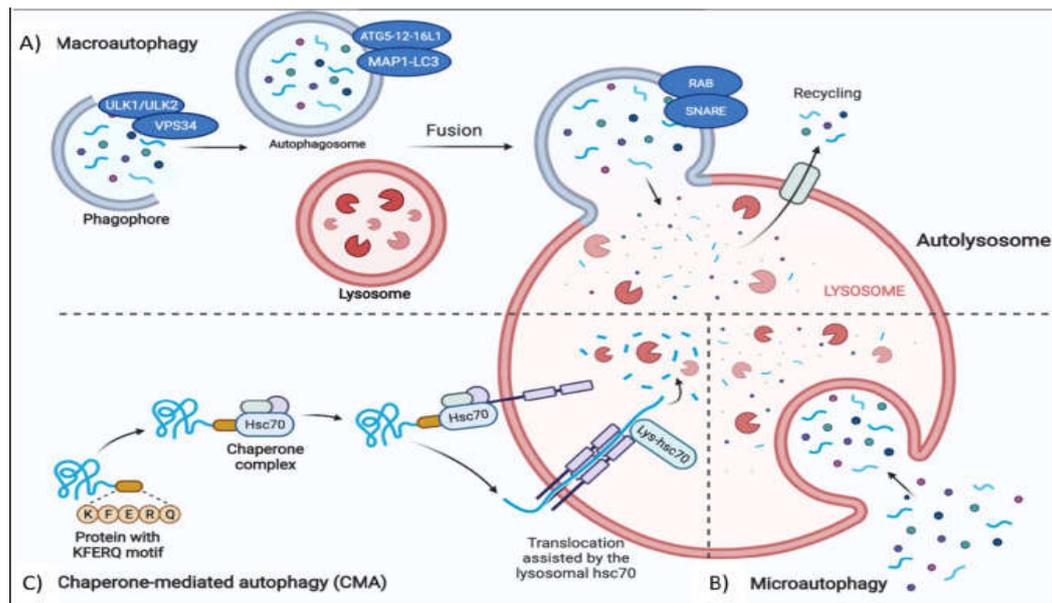
La macroautophagie peut être subdivisée en quatre étapes (**fig. 1**) : induction, formation de l'autophagosome, fusion avec le lysosome pour former l'autophagolysosome, et la dégradation du corps autophagique et recyclage. Tous d'abord, une partie de cytosol contenant des organites dysfonctionnels et/ou des substances indésirables sont isolées par un phagophore qui formant une vésicule à double membrane nommée autophagosome. Ensuite, l'autophagosome se fusionne avec le lysosome et formant l'autolysosome ou vacuole autophagique, lieu de dégradation des substances cytosoliques. Enfin, le contenu de ces vacuoles est renvoyé à nouveau vers le cytosol afin d'être recyclé via différentes réactions métabolique (Wen et Klionsky, 2016 ; Moors *et al.*, 2017 ; Filippone *et al.*, 2022).

### **1.1.2.La microautophagie**

Cette voie permet l'élimination de petites molécules directement par les lysosomes d'une manière non spécifique. Les substances cytoplasmiques enveloppées directement par le lysosome, après déformation de la membrane lysosomale (fig. 1) (Moors *et al.*, 2017 ; Filippone *et al.*, 2022).

### **1.1.3.L'autophagie médiée par le chaperon (CMA)**

La CMA est un mécanisme hautement spécifique qui permet la dégradation sélective des protéines contenant un motif de ciblage lié à la séquence KFERQ, dont ces séquences sont reconnues par la protéine apparentée au choc thermique(HSC70) (fig. 1). Une fois reconnue par HSC70 la protéine cible est transportée vers les lysosomes, puis transloquée dans la lumière de ces organites grâce é la protéine LAMP-2A (Moors *et al.*, 2017 ; Filippone *et al.*, 2022).



**Figure 1:** Les différents types d'autophagie (Filippone et al., 2022).

## 1.2. Les voies moléculaires de l'autophagie

L'autophagie est induite par une variété de stimuli (par exemple famine, stress oxydatif...) et se caractérise par la formation d'un autophagosome et se déroule en trois étapes ; initiation, formation d'autophagosome et dégradation (fig 3)

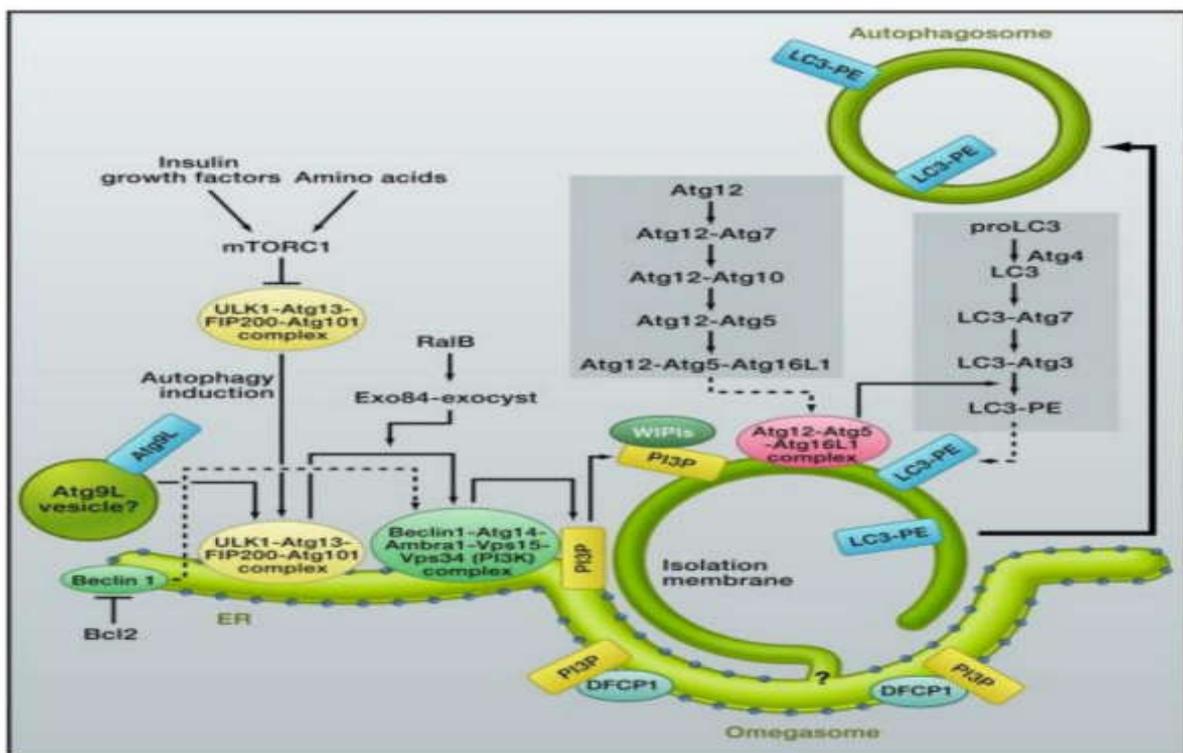
### 1.2.1. Initiation

Après l'induction de l'autophagie ; Les gènes d'autophagie (Atg) sont nécessaires pour de nombreuses voies de signalisation ; l'une de ces voies est celle médiée par le TOR (cible de la rapamycine). Le TOR de mammifère existe dans deux complexes différents, mTORC1 et mTORC2. Outre ses rôles importants dans la transcription et la traduction, TOR a un rôle crucial dans la régulation de l'autophagie chez les eucaryotes. mTORC1 régule l'autophagie immédiatement en réponse au stress cellulaire (Mizushima et Komatsu, 2011).

En cas de disponibilité en nutriments, les facteurs de croissance activent mTORC1, qui à son tour inhibe l'autophagie par une phosphorylation directe de Atg1. Les enzymes PI3K de classe III phosphorylent PtdIns4P et PtdIns(4,5)P pour produire PtdIns(3,4)P et PtdIns(3,4,5)P, qui se lie à la protéine kinase B (PKB), un activateur de mTORC1. La signalisation calcique et le rapport AMP/ATP élevé exercent un contrôle de rétroaction négative sur mTOR par l'activation du capteur d'énergie AMPK (kinase activée par l'AMP) (Esclatine et Codogno 2009). Lorsque les nutriments sont rares, TOR devient inactivé, d'où sa répression sur Atg1 est soulagée et l'autophagie est induite (Mizushima et Komatsu, 2011).

