

विषविज्ञान शोध पत्रिका
Toxicology Research Bulletin

खण्ड 40 संख्या 1 2020

Volume 40 Number 1 2020



सीएसआईआर-भारतीय विषविज्ञान अनुसंधान संस्थान

विषविज्ञान भवन, 31, महात्मा गांधी मार्ग

लखनऊ- 226001, उत्तर प्रदेश, भारत

CSIR-Indian Institute of Toxicology Research

Vishvigyan Bhawan, 31, Mahatma Gandhi Marg

Lucknow - 226 001, Uttar Pradesh, India

Editor

Dr Anvita Shaw

संपादिका

डॉ अन्विता शाव

Editorial Committee

Nikhil Garg, Dr Akshay Dwarkanath, Dr Sanghmitra Bandyopadhyay,,
Dr Amit Kumar and Dr Aruna Satish

संपादक मंडल

निखिल गर्ग, डॉ अक्षय द्वारकानाथ, डॉ संघमित्रा बंदोपाध्याय,
डॉ अमित कुमार एवं डॉ अरुणा सतीश

For information and feedback please write to::

Director

CSIR-Indian Institute of Toxicology Research
Vishvigyan Bhawan, 31, Mahatma Gandhi Marg
Lucknow - 226 001, Uttar Pradesh, India

सूचना एवं प्रतिक्रिया हेतु संपर्क करें:

निदेशक

सीएसआईआर-भारतीय विषविज्ञान अनुसंधान संस्थान
विषविज्ञान भवन, 31, महात्मा गांधी मार्ग
लखनऊ -226001, उत्तर प्रदेश, भारत

सीएसआईआर आईआईटीआर-विषविज्ञान शोध पत्रिका

40(1) 2020

- 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।

संस्थान पाँच दशकों से भी अधिक समय से विषविज्ञान के क्षेत्र निरंतर कार्यरत है एवं इसने मानव स्वास्थ्य के सुधार हेतु व्यवसायिक, औद्योगिक एवं पर्यावरण विषविज्ञान में अतुलनीय योगदान दिया है। संस्थान के कार्य योजना को पाँच मुख्य क्षेत्रों में वर्गीकृत किया गया है

- 1) पर्यावरण विषविज्ञान
- 2) खाद्य, औषधि एवं रासायनिक विषविज्ञान
- 3) नैनोमटेरियल विषविज्ञान
- 4) नियामक विषविज्ञान एवं
- 5) प्रणाली विषविज्ञान एवं स्वास्थ्य जोखिम मूल्यांकन।

वर्तमान विषविज्ञान अनुसंधान पत्रिका संस्थान के चुने हुए वैज्ञानिक प्रकाशनों का संक्षिप्त अवलोकन है।

वैज्ञानिक उपलब्धियां

पर्यावरण विषविज्ञान

सीएसआईआर-आईआईटीआर- में पर्यावरण विषविज्ञान समूह ने पर्यावरण से जुड़े मानव स्वास्थ्य को बेहतर बनाने के लिए अध्ययन किया और बुनियादी तथा ट्रांसलेशनल संबंधी शोध प्रयासों को अपनाया। विषाक्तता मूल्यांकन के लिए उपयोग किए जाने वाले मॉडल जीव जैसे ड्रोसोफिला

मेलानोगास्टर, ईसेनिया फेटिडा, कैनोहडाइटिस एलिगेंस और अन्य मॉडल विषाक्त पदार्थों की किस्मों के जोखिम मूल्यांकन के लिए ओईसीडी द्वारा अनुमोदित हैं। अनुसंधान के परिणाम रासायनिक जोखिम का आंकलन और संवेदनशीलता बायोमार्कर की पहचान, पर्यावरण जीनोमिक्स, माइक्रोबियल मेटाजीनोमिक्स जीन पर्यावरण-अंतःक्रिया, पर्यावरण स्वास्थ्य, प्रजनन जीवविज्ञान, उत्परिवर्तन, अपशिष्ट उपचार और बायोरिमीडिएशन में मदद करते हैं। जंतु परीक्षण पर नैतिक चिंताओं के साथ उच्चथूपट - विषाक्तताएसे की जरूरत एवं इकोटोक्सिकोलॉजिकल अध्ययन के लिए बेहतर उपकरण की खोज की आवश्यकता है। इसलिए, उच्च थूपट वैकल्पिक मॉडल के विकास, मान्यता और उपयोग के साथसाथ - इकोटोक्सिसिटी अध्ययन के लिएजंतु मॉडल के लिए विकल्प इकोटोक्सिकोलॉजी में उच्च प्राथमिकता है। मात्रात्मक संरचनागतविधि संबंधों से प्राप्त उपयोग-, एक्सपोजर और प्रभावों की जानकारी, पढ़ने की विधियां, विषैले संबंध की सीमा और इन विवो परीक्षण से पहले इन विट्रो परीक्षण रसायनों के अधिक तीव्र, कुशल और लागत प्रभावी जोखिम मूल्यांकन के लिए आदर्श मार्ग हैं। बिगड़ी पारिस्थितिकी प्रणालियों के भीतर कारण-प्रभाव संबंधों को ठीक से निर्धारित करने के लिए एक बड़ी चुनौती नैदानिक क्षमताओं का विकास है। इससे यह पता लगाने में मदद मिलेगी कि मौजूदा सुधारात्मक प्रौद्योगिकियां किस हद तक प्रभावी हैं और जोखिम प्रबंधन में आवश्यक सुधार की आवश्यकता है।

इन मुद्दों को ध्यान में रखते हुए, आईआईटीआर में पर्यावरण विषविज्ञान समूह का उद्देश्य पर्यावरणीय रूप से प्रासंगिक पारिस्थितिक जोखिम मूल्यांकन में सुधार करना और पर्यावरण प्रदूषकों को कम करना है। पर्यावरण विषविज्ञान क्षेत्र के अंतर्गत प्रमुख अनुसंधान क्षेत्र हैं,

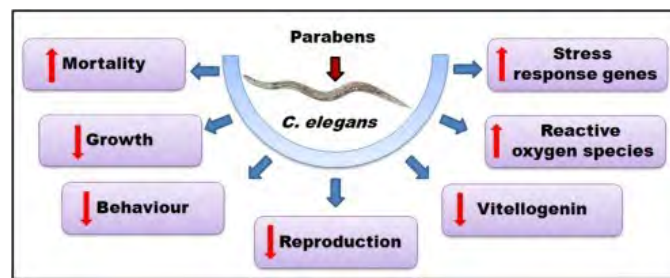
- पर्यावरण प्रदूषकों की विषाक्तता का तंत्र
- मिट्टी, पानी और औद्योगिक कचरे से खतरनाक और लगातार रासायनिक पदार्थों का निवारण
- इकोटोक्सिसिटी और पर्यावरण अनुवीक्षण

सीनोरेबिडाइटिस एलिगेंस में पैराबेन्स का विषाक्तता मूल्यांकन

रोग को रोकने और जीवन को बेहतर बनाने के लिए मनुष्य फार्मास्यूटिकल्स और व्यक्तिगत देखभाल उत्पादों के रूप में हजारों रसायनों का उपयोग करता है। रोगाणुरोधी गुणों के कारण, पैराबेन्स का उपयोग भोजन, व्यक्तिगत देखभाल उत्पादों, और फार्मास्यूटिकल्स में एक संरक्षक के रूप में किया जाता है। वैश्विक रूप से, पैराबेन्स जैसे मेटिलपेराबेन (पीएमई), ईथाईलपेराबेन (ईटीपी), प्रोपाइलपेराबेन(पीआरपी) , ब्यूटाइलपेराबेन (पर्यावरणीय तत्वो (बीयूपी) हवा, मिट्टी, तलछट, झीलों, मुहाना, महासागर और आर्कटिक क्षेत्र के सतह के पानी में पाए गए हैं। । जिससे पैराबेन्स के विषाक्त प्रभावों पर चिंता बढ़ गई है। इसी वजह से चार पैराबेन्स का विषाक्तता अध्ययन सीनोरेबिडाइटिस एलिगेंस मॉडल में किया है। जिसमें पैराबेन्स की एलसी-50 (घातक सांद्रता-50) का क्रम बीयूपी > पीआरपी > ईटीपी > एमईपी (278.1, 217.8, 169.2, और 131.88 माइक्रो ग्राम / मिली लीटर), निम्नलिखित क्रम में पाया गया जबकि पैराबेन्स का जोखिम पूरे विकासात्मक

समय तक दिया गया। इसके अलावा, सी एलिगेंस में पैराबेंस की आंतरिक सांद्रता यूएचपीएलसी के अध्ययनों के माध्यम से ज्ञात हुई। यह आंतरिक सांद्रता 1.67 से 2.83 माइक्रो ग्राम / ग्राम शुष्क भार, पाई गई, जब एलसी-50 के पाचवे हिस्से का जोखिम दिया। पैराबेंस के प्रभाव से विकास, व्यवहार और प्रजनन जैसे शारीरिक क्रियात्मक बिंदुओं पर नकारात्मक प्रभाव दिखाई देता है। इसके अलावा, पैराबेंस, ऑक्सीडेटिव तनाव और नाभिकीय प्रतिलेखन कारको जीन्स (एसकेएन-1, डीएएफ-16 और एचएसएफ-1) की अभिव्यक्ति को प्रेरित करते हैं। पैराबेंस सी एलिगेंस में अंतःस्रावी विघटनकारी जीन्स जैसे की विटेलोजेनिन जीन्स की अभिव्यक्ति में कमी कर देते हैं। इसलिये पैराबेंस सी एलिगेंस में ऑक्सीडेटिव तनाव और विषाक्तता का कारण बनता है और अंतःस्रावी-णविघटनकारी गुणों को प्रदर्शित करते हैं।

नागर वाई, ठाकुर आरएस, परवीन टी, पटेल डीके, रवि राम के, सतीश ए. (2020) सीनोरेबिडाइटिस एलिगेंस में पैराबेंस का विषाक्तता मूल्यांकन. किमोस्फीयर, 125730 :246

