

Master 2 Reproduction et Développement Stage de recherche 2024-2025

Stage proposé par Ahmed ZIYYAT

Nom et adresse du Laboratoire ou de l'Unité :

Institut Cochin U1016. 24, rue du Fbg St Jacques, 75014 PARIS

Téléphone : 01 44 41 23 04

Mail : ahmed.ziyyat@inserm.fr

Site internet : institutcochin.fr

Directeur du Laboratoire ou de l'Unité : Florence Niedergang

Intitulé de l'équipe d'accueil : Des gamètes à la naissance : génomique, épigénétique et physiopathologie de la reproduction

Prénom et NOM du Responsable de l'équipe : Daniel VAIMAN

Résumé du thème de recherche de l'équipe (une dizaine de lignes maximum)

Notre équipe s'intéresse à la physiopathologie de la reproduction allant des défauts de la gamétogenèse ou de l'interaction gamétique aux maladies placentaires en passant par des défauts d'implantation ou des fonctions utérines. Ces dysfonctionnements mènent à des hypofertilités ou à des infertilités. Notre sous-groupe travaille plus particulièrement sur la spermatogenèse et l'interaction gamétique. Nous cherchons à mieux comprendre les mécanismes de la fécondation, soit pour l'améliorer soit pour l'empêcher.

Titre du projet de stage : Identification des complexes de protéines spermatiques nécessaires à l'adhérence et la fusion des gamètes chez les mammifères.

Prénom, NOM, téléphone et adresse e-mail du Responsable du stage :
Ahmed ZIYYAT, 0144412302, ahmed.ziyyat@inserm.fr

Projet de stage : (une vingtaine de lignes maximum)

La fusion du spermatozoïde et de l'ovocyte est l'événement culminant de la fécondation chez les mammifères, permettant la création d'un nouvel organisme diploïde génétiquement distinct. Une dizaine de protéines ont été identifiées sur le spermatozoïde et sur l'ovocyte comme essentielles à ces étapes. CD9 est organisateur de complexes moléculaires et IZUMO1-JUNO est un couple ligand-récepteur impliqué dans l'adhérence. On ne connaît pas la fonction moléculaire des autres protéines essentielles SPACA6, TMEM95, DCST1, DCST2, SOF1, FIMP 1 et TMEM81 (1). La délétion d'un de ces gènes chez la souris conduit à la stérilité avec accumulation de spermatozoïdes dans l'espace périvitellin. Mais aucune redondance n'existe entre leurs fonctions. La façon dont ces facteurs fonctionnent dans la fusion des gamètes et comment ils se connectent aux interactions IZUMO1-JUNO reste floue.

L'objectif de ce projet est d'étudier les interactions entre les différents acteurs du sperme. Une récente étude *in silico* suggère qu'au moins IZUMO1-SPACA6-TMEM81 pourraient interagir et faire face à CD9-JUNO situés sur l'ovocyte (2). Nous allons tester des anticorps dirigés contre ces différentes protéines en Duo-Link puis en co-immunoprécipitation. Nous réaliserons également des analyses protéomiques sur les complexes immunoprécipités par chacun des anticorps afin d'identifier de nouveaux partenaires potentiels. Le recoupement des données devrait aider à l'identification des complexes protéiques spermatiques.

Comme toutes les molécules essentielles à la fécondation connues sont conservées entre la souris et l'homme, les résultats obtenus chez la souris seront vérifiés chez l'homme.

Références:

- 1 Siu, K. K., Serrão, V. H. B., Ziyat, A. & Lee, J. E. The cell biology of fertilization: Gamete attachment and fusion. *J Cell Biol* 220, doi:10.1083/jcb.202102146 (2021).
- 2 Elofsson, A., Han, L., Bianchi, E., Wright, G. J. & Jovine, L. Deep learning insights into the architecture of the mammalian egg-sperm fusion synapse. *bioRxiv*, doi:10.7554/eLife.93131.1 (2024).- Tüttelmann F. et al. Copy number variants in patients with severe oligozoospermia and Sertoli-cell-only syndrome. *PLoS One* 2011;6(4):e1942

Master 2 Reproduction et Développement Stage de recherche 2024-2025

Techniques mises en œuvre par le stagiaire :

Manipulation des souris, préparation des spermatozoïdes frais, capacités et acrosome-réagi. Préparation des échantillons pour les analyses protéomiques. Duo-Link, microscopie (épifluorescence et confocale), Western Blot et immunoprécipitation.

