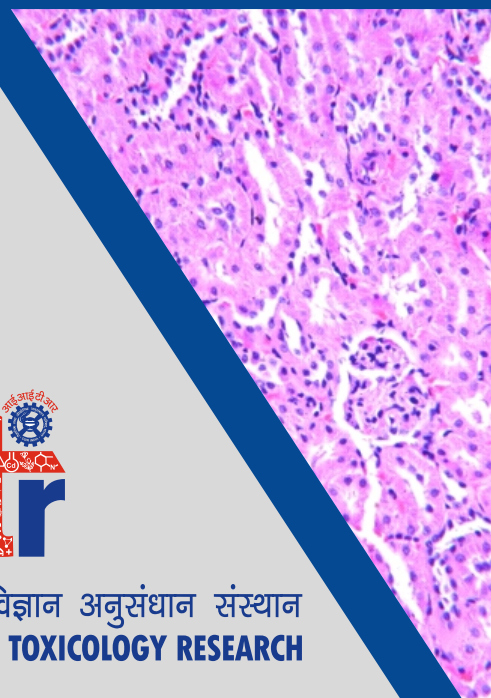
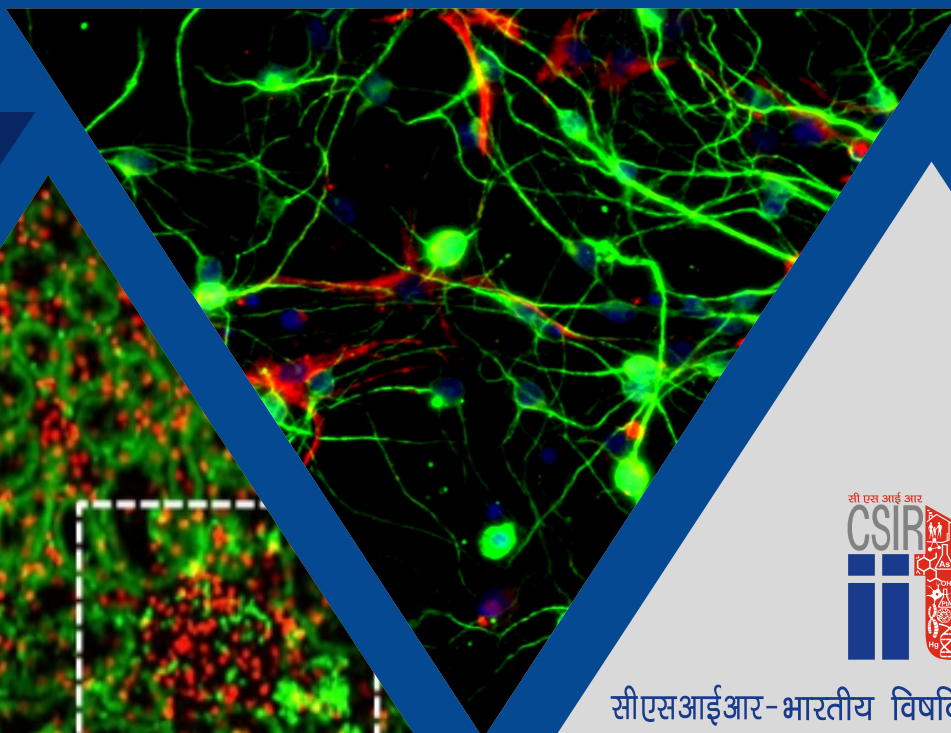
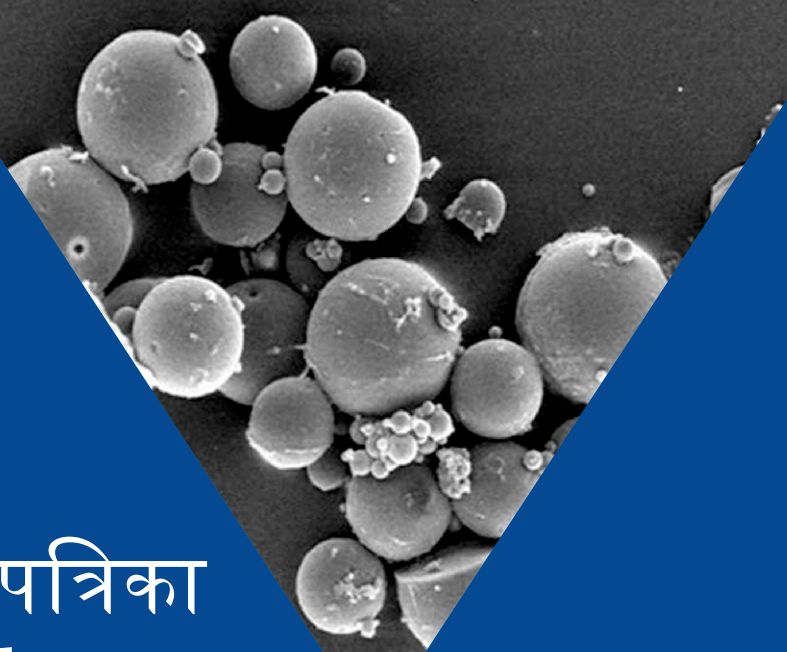


ISSN: 0970-437X

Volume 38
Number 1
2018

विषविज्ञान शोध पत्रिका
**Toxicology
Research
Bulletin**



सीएसआईआर-भारतीय विषविज्ञान अनुसंधान संस्थान
CSIR-INDIAN INSTITUTE OF TOXICOLOGY RESEARCH

Volume 38 Number 1 2018

विषविज्ञान शोध पत्रिका
**Toxicology
Research Bulletin**

संपादिका
डॉ अन्विता शाव

संपादक मंडल
डॉ पूनम कक्कर
डॉ अक्षय द्वारकानाथ
डॉ संघमित्रा बंद्योपाध्याय
डॉ रजनीश कुमार चतुर्वेदी
डॉ अमित कुमार
डॉ अरुणा सतीश

Editor

Dr Anvita Shaw

Editorial Board

Dr Poonam Kakkar
Dr Akshay Dwarkanath
Dr Sanghmitra Bandyopadhyay
Dr Rajnish Kumar Chaturvedi
Dr Amit Kumar
Dr Aruna Satish



सीएसआईआर-भारतीय विषविज्ञान अनुसंधान संस्थान

CSIR-INDIAN INSTITUTE OF TOXICOLOGY RESEARCH

विषविज्ञान भवन, 31, महात्मा गाँधी मार्ग, लखनऊ-226001, उ.प्र., भारत
VISHVIGYAN BHAWAN, 31, MAHATMA GANDHI MARG, LUCKNOW-226001, U.P., INDIA

Phone:+91-522-2627586, 2614118, 2628228 Fax:+91-522-2628227, 2611547
director@iitrindia.org www.iitrindia.org

विषविज्ञान शोध पत्रिका

38(1), 2018

सीएसआईआर-आईआईटीआर विषविज्ञान अनुसंधान में अग्रणी है तथा मानव स्वास्थ्य तथा पर्यावरण की समस्याओं के निवारण हेतु प्रयत्नशील है। संस्थान अपने लक्ष्यों को निम्नलिखित उद्देश्यों के साथ पूरा करने का ध्येय रखता है -

- उद्योग, कृषि एवं दैनिक जीवन में उपयोग में लाए जाने वाले रसायनों का सुरक्षा मूल्यांकन करना।
- विषालु रसायनो/प्रदूषकों की क्रिया विधि को निर्धारित करना।
- प्रदूषकों से स्वास्थ्य एवं पर्यावरण की सुरक्षा हेतु उपचारात्मक/निवारक उपायों का सुझाव देना।
- रसायन उद्योगों, खानों, कृषि क्षेत्रों एवं पर्यावरण में जोखिम के कारण होने वाले व्यावसायिक स्वास्थ्य खतरों की पहचान करना।
- औद्योगिक एवं पर्यावरिक रसायनों के कारण उत्पन्न विकारों हेतु सहज/शीघ्र नैदानिक जाँच करना।
- विषाक्त रसायनों की सूचना का संग्रहण, भंडारण एवं प्रसार करना।
- औद्योगिक एवं पर्यावरण संबंधी समस्याओं से निपटने हेतु मानव संसाधन विकसित करना।
- रसायनों, योज्य तथा उत्पादों की सुरक्षा /विषालुता के संदर्भ में प्रश्नों और चिंताओं हेतु चर्चा करने के लिए जनता और उद्यमियों को मंच उपलब्ध कराना।

वर्तमान विषाविज्ञान अनुसंधान पत्रिका संस्थान के वैज्ञानिक प्रकाशनों का अवलोकन है

पर्यावरण विषविज्ञान

पर्यावरणीय विषाक्तता क्षेत्र में महत्वपूर्ण चुनौती जहरीले क्षमता रखने वाले ऐसे रसायन जिनके विषैले प्रभावों के पर्याप्त आंकड़े उपलब्ध नहीं हैं उनके एक्सपोजर स्तरों की पूर्वानुमान करने के लिए प्रभावी तरीके पैदा करना है। इसके लिए कुशल तरीके से बड़ी संख्या में जहरीले रसायनों की पहचान करने की आवश्यकता है। इसके लिए उच्च स्वचालित परख की जरूरत है। उच्च स्वचालित विषाक्तता परख और पशु परीक्षण पर नैतिक चिंताओं ने मिलकर इकोटॉक्सिकोलॉजिकल अध्ययन के लिए बेहतर उपकरणों की खोज की जरूरत जताई है। इसलिए, उच्च थ्रूपुट वैकल्पिक मॉडल के विकास, सत्यापन और आवेदन के साथ-साथ पशु मॉडल के विकल्प के रूप में इकोटॉक्सिसिटी अध्ययन के लिए इकोटॉक्सिकोलॉजी उच्च प्राथमिकता है। मात्रात्मक संरचना-गतिविधि संबंध, पढ़ने के तरीकों, विषैले पदार्थ की जानकारी से प्राप्त उपयोग, जोखिम और प्रभाव जानकारी और इन विवो परीक्षण से पहले इन विट्रो परीक्षण रसायनों का जोखिम मूल्यांकन के लिए अधिक तेज़, कुशल और लागत प्रभावी हैं। नैदानिक क्षमताओं का विकास अक्षम पारिस्थितिक तंत्र के भीतर कारण-प्रभाव संबंधों को सटीक रूप से निर्धारित करने के लिए एक बड़ी चुनौती है। यह मौजूदा उपचार रणनीति/प्रौद्योगिकियां जोखिम प्रबंधन में किस सीमा तक प्रभावी है और इसमें कितने परिशोधन की आवश्यकता है निर्धारित करने में सहायता करेगा। इन मुद्दों को ध्यान में रखते हुए,

सीएसआईआर-आईआईटीआर में पर्यावरण विषाक्तता समूह का लक्ष्य है सुरक्षा के साथ-साथ पारिस्थितिकी तंत्र अखंडता के प्रबंधन के लिए और पारिस्थितिकीय समस्याओं को सेलुलर, आनुवांशिक और जीव विज्ञान स्तर पर विभिन्न पारिस्थितिकीय में सुधारने के लिए पारिस्थितिक जोखिम मूल्यांकन की समझ को आगे बढ़ाने के लिए और पर्यावरण प्रदूषण को कम करने के लिए उपयोगी ज्ञान/उपकरण उत्पन्न करें। समूह द्वारा संबोधित मुद्दे हैं: (1) पर्यावरण प्रदूषण की विषाक्तता की प्रक्रियाएँ; (2) मिट्टी, पानी और औद्योगिक अपशिष्ट से खतरनाक और लगातार मौजूद रासायनिक पदार्थों का उपचार और (3) पारिस्थितिकता और पर्यावरण की निगरानी।

सेरेशिया लिक्विफ़ेसिएन्स द्वारा एज़्यूर-बी डाई का बायोडिग्रेडेशन एवं फाइटोटोक्सिसिटी, जीनोटोक्सिसिटी तथा साइटोटोक्सिसिटी अध्ययन द्वारा इसका विधिमान्यकरण

कपड़ा उद्योग में एज़ो रंग पर्यावरण प्रदूषण का एक प्रमुख स्रोत हैं एवं जलीय वनस्पतियों एवं जीवों के लिए गंभीर खतरा पैदा करते हैं। वर्तमान अध्ययन का उद्देश्य पहले पृथक लिग्निन पेरोक्साइडस (एल_{आई}पी) एंजाइम की क्षमता का मूल्यांकन करना है जो एज़्यूर-बी(एबी) डाई के अवक्रमण में सेरेशिया लिक्विफ़ेसिएन्स का उत्पादन करता है। खनिज नमक माध्यम (एमएसएम) में 0.2% ग्लूकोज एवं खमीर एक्सट्रैक्ट के साथ एस लिक्विफ़ेसिएन्स एबी डाई (100 मिलीग्राम) के तीव्रता से विवर्ण(डिक्लराइज़ेशन) दिखा। 90% से अधिक डाई विवर्ण(डिक्लराइज़ेशन) 30 डिग्री सेल्सियस पर इंकुबेशन समय 48 घंटे में देखा गया था। बॉक्स-बेहेनकेन डिज़ाइन (बीबीडी) का उपयोग करते हुए रेस्पॉन्स सर्फ़ेस मेथडोलॉजी (आरएसएम) द्वारा विवर्ण(डिक्लराइज़ेशन) दशाओं को अनुकूलित किया गया। एटीआर-एफटीआईआर एवं जीसी-एमएस विश्लेषण द्वारा डाई में कमी की पुष्टि की गई। अनुपचारित(यूटी) एवं जीवाणु उपचार (बीटी) एबी डाई विलयन के विषाक्तता अध्ययन फाइटोटोक्सिसिटी, जीनोटोक्सिसिटी एवं साइटोटोक्सिसिटी एंडपॉइंट्स का उपयोग करके किया गया था। विग्ना रेडिएटा का उपयोग करते हुए फाइटोटॉक्सिसिटी ऐसे ने संकेत दिया कि जीवाणु उपचार से एबी डाई का डिटॉक्सिफिकेशन हुआ। एलियम सेपा के साथ जेनोटॉक्सिसिटी परख ने दिखाया कि शुद्ध एबी डाई विलयन ने माइटोटिक इंडेक्स (एमआई) को काफी कम किया है एवं विभिन्न गुणसूत्र असामान्यताओं (सीएस) जैसे सी-माइटोसिस, चिपचिपापन, गुणसूत्र ब्रेक, एनाफेस ब्रिज, वेगरेट क्रोमोसोम एवं बिन्यूक्लेटेड एवं माइक्रोन्यूक्लेटेड कोशिका रूट टिप कोशिकाएं में प्रेरित किया है। जबकि, जीवाणु उपचारित विलयन ने प्रकृति में अपेक्षाकृत कम जेनोटॉक्सिसिटी प्रेरित किया। शुद्ध डाई विलयनों की तुलना में एस. लिक्विफ़ेसिएन्स उपचारित डाई विलयन उपचार उपरांत बेहतर सेल जीवितता (%) को किडनी सेल लाइन (एनआरके-52 ई) में भी नोट किया गया था। निष्कर्ष दर्शाते हैं कि एस लिक्विफ़ेसिएन्स एज़ो डाई अवक्रमण हेतु एक सशक्त बैक्टीरियम हो सकता है, क्योंकि यह एबी डाई के विषैले प्रभाव को कम करने में प्रभावी है।

आई. हक, ए. राज, मार्कडेय. केमोस्फिअर 2018; 196: 58-68.

कोयला फलाई ऐश का चरित्र चित्रण एवं संदूषित कृषि भूमि से धातुओं के फ़ाइटोरेमीडीएशन हेतु राख के तालाब में बढ़ रहे पौधों का उपयोग

कोयला बिजली संयंत्रों के फ़लाई ऐश (एफए) एवं अपशिष्ट जल के अनुचित निपटान के कारण आसपास भारी धातुओं के मोबिलिज़ेशन ने प्रदूषकों को पर्यावरण में छोड़ दिया है। अतुल्य प्राकृतिक संसाधनों की सुरक्षा हेतु, किफायती एवं प्रभावी प्रौद्योगिकियों के उपयोग की आवश्यकता है जैसे कि फ़ाइटोरेमीडीएशन किफायती, पर्यावरण हितैषी एवं प्रदूषित स्थलों से धातु के उन्मूलन हेतु एक बेहतर विकल्प है। बारह पौधों की प्रजातियों को सिंगराउली के राख खंदकों(डाइक) से नमूने लिए गए थे एवं इस अध्ययन हेतु धातुओं के संचय के लिए जांच की गई थी। ट्रांसलोकेशन कारक निर्धारित करने के लिए मिट्टी से पौधे तक धातुओं के मोबिलाइज़ेशन अनुपात का मूल्यांकन किया गया था। सीआईएलएलएएस विश्लेषक, रमन स्पेक्ट्रोस्कोपी एवं एसईएम-ईडीएक्स का उपयोग कण आकार, कार्यात्मक समूहों एवं फ़लाई ऐश के आकारिकी लक्षण हेतु किया गया था। परिणाम दर्शाते हैं कि दूषित मिट्टी में धातु की सांद्रता : एफई, एमएन, सीआर, ज़ेडएन, एनआई, सीयू, सीडी एवं पीबी के लिए 909.4, 60.6, 9.5, 134.8, 13.6, 26.7, 2.9 एवं 25.4 µg/g क्रमशः थी। प्रदूषित स्थल हेतु मिट्टी, जड़ एवं शूट के लिए समृद्ध कारक जेडएन के लिए 1.9, 3.8 एवं 4.3 एवं सीडी के लिए 2.7, 3.5 एवं 3.8 थे। अवशोषण दक्षता के साथ छह हाइपर-अक्यूम्युलेटर > 1 जैसे. आई. कार्निया, एस निग्रम, एस. मुंजा, टी. अन्गुस्तटिफोलिया, सी डैक्टिलॉन एवं पी. हिस्टोरोफोरस की पहचान की गई जिन्हें सफलतापूर्वक विकसित कर क्षतिग्रस्त कृषि भूमि को पुनः प्राप्त एवं खेती हेतु पुनर्स्थापित किया जा सकता है।

जीसी किस्कू, वी कुमार, पी साहू, पी कुमार, एन कुमार। इंटरनेशनल जर्नल ऑफ़ फ़ाइटोरेमीडीएशन. 2018, 20: 330-337.

क्रूडऑइल में व्यक्तिगत रूप से एवं बैक्टीरिया के एक कॉन्सॉर्टियम से उन्नत पॉलीसाइक्लिक सुगंधित हाइड्रोकार्बन अवक्रमण

इस अध्ययन में, हमने क्रूडऑइल में विद्यमान कई मल्टीपल पॉलीसाइक्लिक ऐरोमैटिक हाइड्रोकार्बन्स (पीएएचएस) के अवक्रमण हेतु स्टेनोट्रोफ़ोमोनस मल्टॉफ़िलिया, ऑक्रोबैक्ट्रम एन्थ्रोपी, स्यूडोमोनस मेंडोसिना, माइक्रोबैक्टीरियम इस्टेरोमैटिकम एवं स्यूडोमोनस एरुजिनोसा की क्षमता को रिपोर्ट किया। डिगबोई तेल रिफ़ाइनरी, भारत से प्राप्त क्रूडऑइल के नमूने में पीएएचएस (नेफ़थलीन (10.0 मिलीग्राम एल⁻¹), फ़्लूरीन (1.9 मिलीग्राम एल⁻¹), फेनथ्रीन (3.5 मिलीग्राम एल⁻¹) एवं बेन्ज़ो (बी) फ़्लुरेंथीन (6.5 मिलीग्राम एल⁻¹) आंकलन किया गया था। क्रूडऑइल के लिए अलग-अलग बैक्टीरिया के एक्सपोजर ने 45 दिनों में एम. इस्टेरोमैटिकम, 81.4% -नेफ़थलीन पी.; एरुजिनोसा, 67.1% - फेनथ्रीन एवं 61.0% -बेन्ज़ो (बी) फ़्लुरेंथीन; एस मल्टोफ़िलिया, 47.9% -फ़्लोरेन द्वारा विशिष्ट पीएएचएस के जैवनिम्नीकरण की उच्च दर दिखायी। यद्यपि, क्रूडऑइल में इन बैक्टीरिया के

कॉन्सॉर्टियम ने नेफथलीन- 89.1%, फ़्लूरीन - 63.8%, फेनन्थ्रीन - 81% एवं बेन्ज़ो (बी) फ़्लुरेंथीन 72.8% का वर्धित जैवनिम्नीकरण प्रकट किया। 40 μ जीएमएल -रैमनोलिपिड जेबीआर - 425 बायोसर्फैक्टेंट की अधिकता पर कंसोर्टियम ने जैवनिम्नीकरण को 10% तक एवं बढ़ा दिया। ये परिणाम दर्शाते हैं कि पीएच उपचार हेतु विकसित बैक्टीरिया कॉन्सॉर्टियम में महत्वपूर्ण क्षमता है।

एस कुमारी, आरके रेगर, एन मणिकम. बायोरेसोर्स टेक्नोलॉजी. 2018; 254: 174-179.

एक्सपोज़्ड ड्रोसोफिला मेलानोग्स्टर में बेन्ज़ीन प्रेरित प्रतिरोध: उन्नत विषहरण (डिटोक्सिफिकेशन) एवं जीन मॉड्यूलेशन का परिणाम

जीनोबायोटिक एक्सपोज़र के बाद की पीढ़ियों में उन्नत प्रतिरोध विकसित करने में एक जीव का अनुकूलनीय व्यवहार की प्रासंगिकता है। एक जेनेटिकली ट्रेकटेबल एंड फंक्शनल इनसेक्ट मॉडल (आनुवांशिक रूप सुविधा जनक एवं कार्यात्मक कीट मॉडल) ड्रोसोफिला मेलानोग्स्टर, का उपयोग करके, हम बेन्ज़ीन, एक औद्योगिक एवं पर्यावरण-रसायन तथा वर्ग I मानव कैंसरजन के पुनरावर्ती एक्सपोज़र के विरुद्ध जीव के प्रतिरोध की जांच करना चाहते थे। जबकि सात दिन के लिए एक दिन पुरानी मक्खियों के 100 एमएम बेन्ज़ीन एक्सपोज़र के कारण ~ 95% मृत्यु दर (एफ0) हुई, मक्खियों की अगली पीढ़ियों के एक्सपोज़र में मृत्यु दर में उल्लेखनीय कमी आई एवं एफ 28 पीढ़ी में स्पष्ट रूप से अधिकतम उत्तरजीविता (~85%) थी। प्रारंभिक पीढ़ियों में बेन्ज़ीन एवं उसके विषाक्त मेटाबोलाइट्स का भार अधिक था, बाद की पीढ़ियों (एफ 24-एफ 28) में, कम विषैले मेटाबोलाइट्स की सांद्रता अधिक थी। समानांतर, उन्नत चयापचय, कम ऑक्सीडेटिव तनाव, एचएसपी 60 एवं एचएसपी 70 में कम इंडक्शन तथा एचएसपी 26 व एचएसपी 27 के उच्च इंडक्शन के साथ तीन जीन (सीवाईपी6जी1, एमआरपी1, एवं साइपी 12डी1) के वर्धित खुराक अनुपात के साथ, बेन्ज़ीन एक्सपोज़्ड मक्खियों के बाद की पीढ़ियों में एफ 28 पीढ़ी में प्राप्त अधिकतम लाभ प्राप्ति देखी गई। एफ 28 पीढ़ी के मक्खियों में विकसित प्रतिरोध का पुनरुत्पत्ति (रीप्रोडक्शन) पर नकारात्मक प्रभाव पड़ा जो चयन (सेलेक्शन) के विरुद्ध लागत के कारण हो सकता है। अध्ययन स्थायी आनुवांशिक परिवर्तनों के साथ ड्रोसोफिला में बेन्ज़ीन प्रतिरोध के विकास को दर्शाता है।

डी शर्मा, एमपी सिंह, डी विमल, एस कुमार, आरआर झा, डीके चौधरी. केमोस्फेयर. 2018; 201: 144-158.

सेस्ट्रिन का मॉड्यूलेशन ड्रोसोफिला मेलानोग्स्टर में सी_{आर}(वीआई) (हेक्सावैलेंट क्रोमियम) प्रेरित न्यूरोनल कोशिका मृत्यु को संरक्षण प्रदान करता है

वर्धित ऑक्सीडेटिव तनाव के प्रमुख कारणों में हेक्सावैलेंट क्रोमियम [सीआर (वीआई)] एक है, भारी धातु विभिन्न अनुप्रयोगों एवं पर्यावरणीय उपस्थिति में ड्रोसोफिला सहित एक्सपोज़्ड जीव में

न्यूरोनल समस्याएं प्रेरित करती हैं। सेस्ट्रिन (एसईएसएन), एक ऑक्सीडेटिव तनाव प्रतिक्रियाशील जीन, ऑक्सीडेटिव तनाव प्रतिक्रिया के प्रबंधन में एक नवीन (नॉवल) प्लेयर के रूप में उभरा। यह रैपिमाइसिन के लक्ष्य(टीओआर, टॉर्गेट ऑफ रैपिमाइसिन) द्वारा नियंत्रित किया जाता है एवं पूर्व स्वपोषी(आटोफेजी) को नियंत्रित करता है तथा न्यूरोडिजनरेशन की रोकथाम में एक महत्वपूर्ण भूमिका निभाता है। रसायन प्रेरित सेलुलर प्रतिकूलताओं में सेसन(एसईएसएन) की भूमिका के बारे में सीमित जानकारी के कारण, यह अनुमान लगाया गया था कि सेसन(एसईएसएन) के माइग्रेसेशन से ड्रोसोफिला में सी_{आर}(वीआई) (हेक्सावैलेंट क्रोमियम) प्रेरित न्यूरोनल प्रतिकूलता में सुधार हो सकता है। डी.मेलेनोग्स्टर लार्वा (डब्ल्यू; पृष्ठभूमि नियंत्रण) में सी_{आर}(वीआई) (हेक्सावैलेंट क्रोमियम)(5.0-20.0 µg/मिली) के एक्सपोजर में, न्यूरोनल कोशिका मृत्यु को सी_{आर}(वीआई) (हेक्सावैलेंट क्रोमियम) एकाग्रता के 20.0 µg/मिलीलीटर में देखा गया था, न्यूनीकृत प्रतिक्रियाशील ऑक्सीजन प्रजातियों (आरओएस) स्तर, पी-फॉक्सो-, पी-जेएनके- एवं पी-एटीटी-स्तर के साथ ऑटोफेजी संयोग की प्रेरण से एक्सपोज्ड-जीव की उन कोशिकाओं में लक्षित सेसन ओवरएक्सप्रेसन(ईएलएवी-जीएएल4> यूएस-सेसन) एपोप्टोसिस में कमी आई इसके विपरीत, न्यूरोनल कोशिकाओं में सेसन नॉकडाउन (ईएलएवी-जीएएल4> यूएस-एसईएसएन^{आरएनएआई})के पश्चात, वे ऑक्सीडेटिव तनाव एवं एपोप्टोसिस हेतु अतिसंवेदनशील(वल्नरेबल) हो जाते हैं। इसके अतिरिक्त, एक्सपोज्ड जीवों की न्यूरोनल कोशिकाओं में सेसन(एसईएसएन) की नॉकडाउन के परिणामस्वरूप टीओआर एवं पी-एस6के, के स्तर में बढ़ोतरी के साथ ऑटोफेजी कम हो गई, जबकि सेसन(एसईएसएन) के ओवरएक्सप्रेसन ने सेलुलर सुधार(रिपेयर) में वृद्धि की दिशा में न्यूरोनल कोशिका स्थानांतरण ऊर्जा (शिफ्टिंग एनर्जी) में न्यूनीकृत उपचयी(एनबोलिक) एवं वर्धित अपचयी (केटाबोलिक) गतिविधि के संकेत दिए। कुल मिलाकर, यह अध्ययन एक जीव में रसायन प्रेरित न्यूरोनल प्रतिकूलताओं के विरुद्ध सेसन(एसईएसएन) के चिकित्सकीय प्रभाव का सुझाव देता है।

पी सिंह, डीके चौधरी. केमोस्फेयर 2018, 91: 302-314.

ड्रोसोफिला मेलानोग्स्टर में एमएलएच1 को मादा प्रजनन अपेक्षित है: अर्धसूत्रीविभाजनिक (माइओटिक्स) क्रॉसिंग ओवर, ओवरियन फालिकल्स एवं डिंब सक्रियण पर प्रभाव का परिणाम
मिसमैच रिपेयर (एमएमआर) सिस्टम, एक संरक्षित डीएनए मरम्मत पाथवे, डीएनए पुनर्संयोजन में महत्वपूर्ण भूमिका निभाता है एवं युग्मक जनन (गैमिटोजेनेसिस) में भागीदार है। स्तनपायी प्रजनन क्षमता पर प्रोटीन के एमएमआर परिवार(बैक्टीरियल एम_{यू}एस एवं एम_{यू}एल हॉमोलॉग्स)में परिवर्तनों का प्रभाव अच्छी तरह से प्रलेखित है। यद्यपि, गैर-स्तनधारी जीवों के प्रजनन में एमएमआर की भूमिका की अंतर्दृष्टि सीमित है। अतः वर्तमान अध्ययन में, हमने माइओटिक्स क्रॉसिंग ओवर/पुनर्संयोजन एवं प्रजनन क्षमता पर एमएलएच1 (एक एम_{यू}एल हॉमोलॉग) के प्रभाव का विश्लेषण किया, जो आनुवंशिक रूप से सरलता से प्रभावित होने वाला (ट्रैकेबल) मॉडल, ड्रोसोफिला

मेलानोग्स्टर में है। एमएलएच1[‡]0030 हाइपोमोर्फिक एलील का उपयोग करके, हम ड्रोसोफिला में कम एमएलएच1 के लिए मादा विशिष्ट प्रतिकूल प्रजनन परिणाम की रिपोर्ट करते हैं: एमएलएच1[‡]0030समयुग्मक (हामोजाइगस) मादाओं ने प्रजनन क्षमता को कम कर दिया है जबकि नरों में प्रजनन क्षमता थी। इसके अतिरिक्त, एमएलएच1[‡]0030 मादाओं में प्रारंभिक चरणों में बड़ी संख्या में छोटे अंडाशय(ओवारीज़) होते थे एवं परिपक्व अंडाणु(ऊसाइट्स) में काफी कमी आई थी, एवं अंडे के उत्पादन एवं अंडोत्सर्ग(ओव्यूलेशन) में विसंगतियों को इंगित करते हुए कम अंडे रखे थे। ये अवलोकन लिंग स्वतंत्र के विषम एवं/या पुरुष विशिष्ट बाँझपन (स्टेरिलिटी) एवं सामान्य कूपिक (फॉलिक्युलर) विकास के साथ-साथ स्तनधारियों में एमएमआर परिवार प्रोटीन हेतु अब तक अंडोत्सर्ग(ओव्यूलेशन) प्रतिवेदित करते हैं। यद्यपि, मेईओटिक क्रॉसिंग ओवर में एमएलएच1 की भूमिका एवं डीएनए मरम्मत प्रक्रियाओं के समानांतर स्तनधारी प्रजनन, एमएलएच1^{‡3000} मादाओं के अंडाशय (ओवेरियन) फॉलिकल्स में डीएनए डबल स्ट्रैंड ब्रेक्स (डीएसबी_{एस}) में काफी वृद्धि हुई है एवं साइनेप्टोनीमल जटिल फ़ोकाई (एफओसीआई) कम हो गई है। इसके अतिरिक्त, उर्वरित अंडों (फर्टिलाइज़्ड एग्स) में अधिक अंडों ने अंडा सक्रियण में विसंगतियों को प्रदर्शित करते हैं एवं भ्रूणजन्य(एम्ब्रियोजेनिसिस) के चरण 5 से आगे बढ़ने में विफल रहते हैं। अतः एमएलएच1 प्रोटीन स्तर में कमी दोषपूर्ण ओसाइट्स के कारण होती है जो निषेचन के पश्चात भ्रूणजन्य(एम्ब्रियोजेनिसिस) को पूर्ण करने में विफल होती है जिससे मादा प्रजनन क्षमता कम हो जाती है।

डी विमल, एस कुमार, ए पांडे, डी शर्मा, एस सैनी, एस गुप्ता, के रवि राम, डीके चौधरी. यूरोपियन जर्नल ऑफ सेल बायोलॉजी. 2018, 97: 75-89.