### 1.2.2. La formation de l'autophagosome

La nucléation de la membrane d'isolement est requise pour un complexe PI3K de classe III contenant Vps23, Vps14, Atg6/Beclin1 et Atg14. PI3P est nécessaire pour la liaison des protéines au stade avancé de l'autophagie. Atg5 se localise dans la membrane phagophore naissante, où il se conjugue à Atg12 afin d'étendre la membrane d'isolement. (fig. 2). Ce complexe Atg12/Atg5/Atg16 est nécessaire pour que Atg8/LC3 se lie au phagophore ; l'Atg8/LC3 cytosolique soluble est conjugué avec l'ancre phospholipidique phosphatidyl-éthanolamine (PE). Ce complexe Atg12/Atg5/Atg16 est nécessaire pour que Atg8/LC3 se lie au phagophore ; l'Atg8/LC3 cytosolique soluble est conjugué avec l'ancre phospholipidique phosphatidyl-éthanolamine (PE). (fig. 2). Cette étape entraîne l'allongement de la membrane autophagique. Par conséquent, une structure à double membrane est formée appelée autophagosome. (fig. 2)

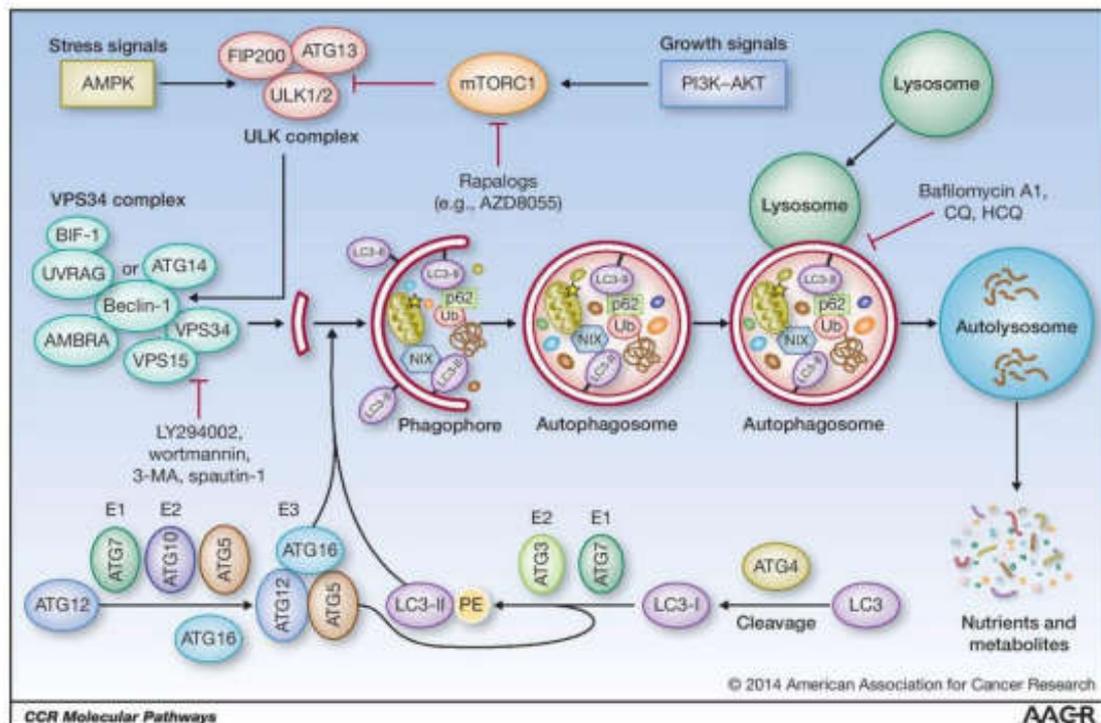


**Figure 2:** La fonction de protéines Atg lors de la formation d'autophagosomes dans les cellules de mammifères. (Mizushima and Komatsu 2011).

### 1.2.3. Maturation

Lorsque la structure autophagosomale est mature, dans une étape ultérieure, elle fusionne avec un lysosome pour former un autolysosome, dans lequel les constituants cytoplasmiques enfermés sont dégradés par des hydrolases acides. La fusion de ces membranes nécessite des protéines HOPS, RabGTPase et SNARE. Les membranes

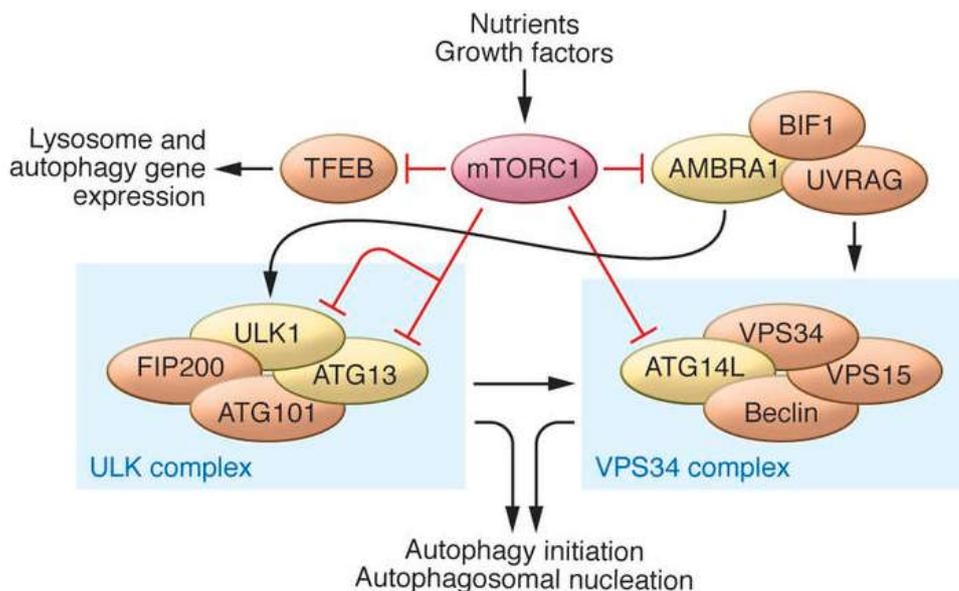
autophagosome-lysosome sont intégrées par le complexe HOPS. Deux sous-unités HOPS se lient aux Rabs autolysosomes. Les protéines Rab, les GTPases (effecteurs Rab Rab2 et Rab7) reconnaissent la membrane cible et recrutent d'autres protéines, qui facilitent le transport, l'attache et la fusion des vésicules, une autre lie le t-SNARE, et les sous-unités HOPS, une protéine Sec1/Munc18 (SM) . Sec1 a conservé des sillons qui lient les domaines v-SNARE. L'interaction entre les SNARE vésiculaires (v-SNARE) et les SNARE membranaires cibles (t-SNARE) catalyse la fusion de ces membranes. L'interaction force les deux bicouches lipidiques à se rapprocher, et lorsque les deux membranes sont suffisamment proches, les protéines SNARE organisent la fusion des bicouches lipidiques membranaires. En conséquence, la digestion du contenu de l'autophagosome par des enzymes lysosomales, telles que la cathepsine L (endopeptidase lysosomale) (Hong et Lev, 2014; Orr et al., 2017)



**Figure 3:** La machinerie de l'autophagie : Lors de famine, facteurs de croissance, activation de l'AMPK ou l'inhibition de mTOR conduisent à l'activation de ULK, qui phosphoryle Beclin-1, conduisant à l'activation du complexe Vps34 et à la formation de phagophores. ULK fonctionne dans un complexe avec FIP200 et Atg13, alors que la fonction Vps34 nécessite des facteurs de régulation ; VPS15, Beclin-1, AMBRA, Atg14, UVRAG et BIF-1. Diverses protéines Atg telles que Atg5 et Atg7 constituent deux (Ub) « systèmes de conjugaison de type ubiquitine » qui catalysent la formation de LC3-II et son intégration dans la membrane du phagophore, où elle lie les cargaisons via des protéines adaptatrices (P62, NIX). Le phagophore de fermeture forme l'autophagosome, qui fusionne avec le lysosome, entraînant la dégradation de la cargaison (Cicchini, Karantza et Xia, 2015).

### 1.3.Régulation des voies autophagiques

L'autophagie est un processus conservé et hautement régulé. La cible mammifère de la rapamycine (mTOR), une sérine/thréonine kinase, a été identifiée comme un régulateur de la macroautophagie (fig. 4), qui peut être intégré dans deux complexes protéiques : mTORC1 ou mTORC2. La macroautophagie est régulée négativement par mTORC1, tandis que mTORC2 est principalement impliqué dans la régulation de la survie cellulaire et de l'organisation du cytosquelette (Russell *et al.*, 2014 ; Kim et Guan, 2015 ; Gallagher *et al.*, 2016 ; Moors *et al.*, 2017).



**Figure 4:** Rôle de la voie mTOR dans la régulation de l'autophagie (Kim et Guan, 2015).

### 1.4. Les pathologies associées au dérèglement de l'autophagie

#### 1.4.1. Autophagie et neurodégénérescence

De nombreuses maladies sont liées au dysfonctionnement de l'autophagie. La plupart des maladies neurodégénératives, parmi les plus connues la maladie de Parkinson ou encore la maladie d'Alzheimer (Rahman et Rhim, 2017)

#### 1.4.2. Autophagie et cancer

Le cancer a été la première pathologie humaine à être liée à l'autophagie. De nombreux travaux ont démontré l'implication de l'autophagie dans la régulation métabolique des cellules cancéreuses (Cicchini, Karantza et Xia, 2015)

### **1.4.3. Autophagie et autres pathologies**

L'autophagie est également impliquée dans des pathologies qui atteignent différents organes tels que le foie, les reins, les poumons, les muscles ou même le cœur (Jiang et Mizushima, 2014)

### **1.5. Les nouveaux points de l'induction d'autophagie**

Les manipulations pharmacologiques et génétiques qui induisent l'autophagie dans différents gènes les modèles prolongent la durée de vie et retardent l'incidence des maladies liées à l'âge (Simonsen, 2008) Par conséquent, plusieurs médicaments et mutations qui affectent les régulateurs autophagiques qui sont utilisés comme cible thérapeutique peuvent améliorer l'autophagie, dans le but de traiter des maladies humaines et la promotion d'un vieillissement en bonne santé (Son et *al.*, 2012).

**Chapitre 2**

**Autophagie et maladies  
neurodégénératives**

### **2.1. Autophagie et maladies neurodégénératives**

Le risque d'évolution de diverses maladies neurodégénératives augmente avec l'âge. Ces pathologies sont caractérisées par l'accumulation de protéines qui contribuent à la mort ou au dysfonctionnement des cellules neuronales. De multiples recherches visent à savoir si l'induction de l'autophagie dans les neurones est bénéfique dans la lutte contre les maladies neurodégénératives ou non. A cet effet, les données émergentes soutiennent l'idée que la dérégulation de l'autophagie pourrait jouer un rôle critique dans la pathogenèse des troubles neurodégénératifs (Banerjee *et al.*, 2010 ; Kesidou *et al.*, 2013 ; Rana *et al.*, 2021).