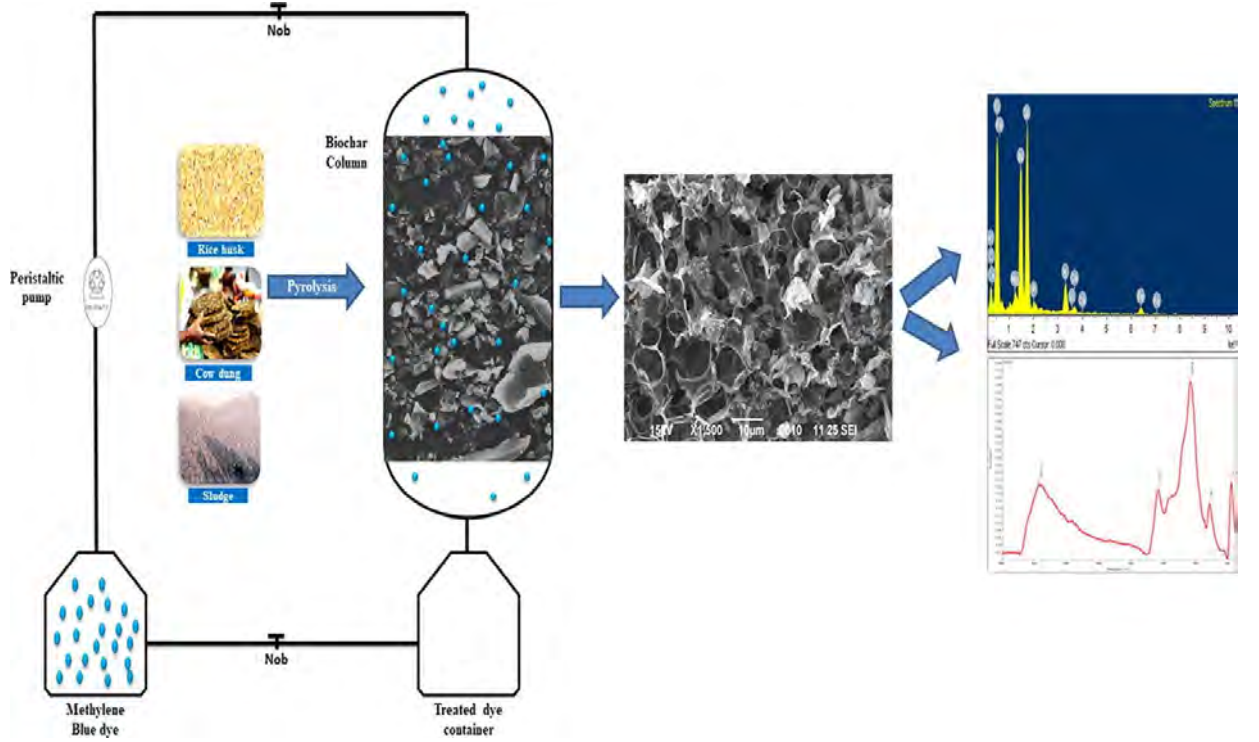


अध्ययन का चित्रमय सार

धान की भूसी, गाय का गोबर और घरेलू सीवेज़ बायोचार का उपयोग करके मिथाइलीन ब्लू डाई को हटाना :निरूपण, अनुप्रयोग, और काइनेटिक्स अध्ययन

चावल की भूसी बायोचार (आरएचबी), गाय के गोबर बायोचार (सीडीबी) और घरेलू कीचड़ बायोचार (एसबी) का उपयोग करके मिथाइलीन ब्लू (एमबी) डाई को हटाने के उद्देश्य से 500 डिग्री सेल्सियस पर धीमी पायरोलिसिस के माध्यम से संश्लेषित किया गया। बायोचार का उपयोग सिंथेटिक जलीय एमबी डाई के सोखने के लिए किया जाता था। एक बैच प्रयोग में सीडीबी, आरएचबी और एसबी द्वारा एमबी की हटाने की क्षमता 97.0-99.0 थी; 71.0-99.0 और 73.0-98.9% स्थितियों पर, पीएच (2.0-11.0); 5 दिनों के लिए बायोचार खुराक (0.5-6.0 ग्राम / 100 एमएल)। लैंगमुइर स्थिरांक (KL) के सोखने की क्रिया को क्रमशः RHB, CDB और SB के लिए 0.101, 0.583 और 0.128 प्राप्त किया गया। इसके अलावा, आरएचबी, सीडीबी और एसबी के लिए छद्म प्रथम क्रम के अबसोर्पसोन काइनेटिक्स 0.068, 0.018 और 0.066 थे, जबकि छद्म द्वितीय क्रम काइनेटिक्स के लिए यह 0.031, 0.023 और 0.273 था। इस प्रकार, सीडीबी डाई हटाने के लिए अधिक प्रभावी शोषक था।

अहमद ए, खान एन, गिरि बी एस, चौधरी पी, चतुर्वेदी पी. (2020) बायोरिसोर्स टेक्नोलॉजी, 306:123202



अध्ययन का चित्रमय सार

खाद्य, औषधि एवं रासायनिक विषविज्ञान

खाद्य का सर्वाधिक महत्व है और स्वस्थ जीवन प्रदान करने हेतु पर्याप्त मात्रा में इसकी आवश्यकता होती है। पर्यावरण प्रदूषण या अपमिश्रण के माध्यम से खाद्य सुरक्षा एवं खाद्य संदूषण के बारे में विश्व भर में चिंता बढ़ रही है। गैर-कृषि उत्पादक अवधि के दौरान पर्याप्त खाद्य आपूर्ति सुनिश्चित करने हेतु खाद्य को संरक्षित करने तथा संसाधित करने की विधियों को खोजना अति आवश्यक हो गया है। खाद्य प्रसंस्करण उद्योगों के तीव्र विकास के साथ ही प्रौद्योगिकीय उद्देश्यों हेतु जोड़े गए विभिन्न खाद्य योगजों (फूड ऐडिटिव) के उपयोग की ओर रुझान भी बढ़ा है। खाद्य में ऐडिटिव के रूप में नई रासायनिक एन्टिटी का अत्यधिक उपयोग किया जा रहा है। क्षद्वेश एवं अनुचित लाभ कमाने के कारण खाद्य में निम्न ग्रेड एजेंटों का जानबूझकर मिश्रण करना भी एक गंभीर समस्या है। इसके अतिरिक्त, क्षेत्र में उत्पादन या प्रसंस्करण तथा भंडारण के दौरान भी गैरइरादतन संदूषण फैल सकते हैं। जीएम खाद्य आवश्यकताओं के उत्पादन हेतु पुनर्योगज (रिकॉम्बिनेन्ट) डीएनए प्रौद्योगिकी का भरपूर उपयोग पर्याप्त खाद्य आपूर्ति के लिए किया जाना चाहिए और इसके साथ साथ व्यावसायीकरण से पूर्व जीएम खाद्य / फसल की सुरक्षा स्थापित की जानी चाहिए। पारंपरिक ज्ञान के आधार पर जड़ी बूटियों के लाभकारी प्रभाव से अनेक प्रकार की विषाक्तता का सामना भी अध्ययन योग्य क्षेत्र हैं। इस प्रकार, जीएम खाद्य एवं पारंपरिक रूप से उपयोग की जाने वाली जड़ी-बूटियों के साथ इन रासायनिक अर्धांश(केमिकल मॉड-इ-टी) हेतु

विषाक्तता/सुरक्षा डेटा उत्पन्न किया जाना चाहिए। संस्थान ने खाद्य सुरक्षा के क्षेत्र में बहुत अधिक योगदान दिया है। भारतीय खाद्य संरक्षा एवं मानक प्राधिकरण (एफएसएसएआई) ने इस संस्थान की क्षमता को मान्यता दी है और एफएसएसएआई की रेफरल प्रयोगशाला तथा सीएसआईआर-आईआईटीआर में एफएसएसएआई के फूड रेफरल सेन्टर की स्थापना हेतु मंजूरी प्रदान की है। संस्थान सीएसआईआर के मिशन मोड कार्यक्रम “फूड एंड कंज्यूमर सेफ्टी सल्यूशन (एफओसीयूएस)” हेतु नोडल प्रयोगशाला के रूप में भी कार्य करता है। समूह द्वारा लिए गए विषय : (i) विभिन्न मैट्रिसेस में संभावित विषैले एजेंट को निर्धारित करने के लिए कार्यप्रणालियों का विकास एवं / या स्थापना; (ii) फाइटोकेमिकल्स / हर्बल विनिर्मित पदार्थों की पहचान, जो उपरोक्त रासायनिक अर्धांश(केमिकल मॉड-इ-टी) की विषाक्तता को कम कर सकते हैं; (iii) नई रासायनिक एंटीटीज़ की विषाक्तता के तंत्र को समझना; (iv) जीएम खाद्य / फसल का पता लगाना एवं उनकी सुरक्षा / एलर्जी संबंधी मूल्यांकन और (v) खाद्य एवं रासायनिक सुरक्षा हेतु नियामक एजेंसियों के लिए दिशा-निर्देशों की स्थापना, विषय इसमें निहित हैं।

जीनोमिक अखंडता के रखरखाव के लिए सेल चक्र चेकपॉइंट्स और ऑटोफैजी की भूमिका

कोशिका की जीनोमिक अखंडता कोशिका के अस्तित्व के लिए और आनुवंशिक जानकारी के सफल संचरण के लिए महत्वपूर्ण है। अंतर्जात और बहिर्जात एजेंटों द्वारा प्रेरित लगातार डीएनए क्षति विभिन्न चयापचय अभिव्यक्तियों को अभिव्यक्त करता है। इससे निपटने के लिए, यूकेरियोट्स ने डीएनए क्षति प्रतिक्रिया (डीडीआर) पाथवे को विकसित किया है जो डीएनए क्षति को महसूस करता है और क्षतिग्रस्त डीएनए की मरम्मत के लिए एंजाइमों को सक्रिय करता है। डीएनए की मरम्मत के लिए सक्रिय पाथवे न्यूक्लियोटाइड एक्ससाइसन रिपेयर (एनईआर), बेस एक्ससाइसन रिपेयर (बीईआर) और मिसमैच रिपेयर (एमएमआर) सिंगल-स्ट्रैंड ब्रेक रिपेयर के लिए हैं, जबकि डबल-स्ट्रैंड ब्रेक रिपेयर के लिए होमोलॉगस रिकोम्बिनेशन (एचआर) और नॉन-होमोलॉगस एंडोजॉयनिंग (एनएचजे) हैं। OGG1 एक डीएनए ग्लाइकोसिलेज है जो BER की शुरुआत करता है जबकि Mre11- Rad50-Nbs1 (MRN) प्रोटीन कॉम्प्लेक्स, DSBs का प्राथमिक प्रत्युत्तर है जो क्षति वाले स्थानों पर स्थानबद्ध हो जाता है। डीएनए क्षति प्रतिक्रिया को तीन संबंधित काइनेसेस एटीएम, एटीआर और डीएनए-पीके द्वारा सावधानीपूर्वक निष्पादित किया जाता है। पी53, Chk1, और Chk2 के एटीएम और एटीएम निर्भर फॉसफोराइलेशन क्रमशः सेल चक्र के G1/S, इंटर-एस, या G2/ M चेकपॉइंट्स को विनियमित करते हैं। ऑटोफैजी एक क्रमिक रूप से संरक्षित प्रक्रिया है जो डीएनए की मरम्मत के नियमन में महत्वपूर्ण भूमिका निभाती है और सेलुलर होमियोस्टेसिस को बनाए रखती है। जीनोटॉक्सिक तनाव-प्रेरित परिवर्तित ऑटोफैजी पी 53 पर निर्भर होती है जो कि जीनोटॉक्सिक तनाव का मास्टर नियामक भी है। ऑटोफैजी में शामिल प्रोटीन का एक समूह p53 द्वारा विनियमित होता है जिसमें DRAM, DAPK और AMPK शामिल होते हैं। जैसा कि स्पष्ट है, आरओएस उत्पत्ति के स्थान से निकट होने के कारण माइटोकॉन्ड्रिया डीएनए में न्यूक्लियर डीएनए की तुलना में अधिक क्षति की संभावना है। क्षति की

सीमा के आधार पर या तो मरम्मत तंत्र या मिटोफेगी ट्रिगर हो जाता है जिसे SIRT1 जो कि मास्टर नियामक है, निर्देशित करता है।

आनंद सुमित कु, शर्मा अंकिता, सिंह नेहा, कक्कर पूनम. (2020) डीएनए रिपेयर, 86: 102748

