

**Temos pavadinimas:**

Molekulinės osciliacijos transkriptomuose: nuo stochastiškumo link determinuotumo

**Title of the topic:**

Molecular oscillations in transcriptomes: from stochasticity to determinism

**Aprašymas**

Pagrindinis biomedicininų tyrimų tikslas – identifikuoti molekulinis normalių ir patologinių fenotipų atitikmenis, leidžiančius geriau suprasti biologinius mechanizmus, palengvinti ligų diagnostiką ir gydymo parinkimą ir net užkirsti kelią ligai. Tačiau molekuliniai procesai ląstelėse yra dinamiški, ir jiems įtaką gali daryti atsitiktiniai – stochastiniai - įvykiai. Šie reiškiniai yra viena pagrindinių priežasčių, lemiančių molekulinų matavimų paklaidas, kurios neretai užgožia tikrą biologinį signalą.

Stochastiškumas ne visada yra tikras – jis gali atsirasti, neįvertinus reikšmingų biologinių ypatumų. Pavyzdžiui, daugelis ląstelinių procesų kinta 24 valandų (angl. circadian) ritmu, o jį ignoruojant, to paties individo molekuliniai rodikliai gali labai varijuoti. Tradiciškai tai būtų vadinama stochastiškumu.

Mūsų preliminarūs tyrimai parodė, kad vien paros laiko korekcijos nepakanka: 24 val. osciliacijų parametrai gali kisti ir tame pačiame individe. Transkriptominiai neutrofilų tyrimai, atlikti kas tris valandas visą parą, o vėliau pakartoti po kelių mėnesių, atskleidė didelius osciliuojančių genų, jų amplitudžių ir fazių skirtumus.

Remiantis šia informacija, manoma kad cirkadinius ritmus veikia metų laikas ir kad egzistuoja ne tik cirkadinės bet ir sezoninės (angl. circannual) osciliacijos.

Doktorantūros studijų tikslas – ištirti cirkadinių ir sezoninių žmogaus transkriptomų sąveiką bei sukurti metodus, leidžiančius prognozuoti transkriptominius parametrus pagal paros ir metų laiką. Darbo rezultatai įrodytų, kad stochastiškumo ląstelės biologijoje yra žymiai mažiau, nei galvota, taip padidinant populiacinių tyrimų informatyvumą ir sumažinant jų kaštus.

**Abstract**

The primary goal of biomedical research is to identify molecular correlates of normal and pathological phenotypes, enabling a better understanding of biological mechanisms, facilitating disease prevention, diagnosis and treatment selection. However, molecular processes within cells are dynamic and can be influenced by stochastic events. These phenomena are considered one of the main sources of variability in molecular measurements, often obscuring true biological signals.

Nevertheless, stochasticity is not always genuine but arising from the failure to account for relevant biological factors. For example, many cellular processes follow a 24-hour (circadian) rhythm, and ignoring this temporal organization can result in substantial variability in molecular measurements within the same individual.

Pilot studies indicate that correcting for time of day alone is insufficient: the parameters of 24-hour oscillations can vary even within the same individual. Transcriptomic analyses of neutrophils, collected every three hours over a 24-hour period and repeated several months later, revealed substantial differences in oscillating gene sets, as well as in their amplitudes and phases. Based on these findings, it is hypothesized that circadian rhythms are modulated by season and that, in addition to circadian, seasonal (circannual) oscillations exist in the human transcriptome.

The aim of the doctoral project is to investigate the interaction between circadian and seasonal rhythms in the human transcriptome and to develop methods for predicting transcriptomic parameters based on time of day and season. The results of this work are expected to demonstrate that there is substantially less stochasticity in cellular biology than previously assumed, thereby increasing the informativeness of population-based studies and reducing their overall costs.

**Mokslinis vadovas / supervisor:** Prof. dr. Artūras Petronis