Publications du Responsable de stage au cours des 5 dernières années :

1. Jean C, Haghighirad F, Zhu Y, Chalbi M, **Ziyyat A**, Rubinstein E, Gourier C, Yip P, Wolf JP, Lee JE, Boucheix C, Barraud-Lange V **2019**. JUNO, the receptor of sperm IZUMO1, is expressed by the human oocyte and is essential for human fertilisation. *Hum Reprod* Jan 1;34(1):118-126
2. Lores, P., D. Dacheux, Z. E. Kherraf, J. F. Nsota Mbango, C. Coutton, L. Stouvenel, C. Ialy-Radio, A. Amiri-Yekta, M. Whitfield, A. Schmitt, C. Cazin, M. Givelet, L. Ferreux, S. Fourati Ben Mustapha, L. Halouani, O. Marrakchi, A. Daneshpour, E. El Khouri, M. Do Cruzeiro, M. Favier, F. Guillonéau, M. Chaudhry, Z. Sakheli, J. P. Wolf, C. Patrat, G. Gacon, S. N. Savinov, S. H. Hosseini, D. R. Robinson, R. Zouari, **A. Ziyyat**, C. Arnoult, E. Dulioust, M. Bonhivers, P. F. Ray and A. Toure **2019**. Mutations in TTC29, Encoding an Evolutionarily Conserved Axonemal Protein, Result in Asthenozoospermia and Male Infertility. *Am J Hum Genet* 105(6): 1148-1167.
3. Barbaux S.; Ialy-Radio C.; Chalbi M.; Dybal E.; Homps-Legrand M.; Do Cruzeiro M.; Vaiman D.; Wolf J.P and **Ziyyat A**. **2020** Sperm SPACA6 protein is required for mammalian Sperm-Egg Adhesion/Fusion. *Sci Rep* 10, 5335, doi:10.1038/s41598-020-62091-y.
4. Barraud-Lange, V.; Ialy-Radio, C.; Chalas, C.; Holtzmann, I.; Wolf, J.-P.; Barbaux, S.; **Ziyyat, A**. **2020** Partial Sperm beta1 Integrin Subunit Deletion Proves its Involvement in Mouse Gamete Adhesion/Fusion. *Int. J. Mol. Sci.* 21, 8494.
5. Vatin, M.; Girault, M.-S.; Firlej, V.; Marchiol, C.; Ialy-Radio, C.; Montagutelli, X.; Vaiman, D.; Barbaux, S.; **Ziyyat, A**. **2020** Identification of a New QTL Region on Mouse Chromosome 1 Responsible for Male Hypofertility: Phenotype Characterization and Candidate Genes. *Int. J. Mol. Sci.* 21, 8506.
6. Gadadhar S, Viar G.A, Hansen J.N, Gong A, Kostarev A, Ialy-Radio C, Leboucher S, Whitfield M, **Ziyyat A**, Touré A, Alvarez L, Pigo G and Janke C. **2021** Tubulin glycylation controls axonemal dynein activity, flagellar beat and male fertility. *Science*. 371(6525): eabd4914.
7. Girault M-S, Dupuis S, Ialy-Radio C; Stouvenel L, Viollet V, Pierre R, Favier M, Barbaux S^{\$}, **Ziyyat A**^{\$}. **2021** Deletion of the *Spata3* gene induces sperm alterations and in vitro hypofertility in mouse. In press, *Int. J. Mol. Sci.* ^{\$}These authors contributed equally to this work.
8. Le Foll N, Pont JC, L'Hostis A, Guilbert T, Bouillaud F, Wolf JP, **Ziyyat A**: Cyclic FEE Peptide Improves Human Sperm Movement Parameters without Modification of Their Energy Metabolism. *Int J Mol Sci* **2021**, 22(20).
9. Siu KK, Serrao VHB, **Ziyyat A**, Lee JE: The cell biology of fertilization: Gamete attachment and fusion. *J Cell Biol* **2021**, 220(10).
10. Cohen J, Wang L, Marques S, Ialy-Radio C, Barbaux S, Lefevre B, Gourier C, **Ziyyat A**: Oocyte ERM and EWI Proteins Are Involved in Mouse Fertilization. *Front Cell Dev Biol* **2022**, 10:863729.
11. Denizot A-L, Sallem A, L'Hostis A, Pierre R, Do Cruzeiro M, Guilbert T, Burlet P, Lapierre J-M, Cailliot C, Le Lorc'H M, Chatzovoulou K, Steffann J, Romana S, Méhats C, Patrat C, Vaiman D, J-P Wolf[€] and **Ziyyat A**[€]: Cyclic fertilin-derived peptide stimulates in vitro human embryo development. *F&S Science* **2022**, 3(1):49-63. [€]These authors contributed equally to this work.