नैनोमटेरियल विषविज्ञान

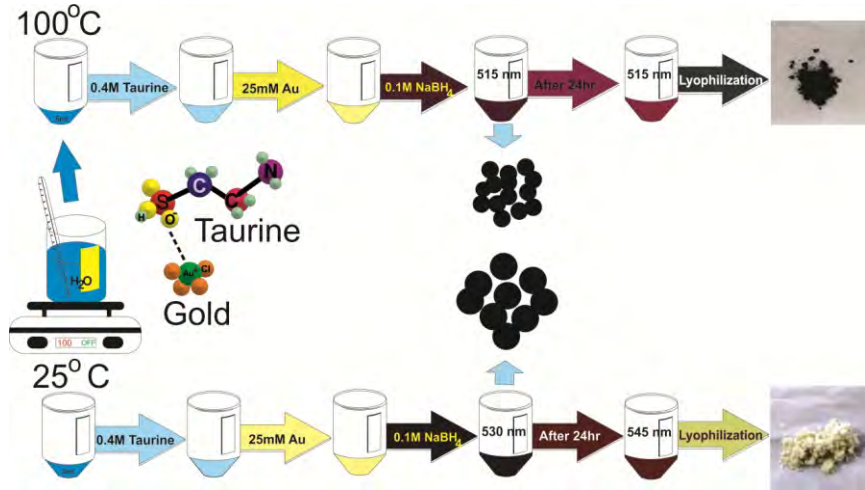
संस्थान एक दशक से अधिक समय से नैनोटॉक्सिकोलॉजी के क्षेत्र में काम कर रहा है और विष विज्ञान के इस उभरते क्षेत्र में योगदान देने वाली अपनी वैज्ञानिक जनशक्ति के एक महत्वपूर्ण योगदान के साथ विशेषज्ञता विकसित करने में सक्षम है। संस्थान ने नैनो तकनीक पर सीएसआईआर की दो प्रमुख नेटवर्क परियोजनाओं की अगुवाई की और यूरोपीय संघ-एफपी7, यूके, स्पेन और जापान की छह अंतर्राष्ट्रीय प्रमुख परियोजनाओं में भागीदार बने। संस्थान ने इंजीनियर नैनोमैटेरियल्स (इएनएम) के संश्लेषण और लक्षण वर्णन, विषाक्तता मूल्यांकन के लिए कार्यप्रणाली / एसे / तकनीकों के विकास, नैनोसेफ्टी के लिए दिशा-निर्देश, वैकल्पिक मॉडल और जैविक प्रणालियों के साथ इएनएम के क्रिया तंत्र के विकास का नेतृत्व किया। संस्थान ने आईआईटी, आईआईएससी, विश्वविद्यालयों, अनुसंधान संस्थानों और उद्योगों के साथ नैनो तकनीक के क्षेत्र में जीवंत नेटवर्क तैयार किया है। नैनोमटेरियल्स की सुरक्षा / विषाक्तता का आकलन करने के लिए, कुछ सबसे महत्वपूर्ण मुद्दों को संबोधित करने की आवश्यकता है: i) आकार और आकार का प्रभाव; ii) डोसिमेट्री; iii) वितरण और ट्रेकिंग का मार्ग; iv) परीक्षण मॉडल का विकास और सत्यापन; v) इन विट्रो बनाम इन विवो एक्सट्रापलेशन में; vi) पारिस्थितिकता; vii) कम्प्यूटेशनल नैनोटॉक्सिसिटी और viii) जीवन चक्र विश्लेषण। नैनोमेट्रिक टॉक्सिकोलॉजी समूह के वैज्ञानिकों का उद्देश्य है कि नैनोमैटेरियल्स के स्वास्थ्य और पर्यावरणीय प्रभावों की जांच करना, उनकी विषाक्तता को कम करना और उपभोक्ता उत्पादों, स्वास्थ्य संबंधी उत्पादों और चिकित्सा उपकरणों में सुरक्षित उपयोग का आश्वासन देना है।

कैपिंग एजेंट के रूप में टॉरिन का उपयोग करके गैर-साइटोटॉक्सिक गोल्ड नैनोपार्टिकल्स के संश्लेषण और लक्षण वर्णन की ओर एक नूतन दृष्टिकोण

लेखकों ने अपने शोध में टॉरिन का उपयोग करके सोने के नैनोकणों को संश्लेषित करने की एक नवीन प्रक्रिया को दिखाया है। उन्होंने धातु नैनोकणों के लिए कैपिंग के रूप में पहली बार टॉरिन का उपयोग किया क्योंकि इसका गैर-साइटोटॉक्सिक प्रकृति के कारण उपभोक्ता अनुप्रयोगों में व्यापक रूप से उपयोग किया जाता है। अनुसंधान से पता चला है कि सोने के नैनोकणों को विभिन्न प्रायोगिक स्थितियों में संश्लेषित किया गया था जो नैनोपार्टिकल्स के आकार को निर्धारित करने पर मजबूत प्रभाव डालते थे। गीले रासायनिक घटाव विधि के माध्यम से 6 एनएम और 46 एनएम के औसत आकार को संश्लेषित किया गया। लेखकों ने अपने शोध में दिखाया कि टोरीन सेटिलट्राइमिथाइलअमोनियम ब्रोमाइड (CTAB) का एक बेहतर विकल्प है जो कोशिकाओं के लिए अत्यधिक जहरीला है और जैविक अनुप्रयोगों को सीमित करता है। विभिन्न तकनीकों का परीक्षण किया गया था जो धातु नैनोस्फेयर के भौतिक-रासायनिक गुणों को निर्धारित करने के लिए टॉरिन के साथ बना

हुआ था। उन्होंने दिखाया है कि टॉरिन सोने के नैनोस्फेयर के लिए कैपिंग और स्टैबिलाइजिंग एजेंट के रूप में काम करता है। अनुसंधान ने जैविक अनुप्रयोगों की ओर रुख किया है क्योंकि टॉरिन के साथ संश्लेषित नैनोकणों ने मानव यकृत कार्सिनोमा कोशिकाओं पर कोई विषाक्तता नहीं दिखाई है।

कुमार ए, दास एन, सतीजा एनके, मन्द्रह के, रॉय एसके, रयावरपु आरजी. (2020) नैनोमाटेरिअल्स, 10:45



एक गैर-साइटोटॉक्सिक कैपिंग एजेंट के रूप में टॉरिन का उपयोग करके सोने के नैनोस्फेयर के ट्यून करने योग्य आकार को संश्लेषित करने के लिए एक नूतन दृष्टिकोण

नियामक विषविज्ञान

नियामक विषविज्ञान समूह विभिन्न मैट्रिसेस और बिचौलियों और तैयार उत्पादों के लिए सुरक्षा डेटा में विश्लेषणात्मक डेटा की पीढ़ी में शामिल है। यह प्रयास औद्योगिक रसायनों, एगोकेमिकल्स, फार्मास्युटिकल्स, कॉस्मेटिक उत्पाद, खाद्य / फीड एडिटिव्स, आदि के विभिन्न प्रकार के औद्योगिक उत्पादन, विपणन और उपयोग में निर्णय लेने में नियामक एजेंसियों की मदद करता है, गुड लेबोरेटरी प्रैक्टिसिस (जीएलपी) का अनुपालन है। औद्योगिक, दवा, खाद्य / फीड और उपभोग्य उत्पादों पर सुरक्षा डेटा / रिपोर्ट की अंतर्राष्ट्रीय स्वीकृति के लिए महत्वपूर्ण है। 2014 से विनियामक विष विज्ञान अध्ययन के लिए जीएलपी टेस्ट सुविधा है। सीएसआईआर-आईआईटीआर विषाक्तता परीक्षण के लिए जीएलपी प्रमाणन प्राप्त करने वाली सरकारी क्षेत्र में दूसरी और सीएसआईआर प्रयोगशाला में पहली है। जीएलपी सुविधा के दायरे का विस्तार करने के हमारे निरंतर प्रयासों के परिणामस्वरूप अप्रैल 2016 में "जलीय और स्थलीय जीवों पर पर्यावरणीय अध्ययन" के लिए प्रमाणन प्राप्त हुआ, जो इकोटॉक्सोलॉजी अध्ययन करने के लिए सरकारी क्षेत्र में केवल जीएलपी प्रमाणित प्रयोगशाला बनाता है। 2017 में सुविधा के पुनः प्रमाणन के दौरान सुविधा ने जीर्ण विषाक्तता अध्ययनों के लिए अपना दायरा बढ़ा दिया है। इन विट्रो म्यूटैग्नेसिटी स्टडीज, प्राथमिक त्वचा की जलन और त्वचा संवेदीकरण परीक्षण। औद्योगिक और उपभोग्य उत्पादों पर सुरक्षा डेटा / रिपोर्ट और समूह ने जीएलपी प्रमाणन के तहत अध्ययन किए गए

सुरक्षा के दायरे को बढ़ाने के लिए अथक प्रयास किया है। हाल ही में, जून 2019 में, सुविधा की निगरानी निरीक्षण के दौरान, श्वसन विषाक्तता अध्ययन और जलीय मॉडल प्रणालियों में चार और इकोटॉक्सिसिटी अध्ययनों को जीएलपी प्रमाणन के दायरे में लाया गया था। यह सुविधा उनके वैश्विक स्थिति के लिए लघु और मध्यम उद्यमों द्वारा विकसित रसायनों, सामग्रियों और उत्पादों का सुरक्षा मूल्यांकन करके "मेक इन इंडिया" के कारण का समर्थन करती है। समाज को वैज्ञानिक ज्ञान प्रदान करने, उद्योग के साथ संबंध बनाने और सर्वांगीण सतत विकास के लिए राष्ट्रीय / अंतर्राष्ट्रीय दिशा-निर्देशों के बाद मौजूदा सुविधाओं को लगातार उन्नत किया जा रहा है। कार्बनिक प्रदूषक पारिस्थितिक तंत्र में एक सर्वव्यापी प्रदूषक हैं। अधिकांश प्रदूषक लिपोफिलिक हैं और इस प्रकार उच्च ट्रॉफिक स्तर के जीवों में जमा होते हैं, खाद्य श्रृंखला के माध्यम से मनुष्यों में स्थानांतरित हो जाते हैं और अंत में हानिकारक प्रभाव उत्पन्न करते हैं। इसलिए, पारिस्थितिक तंत्र के विभिन्न हिस्सों से एकत्र किए गए पाक नमूनों में अवशेषों की निगरानी करना जारी रखने के लिए मानव स्वास्थ्य के दृष्टिकोण से महत्वपूर्ण है। इसके अलावा, बड़ी संख्या में प्रदूषकों के तेजी से आकलन के लिए तरीकों का विकास और सत्यापन करना महत्वपूर्ण है ताकि समय पर हस्तक्षेप की रणनीतियों की योजना बनाई जा सके। विनियामक विषय विज्ञान समूह द्वारा संबोधित मुद्दे हैं) :i) रसायनों के लक्षण वर्णन और परिमाणीकरण के लिए नए विश्लेषणात्मक तरीकों का विकास और ii) जीएलपी दिशानिर्देशों के अनुसार रसायनों और उत्पादों के विषाक्त सुरक्षा मूल्यांकन। / समूह के उद्देश्य हैं:

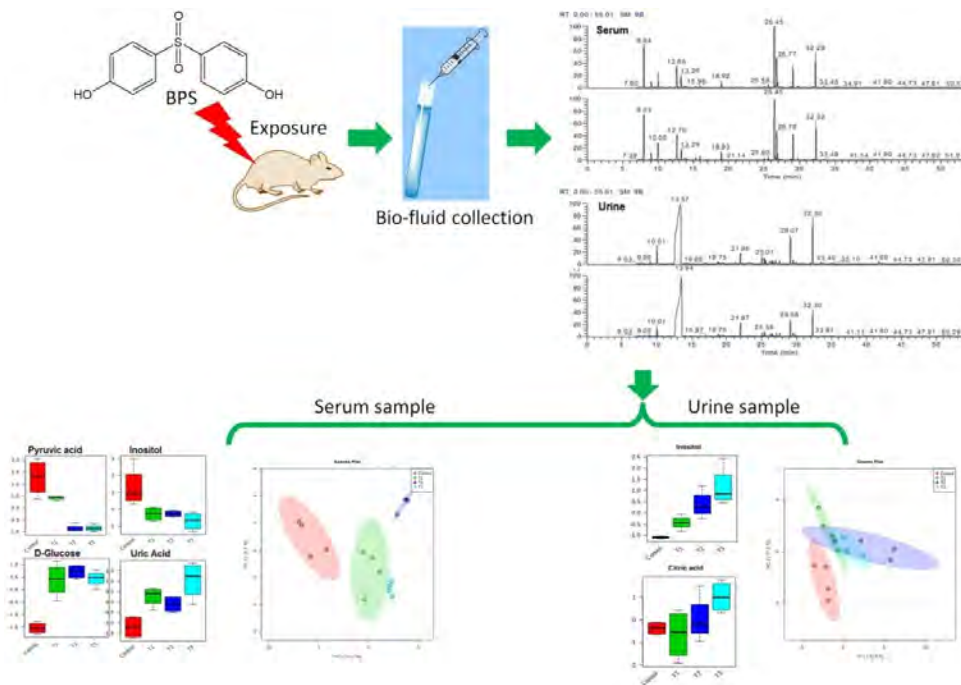
- रसायनों के लक्षण वर्णन और परिमाणीकरण के लिए नए विश्लेषणात्मक तरीकों का विकास।
- जीएलपी दिशानिर्देशों के अनुसार रसायनों और उत्पादों का विषाक्त सुरक्षा मूल्यांकन। /
- अनुसंधान एवं विकास कार्यक्रमों के लिए स्वस्थ प्रयोगशाला पशुओं का रखरखाव और आपूर्ति।

बिस्फेनॉल एस एक्सपोजर के कारण एक चूहे के मॉडल में मेटाबोलिक गड़बड़ी द्वारा उत्पन्न ग्लाइकोलाइटिक रोग एवं हाइपरग्लाइसेमिया

बिस्फेनॉल एस (बीपीएस) एक औद्योगिक रसायन है जो अपने ज्ञात सजातीय बिस्फेनॉल ए (बीपीए) के तुलनीय हानिकारक प्रभावों के लिए जिम्मेदार है। इस अध्ययन का उद्देश्य बीपीएस के तीन अलग-अलग सांद्रता के संपर्क में आने वाले विस्तार चूहों के सीरम और मूत्र नमूनों में अंतर्जात मेटाबोलाइट्स की संभावित विकृत अभिव्यक्ति की जांच करना था। जांच में, ओरल ग्लूकोज टॉलरेंस टेस्ट (ओजीटीटी) और इंसुलिन टॉलरेंस टेस्ट (आईटीटी) के द्वारा विस्तार चूहों में बीपीएस के उप- दीर्घकालिक जोखिम से प्रेरित हाइपरग्लाइसेमिक स्थिति को दर्शाया गया है। इस कार्य में, गैस क्रोमैटोग्राफी-मास स्पेक्ट्रोमेट्री (जीसी-एमएस) विश्लेषण का उपयोग करके सीरम और मूत्र में पाए जाने वाले मेटाबोलाइट्स की मेटाबॉलिक प्रोफाइलिंग की गयी है। मेटाबोलोमिक्स डेटा को एकल-मार्गी प्रसरण विश्लेषण (एनोवा), प्रमुख घटक विश्लेषण (पीसीए), आंशिक रूप से कम विभेदक विश्लेषण (पीएलएस-डीए) के साथ-साथ विकृत चयापचय मार्गों के मानचित्रण द्वारा दर्शाया गया है। ओजीटीटी और आईटीटी द्वारा हाइपरग्लाइसेमिया की अभिव्यक्ति मध्यम और उच्च

खुराक से प्रभावित चूहों में पाई गयी है। मेटाबॉलिक प्रोफाइलिंग द्वारा सीरम और मूत्र के नमूनों में मुख्य रूप से अमीनो एसिड, शर्करा और कार्बनिक अम्लों के स्तर में महत्वपूर्ण गड़बड़ी पाई गई थी। इसके अलावा, बीपीएस एक्सपोजर के कारण गड़बड़ जैविक प्रणाली का विश्लेषण जीन और जीनोम आधारित क्योटो एनसाइक्लोपीडिया (केईजीसी) की सहायता से किया गया है।

मंडराह के, जैन वी, अंसारी जे ए, रॉय एस के. एन्वाइरनमेंटल टॉक्सिकॉलजी एंड फार्माकोलॉजी. 2020,77: 103372



बिस्फेनॉल-एस जोखिम से प्रेरित चयापचय गड़बड़ी का विश्लेषण

प्रणाली विषविज्ञान एवं स्वास्थ्य जोखिम मूल्यांकन

मनुष्य पर्यावरण के माध्यम से एवं औषधियों के रूप में अनेक रसायनों से एक्सपोज्ड है। औषधि एवं रासायनिक एक्सपोजर से मानव स्वास्थ्य पर पड़ने वाले जोखिम को समझने के लिए, यह समझना आवश्यक है कि ये ज़ेनोबायोटिक्स सामान्य सेलुलर प्रक्रियाओं को कैसे प्रभावित कर सकते हैं तथा विषाक्तता पूर्ण परिणामों को बढ़ावा दे सकते हैं। उच्च थ्रूट जीनोमिक स्क्रीन के आगमन से जैविक प्रणालियों में ज़ेनोबायोटिक्स के प्रभाव को समझने की संभावना बहुत प्रबल हो गई है। इसके अतिरिक्त, ज़ेनोबायोटिक एक्सपोजर के सिग्नेचर के रूप में इन जीनोमिक एसेज़ के आउटपुट का उपयोग करने की संभावना रुचिकर है और इस प्रकार विषैले खतरे की पहचान हेतु एक परीक्षण प्रक्रिया के रूप में है। यह समूह जैविक संगठन के विभिन्न स्तरों पर रसायनों एवं अन्य पर्यावरणीय स्ट्रेसर्स के प्रभावों का वर्णन एवं भविष्यवाणी करने हेतु सिस्टम बायोलॉजी दृष्टिकोण लागू करता है और प्रतिकूल स्वास्थ्य परिणामों हेतु प्रमुख घटनाओं की पहचान करता है। इस समूह का उद्देश्य रसायनों एवं स्ट्रेसर्स द्वारा जैविक प्रणालियों की गड़बड़ी का अध्ययन करना भी है,

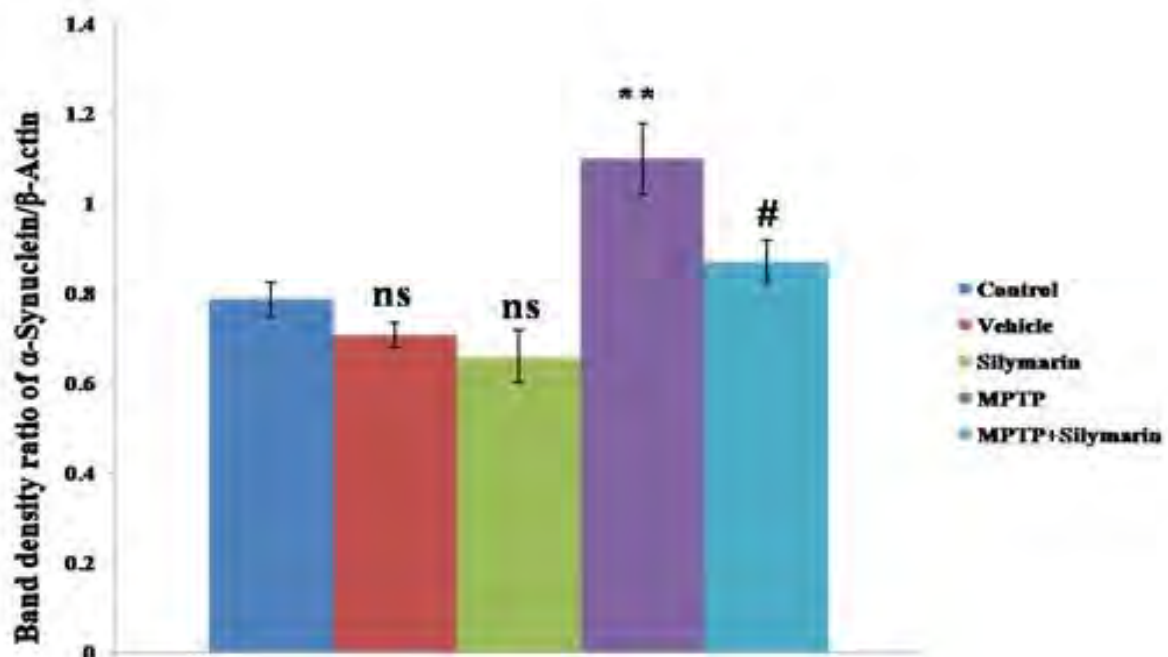
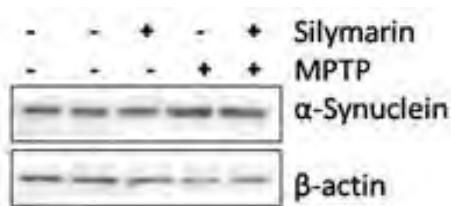
आणविक प्रकटन एवं पारंपरिक विषाक्तता मापदंडों में परिवर्तन की निगरानी करना, विशिष्ट विषाक्तता की क्रियाविधिक समझ को प्राप्त करने हेतु डेटा को पुनः एकीकृत करना और अंततः इन विषाक्तता प्रतिक्रियाओं की भविष्यवाणी करने हेतु बायोमार्कर्स का विकास एवं सत्यापन करना है। टोक्सिकोलोजिकल पाथवेज एवं डेटा विश्लेषण उपकरणों की पहचान के माध्यम से एक एकीकृत फ्रेमवर्क का विकास मानव स्वास्थ्य तथा पर्यावरण पर रसायनों एवं अन्य स्ट्रेसर्स के प्रतिकूल प्रभावों को समझने के समग्र प्रयास का एक अभिन्न अंग है। पर्यावरणीय रसायनों के प्रतिकूल प्रभावों का आकलन करने हेतु विधियों के विकास, मूल्यांकन एवं अनुप्रयोग पर विशेष ध्यान दिया गया है। इसके अतिरिक्त, यह प्रयास उन सभी विषाक्त अंतःक्रियाओं का वर्णन करने के लिए एकीकृत परीक्षण रणनीतियों के मूल्यांकन पर किया गया है जो तनाव के अंतर्गत एक जीवित प्रणाली के भीतर होती हैं तथा अन्य प्रजातियों में समान एजेंटों की कार्रवाई क्रियाविधि की भविष्यवाणी करने हेतु एक प्रजाति में हुई टोक्सिकोजेनोमिक प्रतिक्रिया के ज्ञान का उपयोग करते हैं। प्रणाली विषविज्ञान एवं स्वास्थ्य जोखिम मूल्यांकन समूह के विषय) :i) रसायनों एवं स्ट्रेसर्स द्वारा जैविक प्रणालियों के गड़बड़ी का अध्ययन; (ii) आणविक प्रकटन एवं पारंपरिक विषाक्तता मापदंडों में परिवर्तन का अनुवीक्षण करना तथा विशिष्ट विषाक्तता की क्रियाविधि की समझ प्राप्त करने के लिए डेटा को एकीकृत करना, एवं (iii) विषाक्तता प्रतिक्रियाओं की भविष्यवाणी करने हेतु बायोमार्कर विकसित करना तथा विधिमान्य बनाना ।