खाद्य औषधि एवं रसायन विषयविज्ञान

भोजन सबसे महत्वपूर्ण है क्योंकि स्वस्थ जीवन प्रदान करने के लिए इसकी पर्याप्त मात्रा में आवश्यकता होती है। खाद्य सुरक्षा और खाद्य प्रदूषण की दुनिया भर में पर्यावरण प्रदूषण या मिलावट के कारण चिंता बढ़ रही है। पर्याप्त खाद्य आपूर्ति सुनिश्चित करने के लिए गैर-कृषि उत्पादक अवधि के दौरान, भोजन को संरक्षित और संसाधित करने की विधियों को ढूँढना आवश्यक हो गया है। खाद्य प्रसंस्करण उद्योगों की तेजी से वृद्धि के साथ, तकनीकी उद्देश्यों के लिए जोड़े गए विभिन्न खाद्य योजकों के उपयोग की दिशा में भी वृद्धि हुई है। भोजन में योजकों के रूप में नई रासायनिक इकाइयों को ढूँढा जा रहा है। ज्यादा से ज्यादा लाभ अर्जित करने के लिए निम्न ग्रेड एजेंटों को जानबूझकर भोजन में मिलाना एक गंभीर समस्या बनती जा रही है। इसके अलावा, उत्पादन या प्रसंस्करण और भंडारण के दौरान कुछ प्रदूषक बिना जाने बूझे मिल जाते हैं। जहां पर्याप्त खाद्य आपूर्ति के लिए जीएम फूड के उत्पादन हेतु रिकोम्बिनेंट डीएनए प्रौद्योगिकी के उपयोग की जरूरत है वहीं व्यावसायीकरण से पहले जीएम खाद्य/फसल की सुरक्षा पर भी शोध की जरूरत है। हमारे पारंपरिक ज्ञान के आधार पर, जड़ी बूटियों के फायदेमंद प्रभाव कई उपचारों पर आशातीत सफलता प्राप्त करते हैं। इस प्रकार, जीएम भोजन के साथ परंपरागत रूप से इस्तेमाल जड़ी बूटियों के इन रासायनिक इकाइयों के लिए विषाक्तता/सुरक्षा डेटा को उत्पन्न करने की जरूरत है। समूह द्वारा संबोधित मुद्दे इस प्रकार हैं (1) विभिन्न

पदार्थों में संभावित जहरीले एजेंट को मापने के लिए पद्धतियों की स्थापना (2) उन फाइटोकेमिकल्स/हर्बल जड़ी-बूटियों की पहचान, जो उपरोक्त रसायनिक इकाइयों की विषाक्तता को कम कर सकते हैं; (3) नई रसायनिक इकाइयों के विषाक्तता के तंत्र को समझना; (4) जीएम खाद्य/फसल का मूल्यांकन और उनकी सुरक्षा/एलर्जीनिक का पता लगाना और (5) स्थापना एजेंसियों के लिए खाद्य और रसायनिक सुरक्षा के दिशानिर्देशों की नियामक तैयार करना।

आर्जिमोन तेल ने, एक खाद्य तेल अपमिश्रक, विषाक्तता अध्ययन में, बाल्ब/सी चूहों में 28 दिनों में पुनरावर्ती(रिपीटेड) मौखिक खुराक से व्यवस्थित प्रतिरक्षादमन (इम्यूनोसप्रेसन) प्रेरित किया

आर्जिमोन तेल (एओ) से संदूषित खाद्य तेलों की खपत "एपिडेमिक ड्रॉप्सी" नामक नैदानिक स्थिति की ओर जाती है। पहले के अध्ययनों से पता चला है कि चयापचय एवं ऑक्सीडेटिव तनाव मुख्य रूप से एओ विषाक्तता में योगदान देते हैं, यद्यपि, प्रतिरक्षा प्रणाली की सहभागिता का आंकलन अब तक नहीं किया गया है। इसलिए, बाल्ब/सी चूहों में प्रतिरक्षा प्रणाली के कार्य पर एओ एक्सपोजर के प्रभाव का आकलन करने के लिए वर्तमान अध्ययन किया गया। आर्जिमोन तेल (एओ) से 28 दिनों के पुनरावर्ती एक्सपोजर से प्लीहा एवं थाइमस के रिग्रेशन प्रकट होने का कारण बना; विशिष्ट फालिकल्स को क्षति वर्णित प्लीहा में गहन सूजनात्मक परिवर्तन, वर्धित महामूललोहितकोशिका (मेगाकेरिओसाइट) इन्फिल्ट्रेशन, एवं सूजन मार्करों (आईएनओएस एवं सीओएक्स-2) के वर्धित स्तर प्रकट हुआ। कार्यात्मक स्तर पर, एओ एक्सपोजर ने टी एवं बी कोशिकाओं की मिश्रित लिम्फोसाइट प्रतिक्रिया एवं मिटोजेन-उत्तेजित लिम्फोप्रोलिफेरिटिव गतिविधि को काफी हद तक निष्प्रभावी कर दिया, जो एंटीजेन एक्सपोजर पर गहन लिम्फोसाइट दोष का प्रतिबिंबित करता है। एओ एक्सपोज्ड जंतुओं में लिम्फोसाइट्स की कार्यात्मक गतिविधि में क्षति के साथ सुसंगतता(कान्कॉर्डेन्स) में, यह पाया गया कि एओ ने सीडी3⁺, सीडी4⁺, एवं सीडी28⁺ टी कोशिकाओं के सापेक्ष प्रतिशत को परिवर्तित कर दिया। इसके अतिरिक्त, एओ एक्सपोज्ड स्प्लेनोसाइट्स में प्रमुख एमएचसी। एवं सीडी1डी प्रकटन वाली कोशिकाओं के सापेक्ष वितरण में उल्लेखनीय कमी आई। इसके अतिरिक्त, प्रतिरक्षा उत्तेजक साइटोकिन्स (टीएनएफ- α , आईएफएन- γ , आईएल-2, आईएल-4, एवं आईएल-6) के निम्न स्तर, एवं एओ उपचारित चूहों के सीरम में प्रतिरक्षादमनकारी (इम्यूनोसप्रेसिव) साइटोकिन आईएल-10 के बढ़े स्तर का पता चला। टी एवं बी कोशिकाओं के साथ, एओ एक्सपोजर ने बृहतभक्षककोशिका (मैक्रोफेज) की फेनोटाइप एवं सक्रियण स्थिति को भी प्रभावित किया जो "बृहतभक्षककोशिका (मैक्रोफेज)के वैकल्पिक सक्रियण" हेतु सुझाव देता है। कुल मिलाकर, प्रतिरक्षा कोशिकाओं में ये कार्यात्मक परिवर्तन एओ प्रेरित प्रतिरक्षादमन (इम्यूनोसप्रेसन) में योगदान करने वाले कारक हैं।

पी मंडल, पी तिवारी, एस कुमार, एस यादव, ए आयनूर, आरके चतुर्वेदी, एम दास, ए त्रिपाठी.
केमिको- बायोलोजिकल इंटरैक्शन. 2018, 287: 57-69.

पीएचएलपीपी1 के माध्यम से जीएसके3 β / β -टीआरकप अक्ष का सक्रियण एनआरएफ2 अवक्रमण को तीक्ष्ण करता है जिससे मधुमेह नेफ्रोपैथी के दौरान कोशिका अस्तित्व मार्ग में क्षति होती है एनएफ- κ B-2 β 45- संबंधित कारक2 (एनआरएफ2), एक प्रमुख रेडॉक्स संवेदनशील ट्रांसक्रिप्शन कारक है जो कि ग्लूकोज चयापचय को विनियमित करने में एक महत्वपूर्ण भूमिका निभाता है। एनआरएफ2 की निष्क्रियता मधुमेह संबंधी जटिलताओं से जुड़ी हुई है, यद्यपि, एनआरएफ2 दमन(सप्रेसन) की वारंटी देने वाले तंत्र अपूर्ण समझे जाते हैं। हमने अनुमान लगाया कि पीएचएलपीपी1 जीएसके3 β को β -टीआरसीपी मिडिएटेड एनआरएफ2 फॉस्फोरिलेशन एवं अवक्रमण को प्रेरित करने के लिए सक्रिय करता है। इन वीवो अध्ययन एसटीजेड-एनए प्रेरित मधुमेह प्रकार2 नर विस्तार चूहों पर किया गया था। जीएसके3 β मिडिएटेड एनआरएफ2 सर्वत्रव्यापीकरण जीएसके 3 β अवरोधक (एलआईसी1; 60 एमजी/केजी बीडबल्यूटी) औषधि द्वारा (एडमिनिसट्रेशन द्वारा) पुष्टि की गई थी, जिसने एसटीजेड-एनए उपचारित मधुमेह चूहों में एनआरएफ 2 प्रोटीन के स्तर को तीव्रता से बढ़ाया था। इसके अतिरिक्त, उच्च ग्लूकोज (30 एमएम; 48एच) उपचारित रीनल प्रॉक्सिमल ट्यूबलर कोशिकाओं एनआरके52 β ने एनआरएफ2 नाभिकीय स्थानीयकरण में कमी दिखाई, ऑक्सीडेटिव तनाव एवं कैस्पेस3 सक्रियण में वृद्धि दिखाई। जबकि, इन विट्रो सेलुलर होमियोस्टेसिस जीएसके3 β अवरोधक एसबी216763 के साथ विशिष्ट अवरोध, ग्लूकोज अपटेक एवं एपोप्टोटिक कोशिका मृत्यु में कमी आई है। इम्यूनोब्लोटिंग एवं इम्यूनोसाइटोकेमिस्ट्री डेटा ने दर्शाया कि एबेरंट रीनल ग्लूकोज फ्लक्स ग्लूकोज ट्रांसपोर्टर स्तरों में पी53 मिडिएटेड मॉड्युलेशन से जुड़े होते हैं, जहां पी53 की प्रकटन एनआरएफ2 उत्तरदायी एमडीएम2 प्रोटीन के माध्यम से अप्रत्यक्ष रूप से लक्षित होती है। एनआरके52 β कोशिकाओं में पीएचएलपीपी1 के जीन नॉकडाउन ने एनआरएफ 2-उत्तरदायी एंटीऑक्सीडेंट एंजाइमों एचओ-1 एवं एनक्यूओ-1 को बढ़ाया जो दर्शाता है कि हाइपरग्लिसिमिया के दौरान पीएचएलपीपी1 अप-विनियमन जीएसके3 β सक्रियण के माध्यम से एनआरएफ 2 स्थिरता को कम करता है। अधिक महत्वपूर्ण बात यह है कि जीएसके3 β अवरोध ने मधुमेह चूहों की तुलना में एनआरएफ2-एआरई बंधनकारिता को बढ़ाया, जिससे मधुमेह गुर्दे की चोट के दौरान एनआरएफ2 सक्रियण को कम करने में जीएसके3 β / β -टीआरसीपी पाथवे के लिए एवं पुष्टि किया। एक साथ लिया गए, हमारे परिणाम संकेत देते हैं कि पीएचएलपीपी1 ने एनआरएफ 2/ β -टीआरसीपी एसोसिएशन को बढ़ावा देकर एनआरएफ2 नाभिकीय अस्थिरता को बढ़ाया है एवं इसका अवरोध मधुमेह नेफ्रोपैथी के प्रबंधन में महत्वपूर्ण हो सकता है।

ए माथुर, वीके पांडे, पी कक्कड़. फ्री रेडिकल बायोलॉजी एंड मेडिसिन. 2018, 120:414-424.

6,7-डायमैथॉक्सी-1,2,3,4-टेट्राहाइड्रो-आइसोक्विनोलिन -3-कार्बोक्साइलिक अम्ल आईएल -6 मेडिएटेड संकेतों के रोकने के द्वारा कोलन कैंसरोजेनेसिस को क्षीणित करता है

इस अध्ययन में, हमने एल्बिनो विस्तार रैट का उपयोग करते हुए डिमेथालहाइड्राज़िन (डीएमएच) प्रेरित कोलोरेक्टल कार्सिनोमा (सीआरसी) में 6,7-डायमैथॉक्सी-1,2,3,4-टेट्राहाइड्रो-आइसोक्विनोलिन -3-कार्बोक्साइलिक अम्ल (एम 1) की इन विवो एंटीप्रोलिफेरेटिव गतिविधि की जांच की। एम1 को 15 दिनों के लिए डिमेथालहाइड्राज़िन (डीएमएच) प्रेरित सीआरसी (कोलोरेक्टल कार्सिनोमा) चूहों को 10 एवं 25 एमजी/केजी खुराक में दिया गया था। एम1 की सीआरसी रोधी क्षमता का मूल्यांकन करने हेतु विभिन्न फिजियोलोजिकल, ऑक्सीडेटिव पैरामीटर, हिस्टोपैथोलॉजी, ईएलआईएसए, जीन तथा प्रोटीन प्रकटन(एक्सप्रेशन) अध्ययन किए गए। हिस्टोपैथोलॉजी एवं बायोकेमिकल परीक्षणों ने डीएमएच प्रेरित कोलन कैंसर में एम1 की रक्षात्मक क्रियाशीलता(प्रोटेक्टिव एक्शन) का संकेत दिया। ईएलआईएसए ने पुष्टि की है कि एम1 ने आईएल-6 की बढ़ी हुई सांद्रता को आईएल-2 एवं सीओएक्स2 की तुलना में अधिक प्रभाव से कम कर दिया है। जीन प्रकटन विश्लेषण से पता चला कि एम1 ने आईएल-6, जेएके2 एवं एसटीएटी3 के बढ़े एमआरएनए के अधिक प्रकटन को क्षीणित किया है। मात्रात्मक पश्चिमी ब्लॉट विश्लेषण से प्राप्त नतीजे से पता चला कि सीआरसी की स्थिति आईएल -6 प्रेरित सक्रियण/जेएके2 एवं एसटीएटी3 के फॉस्फोरिलेशन द्वारा निर्मित थी एवं आगे एम1 उपचार के साथ निम्नगामी रूप में विनियमित हुई। यह साक्ष्य डाटा-आधारित गणितीय मॉडलिंग के अनुप्रयोग के साथ अच्छी तरह से समर्थित था। फिट मॉडल को लागू करने के लिए, हमने एसटीएटी3 पॉप्युलेशन के मात्रात्मक व्यवहार की भविष्यवाणी की है जो प्रयोगात्मक माप के लिए सुलभ नहीं है। बाद में, एच एनएमआर आधारित सीरम चयापचय की रूपरेखा(प्रोफाइलिंग) सीआरसी प्रेरित चयापचय परिवर्तनों पर एम1 के प्रभाव की जाँच के लिए चूहे सेरा का उपयोग करके किया गया था। एम1 ने सीआरसी की स्थिति में बाधित मेटाबोलाइट्स को स्वस्थ स्थिति में पुनः स्थापित करने की अपनी क्षमता दिखायी। कुल मिलाकर, हमारे अध्ययन ने प्रथम बार साक्ष्य दिया कि एम1 आईएल-6/जेएके2/एसटीएटी3 ऑनकोजेनिक सिग्नलिंग को रोकने के द्वारा एंटी-सीआरसी क्षमता प्रदर्शित करता है।

पी मिश्रा, वी राज, एस भदौरीया, एके सिंह, ए राय, पी कुमार, एके केशरी, ए डे, ए समनता, यू कुमार, डी कुमार, बी मैटी, एस नाथ, ए प्रकाश, केएम अंसारी, एस साहा. बायोमेडिसिन एंड फार्माकोथेरेपी. 2018,100:282-295.

नोवेल 1,3,4-थाईडाइअज़ोल्स आईएल-6 /सीओएक्स-2 मिडिएटेड जेएके2/ एसटीएटी3 सिग्नल के अवरोध के द्वारा कोलोरेक्टल(कॉलेन एवं रेक्टम से संबंधित) कैंसर को रोकता है, जैसा कि डाटा-आधारित गणितीय मॉडलिंग के माध्यम से प्रमाणित है

हमने हाल ही में संश्लेषित 1,3,4-थाईडाइअज़ोल्स की एंटीट्यूमर क्षमता का मूल्यांकन करने के लिए डीएमएच-प्रेरित सीआरसी चूहे(रैट) मॉडल का उपयोग करके एक प्रीक्लिनिकल अध्ययन का प्रयास किया। ईएलआईएसए, क्यूआरटी-पीसीआर एवं वेस्टर्न ब्लॉट विश्लेषण के माध्यम से मोलेक्युलर

इनसाइट्स की पुष्टि की गई। में सीएएक्स-2 एवं आईएल-6 प्रेरित जेएके2/एसटीएटी3 के सक्रियण की प्रतिक्रिया में सीआरसी की दशा बनी थीं, जो कि जेएके2 एवं एसटीएटी3 के बढ़े फॉस्फोरिलेशन का परिणाम था। 1,3,4-थाईडाइअज़ोल्स डेरिवेटिव्स (वीआर24 एवं वीआर27) के साथ उपचार ने इस सिग्नलिंग पाथवे के महत्वपूर्ण अवरोध का कारण बना। डाटा-आधारित गणितीय मॉडलिंग के माध्यम से मात्रात्मक वेस्टर्न ब्लॉट डाटा का उपयोग करके आईएल-6 एवं सीओएक्स-2 उत्तेजनाओं की प्रतिक्रिया में एसटीएटी3 फॉस्फोरिलेशन के व्यवहार की पुनः पुष्टि की गई। अंत में, वीआर24 एवं वीआर27 ने डीएचएच-प्रेरित सीआरसी से जुड़े व्यग्र मेटाबोलाइट्स को बहाल किया जैसा कि एच एनएमआर आधारित सीरम मेटाबोलॉमिक्स के द्वारा प्रमाणित है। वीआर24 एवं वीआर27 की ट्यूमर सुरक्षा क्षमता तुलनात्मक या कुछ सीमा हेतु बाज़ार के कीमोथिरेप्युटिक्स, 5-फ्लोरॉरसिल से बेहतर पाया गया।

वी राज, ए एस भदौरीया, ए के सिंह, यू कुमार, ए राय, ए के केशरी, पी कुमार, डी कुमार, बी मैटी, एस नाथ, ए प्रकाश, केएम अंसारी, जे एल जाट, एस साहा. साइटोकाईन. 2018. पीआईआई: एस 1043-4666 (18) 30112-1.

पीएचएलपीपी2-एकेटी-एमएसटी1 काइनेज़ सिग्नलिंग का बर्बेरिन प्रेरित मॉड्यूलेशन माइटोकॉन्ड्रियल क्षति एवं हेपेटोमा कोशिका मृत्यु(सेल डेथ) से जुड़ा है

प्रोटीन काइनेज़ बी (एकेटी), प्रोटीन काइनेज़ सी (पीकेसी) एवं रिबोसोमल प्रोटीन एस 6 काइनेज़ (एस6के) पीएचएलपीपी2 के डाउनटॉरगेट्स ज्ञात हैं, जो कि जीवन प्रक्रियाओं की अधिकता को विनियमित करते हैं, जैसे कि कोशिका विकास, उत्तरजीविता एवं एपोप्टोसिस से बचाव(इवेशन)। वर्तमान अध्ययन ने बरबेरीन (बीबीआर) में उपचारित मानव हेपेटोमा कोशिकाओं में नए पाए गए बंधनकारी सहभागी स्तनधारी(ममेलिअन)स्टेराइल 20-जैसे काइनेज़1 (एमएसटी1) के साथ पारस्परिक क्रिया के द्वारा एपोप्टोसिस को प्रेरित करने में पीएचएलपीपी2 की महत्वपूर्ण भूमिका का पता लगाया गया (डीकोड किया) है। एचईपीजी2 कोशिकाएं (50 μ M, 100 μ M) विभिन्न समय अंतराल (18घं., 24 घं.) के लिए बरबेरीन के संपर्क में थीं। परिणामों ने बरबेरीन उपचारित एचईपीजी2 कोशिकाओं में पीएचएलपीपी2 को ट्रांसस्क्रिप्शन (2.13 गुना, पी <0.01) एवं ट्रांसलैशनल स्तर (4 गुना, पी <0.001) पर वर्धित प्रकट किया, परंतु पीएचएलपीपी 1 को नहीं। पीएचएलपीपी 2 के वर्धित प्रकटन को एकेटी को एसईआर473(पी <0.001) पर डिफॉस्फोरिलेट करके निष्क्रिय करने हेतु रिपोर्ट किया गया। चूंकि एकेटी एमएस1 के एपोप्टोटिक प्रभाव को रोकने के लिए जाना जाता है, हमने पाया कि सक्रिय साइट टीएचआर183 (1.5 गुना, पी <0.001) पर एमएसटी1 के वर्धित फॉस्फोरिलेशन के कारण एकेटी की पीएचएलपीपी2 मिडिएटेड निष्क्रियता एमटी1 से रिप्रेसन को रिलीज़ करती है। परिणामस्वरूप, पीएचएलपीपी 2, एकेटी एवं एमएसटी1 के बीच समन्वय ने डाउनस्ट्रीम लक्ष्यों- सी-जून एन-टर्मिनल काइनेज़ (जेएनके), बिम एवं बेक को उत्तेजित किया जो कि प्रो-एपोप्टोटिक प्रोटीन

के प्रत्यक्ष सक्रियक हैं जो सेल मृत्यु हेतु बढ़ावा देते हैं। इसके अतिरिक्त, पीएचएलपीपी2/एमएसटी1 ने डाउनस्ट्रीम एंटी-एपोप्टोटिक प्रोटीन के बेसल स्तर को बहाल करके बेरबेरीन के एंटी-प्रोलिफेरिटिव प्रभाव को कुशलतापूर्वक कम कर दिया। इसके अलावा, एनएसी(5एमएम) के पूर्व-उपचार से पता चला कि आरओएस जेनरेशन स्ट्रेस काइनेज़ की सक्रियता प्रारंभ करने के लिए एक प्राचीन घटना(प्रीमिटिव इवेंट) थी। इस प्रकार, हमारे निष्कर्ष दर्शाते हैं कि पीएचएलपीपी2, एकेटी एवं एमएसटी1 एक ऑटोइन्हिबिटरी त्रिकोण का गठन करते हैं जो कि बर्बेरीन के एंटीप्रोलाइफेरिटिव प्रभाव के लिए आंशिक रूप से उत्तरदायी हो सकता है।

एस सक्सेना, एस शुक्ला, पी कक्कड़. टोक्सिकोलोजी एंड एप्लाइड फार्माकोलोजी 2018, 347: 92-103.

नैनोमैटेरियल विषविज्ञान

संस्थान पिछले दशक से नैनोविषविज्ञान के क्षेत्र में काम कर रहा है और 40: वैज्ञानिक विषाक्त विज्ञान के इस उभरते क्षेत्र में विशेषज्ञता विकसित करने में महत्वपूर्ण योगदान दे रहे हैं। सीएसआईआर-आईआईटीआर ने सीएसआईआर की दो प्रमुख नैनो प्रौद्योगिकी नेटवर्क परियोजनाओं का नेतृत्व किया और छह अंतर्राष्ट्रीय प्लैगशिप परियोजनाओं यूरोपीय संघ-एफपी 7, ब्रिटेन, स्पेन और जापान में भागीदार था। संस्थान ने इंजीनियर्ड नैनोमैटेरियल्स (एनएनएम) के संश्लेषण और विशेषता, विषाक्तता के लिए पद्धति/एसेस/तकनीकों का विकास आंकलन, नैनोसुरक्षा के लिए दिशानिर्देश, वैकल्पिक मॉडल, और जैविक प्रणालियों के साथ एनएनएम के पारस्परिक क्रियाविधि दर्शाने में अग्रणी भूमिका निभाई। संस्थान ने नैनो टेक्नोलॉजी क्षेत्र में आईआईटी, आईआईएससी, विश्वविद्यालयों, अनुसंधान संस्थानों और उद्योगों के साथ सशक्त नेटवर्क बनाया है। नैनोमैटेरियल्स की सुरक्षा एवं विषाक्तता, मूल्यांकन करने के लिए कुछ महत्वपूर्ण मुद्दों को संबोधित करने की आवश्यकता है, उनमें शामिल हैं: 1) आकार और आकार का प्रभाव; 2) डॉसिमेट्री; 3) वितरण और ट्रैकिंग का मार्ग; 4) परीक्षण मॉडल के विकास और सत्यापन; 5) इन विट्रो बनाम इन विवो एक्सपोज़िशन; 6) पारिस्थितिकता; 7) कम्प्यूटेशनल नैनोटॉक्सिसिटी और 8) जीवन चक्र विश्लेषण। नैनोमैटेरियल के वैज्ञानिक विषाक्त विज्ञान समूह का उद्देश्य नैनोमैटेरियल्स के स्वास्थ्य और पर्यावरणीय प्रभावों की जांच करना है जिससे वे अपने उपभोक्ता उत्पादों के विषाक्तता को चित्रित करें और, स्वास्थ्य देखभाल उत्पादों और चिकित्सा उपकरण के सुरक्षित उपयोग को आश्वस्त कर सकें।

हेक्साडेसिलेटेड रैखिक पीईआई न्यूरोनल जीन डिलीवरी हेतु सफल वैक्टर के रूप में स्वयं-संगठित नैनोस्ट्रक्चर

जीन थेरेपी की सफलता में सुधार करने हेतु सक्षम एवं सुरक्षित न्यूक्लिक एसिड वाहक का विकास सबसे चुनौतीपूर्ण आवश्यकताओं में से एक है। यहां, हमने एक लिंकर, 3- (हेक्साडेसिलोक्सी) -1-क्लोरोप्रोपॉन-2-01 को संश्लेषित किया, एवं इसे एचडी-एलपीईआई पॉलिमर की एक श्रृंखला प्राप्त करने के लिए अलग-अलग मात्रा में रैखिक पॉलीथाइलेनिमाइन पर तैयार किया जो कि स्वयं-संगठित

नैनोकणों (एसएन) को बनाने में सक्षम थे। लिंकर, एचडी के ग्राफिटिंग की सीमा निर्धारित करने हेतु एच-एनएमआर स्पेक्ट्रोमेट्री का उपयोग एलपीईआई बैकबोन पर किया गया था। हमने एचडी-एलपीईआई के स्वयं-संगठित नैनोकणों (एसएन) को प्लास्मिड डीएनए (पीडीएनए) के साथ संयुक्त किया एवं परिणामी नैनोप्लेक्स को उनके आकार तथा जेटा क्षमता से चिह्नित किया गया एवं इसके आगे एमसीएफ -7 कोशिकाओं में उनकी अभिकर्मक(ट्रान्सफेक्शन) क्षमता तथा साइटोटोक्सिसिटी के लिए मूल्यांकन किया गया। श्रृंखला में, एचडी-एलपीईआई -3 (सीए 15% प्रतिस्थापन) के स्वयं-संगठित नैनोकणों (एसएन) ने वाणिज्यिक ट्रान्सफेक्शन अभिकर्मकों की तुलना में गैर-महत्वपूर्ण साइटोटोक्सिसिटी के साथ उच्चतम अभिकर्मक दक्षता (~ 91%) दिखायी। इन विट्रो जीन नॉकडाउन अध्ययन ने एचडी-एलपीईआई -3/कीडीएनए/ एसआईआरएनए कॉम्प्लेक्स के एसएन द्वारा जीएफपी जीन अभिव्यक्ति के 80% अवरोधन को प्रदर्शित किया, जबकि लिपोफेक्टाइमाइन टीएम/कीडीएनए/सीआईआरएनए कॉम्प्लेक्स अभिव्यक्ति को केवल ~ 48% तक अवरोध कर सकता है। बाल्ब/सी चूहों के विभिन्न महत्वपूर्ण अंगों में एचडी-एलपीईआई -3 के स्वयं-संगठित नैनोकणों (एसएन) का उपयोग करके ल्यूसिफेरस जीन के बढ़े हुए प्रकटन ने भी जीन डिलीवरी के अनुमानित फॉर्मूलेशन की सामर्थ्य का प्रदर्शन किया। में न्यूक्लिक एसिड के वितरण के लिए एचडी-एलपीईआई -3 पॉलिमर के स्वयं-संगठित नैनोकणों (एसएन) के उत्साहजनक परिणाम एवं समान न्यूरोनल एसआईआरएनए के लिए इसकी क्षमता का मूल्यांकन करने हेतु इन विट्रो एवं इन वीवो मार्ग प्रशस्त किया। α -सिनूक्लेन जीन के विरुद्ध एफआईटीसी लेबल वाले एसआईआरएनए की सुरक्षित एवं सक्षम स्टीरियोटेक्सिक डिलीवरी न्यूरोनल डिलीवरी के लिए भी वेक्टर के रूप में एचडी-एलपीईआई -3 एसएन की संभावित प्रयोज्यता की पुष्टि करती है।

आर बंसल, बी सेठ, एस तिवारी, एस जहां, एम कुमारी, एबी पंत, आरके चतुर्वेदी, पी कुमार, केसी गुप्ता। ड्रग डिलिवरी ट्रांसलेशन रिसर्च। 2018. डोओई: 10.1007/एस 13346-018-0517-5.

एन-टर्मिनल एवं एमिलॉयड बीटा पेप्टाइड के मध्य क्षेत्रों के साथ फुलेरीन तथा फुलेरिनोल की अधिमान्य बंधनकारी (प्रेफेरेन्शल बाइंडिंग): एक इन सिलिको जांच

एमीलाइड बीटा ($A\beta$) डिपॉजिट्स अल्जाइमर बीमारी जैसे दुर्बल न्यूरोडिजेनेरेटिव विकारों के रोगजनन में फंस गए हैं। वर्तमान अध्ययन में, एमीलाइड बीटा ($A\beta$) के साथ विभिन्न सतह रसायन (सर्फेस केमिस्ट्री) वाले कार्बन-आधारित नैनोकणों (एनपीएस) जैसे फुलेरीन एवं फुलेरिनोल की परस्पर क्रिया की आणविक गतिशीलता सिमुलेशन तथा डॉकिंग अध्ययनों का उपयोग करके जांच की गई। डॉकिंग परिणामों के विस्तृत विश्लेषण से पता चला है कि एमिलॉयड बीटा ($A\beta$) अनुरूपता के 68% में, फुलेरीन एवं फुलेरिनोल एवं फुलेरिनोल ने पेप्टाइड के एन-टर्मिनल क्षेत्र के साथ परस्पर क्रिया की। यद्यपि, फुलेरीन के हाई-एफिनिटी बाइंडिंग साइट (ई = -48.31 केजे/एमओएल) पेप्टाइड के हाइड्रोफोबिक मध्य क्षेत्र में रहते हैं, जबकि फुलेरिनोल चार्ज एन-टर्मिनल क्षेत्र के साथ -50.42 केजे/

एमओएल की बंधनकारी ऊर्जा के साथ अनुकूल रूप से परस्पर क्रिया करता है। बंधनकारिता में उपर्युक्त विभिन्नता फुलेरीन एवं फुलेरिनोल की सतह रसायन को उत्तरदायी ठहराया जा सकता है। इसके अतिरिक्त, एमिलॉयड बीटा (A β) के एन-टर्मिनल एवं मध्य क्षेत्र एमिलॉयड बीटा (A β) एकत्रीकरण में एक महत्वपूर्ण भूमिका निभाते हैं। इसलिए, फुलेरीन एवं फुलेरिनोल का बंधनकारिता एमिलॉयड बीटा (A β) एकत्रीकरण को रोक सकती है। यह जानकारी एमिलॉयड से संबंधित विकारों को लक्षित करने हेतु नैनोकणों (एनपीएस) की डिजाइन करने में सहायक होगी।

वी पांड्या, एल बावेजा, ए धावन. इंटरनेशनल जरनल ऑफ नैनोमेडिसिन. 2018,13: 71-73।

बहु कोशिकीय(सेलुलर) लक्ष्यों में रजत नैनोकणों से प्रेरित परिवर्तन, जो फंगल रोगजनक (कैंडिडा अल्बिकांस) में औषधि सुग्राह्यता (ससेप्टबिलिटीज़) एवं विकारता के लिए महत्वपूर्ण हैं

पिछले दशकों में ब्रॉड स्पेक्ट्रम फंगलरोधी औषधियों की सीमित उपलब्धता के कारण फंगल संक्रमण एवं औषधि प्रतिरोध की घटनाओं में उल्लेखनीय वृद्धि देखी गई है। नैनोमेडिसिन ने विभिन्न औषधि प्रतिरोधी सूक्ष्मजीवों के विरुद्ध महत्वपूर्ण सुक्ष्मजीवीरोधी (एंटीमाइक्रोबिअल) क्षमता दिखाई है। सिल्वर नैनोकणों (एजीएनपीएस) को उनके सुक्ष्मजीवीरोधी (एंटीमाइक्रोबिअल) गुणों एवं कम होस्ट विषाक्तता के लिए जाने जाते हैं; यद्यपि, नैदानिक अनुप्रयोगों के लिए, सेलुलर तथा आणविक स्तर पर उनके प्रभाव का मूल्यांकन आवश्यक है। वर्तमान अध्ययन का उद्देश्य एक सामान्य फंगल रोगजनक, कैंडिडा अल्बिकांस में सिल्वर नैनोकण (एजीएनपीएस) प्रेरित विषाक्तता के सेलुलर एवं आणविक तंत्र को समझना है। सिल्वर नैनोकण (एजीएनपीएस) को केमिकल रेडक्शन मेथड द्वारा संश्लेषित किया गया था एवं यूवी-विज़िबल स्पेक्ट्रोस्कोपी, एक्स-रे पाउडर डिफरेक्शन, ट्रांसमिशन इलेक्ट्रॉन माइक्रोस्कोपी, स्कैनिंग इलेक्ट्रॉन माइक्रोस्कोपी-एनर्जी डिस्पर्सिव एक्स-रे स्पेक्ट्रोस्कोपी, एनर्जी डिस्पर्सिव एक्स-रे फ्लूरोसेन्स एवं ज़ेटा क्षमता का उपयोग करके चित्रित(करेक्ट्राइज़्ड) किया गया था। सिल्वर नैनोकण (एजीएनपीएस) की कैंडिडारोधी(एंटी-कैंडिडा) गतिविधि का मूल्यांकन ब्रोथ माइक्रोडाइल्यूशन एवं स्पॉट एसेज़ द्वारा किया गया था। सेलुलर एवं आणविक लक्ष्यों पर सिल्वर नैनोकण (एजीएनपीएस) के प्रभावों का आकलन इंट्रासेल्यूलर प्रतिक्रियाशील ऑक्सीजन प्रजातियों (आरओएस) उत्पादन का प्राकृतिक एंटीऑक्सीडेंट की अनुपस्थिति में एवं उपस्थिति, सतह के आकार में परिवर्तन, सेलुलर अल्ट्रास्ट्रक्चर, मेम्ब्रेन माइक्रोइनवाइरोमेंट, मेम्ब्रेन तरलता (फ्लुडिटी), मेम्ब्रेन एर्गोस्टेरोल सामाग्री एवं फैटी एसिड में अनुवीक्षण (मॉनिटरिंग) करके मूल्यांकन किया गया था। गोलाकार एजीएनपीएस (10-30 एनएम) ने 40 $\mu\text{g}/\text{एमएल}$ पर न्यूनतम अवरोधक सांद्रता (90% जीवों के विकास के अवरोध हेतु आवश्यक न्यूनतम सांद्रता) प्रदर्शित की। हमारे परिणामों ने दर्शाया कि एजीएनपीएस प्रेरित खुराक-निर्भर इंट्रासेल्यूलर आरओएस जो एंटीफंगल प्रभाव डालता है; यद्यपि, एंटीऑक्सिडेंट द्वारा आरओएस की छान बीन (स्केवेंजिंग) करने से भी एजीएनपी मिडिएटेड वध से संरक्षण नहीं प्राप्त हो सका। सिल्वर नैनोकण (एजीएनपीएस) के साथ उपचार से सतह मॉर्फोलॉजी,

सेलुलर अल्ट्रास्ट्रक्चर, मेम्ब्रेन माइक्रोइनवाइरोमेंट, मेम्ब्रेन तरलता (फ्लुडिटी), मेम्ब्रेन एर्गोस्टेरोल सामग्री एवं फैटी एसिड संघटक, विशेष रूप से ओलेइक एसिड परिवर्तित हो गया। संक्षेप में, सिल्वर नैनोकण (एजीएनपीएस) ने फंगल कोशिकाओं में औषधि प्रतिरोध एवं रोगजनकता के लिए महत्वपूर्ण कई सेलुलर लक्ष्यों को प्रभावित किया। अध्ययन ने सिल्वर नैनोकण (एजीएनपीएस) के नए सेलुलर लक्ष्यों का खुलासा किया जिसमें ओलेइक एसिड जैसे फैटी एसिड सम्मिलित हैं, जो हाइफल मॉर्फोजेनेसिस (कैंडिडा का रोगजनक विशेषता) के लिए महत्वपूर्ण हैं। विषाणुता एवं बायोफिल्म गठन के लिए खमीर (यीस्ट) से हाइफा संक्रमण महत्वपूर्ण है, फफूंदीय (फंगल) उपचार हेतु विषाणुता को लक्षित करने के लिए चिकित्सीय अनुप्रयोगों हेतु नैनो सिल्वर आधारित थेरेपी विकसित करने के लिए यह एक नए प्रतिमान के रूप में उभर सकता है।

वीएस राधाकृष्णन, एमके मुडियम रेड्डी, एमके कुमार, एसपी द्विवेदी, एसपी सिंह, टी प्रसाद।
इन्टरनेशनल जरनल ऑफ नैनोमेडिसिन. 2018, 13: 2647-2663.

