

Bakterie lekooporne stanowią duże wyzwanie dla współczesnej medycyny. Jednymi z najgroźniejszych i najczęstszych przyczyn bakteryjnych zakażeń szpitalnych są metycylooporne szczepy *Staphylococcus aureus* (MRSA). Pomimo postępu w dziedzinie farmakologii i dostępności antybiotyków nowej generacji, pojawiają się szczepy bakteryjne przeciwko którym nie ma skutecznej terapii. Większość aktualnie stosowanych antybiotyków hamuje rozwój bakterii poprzez blokowanie aktywności jednego białka enzymatycznego. Przykładem jest metycylina, które wiąże z białkiem odpowiedzialnym za syntezę peptydoglikanu - budulca ściany komórkowej bakterii. Ponieważ bakterie posiadają bardzo duże zdolności adaptacyjne bardzo szybko potrafią nabyć oporność na substancje działające tylko na jeden cel poprzez spontaniczne mutacje oraz horyzontalny transfer genów.

Alternatywnym celem dla środków przeciwbakteryjnym są cząsteczki i struktury RNA regulujące ekspresję genów. Do tych struktur należą powszechnie występujące w organizmach bakteryjnych rybobrzeźnaki, które w odpowiedzi na wiązanie niskocząsteczkowych metabolitów stymulują lub hamują ekspresję genów. Grupa rybobrzeźników kontrolujących ekspresję wielu genów może być regulowana przez jeden ligand. Dzięki temu, zastosowanie odpowiedniego analogu naturalnego ligandu może spowodować zaburzenia w wielu procesach metabolicznych i znacznie utrudnić nabycie oporności na dany związek o działaniu przeciwbakteryjnym.

Celem projektu jest identyfikacja sieci regulatorowych w metycyloopornym szczepie *Staphylococcus aureus*, które będą mogły stanowić cel dla projektowania nowych klas antybiotyków. W tym celu przeprowadzone zostaną wysokoprzepustowe badania aktywności transkrypcyjnej oraz translacyjnej bakteryjnych RNA, które uzupełnione zostaną badaniami struktury drugorzędowej RNA. Następnie, dzięki opracowanym narzędziom bioinformatycznym do wykonana zostanie wielopoziomowa analiza danych eksperymentalnych w celu wyłonienia cząsteczek i mechanizmów o największym znaczeniu w procesach lekooporności i infekcji. Zidentyfikowane dzięki naszym badaniom elementy regulatorowe zostaną zweryfikowane poprzez testy *in vivo* za pomocą genów reporterowych.

Wyniki uzyskane podczas planowanych badań dostarczą listę wiarygodnych celów dla związków o charakterze antybakteryjnym. Przyczynią się również do poznania nowych mechanizmów i struktur regulujących ekspresję genów. Wszystkie uzyskane wyniki będą publicznie dostępne w formie publikacji lub zdeponowane w naukowych bazach danych stwarzając możliwości prowadzenia dalszych badań nad związkami terapeutycznymi przeciwko lekoopornym szczepom *Staphylococcus aureus*.