सिलीमेरिन द्वारा 1-मिथाइल-4-फिनाइल-1,2,3,6-टेट्राहाइड्रोपाइरिडिन-प्रेरित पार्किन्सन रोग-सम्बन्धी औटोफैजी (कोशिकीय स्वभक्षण) से सुरक्षा

1-मिथाइल-4-फिनाइल-1,2,3,6-टेट्राहाइड्रोपाइरिडिन (एमपीटीपी), माइटोकॉन्ड्रिया (सूत्र-कणिका) में होने वाले कार्य-विकृति तथा तंत्रिका-तंत्र की कोशिकाओं में पाये जाने वाले अल्फा-सिन्यूक्लिन के स्तर में वृद्धि करता है, जिसके कारण पार्किन्सन रोग होने की सम्भावना बढ़ जाती है। मैक्रोआटोफैजी (बृहत-कोशिकीय स्वभक्षण) और शैपेरन-मीडिएटेड औटोफैजी (संरक्षिका-मध्यस्थित कोशिकीय स्वभक्षण) प्रक्रियाएं, कार्य-विहीन सूत्र-कणिका और अत्यधिक मात्रा में पाये जाने वाले अल्फा-सिन्यूक्लिन को टुकड़ों-टुकड़ों में खंडित करके कोशिकाओं से बाहर निकालती हैं । सिलीमेरिन, अपने विभिन्न गुणों के कारण, ऑक्सीडेटिव (ऑक्सीकृत) तनाव-जनित सेल्यूलर इंजरी (कोशिकीय क्षति) से सुरक्षा प्रदान करता है। कोशिकीय स्वभक्षण में, एमपीटीपी-प्रेरित परिवर्तनों पर सिलीमेरिन के प्रभाव के बारे में अभी तक कुछ विशेष ज्ञात नहीं था । अतएव, इस अध्ययन का मुख्य उद्देश्य कोशिकीय-स्वभक्षण में एमपीटीपी-प्रेरित परिवर्तनों पर सिलीमेरिन के प्रभाव को समझना था । इस कार्य हेतु, नर चूहों (20-25 ग्राम) को 2 सप्ताह तक सिलीमेरिन (उदरावण गुहा से, प्रतिदिन 40 मिलीग्राम/किग्रा) दिया गया। सातवें दिन, इनमें से कुछ चूहों को एमपीटीपी (उदरावण गुहा से, 20 मिलीग्राम/किग्रा, 2 घंटे के अंतराल पर 4 सूचिकाभरण) तथा कुछ चूहों को मात्र वेहिकल (विलायक वाहक) दिया गया। इन चूहों के मस्तिष्क के स्ट्रीएटम में डोपामिन के स्तर को मापा गया। नाईग्रोस्ट्रिएटल

भाग में पाये जाने वाले अल्फा-सिन्यूक्लिन, बेक्लिन-1, सीक्वेस्टोसोम, फॉस्फोराइलेटेड 5' एडीनोसिन मोनोफॉस्फेट-सक्रिय प्रोटीन कार्बोनेज (फॉस्फोराइलेटेड-एमपीके), लाइसोसोम (लयनकाय)-संबंधित झिल्ली प्रोटीन-2 (लैम्प-2), लयनकाय-सम्बन्धित झिल्ली प्रोटीन-2 ए (लैम्प-2 ए), हीट शॉक कॉग्नेट (ऊष्मा-आघात सजाति) प्रोटीन -70 (एचयेससी-70), फॉस्फोराइलेटेड अंक-51-सदृश्य कोशिकीय स्वभक्षण सक्रियकारक कार्बोनेज (पी-अल्क 1) और फॉस्फोराइलेटेड रापामाईसिन-क्रियाविधि लक्षित प्रोटीन (पी-एमटार) की मात्रा का विश्लेषण, वेस्टर्न ब्लॉट के द्वारा किया गया। सिलीमेरिन ने एमपीटीपी-प्रेरित बेक्लिन-1, सीक्वेस्टोसोम, फॉस्फोराइलेटेड-एमपीके और पी-अल्क 1 के स्तर में हुई वृद्धि और लैम्प-2, लैम्प-2 ए और पी-एमटार के स्तर में हुई कमी से बचाव किया। सिलीमेरिन ने एमपीटीपी-प्रेरित अल्फा-सिन्यूक्लिन और डोपामीन के स्तर में हुई कमी से भी सुरक्षा प्रदान किया। अध्ययन के परिणामों से यह प्रदर्शित होता है कि सिलीमेरिन कोशिकीय स्वभक्षण में एमपीटीपी के कारण हो रहे परिवर्तनों से सुरक्षा प्रदान करता है।

त्रिपाठी एमके, रशीद एमएसयू, मिश्रा एके, पटेल डीके, सिंह एमपी.(2020) जर्नल ऑफ मॉलिक्यूलर न्यूरोसाइंस, 70:76-283



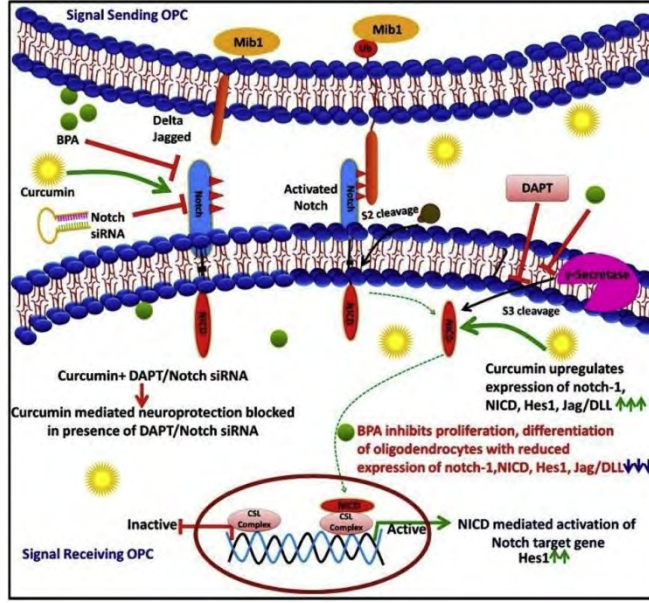
सिलीमेरिन ने एमपीटीपी-प्रेरित अल्फा-सिन्यूक्लिन के स्तर में हुई वृद्धि से सुरक्षा प्रदान किया। अल्फा-सिन्यूक्लिन के वेस्टर्न ब्लॉट का चित्रण (ऊपरी अंश) और उसके बैंड के घनत्व का बीटा-ऐक्टिन के साथ तुलनात्मक अनुपात (निचला अंश) दिखाया गया है। संख्याओं को मानक त्रुटियों (संख्या=3) के साथ प्रदर्शित किया गया है और उल्लेखनीय परिवर्तन की

संभावनाओं को, **संभावना<0.01 एमपीटीपी विलायक वाहक की तुलना में और #संभावना<0.05 एमपीटीपी दिये गए समूह की तुलना में, दिखाया गया है।

हिप्पोकैम्पस ऑलिगोडेन्ड्रोजेनेसिस में करक्यूमिन का प्रभाव, बिस्फेनॉल-ए (बीपीए) प्रेरित परिवर्तन के माध्यम से मार्ग-विनियमन

सीएनएस माइलिनेशन प्रक्रिया में प्रसार और ऑलिगोडेन्ड्रोसीईट पूर्वज कोशिकाओं (ओपीसीएस) का विभेदीकरण शामिल है। दोषपूर्ण माइलिनेशन तंत्रिका संबंधी विकारों की शुरुआत का कारण बनता है। प्लास्टिक वस्तुओं का एक घटक बिस्फेनॉल-ए (बीपीए) मानव स्वास्थ्य पर प्रतिकूल प्रभाव डालता है। हमारे पिछले अध्ययनों से संकेत मिलता है कि बीपीए न्यूरोजेनेसिस और माइलिनेशन प्रक्रिया को रोकता है जो संज्ञानात्मक शिथिलता को उत्तेजित करता है। लेकिन, बीपीए प्रेरित डी-माइलाइजेशन और करक्यूमिन द्वारा संभावित न्यूरोप्रोटेक्शन का अंतर्निहित तंत्र मायावी रहता है। हमने पाया कि करक्यूमिन ने ओलिगोस्फीयर ग्रोथ पर प्रतिकूल प्रभाव डाला। करक्यूमिन ने बीपीए एक्सपोजर इन-विट्रो और इन-विवो दोनों पर प्रसार और ओपीसी के विभेदन में काफी सुधार किया। करक्यूमिन ने बीपीए उपचारित चूहे हिप्पोकैम्पस में एमआरएनए अभिव्यक्ति और प्रोटीन स्तर के मायेलिनेशन मार्करों को बढ़ाया। करक्यूमिन ने ट्यूबुलिन / MBP+ कोशिकाओं (न्यूरॉन-ऑलिगोडेन्ड्रोसाइट को-कल्चर) और चूहों में फ़्लुओरोमायलिन स्टैनिंग और न्यूरॉफिलमेंट / एमबीपी + न्यूरॉन्स को बढ़ाने के माध्यम से माइलिनेशन क्षमता में सुधार किया। इन-सिलिको डॉकिंग अध्ययन में बीपीए और करक्यूमिन के संभावित लक्ष्यों के रूप में नॉच पाथवे जीन पर प्रभाव पाया गया। करक्यूमिन ने बीपीए की मध्यस्थता अवरोधन को नोच पाथवे जीन अभिव्यक्ति में वृद्धि के माध्यम से उलट दिया। DAPT और Notch-1 siRNA द्वारा जेनेटिक और फ़ार्माकोलॉजिकल नोच पाथवे को कम कर दिया गया, जिससे करक्यूमिन की मध्यस्थता न्यूरोप्रोटेक्शन कम हो जाती है। कुल मिलाकर, परिणाम बताते हैं कि करक्यूमिन बीपीए प्रेरित डी-माइलिनेशन और व्यवहार संबंधी घाटे को नोच पाथवे के सक्रियण के माध्यम से रोकता है।

टंडन ए, सिंह एसजे, गुप्ता एम, सिंह एन, शंकर जे, अरजरिया एन, गोयल एस, चतुर्वेदी आर.के. (2020). जर्नल ऑफ हज़ार्डस मैटर, 392: 122052