स्परफ्लॉक्ससेसिन के पीएलजीए नैनोफॉर्म्यूलेशन की यूवी-आर एक्सपोजर परिवेश के अंतर्गत फोटोप्रोटेक्टिव क्षमता के साथ वर्धित जीवाणुरोधी गतिविधि

स्परफ्लॉक्ससेसिन (एसपीएफएक्स) एक व्यापक स्पेक्ट्रम एंटीबायोटिक है जो जीवाणु डीएनए जाइरेज़(जीवाईआरएएसई) एंजाइम गतिविधि को रोकता है। यद्यपि, यूवीए की उपस्थिति में फोटोडिग्रेडेशन इसकी जीवाणुरोधी गतिविधि को सीमित करता है एवं फोटोटॉक्सिसिटी को प्रेरित करता है। इस प्रकार, इस समस्या का सामना करने के लिए हमने पॉली डी, एल-लैक्टिक-को-ग्लाइकोलिक एसिड (पीएलजीए) भरे हुए एसपीएफएक्स नैनोकण(पीएलजीए लोडेड एसपीएफएक्स नैनो पार्टिकल्स) विकसित किए हैं। यहां, हमने आणविक डॉकिंग एवं प्लेट संवेदनशीलता एसे(सेंसिविटी एसे) द्वारा एसपीएफएक्स एवं इसके नैनोकणों (एनपी_{एस}) की तुलनात्मक जीवाणुरोधी गतिविधि क्रियान्वित की है। पर्यावरिक यूवीए एक्सपोजर के अंतर्गत, फोटोउत्तेजित(फोटोएक्ससाइटेड) एसपीएफएक्स मानव त्वचा कोशिका लाइन (एचसी_{टी}) में पीएलजीए- एफएक्स-एनपी एनपी_{एस} (नैनो एसपीएफएक्स) की तुलना में आरओएस, डीएनए क्षति एवं माइटोकॉन्ड्रियल मिडिएटेड कोशिका मृत्यु(सेल डेथ) को उल्लेखनीय रूप से उत्पन्न करता है। यूवीए की उपस्थिति में, थोक (बल्क) एसपीएफएक्स प्रेरित कोशिका चक्र अवरोध उप-जी1 पीक की उपस्थिति के साथ एपोप्टोसिस दिखाता है जबकि नैनो एसपीएफएक्स ने कोई परिवर्तन नहीं दिखाया। एसपीएफएक्स ने पीएलजीए-एसपीएफएक्स-एनपी_{एस} की तुलना में माइटोकॉन्ड्रिया एवं लियोसोम की झिल्ली पूर्णता में परिवर्तन के द्वारा एपोप्टोसिस ट्रिगर किया। माइटोकॉन्ड्रियल मिडिएटेड कोशिका मृत्यु की भागीदारी एंटी-एपोप्टोटिक बीसीएल-2 एवं प्रोकेस्पेस-3 के डाऊनरेग्युलेशन तथा प्रो-एपोप्टोटिक बैक्स, साइटोक्रोम-सी एवं कैस्पेस-3 प्रोटीन प्रकटन के अपरेग्युलेशन द्वारा पुष्टि की गई थी। विशिष्ट कैस्पेस अवरोधक, जेड-वीएडी-एफएमके ने एपोप्टोसिस में कैस्पेस कैस्केड पाथवे की भागीदारी को दिखाया। हमारी खोज से पता चलता है

कि पीएलजीए-एसपीएफ़एक्स-एनपी_{एस} से एसपीएफ़एक्स का नियंत्रित निर्गमन इसके साइड इफेक्ट्स को कम कर सकता है एवं इसकी जीवाणुरोधी गतिविधि को बढ़ा सकता है। इस प्रकार, फ्लूरोक्विनोलोन्स का नैनोटाईज़ेशन इस समूह के प्रतिरोध एवं फोटोटोक्सिसिटी की समस्या को कम करने हेतु एक महत्वपूर्ण कदम होगा।

जे सिंह, ए द्विवेदी, एल रे, डी चोपड़ा, डी दुबे, एके श्रीवास्तव, एस कुमारी, आरके यादव, एसके अमर, सी हल्दर, आरएस रे. इंटरनेशनल जर्नल ऑफ फार्मास्यूटिक्स. 2018, 541:173-187.

हेप्सिडीन पेप्टाइड के संरचनात्मक एवं प्रकार्यात्मक अनुरूपताओं (कॉन्फॉर्मेशन्स) पर ग्रैफ़ीन आधारित नैनोसामग्री (नैनोमटीरिअल्स) (जीबीएनएम_{एस}) का प्रभाव

ग्रैफ़ीन -आधारित नैनोसामग्री(नैनोमटीरिअल्स) (जीबीएनएम_{एस}) का व्यापक रूप से विभिन्न औद्योगिक एवं जैवचिकित्सा अनुप्रयोगों में उपयोग किया जाता है। नियामक दिशानिर्देशों की अनुपलब्धता के कारण विभिन्न रचनाओं, आकार एवं आकृति के जीबीएनएम_{एस} (ग्रैफ़ीन -आधारित नैनोमटीरिअल्स) पूर्णतया विषाक्तता मूल्यांकन के बिना उपयोग किए जा रहे हैं। नई सामग्रियों के कारण होने वाले स्वास्थ्य संबंधी खतरों का त्वरित मूल्यांकन करने हेतु नियामक निकायों द्वारा कम्प्यूटेशनल विषाक्तता पूर्वानुमान विधियों का उपयोग किया जाता है। औद्योगिक एवं उपभोक्ता आधारित अनुप्रयोगों में विभिन्न आकार तथा कार्यात्मक समूहों में जीबीएनएम_{एस} की बढ़ती मांग के कारण तीव्र एवं विश्वसनीय कम्प्यूटेशनल विषाक्तता मूल्यांकन विधियों की तत्काल आवश्यकता है। वर्तमान कार्य में, हम लघु हेप्सिडीन पेप्टाइड के संरचनात्मक अनुरूपताओं (कॉन्फॉर्मेशन्स) पर ग्रैफ़ीन एवं ग्रैफ़ीन ऑक्साइड नैनोमटीरिअल्स के प्रभाव की जांच करते हैं तथा उनके संरचनात्मकता व संरचनात्मक परिवर्तनों हेतु सामग्री की तुलना करते हैं। हमारे आप्तिक गतिशीलता सिमुलेशन अध्ययनों से जीबीएम_{एस} के साथ पारस्परिक क्रिया के कारण हेप्सिडीन में संरचनात्मक परिवर्तन ज्ञात हुए हैं, जिसके परिणामस्वरूप इसके कार्यात्मक गुणों की हानि हुई है। हमारे परिणाम संकेत देते हैं कि हेप्सिडीन पेप्टाइड जब ग्रैफ़ीन ऑक्साइड शीट की तुलना में ग्रैफ़ीन शीट पर रखा जाता है तो गंभीर संरचनात्मक विकृतियों(डीफॉर्मेशन्स) से ग्रस्त हो जाता है। इन अवलोकनों से पता चलता है कि ग्रैफ़ीन इसी क्षेत्र के ग्रैफ़ीन ऑक्साइड नैनोशीट से अधिक विषाक्त है। समग्र रूप में, यह अध्ययन सपष्ट करता है कि आप्तिक गतिशीलता (एमडी) सिमुलेशन का उपयोग करके संरचनात्मक विकृति के आधार पर कम्प्यूटेशनल विधियों का उपयोग नवीन नैनो सामग्री (नॉवेल नैनोमटीरिअल्स) की विषाक्तता क्षमता के शीघ्र मूल्यांकन हेतु किया जा सकता है।

केपी सिंह, एल बावेजा, ओ वोल्केनहावर, क्यू रहमान, एसके गुप्ता. जर्नल ऑफ कंप्यूटर-एडेड मोलेक्युलर डिज़ाइन. 2018, 32: 487-496.

एफ़रडीयू स्क्वेमस कार्सिनोमा कोशिका लाइनों पर ग्रैफ़ीन ऑक्साइड डॉक्सोरोबिसीन (जीओ-डोओ_{एक्स}) की इन विट्रो साइटोटोक्सिसिटी

हमने संशोधित हमर विधि का उपयोग करके ग्रैफ़ीन ऑक्साइड (जीओ) नैनोशीट्स को संश्लेषित किया है एवं इसे एक कैंसररोधी औषधि, डॉक्सोरोबिसीन (डीओ_{एक्स}) के साथ संयुग्मित किया है। जीओ-डीओएक्स संयुग्मन से औषधि रिलीज कैनेटीक्स ने अम्लीय पीएच में औषधि रिलीज का संकेत दिया। एफ़रडीयू हाइपोफ़ैरेनजील कैंसर सेल लाइनों पर किए गए एमटीटी असे से पता चला कि ग्रैफ़ीन ऑक्साइड डॉक्सोरोबिसीन (जीओ-डोओ_{एक्स}) नैनोकॉन्जुगेट शुद्ध डॉक्सोरोबिसीन (डीओ_{एक्स}) की तुलना में सेल प्रसार को अधिक दक्षता से रोकता है। प्रारंभिक परिणाम सिर एवं गर्दन (हेड एंड नेक) के कैंसर के लिए डिजाइन किए गए ग्रैफ़ीन ऑक्साइड डॉक्सोरोबिसीन (जीओ-डोओ_{एक्स}) औषधि संयुग्मन की सामर्थ्य का संकेत करते हैं।

एम सिंह, पी गुप्ता, आर बरोनिया, पी सिंह, एस करुपियह, आर शंकर, पीडी द्विवेदी, एसपी सिंह. इन्टरनेशनल जरनल ऑफ नैनोमेडिसिन. 2018, 13: 107-111.

क्वार्ट्ज नैनोकणों द्वारा प्रेरित इन विट्रो विषाक्तता: ईआर तनाव की भूमिका

हाल के वर्षों में नैनोटॉक्सिकोलॉजी की प्रगति के साथ, वैज्ञानिक समुदायों ने नैनोमिनरल्स की अंतर्निहित विषाक्तता की जांच में काफी वृद्धि की जो सभी वायुमंडल में मौजूद हैं एवं साथ ही साथ विभिन्न प्रकार के अनुप्रयोगों में भी उपयोग किए जाते हैं। इस अध्ययन में, हमने बताया कि केंद्रीकरण के आधार पर क्वार्ट्ज नैनोपार्टिकल्स (क्यूएनपी_{एस}) ए549 कोशिकाओं में विभिन्न सिग्नल चर ईआर तनाव मार्करों को प्रेरित करता है। क्यूएनपीएस कोशिका व्यवहार्यता में प्रेरित केंद्रीकरण-निर्भर कमी एवं इस केंद्रीकरण पर निर्भर विषाक्तता प्रतिक्रियाशील ऑक्सीजन प्रजातियों के उत्पादन को तीव्र करती है जिससे ऑक्सीडेटिव तनाव तथा सूजन हो जाती है। इसके अतिरिक्त, एपोप्टोसिस के मार्कर प्रोटीन के स्तर (साइटोक्रोम सी, कैस्पेस 3, कैस्पेस -12) को काफी विनियमित (अप-रेग्युलेटेड) पाया गया जिससे एपोप्टोसिस की पुष्टि हुई। ईआर तनाव की भागीदारी को जांचने के लिए, ईआर तनाव सिग्नलिंग पाथवे के सक्रियण को ईआर तनाव मार्कर प्रोटीन के अप-विनियमित (अप-रेग्युलेटेड) प्रोटीन स्तरों द्वारा केंद्रीकरण-निर्भर विधि से देखा गया था जिसमें पीईआरके, इआईएफ़2 α , डीडीआईटी3, एटीएफ़4 एवं जीआरपी78 सम्मिलित हैं। संक्षेप में, ईआर तनाव सिग्नलिंग पाथवे की निगरानी द्वारा क्यूएनपी_{एस} प्रेरित विषाक्तता का प्रारंभिक मूल्यांकन सेलुलर स्तर पर क्यूएनपी_{एस} के प्रभावों को सहमति देने की दिशा में नवीन धारणा देता है। विवेकशीलता के साथ सुरक्षित मात्रा के भीतर उपयोग करके क्यूएनपी एक्सपोज़र से जुड़े प्रतिकूल प्रभावों से बचा जा सकता है।

सुषमा, एच कुमार, आई अहमद, पीके दत्ता. टोक्सिकोलोजी. 2018, 404-405: 1-9.

हाइलूरोनिक एसिड-निर्मित पीएलजीए नैनोकणों के लिए बरबराइन क्लोराइड की निरंतर डिलीवरी जो एहरलिच एसाइट्स ट्यूमर के कुशल दमन के लिए है

सीडी44 पॉजिटिव कैंसर की कोशिकाओं के विशिष्ट लक्ष्य-निर्धारण और उन्मूलन को बढ़ावा देने के लिए बरबराइन क्लोराइड (बीआरबी) -एनकैप्सुलेटेड हयालूरॉनिक एसिड-ग्राफ्टेड पाली (लैक्टिक-सह ग्लायकोलिक एसिड) कोपोलाइमर (बीआरबी-डी (एचए) जी-पीएलजीए) नैनोकणों (एनपीएस) को तैयार किया गया। इन एनपी की लक्षित कार्रवाई की तुलना गैर-लक्षित बीआरबी लोड किए गए पीएलजीए एनपी और थोक बीआरबी से की गई थी। इन विट्रो अध्ययनों ने बीआरबी की तेजी से रिलीज और बीआरबी-पीएलजीए एनपी और थोक बीआरबी की तुलना में हेला और एमसीएफ -7 कोशिकाओं में बीआरबी- डी (एचए) -जी -पीएलजीए एनपी की साइटोटोक्सिसिटी में वृद्धि देखी गई। एमसीएफ -7 कोशिकाओं पर सीडी 44 रिसेप्टर्स की उच्च अभिव्यक्ति के कारण हेला कोशिकाओं की तुलना में एमसीएफ -7 कोशिकाओं के मामले में बीआरबी- डी (एचए) - जी -पीएलजीए एनपी में वृद्धि हुई थी। इन एनपी के सीडी 44 रिसेप्टर-मध्यस्थ उत्थान को प्रतिस्पर्धी अवरोध प्रयोगों के माध्यम से पुष्टि की गई थी। इन विट्रो परिणामों को एहरलिच एस्साइट्स कार्सिनोमा (ईएसी) -बियरिंग माइस में विवो में आगे सत्यापित किया गया था। इन एनपी के साथ ईएसी असर वाले माइस को इंजेक्शन दिया गया था और बीआरबी-पीएलजीए एनपी और थोक बीआरबी के साथ प्राप्त परिणामों की तुलना की गई थी। बीआरबी-डी (एचए) -जी-पीएलजीए एनपी को एपोप्टोसिस, उप-जी 1 सामग्री, जीवन काल, औसत अस्तित्व का समय, और ईएसी कोशिकाओं में आरओएस स्तरों में काफी वृद्धि हुई, जिसमें माइटोकॉन्ड्रियल झिल्ली क्षमता और ट्यूमर बर्डन आयन ट्यूमर-बियरिंग माइस में बाद में कमी आई। इन विट्रो और विवो अध्ययनों के निष्कर्षों को ध्यान में रखते हुए, बीआरबी के एचए-ग्राफ्ट किए गए पीएलजीए कोपोलिमर-एनकैप्सुलेटेड एनपी की बढ़ी और लक्षित एंटी-ट्यूमर गतिविधि को अस्वीकार नहीं किया जा सकता है। इसलिए, बीआरबी की एचए-ग्राफ्टेड नैनोपार्टिकल - आधारित डिलीवरी एंटी-ट्यूमर थेरेपी के लिए एक आशाजनक और बेहतर विकल्प प्रदान कर सकती है।

पी भटनागर, एम कुमारी, आर पहुजा, एबी पंत, वाई शुक्ला, पी कुमार, केसी ड्रग डिलीवरी एवं ट्रांसलेशनल रिसर्च 2018, 8: 565-579.

कैल्सियम लोड सेलेनियम नैनोकणों में स्वयं-संयोजन, सेल रिसेप्टर लक्षित नैनोकणों में निहित डॉक्सोयूबिसिन की एंटीकैंसर क्षमता को सहक्रियाकृत किया जाता है

डॉक्सोयूबिसिन (डीओएक्स) का व्यापक रूप से मुक्त और नैनोटिज्ड रूप में कैंसर की एक विस्तृत श्रृंखला का इलाज करने के लिए उपयोग किया जाता है। डॉक्सोयूबिसिन (डीओएक्स) के नैनोटिजेशन ने अपनी विषाक्तता और एफलक्स-मीडियेटेड प्रतिरोध को कम कर दिया है। हालांकि, विरोधी अपोप्टोटिक पाथवेज, कीमोथेरेपी एनहांसड इनफ्लेमेशन और एपीथेलियल मेसेंकाईमल संक्रमण (ईएमटी), सेलुलर डीओएक्स प्रतिरोध की वर्तमान अतिरिक्त पहलुओं को लगातार अपरेगुलेशन करता है। अतिरिक्त एंटीसेन्सर एजेंटों के साथ डीओएक्स के नैनोपार्टिकल -मीडियेटेड संयोजन थेरेपी से कुल

दवा प्रतिरोध को कम करके अधिक चिकित्सकीय लाभ प्रदान करने की उम्मीद है। हमने सीडी 44-लक्षित डीओएक्स लोडेड नैनोकणों (पीएसएचए-डीओएक्सएनपी) को संश्लेषित किया और पहले हमारे समूह (यूरो जे. फार्म. बायोफार्म. 2017, 117, 346-362) द्वारा विकसित कर्क्यूमिन लोडेड सेलेनियम नैनोकणों (पीएसएचए-डीओएक्सएनपी) के संयोजन में उनकी एंटीसेन्सर प्रभावकारिता का मूल्यांकन किया। इन नैनोकणों (एनपी) के संयोजन ने आरओएस स्तर में वृद्धि की, एचआईसीटी 116 कोशिकाओं में प्रेरित कोशिका चक्र गिरफ्तारी और एपोप्टोसिस में कमी हुई, माइटोकॉन्ड्रियल झिल्ली क्षमता में कमी आई। इस संयोजन NFκB, फास्फो-NFκB, EMT-मेटास्टेसिस जुड़े प्रोटीन (घोंघा, विमेन्टिन, एन कैडरिन, सीडी44, एमएमपी-2 और एमएमपी -9), भोजी जुड़े प्रोटीन (Beclin - 1 और LC-3BII के भाव में कमी आई), साथ ही एंटी- एपोप्टोटिक प्रोटीन बीसीएल -2, प्रो- एपोप्टोटिक प्रोटीन बैक्स की अभिव्यक्ति में वृद्धि हुई और सीटी सी रिलीज में वृद्धि हुई, जो एपोप्टोसिस में वृद्धि के साथ सूजन, मेटास्टेसिस और ऑटोफैजी में कमी दर्शाती है। इसके अलावा, एनपी के संयोजन ने ट्यूमर बोझ कम किया और एहरलिच के एसिट्स कार्सिनोमा (ईएसी) -बियरिंग माइस के अस्तित्व में वृद्धि हुई।

एम कुमारी, प्रसाद पुरोहित एम , पटनायक एस , शुक्ला वाई , कुमार पी , चंद गुप्ता के. यूरोपियन जर्नल ऑफ फार्माकोलोजी अंड बायो फार्माकोलोजी 2018. पीआईआई: एस0939-6411 (18) 30,205-4.

नियामक विषयविज्ञान

नियामक विषयविज्ञान समूह अलग-अलग उत्पादों के लिए विश्लेषणात्मक और सुरक्षा आंकड़े इकट्ठा करने में शामिल है यह प्रयास विनियामक एजेंसियों को औद्योगिक रसायनों, कृषि रसायन, फार्मास्यूटिकल्स, कॉस्मेटिक उत्पाद, खाद्य एवं खाद्य योजक इत्यादि के उत्पादन, विपणन और उपयोग के लिए निर्णय लेने में मदद करता है। अच्छी प्रयोगशाला प्रथायें (जीएलपी) सुरक्षा डेटा एवं रिपोर्ट की अंतरराष्ट्रीय स्वीकृति की कुंजी है। जीएलपी परीक्षण 2014 से शुरू किया गया हैं। सीएसआईआर-आईआईटीआर विषाक्तता परीक्षण के लिए जीएलपी प्रमाणन प्राप्त करने के वाली पहली सीएसआईआर प्रयोगशाला है और सरकारी क्षेत्र में दूसरी। हमारी निरंतर जीएलपी परीक्षण सुविधा के दायरे को विस्तारित करने के प्रयासों के परिणामस्वरूप अप्रैल 2016 में "जलीय और स्थलीय जीवों पर पर्यावरण अध्ययन" प्रमाणन प्राप्त हुआ जो इसे पारिस्थितिक विज्ञान अध्ययन करने के लिए सरकारी क्षेत्र में अकेली जीएलपी प्रमाणित प्रयोगशाला बनाता है। इस सुविधा के इस साल पुनः प्रमाणीकरण के दौरान पुरानी विषाक्तता अध्ययन, इन विट्रो म्यूटाजेनेसिटी अध्ययन, प्राथमिक त्वचा जलन और त्वचा संवेदीकरण परीक्षण में, आगे बढ़ाया है। इस सुविधा ने सुरक्षा करके "मेक इन इंडिया" का समर्थन करते हुए छोटे और मध्यम उद्यमों द्वारा विकसित रसायनों, सामग्रियों और उत्पादों का उनके वैश्विक स्थिति के मूल्यांकन करने में मदद की है। मौजूदा सुविधाओं को समाज को वैज्ञानिक ज्ञान प्रदान करने, राष्ट्रीय एवं अंतरराष्ट्रीय संबंध बनाने के लिए, दिशानिर्देश, और दुनिया भर में टिकाऊ विकास के लिए अपग्रेड किया जा रहा

है। कार्बनिक प्रदूषक पारिस्थितिक तंत्र में सर्वव्यापी प्रदूषक हैं। अधिकांश प्रदूषक लिपोफिलिक हैं और खाद्य शृंखला के माध्यम से उच्च ट्राफिक स्तर जीवों में जमा हो जाते हैं और मनुष्यों में स्थानांतरित हो जाते हैं और अंततः हानिकारक प्रभाव प्रेरित करते हैं। इसलिए, मानव स्वास्थ्य परिप्रेक्ष्य से पारिस्थितिकी तंत्र के विभिन्न हिस्सों से एकत्रित पाक स्वास्थ्य नमूनों में अवशेषों की निगरानी जारी रखना महत्वपूर्ण है। साथ ही, बड़ी संख्या में प्रदूषकों के तेजी से आकलन के लिए विधियों को विकसित और मान्य करना महत्वपूर्ण है ताकि समय पर योजना हस्तक्षेप की रणनीतियां बनाई जा सकें। समूह द्वारा संबोधित मुद्दे हैं: (प) रसायनों की विशेषता और मात्रा के लिए नए विश्लेषणात्मक तरीकों का विकास और (पप) जीएलपी दिशानिर्देशों के अनुसार रसायन और उत्पादों का विषाक्त विज्ञान एवं सुरक्षा मूल्यांकन।

आयनिक तरल आधारित अल्ट्रासाउंड चूहे के मस्तिष्क, प्लाज्मा एवं कोशिका के नमूनों में फैलाने वाले तरल-तरल सूक्ष्म निष्कर्षण के साथ-साथ 15 न्यूरोट्रांसमीटर निर्धारण हेतु सहायता करता है

न्यूरोट्रांसमीटर सिग्नलिंग अणु हैं जो कि न्यूरोनल सिनैप्सेस में सिग्नल ट्रांसमिशन की अनुमति हेतु केंद्रीय तंत्रिका तंत्र में महत्वपूर्ण भूमिका निभाते हैं। जैविक प्रणालियों में इन यौगिकों की भूमिका बहुत महत्वपूर्ण है। तरल क्रोमैटोग्राफी टंडेम मास स्पेक्ट्रोमेट्री पर एक ही रन में 15 न्यूरोट्रांसमीटर के विश्लेषण हेतु एक तीव्र, संवेदनशील, किफायती एवं व्युत्पन्नता मुक्त विधि विकसित की गई है। इन 15 न्यूरोट्रांसमीटर को उनके विखंडन पैटर्न के आधार पर 5 समूहों में वर्गीकृत किया गया है। प्रस्तावित विधि " आयनिक तरल आधारित अल्ट्रासाउंड फैलाने वाले तरल-तरल सूक्ष्म निष्कर्षण" टंडेम द्रव्यमान स्पेक्ट्रोमेट्री के साथ हाइफेनेटेड "सेल नमूनों में न्यूरोट्रांसमीटर के विश्लेषण हेतु दो अन्य मैट्रिस (चूहे का मस्तिष्क एवं प्लाज्मा) के साथ प्रथम रिपोर्ट है। निष्कर्षण दक्षता को प्रभावित करने वाले सभी पैरामीटर प्रतिक्रिया सतह पद्धति एवं अनुकूलता प्रोफाइल की सहायता से अनुकूलित किए जाते हैं। इन अनुकूलित स्थितियों के तहत विकसित विधि को सत्यापित किया गया है। यह जांच सीमा चूहे के मस्तिष्क के नमूनों हेतु (1) 0.021-0.912µg/L, प्लाज्मा नमूनों के लिए (2) 0.028-0.978µg/L एवं (3) 0.025-0.945µg/L सभी विश्लेषकों हेतु अच्छी रैखिकता व्यवहार सेल नमूनों के लिए जो कि सभी तीन मैट्रिसेस में एकाग्रता रेंज सीमा 0.04-200µg/L हेतु थी। सभी न्यूरोट्रांसमीटर के लिए निर्धारण गुणांक (1) (आर) ≥ 0.996 से 0.999 तक चूहे के मस्तिष्क के नमूने एवं (2) (आर²) ≥ 0.991 से 0.999 तक कि रेंज में प्लाज्मा सेल नमूने हेतु पाया गया था। इंटर-डे एवं इंटर-डे विविधता चूहे के मस्तिष्क के नमूनों के लिए (1) 1.78% एवं 8.94% से कम पाए गए, (2) प्लाज्मा नमूने के लिए 1.83% एवं 8.37% एवं (3) 1.64% एवं 8.04% क्रमशः सेल नमूने के लिए थी। इस विधि में मध्यमान(मीन) रिकवरीज़ भिन्नताएं थीं जो कि मस्तिष्क के नमूनों के लिए (1) 81-128%, (2) प्लाज्मा नमूनों के लिए 88-107% एवं विभिन्न स्पाइकिंग स्तरों पर सेल नमूने के लिए (3) 91-104% था। अनुकूलित एवं मान्य विधि मैट्रिक्स व्यवधान से मुक्त पाया गया एवं इसे चूहे के मस्तिष्क, प्लाज्मा एवं सेल नमूनों में 15 न्यूरोट्रांसमीटरों के मात्रात्मक निर्धारण के लिए सफलतापूर्वक लागू किया गया।

आरआर झा, सी सिंह, एबी पंत, डीके पटेल. एनालिटिका केमिका एक्टा. 2018,1005: 43-53.

प्रयोगात्मक डिजाइन की सहायता से मादक एवं गैर मादक पेय से 30 कीटनाशकों की फैलाव-सहायता त्वरित एवं एक साथ निष्कर्षण

खाद्य पदार्थों एवं पेय पदार्थों में कीटनाशकों की उपस्थिति मानव जाति के लिए एक बड़ा खतरा है, एवं उच्च परिशुद्धता एवं सटीकता के साथ उनके मात्रात्मक अनुमान हमेशा विश्लेषणात्मक रसायनविदों के लिए एक चुनौती रहे हैं। इसलिए, पेय पदार्थों (मादक एवं गैर मादक पेय) में 30 कीटनाशकों के एक साथ निर्धारण के लिए एक सरल एवं तेज़ विधि प्रस्तावित की जाती है। ट्रिपल क्वाड्रोपोल तरल क्रोमैटोग्राफी द्रव्यमान स्पेक्ट्रोमेट्री के साथ हाइफेनेटेड प्रस्तावित विधि में सभी कीटनाशकों के विश्लेषण के लिए केवल 2 मिनट क्रोमैटोग्राफिक रनटाइम होता है। निष्कर्षण उपज को प्रभावित करने वाले सभी कारकों को एक प्रयोगात्मक डिजाइन का उपयोग करके अनुकूलित किया गया है; एवं अनुकूलित स्थितियों के तहत, विकसित विधि को सत्यापित किया गया है। 0.01-80.0 µg/एल की एकाग्रता रेंज में अच्छी रैखिकता के साथ सभी कीटनाशकों के लिए पहचान सीमा 0.001-0.348 µg/एल की सीमा में थी। निर्धारण गुणांक सभी कीटनाशकों के लिए (आर 2) ≥ 0.977 से 0.999 की सीमा में था। इस विधि की सापेक्ष मानक विचलन की सटीकता के लिए भी जांच की गई थी, जो 4.75 (इंट्रा-डे) एवं 8.9 6% (इंटर-डे) से नीचे थी। विधि की रिकवरी 92-138% थी।

आरआर झा, एन सिंह, आर कुमारी, डीके पटेल. जर्नल ऑफ सेपरेशन साइंस. 2018, 41: 1625-1634.

जल से एंटीबायोटिक अधिशोषण हेतु चुंबकीय कार्बन में पॉली (एथिलीन) टेरेफेथलेट (पीईटी) अपशिष्ट का वैलाइजेशन: चरित्र-चित्रण एवं अनुप्रयोग (करैक्टराइज़ेशन एवं एप्लीकेशन)

अपशिष्ट पॉलीथीन टेरेफेथलेट (पीईटी) की बोतलें नाइट्रोजन की उपस्थिति में पायरोलाइज्ड थीं एवं कार्बन डाइऑक्साइड के प्रवाह में भौतिक सक्रियण के द्वारा सक्रिय कार्बन (पीईटीएसी) में परिवर्तित हो गईं। पीईटीएसी मैट्रिक्स पर फेरोमैग्नेटिक लौह ऑक्साइड्स के अंतर्निवेश(इंटरकैलेशन) हेतु ईएक्स-सीटू अवक्षेपण(प्रीसिपिटेशन) एवं बाहरी कमी(एक्स्टर्नल रिडक्शन) विधि लागू की गई थी। पीईटीएसी एवं चुंबकीय पीईटीएसी (एम-पीईटीएसी) के विशिष्ट संरचनात्मक एवं रासायनिक गुणों का ब्रूनौर एम्मेल्ट टेलर (बीईटी) द्वारा अध्ययन, सतह क्षेत्र विश्लेषण, स्कैनिंग इलेक्ट्रॉन माइक्रोस्कोपी (एसईएम), ट्रांसमिशन इलेक्ट्रॉन माइक्रोस्कोपी (टीईएम), फुरियर ट्रांसफॉर्म इन्फ्रारेड (एफटीआईआर), रमन स्पेक्ट्रोस्कोपी, एक्स-रे डिफ्रैक्शन (एक्सआरडी) विश्लेषण, एक्स-रे का ऊर्जा फैलाव विश्लेषण(ईडीएक्सएक्स), वाइब्रेटिंग सैंपल मैग्नेटोमीटर (वीएसएम), थर्मल ग्रेविमेट्रिक विश्लेषण (टीजीए) एवं एलीमेंटल विश्लेषण किया गया था। चरित्र चित्रण(करैक्टराइज़ेशन) के परिणाम दर्शाते हैं कि पीईटीएसी ने 659.6 एम²जी सतह क्षेत्र के साथ अपेक्षाकृत चिकनी एवं सूक्ष्म बनावट का

प्रदर्शन किया- जबकि एम-पीईटीएसी ने 288.8 एम²जी के कम सतह क्षेत्र के साथ खुरदुरी आकृति प्रदर्शित की। एक्सआरडी माप ने 19.2एनएम के औसत शेरर क्रिस्टलीय आकार के लौह ऑक्साइड नैनोक्रीस्टलाइट्स के गठन की पुष्टि की। एम-पीईटीएसी ने बाह्य चुंबक को त्वरित प्रतिक्रिया दी एवं 35.4 ईएमयू जी. के परिपूर्ण चुंबकत्व परिमाण(सेचुरेशन मैग्निटाइजेशन वैल्यू) का प्रदर्शन किया। पीईटीएसी एवं एम-पीईटीएसी को जल से फार्मास्युटिकल (सेफलेक्सीन) के अवशोषण हेतु सक्षम अधिशोषक(एडजॉरबेंट) के रूप में खोजा गया। आइसोथर्म विश्लेषण से पता चला कि एम-पीईटीएसी ने पीईटीएसी (21.27 एमजी जी) की तुलना में बेहतर अवशोषण क्षमता (71.42 एमजी जी) प्रदर्शित किया है। सीईएक्स अवशोषण के बाद अधिशोषक(एडजॉरबेंट) के एफटीआईआर विश्लेषण एम-पीईटीएसी द्वारा सेफलेक्सीन के उन्नत अवशोषण हेतु न्यूक्लियेशन साइट के रूप में एफडूओ के योगदान का खुलासा किया।

पी राय, केपी सिंह. *जरनल ऑफ इनवाइरोमेंटल मैनेजमेंट*. 2018, 207: 249-261.