### **2.2. Maladie d'Alzheimer**

La maladie d'Alzheimer (MA) est la cause la plus courante de démence (diminution de la capacité de penser et se souvenir) qui entraîne une perte de mémoire. Elle est étroitement liée à l'agrégation progressive de protéines  $\beta$ -amyloïde ( $A\beta$ ) dans le néocortex (Bush, 2003 ; Castellani *et al.*, 2010). Plusieurs modifications dans les neurones sont causées par l'hyperphosphorylation de la protéine Tau associée aux microtubules, à cet état, elle est polymérisée en filaments hélicoïdaux appariés ([PHF) mélangés à des filaments droits (SF) formant des enchevêtrements neurofibrillaires, et donc elle qui agissent comme des toxines dans les neurones conduisant à la dépolymérisation des microtubules (Iqbal *et al.*, 2010 ; Naseri *et al.*, 2019).

### **2.3. La maladie de Parkinson**

La maladie de Parkinson (MP) est une maladie neurodégénérative caractérisée principalement par une perte progressive du contrôle moteur et, dans certains cas, un déclin cognitif. Elle est causée par la détérioration des neurones dopaminergiques dans le tractus extrapyramidal du mésencéphale, et elle est associée à l'accumulation de protéines  $\alpha$ -synucléine, appelées corps de Lewy, dans le système nerveux central, autonome et périphérique (Capriotti et Terzakis, 2016 ; Kim *et al.*, 2018 ; Djajadikerta *et al.*, 2020).

### **2.4. Le syndrome de Vici**

Le syndrome de Vici est une maladie congénitale grave, sévère et héréditaire caractérisée par les principales caractéristiques de l'agénésie calleuse, de la cataracte, de l'hypopigmentation oculocutanée, de la cardiomyopathie et d'un déficit immunitaire combiné. Il est causée par une mutation récessive du gène EPG5 qui joue un rôle important dans la régulation de l'autophagie (Byrne *et al.*, 2016)

### **2.5. L'autophagie et le vieillissement**

Le vieillissement est un processus biologique caractérisé par une détérioration des fonctions au niveau de sénescence cellulaire ou sénescence de tout l'organisme.

Au cours du vieillissement, le processus d'autophagie diminue progressivement provoquant diverses pathologies telles que ; cancer, atrophie tissulaire, vieillissement accéléré et maladies neurodégénératives (Chang *et al*,2017).

# **Chapitre 3**

## **Matériels et méthodes**

### **3.1. Présentation de l'étude**

Il s'agit d'une étude synthétique qui s'est appuyée sur l'analyse de quelques articles scientifiques de recherche visant à étudier le lien entre l'autophagie et d'autres pathologies humaines. À travers ces travaux, nous allons essayer d'élucider les progrès récents sur la contribution de l'autophagie essentiellement dans les troubles neurodégénératifs.

La stratégie de recherche est basée sur le tri de tous les travaux traitant la même problématique de cette étude, l'analyse et le traitement des données extraites à partir de ces études. Sur lesquels, nous avons concentré principalement sur le potentiel de la régulation à la hausse et l'impact de l'induction de l'autophagie dans différentes classes de maladies, à savoir la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, la sénescence cellulaire, et les syndromes de Vici.

Les critères essentiels d'inclusion des articles scientifiques qui ont été mis en considération sont : uniquement les articles de recherche, dans le domaine de l'autophagie et traitant la même problématique sur les pathologies que nous avons ciblées. Les critères d'exclusion, étaient les articles sous forme review, les articles qui ont étudié l'autophagie dans d'autres troubles pathologiques.

### **3.2. Analyse des études sélectionnées**

Le tableau suivant représente le type de pathologie étudiée ainsi que l'objectif à attendre dans chaque article.

**Tableau 1:** Type de pathologie étudiée dans chaque publication.

<b>Étude</b>	<b>Type de pathologie</b>	<b>Objectif (s) souligné(s)</b>
Sarkar <i>et al.</i> (2007)		Efficacité du tréhalose dans l'induction de l'autophagie et le rôle de cette dernière dans clairance de l' $\alpha$ -synucléine
Wu <i>et al.</i> (2011)		Évaluer la capacité du resvératrol à améliorer l'autophagie et déterminer la neuroprotection assuré par l'autophagie
Szinyákovics <i>et al.</i> (2020)	Maladie de Parkinson	Examiner l'effet de la surexpression de Rab2 actif sur l'autophagie
Yan <i>et al.</i> (2020)		Étudier le rôle de la voie d'IRE1 dans la mort neuronale dépendante de l'autophagie
Guo <i>et al.</i> (2021)		Explorer l'action de ganglioside GM1 dans l'élimination des plaques $\beta$ -amyloïde par autophagie
Boland <i>et al.</i> (2008)	Maladie d'Alzheimer	Étudier les réponses des neurones corticaux primaires à une induction de l'autophagie
Ye <i>et al.</i> (2015)		Étudier le rôle de l'autophagie dans l'Alzheimer
Castellazzi <i>et al.</i> (2019)		Étude de la contribution possible de l'autophagie dans la démence
Frang <i>et al.</i> (2019)	Maladie d'Alzheimer	Rôle de l'autophagie dans l'inhibition de formation des plaques $\beta$ -amyloïde
Wani <i>et al.</i> (2019)		
Wei <i>et al.</i> (2019)		
Han <i>et al.</i> (2016)	Sénescence cellulaire	Impact de la restauration de l'activité autophagique dans la protection contre le vieillissement
Nakamura <i>et al.</i> (2019)		Examiner la relation entre l'action de Rubicon, un régulateur négatif de l'autophagie et le vieillissement
Cullup <i>et al.</i> (2013)	Syndrome de Vici	Le lien entre le développement des syndromes de Vici et les mutations récessives du gène clé de l'autophagie <i>EPG5</i>
Byrne <i>et al.</i> (2016)		

### 3.3. Matériels biologiques

D'après les publications sélectionnées et dans le cadre d'examiner le rôle que joue l'autophagie au cours les différentes pathologies mentionnées précédemment, les chercheurs ont mené leurs essais expérimentaux sur différents matériaux biologiques. Nous avons résumé dans le tableau ci-dessous le modèle expérimentale utilisé dans chaque article.

**Tableau 2:** Les modèles d'animaux ou des cellules utilisés dans chaque étude.

<b>Publication</b>	<b>Modèle expérimentale (animaux/cellules)</b>
Sarkar <i>et al.</i> (2007)	Cellules rénales de singe vert d'Afrique (COS-7), cellules de neuroblastome humain (SK-N-SH), cellules de carcinome cervical humain (HeLa), cellules HeLa stables exprimant EGFP-LC3 et des fibroblastes embryonnaires de souris de type sauvage Atg5 et déficients en Atg5
Boland <i>et al.</i> (2008)	Des neurones corticaux primaires dérivés de rats Sprague Dawley
Wu <i>et al.</i> (2011)	Des lignées cellulaires neuronales dopaminergiques SH-SY5Y et PC12
Cullup <i>et al.</i> (2013)	Échantillons du sang des patients diagnostiqués avec un syndrome de Vici
Ye <i>et al.</i> (2015)	Des souris transgéniques CaMKII $\alpha$ -tTA et tet-APP <sup>swe</sup> /ind
Han <i>et al.</i> (2016)	Des lignées de fibroblastes murins (NIHET3) et humaines (MRC-5)
Byrne <i>et al.</i> (2016)	Échantillons du sang des patients diagnostiqués avec un syndrome de Vici
Castellazzi <i>et al.</i> (2019)	Sérums de patients atteints de la maladie d'Alzheimer
Frang <i>et al.</i> (2019)	Des souris transgéniques APP/PS1
Nakamura <i>et al.</i> (2019)	Des nématodes <i>Caenorhabditis elegans</i> , des souris (CAG-Cre et Nestin-Cre), des drosophiles <i>Drosophila melanogaster</i>
Wani <i>et al.</i> (2019)	Des neurones primaires cultivées à partir de souris C57BL
Wei <i>et al.</i> (2019)	Des lignées cellulaires de neuroblastome humain
Szinyákovics <i>et al.</i> (2020)	Des drosophiles <i>Drosophila melanogaster</i>
Yan <i>et al.</i> (2020)	Des drosophiles <i>Drosophila melanogaster</i>
Guo <i>et al.</i> (2021)	Des souris transgéniques C57B

### 3.4. Méthodes

L'autophagie est un processus de recyclage cellulaire qui, en séquestrant les contenus cytoplasmiques indésirables (organite défectueux ou des protéines dysfonctionnels) et en les délivrant aux organites de dégradation, tels que les lysosomes, contrôle leur digestion ainsi que leur élimination afin de prévenir la toxicité accompagnant l'accumulation de ces molécules. Chez les différentes espèces vivantes, des cascades de multiples voies de signalisation sont impliquées dans la régulation de ce mécanisme (Moors *et al.*, 2017 ; Ren *et al.*, 2018 ; Djajadikerta *et al.*, 2020 ; Filippone *et al.*, 2022).

En général, il existe plusieurs méthodes pour étudier le flux autophagique. Parmi elles on cite :

- L'évaluation et le suivi de l'activité des principales protéines régulatrices et marqueurs de l'autophagie.