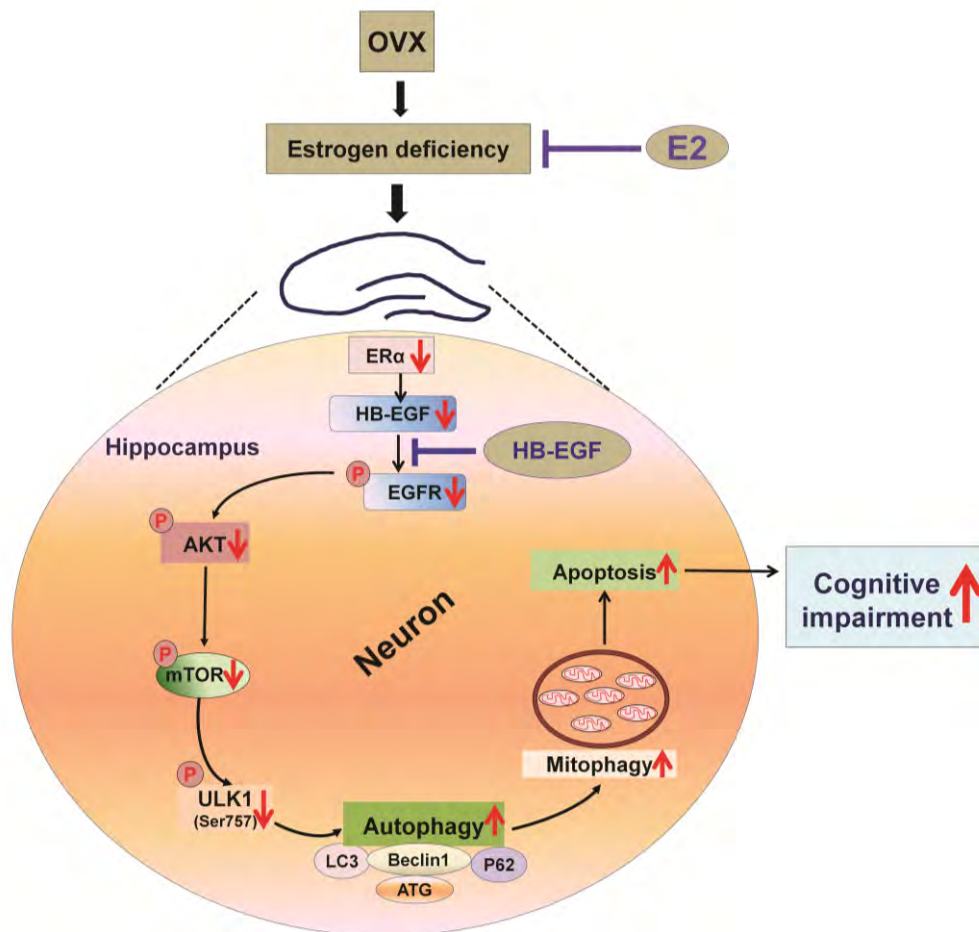
कार्य का रेखीय प्रदर्शन

एस्ट्रोजेन की कमी परिवर्तित हिप्पोकैम्पल एचबी-ईजीएफ और ऑटोफैगी के माध्यम से स्मृति हानि को प्रेरित करती है

एस्ट्रोजेन की कमी एस्ट्रोजेन रिसेप्टर-अल्फा (ईआर अल्फा) को कम करती है और हिप्पोकैम्पस में एपोप्टोसिस को बढ़ावा देती है, जिससे सीखने-मेमोरी की कमी होती है; हालाँकि, अंतर्निहित तंत्र कम समझे जाते हैं। यहां हमने एक ओवेरिेक्टोमाइज्ड (ओवीएक्स) चूहे के मॉडल में आणविक तंत्र की खोज की, ऑटोफैगी और विकास कारक सिग्नलिंग की भागीदारी की परिकल्पना की जो एपोप्टोसिस से संबंधित है। हमने ओवीएक्स चूहों में बढ़े हुए हिप्पोकैम्पल ऑटोफैगी का अवलोकन किया, जिसमें ऑटोफैगी प्रोटीन के बढ़े हुए स्तर, ऑटोफैगोसोम की उपस्थिति और एकेटी-एमटीओआर सिग्नलिंग के निषेध की विशेषता है। कम एकेटी-एमटीओआर सिग्नलिंग के अपस्ट्रीम इफेक्टर्स की जांच से हिप्पोकैम्पल हेपरिन-बाइंडिंग एपिडर्मल ग्रोथ फैक्टर (एचबी-ईजीएफ) और फ़ॉस्फ़ो-ईजीएफआर में कमी का पता चला। इसके अलावा, 17बीटा-एस्ट्राडियोल और एचबी-ईजीएफ उपचारों ने हिप्पोकैम्पल ईजीएफआर सक्रियण को बहाल किया और ओवीएक्स चूहों में डाउनस्ट्रीम ऑटोफैगी प्रक्रिया और न्यूरोनल नुकसान को कम किया। एस्ट्रोजेन रिसेप्टर (ईआर- अल्फा) का उपयोग करके इन विट्रो अध्ययनों में - साइलन्स्ट प्राथमिक हिप्पोकैम्पल न्यूरॉन्स ने विवो टिप्पणियों में आगे की पुष्टि की। इसके अतिरिक्त, विवो और इन विट्रो अध्ययनों में एस्ट्रोजेन- और ईआर-अल्फा कमी की स्थिति में हिप्पोकैम्पल न्यूरोनल एचबी-ईजीएफ की भागीदारी और हिप्पोकैम्पल न्यूरॉन्स के एपोप्टोसिस में ऑटोफैगी को बढ़ाने का सुझाव दिया गया। इसके बाद, हमें ओवीएक्स चूहों और ईआर-अल्फा - साइलन्स्ट कोशिकाओं के हिप्पोकैम्पल न्यूरॉन्स में माइटोकॉन्ड्रियल हानि और माइटोफैगी के प्रमाण मिले। ईआर-अल्फा -साइलन्स्ट कोशिकाओं ने एटीपी उत्पादन और एचबी-ईजीएफ-मध्यस्थता बहाली

में भी कमी दिखाई। अंत में आणविक अध्ययनों के साथ सहमति में, ओवीएक्स चूहों में एचबी-ईजीएफ के साथ ऑटोफैगी और उपचार के निषेध ने संज्ञानात्मक प्रदर्शनों को बहाल किया, वाई-मेज़ और निष्क्रिय परिहार कार्यों के माध्यम से मूल्यांकन किया गया। कुल मिलाकर, हमारा अध्ययन, पहली बार, न्यूरोनल एचबी-ईजीएफ / ईजीएफआर सिग्नलिंग और ऑटोफैगी को ईआर अल्फा और मेमोरी प्रदर्शन के साथ जोड़ता है, जो एस्ट्रोजेन-कमी की स्थिति में बाधित होता है।

रुकमानी पांडे, पल्लवी शुक्ला, बी अंजुम, हिमांशु पवनकुमार गुप्ता, सुभाषिस पाल, निधि अर्जरिया, कीर्ति गुप्ता, नाइबेड्या चट्टोपाध्याय, रोहित ए सिन्हा, संघमित्रा बंद्योपाध्याय. (2020). एंडोक्रिनोलॉजी जर्नल, 244: 53-70

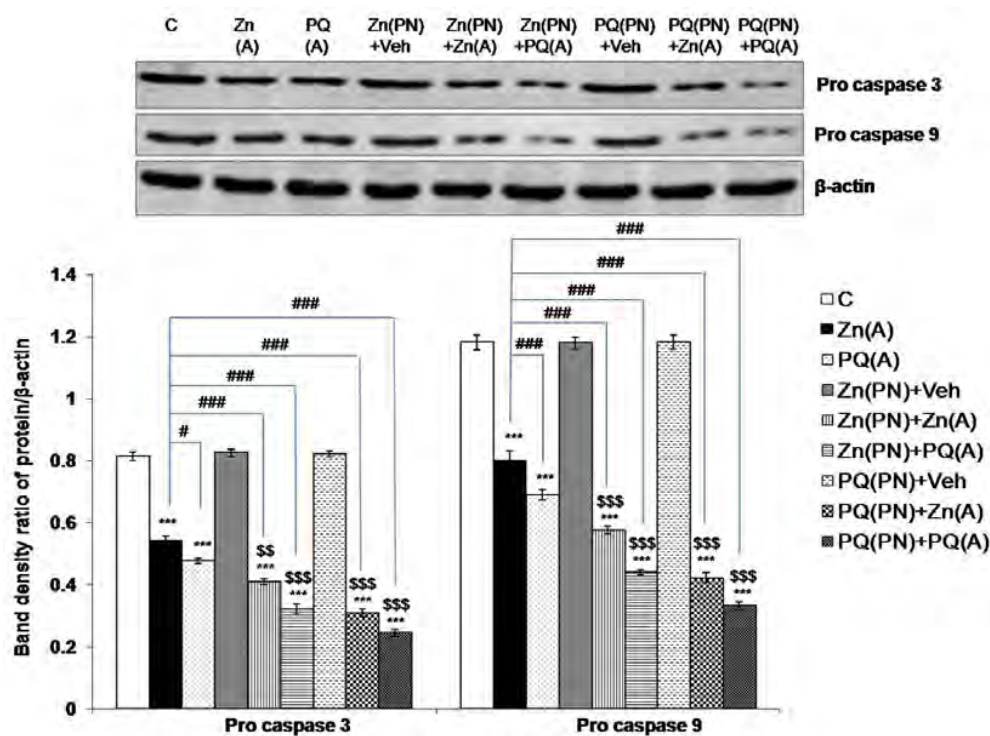


एस्ट्रोजेन (E2) की कमी ER then को दर्शाती है और फिर हिप्पोकैम्पस न्यूरोन्स में HB-EGF / -निर्भर EGFR सक्रियता को दबा देती है। एचबी-ईजीएफ / ईजीएफआर को कम करने से ऑटोपेगी विनियमन के एकेटी / एमटीओआर / यूएलके 1 मार्ग को और अधिक नियंत्रित करता है, जिसके परिणामस्वरूप एलसी 3 में वृद्धि हुई है, पीबी 3-मध्यस्थता ऑटोपेगी और माइटोकॉन्ड्रियल नुकसान में कमी आई है। यह डीबीग्युलेटेड एचबी-ईजीएफ / ईजीएफआर और ऑटोफैजी पाथवे, हिप्पोकैम्पस न्यूरोनल एपोप्टोसिस और ई 2 की कमी वाली महिलाओं में सीखने-स्मृति हानि के लिए एक महत्वपूर्ण कारण बनता है, जो ईआरई या एचबी-ईजीएफ सप्लीमेंट द्वारा बाधित हो सकता है।

प्रसवोत्तर जस्ता अथवा पैराक्वेट संसर्ग पैराक्वे ट अथवा जस्तान-प्रेरित डोपामिनर्जिक तंत्र-कोशिकाओं की क्षति में वृद्धि करता है: तंत्र कोशिकाओं के संवर्धित अधःपतन में अन्तर्कर्मि

वर्तमान अध्ययन में जस्ता (धातु) अथवा पैराक्वेट (कीटनाशक) के विकासात्मक संसर्ग का प्रौढ़ावस्थान में जस्ता अथवा पैराक्वेट से आपेक्षित चूहों के नाइप्टोकस्ट्रिएटल डोपामिनर्जिक तंत्रकोशिकाओं पर पड़ने वाले प्रभाव का विवेचन किया गया है। चूहों को केवल प्रौढ़ावस्था के दौरान जस्ता अथवा पैराक्वेट उपचारित करने पर मोटर गतिविधियों तथा स्ट्रिएटल डोपामिन व डोपामिन के चयापचयों में कमी देखी गयी, साथ ही साथ ग्लूटामाथोन के स्तर व डोपामिनर्जिक कोशिकाओं की संख्या का भी कम होना प्रदर्शित हुआ। जबकि कोशिकाओं का वसा आक्सीकरण, प्रोटीन कार्बोनिल, सुपर ऑक्साइड डिस्म्यूटैस की उत्प्रेरक गतिविधि प्रोइन्फ्लामेटरी साइटोकाइन व 4 – हाइड्रोक्सिनियोनल के प्रोटीन स्तर में वृद्धि पायी गयी। जस्ता अथवा पैराक्वेट अनावरण से डोपामिन, टांसपोर्टर, माइक्रोग्लियल मार्कर Iba-1 तथा सक्रियकृत माइक्रोग्लियल कोशिकाओं के स्तर में बढ़ोतरी देखी गयी, न्यूक्लियर फैक्टर एन.एफ. कप्पा बी. के सक्रियण के साथ-साथ माइटोकॉण्ड्रियल साइटोक्रोम सी. के स्राव तथा कैस्पेओस 3 व कैस्पे-स 9 के प्रोटीन स्तर में भी बढ़ोतरी देखने को मिली। जबकि वेसिक्यूलर मोनो-अमीन टांसपोर्टर व टाइरोसिन हाइड्रोक्सिलेज की मात्रा में कमी का प्रमाण प्राप्त हुआ। यद्यपि चूहों में जस्ता व पैराक्वेट के प्रसवोत्तर अनावरण द्वारा उपर्युक्त अध्ययन किये गये मापदंडों में कोई परिवर्तन नहीं पाया गया। परन्तु विकासात्मक संसर्ग के उपरान्त जस्ता व पैराक्वेट से वयस्क चूहों को पुनः उपचारित किया गया तब उपर्युक्त दिये गये मापदंडों में सिर्फ प्रौढ़ावस्था में उपचारित होने वाले चूहों की तुलना में अधिक महत्वपूर्ण परिवर्तन पाये गये। अंततः परिणाम यह दर्शाता है कि जस्ता अथवा पैराक्वेट का प्रसवोत्तर अनावरण ऑक्सीकृत तनाव, इन्फ्लामेशन, कोशिका मृत्यु तथा डोपामिन चयापचय व इसको संमाहित करने तंत्र पर प्रतिकूल प्रभाव छोड़ता है जो प्रौढ़ावस्था के दौरान होने वाले विषाक्त प्रेरित अधःपतन को बढ़ा देते हैं।