नमूना सफाई(क्लीनप) हेतु सस्ता, प्रभावी नवीन सक्रिय कार्बन फाइबर: एक क्यूईसीएचईआरएस विधि का उपयोग कर खाद्य वस्तुओं में मल्टीपास्टाइड अवशेष विश्लेषण हेतु एप्लिकेशन

फेनोलिक राल(रेज़िन) आधारित सक्रिय कार्बन फाइबर (एसीएफ_{एस}) प्रथम बार एक रिक्ट-सॉलिड-फेस एक्स्ट्रैक्शन (आर-डीएसपीई) सॉर्बेंट के रूप में लागू किया गया था। फूलगोभी, ककड़ी, केला, सेब, गेहूं एवं काला उड़द समेत विभिन्न जटिल मैट्रिक्स में 26 कीटनाशकों (ऑर्गेनोफॉस्फेट्स, ऑर्गेनोक्लोरीन्स, सिंथेटिक पायरेथ्रोइड्स एवं हर्बीसाइड्स) के निर्धारण हेतु एक संशोधित त्वरित, आसान, सस्ता, प्रभावी, तेज़ एवं सुरक्षित (क्यूईसीएचईआरएस) विधि लागू की गई थी। आर-डीएसपीई सॉर्बेंट के इंजीनियरिंग एवं संरचनात्मक गुणों की जांच के लिए विभिन्न फिजिकोकेमिकल करेक्ट्राइजेशन तकनीकों का उपयोग किया गया था। सभी क्रोमैटोग्राफिक विश्लेषण एक इलेक्ट्रॉन कैप्चर डिटेक्टर से सुसज्जित गैस क्रोमैटोग्राफ से किए गए थे। 15% से कम के सापेक्ष मानक विचलन के साथ सभी 26 कीटनाशकों की बहाली(रिकवरी) स्वीकार्य (70-120%) थी। जाँच(डिटेक्शन) की सीमा एवं मात्रा की सीमा क्रमशः 1.13-5.48 एनजी/जी एवं 3.42-16.60 एनजी/जी थी। मूल क्यूईसीएचईआरएस विधि में, प्राथमिक माध्यमिक अमाइन को सफाई प्रक्रिया में आर-डीएसपीई सॉर्बेंट के रूप में व्यापक रूप से उपयोग किया जाता है, लेकिन इस अध्ययन में उपयोग किए गए एसीएफ की तुलना में यह आठ गुना अधिक महंगा है। इसलिए, क्लीनअप प्रक्रिया के दौरान एसीएफ_{एस} का उपयोग कर संशोधित क्यूईसीएचईआरएस विधि सब्जियों, अनाज एवं फलों सहित विभिन्न प्रकार के मैट्रिक्स से कीटनाशकों को निर्धारित करने के लिए अधिक कुशल, सस्ती एवं अधिक सुदृढ़ है, एवं एसीएफ का उपयोग प्राथमिक माध्यमिक अमाइन के लागत प्रभावी विकल्प के रूप में किया जा सकता है।

एस सिंह, ए श्रीवास्तव, एसपी सिंह. एनालिटिकल एवं बायोएनालिटिकल केमेस्ट्री. 2018, 410: 2241-2251.

चूहे एवं मानव की इन विट्रो मेटाबोलाइट प्रोफाइल के बीच प्रजाति विभिन्नताएँ, इन विवो भविष्यवाणी मंजूरी, सीवाईपी450 अवरोध एवं सीवाईपी450 आइसोफॉर्म जो बेंज़ेथोन चयापचय: जोखिम मूल्यांकन में निहितार्थ(इम्प्लीकेशंस)

बेंज़ेथोन (बीएनजेड) एक पॉलीसाइक्लिक सुगंधित हाइड्रोकार्बन है जो कि औद्योगिक तरल अपशिष्ट में पाया जाता है तथा इससे त्वचा, श्वसन, गैस्ट्रोइंटेस्टाइनल, जनन मूत्रीय (जेनिटोर्युरनेरी), तंत्रिका(नर्वस) एवं हेमोपियेटिक विषाक्तता होती है। जबकि इसकी विषाक्तता का अच्छी तरह से अध्ययन किया गया है, मनुष्यों में इसके चयापचय(मेटाबलिज़म) की जांच नहीं की गई है। इस अध्ययन का उद्देश्य चूहे एवं मानव यकृत सूक्ष्मजीवों में बीएनजेड के इन विट्रो चयापचय में प्रजातियों के मतभेदों को चिह्नित करना था एवं इसके चयापचय में शामिल सीवाईपी आइसोफॉर्म की पहचान करना था। यकृत माइक्रोसोम्स में ऊष्मायन(इंकुबेशन) पर, ऑक्सीकरण एवं न्यूनीकरण में चूहे एवं मानव दोनों में चरण चयापचय का प्रत्यक्ष अधः स्तर (सबस्ट्रेट) पर बेंज़ेथोन (बीएनजेड) पाया गया था। केएल चूहा में, 11.62 ± 1.49 माइक्रोमीटर (माइक्रोन), मनुष्यों (5.97 ± 0.83 माइक्रोन) से दो गुना अधिक था जो कि मानव सीवाईपी_{एल} हेतु उच्च संबंध का सुझाव देता है। इसके अतिरिक्त, मानव आरसीवाईपी_{एल} के साथ ऊष्मायन पर, बीएनजेड कई सीवाईपी_{एल} के सबस्ट्रेट पाया गया था। इन विवो हेपेटिक क्लियरेंस में पूर्वानुमानित क्रमशः चूहे एवं मानव में 63.55 एवं 18.91 एमएल मिन/केजी था, जो बीएनजेड को उच्च क्लियरेंस यौगिक होने का संकेत देता है। बेंज़ेथोन (बीएनजेड) मानव सीवाईपी_{1ए2} का एक मध्यम श्रेणी का अवरोधक पाया गया। कई सीवाईपी_{एल} द्वारा बेंज़ेथोन (बीएनजेड) चयापचय से संकेत मिलता है कि एकल एंजाइम जेनेटिक पॉलिमॉर्फिज़म बेंज़ेथोन (बीएनजेड) के टोक्सिकोकाइनेटिक्स पर गहरा प्रभाव होना असंभव है एवं इंट्रास्पेसीज़ गतिशील परिवर्तनशीलता को ज्ञात(कैप्चर)करने हेतु 3.16 का डिफॉल्ट अनिश्चितता कारक पर्याप्त हो सकता है।

आई तनेजा, के करसौलिया, एम रशीद, एके सोनकर, केएस रमा राजू, एसके सिंह, एम दास, एम वहाजुद्दीन, एसपी सिंह. फूड एंड केमिकल टोक्सिकोलोजी. 2018, 111: 94-101.

बायोटा पर माइक्रोप्लास्टिक्स के इकोटॉक्सिकोलॉजिकल प्रभाव: एक समीक्षा

पर्यावरण में माइक्रोप्लास्टिक्स की सर्वत्र व्याप्त उपस्थिति ने पर्यावरण की सुरक्षा एवं विषाक्तता पर इकोटॉक्सिकोलॉजिस्ट का ध्यान आकर्षित किया है। पर्यावरण में माइक्रोप्लास्टिक्स के स्रोतों में बड़े प्लास्टिक के सामान (द्वितीयक माइक्रोप्लास्टिक्स), व्यक्तिगत देखभाल उत्पाद जैसे : तरल साबुन, एक्सफोलिएटिंग स्क्रबर एवं सफाई की सामग्री इत्यादि का विघटन सम्मिलित है।

प्लास्टिक के अंधाधुंध उपयोग एवं इसके खराब अपशिष्ट निपटान प्रबंधन से वैश्विक स्तर पर पारिस्थितिक तंत्र की गुणवत्ता पर गंभीर चिंता की स्थिति बनती है। वर्तमान समीक्षा ने विभिन्न ट्रॉफिक स्तरों पर, बायोटा पर माइक्रोप्लास्टिक्स के पारिस्थितिक प्रभाव, इसके उत्थान, संचय, एवं विसर्जन इत्यादि तथा जोखिम मूल्यांकन दृष्टिकोण के साथ इसकी व्यावहारिक यांत्रिक विषाक्तता पर ध्यान केंद्रित किया। वर्तमान वैज्ञानिक साक्ष्य बताते हैं कि निम्न से उच्च ट्राफिक्स पर माइक्रोप्लास्टिक्स एक्सपोजर प्रजनन प्रदर्शन, शारीरिक अभिसरण, ऊर्जा चयापचय में गड़बड़ी, यकृत शरीरविज्ञान में परिवर्तन, सहक्रियात्मक एवं/या अन्य हाइड्रोफोबिक कार्बनिक दूषित दूषणकारी तत्वों की प्रतिरोधी क्रिया आदि को सक्रिय (ट्रिगर) करता है। इस प्रकार, माइक्रोप्लास्टिक्स उच्च ट्राफिक्स संचय एवं इसके संबंधित प्रतिकूल प्रभाव इसके जोखिम मूल्यांकन करने तथा आवश्यक विधायी कार्रवाई को अनिवार्य बनाते हैं। आगामी अनुसंधान प्राथमिकताएं, एजेंडा, एवं चर्चा किए जाने वाले प्रमुख मुद्दों को भी वर्तमान समीक्षा में स्वीकार किया जाता है।

एस अंबुमनी, पी कक्कड़. इन्वाइरोमेंटल एंड पल्यूशन रिसर्च इन्टरनेशनल. 2018. डोओई:

10.1007/एस 11356-018-1999-एक्स

प्रणाली विषविज्ञान एवं स्वास्थ्य जोखिम मूल्यांकन

मानव पर पर्यावरण और दवाओं के रूप में कई रसायनों का प्रभाव पड़ता है। मानव स्वास्थ्य, दवा और रसायनिक जोखिम को समझने के लिए, यह आवश्यक है कि यह समझें ये जीनोबायोटिक्स सामान्य कोशिकीय प्रक्रियाओं को कैसे प्रभावित कर सकते हैं और विषाक्त परिणामों को जन्म दे सकते हैं। उच्च थ्रूपुट जीनोमिक स्क्रीन के आगमन से जैविक प्रणाली में जीनोबायोटिक्स के प्रभाव की समझ की अधिक व्यापक संभावना प्रेरित हुयी है। इसके अलावा, जीनोमिक एसेस के आउटपुट का जीनोबायोटिक एक्सपोजर के रूप में उपयोग करके जहरीले खतरे की एक परीक्षण प्रक्रिया के रूप में पहचान करने की संभावना है। समूह का उद्देश्य तंत्र जीवविज्ञान दृष्टिकोण को रसायनों और विभिन्न पर्यावरणीय तनावों को अलग-अलग जैविक संगठन के स्तर पर लागू करना है जिससे प्रतिकूल स्वास्थ्य परिणामों की ओर अग्रसर प्रमुख घटनाओं की पहचान हो सके। समूह का यह भी उद्देश्य है कि जैविक प्रणालियों के रसायनों और तनावों द्वारा परेशानियों का अध्ययन करना, आण्विक अभिव्यक्ति और पारंपरिक विषविज्ञान मानकों में परिवर्तन की निगरानी करना, विशिष्ट विषाक्तता की यांत्रिक समझ प्राप्त करने के लिए डेटा को एकीकृत करना और आखिरकार इन विषाक्त प्रतिक्रियाओं की भविष्यवाणी करने के लिए बायोमाकर्स को विकसित करना है। पर्यावरण रसायनों के प्रतिकूल प्रभावों का आकलन करने के तरीकों के विकास, आकलन और आवेदन पर विशेष ध्यान केंद्रित किया गया है। इसके अलावा, तनाव के तहत एक जीवित प्रणाली के भीतर होने वाली सभी जहरीले क्रियाओं का वर्णन करने के लिए परीक्षण रणनीतियां और एक प्रजाति में समान एजेंटों की जहरीले प्रतिक्रियाओं के ज्ञान का अन्य प्रजातियों में उपयोग करने के लिए एकीकृत मूल्यांकन का प्रयास किया गया है। समूह द्वारा संबोधित मुद्दे हैं: (प) रसायनों और तनाव से जैविक प्रणालियों के उलझन का अध्ययन (पप) आण्विक अभिव्यक्ति और पारंपरिक विष विज्ञान मानकों में परिवर्तन कि निगरानी और विशिष्ट विषाक्तता की यांत्रिक समझ प्राप्त करने के लिए एकीकृत आंकड़े और (पपप) विषाक्त प्रतिक्रियाओं की पूर्वानुमान करने के लिए बायोमाकर्स को विकसित और मान्य करना।

बैंजोफेनोन -2 एवं पराबैंगनी विकिरण का संयुक्त प्रभाव मानव केराटिनोसाइट्स में फोटोजेनोटॉक्सिसिटी एवं फोटोसाइटोटॉक्सिसिटी को बढ़ावा देता है

बैंजोफेनोन -2 (बीपी 2), सनस्क्रीन फॉर्मूलेशन का एक आम घटक है जो कि यूवी फ़िल्टर के रूप में व्यापक रूप से उपयोग किया जाता है। हमने बैंजोफेनोन -2 (बीपी 2) की फोटोजेनोटॉक्सिसिटी एवं फोटोसाइटोटॉक्सिसिटी क्षमता का आंकलन किया है। फोटोस्टेबिलिटी परीक्षण से पता चला कि यूवी एक्सपोजर के अंतर्गत बीपी 2 अस्थिर है। सेल प्रसार परीक्षण से पता चला कि एचर्सीटी कोशिकाओं की व्यवहार्यता यूवीए, यूवीबी एवं सूर्य के प्रकाश के संपर्क में काफी कम हो गई है। डीसीएफ फ्लोरोसेंस तीव्रता ने सूर्य के प्रकाश, यूवीए एवं यूवीबी विकिरण के अंतर्गत बीपी 2 की इंट्रासेल्यूलर आरओएस उत्पादन क्षमता को प्रमाणित किया। डीएनए के गुआनाइन बेस के फोटोडैनेमिक गिरावट को यूवी उपचार के अंतर्गत बीपी 2 द्वारा बढ़ावा दिया जाता है। कोमेट ऐसे परख द्वारा जेनोटॉक्सिसिटी का मूल्यांकन दिखाता है कि फोटोसेंसिटाइज्ड बीपीएस 2 ने डीएनए क्षति को बढ़ाया, जिसे % टेल डीएनए एवं ऑलिव टेल मोमेंट में मापा जाता है। बीपी 2 की जेनोटॉक्सिक क्षमता को फोटोमाइक्रोन्यूक्लआई ऐसे परख के द्वारा आगे भी सत्यापित किया गया। बीपी 2 की फोटोजेनोटॉक्सिसिटी को अंततः सीपीडी_{एस} (साइक्लो ब्यूटेन पाइरिमिडाइन डिमर्स) के गठन द्वारा पुष्टि की गई। बीपी 2 द्वारा प्रेरित डीएनए क्षति अपरिवर्तनीय थी एवं विस्तारित ऊष्मायन (इंकुबेशन) अवधि (6-12 घंटा) से क्षतिग्रस्त डीएनए को ठीक करने में सहायक नहीं हुआ। जे.सी. 1 स्टैनिंग ने माइटोकॉन्ड्रियल मेम्ब्रेन क्षमता में महत्वपूर्ण कमी प्रदर्शित किया। एओ (एसिडिन नारंगी), एटीबीआर (एथिडियम ब्रोमाइड) स्टैनिंग द्वारा एचर्सीटी कोशिकाओं की मेम्ब्रेन अखंडता समाधान की स्थापना की गई एवं कोशिका चक्र की उप जी 1 की संख्या से पुष्टि की गई। इस प्रकार, परिणाम बताते हैं कि सुरक्षित सनस्क्रीन प्रणालियों के लिए प्रासंगिक अनुप्रयोग में बीपी 2 से बचा जाना चाहिए।

एसके अमर, एस गोयल, एके श्रीवास्तव, डी चोपड़ा, आरएस रे. रेग्युलेटोरी टोक्सिकोलोजी एवं फार्माकोलॉजी. 2018; 95: 298-306.

कैडमियम प्रेरित डीए-डी2 रिसेप्टर-मध्यस्थ मोटर डिसफंक्शन में पीकेए/ डीएआरपीपी-32/पीपी1 α एवं β -अरेस्टिन/एकेटी/जीएसके-3 β सिग्नलिंग की भागीदारी : क्वर्सेटिन की सुरक्षात्मक भूमिका

कैडमियम प्रेरित न्यूरोटोक्सिसिटी के बढ़ते जोखिम को देखते हुए, कैडमियम प्रेरित मोटर डिसफंक्शन से जुड़े आणविक तंत्र को चित्रित करने एवं मस्तिष्क में डोपामिनर्जिक सिग्नलिंग को नियंत्रित करने वाले लक्ष्यों की पहचान करने हेतु इन विवो, इन विट्रो एवं सिलिको दृष्टिकोणों के साथ अध्ययन आयोजित किया गया था। कैडमियम एक्सपोजर पर डोपामिन (डीए) -डी 2 रिसेप्टर्स में चयनशील कमी स्पष्ट थी, जो कि पोस्ट-सिनैप्टिक पीकेए/डीएआरपीपी -32/पीपी1 α एवं β -अरेस्टिन/एकेटी/जीएसके-3 β सिग्नलिंग के साथ - साथ रेट कॉर्पस स्ट्रीटम एवं पीसी 12 कोशिकाओं

को प्रभावित करती थी। पीकेए एवं एकेटी इन विट्रो में फार्माकोलॉजिकल अवरोध दर्शाता है कि दोनों पाथवेज़ स्वतंत्र रूप से डीए-डी 2 रिसेप्टर्स द्वारा व्यवस्थित होते हैं एवं कैडमियम प्रेरित मोटर न्यूनता(डेफिसिट) से जुड़े होते हैं। कॉर्पस स्ट्रीटम में अल्ट्रास्ट्रक्चरल परिवर्तन ने न्यूरोनल अपघटन एवं कैडमियम एक्सपोजर पर गुणसूत्रीय संयोजन (सिनेप्स) की क्षति का प्रदर्शन किया। इसके अतिरिक्त, आणविक डॉकिंग ने आनंददायक साक्ष्य प्रदान किए कि डीए-डी 2 रिसेप्टर्स में कमी डीए-डी 2 रिसेप्टर्स पर डोपामिन की प्रतिस्पर्धी साइट पर कैडमियम के प्रत्यक्ष बंधनकारी होने से हो सकती है। क्वर्सेटिन के साथ उपचार के परिणामस्वरूप कैडमियम प्रेरित व्यवहार एवं न्यूरोकेमिकल परिवर्तनों का उन्मूलन हुआ। यह प्रथम रिपोर्ट है जो दर्शाती है कि कॉर्पस स्ट्रीटम में डीए-डी 2 रिसेप्टर्स में कमी के कारण कैडमियम-प्रेरित मोटर न्यूनता(डेफिसिट) को पोस्टसीनैप्टिक डोपामिनर्जिक सिग्नलिंग में परिवर्तन के साथ जुड़ा है। परिणाम आगे दर्शाते हैं कि क्वर्सेटिन में कैडमियम प्रेरित डोपामिनर्जिक डिसफंक्शन को कम करने की क्षमता है।

आर गुप्ता, आरके शुक्ला, ए पांडे, टी शर्मा, वाईके धुरीया, पी श्रीवास्तव, एमपी सिंह, एमआई सिद्दीकी, एबी पंत, वीके खन्ना. साइंटिफिक रिपोर्ट 2018; 8: 2528.

रेस्वेराट्रोल मानव कॉर्ड रक्त मेसेंकिमल स्टेम कोशिकाओं में पीआई3के सिग्नलिंग मार्ग के माध्यम से मोनोक्रोटोफॉस द्वारा प्रेरित सेलुलर क्षति को रोकता है

एक न्यूरोप्रोटेक्टेंट के रूप में रेसवर्टरोल (आरवी) की भूमिका को अच्छी मान्यता प्राप्त है, एवं क्रियात्मक प्रभाव प्रदान करने में सम्मिलित मेसेंकिमल स्टेम कोशिकाओं अणुओं को अच्छी तरह से चित्रित किया गया है। यद्यपि, कुछ अस्पष्टता अभी भी विशिष्ट रिसेप्टर के रूप में प्रचलित है, एवं डाउनस्ट्रीम सिग्नलिंग अणु अभी तक स्पष्ट रूप से प्रकट नहीं हैं। अतः हमने मानव नाभि रज्जु (अम्बिलिकल कॉर्ड) रक्त मेसेंकिमल स्टेम कोशिकाओं (एचयूसीबी-एमएससी) में न्यूरोनल कोशिकाओं से व्युत्पन्न मेसेंकिमल स्टेम कोशिकाओं संरक्षण में सम्मिलित सिग्नलिंग पाथवे(ज़)की जांच की। मेसेंकिमल स्टेम कोशिकाओं को 24 घंटे की अवधि हेतु एक ज्ञात विकास न्यूरोटॉक्सिक ऑर्गनोफॉस्फेट कीटनाशक, मोनोक्रोटोफोस (एमसीपी) के विभिन्न सांद्रता (10, 100, 1000 माइक्रोन)स्तर के संपर्क में लाया गया था। एमएपीके सिग्नलिंग पाथवेज़ (जेएनके, κ 38, एवं ईआरके) को एमसीपी प्रेरित क्षति से जुड़े होने के लिए जाना जाता है, सशक्त संयोजन की पहचान करने के लिए भी विचार किया गया। आरवी (10 माइक्रोन) की जैविक सुरक्षित खुराक एमसीपी प्रेरित परिवर्तनों में एक महत्वपूर्ण प्रत्यावर्तन दिखाती है। विशिष्ट उन्नतिशील दशाओं के तहत, आरवी एक्सपोजर एचयूसीबी-एमएससी में न्यूरोनल विभेदन को बढ़ावा देते पाया गया। पीआई3के के एक विशिष्ट फार्माकोलॉजिकल अवरोधक (एलवाई 294002) से कोशिकाओं का एक्सपोजर एमसीपी एक्सपोजर के प्रतिकूल आरवी की बेहतर प्रतिक्रियाओं में पीआई3के मध्यस्थ पाथवेज़ की महत्वपूर्ण भागीदारी की पुष्टि करता है। हमारा डाटा एमसीपी प्रेरित सेलुलर क्षति को ठीक करने में आरवी

की महत्वपूर्ण भूमिका की पहचान करता है, इस प्रकार ऑर्गनोफॉस्फेट कीटनाशक-प्रेरित न्यूरोडिजनरेशन के प्रतिकूल इसकी चिकित्सकीय क्षमता सिद्ध होती है।

एस जहां, डी कुमार, एस सिंह, वी कुमार, ए श्रीवास्तव, ए पांडे, सीएस राजपुरोहित, वीके खन्ना, एबी पंत. मोलेक्युलर न्यूरोबायोलॉजी. 2018. डोओई: 10.1007/एस 12035-018-0986-जेड.

एमआईआर -145 एवं उसके लक्षित प्रोटीन का प्रकटन अलग-अलग न्यूरोन्स में एमआईआर -29बी द्वारा नियंत्रित किया जाता है

माइक्रोआरएनए (एमआईआरएनए) न्यूरोनल विकास के सर्वाधिक सक्षम नियामक के रूप में उभर रहे हैं। हमारी प्रयोगशाला एवं अन्य जगहों के हालिया अध्ययनों ने न्यूरोनल विभिन्नता एवं सिनेप्टोजेनेसिस को नियंत्रित करने में एमआईआर एनए की प्रत्यक्ष भूमिका का प्रकटन किया है। माइक्रोआरएनए-145, एक एमआईआरएनए स्टेम कोशिकाओं की प्लुरिपोटेंसी नियंत्रण की पहचान करता है, पुनः प्रोग्रामिंग ट्रांसक्रिप्शन कारकों (आरटीएफएस) के प्रोटीन स्तर जैसे : ओसीटी 4, एसओएक्स2, एवं केएलएफ 4 (सेल, 137,647-658,2009) को कम करता है। अध्ययनों से पता चला है कि एमआईआर-145 बहुआयामी है एवं न्यूरोन्स के भविष्य निर्धारण हेतु महत्वपूर्ण है। हाल में हमारे प्रकाशित अध्ययन में, हमने एमआईआर-145 एवं एमआईआर-29बी परिवारों सहित एमआईआरएनए के एक सेट की पहचान की है जिसमें परिपक्व न्यूरोन्स में विभिन्नता हेतु अनुक्रमिक रूप से रेटिनिक एसिड + मस्तिष्क-व्युत्पन्न न्यूरोट्रोफिक कारक (आरए + बीडीएनएफ) के साथ एसएच-एसवाई5वाई कोशिकाओं में व्यक्त किया गया है। (मोलेक्युलर न्यूरोबायोलॉजी(2016) डोओई: <https://doi.org/10.1007/s12035-016-0042-9>). वर्तमान अध्ययन में, हमने एमआईआर -145 के अपरेग्युलेशन में एमआईआर -29बी की भूमिका की पहचान की है, जिसे पीए 53-निर्भर तरीके से आरए + बीडीएनए के एक्सपोजर के बाद अपरेग्युलेट किया गया है। एसएच-एसवाई5वाई कोशिकाओं के विभेदन में, एमआईआर-29बी P85 α , P53 अवरोधक के प्रकटन को कम करता है, जिसके परिणामस्वरूप एमआईआर-145 का अपरेग्युलेशन होता है एवं आरटीएफ प्रोटीन का डाउनरेग्युलेशन होता है। एमआईआर-145 एवं एमआईआर-29b की एक्टोपिक प्रकटन उनके अंतर्जात(इंडोजेनस) प्रकटन के समतुल्य मात्रा में जी1 फेज़ सेल चक्र अवरोध(जी1 फेज़ सेल साइकिल अरेस्ट) प्रेरित करती है। निष्कर्ष, हमारे अध्ययनों ने एमआईआर-29बी को एमआईआर-145 के अपस्ट्रीम रेग्युलेटर के रूप में पहचाना है एवं एसएच-एसवाई5वाई कोशिकाओं को विभेदन के दौरान अपने आरटीएफ जीन को लक्षित करता है।

ए जौहरी, टी सिंह, एस यादव. मोलेक्युलर न्यूरोबायोलॉजी. 2018. डोओई: 10.1007 /एस 12035-018-1009-9.

आर्सेनिक, कैडमियम, एवं लेड ट्रांग्लिटॉज़ोन जैसे ट्रिगर पीपीएआर γ -निर्भर पॉली (एडीपी-रिबोस) पॉलिमरेज़ प्रकटन एवं इसके पश्चात चूहे के मस्तिष्क की तारिकाकोशिकाओं (एस्ट्रोसाइट) में एपोप्टोसिस

हमने पहले प्रदर्शन द्वारा स्पष्ट किया था कि पर्यावरणीय रूप से प्रासंगिक खुराक पर आर्सेनिक, कैडमियम एवं लेड मिश्रण विकासशील मस्तिष्क में तारिकाकोशिकाओं में एपोप्टोसिस (स्ट्रोसाइट एपोप्टोसिस) को प्रेरित करता है। यहां, हमने एपोप्टोसिस को प्रेरित करने में प्रत्येक धातु के तंत्र एवं योगदान की जांच की। हमने आनुवांशिक जानकारी स्थानांतरण (ट्रांसक्रिप्शन) कारक, पेरोक्साइज़ोम प्रोलिफेरेटर-एक्टिवेटेड रिसेप्टर गामा (पीपीएआर γ) की भागीदारी परिकल्पना की, जो कि तारिकाकोशिकाओं के अस्तित्व पर प्रभाव के लिए रिपोर्ट किया गया। हमने एकल धातुओं एवं उनके मिश्रण के साथ संवर्धित(कल्चर्ड) चूहे की तारिकाकोशिकाओं (एस्ट्रोसाइट) का उपचार किया एवं एपोप्टोसिस की जाँच किया एवं पीपीएआर γ प्रकटन स्तर को मापा। हमने पाया कि कैडमियम ने पीपीएआर γ तथा एपोप्टोसिस में अधिकतम वृद्धि प्रदर्शित किया, इसके बाद आर्सेनिक एवं उसके बाद लेड किया गया। रोचक बात यह है कि हमने पाया कि धातुओं ने पीपीएआर γ एगनिस्ट, ट्रांग्लिटॉज़ोन, एवं बढ़ी हुई पीपीएआर γ -ट्रांसक्रिप्शनल गतिविधि का अनुकरण किया। पीपीएआर γ -एसआइआरएनए या पीपीएआर γ -प्रतिद्वंदी(एंटीगनिस्ट), जीडबल्यू9662 के साथ सह-उपचार ने तारिकाकोशिकाओं (एस्ट्रोसाइट) की एपोप्टोसिस को दबा दिया, धातु(ओं) से प्रेरित तारिकाकोशिकाओं (एस्ट्रोसाइट) की क्षति में पीपीएआर γ की एक प्रमुख सहभागिता का सुझाव दिया। हमने पीपीएआर γ -ट्रांसक्रिप्शनल गतिविधि की खोज की एवं सिलिको स्क्रीनिंग क्रियान्वयन में एपोप्टोसिस में इसके लक्षित जीन की पहचान की। हमने पॉली (एडीपी-रिबोस) पॉलिमरेज़ (पीएआरपी) जीन के अंतर्गत पीपीएआर γ -प्रतिक्रिया तत्वों (पीपीएआर γ) को देखा, एवं जेल-शिफ्ट जाँच से धातु (ओं) की मध्यस्थता से बढ़ी हुई पीपीएआर γ की पीएआरपी-पीपीआरई $_{एस}$ में बंधनकारिता को सत्यापित किया। क्रोमैटिन-इम्प्यूनोप्रिंसीपीटेशन एवं ल्यूसिफेरेसे-रिपोर्टर की जाँच(असेज) के बाद रिअल-टाइम पीसीआर एवं वेस्टर्न ब्लोटिंग ने पीपीआरई-मध्यस्थता पीएआरपी प्रकटन सिद्ध किया, जहां कैडमियम ने सबसे अधिक एवं एलईडी ने कम योगदान दिया किया, एवं धातु मिश्रण के प्रभाव ट्रांग्लिटॉज़ोन के साथ तुलनीय थे। अंततः खुराक पर निर्भर बढ़े हुए क्लेव-पीएआरपी/पीएआरपी अनुपात ने तारिकाकोशिकाओं (एस्ट्रोसाइट) की एपोप्टोसिस की पुष्टि की। इसके अतिरिक्त, हमने पाया कि पीपीएआर γ एवं पीएआरपी प्रकटन सी-जून एन-टर्मिनल काइनेजेज़ तथा साइक्लिन-निर्भर(डिपेंडेंट) काइनेज 5-निर्भर थे। चूहों के विकास में धातुओं से पोषित वर्धित पीपीएआर γ - निर्भर पीएआरपी एवं तारिकाकोशिकाओं (एस्ट्रोसाइट) की एपोप्टोसिस के इन विवो उपचार में, जहां अभी तक कैडमियम ने सबसे अधिक योगदान दिया है। निष्कर्ष : हमारे अध्ययन ने आर्सेनिक, कैडमियम एवं लेड प्रेरित तारिकाकोशिकाओं (एस्ट्रोसाइट) की एपोप्टोसिस पर एक नवीन पीपीएआर γ - निर्भर तंत्र (डेपेंडेंट मेकेनिज़म) की जानकारी दी है।

आर कुशवाह, जे मिश्रा, एस त्रिपाठी, पी खरे, एस बांद्योपाध्याय. मोलेक्युलर न्यूरोबायोलॉजी. 2018, 55: 2125-2149.

आर्सेनिक हेपरिन-बंधनकारी ईजीएफ- जैसे विकास कारक/ईजीएफआर सिग्नलिंग को क्षीण करता है जो कि विकासशील चूहे के मस्तिष्क में मैट्रिक्स मेटलप्रोटीनेज़ 9 - निर्भर तारिकाकोशिकाओं (एस्ट्रोसाइट) की क्षति को बढ़ावा देता है

हमने पहले सूचित किया था कि भारतीय भूजल में सांद्र आर्सेनिक एक्स्पोजर से मस्तिष्क के विकास के दौरान ग्लियल फाइब्रिलरी अम्लीय(एसिडिक) प्रोटीन (जीएफएपी) क्षीण हुआ है। यहां हमने संवर्धित(कल्चर्ड) तारिकाकोशिकाओं (एस्ट्रोसाइट) एवं विकासशील चूहा मस्तिष्क में प्रभाव एवं खोज गए तंत्र को प्रमाणित किया है। हमने जीएफएपी को नियंत्रित करने के लिए विदित एपिडर्मल ग्रोथ फैक्टर रिसेप्टर (ईजीएफआर) की सहभागिता की परिकल्पना किया। हमने पाया कि आर्सेनिक ने ईजीएफआर को निष्क्रिय कर दिया, जो तारिकाकोशिकाओं (एस्ट्रोसाइट) में कम फॉस्फो-ईजीएफआर द्वारा चिह्नित किया गया है। स्क्रीनिंग ईजीएफआर लिजैन्ड्स ने सेलुलर एवं सिंक्रीटेड-हेपरिन-बंधनकारी ईजीएफ जैसे विकास कारक (एचबी-ईजीएफ) में आर्सेनिक-मीडिएटेड क्षीणता का खुलासा किया। इसके अतिरिक्त, हमने देखा कि पुनः संयोजक एचबी-ईजीएफ आर्सेनिक अवरुद्ध एचबी - ईजीएफ से सह उपचार एवं फॉस्फो-ईजीएफआर, जिसे ईजीएफआर-अवरोधक द्वारा उलट किया जा सकता है, जिफिटिनिब, यह बताते हैं कि एस्ट्रोसाइट्स में आर्सेनिक एचबी-ईजीएफ/ ईजीएफआर लूप को क्षीण करता है। यह न्यूनीकृत एचबी-ईजीएफ/ईजीएफआर आर्सेनिक प्रेरित एस्ट्रोसाइट क्षति के लिए अनिवार्य रूप से उत्तरदायी था, एक पुनः संयोजक जीएफएपी स्तरों एवं एस्ट्रोसाइट मॉर्फोलॉजी में एचबी-ईजीएफ-मिडिएटेड रिकवरी तथा एस्ट्रोसाइट एपोप्टोसिस में कमी एवं जिफिटिनिब द्वारा उलटने से स्पष्ट हुआ । हमने पाया कि आर्सेनिक ने न्यूरोनल एचबी-ईजीएफ स्तरों को कम कर दिया, जो कि एस्ट्रोसाइट क्षति के लिए अतिरिक्त रूप से योगदान किए थे। कम एचबी-ईजीएफआर/ईजीएफआर प्रवाह की ओर पाथवेज़ खोज ने दर्शाया कि एस्ट्रोसाइट्स के भीतर एक अपरेग्युलेटेड मैट्रिक्स मेटलप्रोटीनेज़ 9 (एमएमपी 9) अंततः एपोप्टोसिस एवं जीएफएपी क्षति का कारण बना है। तारिकाकोशिकाओं (एस्ट्रोसाइट्स) एवं एमएमपी रक्त-मस्तिष्क बाधा(ब्लड ब्रेन बैरियर (बीबीबी)) अखंडता को नियंत्रित करने के लिए जाने जाते हैं । इसलिए हमने बीबीबी पर आर्सेनिक के प्रभाव की जांच की। हमने एक आर्सेनिक-मीडिएटेड वर्धित बीबीबी पारगम्यता(परमिएबिलिटी) की खोज किया, जिसे पुनः संयोजक-एचबी-ईजीएफ एवं एमएमपी 9 अवरोधक, एसबी -3 सीटी द्वारा अवरुद्ध किया जा सकता है। इस प्रकार, हमारे अध्ययन से संकेत मिलता है कि कम एस्ट्रोसाइट एवं न्यूरोनल एचबी-ईजीएफ सिग्नलिंग के माध्यम से, आर्सेनिक तारिकाकोशिकाओं (एस्ट्रोसाइट्स) में एमएमपी 9 स्तर एवं जीएफएपी क्षति को प्रेरित कर सकता है, जो विकासशील चूहे के मस्तिष्क की बीबीबी अखंडता को प्रतिकूल रूप से प्रभावित कर सकता है।

आर कुशवाह, जे मिश्रा, एस त्रिपाठी, डब्ल्यू राजा, के मांडरा, एसके राँय, एस बांद्योपाध्याय. टोक्सिकोलोजिकल साइंसेज. 2018, 162: 406-428.

