

Szczególną grupą związków o potencjalnie dużym znaczeniu są tzw. **leki nootropowe**, czyli substancje **aktywizujące procesy psychiczne**, wpływające na poprawę koncentracji i uwagi, zwiększające wydajność pracy umysłowej oraz poprawiające pamięć. Obecny tryb życia sprawia, że coraz chętniej sięga się po leki nootropowe, w konsekwencji czego na rynek trafiło już wiele substancji tego typu, a duża ich część dostępna jest bez recepty. Substancje te stały się bardzo popularne zwłaszcza wśród studentów; badania sugerują że regularnie zażywa je około 7% studentów w Stanach Zjednoczonych, a co najmniej 25% z nich próbowało ich w ostatnich latach. W rezultacie leki nootropowe są od niedawna regularnie wykrywane w **ściekach, wodach powierzchniowych**, a nawet **wodzie pitnej**, przez co zostały zakwalifikowane jako **nowa grupa mikrozanieczyszczeń** o potencjalnie dużym wpływie na środowisko. **Metylofenidat** jest jednym z najczęściej przepisywanych leków nootropowych, głównie osobom chorym na ADHD. Jest on metabolizowany w około 80% w wątrobie i **wydalany z moczem w postaci kwasu ritalinowego**. Drugim lekiem o kluczowym znaczeniu jest **piracetam** stosowany przy leczeniu padaczki, depresji, autyzmu czy dysleksji. Przede wszystkim jest znany ze swojego pozytywnego wpływu na pamięć oraz koncentrację. Los tych substancji w środowisku naturalnym, jak również potencjalne szlaki ich transformacji (w tym biodegradacji, fotodegradacji czy przemian abiotycznych) nie zostały dotychczas szczegółowo poznane, ani opisane w literaturze światowej. Co warto podkreślić, biodegradacja leków nootropowych oraz określenie ich szlaków metabolicznych jest niezwykle ważna w kontekście **epidemiologii ścieków**, gdzie na podstawie próbek pobranych z oczyszczalni ścieków można monitorować nadużywanie tego typu substancji. Przykładowo, kwas ritalinowy jest już stosowany jako biomarker do określania nadużywania metylofenidatu pomimo braku informacji na temat jego szlaków transformacji. Dodatkowo, w przypadku farmaceutyków, metabolity oraz **produkty częściowych przemian mogą być bardziej toksyczne niż związki wyjściowe**. Dlatego też tak ważne jest zrozumienie losu substancji nootropowych w środowisku.

Celem niniejszego projektu jest określenie mikrobiologicznych szlaków metabolicznych leków nootropowych na przykładzie piracetamu oraz kwasu ritalinowego (głównego ludzkiego metabolitu metylofenidatu). Tylko związki, które nie ulegają dalszej biodegradacji w środowisku mogą być stosowane jako biomarkery wykorzystywane do oceny spożycia badanych związków przez różne grupy społeczne. Mogą służyć również do monitorowania środowiska i jego odpowiedzi na potencjalnie niebezpieczne ksenobiotyki. Hipoteza badawcza zakłada, że **wybrane związki ulegają biotransformacji w środowisku do metabolitów wtórnych o niższym potencjale do rozkładu mikrobiologicznego, które powinny być wykorzystane jako biomarkery do analizy w epidemiologii ścieków**. Dlatego celem niniejszego projektu jest również wyznaczenie potencjalnych biomarkerów dla obu związków.

Projekt został podzielony na dwie części: **określenie szlaków metabolicznych piracetamu oraz kwasu ritalinowego** oraz **badania biodegradacji leków nootropowych w osadach czynnych**. W trakcie badań zostaną określone stabilne metabolity powstające podczas degradacji piracetamu oraz kwasu ritalinowego. W zrealizowaniu tego celu niezbędne będzie przeprowadzanie eksperymentów z komórkami w fazie spoczynkowej, które pozwalają na zorientowanie metabolizmu komórkowego jedynie na degradację badanego związku, a następnie określenie jakościowej i semi-ilościowej kinetyki produkcji metabolitów. Na podstawie analiz chromatograficznych oraz spektroskopowych zaproponowane zostaną struktury chemiczne produktów pośrednich, co doprowadzi do określenia szlaków metabolicznych badanych związków. Analizy respirometryczne oraz chromatograficzne pozwolą na zbadanie podatności na biodegradację leków nootropowych oraz zakwalifikowanie ich jako łatwo bądź trudno degradowanych według obowiązujących norm OECD. Istotne z punktu widzenia powodzenia projektu jest posiadanie czystych szczepów degradujących te substancje, które posłużą jako wspomagacz w procesie bioaugmentacji osadów czynnych. Nowatorskim podejściem jest monitorowanie zmian jakościowych i ilościowych wynikających z obecności aktywnych związków nootropowych w osadach czynnych oraz skuteczności bioaugmentacji wybranymi szczepami z wykorzystywaniem sekwencjonowania nowej generacji (NGS). Pozwoli to na pełne zrozumienie środowiskowego wpływu nootropików na dynamikę składu osadów na poziomie molekularnym. Wykorzystane metody modelowania kinetyki mineralizacji leków nootropowych w osadach posłużą do porównania efektywności ich biodegradacji na różnych etapach trwania eksperymentów zarówno z, jak i bez, bioaugmentacji. Ostatecznie umożliwi to skorelowanie stabilności, jak również zmian w obrębie subpopulacji osadów czynnych z kinetyką procesów biodegradacji leków nootropowych.

Kluczowym aspektem jest wyznaczenie **stabilnych metabolitów piracetamu oraz kwasu ritalinowego**, które mogą być nowymi biomarkerami w **epidemiologii ścieków** do monitorowania nadużywania nootropików. Tematyka badań w dużym stopniu będzie odnosić się do **zasad zrównoważonego rozwoju** i pozwoli na zrozumienie, a w dalszych etapach na **wyeliminowanie leków nootropowych oraz ich metabolitów ze środowiska**.