

**Master environné en binôme interdisciplinaire**  
**Projet LeftRightReliable**

**Maîtres de stages :** Maximilian Fürthauer (Institut de Biologie Valrose, [furthauer@unice.fr](mailto:furthauer@unice.fr))

Xavier Descombes (INRIA Sophia Antipolis, [xavier.descombes@inria.fr](mailto:xavier.descombes@inria.fr))

**Project summary:**

Biological populations are often composed of heterogeneous individuals that differ markedly in various aspects, the most obvious of which are shape and size. This raises the question how cellular signaling mechanisms ensure a reliable control of biological processes in spite of inter-individual variability? Our project aims to address this question in the zebrafish Left-Right Organizer (LRO), an organ that is highly variable, but nonetheless able to reliably direct the asymmetric positioning of different organs.

The establishment of Left-Right (LR) asymmetry is an essential aspect of animal development and human cardiac laterality defects are a major symptom of Congenital Heart Defects. In fish as well as humans, establishment of Left-Right (LR) asymmetry involves a fluid flow generated by the beating of motile cilia within an anatomical structure that acts as a central Left-Right Organizer (LRO). Studies in mouse suggest that the beating of LRO cilia creates a leftward fluid flow that transports symmetry-breaking signals. The Fürthauer lab has identified the non-muscle myosin Myosin1D as a novel essential regulator of the LRO flow (Juan et al. Nature Communications 2018, PhD Award of the Doctoral School 85 and Bettencourt Young Researcher Award to Thomas Juan).

While it is well established that a ciliary flow is essential for LR asymmetry, the zebrafish LRO displays a high degree of inter-individual variation in size, shape and flow pattern. This raises the question which features of the LRO flow are required for its symmetry-breaking function? To address this question, the group of Maximilian Fürthauer (Institut de Biologie Valrose, Nice) and the Morpheme team (Xavier Descombes, INRIA Sophia Antipolis) have started an interdisciplinary collaboration combining genetic manipulations, quantitative high speed flow imaging and the development of novel computational tools to characterize the mechanism of symmetry breaking in the zebrafish LRO.

Beyond the analysis of LR asymmetry, our study aims to address the fundamental biological question how a robust biological signal can be generated in the context of biological “noise” that is generated through random inter-individual variation. To address this issue, the “LeftRightReliable” project has been selected by the UCA academy “Complexity and Diversity of Living Systems” for the funding of an interdisciplinary tandem of Master students that will be hosted in the Fürthauer and Descombes labs.

In this context, the Fürthauer lab is searching for a highly motivated Master student with a keen interest in the quantitative analysis of developmental cell signaling. The selected candidate will use genetic engineering and state of the art live imaging techniques to perform a high resolution spatio-temporal analysis of the LRO flow in wild-type and experimentally manipulated embryos. The generated data set will allow to evaluate both normal inter-individual variations as well as identifying alterations in the LRO flow pattern that cause the appearance of morphological LR asymmetry defects.

The Morpheme team is looking for a master student in computer science or bio-informatics to develop novel software for characterizing the shape variability of LRO and analyzing the LRO flow through the trajectory of endogeneous or exogeneous particles. We already have developed an image processing software to extract these trajectories from data. We will now focus on their modeling.

Through this work at the interface between developmental and computational biology, the two Master students will be able to acquire an interdisciplinary research expertise in the rapidly expanding field of quantitative biosciences.

---

**Résumé du projet de recherche :**

Des populations biologiques sont souvent composées d’individus qui diffèrent par des caractéristiques telles que leur taille ou leur forme. Cette situation soulève la question comment des voies de signalisation cellulaire peuvent éliciter des réponses reproductibles en dépit de la variabilité entre individus ? Notre projet

visé à aborder cette question au sein de l'Organisateur Droite-Gauche (ODG) du poisson zèbre, un organe dont l'architecture tissulaire est particulièrement hétéroclite, mais qui est néanmoins capable d'assurer un positionnement fiable des organes, tel que la localisation du cœur sur le côté gauche de l'embryon.

L'établissement de l'asymétrie Droite-Gauche (DG) est un aspect essentiel du développement animal et des défauts de latéralité cardiaque sont un symptôme majeur de cardiopathies congénitales. Chez le poisson comme chez l'homme, l'établissement de l'asymétrie DG implique un flux de liquide extracellulaire généré par le battement de cils motiles présents au sein d'une structure anatomique qui agit comme Organisateur Droite-Gauche pour la mise en place de la latéralité au sein de l'organisme. Des études chez la souris suggèrent que le battement des cils de l'ODG crée un flux directionnel qui assure le transport de molécules de signalisation vers le côté gauche de l'embryon. L'équipe de Maximilian Fürthauer a identifié la myosine non-musculaire Myosine1D comme régulateur essentiel du flux de l'ODG (Juan et al, Nature Communications 2018 ; Prix de thèse de l'Ecole Doctorale 85 et Prix Bettencourt Jeune Chercheur pour Thomas Juan).

Alors qu'il est bien établi que le flux ciliaire de l'ODG est essentiel pour la mise en place de l'asymétrie DG, l'ODG du poisson zèbre est particulièrement variable en terme de forme, taille et géométrie de flux. Ceci soulève la question quels sont les paramètres du flux qui sont essentiels pour la brisure de symétrie ? Pour répondre à cette question l'équipe de Maximilian Fürthauer (Institut de Biologie Valrose, Nice) et l'équipe Morpheme (Xavier Descombes, INRIA Sophia Antipolis) ont initié une collaboration interdisciplinaire visant à combiner des approches génétiques, d'imagerie intravitale à haute vitesse et le développement de nouveaux outils computationnels pour identifier les paramètres essentiels du flux responsable de la brisure de symétrie chez le poisson zèbre.

Au-delà de l'étude de la mise en place de l'asymétrie DG chez le poisson zèbre, notre projet vise à comprendre comment une réponse développementale robuste peut être générée en en dépit d'un « bruit de fond » biologique généré par des variations aléatoires entre des individus hétéroclites. Pour aborder cette question, l'académie « Complexité et Diversité du Vivant » finance deux stages pour effectuer un Master en binôme interdisciplinaire au sein des équipes de Maximilian Fürthauer et Xavier Descombes.

Dans ce contexte, l'équipe de M. Fürthauer cherche un/e étudiant/e de Master hautement motivé pour l'analyse quantitative de la signalisation cellulaire au cours du développement embryonnaire. Le/La candidat/e sélectionné/e utilisera des approches d'ingénierie génétique et d'imagerie de pointe pour réaliser une analyse spatio-temporelle du flux de l'ODG dans des embryons sauvages ou expérimentalement manipulés. Le jeu de données ainsi générées permettra d'évaluer aussi bien l'étendue des variations inter-individuelles normales que des altérations du flux responsables de défauts de latéralité cardiaque.

L'équipe Morpheme recherche un stagiaire de master en informatique, traitement d'images ou bio-informatique pour développer un nouveau logiciel permettant de caractériser la forme de l'ODG et sa variabilité puis pour analyser le flot à l'intérieur de l'ODG au travers de la trajectoire de particules endogènes ou exogènes. Nous avons déjà développé un outil pour extraire les trajectoires des particules à partir des données image. Nous nous concentrerons maintenant sur la modélisation de ces trajectoires.

Par ce travail à l'interface entre la biologie du développement et l'analyse computationnelle, les deux étudiant/es en Master pourront acquérir une première expérience de recherche interdisciplinaire dans le domaine émergent de la biologie quantitative.