- L'évaluation de la clairance de certaines protéines mal repliées considérées comme caractéristiques pathologiques les plus courantes de maladies neurogénéralives tels que l' $\alpha$ -synucléine.
- La surveillance de la dégradation de la protéine p62.

L'analyse génotypique des mutations au niveau des gènes de l'autophagie, etc....

Durant les expérimentations analysées, chaque chercheur a suivi une méthodologie différente pour examiner le potentiel des processus autophagiques chez les modèles expérimentaux étudiés. Les méthodes utilisées sont comme suit:

#### **3.4.1. Induction pharmacologique de l'autophagie**

Le mode d'action des agents ayant la capacité d'induire le processus autophagique, varie d'une molécule à une autre. Ils peuvent déclencher la cascade de signalisation autophagique via deux principales cibles fonctionnelles : la voie dépendante de mTOR (Mammalian Target of Rapamycin) et celle indépendante de mTOR (Moors *et al.*, 2017 ; Djajadikerta *et al.*, 2020).

Dans certaines publications, l'induction de l'autophagie a été faite par différents agents pharmacologiques. Le tréhalose (Sarkar *et al.*, 2007), la rapamycine (Boland *et al.*, 2008 ; Han *et al.*, 2016), le resvératrol (Wu *et al.*, 2011), le nicotinamide mononucléotide, l'urolithine A et l'actinonine (Fang *et al.*, 2019), l'alborixin (Wani *et al.*, 2019), la protéine ER-béata (Wei *et al.*, 2019), et le ganglioside GM1 (Guo *et al.*, 2021).

#### **3.4.2. La surveillance du flux autophagique**

Les modalités qui ont été suivies pour affirmer le déclenchement de l'autophagie sous l'effet ou non d'un agent inducteur, sont :

##### **3.4.2.1. Évaluation et détection des niveaux de protéines de la chaîne légère 3 (LC3)**

La protéine 1A/1B-chaîne légère 3 (LC3) associée aux microtubules est considérée un biomarqueur crucial pour évaluer l'activité autophagique. Elle joue un rôle dans la formation des autophagosomes et leur fusion avec les lysosomes pour former les autolysosomes (Lee et Lee, 2016 ; Pugsley, 2017).

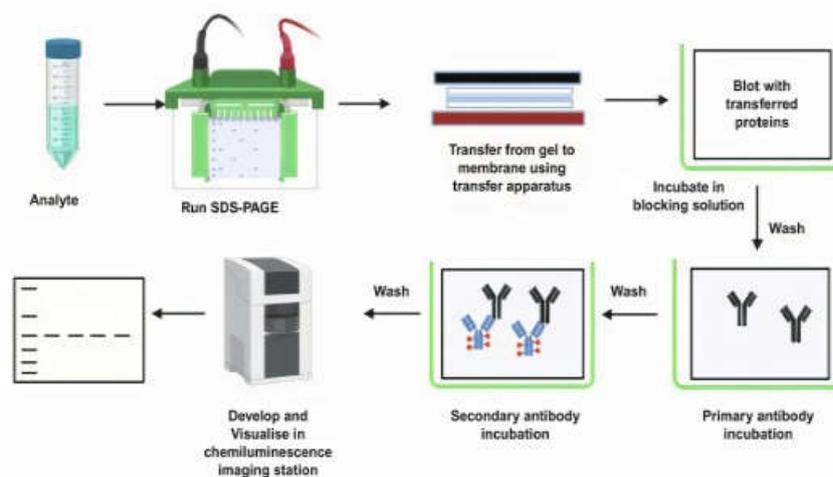
L'évaluation de l'expression cellulaire des protéines LC3 dans les travaux de Sarkar *et al.* (2007), Boland *et al.* (2008), Wu *et al.* (2011), Ye *et al.* (2015), Han *et al.* (2016), Fang *et*

*al.* (2019), Nakamura *et al.* (2019) Wani *et al.* (2019), Wei *et al.* (2019) et Guo *et al.* (2021) a été appuyée sur l'immunocytochimie ou l'immunohistochimie.

L'immunocytochimie et l'immunohistochimie sont des techniques permettent la mise en évidence de protéines cellulaires cytosoliques, membranaires ou nucléaires au moyen d'anticorps spécifiques contre la protéine d'intérêt, en se basant sur l'interaction antigène-anticorps spécifique (Genton, 2006).

Dans les mêmes travaux précédent, la détermination du taux des ces marqueurs a été faite par la technique de Western blot (appelée aussi test d'immuno-transfert ou l'immuno-empreinte) via des anticorps qui reconnaîtront spécifiquement la protéine LC3.

Western blot, appelée aussi immunoblot ou immunotransfert, est une technique analytique utilisée pour la séparation et l'identification des protéines spécifiques à partir d'un mélange du lysat cellulaire. Dans un premier temps, les protéines sont séparées en fonction de leur poids moléculaire par une électrophorèse sur gel sous l'influence d'un champ électrique. Une fois séparées, les protéines elles sont transférées sur une membrane. Après le transfert, la membrane est traitée avec une solution de blocage pour réduire les contaminants non spécifiques. Ensuite, elle est lavée avec un tampon de lavage suivi d'une incubation avec l'anticorps primaire spécifique de la protéine d'intérêt. L'anticorps primaire pourrait être directement conjugué avec un marqueur de signal ou bien un seconds anticorps marqué anti-anticorps primaire est utilisé pour détecter la protéine d'intérêt (Davis, 2012 ; Mahmood et Yang, 2012 ; Meftahi et al., 2021 ).



**Figure 5:** Illustration des étapes de Western blot (Davis, 2012).

### 3.4.2.2. Visualisation de la dégradation de la protéine p62

La protéine p62 est largement utilisée comme rapporteur de l'activité autophagique. Elle s'agit d'un substrat de l'autophagie c'est-à-dire que dans des situations physiologiques normales et lors l'activation des voies autophagiques, ces protéines sont dégradées. Cette protéine permet la livraison de protéines dysfonctionnelles ubiquitinées pour être digérées (Liu *et al.*, 2016).

L'équipe de Ye *et al.* (2015), Han *et al.* (2016), Nakamura *et al.* (2019), Szinyákovics *et al.* (2020) et celle de Yan *et al.* (2020) ont visualisé la présence des protéines p62 par la technique d'immunohistochimie. Pour détecter les niveaux de ces protéines chez les modèles expérimentaux, ils ont utilisé la technique de Western blot en utilisant des anticorps dirigés spécifiquement contre la p62.

### 3.4.2.3. Dosage des marqueurs autophagiques

Pour savoir l'impact de l'autophagie dans la maladie d'Alzheimer, Castellazzi et ses collègues (2019) ont été intéressés par l'évaluation du taux sériques de marqueurs autophagiques en particulier, la protéine ATG5 chez des patients atteints d'Alzheimer.

En effet, la protéine ATG5 est l'une des principaux régulateurs du processus de dégradation lysosomiale des molécules mal repliées, dont elle participe dans la formation et la maturation du complexe phagolysosomiale (c'est le phagolysosome) (Sprott *et al.*, 2019 ; Filippone *et al.*, 2022).

Le dosage d'ATG5 a été réalisé à l'aide de Kits de dosage immuno-enzymatique prêt à l'emploi (ELISA, MS7209535) selon les instructions du fabricant. Le MS7209535 ressemble à la technique d'ELISA compétitive, qui est basé sur les interactions anticorps (polyclonal) anti-ATG5- antigène ATG5 (natif non recombinant) et un système de détection colorimétrique HRP pour visualiser les cibles antigéniques dans les échantillons analysés (site web 1).

Dans la technique d'ELISA compétitive, la surface des puits est recouverte de l'anticorps spécifique de l'antigène ou de l'antigène spécifique de l'anticorps, selon la molécule d'intérêt. L'échantillon à mesurer et l'antigène ou l'anticorps marqué par une enzyme sont placés simultanément dans le puits. L'antigène marqué et non marqué non marqués (antigène du patient) ou les d'anticorps entrent en compétition pour se lier à l'anticorps ou à l'antigène dans les puits. Après les puits sont lavés et le substrat enzymatique est ajouté, la

coloration résultante permet de quantifier la concentration de la molécule d'intérêt, dont elle est inversement proportionnelle à l'intensité de la coloration résultante. En d'autres termes, lorsque la quantité d'antigène ou d'anticorps analysé dans le sérum est faible, une forte absorbance est marquée, tandis que des quantités plus importantes produisent une faible absorbance (Aydin, 2015).

#### **3.4.2.4. Analyse génotypique des gènes autophagiques**

Selon Cullup *et al.* (2013) et Byrne *et al.* (2016), le dépistage des mutations possibles dans le gène EPG5 a été effectué par un séquençage bidirectionnel d'ADN génomique via la méthode de Sanger. L'ADN a été extrait à partir des cellules du sang des patients diagnostiqués avec un syndrome de Vici. Le gène EPG5 code pour la protéine EPG5 (protéine ectopique P-granules 5) qui joue un rôle clé dans l'autophagie (Byrne *et al.*, 2016).

#### **3.4.3.Évaluation des effets produits suite à l'induction des voies autophagiques**

Pour examiner le rôle de ces phénomènes de digestion, les chercheurs à travers leurs articles ont manipulé différents tests.

##### **3.4.3.1. Clairance de l' $\alpha$ -synucléine**

Pour savoir si la clairance de l' $\alpha$ -synucléine est améliorée par l'autophagie ou non, Sarkar *et al.* (2007), Wu *et al.* (2011) et Guo *et al.* (2021) ont évalué les niveaux de l' $\alpha$ -synucléine après une induction d'autophagie par le tréhalose, le resvératrol et le ganglioside GM1 respectivement, par la technique de Western blot via l'utilisation des anticorps spécifiques anti-  $\alpha$ -synucléine.