मित्रा एन, चौहान एके, सिंह जी, पटेल डीके, सिंह सी. (2020). मोलेकुलर सेल बायोकेमिस्ट्री, 467: 27-43



प्रसवोत्तर दिनों के दौरान और / या वयस्कता के दौरान इलाज किए गए जानवरों के निगोस्ट्रिएटल ऊतकों में 3/9 प्रोटीन के स्तर पर ज़िंक / पैराक्यूट का प्रभाव

कार्बोबाज़ोल के ऑक्सीडेटिव तनाव-मध्यस्थता फोटोएक्टिविटी मानव त्वचा कोशिका फिजियोलॉजी को रोकता है

सूर्य की पराबैंगनी विकिरण के लिए पृथ्वी की सतह के लंबे समय तक संपर्क में रहने से विभिन्न त्वचा रोग और मोतियाबिंद हो सकते हैं। कार्बोकोल (CBZ), एक पॉलीसाइक्लिक, एरोमैटिक हाइड्रोकार्बन (पीएच) के रूप में, पांच सदस्य नाइट्रोजन युक्त रिंग के साथ मिश्रित होता है। यह सिगरेट के धुएँ, कोयला, आँख कोहल, टैटू स्याही, और लकड़ी के दहन में पाया जाता है और विभिन्न प्रकार के वनस्पतियों और जीवों को प्रभावित करता है। हमारे निष्कर्ष बताते हैं कि CBZ प्रतिक्रियाशील ऑक्सीजन प्रजातियों (ROS) को O₂•⁻ की तरह बनाता है - टाइप-I फोटोडायनामिक प्रतिक्रिया के माध्यम से और मानव केराटिनोसाइट सेल लाइन (HaCaT) में फोटोटॉक्सिसिटी का कारण बनता है, जो माइटोकॉन्ड्रियल डिहाइड्रोजनेज और नीयुह्ल रेड अपटेक (एन आर यू) assays द्वारा साबित हुआ है। CBZ एकल स्ट्रैंड डीएनए क्षति को प्रेरित करता है। हमने कोशिका मृत्यु के एपोप्टोटिक पैटर्न की भागीदारी की जांच की है और इसकी पुष्टि साइटोक्रोम-सी से रिलीज करके माइटोकॉन्ड्रिया और कास्पेज़ activation 9 सक्रियण से की है। इसी तरह, फोटो-माइक्रोन्यूक्लियर गठन CBZ-प्रेरित फोटोटॉक्सिसिटी से जुड़ा था। इस अध्ययन के परिणाम दृढ़ता से समर्थन करते हैं कि bax, cyto-C, Apaf-1, casp-9 के अप-रेगुलेशन और bcl2, keap-1, nrf-2, और hmox-1

जीनों के डाउन-रेगुलेशन कोशिका मृत्यु का कारण बनती है। एंटीऑक्सिडेंट जीनों के डाउन-रेगुलेशन ने फोटोसेंसिटाइज़्डCBZ द्वारा प्रतिक्रियाशील ऑक्सीजन प्रजातियों (ROS) की एक महत्वपूर्ण मात्रा को दिखाया। इसलिए, वर्तमान अध्ययन सूरज की रोशनी से प्रेरित CBZ के जोखिम से मानव की रक्षा के लिए एक कदम आगे होगा ।

श्रीवास्तव ए के, दुबे डी, चोपड़ा डी, सिंह जे, नेगी एस, मुजतबा एस एफ, द्विवेदी ए और राय आर एस. (2020) सेलुलर बायोकेमिस्ट्री जर्नल, 121:1273-1282

CSIR-IITR Toxicology Research Bulletin

40(1) 2020

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 institute has been continuously working in the field of toxicology for more than five decades and has made unique contribution in commercial, industrial and environmental toxicology for the improvement of human health. The institute's activities are categorized under five major areas viz:

- 1) Environmental Toxicology
- 2) Food Drug and Chemical Toxicology
- 3) Nanomaterial Toxicology
- 4) Regulatory Toxicology and
- 5) Systems Toxicology and Health risk Assessment.

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

Research Highlights

Environmental Toxicology

Environmental Toxicology group at CSIR-IITR undertakes studies to improve environmentally linked human health employing basic and translational research endeavors. Model organism used for toxicity evaluations such as *Drosophila melanogaster*, *Eisenia fetida*, *Caenorhabditis elegans* and other models are compatible and approved by OECD for the risk assessment of varieties of toxicants. The research outcome helps in assessment of the chemical exposure and identification of susceptibility biomarkers, environmental genomics, microbial metagenomics gene-environment interaction, environmental health, reproductive biology, mutagenesis, waste treatment and bioremediation. 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.

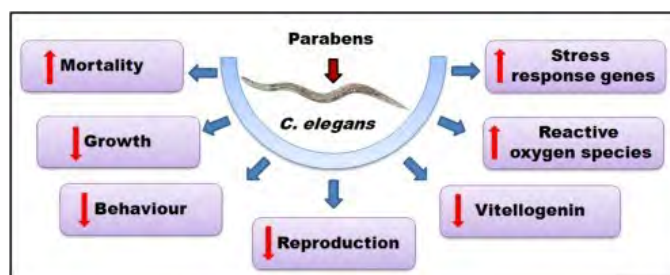
Keeping these issues in view, the environmental toxicology group at IITR aims to generate knowledge/tools useful for protection as well as management of ecosystem integrity and to advance the understanding of ecotoxicological problems across different ecological strata at cellular, genetic and organismal levels in order to improve environmentally relevant ecological risk assessment and to mitigate environmental pollutants. Major research domains under Environmental Toxicology area are,

- Mechanism of toxicity of environmental pollutants
- Remediation of hazardous and persistent chemical substances from soil, water and industrial wastes
- Ecotoxicity and Environmental Monitoring

Toxicity assessment of parabens in *Caenorhabditis elegans*

Parabens, the alkyl esters of *p*-hydroxybenzoic acid such as methylparaben (MeP), ethylparaben (EtP), propylparaben (PrP), butylparaben (BuP) are used as a preservative in food, personal care products (PCPs), and pharmaceuticals, due to their antimicrobial properties. Parabens are continuously released into the environment, during washout of PCPs, disposal of industrial waste from the pharmaceutical and paper industries. Parabens have been detected in the indoor dust, wastewater stream, surface water of rivers, and the marine system. Recent eco-toxicological data and the environmental presence of parabens, has raised concerns regarding the safety and health of environment/humans. Thus, to further understand the toxicity of parabens, a study was carried out in the soil nematode and a well established biological model organism, *Caenorhabditis elegans*. In this study, LC₅₀ of MeP, EtP, PrP and BuP for 72 h exposure from L1 larva to adult stage was found to be 278.1, 217.8, 169.2, and 131.88 µg/ml, respectively. Further exposure to 1/5th of LC₅₀ of parabens yielded an internal concentration ranging from 1.67 to 2.83 µg/g dry weight of the organism. The toxicity of parabens on the survival, growth, behavior, and reproduction of the *C. elegans* was found in the order of BuP>PrP>EtP>MeP. Worms exposed to parabens showed significant down-regulation of vitellogenin genes, high levels of reactive oxygen species and anti-oxidant transcripts, the latter being concordant with nuclear localization of DAF-16 and up-regulation of HSF-1 and SKN-1/Nrf. Hence, parabens caused endocrine disruption, oxidative stress and toxicity in *C. elegans* at environment relevant concentration of parabens.

Nagar Y, Thakur RS, Parveen T, Patel DK, Ravi Ram K, Satish A (2020) *Chemosphere* 246: 125730.

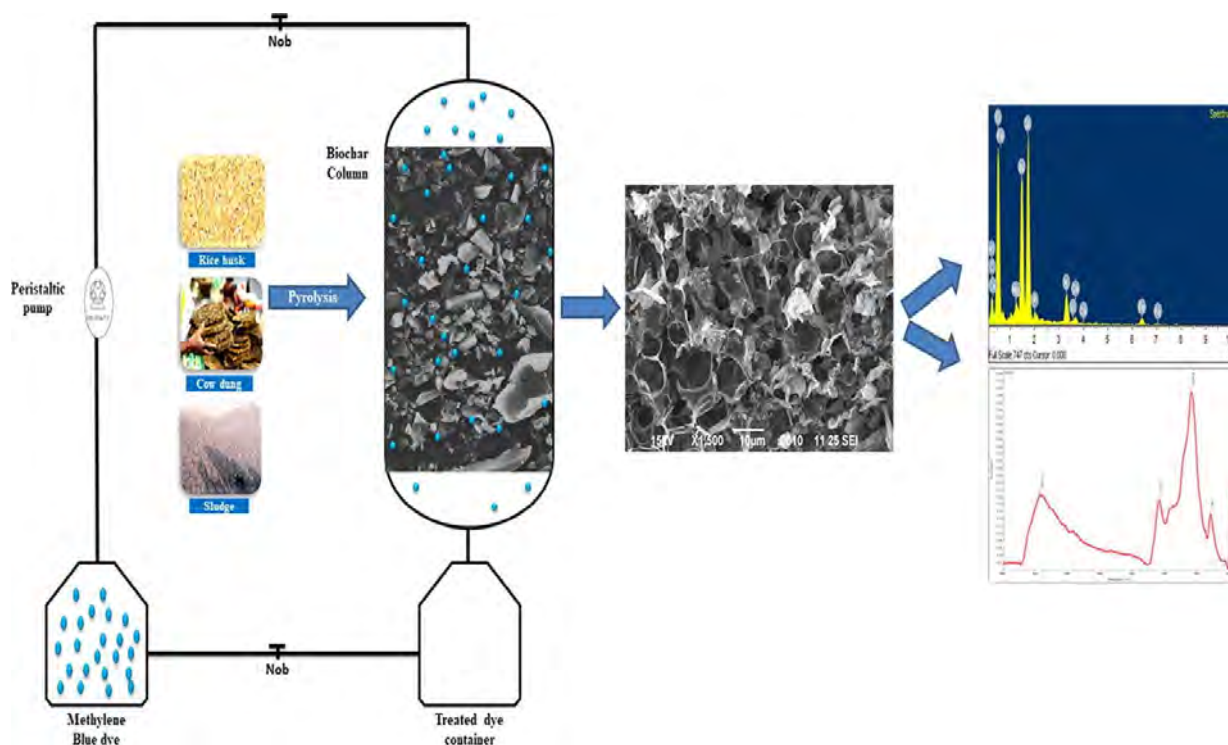


Graphical representation of work

Removal of methylene blue dye using rice husk, cow dung and sludge biochar: Characterization, application and kinetic studies

The study aimed for the removal of Methylene blue (MB) dye using the rice husk biochar (RHB), cow dung biochar (CDB) and domestic sludge biochar (SB) synthesized through slow pyrolysis at 500°C. The biochar was used for the adsorption of synthetic aqueous MB dye. The removal efficiencies of MB by CDB, RHB and SB in a batch experiment were 97.0–99.0; 71.0–99.0 and 73.0–98.9% at conditions, pH (2.0–11.0); Biochar dosage (0.5–6.0 g/100 mL) for 5 days. Adsorption isotherm of Langmuir constant (K_L) were obtained 0.101, 0.583 and 0.128 for RHB, CDB and SB respectively. Further, adsorption kinetics of pseudo first order for RHB, CDB and SB were 0.068, 0.018, and 0.066 while it was 0.031, 0.023 and 0.273 for pseudo second order kinetics. Thus, CDB was more effective adsorbent for the dye removal.