साइप्रमैथिन ऑटोफैगोसोम गठन को सक्रिय करता है यद्यपि खराब लाइसोसोम गुणवत्ता के कारण स्वपोषणता (ऑटोफैजी) को रोकता है: पार्किंसंस रोग की संबंधता

पार्किंसंस रोग (पीडी) अल्जाइमर रोग के बाद दूसरा सबसे परिचित, तेज़ी से फैलने वाला एवं चलन(मूवमेंट) से संबंधित न्यूरोडिजेनरेटिव डिसऑर्डर है। इस अध्ययन का उद्देश्य पीडी के जंतु मॉडल साइप्रमैथिन प्रेरित पार्किंसंसवाद में स्वपोषणता (ऑटोफैजी) की भूमिका को समझना था। ऑटोफैजी के संकेतक [बीक्लिन 1, ऑटोफैजी से संबंधित प्रोटीन 12 (एटीजी 12) का प्रकटन, यूएनसी-51 जैसे ऑटोफैजी सक्रियण कीनेस 1 (यू1के), पी 62 एवं लाइसोसोम से जुड़ा मेम्ब्रेन प्रोटीन 2 (एलएएमपी 2) एवं माइक्रोट्यूब्यूल से जुड़े रूपांतरण प्रोटीन 1ए/1बी-लाइट चेन 3 (एलसी 3) I से III], सिग्नलिंग कैस्केड [फॉस्फोरिलेटेड (पी) 5' एडेनोसाइन मोनोफॉस्फेट-सक्रियित प्रोटीन किनेस(पी-एएमपीके), सर्टुइन 1 (एसआईआरटी 1), रैपामाइसिन - मैमलियन लक्ष्य (पी-एमटीओआर), ट्यूबरस स्क्लेरोसिस कॉम्प्लेक्स 2 (टीएससी 2), पी₃₁₇यू1के1 एवं पी₇₅₇ यू1के1 स्तर] एवं लाइसोसोम मॉर्फोलॉजी का मूल्यांकन पीडी नियंत्रित एवं साइप्रमैथिन-उपचारित चूहा मॉडल(रैट मॉडल) में किया गया था। 3-मेथिल एडेनाइन, फॉस्फेटिडाइलिनोजिटोल -4, 5-बाइस्फोस्फेट 3-किनेस (पीआई3के) वर्ग III अवरोधक; विंब्लस्टीन, एक ऑटोफैगोसोम दीर्घीकरण अवरोधक; बेफिलोमाइसिन ए1, एक ऑटोफैगोलिसोसोम एवं लाइसोसोम संलयन/असामान्य अम्लीकरण अवरोधक या टोरिन 1, रैपामाइसिन अवरोधक का क्रियाविधिक लक्ष्य की उपस्थिति में साइप्रमैथिन-उपचारित न्यूरोब्लास्टोमा कोशिकाओं में ऑटोफैजी मार्करों को भी मापा गया। साइप्रमैथिन ने एलएएमपी2 को कम किया एवं अन्य सिग्नलिंग प्रोटीन में कोई बदलाव किए बिना पी-एएमपीके एवं एसआईआरटी1 को बढ़ाया। 3-मेथिल एडेनाइन ने एलसी3 रूपांतरण परिवर्तित नहीं किया; विंब्लस्टीन एवं बेफिलोमाइसिन ए1 नियंत्रण में एलएएमपी2 प्रकटन में कमी आई। जबकि साइप्रमैथिन ने 3-मेथिल एडेनाइन की उपस्थिति में एलसी 3 रूपांतरण में वृद्धि की, एलएएमपी2 की कमी विंब्लस्टीन एवं बेफिलोमाइसिन ए1-उपचारित कोशिकाओं में अधिक स्पष्ट थी। टोरिन1 ने अन्य ऑटोफैजी मार्करों में किसी भी बदलाव के बिना एलएएमपी 2 के प्रकटन को सामान्यीकृत किया। परिणाम दर्शाते हैं कि यद्यपि साइप्रमैथिन ऑटोफैगोसोम निर्माण को सक्रिय करता है, इससे एलएएमपी 2 प्रकटन एवं लियोसोम गुणवत्ता कम हो जाती है जिससे ऑटोफैजी अवरोध होता है।

एके मिश्रा, एस मिश्रा, सी राजपूत, एमएस उर रशीद, डीके पटेल, एमपी सिंह. न्यूरोटॉक्सिसिटी रिसर्च. 2018, 33: 377-387.

6,7-डायमैथॉक्सी-1,2,3,4-टेट्राहाइड्रो-आइसोक्विनोलिन -3-कार्बोक्साइलिक अम्ल आईएल -6 मेडिएटेड संकेतों के रोकने के द्वारा कोलन कैंसरोजेनेसिस को क्षीणित करता है

इस अध्ययन में, हमने एल्बिनो विस्तार रैट का उपयोग करते हुए डिमैथालहाइड्राज़िन (डीएमएच) प्रेरित कोलोरेक्टल कार्सिनोमा (सीआरसी) में 6,7-डायमैथॉक्सी-1,2,3,4-टेट्राहाइड्रो-आइसोक्विनोलिन -3-कार्बोक्साइलिक अम्ल (एम 1) की इन विवो एंटीप्रोलिफेरेटिव गतिविधि की जांच की। एम1 को 15 दिनों के लिए डिमैथालहाइड्राज़िन (डीएमएच) प्रेरित सीआरसी (कोलोरेक्टल कार्सिनोमा) चूहों को 10 एवं 25 एमजी/केजी खुराक में दिया गया था। एम1 की सीआरसी रोधी क्षमता का मूल्यांकन करने हेतु विभिन्न फिजियोलोजिकल, ऑक्सीडेटिव पैरामीटर, हिस्टोपैथोलॉजी, ईएलआईएसए, जीन तथा प्रोटीन प्रकटन(एक्सप्रेशन) अध्ययन किए गए। हिस्टोपैथोलॉजी एवं बायोकेमिकल परीक्षणों ने डीएमएच प्रेरित कोलन कैंसर में एम1 की रक्षात्मक क्रियाशीलता(प्रोटेक्टिव एक्शन) का संकेत दिया। ईएलआईएसए ने पुष्टि की है कि एम1 ने आईएल-6 की बढ़ी हुई सांद्रता को आईएल-2 एवं सीओएक्स2 की तुलना में अधिक प्रभाव से कम कर दिया है। जीन प्रकटन विश्लेषण से पता चला कि एम1 ने आईएल-6, जेएके2 एवं एसटीएटी3 के बढ़े एमआरएनए के अधिक प्रकटन को क्षीणित किया है। मात्रात्मक पश्चिमी ब्लॉट विश्लेषण से प्राप्त नतीजे से पता चला कि सीआरसी की स्थिति आईएल -6 प्रेरित सक्रियण/जेएके2 एवं एसटीएटी3 के फॉस्फोरिलेशन द्वारा निर्मित थी एवं आगे एम1 उपचार के साथ निम्नगामी रूप में विनियमित हुई। यह साक्ष्य डाटा-आधारित गणितीय मॉडलिंग के अनुप्रयोग के साथ अच्छी तरह से समर्थित था। फिट मॉडल को लागू करने के लिए, हमने एसटीएटी3 पॉप्युलेशन के मात्रात्मक व्यवहार की भविष्यवाणी की है जो प्रयोगात्मक माप के लिए सुलभ नहीं है। बाद में, एच एनएमआर आधारित सीरम चयापचय की रूपरेखा(प्रोफाइलिंग) सीआरसी प्रेरित चयापचय परिवर्तनों पर एम1 के प्रभाव की जाँच के लिए चूहे सेरा का उपयोग करके किया गया था। एम1 ने सीआरसी की स्थिति में बाधित मेटाबोलाइट्स को स्वस्थ स्थिति में पुनः स्थापित करने की अपनी क्षमता दिखायी। कुल मिलाकर, हमारे अध्ययन ने प्रथम बार साक्ष्य दिया कि एम1 आईएल-6/जेएके2/एसटीएटी3 ऑनकोजेनिक सिग्नलिंग को रोकने के द्वारा एंटी-सीआरसी क्षमता प्रदर्शित करता है।

पी मिश्रा, वी राज, एस भदौरीया, एके सिंह, ए राय, पी कुमार, एके केशरी, ए डे, ए समनता, यू कुमार, डी कुमार, बी मैटी, एस नाथ, ए प्रकाश, केएम अंसारी, एस साहा. बायोमेडिसिन एंड फार्माकोथेरेपी. 2018,100:282-295.

चूहों में लिंडेन प्रेरित न्यूरोडिजेनरेटिव प्रभावों के लिए आयु से संबंधित भेद्यता(वल्नरबिलिटी) की जांच करने के लिए प्रोटिओमिक दृष्टिकोण

लिंडेन प्रेरित न्यूरोडिजेनरेशन की आयु निर्भर संवेदनशीलता को समझने के लिए अपरिपक्व(3सप्ताह), वयस्क (18 सप्ताह) एवं वृद्ध (48 सप्ताह) के चूहों पर प्रोटिओमिक अध्ययन किए गए थे। 2-डी

एवं हिप्पोकैम्पस के प्रोटीन निष्कर्षण के वेस्टर्न ब्लॉट विश्लेषण तथा लिंडेन उपचारित चूहों (2.5 मिलीग्राम/ किलोग्राम, पीओ एक्स 21 दिन) से पृथक सबस्टेंशिया-निग्रा ने यूबिकिटिन प्रोटीसोम पाथवे, एंटीऑक्सीडेंट गतिविधि, चैपरोन्स, ऊर्जा चयापचय, कैल्शियम होमियोस्टेसिस एवं प्रोटीन से संबंधित एवं न्यूरोडिजनरेशन में भागीदार प्रोटीन्स के प्रकटन में अपर्याप्तता को चिह्नित किया। ये परिवर्तन लिंडेन उपचारित चूहों में प्रतिक्रियाशील ऑक्सीजन प्रजातियों के निर्माण, लिपिड पेरोक्साइडेशन, न्यूनीकृत ग्लूटाथियोन कंटेन्ट एवं एंटीऑक्सीडेंट एंजाइम गतिविधियों में चिह्नित वृद्धि के साथ जुड़े थे। अपरिपक्व या वयस्क चूहों की तुलना में वृद्ध चूहों ने विशेष रूप से इन प्रोटीन में परिवर्तन की उच्च परिमाण(मैग्नीट्यूड) को दिखाया। एपोप्टोसिस एवं ऑटोफैगी में भागीदार प्रोटीन ने विशेष रूप से वृद्ध चूहों में अपने प्रकटन में उल्लेखनीय परिवर्तन दिखाए। उपचारित वृद्ध चूहों में अल्ट्रास्ट्रक्चरल विश्लेषण से हिप्पोकैम्पस एवं सबस्टेंशिया-निग्रा में अधिक मात्रा में ऑटोफैगिक वेसिकल का पता चला। आंकड़े से स्पष्ट होता है कि चूहों में लिंडेन प्रेरित न्यूरोडिजनरेशन की भेद्यता की जांच के लिए प्रोटीओमिक दृष्टिकोण का उपयोग किया जा सकता है। ए मुदावल, ए श्रीवास्तव, ए सिंह, जे शंकर, एस यादव, एम मिश्रा, पीके सिंह, वीके खन्ना, डी परमार. फूड एंड केमिकल टोक्सिकोलोजी. 2018, 115: 499-510.

नोवेल 1,3,4-थाईडाइअज़ोल्स आईएल-6 /सीओएक्स-2 मिडिएटेड जेएके2/ एसटीएटी3 सिग्नल के अवरोध के द्वारा कोलोरेक्टल(कॉलेन एवं रेक्टम से संबंधित) कैंसर को रोकता है, जैसा कि डाटा-आधारित गणितीय मॉडलिंग के माध्यम से प्रमाणित है

हमने हाल ही में संश्लेषित 1,3,4-थाईडाइअज़ोल्स की एंटीट्यूमर क्षमता का मूल्यांकन करने के लिए डीएचएच-प्रेरित सीआरसी चूहे(रैट) मॉडल का उपयोग करके एक प्रीक्लिनिकल अध्ययन का प्रयास किया। ईएलआईएसए, क्यूआरटी-पीसीआर एवं वेस्टर्न ब्लॉट विश्लेषण के माध्यम से मोलेक्युलर इनसाइट्स की पुष्टि की गई। में सीएएक्स-2 एवं आईएल-6 प्रेरित जेएके2/एसटीएटी3 के सक्रियण की प्रतिक्रिया में सीआरसी की दशा बनी थी, जो कि जेएके2 एवं एसटीएटी3 के बढ़े फॉस्फोरिलेशन का परिणाम था। 1,3,4-थाईडाइअज़ोल्स डेरिवेटिव्स (वीआर24 एवं वीआर27) के साथ उपचार ने इस सिग्नलिंग पाथवे के महत्वपूर्ण अवरोध का कारण बना। डाटा-आधारित गणितीय मॉडलिंग के माध्यम से मात्रात्मक वेस्टर्न ब्लॉट डाटा का उपयोग करके आईएल-6 एवं सीओएक्स-2 उत्तेजनाओं की प्रतिक्रिया में एसटीएटी3 फॉस्फोरिलेशन के व्यवहार की पुनः पुष्टि की गई। अंत में, वीआर24 एवं वीआर27 ने डीएचएच-प्रेरित सीआरसी से जुड़े व्यग्र मेटाबोलाइट्स को बहाल किया जैसा कि एच एनएमआर आधारित सीरम मेटाबोलॉमिक्स के द्वारा प्रमाणित है। वीआर24 एवं वीआर27 की ट्यूमर सुरक्षा क्षमता तुलनात्मक या कुछ सीमा हेतु बाज़ार के कीमोथिरेप्युटिक्स, 5-फ्लोरॉरसिल से बेहतर पाया गया।

वी राज, ए एस भदौरीया, ए के सिंह, यू कुमार, ए राय, ए के केशरी, पी कुमार, डी कुमार, बी मैटी, एस नाथ, ए प्रकाश, केएम अंसारी, जे एल जाट, एस साहा. साइटोकार्बन. 2018. पीआईआई: एस 1043-4666 (18) 30112-1.

पीएच एकसपोज़र संबंधी फेफड़ों का कैंसर (पीएच एकसपोज़र एसोसिएटेड लंग्स कैंसर) : एक अद्यतन मेटा विश्लेषण

एल्यूमीनियम न्यूनीकरण/ गलाना, कोयला गैसीकरण, कोक उत्पादन, लौह/ स्टील फाउंड्री, कोयले/कोक एवं संबंधित उत्पादों तथा कार्बन/ग्रेफाइट इलेक्ट्रोड उत्पादन जैसे उद्योगों में पॉलीसाइक्लिक सुगंधित हाइड्रोकार्बन (पीएचएस) के व्यावसायिक एकसपोज़र को विभिन्न महामारी विज्ञान अध्ययनों में फेफड़ों के कैंसर से जुड़ा हुआ दिखाया गया है। धूम्रपान डाटा सहित विभिन्न व्यवसायों में श्रमिकों के फेफड़ों के कैंसर के कारण पीएच एकसपोज़र एवं विकृति तथा मृत्यु दर के बीच संबंधों पर डाटा अद्यतन करना। मेटा-विश्लेषण के लिए प्रासंगिक पेपर पुनर्प्राप्त करने हेतु साहित्य की व्यापक खोज की गई। मानकीकृत मृत्यु दर अनुपात अथवा मानकीकृत घटना अनुपात एवं परिगणित कुल जोखिम अनुपात एवं उनके 95% आत्मविश्वास अंतराल(कॉन्फिडेंस इंटरवल (सीआईएस)) के साथ समूह(कोहॉर्ट) अध्ययन को विश्लेषण में सम्मिलित किया गया था। अध्ययनों के बीच निष्कर्षों की अनुकूलता(कंसिस्टेंसी) का मूल्यांकन करने के लिए विविधता(हेटरोजेनीटी) हेतु ची-स्क्वायर टेस्ट का उपयोग किया गया था। कोयले/कोक एवं संबंधित उत्पाद उद्योग 1.55 (95% सीआई 1.01-2.37) एवं लौह/स्टील फाउंड्री उद्योग 1.52 (95% सीआई 1.05-2.20) के बीच फेफड़ों के कैंसर का एक बड़ा जोखिम देखा गया। अध्ययन में धूम्रपान आदतों एवं पीएचएस एकसपोज़र के बीच में व्यापक भिन्नता थी। पीएचएस के संपर्क में आने वाले अन्य व्यवसायों की तुलना में कोयला/कोक उद्योग एवं लौह/स्टील उद्योग के श्रमिकों को फेफड़ों के कैंसर का अधिक जोखिम दिखा। पीएच के धूम्रपान एवं व्यक्तिगत एकसपोज़र स्तरों के हतप्रभ करने वाले(कनफाउंडिंग) प्रभावों को ध्यान में रखा जाना चाहिए।

ए सिंह, आर कमल, आई अहमद, एम वाघ, वी बिहारी, बी साथियन, सीएन केशवचंद्रन. आक्युपेशनल मेडिसिन (लंदन). 2018. डोओआई: 10.1093/आक्युमेडि/ केक्यूवाई049.

यूवीए एकसपोज़र परिवेश अंतर्गत, पेफ्लोक्सेसिन बहु-तंत्रों के माध्यम से इम्यूनोमॉडुलेटोरी एवं जीनोटॉक्सिक प्रभाव दोनों प्रदर्शित करता है

पेफ्लोक्सासिन (पीएफएलएक्स) एक एंटीबायोटिक है, जो एंटीमाइक्रोबियल गतिविधियों का व्यापक स्पेक्ट्रम दिखाता है। यह फ्लोरोक्वीनॉलोन्स (एफएलक्यूएस) समूह का एक महत्वपूर्ण डेरिवेटिव है। अल्ट्रावाइलेट विकिरण (200-400 एनएम) प्राणियों के लिए बड़ी समस्या का कारण बनता है, जो कि प्राकृतिक रूप से सूर्य के प्रकाश द्वारा पृथ्वी की सतह पर आता है एवं ओजोन क्षीणता के कारण

नियमित रूप से बढ़ता है। पीएफएलएक्स को 5 घंटे में फोटोडिग्रेड किया गया तथा यूवीए एक्सपोजर में फोटोप्रोडक्ट बनाता है। गैर-फोटोसाइटोटोक्सिक खुराक पीएफएलएक्स पर, जीन एवं प्रोटीन दोनों के स्तर पर बीएएलबी/सी मैक्रोफेज में न्यूनीकृत फेगोसाइटोसिस गतिविधि एनओ (नाइट्रिक ऑक्साइड) उत्पादन, बड़े वैक्यूल गठन एवं निम्नगामी विनियमित आईएल-6, टीएनएफ- α एवं आईएल -1 को दिखाता है। उच्च खुराक(फोटोसाइटोटोक्सिक खुराक) पर, पीएफएलएक्स ने मानव केराटिनोसाइट सेल लाइन (एचसीएटी) एवं बीएएलबी/सी चूहों के पेरीटोनियल मैक्रोफेज की सेल व्यवहार्यता में एकाग्रता निर्भर कमी को प्रेरित किया। हमारे आणविक डॉकिंग से पता चलता है कि पीएफएलएक्स केवल फटे (क्लीव्ड) डीएनए को डीएनए-मानव टीओपी2ए कॉम्प्लेक्स में बांधता है। टॉपोइज़ोमेरेस एसे से पुष्टि हुई है कि पीएफएलएक्स डीएनए के साथ अभिवर्तन के द्वारा मानव टॉपोइज़ोमेरेस को रोकता है। फोटोसेंसिटाइज्ड पीएफएलएक्स के कारण इंट्रासेल्यूलर आरओएस मिडिएटेड डीएनए क्षति एवं माइक्रोन्यूक्ली एवं साइकलोबूटेन पाइरिमिडाइन डिमर्स (सीपीडी_{एस}) का गठन भी हुआ। वर्धित इंट्रासेल्यूलर आरओएस एपोप्टोसिस बढ़ाता है जो कि लाइसोसोमल अस्थिरता एवं न्यूनीकृत माइटोकॉन्ड्रियल झिल्ली(मेम्ब्रेन) क्षमता (एमएमपी) द्वारा सिद्ध है। हमारे वर्तमान अध्ययन से पता चलता है कि पीएफएलएक्स की उपस्थिति में यूवीए एक्सपोजर परिवेश ने इम्यूनोमॉडुलेटोरी एवं जीनोटॉक्सिक प्रभाव उत्पन्न किया। अतः रोगियों को पीएफएलएक्स औषधि उपचार के दौरान, विशेष रूप से अपने फोटोसेफ्टी के व्यस्ततम समय(पीक आवर्स) के दौरान सूर्य प्रकाश(धूप) के संपर्क में आने से बचना चाहिए।

जे सिंह, एके श्रीवास्तव, पी मंडल, एस चंद्र, डी दुबे, ए द्विवेदी, डी चोपड़ा, ए त्रिपाठी, आरएस रे. *जरनल फोटोकैमिस्ट्री एंड फोटोबायोलॉजी बी.* 2018, 178: 593-605.

विभेदित पीसी 12 कोशिकाओं का सीक्रेटोम एनजीएफ-जैसे तंत्र के माध्यम से मानव मेसेंकाईमल स्टेम कोशिकाओं में न्यूरोनल डिफ्रेंशिएशन को बढ़ाता है

कोशिकीय शरीरविज्ञान (सेलुलर फिजियोलॉजी) पर सीक्रेटोम-मिडिएटेड प्रतिक्रियाएं पर्याप्त रूप से प्रलेखित हैं। पिछले कुछ वर्षों से सेक्रेटोमिक्स के क्षेत्र एवं पुनरुत्पादक औषधि(रीजेनरेटिव मेडिसिन) में स्टेम कोशिकाओं की भूमिका प्रबल रही है। यद्यपि, सीक्रेटोम-मिडिएटेड प्रतिक्रियाओं के क्रियाविधिक (मकेनिस्टिक) पहलुओं एवं इस क्षेत्र में अन्य कोशिकाओं की भूमिका कुछ हद भ्रामक रही है। यहां, हमने मानव मेसेंकाईमल स्टेम कोशिकाओं(एचएमएससी_{एस}) के न्यूरोनल डिफ्रेंशिएशन पर न्यूरोनली रूप से विभेदित पीसी 12 कोशिकाओं के सीक्रेटोम-समृद्ध स्थिति माध्यम (कंडीशंड मीडियम (सीएम) के प्रभावों की जांच किया है। 1: 1 अनुपात में (सीएम: पीसी 12 कोशिकाओं के कंडीशंड माध्यम) सीएम के एक्सपोजर में एचएमएससी_{एस} में न्यूरोनल प्रेरण(न्यूरोनल इंडक्शन) हुआ। इस न्यूरोनल प्रेरण(न्यूरोनल इंडक्शन) की तुलना तंत्रिका विकास कारक (एनजीएफ) के एक्सपोज्ड कोशिकाओं के सदृश समूह के साथ की गई थी। नुराइट लम्बाई एवं न्यूरोनल मार्कर्स (β -III ट्यूबुलिन,

न्यूरोफिलामेंट-एम (एनएफ-एम), सिनैप्टोफिसिन, एक्सपोज़्ड एचएमएससी^{एस} में एनड्यूएन के प्रकटन में उल्लेखनीय वृद्धि हुई थी। तंत्रिका विकास कारक (एनजीएफ) एवं कंडीशंड मीडियम (सीएम) के को-एक्सपोज़्ड वाले प्रायोगिक समूह ने एमएपीके सिग्नलिंग के माध्यम से एक अतिरिक्त प्रतिक्रिया दिखाई एवं विशेष रूप से कोलिनर्जिक लिनिएज हेतु कोशिकाओं को निर्देशित किया। स्टेम कोशिकाओं के न्यूरोनल गुणों को बढ़ाने हेतु कंडीशंड मीडियम (सीएम) की क्षमता न्यूरोनल क्षति हेतु स्टेम सेल प्रत्यारोपण के मामले में न्यूरोनल उपप्रकारों में तेजी से डिफ्रेंशिएशन में सहायता कर सकती है, इस प्रकार सेक्रेटोमिक्स के क्षेत्र में गैर-स्टेम कोशिका-आधारित अनुप्रयोगों का दायरा बढ़ा है।

ए श्रीवास्तव, एस सिंह, ए पांडे, डी कुमार, सीएस राजपुरोहित, वीके खन्ना, एबी पंत. मोलेक्युलर न्यूरोबायोलोजी. 2018. डीओआई: 10.1007/ एस12035-018-0981-4.

विभेदित पीसी 12 कोशिकाओं का सीक्रेटोम मानव मेसेंकाईमल स्टेम कोशिकाओं एवं एसएचएसवाई-5वाई कोशिकाओं में मोनोक्रोटोफॉस-प्रेरित क्षति को ठीक करता है: ऑटोफैजी एवं माइटोकॉन्ड्रियल गतिशीलता की भूमिका

एक उद्विग्न(पर्टर्ब्ड) सेलुलर होमियोस्टेसिस जेनोबायोटिक एक्सपोजर से जुड़ा एक महत्वपूर्ण कारक है जिसके परिणामस्वरूप विभिन्न बीमारियां होती हैं। लोकल सेलुलर माइक्रोएन्वायरमेंट सेल-सेल संचार में स्रावी घटक(सेक्रेटोरी कंपोनेंट) के साथ समृद्ध है जो कि इस होमियोस्टेसिस को पुनर्स्थापित करता है। सीक्रेटोम की इस पुनर्स्थापन क्षमता के पीछे अंतर्निहित तंत्र को समझना कई स्वास्थ्य खतरों के संभावित समाधान के रूप में कार्य कर सकता है। अतः हमने विभेदित पीसी12 कोशिकाओं की सुरक्षात्मक प्रभावकारिता की खोज की, जिसमें ऑटोफैजी एवं माइटोकॉन्ड्रियल बायोजेनेसिस सम्मिलित है। मोनोक्रोटोफोस (एमसीपी), व्यापक रूप से उपयोग किए जाने वाले न्यूरोटॉक्सिक ऑर्गनोफॉस्फेट, को सबलीथल सान्द्रण (सबलीथल कान्सन्ट्रेशन) पर परीक्षण यौगिक के रूप में प्रयोग किया जाता है। विभेदित पीसी12 कोशिकाएं के सीक्रेटोम के कंडीशनल मीडियम (सीएम) ने एमसीपी-चुनौतीपूर्ण मानव मेसेंकाईमल स्टेम कोशिकाओं एवं एसएचएसवाई-5वाई, मानव न्यूरोब्लास्टोमा सेल लाइन में सेल व्यवहार्यता, ऑक्सीडेटिव तनाव एवं एपोप्टोटिक कोशिका मृत्यु को ठीक कर दिया। इस पुनर्स्थापन प्रभाव के अंतर्निहित तंत्र की पहचान करने हेतु खोज में आगे बढ़ते हुए हमने ऑटोफैजी मार्कर एलसी3, बेक्लिन-1, एटीजी5 एवं एटीजी7 के प्रकटन में उल्लेखनीय वृद्धि देखी। ऑटोफैजी अवरोधक, 3-मेथिलेडेनाइन के एक्सपोजर के कारण प्रो-एपोप्टोटिक कैस्पेस-3 के प्रकटन में एक संगत वृद्धि के साथ इन मार्करों का कम प्रकटन हुआ। इसके अतिरिक्त, एमसीपी-एक्सपोज़्ड कोशिकाओं में बढ़े हुए माइटोकॉन्ड्रियल विखंडन को एमपीके/एसआईआरटी1/पीजीसी-1 α सिग्नलिंग कैस्केड द्वारा समर्थित कंडीशनल मीडियम (सीएम) की उपस्थिति में बढ़े हुए संलयन के साथ संतुलित किया गया था। माइटोकॉन्ड्रियल रोग(डिसफंक्शन)

ऑटोफैजी सक्रियण से दृढ़ता से जुड़े हुए हैं एवं हमारे निष्कर्षों के अनुसार, सेलुलर सीक्रेटोम भी ऑटोफैजी प्रेरित करता है। अतः इन तीन संभावित शीर्ष क्षमताओं को जोड़ने से ज़ेनबायोटिक-क्षतिग्रस्त ऊतकों एवं कोशिकाओं की मरम्मत एवं बचाव में एक बड़ी सफलता हो सकती है।

ए श्रीवास्तव, एस सिंह, सीएस राजपुरोहित, पी श्रीवास्तव, ए पाण्डेय, डी कुमार, वीके खन्ना, एबी पंत. न्यूरोमोलेक्युलर मेडिसिन. 2018, 20: 233-251.

पीआई3के/एकेटी/जीएसके3 β प्रेरित सीआरईबी सक्रियण रैट हिप्पोकैम्पस में एनएमडीए रिसेप्टर्स एवं संबंधित सिग्नलिंग में आर्सेनिक मीडिएटेड परिवर्तनों को सुधारता है: कर्क्यूमिन की न्यूरोप्रोटेक्टिव भूमिका

आर्सेनिक प्रेरित एनएमडीए रिसेप्टर डिसफंक्शन में कर्क्यूमिन की सुरक्षात्मक प्रभावकारिता एवं हिप्पोकैम्पस में पीआई3के/एकेटी/जीएसके3 β सिग्नलिंग की इन विवो एवं इन विट्रो जांच की गई है। सोडियम आर्सेनाइट हेतु (इन विवो में 20 एमजी/केजी 28 दिनों हेतु शरीर भार पीओ; इन विट्रो 10 माइक्रोन- 24 घंटे हेतु) एवं कर्क्यूमिन (इन विवो में 100 एमजी/केजी शरीर भार पीओ 28 दिनों हेतु ; इन विट्रो - 20 माइक्रोन 24 घंटे हेतु) अकेले या एक साथ एक्सपोजर किया गया था। एनएमडीए रिसेप्टर्स के स्तर में कर्क्यूमिन उपचार (ट्रीटमेंट) से सोडियम आर्सेनाइट प्रेरित परिवर्तनों, इसके रिसेप्टर सब्यूनिट्स एवं सिनैप्टिक प्रोटीन - α , पीएसडी95 तथा एसवाइएनजीएपी इन विवो एवं इन विट्रो दोनों में सुधार देखा गया देखा गया। सोडियम आर्सेनाइट एक्सपोजर पर बीडीएनएफ, एकेटी, ईआरके 1/2, पीजीएसके 3 β एवं सीआरईबी के घटित स्तर को भी कर्क्यूमिन द्वारा संरक्षित किए गए थे। जिसे पीआई3के/एकेटी/जीएसके3 β न्यूरोनल सर्वाइवल पाथवे, विभिन्न सेलुलर घटनाओं को नियंत्रित करने के लिए जाना जाता है, को व्यवस्थित करके हिप्पोकैम्पस में सोडियम आर्सेनाइट प्रेरित परिवर्तनों को भी कर्क्यूमिन ने कम किया। ईआरके 1/2, जीएसके3 β एवं एकेटी के व्यक्तिगत रूप से अवरुद्ध सीआरईबी स्तर पीआई 3के/एकेटी/जीएसके3 β पाथवे से जुड़े प्रोटीन हेतु फार्माकोलॉजिकल अवरोधकों(इनहिबिटर्स) के साथ हिप्पोकैम्पल कल्चर्स का उपचार। साथ ही साथ जल व्यूह एवं वाई-व्यूह (वॉटर मेज़ एवं वाई-मेज़) द्वारा मूल्यांकित चूहों में सोडियम आर्सेनाइट प्रेरित सीखने एवं स्मृति की कमी में कर्क्यूमिन के उपचार से सुधार पाया गया था। परिणाम साक्ष्य प्रदान करते हैं कि कर्क्यूमिन पीआई3के/एकेटी पाथवे की भागीदारी से अपने न्यूरोप्रोटेक्टिव प्रभाव का उपयोग करता है जो हिप्पोकैम्पस में आर्सेनिक प्रेरित ज्ञान संबंधी कमी में टीआरके β एवं बीडीएनएफ के माध्यम से एनएमडीए रिसेप्टर्स एवं डाउनस्ट्रीम सिग्नलिंग को प्रभावित कर सकता है।

पी श्रीवास्तव , वाईके धुरिया, वी कुमार, ए श्रीवास्तव, आर गुप्ता, आरके शुक्ला , आरएस यादव, एचएन द्विवेदी, एबी पंत, वीके खन्ना. न्यूरो टोक्सिकोलोजी 2018. पीआईआई: एस 0161-813एक्स(18)30161-एक्स.