##### **3.4.3.2. Inhibition de formation des plaques $\beta$ -amyloïde**

Les plaques amyloïdes résultant de l'assemblage de plusieurs oligomères neurotoxiques nommées, peptides  $\beta$ -amyloïde (Hémar et Mulle, 2011).

Dans l'étude menée par Fang *et al.* (2019), pour déterminer si l'autophagie peut prévenir la formation des plaques  $\beta$ -amyloïde ou non chez des souris transgéniques, l'immunohistochimie a été pratiquée en utilisant des anticorps anti-A $\beta$ .

D'autre part, Wani *et al.* (2019) ont évalué la clairance des peptides  $\beta$ -amyloïde au moyen de la technique de microscopie confocale à fluorescence, dont ils ont tous d'abord traité les cellules avec des peptides  $\beta$ -amyloïde marqués par fluorescence, puis les observées sous microscope confocale à fluorescence.

Pour l'étude de Wei *et al.* (2019), les taux des oligomères  $\beta$ -amyloïde ont été détectés par le kit de dosage ELISA (CUSABIO BIOTECH, Chine).

C'est une technique analytique quantitative parmi la détection d'un antigène à l'aide d'un anticorps marqué ou l'inverse.

La surface de la plaque est directement recouverte de l'anticorps ou de l'antigène. Un anticorps ou un antigène marqué par une enzyme permet la mesure. L'incubation est suivie d'un lavage qui élimine les antigènes ou les anticorps non liés du milieu. Ensuite, le substrat approprié est ajouté au milieu afin de produire une coloration. Le signal est proportionnelle à la quantité de l'analyte d'intérêt (Aydin, 2015).

#### **3.4.3.3. Inhibition de la mort cellulaire**

Pour détecter la sénescence cellulaire, Han *et al.* (2016) et Nakamura *et al.* (2019) ont basé sur la quantification de l'activité de la bêta-galactosidase SA- $\beta$ -Gal.

En effet, l'une des principales caractéristiques des cellules en sénescence, d'un part l'arrêt irréversible du cycle cellulaire, d'autre part est l'expression des bêta-galactosidases dites associées à la sénescence (SA- $\beta$ -Gal). Pour cette raison, la quantification de ces molécules est considérée comme l'une des approches expérimentales pour identifier les cellules sénescents *in vitro* et/ou *in vivo* (Kamal *et al.*, 2020 ; Zimmermann *et al.*, 2022).

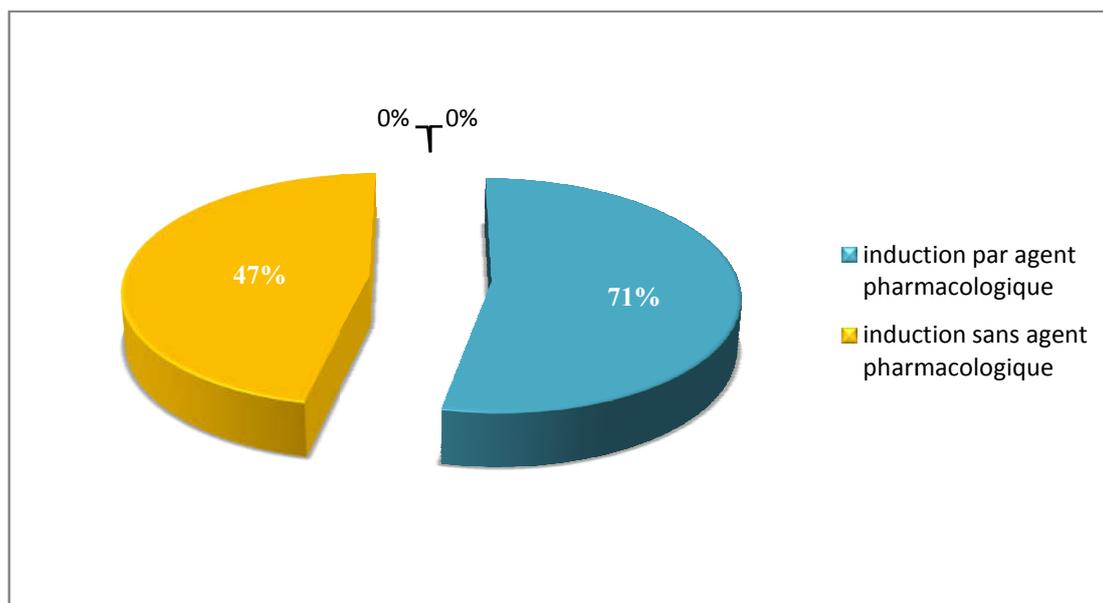
Dans l'étude de Han *et al.* (2016), l'activité des bêta-galactosidase SA- $\beta$ -Gal a été évaluée par le kit de coloration SA- $\beta$ -Gal (Beyotime, Pékin) et les cellules sénescents ont été identifiées par coloration en tant que cellules colorées en vert bleuâtre sous microscope à contraste. Dans celle de Nakamura *et al.* (2019), elle a été réalisée par la technique d'immunohistochimie par des anticorps anti-SA- $\beta$ -Gal.

# **Chapitre 4. Résultats et discussion**

## 4.1. Résultats

### 4.1.1. Répartition des articles selon le type d'induction de l'autophagie

D'après l'analyse de toutes les études nous avons réparti les articles selon le type d'induction en deux groupes : des articles dont l'induction était faite par un agent pharmacologique et des articles dont l'induction n'était pas effectuée par agents pharmacologiques. La figure suivante montre les proportions des deux groupes.



**Figure 6:** Type d'induction de l'autophagie.

D'après la figure ci-dessus dans 71 % (8 parmi 15) des articles que nous avons analysés, les chercheurs ont utilisé différentes biomolécules pour induire l'autophagie dans les modèles expérimentaux étudiés. Tandis que le reste des chercheurs ont suivi le flux autophagique qui a été activé d'une manière indépendante aux agents activateurs.

### 4.1.2. Répartition des études selon la méthode de suivi de l'activation d'autophagie

Les chercheurs ont détecté le flux autophagique par différentes modalités, nous avons réparti toutes les études en fonction de la méthode pratiquée dans chaque article (**tab. 2**).

**Tableau 3.** Répartition des articles en fonction la méthode d'étude de l'activation d'autophagie.

Méthode de suivi du flux autophagique	Publications	Nombre d'études
Évaluation du taux des protéines LC3	Sarkar <i>et al.</i> (2007), Boland <i>et al.</i> (2008), Wu <i>et al.</i> (2011), Ye <i>et al.</i> (2015), Han <i>et al.</i> (2016), Fang <i>et al.</i> (2019), Nakamura <i>et al.</i> (2019) Wani <i>et al.</i> (2019), Wei <i>et al.</i> (2019) et Guo <i>et al.</i> (2021)	10
Suivi des niveaux de protéines p62	Ye <i>et al.</i> (2015), Han <i>et al.</i> (2016), Nakamura <i>et al.</i> (2019), Szinyákovics <i>et al.</i> (2020) et celle de Yan <i>et al.</i> (2020)	5
Évaluation par les deux méthodes (taux des protéines LC3 et p62)	Ye <i>et al.</i> (2015), Han <i>et al.</i> (2016), Nakamura <i>et al.</i> (2019),	3

#### 4.1.3. Niveaux des protéines de la chaîne légère 3 (LC3) et efficacité des agents pharmacologiques

Les résultats trouvés dans toutes les publications ont montré que l'induction de l'autophagie par un agent pharmacologique ou non était caractérisé par une augmentation significative des taux de protéines LC3 chez tous les modèles expérimentaux, cela été considéré un signe indicatif sur le déclenchement de la cascade de signalisation autophagique.

Pour les expérimentations de Sarkar *et al.* (2007), Boland *et al.* (2008) et Han *et al.* (2016), Wu *et al.* (2011), Fang *et al.* (2019), Wani *et al.* (2019), Wei *et al.* (2019), et Guo *et al.* (2021) dont le tréhalose, la rapamycine, le resvératrol, (le nicotinamide mononucléotide, l'urolithine A et l'actinonine), l'alborixin, la protéine ER-béata et le ganglioside GM1 ont été utilisés respectivement en tant que agents inducteurs, ces résultats montrent de plus que ces biomolécules étaient efficaces pour activer ce mécanisme de recyclage.

#### 4.1.4. Évaluation du niveau de la protéine p62

Les résultats obtenus par l'équipe de Ye *et al.* (2015), Han *et al.* (2016), Nakamura *et al.* (2019), Szinyákovics *et al.* (2020) et celle de Yan *et al.* (2020) ont démontré que lors de l'induction de l'autophagie d'une manière dépendante ou indépendante d'une molécule activatrice, les niveaux de la p62 étaient diminués significativement par rapport aux témoins, ce qui affirme le déclenchement d'une activité autophagique, car le p62 est un substrat autophagique comme était mentionné précédemment.

Dans l'étude de Han *et al.* (2016) ces résultats indiquent aussi que la rapamycine était un activateur puissant de l'autophagie.

#### **4.2.1.Taux des protéines ATG5**

D'après le travail de Castellazzi *et al.* (2019), les niveaux circulants des protéines ATG5 étaient réduits chez les patients affectés par la maladie d'Alzheimer en comparaison de ceux des témoins sains. Cela reflète une régulation à la baisse des voies autophagiques dans la population d'étude (Castellazzi *et al.*, 2019).

