

W ludzkim mózgu znajduje się ponad sto miliardów neuronów, które są ze sobą połączone złożoną siecią wypustek i zakończeń nerwowych. Powszechnie uważa się, iż neurony są głównym budulcem centralnego układu nerwowego, jednakże nie ulega wątpliwości, że komórki glejowe, takie jak astrocyty i mikroglej, pełnią również istotną rolę w wielu procesach fizjologicznych zachodzących w mózgu m.in. w łączności synaptycznej. Zrozumienie złożoności mózgu ssaków, jego zdolności do przetwarzania i przechowywania danych, a także dysfunkcji mózgu, nie jest możliwe bez wglądu w heterogenność typów i podtypów komórek budujących ten organ, ich interakcji i funkcjonowania na poziomie molekularnym.

Mniej niż 3% ludzkiego genomu generuje transkrypty kodujące białko; znacząca większość jest dynamicznie transkrybowana, aby dać początek tzw. niekodującym RNA (ncRNA). ncRNA jawią się jako kluczowe regulatory, które kontrolują ekspresję genów na różnych poziomach. Regulacja funkcji molekularnych na poziomie transkryptomu, translacji i przy pomocy regulatorowych RNA odgrywa kluczową rolę zwłaszcza w komórkach o wysokim stopniu ustrukturyzowania. Dotyczy to neuronów, gdzie strukturalnie odległe od ciała komórki kompartmenty są zdolne do realizowania wyspecjalizowanych funkcji związanych np. z przekąźnictwem synaptycznym. **Mózg ssaków, w odróżnieniu od innych organów i tkanek, jest miejscem wyjątkowo wysokiej i zróżnicowanej ekspresji niekodujących, cyrkularnych (kolistych) RNA (circRNA).** Ta fascynująca część transkryptomu przez długi czas pozostawała nierozpoznana, dziś wiadomo jednak, iż ok. 20% genów kodujących białka i ulegających ekspresji w centralnym układzie nerwowym daje również początek jednemu lub kilku (w ekstremalnych przypadkach kilkudziesięciu) circRNA. Co ciekawe, wiele spośród circRNA ulegających wysokiej ekspresji w mózgu jest akumulowana w zakończeniach synaptycznych. Jednakże, funkcje circRNA, zarówno jako klasy, jak również poszczególnych cząsteczek w neuronach, mózgu oraz dysfunkcjach mózgu nie zostały dotychczas rozpoznane.

**Centralna hipoteza badawcza projektu to: cyrkularne RNA pełnią istotne funkcje regulatorowe niezbędne dla prawidłowego funkcjonowania komórek mózgu.** Jest ona poparta najnowszymi spostrzeżeniami na temat w circRNA o nazwie Cdr1as. Brak Cdr1as w mózgu myszy spowodował dysfunkcję synaptyczną neuronów pobudzających oraz fenotyp behawioralny charakterystyczny dla niektórych chorób neuropsychiatrycznych, w tym schizofrenii tj. obniżony poziom hamowania przed sygnałowego (ang. *prepulse inhibition*). Wyniki zostały opublikowane w 2017 r. w prestiżowym tygodniku *Science* (Piwecka et al. 2017), jednakże dokładny mechanizm molekularny pozostaje w dalszym ciągu przedmiotem wnikliwych badań.

**Głównym celem projektu jest badanie i poszerzenie wiedzy na temat biologii circRNA w neuronach i mózgu ssaków.** Zbadamy dogłębnie wzorce ekspresji circRNA w komórkach nerwowych i glejowych rezydujących w mózgu myszy, ich subkomórkową lokalizację, interakcje z białkami i mikroRNA. Dodatkowo wykonamy badania typu 'utrata funkcji' (ang. *loss-of-function*) circRNA i przeanalizujemy wpływ niedoboru circRNA na transmisję synaptyczną. W tym celu zastosujemy najnowocześniejsze nowe technologie, takie jak sekwencjonowanie RNA w pojedynczych komórkach (scRNA-seq) i obrazowanie circRNA z rozdzielczością do pojedynczej cząsteczki, opracujemy nowe metody badania interakcji circRNA, oraz zastosujemy metody wyciszania circRNA i badania elektrofizjologiczne. Ambicją projektu jest połączenie sił biologii molekularnej, komórkowej i systemowej oraz neurobiologii, aby odpowiedzieć na pytanie, w jaki sposób circRNA wpływają na regulację procesów molekularnych w neuronach i neurogleju. To nowatorskie podejście przyniesie znaczący i wykraczający poza obecnie dostępną wiedzę wgląd w mechanizmy regulacji RNA w mózgu i jego zaburzeniach.