IFN γ की स्नीकी एंटी आर्सेनिक-प्रेरित लीकी ब्लड-ब्रेन बैरियर के माध्यम से माइक्रोग्लियल प्रो-इन्फ्लैमेटरी साइटोकिन द्वारा सीडी 200 एक्सप्रेशन को कम करता है।

हाल के अध्ययनों से पता चला है कि न्यूरोनल सतह प्रोटीन सीडी 200 न्यूरोइनफ्लेमेशन के विनियमन में एक महत्वपूर्ण भूमिका निभाता है। पहले हमने दिखाया कि आर्सेनिक (0.38 मिलीग्राम/किग्रा शरीर वजन) एक्सपोजर माइक्रोग्लियल सक्रियण प्रेरित करता है और इसके परिणामस्वरूप आईएल-6/टीएनएफ- α साव उत्पन्न करता है। इस परिणाम ने सीडी 200 अभिव्यक्ति में बदलाव की संभावना का संकेत दिया। इसलिए वर्तमान अध्ययन सीडी 200 अभिव्यक्ति में आर्सेनिक प्रेरित परिवर्तन की जांच करने और अंतर्निहित तंत्र को प्रकट करने पर केंद्रित था। पुरुष बीएएलबी/सी चूहों में आर्सेनिक (वाहन, 0.038 और 0.38 एमजी/किग्रा शरीर वजन 60 दिन के लिए था तथा मिलीग्राम/किग्रा शरीर वजन), और सीडी 200 एक्सप्रेशन स्तर कम था, जिसे मिनोसाइक्लीन द्वारा बचाया गया था (33 एमजी/किग्रा शरीर वजन) को-एडमिनिस्ट्रेशन था। उच्च सीडी 68 स्टेनिंग, आईएल-6/टीएनएफ- α के स्तर के साथ-साथ उच्च स्तर के आईएफएनजीई, इनविवो आर्सेनिक-एक्सपोज्ड ग्रुप में देखा गया था। दिलचस्प बात यह है कि विट्रो आर्सेनिक एक्सपोजर में कल्चर सुपरनेटेंट में आईएल-6/टीएनएफ- α स्तर नहीं बढ़ सकता है, जबकि, आईएफएनजीई का पूरक वीवो परिणामों में नकल कर सकता है। हालांकि, आर्सेनिक मस्तिष्क एंडोथेलियल कोशिकाओं, माइक्रोग्लिया और एस्ट्रोसाइट्स से IFN γ उत्पादन को प्रेरित नहीं कर सका, जिससे बीमार रक्त-मस्तिष्क बाधा के माध्यम से IFN γ की प्रविष्टि का सुझाव देता है। मस्तिष्क में इवांस ब्लू फ्लोरोसेंस रक्त-मस्तिष्क बाधा पारगम्यता को बदलता है, हालांकि टाइट जंक्शन प्रोटीन (क्लाउडिन-5 और ऑक्लुडीन) के अभिव्यक्ति स्तर में कोई परिवर्तन नहीं देखा गया था। अंत में आर्सेनिक-उजागर मस्तिष्क में एंटी-IFN γ एंटीबॉडी एंटीबॉडी के इंटेसब्रब्रल इंजेक्शन ने माइक्रोग्लिया सक्रियण (आईएल-6 और टीएनएफ- α और सीडी 68 अभिव्यक्ति) को कम किया और बाद में सीडी 200 स्तर बचा लिया। एक साथ किए गये अध्ययन से पता चला है कि आर्सेनिक मीडिएटेड कम्प्रोमाइज्ड ब्लड-ब्रेन बैरियर माइक्रोग्लायल आईएल-6 और TNF- α उत्पादन के लिए प्रेरित करने के लिए एक प्रमुख प्रेरक बल है जो IFN γ सीरम के माध्यम से CD200 डाउनरेगुलेशन के लिए अग्रणी होता है।

सिंह वी, एस कुशवाहा, आर गेरा, जेए अंसारी, जे मिश्रा, जे देवांगन, एस पटनायक, डी घोष। मोल न्यूरोबायोलोजी. 2018. डीओआई : 10.1007/एस 12035-018-1155-0.

पार्किंसंस रोग में चैपरोन-मीडिएटेड ऑटोफैगी का ठीक से कार्य नहीं करना : माइंट्यूलर की कुशलता, बाधाएं और त्रुटियां।

क्लास II प्रोग्राम्ड सेल डेथ/ऑटोफैगी के होमियोस्टैटिक रेग्युलेशन हेतु डीग्रेडेशन और सबस्टैंडर्ड ऑर्गेनल्स के उन्मूलन और दोषपूर्ण प्रोटीन डोपामिनर्जिक न्यूरोन्स के अस्तित्व के लिए निर्णायक है। चैपरोन-मीडिएटेड ऑटोफैगी (सीएमए), सबसे समर्पित आत्म-त्याग करने वाली घटनाओं में से एक है, जो पार्किंसंस रोग (पीडी) में अनावश्यक घुलनशील साइटोप्लाज्मिक प्रोटीन के आंशिक उन्मूलन के लिए उत्तरदायी है। सीएमए का वर्णन सुपरफ्लूअस प्रोटीन की सेलेक्टिव डेलीवरी से किया जा सकता है, जिसमें लाइसिन-फेनिलएलनिन-ग्लूटामेट-एग्गिनाइन ग्लूटामेट (KFERQ)/KFERQ युक्त होता है, जिसे मॉलीक्यूलर चैपरोन्स के द्वारा लाइसोसोम किया जा सकता है, जैसे कि हीट शॉक कॉग्नेट-70 (HSC-70)। KFERQ/KFERQ जैसे मोटिफ खराब गुणवत्ता के साइटोप्लाज्मिक सबस्ट्रेट प्रोटीन में उपस्थित रहते हैं और HSC-70 कॉम्प्लेक्स की पहचान एक जैनीटर प्रोटीन्स से की जाती है, जिसका लाइसोसोम-एसोशिएटेड मेम्बरेन प्रोटीन 2 ए के रूप में संदर्भ दिया जा सकता है। यह प्रोटीन सबस्ट्रेट के हाइड्रोलाइटिक क्लेवाज और एंड-उत्पादों के उन्मूलन के लिए लुमेन में सबस्ट्रेट-चैपरोन कॉम्प्लेक्स की प्रविष्टि को सुविधाजनक बनाने के लिए जाना जाता है। अपरिवर्तित सीएमए को अधिशेष घुलनशील प्रोटीन के संचय के लिए बार-बार दोषी माना जाता है। हालांकि, यह अभी भी एक पहली है अगर सीएमए पीडी के लिए बोनस या अभिशाप है। केस-कंट्रोल स्टडीज और सेलुलर और जंतु मॉडल ने पीडी में खराब सीएमए के योगदान को समझ लिया है। वर्तमान आलेख विषाक्त मॉडल में सीएमए की भूमिका को अद्यतन करता है और उन सबूतों को दोहराता है जो अक्षम सीएमए और पीडी के बीच एक लिंक को विशिष्ट रूप से दर्शाता हैं। यद्यपि पीडी एक अपरिवर्तनीय घटना है और सीएमए एक दोहरी एजिंग घटना है, लेकिन यह अनुमान है कि बाद वाले कि ठीक से ट्यूनिंग कर देने से पहले वाले को कुछ सीमा तक इसका सामना करना पड़ता है। इसके अलावा, इस मुद्दे के बारे में सच्चाई, परिष्कार और प्रचार पर भी लेख के अंतिम खंड में जोर दिया जाता है।

एमके त्रिपाठी, सी राजपूत, एस मिश्रा, एमएसयू रशीद, एमपी सिंह। न्यूरोटॉक्सिकॉलॉजी रिसर्च. 2018, डीओआई:10.1007/एस12640-018-917-जेड

आयुष उत्पादों की सुरक्षा एवं बायो-मेडिकल उपकरणों पर अंतर्राष्ट्रीय सम्मेलन

दो दिवसीय अंतरराष्ट्रीय विषविज्ञान सम्मेलन (फोर्थ इंटरनेशनल टॉक्सिकोलॉजी कांक्लेव(आईटीसी-2018) का सी.एस.आई.आर.- भारतीय विषविज्ञान अनुसंधान संस्थान (सी.एस.आई.आर.-आई.आई.टी.आर.), लखनऊ, दक्षिण एशिया की एक प्रमुख विषविज्ञान प्रयोगशाला, में शुक्रवार, 02 नवंबर, 2018 को उद्घाटन किया गया। 1965 में स्थापित, यह प्रमुख विषविज्ञान प्रयोगशाला प्रत्येक वर्ष अपने वार्षिक दिवस समारोहों के एक भाग के रूप में यह सम्मेलन आयोजित करती है। इस वर्ष वार्षिक दिवस समारोह, 01 नवंबर, 2018 को आयोजित किया गया। इस सम्मेलन में, अकादमिक, उद्योग जगत एवं नियामक निकाय के विशेषज्ञ विषविज्ञान में निम्नलिखित विशिष्ट क्षेत्रों में विषयों पर विचार किया:

- आयुष उत्पादों की सुरक्षा
- डायग्नोस्टिक्स एवं बायोमेडिकल डिवाइसेस
- खाद्य एवं उपभोक्ता सुरक्षा

सम्मेलन का पहले दिन 02 नवंबर, 2018, आयुर्वेदिक दवाओं की सुरक्षा का मूल्यांकन करने और डायग्नोस्टिक्स एवं बायोमेडिकल डिवाइसेस, हर्बल उत्पाद विकास में गुणवत्ता आश्वासन हेतु मॉडल सिस्टम के व्याख्यान पर केंद्रित रहा। आयुष उत्पादों की सुरक्षा के लिए सीएसआईआर - आईआईटीआर द्वारा की गई पहल पर प्रकाश डाला गया। इसके बाद रुमैटिक हृदय रोग (हार्ट डीजीज) हेतु उन्नत नैदानिक उपकरणों एवं अन्य क्षेत्रों के सुरक्षा मूल्यांकन हेतु प्रीक्लिनिकल इमेजिंग तकनीकों पर विचार-विमर्श किया गया। प्रत्येक सत्र के अंत में पैनल चर्चा में महत्वपूर्ण कार्य बिंदुओं को हाइलाइट किया गया, जिन्हें सुरक्षित आयुष उत्पादों और बायोमेडिकल उपकरणों को सुनिश्चित करने हेतु किया जाना चाहिए।

पहले दिन में, सम्मेलन का उद्घाटन करते हुए डॉ. अनिल के. त्रिपाठी, निदेशक, सीएसआईआर - केंद्रीय औषधीय एवं सगंध पौधा संस्थान ने कहा कि वैज्ञानिक समुदाय हेतु यह आवश्यक है कि परंपरागत चिकित्सा प्रणालियों की पुरानी कार्य प्रणाली को वैज्ञानिक रूप से मान्यता प्रदान करें। जबकि आयुष प्रणाली ने औषधियों के वांछित परिणाम प्राप्त किए हैं, विज्ञान के वैश्विक मानक में बढ़ोतरी से सुरक्षा मूल्यांकन के आधार पर व्यापक साक्ष्य मांगे जाते हैं। प्रोफेसर आलोक धावन, निदेशक, सी.एस.आई.आर.- भारतीय विषयविज्ञान अनुसंधान संस्थान (सी.एस.आई.आर.-आई.आई.टी.आर.), लखनऊ ने अपने अध्यक्षीय संबोधन में मानव उपयोग हेतु सुरक्षित उपकरणों तथा उत्पादों को सुनिश्चित करने में विषयविज्ञान एवं सुरक्षा परीक्षण की प्रासंगिकता को दोहराया। डॉ. पूनम कक्कड़, मुख्य वैज्ञानिक, सीएसआईआर - भारतीय विषयविज्ञान अनुसंधान संस्थान एवं अनुसंधान अध्यक्ष, आयोजन समिति, आईटीसी-2018 ने सभी का स्वागत किया।

क्या आप जो भोजन खाते हैं, वह सुरक्षित है? क्या आप जो भोजन करते हैं, वह आपको आवश्यक कैलोरी देता है? पैक भोजन में जितनी पौष्टिकता का दावा किया जाता है, वह वास्तव में उतना पौष्टिक होता है? ये कुछ ऐसे विषय हैं, जिन पर, सी.एस.आई.आर.-भारतीय विषयविज्ञान अनुसंधान संस्थान (सी.एस.आई.आर.-आई.आई.टी.आर.), लखनऊ में हो रहे दो दिवसीय अंतरराष्ट्रीय विषयविज्ञान सम्मेलन (फोर्थ इन्टरनेशनल टॉक्सिकोलॉजी कांक्लेव(आईटीसी-2018) में, गहन विचार-विमर्श किया गया। खाद्य एवं उपभोक्ता सुरक्षा सत्र प्रारंभ होते ही, प्रोफेसर आलोक धावन, निदेशक, सीएसआईआर-इंडियन इंस्टीट्यूट ऑफ टॉक्सिकोलॉजी रिसर्च ने कहा कि वैज्ञानिक तथा औद्योगिक अनुसंधान परिषद (सीएसआईआर) के अधीन अनेक संस्थान इस विषय पर कार्य कर रहे हैं। भोज्य पदार्थों में अपमिश्रकों(मिलावट), प्रदूषकों, खराब गुणवत्ता, खराब होने आदि का पता लगाने के लिए खाद्य सामग्री के परीक्षण हेतु अनेक किट/ उपकरण विकसित किए गए हैं। सत्र में चिकित्सकीय एजेंटों के रूप में खाद्य पदार्थों की भूमिका एवं खाद्य के शेल्फ लाइफ(भंडारण से उपयोग होने तक की अवधि) को संरक्षित करने के लिए खाद्य सामग्री की उन्नत पैकेजिंग विधियों पर प्रस्तुतीकरण दिए गए। सत्र के अंत में एक पैनल चर्चा का आयोजन किया गया जिसमें देश में व्यापक रूप से फैले पोषण /कुपोषण के अंतर्गत जोखिम मूल्यांकन, सुरक्षा परीक्षण, उन्नत खाद्य पैकेजिंग विधियों

और समृद्ध / सुदृढ़ खाद्य पदार्थों की तैयारी के मुद्दों को हल करने के लिए कार्य बिंदु सूचीबद्ध किए गए ।

राष्ट्रीय औषधीय शिक्षा एवं अनुसंधान संस्थान (नेशनल इंस्टीट्यूट ऑफ फार्मास्यूटिकल एजुकेशन एंड रिसर्च(नाईपर), रायबरेली के निदेशक डॉ. एस. जे. एस. फ्लोरा की अध्यक्षता में समापन सत्र के आयोजन के साथ दो दिवसीय सम्मेलन सम्पन्न हुआ । सम्मेलन के दौरान प्रदर्शित किए गए सर्वश्रेष्ठ पोस्टर हेतु प्रतिभागियों को पुरस्कार भी दिए गए । डॉ संघमित्रा बंदोपाध्याय एवं डॉ. देबब्रत घोष, संयोजक, आयोजन समित, आईटीसी-2018 ने क्रमशः सम्मेलन की उत्पत्ति पर प्रकाश डाला एवं धन्यवाद ज्ञापित किया।

Toxicology Research Bulletin

38(1) 2018

CSIR-IITR, a leader in toxicology research, endeavours to mitigate problems of human health and environment. The institute aims to accomplish its goals through the following objectives :

- Safety evaluation of chemicals used in industry, agriculture and everyday life.
- Mode of action of toxic chemicals/pollutants.
- Remedial/preventive measures to safeguard health and environment from pollutants.
- Occupational health hazards due to exposure in chemicals industries, mines, agricultural fields and environment.
- Simple/rapid diagnostic tests for disorders caused by industrial and environmental chemicals
- Collect, store and disseminate information on toxic chemicals.
- Human resource development for dealing with industrial and environmental problems.
- Provide a platform to public and entrepreneurs to address queries and concerns regarding safety/toxicity of chemicals, additives and products.

The present Toxicology Research Bulletin is a representation of our all the activities appeared in peer reviewed and refereed scientific publications.

CSIR-IITR RESEARCH HIGHLIGHTS

Environmental Toxicology

The significant challenge in environmental toxicology area is to create efficient ways to predict toxic potency and exposure levels for chemicals that lack toxicological and exposure data in environmental settings. The demand is to assess large number of chemicals for hazard identification in a cost- and time-efficient manner, Therefore, the need is to generate highthroughput assays. The need for high-throughput toxicity assays coupled with ethical concerns over animal testing necessitated the pursuit of better tools for ecotoxicological studies. Hence, the development, validation and application of high throughput alternate models as well as alternative to animal models for ecotoxicity studies are high priority in ecotoxicology. The information on usage, exposure and effects obtained from quantitative structure–activity relationships, read-across methods, thresholds of toxicological concern and in vitro tests prior to in vivo testing are ideal routes for more rapid, efficient and cost effective risk assessment of chemicals. A major challenge is the development of diagnostic capabilities to precisely determine the cause–effect relationships within impaired ecosystems. This will help in determining the extent to which existing remediation strategies/technologies are effective and the refinements needed in risk management. Keeping these issues in view, the environmental toxicology group at CSIR-IITR aims to generate knowledge/tools useful for protection as well as management of ecosystem integrity and to advance the understanding of ecotoxicological problems across different ecological strata at cellular, genetic and organismal levels in order to improve environmentally relevant ecological risk assessment and to mitigate environmental pollutants. The issues addressed by the group are :

- (i) mechanism of toxicity of environmental pollutants;
- (ii) remediation of hazardous and persistent chemical substances from soil, water and industrial wastes and
- (iii) ecotoxicity and environmental monitoring.

Biodegradation of Azure-B dye by *Serratia liquefaciens* and its validation by phytotoxicity, genotoxicity and cytotoxicity studies

The azo dyes in textile industry are a major source of environmental pollution and cause serious threat to aquatic flora and fauna. The present study aims to evaluate the potential of previously isolated lignin peroxidase (LiP) enzyme producing *Serratia liquefaciens* in degradation of Azure-B (AB) dye. *S. liquefaciens* showed rapid decolourisation of AB dye (100 mg L⁻¹) in mineral salt medium (MSM) supplemented with 0.2% glucose and yeast extract, and more than 90% dye decolourisation was observed at 48 h when incubated at 30 °C. Decolourisation conditions were optimized by Response Surface Methodology (RSM) using Box-Behnken Designs (BBD). The dye degradation was further confirmed by ATR-FTIR and GC-MS analysis. Toxicological studies of untreated (UT) and bacterial treated (BT) AB dye solutions were studied by using phytotoxicity, genotoxicity and cytotoxicity endpoints. Phytotoxicity assay using *Vigna radiata* indicated that bacterial treatment led to detoxification of AB dye. Genotoxicity assay with *Allium cepa* showed that pure AB dye solutions significantly reduced mitotic index (MI) and induced various chromosomal abnormalities (CAs) like c-mitosis, stickiness, chromosome break, anaphase bridges, vagrant chromosomes and binucleated and micronucleated cell in the root tip cells, whereas, bacterial treated solutions induced relatively less genotoxicity in nature. Improved cell survivability (%) was also noted in kidney cell line (NRK-52E) after *S. liquefaciens* treated dye solutions than the pure dye solutions. The findings suggest that *S. liquefaciens* could be a potential bacterium for azo dye degradation, as it is effective in lowering of toxic effects of AB dye.

Haq I, Raj A, Markandeya. *Chemosphere*. 2018, 196:58-68.

Characterization of coal fly ash and use of plants growing in ash pond for phytoremediation of metals from contaminated agricultural land

Mobilization of heavy metals around coal power plants due to improper disposal of fly ash (FA) and wastewater have led to release of pollutants into the environment. For protection of inimitable natural resources, application of economical and effective technologies is needed such as phytoremediation is cost-effective, ecofriendly and a better option for elimination of metal from contaminated sites. Twelve plant species were sampled from ash dyke of Singrauli and screened for accumulation of metals for this study. Mobilization ratio of metals from soil to plant was evaluated to determine translocation factor. CILLAS analyzer, Raman spectroscopy and SEM-EDX were used for characterization of particle size, functional groups and morphology of fly ash. Results showed mean metal concentrations in contaminated soil for Fe, Mn, Cr, Zn, Ni, Cu, Cd and Pb were 909.4, 60.6, 9.5, 134.8, 13.6, 26.7, 2.9 and 25.4 µg g⁻¹ respectively. Enrichment factors for soil, root and shoot for a contaminated site were 1.9, 3.8 & 4.3 for Zn and 2.7, 3.5 & 3.8 for Cd. Six hyper-accumulators with absorption efficiency >1 viz. *I. carnea*, *S. nigrum*, *S. munja*, *T. angustifolia*, *C. dactylon* and *P. hysterophorus* were identified which may be cultivated successively to reclaim and restore damaged agricultural land.

Kisku GC, Kumar V, Sahu P, Kumar P, Kumar N. *International Journal of Phytoremediation*. 2018, 20:330-337.

Improved polycyclic aromatic hydrocarbon degradation in a crude oil by individual and a consortium of bacteria

In this study, authors report the ability of *Stenotrophomonas maltophilia*, *Ochrobactrum anthropi*, *Pseudomonas mendocina*, *Microbacterium esteraromaticum* and *Pseudomonas aeruginosa* to degrade multiple polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) present in crude oil. The PAHs in the crude oil sample obtained from Digboi oil refinery, India were estimated to be naphthalene (10.0 mg/L), fluorene (1.9 mg/L), phenanthrene (3.5 mg/L) and benzo(b)fluoranthene (6.5 mg/L). Exposure of individual bacteria to crude oil showed high rate of biodegradation of specific PAHs by *M. esteraromaticum*, 81.4%-naphthalene, *P. aeruginosa*, 67.1%-phenanthrene and 61.0%-benzo(b)fluoranthene, *S. maltophilia*, 47.9%-fluorene in 45 days. However, consortium of these bacteria showed enhanced biodegradation of 89.1%-naphthalene, 63.8%-fluorene, 81% of phenanthrene and 72.8% benzo(b)fluoranthene in the crude oil. The degradation was further improved up to 10% by consortium on addition of 40 µg/mL rhamnolipid JBR-425 biosurfactant. These results suggest that the developed bacterial consortium has significant potential in PAH remediation. [Kumari S, Regar RK, Manickam N. Bioresource Technology. 2018, 254:174-179.](#)

Benzene induced resistance in exposed *Drosophila melanogaster*: Outcome of improved detoxification and gene modulation

Adaptive behaviour of an organism has relevance towards developing better resistance in subsequent generations following xenobiotic exposures. Using a genetically tractable and functional insect model, *Drosophila melanogaster*, authors aimed to examine the resistance of the organism against repeated exposures of benzene, an industrial and environmental-chemical and a class I human carcinogen. While 100 mM benzene exposure to one-day old flies for seven days caused 95% mortality (F0), its exposure to subsequent generations of flies led a significant decrease in mortality with maximum survival (85%) as evident at F28 generation. While burden of benzene and its toxic metabolites was higher in initial generations, in latter generations (F24-F28), concentrations of less toxic metabolites were higher. In parallel, improved metabolism, less oxidative stress, less induction of hsp60 and hsp70 and higher induction of hsp26 and hsp27 along with increased gene dose ratio of three genes (*cyp6g1*, *mrp1*, and *cyp12d1*) were observed in latter generations of benzene exposed flies with maximum benefit accrued in F28 generation. The resistance developed in flies of F28 generation had a negative impact on reproduction which might be due to a cost against selection. The study demonstrates development of benzene resistance in *Drosophila* with permanent genetic changes.

[Sharma D, Singh MP, Vimal D, Kumar S, Jha RR, Chowdhuri DK. Chemosphere. 2018, 201:144-158.](#)

Modulation of sestrin confers protection to Cr(VI) induced neuronal cell death in *Drosophila melanogaster*

Increased oxidative stress is one of the major causes of hexavalent chromium [Cr(VI)], a heavy metal with diverse applications and environmental presence, induced neuronal adversities in exposed organism including *Drosophila*. Sestrin (*sesn*), an oxidative stress

responsive gene, emerges as a novel player in the management of oxidative stress response. It is reported to be regulated by Target of rapamycin (TOR) and the former regulates autophagy and plays an important role in the prevention of neurodegeneration. Due to limited information regarding the role of *sesn* in chemical induced cellular adversities, it was hypothesized that modulation of *sesn* may improve the Cr(VI) induced neuronal adversities in *Drosophila*. Upon exposure of Cr(VI) (5.0-20.0 µg/ml) to *D. melanogaster* larvae (w, background control), neuronal cell death was observed at 20.0 µg/ml of Cr(VI) concentration which was found to be reversed by targeted *sesn* overexpression (*Elav-GAL4>UAS-sesn*) in those cells of exposed organism by the induction of autophagy concomitant with decreased reactive oxygen species (ROS) level, p-Foxo-, p-JNK- and p-Akt-levels with decreased apoptosis. Conversely, after *sesn* knockdown (*Elav-GAL4>UAS-sesn^{RNAi}*) in neuronal cells, they become more vulnerable to oxidative stress and apoptosis. Furthermore, knockdown of *sesn* in neuronal cells of exposed organism resulted in decreased autophagy with increased TOR and p-S6k levels while overexpression of *sesn* led to their decreased levels suggestive of decreased anabolic and increased catabolic activity in neuronal cells shifting energy towards the augmentation of cellular repair. Taken together, the study suggests therapeutic implications of *sesn* against chemical induced neuronal adversities in an organism.

Singh P, Chowdhuri DK. *Chemosphere*. 2018, 191:302-314.

Mlh1 is required for female fertility in *Drosophila melanogaster*: An outcome of effects on meiotic crossing over, ovarian follicles and egg activation

Mismatch repair (MMR) system, a conserved DNA repair pathway, plays crucial role in DNA recombination and is involved in gametogenesis. The impact of alterations in MMR family of proteins (bacterial MutS and MutL homologues) on mammalian fertility is well documented. However, an insight to the role of MMR in reproduction of non-mammalian organisms is limited. Hence, in the present study, authors analysed the impact of *mlh1* (a MutL homologue) on meiotic crossing over/recombination and fertility in a genetically tractable model, *Drosophila melanogaster*. Using *mlh1^{e0030}* hypomorphic allele, authors report female specific adverse reproductive outcome for reduced *mlh1* in *Drosophila*: *mlh1^{e0030}* homozygous females had severely reduced fertility while males were fertile. Further, *mlh1^{e0030}* females contained small ovaries with large number of early stages as well as significantly reduced mature oocytes, and laid fewer eggs, indicating discrepancies in egg production and ovulation. These observations contrast the sex independent and/or male specific sterility and normal follicular development as well as ovulation reported so far for MMR family proteins in mammals. However, analogous to the role(s) of *mlh1* in meiotic crossing over and DNA repair processes underlying mammalian fertility, ovarian follicles from *mlh1^{e0030}* females contained significantly increased DNA double strand breaks (DSBs) and reduced synaptonemal complex foci. In addition, large proportion of fertilized eggs display discrepancies in egg activation and fail to proceed beyond stage 5 of embryogenesis. Hence, reduction of the Mlh1 protein level leads to defective oocytes that fail to complete embryogenesis after fertilization thereby reducing female fertility.

Vimal D, Kumar S, Pandey A, Sharma D, Saini S, Gupta S, Ravi Ram K, Chowdhuri DK. *European Journal of Cell Biology*. 2018, 97(2):75-89.

Food, Drug and Chemical Toxicology

Food is of paramount importance as it is required in sufficient quantity to provide a healthy life. There is increasing concern about food safety and food contamination either through environmental pollution or adulteration round the globe. To ensure an adequate food supply during non-agriculturally productive periods, it has become necessary to find methods to preserve and process the food. With the fast growth of food processing industries, the trend towards the use of various food additives added for technological purposes has also increased. New chemical entities are being exploited as additives in food. The adulteration of food due to deliberate mixing of inferior grade agents for disguising and to earn undue profits is also a serious problem. Furthermore, un-intentional contaminants may creep up during field production or processing and storage. Recombinant DNA technology for the production of GM food needs to be exploited for adequate food supply and simultaneously, the safety of GM food/crop has to be established before commercialization. Based on our traditional knowledge, the beneficial effects of herbs remain a promising area for the encountering several toxic manifestations. Thus, toxicity/safety data for these chemical moieties along with GM food and traditionally used herbs need to be generated. The issues addressed by the group are (i) development and/or establishment of methodologies to quantify the potential toxic agent in different matrices; (ii) identification of phytochemicals/herbal preparations, which can mitigate the toxicity of above chemical moieties; (iii) to understand the mechanism of toxicity of new chemical entities; (iv) detection of GM food/ crop and their safety/allergenic assessment and (v) establishment of guidelines for food and chemical safety for regulatory agencies.

Argemone oil, an edible oil adulterant, induces systemic immunosuppression in Balb/c mice in an oral 28 days repeated dose toxicity study

Consumption of edible oils contaminated with Argemone oil (AO) leads to a clinical condition called "Epidemic dropsy". Earlier studies have reported that metabolism and oxidative stress primarily contributes to AO toxicity, however, the involvement of immune system has not been assessed so far. Therefore, the present study was undertaken to systematically assess the effect of AO exposure on the function of immune system in Balb/c mice. The repeated exposure of AO for 28 days caused prominent regression of spleen and thymus, severe inflammatory changes in spleen depicted by the loss of distinct follicles, increased megakaryocyte infiltration, and enhanced expression levels of inflammatory markers (iNOS & COX-2). At the functional level, AO exposure significantly abrogated the mixed lymphocyte reaction and mitogen-stimulated lymphoproliferative activity of T and B cells, which is reflective of profound lymphocyte dysfunction upon antigen exposure. In concordance with the loss in functional activity of lymphocytes in AO exposed animals, it was found the AO altered the relative percentage of CD3⁺, CD4⁺, and CD28⁺ T cells. Further, there was a marked decrease in the relative distribution of cells with prominent MHC I and CD1d expression in AO exposed splenocytes. Moreover, reduced levels of immune stimulatory cytokines (TNF- α , IFN- γ , IL-2, IL-4, and IL-6), and increased levels of immunosuppressive cytokine IL-10 were detected in the serum of AO treated mice. Along with T and B cells, AO exposure also affected the phenotype and activation status of

macrophages suggesting the inclination towards "alternative activation of macrophages". Altogether, these functional changes in the immune cells are contributing factors in AO induced immunosuppression.

Mandal P, Tewari P, Kumar S, Yadav S, Ayanur A, Chaturvedi RK, Das M, Tripathi A. *Chemico- Biological Interactions*. 2018, 287:57-69.

Activation of GSK3 β / β -TrCP axis via PHLPP1 exacerbates Nrf2 degradation leading to impairment in cell survival pathway during diabetic nephropathy

NF-E2 p45-related factor 2 (Nrf2), is a major redox sensitive transcription factor that plays an essential role in regulating glucose metabolism. Inactivation of Nrf2 has been associated with diabetic complications however, mechanisms warranting Nrf2 suppression are incompletely understood. Authors hypothesized that PHLPP1 activates GSK3 β to induce β -TrCP mediated Nrf2 phosphorylation and degradation. *in vivo* study was carried out in STZ-NA induced type 2 diabetic male Wistar rats. GSK3 β mediated Nrf2 ubiquitination was confirmed by administration of GSK3 β inhibitor (LiCl, 60 mg/kg bwt.) which rapidly enhanced Nrf2 protein levels in STZ-NA treated diabetic rats. In addition, high glucose (30 mM, 48 h) treated renal proximal tubular cells NRK52E showed decreased Nrf2 nuclear localization, enhanced oxidative stress and caspase3 activation. While specific inhibition with GSK3 β inhibitor SB216763 *in vitro* restored cellular homeostasis, glucose uptake and decreased apoptotic cell death. Immunoblotting and immunocytochemistry data demonstrated that aberrant renal glucose fluxes are associated with p53 mediated modulation in glucose transporter levels where expression of p53 is indirectly targeted through Nrf2 responsive MDM2 protein. Gene knockdown of PHLPP1 in NRK52E cells enhanced Nrf2-responsive antioxidant enzymes HO-1 and NQO-1 which suggested that PHLPP1 up-regulation during hyperglycemia lowers Nrf2 stability via GSK3 β activation. More significantly, GSK3 β inhibition enhanced Nrf2-ARE binding compared to diabetic rats, providing further confirmation for GSK3 β / β -TrCP pathway in suppressing Nrf2 activation during diabetic renal injury. Taken together, results indicate that PHLPP1 up-surfed Nrf2 nuclear instability by promoting Nrf2/ β -TrCP association and its inhibition may be critical in the management of diabetic nephropathy.

Mathur A, Pandey VK, Kakkar P. *Free Radical Biology and Medicine*. 2018, 120:414-424.

6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline-3-carboxylic acid attenuates colon carcinogenesis via blockade of IL-6 mediated signals

In this study, authors investigated the *in vivo* antiproliferative activity of 6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline-3-carboxylic acid (M1) in dimethylhydrazine (DMH) induced colorectal carcinoma (CRC) using albino Wistar rats. M1 was administered to DMH induced CRC rats at 10 and 25 mg/kg doses for 15 days. Various physiological, oxidative parameters, histopathology, ELISA, gene and protein expression studies were conducted to evaluate the anti-CRC potential of M1. The histopathology and biochemical tests indicated the protective action of M1 in DMH-induced colon cancer. ELISA confirms that M1 reduced the increased concentration of IL-6 more prominently than those of IL-2 and COX-2. Gene expression analysis revealed that M1 attenuated the increased mRNA over-expression of IL-6, JAK2 and STAT3. The result obtained from quantitative western blot analysis demonstrated that the

CRC condition was produced by the IL-6 induced activation/phosphorylation of JAK2 and STAT3 and further down-regulated with M1 treatment. This evidence was supported well with the application of data-based mathematical modeling. Applying the fitted model, authors predicted the quantitative behavior of STAT3 populations not accessible to experimental measurement. Later, H NMR based serum metabolic profiling was carried out using rat sera to investigate the impact of M1 on CRC-induced metabolic alterations. M1 showed its ability to restore the perturbed metabolites in CRC condition. Altogether, this study provided the first time evidence that M1 exhibits anti-CRC potential through the blockade of IL-6/JAK2/STAT3 oncogenic signaling.