#### **4.2.2.Analyse génotypique des gènes EPG5**

Selon Cullup *et al.* (2013) et Byrne *et al.* (2016), les résultats de séquençage ont montré que dans la totalité des échantillons étudiés, les patients diagnostiqués avec un syndrome de Vici présentent des mutations significatives aux niveaux des gènes qui participent dans régulation de l'autophagie EPG5.

#### **4.2.3.Clairement de l' $\alpha$ -synucléine dépendante de l'autophagie**

Sarkar *et al.* (2007), Wu *et al.* (2011) et Guo *et al.* (2021) ont rapporté que l'activation de l'autophagie dans les modèles analysés a amélioré remarquablement la clairance de l' $\alpha$ -synucléine.

#### **4.2.4.Inhibition de formation des plaques $\beta$ -amyloïde et clairance des peptides $\beta$ -amyloïde dépendante de l'autophagie**

Les résultats trouvés par l'équipe de Fang *et al.* (2019) et ceux par Wani *et al.* (2019), ont montré que l'activité autophagique a inhibé la formation des plaques  $\beta$ -amyloïde dans la population d'étude par rapport aux témoins.

De plus Wei *et al.* (2019), ont rapporté que l'induction de l'autophagie par la protéine ER-béata a amélioré effectivement l'élimination des peptides  $\beta$ -amyloïde.

#### **4.2.5.Action anti-sénescence de l'autophagie**

Dans les travaux menés par Han *et al.* (2016) et Nakamura *et al.* (2019), après l'activation de l'autophagie les niveaux du béta-galactosidases associées à la sénescence (SA- $\beta$ -Gal), étaient significativement réduits en comparaison aux témoins, ce qui indique que l'autophagie par ses mécanismes peut protéger les cellules contre la sénescence.

### 4.3. Discussion générale

L'équilibre entre les mécanismes de synthèse avec ceux de dégradation des molécules dysfonctionnels est crucial pour maintenir l'homéostasie cellulaire. Différents mécanismes sont connus pour maintenir cet équilibre, l'un de ces phénomènes est l'autophagie (Hosseinpour-Moghaddam *et al.*, 2018). Dans cette étude synthétique, nous avons présenté les données récentes sur le processus de l'autophagie et son contribution d'un part, dans l'amélioration des affections neuronales, dans des situations physiologiques, et d'autre part, les conséquences accompagnant l'échec des voies autophagique. Au total, nous avons analysé les principaux résultats qu'avaient rapportés à partir 15 publications et les comparés avec d'autres études qui ont été menée dans cet axe de recherche.

D'après l'étude de Castellazzi *et al.* (2019), une réduction importante des niveaux de biomarqueurs clé d'autophagie, notamment les niveaux circulants des protéines ATG5, était observée chez les patients affectés par la maladie d'Alzheimer en comparaison de ceux des témoins sains. Ce qui a confirmé le déficit des mécanismes autophagique aux cours les manifestations pathologique de la maladie d'Alzheimer. De plus, ces données suggérées que la mesure du taux des protéines ATG5 en tant que biomarqueur de l'autophagie, peut représenter l'un des outils de surveillance pour le suivi des patient présentant des désordres neuronaux (Castellazzi *et al.*, 2019).

La dérégulation de la protéostase (défauts de l'homéostasie des protéines) et l'accumulation progressive de molécules intracellulaires indésirables, sont des mécanismes qui ont été impliqués d'une manière critique dans l'apparition ainsi que la progression de pathologies neurodégénératives tels que la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson. Dans cette dernière, l'accumulation de l' $\alpha$ -synucléine est la marque pathologique la plus importante (Du *et al.*, 2020 ; Filippone *et al.*, 2022).

A cet effet, pour répondre à la question : est ce que l'activation de l'autophagie peut avérer efficace dan l'amélioration de la clairance de l' $\alpha$ -synucléine chez des modèles de Parkinson ou non, de multiples études ont été effectuées. D'après les travaux de Sarkar *et al.* (2007), Wu *et al.* (2011) et Guo *et al.* (2021), l'activation de l'autophagie dans les modèles analysés a amélioré remarquablement la clairance de l' $\alpha$ -synucléine.

De plus, il existe suffisamment de preuves qui confirment l'action potentielle de l'autophagie dans la réduction du taux de l' $\alpha$ -synucléine (Bové *et al.*, 2011 ; Chen *et al.*, 2014 ; Hu *et al.*, 2017 ; Gao *et al.*, 2019 ; Guiney *et al.*, 2020). Également, il a été démontré

que la fonction réduite de l'autophagie conduit à l'accumulation intracellulaire de protéines et une neurodégénérescence dans des expériences *in vitro* et *in vivo* (Moors *et al.*, 2017 ; Guo *et al.*, 2018). Ces résultats, montrent alors le rôle émergent de l'autophagie dans la réduction de l' $\alpha$ -synucléine.

Effectivement, le rôle de l'autophagie n'a été pas concentré uniquement au cours de la maladie de Parkinson, mais aussi dans les modèles de la maladie d'Alzheimer, qui est caractérisée par une accumulation anormale des plaques  $\beta$ -amyloïde (Olajide *et al.*, 2021).

Dont, les résultats trouvés par Fang *et al.* (2019), Wani *et al.* (2019), et Wei *et al.* (2019), ont montré que l'activité autophagique a inhibé la formation des plaques  $\beta$ -amyloïde dans la population d'étude par rapport aux témoins. A cet effet, pas mal d'études ont démontré que le dysfonctionnement du système autophagique a été accompagné avec une accumulation progressive des peptides  $\beta$ -amyloïde dans le cerveau des patients atteints d'Alzheimer et conduisant par la suite à la formation des plaques  $\beta$ -amyloïde (Ramirez *et al.*, 2017 ; Greng *et al.*, 2018 ; Li *et al.*, 2020 ; Watanabe *et al.*, 2020 ; Filippone *et al.*, 2022).

De plus, Han *et al.* (2016) et Nakamura *et al.* (2019), à travers leurs expériences ont démontré que l'autophagie par ses mécanismes peut protéger les cellules contre la sénescence.

Donc, l'analyse de tous ces résultats nous a permis de montrer le rôle émergent que joue l'autophagie dans le vieillissement cellulaire ainsi que dans quelques désordres neurodégénératives y compris la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson. C'est le mécanisme principal qui peut prévenir la toxicité cellulaire en éliminant les protéines nocives.

Néanmoins, des mutations aux niveaux des gènes qui participent dans la régulation de l'autophagie, peuvent conduit au développement de maladies graves. Selon les résultats de Cullup *et al.* (2013) et Byrne *et al.* (2016), les mutations du gène EPG5 étaient les principaux facteurs de risques du syndrome de Vici.

Récemment, les chercheurs sont devenus intéressé par le développement des nouvelles stratégies thérapeutiques pour les maladies neurodégénérative en se basant sur la stimulation de l'autophagie par des agents pharmacologiques et pour amélioré l'élimination des protéines toxiques d'une manière dépendante à l'autophagie (Hosseinpour-Moghaddam *et al.*, 2018 ; Fang *et al.*, 2019 ; Wani *et al.*, 2019 ; Wei *et al.*, 2019 ; Guo *et al.*, 2021).

# **Conclusion**

## Conclusion

Le contrôle physiologique de l'homéostasie cellulaire est une condition fondamentale pour assurer un bon fonctionnement et équilibre des différents composants et structures d'un organisme vivant. Un déficit dans le maintien de cet équilibre efficace peut rapidement entraîner un dysfonctionnement cellulaire et participer dans le développement d'une éventuelle anomalie. En effet, l'accumulation anormale de protéines dysfonctionnelles est un processus qui a été impliqué de manière critique dans le développement et la progression de nombreuses pathologies neurodégénératives, y compris la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson, également la dérégulation du système de digestion autophagique a été de plus en plus associée par l'apparition de ces maladies.

Cette étude analytique à nous permet de présenter en synthèse comment peut contribuer la régulation à la hausse de l'activité autophagique dans différentes pathologies neurodégénératives.

Donc, l'analyse des résultats rapportés par 15 publications scientifiques, a montré que l'autophagie participe d'une manière très importante dans la régulation de l'homéostasie cellulaire. En effet, des mutations récessives au niveau du gène clé de l'autophagie EPG5 a été associée par l'apparition du syndrome de Vici.

De plus, l'activation de l'autophagie chez différents modèles expérimentaux animaux et/ou cellules a amélioré d'une manière significative l'élimination des protéines caractéristiques de maladies neurogénéralives, l' $\alpha$ -synucléine et les peptides  $\beta$ -amyloïde chez des modèles de maladie d'Alzheimer et la maladie de parkinson. Également, l'activité anti-sénescence de l'autophagie a été rapportée dans ces publications.

D'après tous ces résultats, l'autophagie semble être une cible thérapeutique intéressante et prometteuse dans les maladies neurodégénératives voire même l'amélioration de la qualité de vie. Comme ils ouvrent des perspectives dans ce domaine de recherche d'un côté pour bien comprendre les mécanismes moléculaire de ce système, et d'autre côté son implication en tant que moyen thérapeutique pas pour les maladies neurodégénératives uniquement mais également dans autres désordres pathologiques voire même dans les situations des néoplasmes.