Master 2 Reproduction et Développement Stage de recherche 2024-2025

12. Sallem A, Denizot A-L, **Ziyyat A**, Burlet P, Lapierre J-M, Pocate K, Le Foll N, Ferreux L, L'Hostis A, Dimby S F, Patrat C, Sifer C, Poncelet C, Vicaut E, Steffann J, Vaiman D, Romana S, Wolf J-P: A fertilin-derived peptide improves in vitro maturation and ploidy of human oocytes. *F&S Science* **2022**, 3(1):21-28.
13. Vance TDR, Yip P, Jimenez E, Li S, Gawol D, Byrnes J, Uson I, **Ziyyat A**, Lee JE: SPACA6 ectodomain structure reveals a conserved superfamily of gamete fusion-associated proteins. *Commun Biol* **2022**, 5(1):984.
14. Arbogast P, Gauchotte G, Mougél R, Morel O, **Ziyyat A**, Agopiantz M: Neurotensin and Its Involvement in Reproductive Functions: An Exhaustive Review of the Literature. *Int J Mol Sci* **2023**, 24(5).
15. Kouakou F, Denizot A-L, L'Hostis A, Colet J, Jacques S, Sallem A, **Ziyyat A**, Vaiman D, Wolf J-P. Plastic used in in vitro fertilization procedures induces massive placental gene expression alterations. *eBioMedicine*, **2023-05**. DOI: 10.1016/j.ebiom.2023.104572
16. Blanco M, El Khattabi L, Gobé C, Crespo M, Coulée M, de la Iglesia A, Ialy-Radio C, Lapoujade C, Givélet M, Delessard M, Seller-Corona I, Yamaguchi K, Vernet N, Van Leeuwen F, Lermine A, Okada Y, Daveau R, Oliva R, Fouchet P, **Ziyyat A**, Pflieger D, Cocquet J. DOT1L regulates chromatin reorganization and gene expression during sperm differentiation. *Embo Reports*, **2023 Jun 5**;24(6):e56316. doi: 10.15252/embr.202256316. Epub 2023 Apr 26.
17. Dupuis S, Girault MS, Le Beulze M, Ialy-Radio C, Bermúdez-Guzmán L, **Ziyyat A**[§], Barbaux S[§]. The lack of Tex44 causes severe subfertility with flagellar abnormalities in male mice. *Cell Mol Biol Lett*. **2024 May 15**;29(1):74. [§]These authors contributed equally to this work.

Autres informations :

Etudiants actuellement en thèse ou en M2 dans l'équipe d'accueil. Pour chaque étudiant indiquez le nom du responsable de thèse, l'année du début de la thèse et l'Ecole Doctorale de rattachement

Nom Prénom	Doct ou M2	Période	ED ou M2	Responsable
Hélène COLLINOT	Doctorante	2021-2024	BioSPC	Daniel VAIMAN
Emma BOURDILLON	Doctorante	2023-2026	BioSPC	Ahmed ZIYYAT
Sophie DUPUIS	Doctorante	2020-2024	BioSPC	Ahmed ZIYYAT
Maryline FAVIER	Doctorante	2023-2026	BioSPC	Céline MEHATS
Ikram BENOUDA	Doctorante	2023-2026	BioSPC	Daniel VAIMAN
Olivia PETICOLAS	Doctorante	2022-2025	BioSPC	Céline MEHATS
Lucile FERREUX	Doctorante	2022-2025	BioSPC	Catherine PATRAT
Yasmine BOUMERDASSI	Doctorante	2023_2026	BioSPC	Florence EUSTACHE
Olivier FEUDJIO	Doctorant	2022-2025	Bioinfo	Julie COCQUET
Clément CHEVALIER	M2	2023-2024	ReproDev	Caroline EOZENOU
Emilie ZEINE	M2	2023-2024	ReproDev	Ahmed ZIYYAT
Pierre HANNOUN	M2	2023-2024	Génétique	Céline MEHATS
Louise STRUBE	M2	2023-2024	ReproDev	Daniel VAIMAN
Emmanuelle JORNET	M2	2023-2024	ReproDev	Céline MEHATS

Etudiants ayant préparé ou soutenu leur thèse ou leur M2 dans l'équipe d'accueil au cours des six dernières années. Pour chaque étudiant indiquez le nom du responsable de l'étudiant, l'année du début de la thèse et de fin de la thèse, l'Ecole Doctorale de rattachement et le devenir de l'étudiant.