Mishra P, Raj V, Bhadauria AS, Singh AK, Rai A, Kumar P, Keshari AK, De A, Samanta A, Kumar U, Kumar D, Maity B, Nath S, Prakash A, Ansari KM, Saha S. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2018, 100:282-295.

Novel 1,3,4-thiadiazoles inhibit colorectal cancer via blockade of IL-6/COX-2 mediated JAK2/STAT3 signals as evidenced through data-based mathematical modeling

We attempted a preclinical study using DMH-induced CRC rat model to evaluate the antitumor potential of this recently synthesized 1,3,4-thiadiazoles. The molecular insights were confirmed through ELISA, qRT-PCR and western blot analyses. The CRC condition was produced in response to COX-2 and IL-6 induced activation of JAK2/STAT3 which, in turn, was due to the enhanced phosphorylation of JAK2 and STAT3. The treatment with 1,3,4-thiadiazole derivatives (VR24 and VR27) caused the significant blockade of this signaling pathway. The behavior of STAT3 populations in response to IL-6 and COX-2 stimulations was further confirmed through data-based mathematical modeling using the quantitative western blot data. Finally, VR24 and VR27 restored the perturbed metabolites associated to DMH-induced CRC as evidenced through H NMR based serum metabolomics. The tumor protecting ability of VR24 and VR27 was found comparable or to some degree better than the marketed chemotherapeutics, 5-fluorouracil.

Raj V, Bhadauria AS, Singh AK, Kumar U, Rai A, Keshari AK, Kumar P, Kumar D, Maity B, Nath S, Prakash A, Ansari KM, Jat JL, Saha S. *Cytokine*. 2018. pii: S1043-4666(18)30112-1.

Berberine induced modulation of PHLPP2-Akt-MST1 kinase signaling is coupled with mitochondrial impairment and hepatoma cell death

Pleckstrin homology domain leucine-rich repeat protein phosphatase 2 (PHLPP2) has been known to exert tumor suppressive activity for long without much knowledge about its regulation and implications. Protein kinase B (Akt), Protein kinase C (PKC) and Ribosomal protein S6 Kinase (S6K) are known down targets of PHLPP2, regulating a plethora of life processes viz. cell growth, survival and evasion from apoptosis. Present study decoded the crucial role of PHLPP2 in inducing apoptosis by its interaction with the newly found binding partner Mammalian sterile 20-like kinase 1 (Mst1) in berberine (BBR)-treated human hepatoma cells. HepG2 cells were exposed to (50 μ M, 100 μ M) berberine for different time intervals (18 h, 24 h). The results showed enhanced expression of PHLPP2 at transcriptional (2.13 fold, $P < 0.01$) and translational level (4 fold, $P < 0.001$), but not of PHLPP1, in

berberine-treated HepG2 cells. Elevated expression of PHLPP2 was reported to inactivate Akt by dephosphorylating it on Ser473 ($P < 0.001$). As Akt is known to inhibit apoptotic effect of Mst1, authors found that PHLPP2 mediated inactivation of Akt releases its repression from Mst1 leading to heightened phosphorylation of Mst1 on its activating site Thr183 (1.5 fold, $P < 0.001$). Consequently, coordination between PHLPP2, Akt and Mst1 stimulated downstream targets c-jun N-terminal kinase (JNK), Bim and Bak which are direct activators of pro-apoptotic proteins leading to cell death. Further, PHLPP2/Mst1 knock-down efficiently curtailed anti-proliferative effect of berberine by restoring the basal level of downstream anti-apoptotic proteins. In addition, pre-treatment of NAC (5 mM) showed that ROS generation was a primitive event to initiate activation of stress kinases. Thus, the findings suggest that PHLPP2, Akt and Mst1 constitute an autoinhibitory triangle which may be partly responsible for antiproliferative effect of berberine.

Saxena S, Shukla S, Kakkar P. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2018 , 347:92-103.

Nanomaterial Toxicology

The institute has been working in the area of nanotoxicology from the past decade and has been able to develop expertise, with a critical mass of 40% of its scientific manpower contributing in this emerging area of toxicology. CSIR-IITR spearheaded two major network projects of CSIR on nanotechnology and was a partner in six international flagship projects of EU-FP7, UK, Spain and Japan. The institute took lead in the synthesis and characterization of engineered nanomaterials (ENMs), development of methodology/assays/techniques for toxicity assessment, guidelines for nanosafety, alternate models, mechanisms of action and interaction of ENMs with biological systems. The institute has created vibrant network in the area of nanotechnology with IITs, IISc, universities, research institutes and industries. To assess the safety/toxicity of nanomaterials, some of the most critical issues that need to be addressed include: i) effect of shape and size; ii) dosimetry; iii) route of delivery and tracking; iv) development and validation of test models; v) in vitro vs. in vivo extrapolation; vi) ecotoxicity; vii) computational nanotoxicity and viii) life cycle analysis. The scientists of the nanomaterial toxicology group aim to investigate the health and environmental effects of nanomaterials to delineate their toxicity and assure safe usage in consumer products, healthcare products and medical devices.

Hexadecylated linear PEI self-assembled nanostructures as efficient vectors for neuronal gene delivery

Development of efficient and safe nucleic acid carriers is one of the most challenging requirements to improve the success of gene therapy. Here, authors synthesized a linker, 3-(hexadecyloxy)-1-chloropropan-2-ol, and grafted it onto linear polyethylenimine in varying amounts to obtain a series of HD-IPEI polymers that were able to form self-assembled nanoparticles (SN). ¹H-NMR spectrometry was used to determine the extent of grafting of the linker, HD, on to the IPEI backbone. Authors further complexed the SN of HD-IPEI with plasmid DNA (pDNA) and the resultant nanoplexes were characterized by their size and zeta potential and further evaluated for their transfection ability and cytotoxicity in MCF-7 cells. In the series, the SN of HD-IPEI-3 (ca. 15% substitution) showed the highest transfection

efficiency (~91%) with non-significant cytotoxicity in comparison to the commercial transfection reagents. The *in vitro* gene knockdown study displayed ~80% suppression of GFP gene expression by SN of HD-IPEI-3/pDNA/siRNA complex, whereas Lipofectamine™/pDNA/siRNA complex could suppress the expression by only ~48%. The enhanced expression of luciferase gene using SN of HD-IPEI-3 in different vital organs of Balb/c mice also demonstrated the potential of the projected formulation for gene delivery. The encouraging results of SN of HD-IPEI-3 polymer for delivery of nucleic acids *in vitro* and *in vivo* paved the way to evaluate the potential of the same for neuronal siRNA delivery. The safe and efficient stereotaxic delivery of FITC-labeled siRNA against α -synuclein gene also confirms the potential applicability of HD-IPEI-3 SN as a vector for neuronal delivery.

Bansal R, Seth B, Tiwari S, Jahan S, Kumari M, Pant AB, Chaturvedi RK, Kumar P, Gupta KC. Drug Delivery Translational Research. 2018. doi: 10.1007/s13346-018-0517-5.

Preferential binding of fullerene and fullereneol with the N-terminal and middle regions of amyloid beta peptide: An *in silico* investigation

Amyloid beta ($A\beta$) deposits are implicated in the pathogenesis of debilitating neurodegenerative disorders such as Alzheimer's disease. In the present study, the interactions of carbon-based nanoparticles (NPs) such as fullerene and fullereneol having different surface chemistry with $A\beta$ were investigated using molecular dynamics simulations and docking studies. A detailed analysis of docking results showed that in 68% of the $A\beta$ conformations, fullerene and fullereneol showed interactions with the N-terminal region of the peptide. However, the high-affinity binding site ($E=-48.31$ kJ/mol) of fullerene resides in the hydrophobic middle region of the peptide, whereas fullereneol interacts favorably with the charged N-terminal region with a binding energy of -50.42 kJ/mol. The above differences in binding could be attributed to the surface chemistry of fullerene and fullereneol. Moreover, the N-terminal and middle regions of $A\beta$ play an important role in $A\beta$ aggregation. Therefore, the binding of fullerene and fullereneol could inhibit amyloid aggregation. This information will be helpful in designing NPs for targeting amyloid-related disorders.

Pandya V, Baweja L, Dhawan A. International Journal of Nanomedicine. 2018, 13:71-73.

Silver nanoparticles induced alterations in multiple cellular targets, which are critical for drug susceptibilities and pathogenicity in fungal pathogen (*Candida albicans*)

A significant increase in the incidence of fungal infections and drug resistance has been observed in the past decades due to limited availability of broad-spectrum antifungal drugs. Nanomedicines have shown significant antimicrobial potential against various drug-resistant microbes. Silver nanoparticles (AgNps) are known for their antimicrobial properties and lower host toxicity, however, for clinical applications, evaluation of their impact at cellular and molecular levels is essential. The present study aims to understand the cellular and molecular mechanisms of AgNp-induced toxicity in a common fungal pathogen, *Candida albicans*. AgNps were synthesized by chemical reduction method and characterized using UV-visible spectroscopy, X-ray powder diffraction, transmission electron microscopy, scanning electron microscopy-energy dispersive X-ray spectroscopy, energy dispersive X-ray fluorescence, and zeta potential. The anti-*Candida* activity of AgNps was assessed by broth

microdilution and spot assays. Effects of AgNps on cellular and molecular targets were assessed by monitoring the intracellular reactive oxygen species (ROS) production in the absence and presence of natural antioxidant, changes in surface morphology, cellular ultrastructure, membrane microenvironment, membrane fluidity, membrane ergosterol, and fatty acids. Spherical AgNps (10-30 nm) showed minimum inhibitory concentration (minimum concentration required to inhibit the growth of 90% of organisms) at 40 µg/mL. results demonstrated that AgNps induced dose-dependent intracellular ROS which exerted antifungal effects, however, even scavenging ROS by antioxidant could not offer protection from AgNp mediated killing. Treatment with AgNps altered surface morphology, cellular ultrastructure, membrane microenvironment, membrane fluidity, ergosterol content, and fatty acid composition, especially oleic acid. To summarize, AgNps affected multiple cellular targets crucial for drug resistance and pathogenicity in the fungal cells. The study revealed new cellular targets of AgNps which include fatty acids like oleic acid, vital for hyphal morphogenesis (a pathogenic trait of *Candida*). Yeast to hypha transition being pivotal for virulence and biofilm formation, targeting virulence might emerge as a new paradigm for developing nano silver-based therapy for clinical applications in fungal therapeutics.

[Radhakrishnan VS, Reddy Mudiam MK, Kumar M, Dwivedi SP, Singh SP, Prasad T. International Journal of Nanomedicine. 2018, 13:2647-2663.](#)

PLGA nanoformulation of sparfloxacin enhanced antibacterial activity with photoprotective potential under ambient UV-R exposure

Sparfloxacin (SPFX) is a broad spectrum antibiotic which inhibits bacterial DNA gyrase enzyme activity. However, photodegradation in the presence of UVA limits its antibacterial activity and induces phototoxicity. Thus, to encounter this problem, authors have developed poly d,l-lactic-co-glycolic acid (PLGA) loaded SPFX nanoparticles. Here, authors have performed a comparative antibacterial activity of SPFX and its nanoparticles (NPs) through molecular docking and plate sensitivity assay. Under environmental UVA exposure, photoexcited SPFX significantly generates ROS, DNA damage and mitochondrial mediated cell death in comparison to PLGA-SPFX-NPs (nano SPFX) in human skin cell line (HaCaT). In presence of UVA, bulk SPFX induced cell cycle arrest with appearance of sub-G1 peak showing apoptosis while nano SPFX did not show any change. SPFX triggered apoptosis via alteration in membrane integrity of mitochondria and lysosome in comparison to PLGA-SPFX-NPs. Involvement of mitochondrial mediated cell death was confirmed by down-regulation of anti-apoptotic Bcl-2 and procaspase-3 and upregulation of pro-apoptotic Bax, cytochrome-c and caspase-3 proteins expression. Specific caspase inhibitor, Z-VAD-FMK showed involvement of caspase cascade pathway in apoptosis. This finding suggests that controlled release of SPFX from PLGA-SPFX-NPs can reduce its side effects and enhance its antibacterial activity. Thus, nanotization of fluoroquinolones will be a significant step to reduce the problem of resistance and phototoxicity of this group.

[Singh J, Dwivedi A, Ray L, Chopra D, Dubey D, Srivastva AK, Kumari S, Yadav RK, Amar SK, Haldar C, Ray RS. International Journal of Pharmaceutics. 2018, 541:173-187.](#)

Impact of graphene-based nanomaterials (GBNMs) on the structural and functional conformations of hepcidin peptide

Graphene-based nanomaterials (GBNMs) are widely used in various industrial and biomedical applications. GBNMs of different compositions, size and shapes are being introduced without thorough toxicity evaluation due to the unavailability of regulatory guidelines. Computational toxicity prediction methods are used by regulatory bodies to quickly assess health hazards caused by newer materials. Due to increasing demand of GBNMs in various size and functional groups in industrial and consumer based applications, rapid and reliable computational toxicity assessment methods are urgently needed. In the present work, authors investigate the impact of graphene and graphene oxide nanomaterials on the structural conformations of small hepcidin peptide and compare the materials for their structural and conformational changes. This molecular dynamics simulation studies revealed conformational changes in hepcidin due to its interaction with GBMNs, which results in a loss of its functional properties. Results indicate that hepcidin peptide undergo severe structural deformations when superimposed on the graphene sheet in comparison to graphene oxide sheet. These observations suggest that graphene is more toxic than a graphene oxide nanosheet of similar area. Overall, this study indicates that computational methods based on structural deformation, using molecular dynamics (MD) simulations, can be used for the early evaluation of toxicity potential of novel nanomaterials.

[Singh KP, Baweja L, Wolkenhauer O, Rahman Q, Gupta SK. Journal of Computer- Aided Molecular Design. 2018, 32:487-496.](#)

***In vitro* cytotoxicity of GO-DOx on FaDu squamous carcinoma cell lines**

We have synthesized graphene oxide (GO) nanosheets using modified Hummer's method and conjugated it with doxorubicin (DOx), an anticancer drug. Drug release kinetics from GO-DOx conjugate indicated the drug release at acidic pH. MTT assay performed on FaDu hypopharyngeal cancer cell lines revealed that the GO-DOx nanoconjugate inhibited cell proliferation more efficiently compared with pure DOx. Preliminary results indicate the potential of designed GO-DOx drug conjugate for head and neck cancer.

[Singh M, Gupta P, Baronia R, Singh P, Karupiah S, Shankar R, Dwivedi PD, Singh SP. International Journal of Nanomedicine. 2018, 13:107-111.](#)

***In vitro* toxicity induced by quartz nanoparticles: Role of ER stress**

In recent years with the advancement of nanotoxicology, the scientific communities drastically increased the investigation of the potential toxicity of nanominerals which are present in all atmospheres as well as are used in a variety of applications. In this study, authors reported how Quartz Nanoparticles (QNP) depending on concentration induces different signature ER stress markers in A549 cells. QNPs induced concentration-dependent decrease in cell viability and this concentration dependent toxicity intensifies production of reactive oxygen species leading to oxidative stress and inflammation. Furthermore, the levels of marker proteins of apoptosis (Cytochrome C, Caspase 3, Caspase-12) were found to be significantly up-regulated confirming apoptosis. To check the involvement of ER stress, the activation of ER stress signaling pathway was observed by up-regulated protein levels of ER stress marker proteins including PERK, eIF2 α , DDIT3, ATF4 and GRP78 in a concentration-dependent manner. In summary, preliminary assessment of QNPs induced toxicity by

monitoring the ER stress signaling pathway gives novel assumptions toward empathizing the effects of QNPs at the cellular level. The adverse effects associated with the exposure to QNPs can be avoided by sensibly using these minerals within the safe dose.

Sushma, Kumar H, Ahmad I, Dutta PK. *Toxicology*. 2018, 404-405:1-9.

Hyaluronic acid-grafted PLGA nanoparticles for the sustained delivery of berberine chloride for an efficient suppression of Ehrlich ascites tumors.

To promote the specific targeting and elimination of CD44-positive cancer cells, berberine chloride (BRB)-encapsulated hyaluronic acid-grafted poly(lactic-co-glycolic acid) copolymer (BRB-d(HA)-g-PLGA) nanoparticles (NPs) were prepared. The targeted action of these NPs was compared to non-targeted BRB-loaded PLGA NPs and bulk BRB. The *in vitro* studies demonstrated faster release of BRB and increased cytotoxicity of BRB-d(HA)-g-PLGA NPs in HeLa and MCF-7 cells in comparison to BRB-PLGA NPs and bulk BRB. The uptake of BRB-d(HA)-g-PLGA NPs was increased in case of MCF-7 cells as compared to HeLa cells owing to the higher expression of CD44 receptors on MCF-7 cells. The CD44 receptor-mediated uptake of these NPs was confirmed through competitive inhibition experiments. The *in vitro* results were further validated *in vivo* in Ehrlich Ascites Carcinoma (EAC)-bearing mice. EAC-bearing mice were injected intravenously with these NPs and the results obtained were compared with that of BRB-PLGA NPs and bulk BRB. BRB-d(HA)-g-PLGA NPs were found to significantly enhance apoptosis, sub-G1 content, life span, mean survival time, and ROS levels in EAC cells with subsequent decrease in mitochondrial membrane potential and tumor burden in tumor-bearing mice. Taking into account the findings of *in vitro* and *in vivo* studies, the enhanced and targeted anti-tumor activity of HA-grafted PLGA copolymer-encapsulated NPs of BRB cannot be negated. Therefore, HA-grafted nanoparticle-based delivery of BRB may offer a promising and improved alternative for anti-tumor therapy.

Bhatnagar P, Kumari M, Pahuja R, Pant AB, Shukla Y, Kumar P, Gupta KC. *Drug Delivery and Translational Research*. 2018, 8:565-579.

Curcumin loaded selenium nanoparticles synergize the anticancer potential of doxorubicin contained in self-assembled, cell receptor targeted nanoparticles

Doxorubicin (DOX) has been extensively used to treat a wide range of cancers in free and nanotized form. Nanotization of Doxorubicin (DOX) has alleviated its toxicity and efflux-mediated resistance. However, frequent upregulation of anti-apoptotic pathways, chemotherapy-enhanced inflammation, and epithelial-mesenchymal transition (EMT), present additional aspects of cellular DOX resistance. Nanoparticle-mediated combination therapy of DOX with additional anticancer agents is expected to offer greater therapeutic benefit by alleviating the overall drug resistance. Authors synthesized CD44-targeted DOX loaded nanoparticles (PSHA-DOXNPs) and evaluated their anticancer efficacy in combination with curcumin loaded selenium nanoparticles (Se-Cur NPs), previously developed by this group (*Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2017, 117, 346-362). Combination of these nanoparticles (NPs) increased ROS level, decreased mitochondrial membrane potential, induced cell cycle arrest

and apoptosis in HCT116 cells. This combination decreased the expressions of NF κ B, Phospho-NF κ B, EMT-metastasis-associated proteins (Snail, Vimentin, N-cadherin, CD44, MMP-2 and MMP-9), autophagy-associated proteins (Beclin-1 and LC-3BII), as well as anti-apoptotic protein Bcl-2, increased the expression of pro-apoptotic protein Bax, and increased cyt c release, which indicates decrease in inflammation, metastasis, and autophagy with increase in apoptosis. Moreover, the combination of NPs decreased tumor burden and increased survival of Ehrlich's ascites carcinoma (EAC)-bearing mice.

Kumari M, Prasad Purohit M, Patnaik S, Shukla Y, Kumar P, Chand Gupta K. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2018. pii: S0939-6411(18)30205-4.

Regulatory Toxicology

Regulatory toxicology group is involved in the generation of analytical data in different matrices and safety data for products. This endeavour helps regulatory agencies to take decisions for the production, marketing and usage of a vast variety of industrial chemicals, agrochemicals, pharmaceuticals, cosmetic products, food/feed additives, etc. Compliance to Good Laboratory Practices (GLPs) is the key to international acceptance of safety data/reports on industrial and consumable products. A state of the art GLP Test facility for regulatory toxicology studies has been created since 2014. CSIR-IITR is the first CSIR laboratory and second in the Government Sector to get GLP certification for toxicity testing. Our constant efforts to expand the scope of GLP Test Facility resulted into getting certification for "Environmental studies on aquatic and terrestrial organisms" in April 2016 which makes it the only GLP certified laboratory in the government sector to carry out ecotoxicology studies. The facility has further extended its scope for chronic toxicity studies, in vitro mutagenicity studies, primary skin irritation and skin sensitization tests during the re-certification of the facility this year. This facility has helped in supporting the cause of "Make in India" by doing safety assessment of chemicals, materials and products developed by small and medium enterprises for their global positioning. The existing facilities are being upgraded following National/International guidelines to provide scientific knowledge to society, forge linkages with industry and for sustainable development around the world. Organic pollutants are ubiquitous contaminants in ecosystems. Most of the contaminants are lipophilic and thus can be accumulated in higher trophic level organisms, get transferred through the food chain to humans and finally induce harmful effects. It is, therefore, critical from human health perspective to continue monitoring of residues in culinary samples collected from various parts of ecosystem. Also, it is important to develop and validate methods for rapid estimation of large number of pollutants so that timely intervention strategies can be planned. The issues addressed by the group are : (i) development of newer analytical methods for characterization and quantification of chemicals and (ii) toxicological/safety evaluation of chemicals and products as per GLP guidelines.

Ionic liquid based ultrasound assisted dispersive liquid-liquid micro-extraction for simultaneous determination of 15 neurotransmitters in rat brain, plasma and cell samples

Neurotransmitters are signaling molecules which play a key role in the central nervous system allowing signal transmission in the neuronal synapses. The role of these compounds is very crucial in the biological systems. A rapid, sensitive, economical and derivatisation free method has been developed for the analysis of 15 neurotransmitters in a single run on liquid chromatography tandem mass spectrometry. These 15 neurotransmitters are categorized into 5 groups on the basis of their fragmentation pattern. The proposed method "ionic liquid based ultrasound assisted dispersive liquid-liquid microextraction" hyphenated with tandem mass spectrometry is the first report for the analysis of neurotransmitters in cell samples along with other two matrices (rat brain and plasma). All the parameters that influence the extraction efficiency are optimized with aid of response surface methodology and desirability profile. Under these optimized conditions the developed method has been validated. The limit of detection was in the range of (1) 0.021-0.912 $\mu\text{g/L}$ for rat brain samples, (2) 0.028-0.978 $\mu\text{g/L}$ for plasma samples and (3) 0.025-0.945 $\mu\text{g/L}$ for cell samples with good linearity behavior for all analytes in the concentration range of 0.04-200 $\mu\text{g/L}$ in all the three matrices. The coefficient of determination for all the neurotransmitters was found in the range of (1) $(R) \geq 0.996$ to 0.999 for rat brain samples and (2) $(R^2) \geq 0.991$ to 0.999 for plasma and cell samples. The intra-day and inter-day variations were found less than (1) 1.78% and 8.94% for rat brain samples, (2) 1.83% and 8.37% for plasma samples and (3) 1.64% and 8.04% for cell samples respectively. The method has mean recoveries varied between (1) 81-128% for brain samples, (2) 88-107% for plasma samples and (3) 91-104% for cell samples at different spiking levels. The optimized and validated method was found free from matrix interferences and successfully applied for quantitative determination of 15 neurotransmitters in the rat brain, plasma and cell samples.

Jha RR, Singh C, Pant AB, Patel DK. *Analytica Chimica Acta*. 2018, 1005:43-53.

Dispersion-assisted quick and simultaneous extraction of 30 pesticides from alcoholic and non-alcoholic drinks with the aid of experimental design

The presence of pesticides in food items and beverages is a big threat to humankind, and their quantitative estimation with high precision and accuracy is always a challenge for analytical chemists. Hence, a simple and rapid method is proposed for the simultaneous determination of 30 pesticides in beverages (alcoholic and non-alcoholic drinks). The proposed method hyphenated with triple quadrupole liquid chromatography mass spectrometry has only 2 min chromatographic runtime for the analysis of all the pesticides. All the factors affecting the extraction yield have been optimized using an experimental design, and under optimized conditions, the developed method has been validated. The detection limits for all the pesticides were in the range of 0.001-0.348 $\mu\text{g/L}$ with good linearity in the concentration range of 0.01-80.0 $\mu\text{g/L}$. The coefficient of determination was in the range of $(R^2) \geq 0.977$ to 0.999 for all the pesticides. The method was also checked for the precision of the relative standard deviation, which was below 4.75 (intra-day) and 8.96% (inter-day). The recovery of the method was 92-138%.

Jha RR, Singh N, Kumari R, Patel DK. *Journal of Separation Science*. 2018, 41:1625-1634.

Valorization of Poly (ethylene) terephthalate (PET) wastes into magnetic carbon for adsorption of antibiotic from water: Characterization and application

Waste Polyethylene terephthalate (PET) bottles were pyrolyzed in the presence of nitrogen and converted into activated carbon (PETAC) by physical activation in carbon dioxide flow. An ex-situ precipitation and external reduction method were applied for the intercalation of ferromagnetic iron oxides onto the PETAC matrix. The characteristic structural and chemical properties of PETAC and magnetic PETAC (M-PETAC) were studied by Brunauer Emmett Teller (BET) surface area analysis, Scanning Electron Microscopy (SEM), Transmission Electron Microscopy (TEM), Fourier Transform Infrared (FTIR) analysis, Raman spectroscopy, X-Ray Diffraction (XRD) analysis, Energy Dispersive analysis of X-rays (EDAX), Vibrating Sample Magnetometer (VSM), Thermal gravimetric analysis (TGA) and elemental analysis. Characterization results indicated that PETAC exhibited a relatively smooth and microporous texture with a surface area of 659.6 m²/g while M-PETAC displayed a rugged morphology with a diminished surface area of 288.8 m²/g. XRD measurements confirmed the formation of iron oxide nanocrystallites with an average Scherrer crystallite size of 19.2 nm. M-PETAC delivered a quick response to an external magnet and exhibited saturation magnetization value of 35.4 emu/ g. PETAC and M-PETAC were explored as potential adsorbents for the adsorption of a pharmaceutical (cephalexin) from water. Isotherm analysis revealed that M-PETAC exhibited a superior adsorption capacity (71.42 mg/g) compared to PETAC (21.27 mg/g). FTIR analysis of the adsorbents after CEX adsorption revealed the role of FeO as the nucleation site for enhanced adsorption of cephalexin by M-PETAC.

Rai P, Singh KP. *Journal of Environmental Management*. 2018, 207:249-261.

Inexpensive, effective novel activated carbon fibers for sample cleanup: Application to multipesticide residue analysis in food commodities using a QuEChERS method

Phenolic resin based activated carbon fibers (ACFs) were applied for the first time as a reversed-dispersive solid-phase extraction (r-DSPE) sorbent. A modified quick, easy, cheap, effective, rugged, and safe (QuEChERS) method was applied to determine 26 pesticides (organophosphates, organochlorines, synthetic pyrethroids, and herbicides) in different complex matrices, including cauliflower, cucumber, banana, apple, wheat, and black gram. Different physicochemical characterization techniques were used to investigate the engineering and structural properties of the r-DSPE sorbent. All the chromatographic analyses were performed with a gas chromatograph equipped with an electron capture detector. The recoveries of all 26 pesticides were acceptable (70-120%), with relative standard deviations of less than 15%. The limit of detection and the limit of quantification were 1.13-5.48 ng/g and 3.42-16.60 ng/g, respectively. In the original QuEChERS method, primary secondary amine is extensively used as the r-DSPE sorbent in the cleanup process, but it is eightfold more expensive than the ACFs used in this study. Therefore, the modified QuEChERS method using ACFs during the cleanup process is more efficient, cheaper, and more robust to determine pesticides from different types of matrices, including vegetables, grains, and fruits, and ACFs could be used as a cost-effective alternative to primary secondary amine. Graphical Sample clean-up using PSA and ACF as r-DSPE sorbent in QuEChERS method.

Singh S, Srivastava A, Singh SP. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. 2018, 410(8):2241-2251.

Species differences between rat and human *in vitro* metabolite profile, *in vivo* predicted clearance, CYP450 inhibition and CYP450 isoforms that metabolize benzanthrone: Implications in risk assessment

Benanthrone (BNZ) is a polycyclic aromatic hydrocarbon found in industrial effluent causing skin, respiratory, gastrointestinal, genitourinary, nervous and hemopoietic toxicity. While its toxicity has been well studied, its metabolism in humans has not been investigated. The aim of this study was to characterize species differences in the *in vitro* metabolism of BNZ in rat and human liver microsomes and to identify the CYP isoforms involved in its metabolism. Upon incubation in liver microsomes, BNZ was found to be a direct substrate of phase I metabolism in both rat and human, undergoing oxidation and reduction. The K_m in rat, $11.62 \pm 1.49 \mu\text{M}$, was two-fold higher than humans ($5.97 \pm 0.83 \mu\text{M}$) suggesting higher affinity for human CYPs. Further, incubation with human rCYPs, BNZ was found to be substrate of multiple CYPs. The predicted *in vivo* hepatic clearance was 63.55 and 18.91 mL/min/kg in rat and human, respectively, indicating BNZ to be a high clearance compound. BNZ was found to be a moderate inhibitor of human CYP1A2. BNZ metabolism by multiple CYPs indicates that single enzyme genetic polymorphism is unlikely to have profound effect on the toxicokinetics of BNZ and default uncertainty factor of 3.16 might be sufficient to capture the intraspecies kinetic variability.

Taneja I, Karsauliya K, Rashid M, Sonkar AK, Rama Raju KS, Singh SK, Das M, Wahajuddin M, Singh SP. *Food and Chemical Toxicology*. 2018, 111:94-101.

Ecotoxicological effects of microplastics on biota: A review

The ubiquitous presence of microplastics in the environment has drawn the attention of ecotoxicologists on its safety and toxicity. Sources of microplastics in the environment include disintegration of larger plastic items (secondary microplastics), personal care products like liquid soap, exfoliating scrubbers, and cleaning supplies etc. Indiscriminate usage of plastics and its poor waste disposal management pose serious concern on ecosystem quality at global level. The present review focused on the ecological impact of microplastics on biota at different trophic levels, its uptake, accumulation, and excretion etc., and its plausible mechanistic toxicity with risk assessment approaches. Existing scientific evidence shows that microplastics exposure triggers a wide variety of toxic insult from feeding disruption to reproductive performance, physical ingestion, disturbances in energy metabolism, changes in liver physiology, synergistic and/ or antagonistic action of other hydrophobic organic contaminants etc. from lower to higher trophics. Thus, microplastic accumulation and its associated adverse effects make it mandatory to go in for risk assessment and legislative action. Subsequent research priorities, agenda, and key issues to be addressed are also acknowledged in the present review.

Anbumani S, Kakkar P. *Environmental Science and Pollution Research International*. 2018. doi: 10.1007/s11356-018-1999-x.

Systems Toxicology and Health Risk Assessment

Humans are exposed to many chemicals through the environment and in the form of drugs. In order to understand the risk to human health of drug and chemical exposure, it is necessary to understand how these xenobiotics may affect normal cellular processes and lead to toxicological consequences. The advent of high throughput genomic screens has led to the possibility of much greater breadth of understanding of the effect of xenobiotics in biological systems. Furthermore, there has been interest in the possibility of using the output of these genomic assays as a signature of xenobiotic exposure, and thus as a test procedure for the recognition of toxicological hazard. The group aims to apply a system biology approach to describe and predict the effects of chemicals and other environmental stressors at different levels of biological organization and identify key events leading to adverse health outcomes. The group also aims to study the perturbation of biological systems by chemicals and stressors, monitoring changes in molecular expression and conventional toxicological parameters, iteratively integrating data to achieve a mechanistic understanding of the specific toxicity and eventually develop and validate biomarkers for predicting these toxicological responses. The development of an integrated framework through the identification of toxicological pathways and data analysis tools is an integral part of the overall attempt to understand the adverse effects of chemicals and other stressors on human health and the environment. Particular focus has been on the development, assessment and application of methods to assess the adverse effects of environmental chemicals. Further, the endeavour has been on the evaluation of Integrated Testing Strategies to describe all the toxicological interactions that occur within a living system under stress and use the knowledge of toxicogenomic responses in one species to predict the mode of action of similar agents in other species. The issues addressed by the group are : (i) study the perturbation of biological systems by chemicals and stressors; (ii) monitoring changes in molecular expression and conventional toxicological parameters and integrating data to achieve a mechanistic understanding of the specific toxicity and (iii) develop and validate biomarkers for predicting the toxicological responses.

Combined effect of Benzophenone-2 and ultraviolet radiation promote photogenotoxicity and photocytotoxicity in human keratinocytes

Benzophenone-2 (BP2), a common ingredient of sunscreens formulation is widely used as UV filter. Authors have assessed the photogenotoxic and photocytotoxic potential of BP2. Photostability test showed that BP2 is unstable under UV exposure. Cell proliferation assay revealed that viability of HaCaT cells significantly reduced under UVA, UVB and sunlight exposure. DCF fluorescence intensity proved intracellular ROS generation capacity of BP2 under sunlight, UVA and UVB irradiation. Photodynamic degradation of guanine base of DNA is promoted by BP2 under UV treatment. Genotoxicity assessed by comet assay, showed that photosensitized BP2 enhanced DNA damage, which is measured in term of % tail DNA and olive tail moment. Genotoxic potential of BP2 was further validated with photomicronuclei assay. Photogenotoxicity of BP2 was lastly confirmed by formation of CPDs (Cyclo butane pyrimidine dimmers). DNA damage induced by BP2 was irreversible and extended incubation periods (6-12 h) not favored the recovery from damaged DNA. JC 1

staining showed significant reduction in mitochondrial membrane potential. Membrane integrity compromise of HaCaT cells was established by AO (Acridine orange), EtBr (Ethidium bromide) staining and confirmed with sub G1 population of cell cycle. Thus, results suggest that BP2 should be avoided in topical application for safe sunscreen practices.

Amar SK, Goyal S, Srivastav AK, Chopra D, Ray RS. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 2018 , 95:298-306.