# Liste de références

## Liste de références

1. Aydin S. 2015. A short history, principles, and types of ELISA, and our laboratory experience with peptide/protein analyses using ELISA. *Peptides* 72:4-15.
2. Banerjee R., Beal M. F., Thomas B. 2010. Autophagy in neurodegenerative disorders: pathogenic roles and therapeutic implications. *Trends in neurosciences* 33(12):541-549.
3. Boland B., Kumar A., Lee S., Platt F. M., Wegiel J., Yu W. H., Nixon R. A. 2008. Autophagy induction and autophagosome clearance in neurons: relationship to autophagic pathology in Alzheimer's disease. *Journal of Neuroscience* 28(27):6926-6937.
4. Bové J., Martínez-Vicente M., Vila M. 2011. Fighting neurodegeneration with rapamycin: mechanistic insights. *Nature Reviews Neuroscience* 12(8):437-452.
5. Bush AI 2003. La métallobiologie de la maladie d'Alzheimer. *Tendances des neurosciences* 26 (4):207-214.
6. *Byrne, S., Dionisi-Vici, C., Smith, L., Gautel, M. et Jungbluth, H. (2016). Syndrome de Vici : un bilan. Orphanet Revue des maladies rares , 11 (1), 1-9.*
7. Byrne S., Jansen L., U-King-Im J. M., Siddiqui A., Lidov H. G., Bodi I., Jungbluth H. 2016. EPG5-related Vici syndrome: a paradigm of neurodevelopmental disorders with defective autophagy. *Brain* 139(3):765-781.
8. Capriotti, T., & Terzakis, K. (2016). Maladie de Parkinson. *Soins à domicile maintenant* 34 (6):300-307.
9. Castellani R. J., Rolston R. K., Smith M. A., 2010. Maladie d'Alzheimer. *Maladie par mois : DM* 56 (9) :484.
10. Castellazzi M., Patergnani S., Donadio M., Giorgi C., Bonora M., Bosi C., Pinton P. 2019. Autophagy and mitophagy biomarkers are reduced in sera of patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Scientific reports* 9(1):1-7.
11. Chen L. L., Song J. X., Lu J. H., Yuan Z. W., Liu L. F., Durairajan S. S. K., Li M. 2014. Corynoxine, a natural autophagy enhancer, promotes the clearance of alpha-synuclein via Akt/mTOR pathway. *Journal of Neuroimmune Pharmacology* 9(3):380-387.
12. Cullup T., Kho A. L., Dionisi-Vici C., Brandmeier B., Smith F., Urry Z., Jungbluth H. 2013. Recessive mutations in EPG5 cause Vici syndrome, a multisystem disorder with defective autophagy. *Nature genetics* 45(1):83-87

13. Cicchini, Michelle, Vassiliki Karantza, and Bing Xia. 2015. "Molecular Pathways: Autophagy in Cancer-A Matter of Timing and Context." *Clinical Cancer Research* 21(3):498–504.
14. Davis L. 2012. *Basic methods in molecular biology*. Elsevier, P311.
15. Deretic V., Klionsky D. J. 2018. Autophagy and inflammation: a special review issue. *Autophagy* 14(2):179-180.
16. Djajadikerta A., Keshri S., Pavel M., Prestil R., Ryan L., Rubinsztein D. C. 2020. Autophagy induction as a therapeutic strategy for neurodegenerative diseases. *Journal of molecular biology* 432(8):2799-2821.
17. Du X. Y., Xie X. X., Liu R. T. 2020. The role of  $\alpha$ -synuclein oligomers in Parkinson's disease. *International journal of molecular sciences* 21(22):8645.
18. Fang E. F., Hou Y., Palikaras K., Adriaanse B. A., Kerr J. S., Yang B., Bohr V. A. 2019. Mitophagy inhibits amyloid- $\beta$  and tau pathology and reverses cognitive deficits in models of Alzheimer's disease. *Nature neuroscience* 22(3):401-412.
19. Filippone A., Esposito E., Mannino D., Lyssenko N., Praticò D. 2022. The contribution of altered neuronal autophagy to neurodegeneration. *Pharmacology & Therapeutics* 108178.
20. Gallagher L. E., Williamson L. E., Chan E. Y. 2016. Advances in autophagy regulatory mechanisms. *Cells* 5(2):24.
21. Gao J., Perera G., Bhadbhade M., Halliday G. M., Dzamko N. 2019. Autophagy activation promotes clearance of  $\alpha$ -synuclein inclusions in fibril-seeded human neural cells. *Journal of Biological Chemistry* 294(39):14241-14256.
22. Geng P., Zhang J., Dai W., Han X., Tan Q., Cheng D., Liu X. 2018. Autophagic degradation deficit involved in sevoflurane-induced amyloid pathology and spatial learning impairment in APP/PS1 transgenic mice. *Frontiers in cellular neuroscience* (12):185.
23. Genton C. Y. 2006. L'immunohistochimie: Son principe, ses applications et ses limites. *Clinics in Mother and Child Health* 3(1):477-482.
24. Glick D., Barth S. Macleod KF 2010. Autophagie : mécanismes cellulaires et moléculaires. *Le Journal de pathologie* 221 (1):3-12.
25. Guiney S. J., Adlard P. A., Lei P., Mawal C. H., Bush A. I., Finkelstein D. I., Ayton S. 2020. Fibrillar  $\alpha$ -synuclein toxicity depends on functional lysosomes. *Journal of Biological Chemistry* 295(51):17497-17513.

26. Guo Y. L., Duan W. J., Lu D. H., Ma X. H., Li X. X., Li Z., He R. R. 2021. Autophagy-dependent removal of  $\alpha$ -synuclein: a novel mechanism of GM1 ganglioside neuroprotection against Parkinson's disease. *Acta Pharmacologica Sinica* 42(4):518-528.
27. Han X., Tai H., Wang X., Wang Z., Zhou J., Wei X., Xiao H. 2016. AMPK activation protects cells from oxidative stress-induced senescence via autophagic flux restoration and intracellular NAD<sup>+</sup> elevation. *Aging cell* 15(3):416-427.
28. Hémar A., Mulle C. 2011. Maladie d'Alzheimer, peptide  $\beta$ -amyloïde et synapses. *Médecine /sciences* 27(8-9) :733-736.
29. Hong, Wan Jin, and Sima Lev. 2014. "Tethering the Assembly of SNARE Complexes." *Trends in Cell Biology* 24(1): 35–43.
30. Hosseinpour-Moghaddam K., Caraglia M., Sahebkar A. 2018. Autophagy induction by trehalose: Molecular mechanisms and therapeutic impacts. *Journal of cellular physiology* 233(9):6524-6543.
31. Hu G., Gong X., Wang L., Liu M., Liu Y., Fu X., Wang X. 2017. Triptolide promotes the clearance of  $\alpha$ -synuclein by enhancing autophagy in neuronal cells. *Molecular neurobiology* 54(3):2361-2372.
32. Ichimiya T., Yamakawa T., Hirano T., Yokoyama Y., Hayashi Y., Hirayama D., Nakase H. 2020. Autophagy and autophagy-related diseases: a review. *International Journal of Molecular Sciences* 21(23):8974.
33. Iqbal K., Liu F., Gong CX Grundke-Iqbal I. 2010. Tau dans la maladie d'Alzheimer et les tauopathies apparentées. *Recherche actuelle sur la maladie d'Alzheimer* 7 (8):656-664.
34. Jenzer C., Legouis R. 2017. Les multiples facettes de l'autophagie au cours du développement. *médecine/sciences* 33(3) :238-245.
35. Jiang, P., & Mizushima, N. (2014). Autophagie et maladies humaines. *Recherche cellulaire* , 24 (1), 69-79.
36. Jia W., He Y. W. 2011. Temporal regulation of intracellular organelle homeostasis in T lymphocytes by autophagy. *The Journal of Immunology* 186(9):5313-5322.
37. Kamal N. S. M., Safuan S., Shamsuddin S., Foroozandeh P. 2020. Aging of the cells: Insight into cellular senescence and detection Methods. *European journal of cell biology* 99(6):151108.
38. Karanasios E., Ktistakis N. T. 2016. History of Autophagy After 1963. In *Autophagy at the Cell, Tissue and Organismal Level*, pp.7-15. Springer, Cham.

39. Kesidou E., Lagoudaki R., Touloumi O., Poulatsidou K. N., Simeonidou C. 2013. Autophagy and neurodegenerative disorders. *Neural regeneration research* 8(24):2275.
40. Kim SD, Allen NE, Canning CG et Fung VS 2018. Maladie de Parkinson. *Manuel de neurologie clinique* 159:173-193.
41. Kim Y. C., Guan K. L. 2015. mTOR: a pharmacologic target for autophagy regulation. *The Journal of clinical investigation* 125(1):25-32.
42. Kuma A., Mizushima N. 2010. Physiological role of autophagy as an intracellular recycling system: with an emphasis on nutrient metabolism. In *Seminars in cell & developmental biology* 21 (7):683-690. Academic Press.
43. Lagadic-Gossmann D., Huc L., Lecreur V. 2004. Altérations de l'homéostasie du pH intracellulaire dans l'apoptose : origines et rôles. *Mort cellulaire et différenciation* 11 (9):953-961.
44. Lee Y. K., Lee J. A. 2016. Role of the mammalian ATG8/LC3 family in autophagy: differential and compensatory roles in the spatiotemporal regulation of autophagy. *BMB reports* 49(8):424.
45. Leonardi L., Sibénil S., Alifano M., Cremer I., Joubert P. E. 2022. L'autophagie modulée par les virus-Un rôle dans la progression tumorale. *médecine/sciences* 38(2):159-167.
46. Levine B., Kroemer G. 2008. Autophagy in the pathogenesis of disease. *Cell* 132(1):27-42.
47. Li X., Li K., Chu F., Huang J., Yang Z. 2020 Graphene oxide enhances  $\beta$ -amyloid clearance by inducing autophagy of microglia and neurons. *Chemico-Biological Interactions*, 325: 109126.
48. Liu W. J., Ye L., Huang W. F., Guo L. J., Xu Z. G., Wu H. L., Liu H. F. 2016. p62 links the autophagy pathway and the ubiquitin-proteasome system upon ubiquitinated protein degradation. *Cellular & molecular biology letters* 21(1):1-14.
49. Mahmood T., Yang PC 2012. Western blot : technique, théorie et dépannage. *Journal nord-américain des sciences médicales* 4 (9):429.
50. Meftahi G. H., Bahari Z., Zarei Mahmoudabadi A., Iman M., Jangravi Z. 2021. Applications of western blot technique: From bench to bedside. *Biochemistry and Molecular Biology Education* 49(4):509-517.
51. Mizushima N. 2007. Autophagy: process and function. *Genes & development* 21(22):2861-2873.