Master 2 Reproduction et Développement
Stage de recherche 2024-2025

THESES

Nom	début	fin	ED	Responsable
Carole ABO	2016	2019	Gc2ID	Bruno Borghese
Amira SALLEM	2016	2019	BioSPC	Jean-Philippe Wolf
Maëlle GIVELET	2015	2018	Gc2ID	JP Wolf/Pierre Fouché
Sophie FAVIER	2016	2020	IPV (P6)	Ahmed Ziyat
Anne-Sophie GILLE	2018	2021	BioSPC	Virginie Barraud-Lange
Clara APICELLA	2018	2021	BioSPC	Daniel Vaiman
Camino RUANO	2018	2022	BioSPC	Céline Méhats
Mélina BLANCO	2018	2022	BioSPC	Julie COCQUET
Léa CHICOISNE	2018	2023	BioSPC	Céline MEHATS
Emma CAVAROCCHI	2019	2023	BioSPC	Aminata TOURE
Marie-Sophie GIRAULT	2019	2023	BioSPC	Sandrine BARBAUX
Manon COULEE	2020	2023	BioSPC	Leïla EL KHATTABI

M2

Cécile VIOLLET	M2	2017/2018	Reprodev	Sandrine Barboux
Rajaa AOUCHE	M2	2017/2018	Reprodev	Daniel Vaiman
Elizabeth WILLEY	M2	2017/2018	(P6) Master	Ahmed Ziyat
Amira YAGHLA	M2	2017/2018	Toxico/Env	Daniel Vaiman
Méline HOMPS-	M2	2017/2018	Reprodev	Ahmed Ziyat
Louise BIQUARD	M2	2017/2018	Reprodev	Daniel Vaiman
Marine FORITANO	M2	2018/2019	Reprodev	Anne-Lyse Denizot
Sarah KALFA	M2	2018/2019	Reprodev	Ahmed Ziyat
Emma CAVEROCCHI	M2	2018/2019	Reprodev	Aminata Touré
Chiraz CHENOUF	M2	2018/2019	Reprodev	Virginie Barraud-Lange
Marie-Sophie GIRAULT	M2	2018/2019	Reprodev	Sandrine Barboux
Louise ADJIMAN	M2	2019/2020	Reprodev	Florence Eustache
Colette BLANCHARD	M2	2019/2020	Reprodev	Daniel Vaiman
Imane LALAMI	M2	2019/2020	Reprodev	Daniel Vaiman
Sophie DUPUIS	M2	2019-2020	Reprodev	Sandrine Barboux
Julie COLET	M2	2020/2021	Reprodev	Jean-Philippe Wolf
Maïssa ANDRIEUX	M2	2020/2021	Génétique	Julie Cocquet
Laura LENEZ	M2	2020/2021	Reprodev	Virginie Barraud-Lange
Charlotte PANISSARD	M2	2020/2021	Reprodev	Céline Chalas
Josépha ATTAL	M2	2021-22	ENS	Daniel VAIMAN
Caroline DUCHAUFFOUR	M2	2021-22	ReproDev	Céline CHALAS
Giulia PERROTTA	M2	2021-22	Génétique	Julie COCQUET
Morgane LE BEULZE	M2	2022-2023	ReproDev	Sandrine BARBAUX
Emma BOURDILLON	M2	2022-2023	ReproDev	Caroline EOZENOU
Ikram BENOUDA	M2	2022-2023	Génétique	Daniel VAIMAN
Nastia COLIN-	M2	2022-2023	Génétique	Daniel VAIMAN
Victoire de LONGIVIERE	M2	2022-2023	ReproDev	Céline MEHATS
Maelys NKOBETCHOU	M2	2022-2023	ReproDev	Céline MEHATS
Thiebault WARTELLE	M2	2022-2023	ReproDev	Daniel VAIMAN

Master 2 Reproduction et Développement
Stage de recherche 2024-2025

Cette proposition de stage s'adresse-t-elle spécifiquement à un étudiant scientifique, médecin ou vétérinaire ou bien est-il ouvert à tous les profils ?

Ce sujet est ouvert à tous les profils

Ce sujet peut-il donner lieu à une thèse ?

Oui