Involvement of PKA/DARPP-32/PP1 α and β - arrestin/Akt/GSK-3 β signaling in cadmium-induced DA-D2 receptor-mediated motor dysfunctions: Protective role of quercetin

Given increasing risk of cadmium-induced neurotoxicity, the study was conducted to delineate the molecular mechanisms associated with cadmium-induced motor dysfunctions and identify targets that govern dopaminergic signaling in the brain involving *in vivo*, *in vitro*, and *in silico* approaches. Selective decrease in dopamine (DA)-D2 receptors on cadmium exposure was evident which affected the post-synaptic PKA/DARPP-32/PP1 α and β -arrestin/Akt/GSK-3 β signaling concurrently in rat corpus striatum and PC12 cells. Pharmacological inhibition of PKA and Akt *in vitro* demonstrates that both pathways are independently modulated by DA-D2 receptors and associated with cadmium-induced motor deficits. Ultrastructural changes in the corpus striatum demonstrated neuronal degeneration and loss of synapse on cadmium exposure. Further, molecular docking provided interesting evidence that decrease in DA-D2 receptors may be due to direct binding of cadmium at the competitive site of dopamine on DA-D2 receptors. Treatment with quercetin resulted in the alleviation of cadmium-induced behavioral and neurochemical alterations. This is the first report demonstrating that cadmium-induced motor deficits are associated with alteration in postsynaptic dopaminergic signaling due to a decrease in DA-D2 receptors in the corpus striatum. The results further demonstrate that quercetin has the potential to alleviate cadmium-induced dopaminergic dysfunctions.

Gupta R, Shukla RK, Pandey A, Sharma T, Dhuriya YK, Srivastava P, Singh MP, Siddiqi MI, Pant AB, Khanna VK. *Scientific Reports*. 2018, 8:2528.

Resveratrol prevents the cellular damages induced by monocrotophos via PI3K signaling pathway in human cord blood mesenchymal stem cells

The role of resveratrol (RV) as a neuroprotectant is well recognized, and cellular molecules involved in imparting the physiological effect have been well illustrated. However, some ambiguity still prevails as the specific receptor, and downstream signaling molecules are not yet clearly stated. So, authors investigated the signaling pathway(s) involved in its cellular protection in the human umbilical cord blood mesenchymal stem cell (hUCB-MSC) derived neuronal cells. The mesenchymal stem cells were exposed to various concentrations (10, 100, 1000 μ M) of monocrotophos (MCP), a known developmental neurotoxic organophosphate pesticide, for a period of 24 h. The MAPK signaling pathways (JNK, p38, and ERK) known to be associated with MCP-induced damages were also taken into consideration to identify the potential connection. The biological safe dose of RV (10 μ M) shows a significant restoration in the MCP-induced alterations. Under the specific growth conditions, RV exposure was found to promote neuronal differentiation in the hUCB-MSCs. The exposure of

cells to a specific pharmacological inhibitor (LY294002) of PI3K confirms the significant involvement of PI3K-mediated pathway in the ameliorative responses of RV against MCP exposure. Data identifies the substantial role of RV in the restoration of MCP-induced cellular damages, thus proving to have a therapeutic potential against organophosphate pesticide-induced neurodegeneration.

Jahan S, Kumar D, Singh S, Kumar V, Srivastava A, Pandey A, Rajpurohit CS, Khanna VK, Pant AB. *Molecular Neurobiology*. 2018. doi: 10.1007/s12035-018-0986-z.

Expression of miR-145 and its target proteins are regulated by miR-29b in differentiated neurons

MicroRNAs (miRNAs) are emerging as the most potential regulator of neuronal development. Recent studies from this lab and elsewhere have demonstrated a direct role of miRNAs in regulating neuronal differentiation and synaptogenesis. MicroRNA-145, a miRNA identified to regulate pluripotency of stem cells, downregulates the protein levels of reprogramming transcription factors (RTFs) like OCT4, SOX2, and KLF4 (cell, 137,647-658,2009). Studies have shown that miR-145 is multifunctional and crucial for fate determination of neurons. In authors recently published study, they have identified a set of miRNAs including miR-145 and miR-29b families differentially expressed in SH-SY5Y cells exposed sequentially with retinoic acid + brain-derived neurotrophic factor (RA+BDNF) for differentiation into mature neurons (Mol Neurobiol (2016) doi: <https://doi.org/10.1007/s12035-016-0042-9>). In the present study, authors have identified the role of miR-29b in upregulation of miR-145, which is upregulated after exposure of RA+BDNF in a P53-dependent manner. In differentiating SH-SY5Y cells, expression of miR-29b downregulates expression of P85 α , a P53 inhibitor, which results in upregulation of miR-145 and downregulation of RTF proteins. Ectopic expression of miR-145 and miR-29b in amounts equivalent to their endogenous expression has induced G1 phase cell cycle arrest. In conclusion, this studies have identified miR-29b as an upstream regulator of miR-145 and targets its RTF genes during differentiation of SH-SY5Y cells.

Jauhari A, Singh T, Yadav S. *Molecular Neurobiology*. 2018. doi: 10.1007/s12035-018-1009-9.

Arsenic, cadmium, and lead like troglitazone trigger PPAR γ -dependent poly (ADP-Ribose) polymerase expression and subsequent apoptosis in rat brain astrocytes

Authors previously demonstrated that arsenic, cadmium, and lead mixture at environmentally relevant doses induces astrocyte apoptosis in the developing brain. Here, authors investigated the mechanism and contribution of each metal in inducing the apoptosis. Authors hypothesized participation of transcription factor, peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ), reported to affect astrocyte survival. Authors treated cultured rat astrocytes with single metals and their combinations and performed apoptosis assay and measured PPAR γ expression levels. Authors found that cadmium demonstrated maximum increase in PPAR γ as well as apoptosis, followed by arsenic and then lead. Interestingly, authors observed that the metals mimicked PPAR γ agonist, troglitazone, and enhanced PPAR γ -transcriptional activity. Co-treatment with PPAR γ -siRNA or PPAR γ -antagonist, GW9662,

suppressed the astrocyte apoptosis, suggesting a prominent participation of PPAR γ in metal(s)-induced astrocyte loss. Authors explored PPAR γ -transcriptional activity and identify its target gene in apoptosis, performed *in silico* screening. Authors spotted PPAR γ -response elements (PPREs) within poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) gene, and through gel-shift assay verified metal(s)-mediated increased PPAR γ binding to PARP-PPREs. Chromatin-immunoprecipitation and luciferase-reporter assays followed by real-time PCR and Western blotting proved PPRE-mediated PARP expression, where cadmium contributed most and lead least, and the effects of metal mixture were comparable with troglitazone. Eventually, dose-dependent increased cleaved-PARP/PARP ratio confirmed astrocyte apoptosis. Additionally, authors found that PPAR γ and PARP expressions were c-Jun N-terminal kinases and cyclin-dependent kinase5-dependent. *in vivo* treatment of developing rats with the metals corroborated enhanced PPAR γ -dependent PARP and astrocyte apoptosis, where yet again cadmium contributed most. Overall, this study enlightens a novel PPAR γ -dependent mechanism of As-, Cd-, and Pb-induced astrocyte apoptosis.

Kushwaha R, Mishra J, Tripathi S, Khare P, Bandyopadhyay S. *Molecular Neurobiology*. 2018 , 55:2125-2149.

Arsenic attenuates heparin-binding EGF-like growth factor/EGFR signaling that promotes matrix metalloproteinase 9-dependent astrocyte damage in the developing rat brain

Authors earlier reported that exposure to arsenic at concentrations in ground water of India attenuated glial fibrillary acidic protein (GFAP) during brain development. Here, authors validated the effects and explored mechanism in cultured astrocytes and developing rat brain. Authors hypothesized participation of epidermal growth factor receptor (EGFR), known to regulate GFAP. Authors found that arsenic inactivated EGFR, marked by reduced phospho-EGFR in astrocytes. Screening EGFR ligands revealed an arsenic-mediated attenuation in cellular and secreted-Heparin-binding EGF-like growth factor (HB-EGF). Furthermore, authors observed that recombinant-HB-EGF cotreatment with arsenic blocked reduction in HB-EGF, secreted-HB-EGF and phospho-EGFR, which could be reversed by EGFR-inhibitor, gefitinib, suggesting that arsenic attenuated an HB-EGF/EGFR loop in astrocytes. This reduced HB-EGF/EGFR was essentially responsible for arsenic-induced astrocyte damage, obvious from a recombinant-HB-EGF-mediated recovery in GFAP levels and astrocyte morphology and reduction in astrocyte apoptosis, and the reverse by gefitinib. Authors found that arsenic also suppressed neuronal HB-EGF levels, which additionally contributed towards astrocyte damage. Exploring the pathways downstream of reduced HB-EGFR/EGFR revealed that an upregulated matrix metalloproteinase 9 (MMP9) within the astrocytes ultimately led to apoptosis and GFAP loss. Astrocytes and MMPs are known to regulate the blood-brain barrier (BBB) integrity, and hence authors examined the effects of arsenic on BBB. Authors detected an arsenic-mediated increased BBB permeability, which could be blocked by recombinant-HB-EGF and MMP9 inhibitor, SB-3CT. Thus, this study indicates that via reduced astrocyte and neuronal HB-EGF signaling, arsenic may induce MMP9 levels and GFAP loss in astrocytes, which might adversely affect BBB integrity of the developing rat brain.

Kushwaha R, Mishra J, Tripathi S, Raza W, Mandrah K, Roy SK, Bandyopadhyay S. *Toxicological Sciences*. 2018, 162:406-428.

Cypermethrin activates autophagosome formation albeit inhibits autophagy owing to poor lysosome quality: Relevance to Parkinson's disease

Parkinson's disease (PD) is the second most familiar, progressive and movement-related neurodegenerative disorder after Alzheimer disease. This study aimed to decipher the role of autophagy in cypermethrin-induced Parkinsonism, an animal model of PD. Indicators of autophagy [expression of beclin 1, autophagy-related protein 12 (Atg 12), unc-51 like autophagy activating kinase 1 (Ulk 1), p62 and lysosome-associated membrane protein 2 (LAMP 2) and conversion of microtubule-associated protein 1A/1B-light chain 3 (LC3) I to II], signalling cascade [phosphorylated (p) 5' adenosine monophosphate-activated protein kinase (p-AMPK), sirtuin 1 (Sirt 1), phosphorylated-mammalian target of rapamycin (p-mTOR), tuberous sclerosis complex 2 (TSC 2), p₃₁₇Ulk 1 and p₇₅₇Ulk 1 levels] and lysosome morphology were assessed in control and cypermethrin-treated rat model of PD. Autophagy markers were also measured in cypermethrin-treated neuroblastoma cells in the presence of 3-methyl adenine, a phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase (PI3K) class III inhibitor, vinblastine, an autophagosome elongation inhibitor, bafilomycin A1, an autophagolysosome and lysosome fusion/abnormal acidification inhibitor or torin 1, a mechanistic target of rapamycin inhibitor. Cypermethrin reduced LAMP 2 and increased p-AMPK and Sirt 1 without causing any change in other signalling proteins. 3-Methyl adenine did not change LC3 conversion, vinblastine and bafilomycin A1 decreased LAMP 2 expression in controls. While cypermethrin increased LC3 conversion in the presence of 3-methyl adenine, LAMP 2 reduction was more pronounced in vinblastine and bafilomycin A1-treated cells. Torin 1 normalized the expression of LAMP 2 without any change in other autophagy markers. Results demonstrate that albeit cypermethrin activates autophagosome formation, it reduces LAMP 2 expression and lysosome quality leading to autophagy inhibition.

Mishra AK, Mishra S, Rajput C, Ur Rasheed MS, Patel DK, Singh MP. *Neurotoxicity Research*. 2018, 33:377-387.

6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline-3-carboxylic acid attenuates colon carcinogenesis via blockade of IL-6 mediated signals

In this study, authors investigated the *in vivo* antiproliferative activity of 6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline-3-carboxylic acid (M1) in dimethylhydrazine (DMH) induced colorectal carcinoma (CRC) using albino Wistar rats. M1 was administered to DMH induced CRC rats at 10 and 25 mg/kg doses for 15 days. Various physiological, oxidative parameters, histopathology, ELISA, gene and protein expression studies were conducted to evaluate the anti-CRC potential of M1. The histopathology and biochemical tests indicated the protective action of M1 in DMH-induced colon cancer. ELISA confirms that M1 reduced the increased concentration of IL-6 more prominently than those of IL-2 and COX-2. Gene expression analysis revealed that M1 attenuated the increased mRNA over-expression of IL-6, JAK2 and STAT3. The result obtained from quantitative western blot analysis demonstrated that the CRC condition was produced by the IL-6 induced activation/phosphorylation of JAK2 and

STAT3 and further down-regulated with M1 treatment. This evidence was supported well with the application of data-based mathematical modeling. Applying the fitted model, authors predicted the quantitative behavior of STAT3 populations not accessible to experimental measurement. Later, H NMR based serum metabolic profiling was carried out using rat sera to investigate the impact of M1 on CRC-induced metabolic alterations. M1 showed its ability to restore the perturbed metabolites in CRC condition. Altogether, this study provided the first time evidence that M1 exhibits anti-CRC potential through the blockade of IL-6/JAK2/STAT3 oncogenic signaling.

Mishra P, Raj V, Bhadauria AS, Singh AK, Rai A, Kumar P, Keshari AK, De A, Samanta A, Kumar U, Kumar D, Maity B, Nath S, Prakash A, Ansari KM, Saha S. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2018, 100:282-295.

Proteomic approaches to investigate age related vulnerability to lindane induced neurodegenerative effects in rats

Proteomic studies were carried out in immature (3 week), adult (18 week) and aged (48 week) rats to understand the age dependent vulnerability to lindane induced neurodegeneration. 2-D and western blot analysis of protein extracts of hippocampus and substantia-nigra isolated from lindane treated rats (2.5 mg/kg, p.o. X 21 days) revealed marked dysregulation in the expression of proteins related to ubiquitin proteasome pathway, antioxidant activity, chaperones, energy metabolism, calcium homeostasis and proteins involved in neurodegeneration. These alterations were associated with marked increase in reactive oxygen species formation, lipid peroxidation, reduced glutathione content and antioxidant enzyme activities in lindane treated rats. Aged rats, in particular showed higher magnitude of alteration in these proteins when compared to immature or adult rats. Proteins involved in apoptosis and autophagy also showed marked alterations in their expression, particularly in the aged rats. Ultrastructural analysis revealed greater number of autophagic vesicle in hippocampus and substantia-nigra in treated aged rats. The data suggest that proteomic approaches could be used to investigate the vulnerability to lindane induced neurodegeneration in rats.

Mudawal A, Srivastava A, Singh A, Shankar J, Yadav S, Mishra M, Singh PK, Khanna VK, Parmar D. *Food and Chemical Toxicology*. 2018, 115:499-510.

Novel 1,3,4-thiadiazoles inhibit colorectal cancer via blockade of IL-6/COX-2 mediated JAK2/STAT3 signals as evidenced through data-based mathematical modeling

We attempted a preclinical study using DMH-induced CRC rat model to evaluate the antitumor potential of this recently synthesized 1,3,4-thiadiazoles. The molecular insights were confirmed through ELISA, qRT-PCR and western blot analyses. The CRC condition was produced in response to COX-2 and IL-6 induced activation of JAK2/STAT3 which, in turn, was due to the enhanced phosphorylation of JAK2 and STAT3. The treatment with 1,3,4-thiadiazole derivatives (VR24 and VR27) caused the significant blockade of this signaling pathway. The behavior of STAT3 populations in response to IL-6 and COX-2 stimulations was further confirmed through data-based mathematical modeling using the quantitative western blot data. Finally, VR24 and VR27 restored the perturbed metabolites associated to DMH-induced CRC as evidenced through H NMR based serum metabolomics.

The tumor protecting ability of VR24 and VR27 was found comparable or to some degree better than the marketed chemotherapeutics, 5-fluorouracil.

Raj V, Bhadauria AS, Singh AK, Kumar U, Rai A, Keshari AK, Kumar P, Kumar D, Maity B, Nath S, Prakash A, Ansari KM, Jat JL, Saha S. *Cytokine*. 2018. pii: S1043-4666(18)30112-1.

PAH exposure-associated lung cancer: An updated meta-analysis

Occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) has been shown to be associated with lung cancer in various epidemiological studies in industries such as aluminium reduction/smelting, coal gasification, coke production, iron/steel foundries, coal/coke and related products and carbon/graphite electrodes production. To update data on the association between PAH exposure and morbidity and mortality due to lung cancer among workers in different occupations, including smoking data. A comprehensive literature search was conducted to retrieve relevant papers for meta-analysis. Cohort studies with standardized mortality ratios or standardized incidence ratios and calculated overall risk ratio with their corresponding 95% confidence intervals (CIs) were included in the analysis. Chi-square test for heterogeneity was used to evaluate the consistency of findings between the studies. A significant risk of lung cancer was observed among the coal/coke and related product industry 1.55 (95% CI 1.01-2.37) and the iron/steel foundry industry 1.52 (95% CI 1.05-2.20). There was a wide variation in smoking habits and PAHs exposure among studies. Coal/coke industry and iron/steel industry workers showed a higher risk of lung cancer compared with other occupations exposed to PAHs. The confounding effects of smoking and individual exposure levels of PAH should be taken into account.

Singh A, Kamal R, Ahamed I, Wagh M, Bihari V, Sathian B, Kesavachandran CN. *Occupational Medicine (Lond)*. 2018. doi: 10.1093/occmed/kqy049.

Under ambient UVA exposure, pefloxacin exhibits both immunomodulatory and genotoxic effects via multiple mechanisms

Pefloxacin (PFLX) is an antibiotic, which shows broad spectrum antimicrobial activities. It is an important derivative of fluoroquinolones (FLQs) group. Ultraviolet radiation (200-400nm) causes major problem for living being which comes at the earth surface naturally through sunlight and increasing regularly due to ozone depletion. PFLX was photodegraded in 5h and forms photoproduct under UVA exposure. At the non photocytotoxic dose PFLX, shows reduced phagocytosis activity, NO (nitric oxide) production, large vacuole formation and down regulated IL-6, TNF- α and IL-1 in BALB/c macrophages at both genes and proteins levels. At higher doses (photocytotoxic doses), PFLX induced a concentration dependent decrease in cell viability of human keratinocyte cell line (HaCaT) and peritoneal macrophages of BALB/c mice. This molecular docking suggests that PFLX binds only to the cleaved DNA in the DNA-human TOP2A complex. Topoisomerase assay confirmed that PFLX inhibits human topoisomerase by forming an adduct with DNA. Photosensitized PFLX also caused intracellular ROS mediated DNA damage and formation of micronuclei and cyclobutane pyrimidine dimers (CPDs). Increase intracellular ROS leads to apoptosis which was proved through lysosomal destabilization and reduced mitochondrial membrane potential

(MMP). This present study shows that ambient UVA exposure in the presence of PFLX caused immunomodulatory as well as photogenotoxic effects. Therefore, patients under PFLX drug treatment should avoid sunlight exposure, especially during peak hours for their photosafety.

Singh J, Srivastva AK, Mandal P, Chandra S, Dubey D, Dwivedi A, Chopra D, Tripathi A, Ray RS. *Journal Photochemistry and Photobiology B*. 2018, 178:593-605.

Secretome of differentiated PC12 cells enhances neuronal differentiation in human mesenchymal stem cells via NGF-like mechanism

The secretome-mediated responses over cellular physiology are well documented. Stem cells have been ruling the field of secretomics and its role in regenerative medicine since the past few years. However, the mechanistic aspects of secretome-mediated responses and the role of other cells in this area remain somewhat elusive. Here, authors investigate the effects of secretome-enriched conditioned medium (CM) of neuronally differentiated PC12 cells on the neuronal differentiation of human mesenchymal stem cells (hMSCs). The exposure to CM at a ratio of 1:1 (CM: conditioned medium of PC12 cells) led to neuronal induction in hMSCs. This neuronal induction was compared with a parallel group of cells exposed to nerve growth factor (NGF). There was a marked increase in neurite length and expression of neuronal markers (β -III tubulin, neurofilament-M (NF-M), synaptophysin, NeuN in exposed hMSCs). Experimental group co-exposed to NGF and CM showed an additive response via MAPK signaling and directed the cells particularly towards cholinergic lineage. The ability of CM to enhance the neuronal properties of stem cells could aid in their rapid differentiation into neuronal subtypes in case of stem cell transplantation for neuronal injuries, thus broadening the scope of non-stem cell-based applications in the area of secretomics.

Srivastava A, Singh S, Pandey A, Kumar D, Rajpurohit CS, Khanna VK, Pant AB. *Molecular Neurobiology*. 2018. doi: 10.1007/s12035-018-0981-4.

Secretome of differentiated PC12 cells restores the monocrotophos-induced damages in human mesenchymal stem cells and SHSY-5Y cells: Role of autophagy and mitochondrial dynamics

A perturbed cellular homeostasis is a key factor associated with xenobiotic exposure resulting in various ailments. The local cellular microenvironment enriched with secretory components aids in cell-cell communication that restores this homeostasis. Deciphering the underlying mechanism behind this restorative potential of secretome could serve as a possible solution to many health hazards. Authors, therefore, explored the protective efficacy of the secretome of differentiated PC12 cells with emphasis on induction of autophagy and mitochondrial biogenesis. Monocrotophos (MCP), a widely used neurotoxic organophosphate, was used as the test compound at sublethal concentration. The conditioned medium (CM) of differentiated PC12 cells comprising of their secretome restored the cell viability, oxidative stress and apoptotic cell death in MCP-challenged human mesenchymal stem cells and SHSY-5Y, a human neuroblastoma cell line. Delving further to identify the underlying mechanism of this restorative effect authors observed a marked increase in the expression of autophagy markers LC3, Beclin-1, Atg5 and Atg7. Exposure to autophagy inhibitor, 3-methyladenine, led to a reduced expression of these markers with a concomitant increase in the expression of pro-

apoptotic caspase-3. Besides that, the increased mitochondrial fission in MCP-exposed cells was balanced with increased fusion in the presence of CM facilitated by AMPK/SIRT1/PGC-1 α signaling cascade. Mitochondrial dysfunctions are strongly associated with autophagy activation and as per this findings, cellular secretome too induces autophagy. Therefore, connecting these three potential apices can be a major breakthrough in repair and rescue of xenobiotic-damaged tissues and cells.

Srivastava A, Singh S, Rajpurohit CS, Srivastava P, Pandey A, Kumar D, Khanna VK, Pant AB. *Neuromolecular Medicine*. 2018, 20(2):233-251.

PI3K/Akt/GSK3 β induced CREB activation ameliorates arsenic mediated alterations in NMDA receptors and associated signaling in rat hippocampus: Neuroprotective role of curcumin

Protective efficacy of curcumin in arsenic induced NMDA receptor dysfunctions and PI3 K/Akt/ GSK3 β signalling in hippocampus has been investigated *in vivo* and *in vitro*. Exposure to sodium arsenite (*in vivo* - 20 mg/kg, body weight p.o. for 28 days, *in vitro* - 10 μ M for 24 hrs) and curcumin (*in vivo* - 100 mg/kg body weight p.o. for 28 days, *in vitro* - 20 μ M for 24 hrs) was carried out alone or simultaneously. Treatment with curcumin ameliorated sodium arsenite induced alterations in the levels of NMDA receptors, its receptor subunits and synaptic proteins - pCaMKII α , PSD-95 and SynGAP both *in vivo* and *in vitro*. Decreased levels of BDNF, pAkt, pERK1/2, pGSK3 β and pCREB on sodium arsenite exposure were also protected by curcumin. Curcumin was found to decrease sodium arsenite induced changes in hippocampus by modulating PI3 K/ Akt/ GSK3 β neuronal survival pathway, known to regulate various cellular events. Treatment of hippocampal cultures with pharmacological inhibitors for ERK1/2, GSK3 β and Akt individually inhibited levels of CREB and proteins associated with PI3 K/Akt/GSK3 β pathway. Simultaneous treatment with curcumin was found to improve sodium arsenite induced learning and memory deficits in rats assessed by water maze and Y-maze. The results provide evidence that curcumin exercises its neuroprotective effect involving PI3 K/Akt pathway which may affect NMDA receptors and downstream signalling through TrK β and BDNF in arsenic induced cognitive deficits in hippocampus.

Srivastava P, Dhuriya YK, Kumar V, Srivastava A, Gupta R, Shukla RK, Yadav RS, Dwivedi HN, Pant AB, Khanna VK. *Neurotoxicology*. 2018. pii: S0161-813X(18)30161-X.

Sneaky Entry of IFN γ Through Arsenic-Induced Leaky Blood-Brain Barrier Reduces CD200 Expression by Microglial pro-Inflammatory Cytokine

Recent studies showed that neuronal surface protein CD200 plays a key role in the regulation of neuroinflammation. Previously, authors showed that arsenic (0.38 mg/kg body weight) exposure induces microglial activation and consequently IL-6/TNF- α secretion. This result indicated the possibility of alteration in the expression of CD200. Therefore, the present study was focused on checking arsenic-induced alteration in CD200 expression and revealing the underlying mechanism. Male BALB/c mice were exposed to arsenic (vehicle, 0.038 and 0.38 mg/kg body weight) for 60 days, and the expression level of CD200 was found to be decreased which was rescued by minocycline (33 mg/kg body weight) co-administration.

Higher CD68 staining, increased level of IL-6/TNF- α , as well as higher level of IFN γ , were observed in in vivo arsenic-exposed groups. Interestingly, in vitro arsenic exposure could not increase IL-6/TNF- α level in the culture supernatant, whereas, supplementation of IFN γ could mimic the in vivo results. However, arsenic could not induce IFN γ production from brain endothelial cells, microglia, and astrocytes, thereby suggesting the entry of IFN γ through the impaired blood-brain barrier. Evans blue fluorescence in the brain confirms altered blood-brain barrier permeability although no changes were observed in the expression level of tight junction proteins (claudin-5 and occludin). Finally, intracerebral injection of anti-IFN γ neutralizing antibody in arsenic-exposed brain reduced microglia activation (IL-6 and TNF- α and CD68 expression) and subsequently rescued CD200 level. Taken together, the study showed that arsenic-mediated compromised blood-brain barrier is a major driving force to induce microglial IL-6 and TNF- α production through serum IFN γ leading to CD200 downregulation.

Singh V, Kushwaha S, Gera R, Ansari JA, Mishra J, Dewangan J, Patnaik S, Ghosh D. *Molecular Neurobiology*. 2018. doi: 10.1007/s12035-018-1155-0.

Malfunctioning of Chaperone-Mediated Autophagy in Parkinson's Disease: Feats, Constraints, and Flaws of Modulators

Homeostatic regulation of class II programmed cell death/autophagy for the degradation and elimination of substandard organelles and defective proteins is decisive for the survival of dopaminergic neurons. Chaperone-mediated autophagy (CMA), one of the most highly dedicated self-sacrificing events, is accountable for the partial elimination of redundant soluble cytoplasmic proteins in Parkinson's disease (PD). CMA is characterized by the selective delivery of superfluous protein containing lysine-phenylalanine-glutamate-arginine-glutamine (KFERQ)/KFERQ-like motif to the lysosome through molecular chaperones, such as heat shock cognate-70 (Hsc-70). KFERQ/KFERQ-like motif present in the poor quality cytoplasmic substrate protein and Hsc-70 complex is recognized by a janitor protein, which is referred to as the lysosome-associated membrane protein-2A (LAMP-2A). This protein is known to facilitate an entry of substrate-chaperone complex in the lumen for hydrolytic cleavage of substrate and elimination of end-products. Impaired CMA is repeatedly blamed for an accumulation of surplus soluble proteins. However, it is still an enigma if CMA is a bonus or curse for PD. Case-control studies and cellular and animal models have deciphered the contribution of impaired CMA in PD. Current article updates the role of CMA in toxicant models and recapitulates the evidences that have highlighted a link between impaired CMA and PD. Although PD is an irreversible happening and CMA is a dual edging phenomenon, it is anticipated that fine-tuning of the latter encounters the former to a certain extent. Besides, the truth, embellishment, and propaganda regarding the issue are also emphasized in the final segment of the article.

Tripathi MK, Rajput C, Mishra S, Rasheed MSU, Singh MP. *Neurotoxicity Research*. 2018. doi: 10.1007/s12640-018-9917-z.

International Conference on Safety of AYUSH Products and Biomedical Devices

A two day International Toxicology Conclave was organised at CSIR – Indian Institute of Toxicology Research, established in 1965, the premier toxicology laboratory organizes the conclave every year as a part of its Annual Day celebrations which was held on November 01, 2018 this year. In this edition of the conclave, experts from academia, industry and regulatory bodies deliberated on topics in the following niche areas in toxicology:

- Safety of AYUSH Products
- Diagnostics and Biomedical Devices
- Food and Consumer Safety

Day 1 of the conclave focused on Safety of AYUSH Products and Diagnostics and Biomedical Devices with lectures on model systems for evaluating safety of ayurvedic medicines, and quality assurance in herbal product development. CSIR – IITR's initiatives towards safety of AYUSH products was highlighted. This was followed by deliberations in the areas of new and improved diagnostic devices for Rheumatic Heart Disease and preclinical imaging techniques for safety evaluation, among others. The panel discussion at the end of each session highlighted the key action points that have to be addressed in ensuring safer AYUSH products and biomedical devices.

Earlier in the day, inaugurating the conclave, Dr Anil K Tripathi, Director, CSIR – Central Institute of Medicinal and Aromatic Plants opined that it is imperative upon the scientific community to scientifically validate the age old practices of traditional systems of medicine. While AYUSH systems of medicine have yielded the desired results, increasing global practice of the science demands a more thorough evidence based safety evaluation, he said. Professor Alok Dhawan, Director, CSIR – Indian Institute of Toxicology Research, in his Presidential address reiterated the relevance of toxicology and safety testing in ensuring safer devices and products for human use. Dr Poonam Kakkar, Chief Scientist, CSIR – Indian Institute of Toxicology Research and Chairperson of the Organizing Committee, ITC-2018 welcomed the gathering.

Is the food you eat, safe? Does the food you eat give you the calories you require? Packaged food, is it as nutritious as the claim? These were some of the topics that were deliberated upon during the second day of the International Toxicology Conclave at CSIR – Indian Institute of Toxicology Research. Kick starting the session on Food and Consumer Safety, Professor Alok Dhawan, Director, CSIR-Indian Institute of Toxicology Research said that several institutions under the Council of Scientific and Industrial Research (CSIR) umbrella have been working towards this end. Several kits/instruments have been developed for food testing to detect adulterants, contaminants, poor quality, spoilage etc. Presentations were also made on the role of food substances as therapeutic agents and improved food packaging methods to preserve the shelf life of packaged food. A panel discussion at the end of the session listed action points to address the issues of risk assessment, safety testing, improved food packaging methods and preparation of enriched/fortified foods to address the

widespread under nutrition/malnutrition in the country. Curtains came down on the two day conclave with the valedictory function chaired by Dr S J S Flora, Director, National Institute of Pharmaceutical Education and Research, Raebareli. Awards were also given to the participants with the best posters that were displayed during the conclave. Dr Sanghamitra Bandopadhyay and Dr Debabrat Ghosh, Conveners of Organizing Committee, ITC-2018 gave the genesis of the conclave and proposed the vote of thanks, respectively.

सीएसआईआर-आईआईटीआर, लखनऊ, दक्षिण पूर्व एशिया में विषविज्ञान के क्षेत्र में एकमात्र बहुउद्देशीय शोध संस्थान है, जिसका आदर्श वाक्य है

"पर्यावरण, स्वास्थ्य की सुरक्षा एवं उद्योग के लिए सेवा"



अनुसंधान और विकास के क्षेत्र

- भोजन, औषधि और रसायन विषविज्ञान
- पर्यावरण विषविज्ञान
- नियामक विषविज्ञान
- नैनो चिकित्सा एवं नैनो सामग्री विषविज्ञान
- तंत्र विषविज्ञान एवं स्वास्थ्य आपदा आंकलन

उद्योगों और स्टार्टअप के साथ शोध एवं विकास में प्रतिभागिता

- सेंटर फार इनोवेशन एण्ड ट्रांसलेशनल रिसर्च (सीटार)

प्रस्तावित सेवाएं

- जीएलपी प्रमाणित पूर्व-नैदानिक विषाक्तता अध्ययन
- एनएबीएल आईएसओ/आईईसी 17025/2005 द्वारा मान्यता प्राप्त
- नवीन रसायनों का सुरक्षा/विषाक्तता मूल्यांकन
- जल गुणवत्ता मूल्यांकन और अनुवीक्षण
- विश्लेषणात्मक सेवाएं
- पर्यावरण अनुवीक्षण एवं प्रभाव आंकलन
- रसायनों/उत्पादों के बारे में सूचना

मान्यता

- वैज्ञानिक एवं औद्योगिक अनुसंधान संगठन एस.आई.आर.ओ.
- उत्तर प्रदेश प्रदूषण नियंत्रण बोर्ड (जल और वायु)
- भारतीय फैक्ट्री अधिनियम (पेय जल)
- भारतीय मानक ब्यूरो (संश्लेषित डिटर्जेंट)
- भारतीय खाद्य संरक्षा एवं मानक प्राधिकरण (एफएसएसआई)

उपलब्ध/विकसित प्रौद्योगिकी

- ओनीर-पेयजल हेतु एक अनाखा समाधान
- पोर्टेबल जल विश्लेषण किट
- पर्यावरण एवं मानव स्वास्थ्य हेतु सचल प्रयोगशाला
- सरसों के तेल में आर्जीमोन की शीघ्र जांच हेतु एओ किट
- खाद्य तेलों में अपमिश्रक बटर यलो की जांच हेतु एमओ चेक

विषविज्ञान भवन, 31, महात्मा गाँधी मार्ग,
लखनऊ-226001, उ.प्र., भारत

VISHVIGYAN BHAWAN, 31, MAHATMA GANDHI MARG,
LUCKNOW-226001, U.P., INDIA

Phone: +91-522-2627586, 2614118, 2628228 Fax: +91-522-2628227, 2611547
director@iitindia.org www.iitindia.org



एनएबीएल द्वारा रासायनिक एवं
जैविक परीक्षण हेतु प्रत्यायित
Accredited by NABL for chemical
and biological testing

विषाक्तता परीक्षण: जीएलपी अनुसंधान सुविधा
Toxicity Testing: GLP Test Facility