52. Mizushima, Noboru, and Masaaki Komatsu. 2011. "Autophagy: Renovation of Cells and Tissues." *Cell* 147(4): 728–41. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22078875> (October 20,2013).
53. Moors T. E., Hoozemans J. J., Ingrassia A., Beccari T., Parnetti L., Chartier-Harlin M. C., Van De Berg W. D. 2017. Therapeutic potential of autophagy-enhancing agents in Parkinson's disease. *Molecular neurodegeneration* 12(1):1-18.
54. Nakamura S., Oba M., Suzuki M., Takahashi A., Yamamuro T., Fujiwara M., Yoshimori T. 2019. Suppression of autophagic activity by Rubicon is a signature of aging. *Nature communications* 10(1):1-11
55. Naseri N. N., Wang H., Guo J., Sharma M., Luo W. 2019. The complexity of tau in Alzheimer's disease. *Neuroscience letters* 705:183-194.
56. Olajide O. J., Suvanto M. E., Chapman C. A. 2021. Molecular mechanisms of neurodegeneration in the entorhinal cortex that underlie its selective vulnerability during the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Biology Open* 10(1):bio056796.
57. Orr, Amy et al. 2017. "HOPS Catalyzes the Interdependent Assembly of Each Vacuolar SNARE into a SNARE Complex." *Molecular Biology of the Cell* 28(7): 975–83.
58. Pugsley H. R. 2017. Assessing autophagic flux by measuring LC3, p62, and LAMP1 co-localization using multispectral imaging flow cytometry. *JoVE Journal of Visualized Experiments* (125):e55637.
59. Rahman M. A., Rhim H. 2017. Therapeutic implication of autophagy in neurodegenerative diseases. *BMB reports* 50(7):345.
60. Ramirez AI, de Hoz R., Salobar-Garcia E., Salazar J., Rojas B., Ajoy D., Ramírez JM 2017. Le rôle de la microglie dans la neurodégénérescence rétinienne : maladie d'Alzheimer, Parkinson et glaucome. *Frontières des neurosciences du vieillissement* (9):214.
61. Rana T., Behl T., Sehgal A., Mehta V., Singh S., Bhatia S., Bungau S. 2021. Exploring the role of autophagy dysfunction in neurodegenerative disorders. *Molecular Neurobiology* 58(10):4886-4905.
62. Ren J., Zhang Y. 2018. Targeting autophagy in aging and aging-related cardiovascular diseases. *Trends in pharmacological sciences* 39(12):1064-1076.
63. Russell R. C., Yuan H. X., Guan K. L. 2014. Autophagy regulation by nutrient signaling. *Cell research* 24(1):42-57.
64. Saha S., Panigrahi D. P., Patil S., Bhutia S. K. 2018. Autophagy in health and disease: A comprehensive review. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 104:485-495.

65. Sarkar S., Davies J. E., Huang Z., Tunnacliffe A., Rubinsztein D. C. 2007. Trehalose, a novel mTOR-independent autophagy enhancer, accelerates the clearance of mutant huntingtin and  $\alpha$ -synuclein. *Journal of Biological Chemistry* 282(8):5641-5652.
66. Site web <https://www.mybiosource.com/human-elisa-kits/autophagy-protein-5-atg5/7209535>
67. Sprott D., Poitz D. M., Korovina I., Ziogas A., Phieler J., Chatzigeorgiou A., Klotzsche-von Ameln A. 2019. Endothelial-specific deficiency of ATG5 (autophagy protein 5) attenuates ischemia-related angiogenesis. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 39(6):1137-1148.
68. Szinyákovics J., Kiss E., Keresztes F., Vellai T., Kovács T. 2020. Rab2 is a potent new target for enhancing autophagy in the treatment of Parkinson's disease. *bioRxiv*.
69. Wani A., Gupta M., Ahmad M., Shah A. M., Ahsan A. U., Qazi P. H., Kumar A. 2019. Alboxin clears amyloid- $\beta$  by inducing autophagy through PTEN-mediated inhibition of the AKT pathway. *Autophagy* 15(10):1810-1828.
70. Watanabe Y., Taguchi K., Tanaka M. 2020. Ubiquitin, autophagy and neurodegenerative diseases. *Cells* 9(9):2022.
71. Wei Y., Zhou J., Wu J., Huang J. 2019. ER $\beta$  promotes A $\beta$  degradation via the modulation of autophagy. *Cell death & disease* 10(8):1-13.
72. Wen X., Klionsky D. J. 2016. An overview of macroautophagy in yeast. *Journal of molecular biology* 428(9):1681-1699.
73. Wu Y., Li X., Zhu J. X., Xie W., Le W., Fan Z., Pan T. 2011. Resveratrol-activated AMPK/SIRT1/autophagy in cellular models of Parkinson's disease. *Neurosignals* 19(3):163-174.
74. Ye X., Sun X., Starovoytov V., Cai Q. 2015. Parkin-mediated mitophagy in mutant hAPP neurons and Alzheimer's disease patient brains. *Human molecular genetics* 24(10):2938-2951.
75. Zimmermann T., Pommer M., Kluge V., Chiheb C., Muehlich S., Bosserhoff A. K. 2022. Detection of Cellular Senescence in Human Primary Melanocytes and Malignant Melanoma Cells In Vitro. *Cells* 11(9):1489.

الالتهام الذاتي هو الية اساسية للحفاظ على التوازن الخلوي. استندت هذه الدراسة الى تحليل بعض المنشورات العلمية من اجل تقديم التقدم الاخير في مساهمة الالتهام الذاتي بشكل رئيسي في الاضطرابات العصبية. من خلال هذا العمل تم توضيح تأثير الالتهام الذاتي على مرض الزهايمر ومرض باركنسون والشيخوخة الخلوية ومتلازمة فيشي. لتقييم تدفق الالتهام الذاتي راقب الباحثون التباين في مستويات البروتينات المرتبطة بالامراض. أظهر تحليل النتائج أن تنشيط الالتهام الذاتي في نماذج مرض باركنسون ومرض الزهايمر التجريبية أدى إلى تحسن كبير في تصفية البروتينات السامة. بالإضافة إلى ذلك، أدى ذلك إلى انخفاض كبير في مستوى بيتا غالكتوزيدازات المرتبطة بالشيخوخة. يشير هذا إلى أن الالتهام الذاتي من خلال آلياته يمكن أن يحمي الخلايا من هذه التشوهات.

الكلمات المفتاحية: الالتهام الذاتي، مرض الزهايمر، مرض باركنسون، الشيخوخة الخلوية، متلازمة فيشي

## Résumé

L'étude a été appuyée sur l'analyse de quelques publications scientifique afin de présenter les progrès récents sur la contribution de l'autophagie essentiellement dans les troubles neurodégénératifs. À travers ces travaux, l'impact de l'autophagie sur différentes pathologies neurologiques a été montré, y compris la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, la sénescence cellulaire, et le syndrome de Vici. Pour évaluer le flux autophagique les chercheurs avaient suivi la variation des niveaux de protéines ATG5, LC3 et p62, la clairance de l' $\alpha$ -synucléine et des peptides  $\beta$ -amyloïde, les niveaux du béta-galactosidases associées à la sénescence. L'analyse des résultats a démontré que l'activation de l'autophagie dans les modèles expérimentaux a amélioré significativement la clairance de l' $\alpha$ -synucléine et des peptides  $\beta$ -amyloïde chez les modèles de la maladie de Parkinson et la maladie d'Alzheimer respectivement. De plus, elle a entraîné une réduction significative du taux des béta-galactosidases associées à la sénescence. Cela indique que l'autophagie par ses mécanismes peut protéger les cellules contre ces anomalies.

**Mots clé :** *Autophagie, troubles neurodégénératifs, sénescence, peptides  $\beta$ -amyloïde, l' $\alpha$ -*

## Abstract

Autophagy is a crucial mechanism for the maintenance of cellular homeostasis. The present review was based on the analysis of some scientific publications in order to present some of the recent progress about the contribution of autophagy essentially in neurodegenerative disorders. Through this work, the impact of autophagy on different neurological pathologies has been shown, including Alzheimer's disease, Parkinson's disease, cellular senescence, and Vici syndrome. To evaluate autophagic flux the scientists had followed the variation of ATG5, LC3 and p62 protein levels, the clearance of  $\alpha$ -synuclein and  $\beta$ -amyloid peptides, the levels of beta-galactosidases associated with senescence. The result showed that the activation of autophagy in the experimental models has significantly enhanced the clearance of  $\alpha$ -synuclein and  $\beta$ -amyloid peptides in Parkinson's and Alzheimer's disease models respectively. In addition, it significantly reduced the levels of senescence-associated beta-galactosidases. This indicates that autophagy's mechanisms can protect cells against these abnormalities.

**Keywords:** *Autophagy, neurodegenerative disorders, senescence,  $\beta$ -amyloid peptides,  $\alpha$ -synuclein.*