Ahmad A, Khan N, Giri BS, Chowdhary P, Chaturvedi P. (2020). *Bioresource Technology*, 306: 123202.



Graphical abstract of the study

Food Drug and Chemical Toxicology

Food is of paramount importance as it is required in sufficient quantity to provide a healthy life. There is an 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 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. Since the institute has contributed immensely in the area of food safety, Food Safety and Standards Authority of India (FSSAI) has recognized the potential of this institute and has approved for the establishment of Referral Laboratory of FSSAI and Food Reference Centre of FSSAI at CSIR-IITR. The institute also acts as the nodal laboratory for a CSIR Mission mode programme on Food and Consumer Safety Solutions (FOCUS). 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/allergenicity assessment and (v) establishment of guidelines for food and chemical safety for regulatory agencies.

Entrenching role of cell cycle checkpoints and autophagy for maintenance of genomic integrity

Genomic integrity of the cell is crucial for the successful transmission of genetic information to the offspring and its survival. Persistent DNA damage induced by endogenous and exogenous agents leads to various metabolic manifestations. To combat this, eukaryotes have developed complex DNA damage response (DDR) pathway which senses the DNA damage and activates an arsenal of enzymes for the repair of damaged DNA. The active pathways for DNA repair are nucleotide excision repair (NER), base excision repair (BER) and mismatch repair (MMR) for single-strand break repair whereas homologous recombination (HR) and non-homologous endjoining (NHEJ) for double-strand break repair. OGG1 is a DNA glycosylase which initiates BER while Mre11- Rad50-Nbs1 (MRN) protein complex is the primary responder to DSBs which gets localized to damage sites. DNA damage response is meticulously executed by three related kinases: ATM, ATR, and DNA-PK. ATM- and ATR dependent phosphorylation of p53, Chk1, and Chk2 regulate the G1/S, intra-S, or G2/M checkpoints of the cell cycle, respectively. Autophagy is an evolutionarily conserved process that plays a pivotal role in the regulation of DNA repair and maintains the cellular

homeostasis. Genotoxic stress-induced altered autophagy occurs in a P53 dependent manner which is also the master regulator of genotoxic stress. A plethora of proteins involved in autophagy is regulated by p53 which involve DRAM, DAPK, and AMPK. As evident, the mtDNA is more prone to damage than nuclear DNA because of its close proximity to the site of ROS generation. Depending on the extent of damage either the repair mechanism or mitophagy gets triggered. SIRT1 is the master regulator which directs.

Anand Sumit Kr, Sharma Ankita, Singh Neha, Kakkar Poonam. (2020). *DNA Repair*, 86:102748.

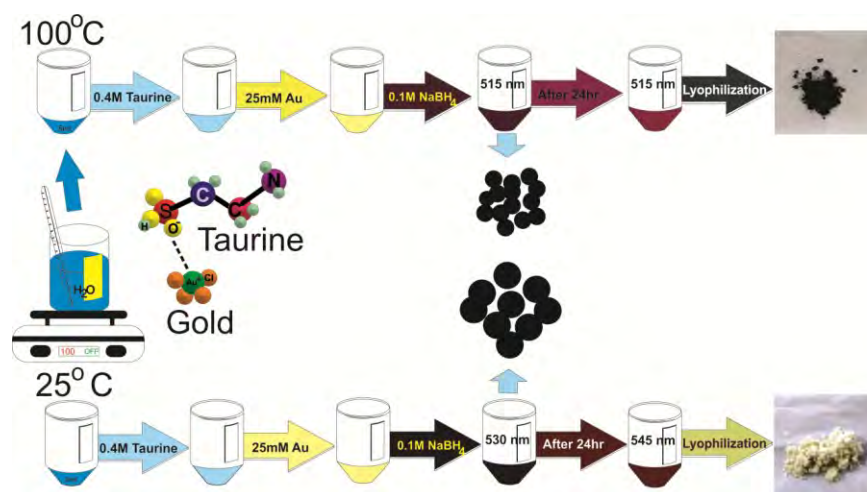
Nanomaterial Toxicology

The institute has been working in the area of nanotoxicology for most than a decade and has been able to develop expertise, with a critical mass 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, and 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.

A novel approach towards synthesis and characterization of non-cytotoxic gold nanoparticles using taurine as capping agent

The authors have shown in their research a novel process of synthesizing gold nanoparticles using Taurine. Taurine has been used for the first time as capping for metal nanoparticles since it is widely used in consumer applications owing to its non-cytotoxic nature. The research has shown that gold nanoparticles synthesized at different experimental conditions had strong influence on determining the size of nanoparticles. Average size of 6nm and 46nm were synthesized via wet chemical reduction method. It is shown that taurine is a better alternative to cetyltrimethyl ammonium bromide (CTAB) that is highly toxic to cells and limits biological applications. Various techniques were performed for determining the physico-chemical properties of metal nanospheres capped with taurine. It is shown that taurine acts as a capping and stabilizing agent for gold nanospheres. The research has led towards biological applications because the synthesized nanoparticles with taurine showed no toxicity on human liver carcinoma cells.

Kumar A, Das N, Satija NK, Mandrah K, Roy SK, Rayavarapu RG.(2020). *Nanomaterials*, 10:45.



A novel approach for synthesizing tunable sizes of gold nanospheres using taurine as a non-cytotoxic capping agent

Regulatory Toxicology

Regulatory toxicology group is involved in the generation of analytical data in different matrices and safety data for intermediaries and finished products. This endeavour helps regulatory agencies in decision making vis-à-vis 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, pharmaceutical, food/feed 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 obtain GLP certification for toxicity testing. Our constant efforts to expand the scope of the GLP 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 in 2017. Compliance to Good Laboratory Practices (GLPs) is the key to international acceptance of safety data/reports on industrial and consumable products and the group has tirelessly strived to increase the scope of safety studied under GLP Certification. More recently, in June 2019, during the surveillance inspection of the facility, inhalation toxicity studies and four more ecotoxicity studies in aquatic model systems were brought under the scope of GLP Certification.

This facility supports the cause of “Make in India” by carrying out safety assessment of chemicals, materials and products developed by small and medium enterprises for their global positioning. The existing facilities are constantly being upgraded following National/International guidelines to provide scientific knowledge to society, forge linkages with industry and for all round sustainable development.

Organic pollutants are a ubiquitous contaminant in ecosystems. Most of the contaminants are lipophilic and thus accumulate in higher trophic level organisms, get transferred through the

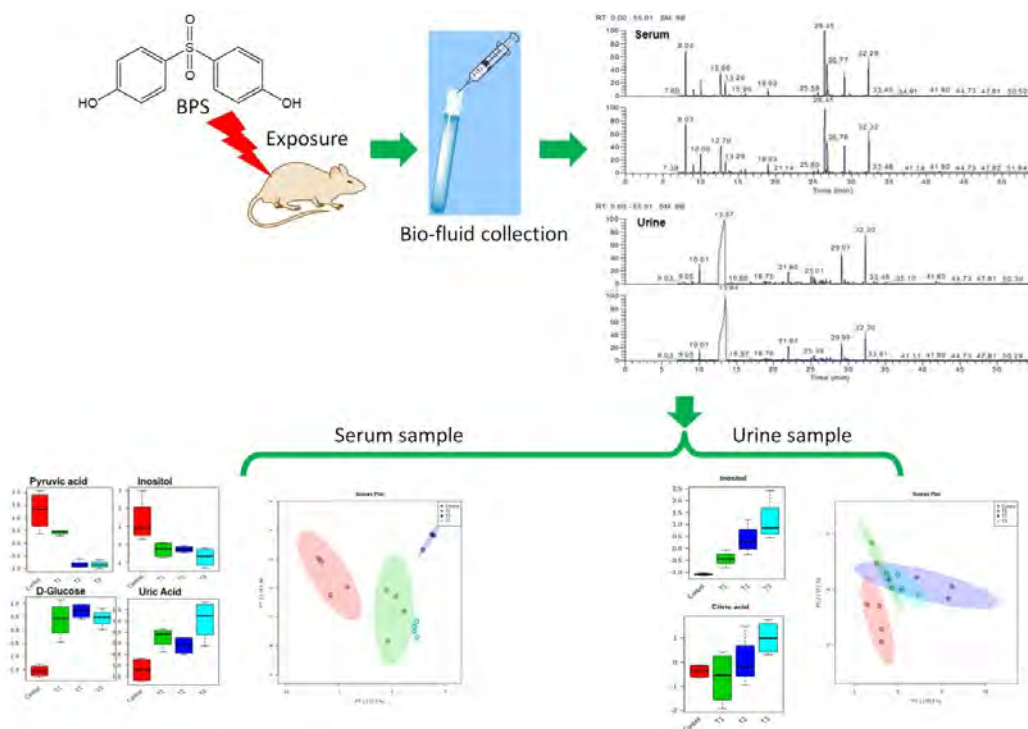
food chain to humans and finally induce harmful effects. It is, therefore, critical from the human health perspective to continue monitoring residues in culinary samples collected from various parts of ecosystem. Also, it is important to develop and validate methods for rapid estimation of large number of pollutants so that timely intervention strategies can be planned. The issues addressed by the Regulatory Toxicology 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. Objectives of the Group are:

- Development of newer analytical methods for characterization and quantification of chemicals.
- Toxicological/safety evaluation of chemicals and products as per GLP guidelines.
- Maintenance and supply of healthy laboratory animals for R&D programmes.

Metabolomic perturbation precedes glycolytic dysfunction and procreates hyperglycemia in a rat model due to bisphenol S exposure

Bisphenol S (BPS) is an industrial chemical responsible for harmful effects comparable to its known congener bisphenol A (BPA). This study aimed to investigate the possible perturbed expression of endogenous metabolites in serum and urine samples of Wistar rats, exposed to three different concentrations of BPS. Experimentally, the Oral Glucose Tolerance Test (OGTT) and Insulin Tolerance Test (ITT) confirmed the induced hyperglycemic condition by sub-chronic exposure to BPS in Wistar rats. Metabolomic profiling of serum and urinary metabolites was done using Gas Chromatography-Mass Spectrometry (GC-MS) analysis. The metabolomics data were represented by one way ANOVA, principal component analysis (PCA), partial least squares discriminant analysis (PLS-DA) along with the mapping of perturbed metabolic pathways. Manifestation of hyperglycemia was observed in treated animals with median and high doses by OGTT and ITT. A significant perturbation was found mainly in the levels of amino acids, sugars, and organic acids in metabolomic profiling of serum and urine samples. In addition, the altered systematic pathways due to BPS exposure were determined using the Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) based pathway analysis.

[Mandrah K, Jain V, Ansari JA, Roy SK. \(2020\). Environmental Toxicology and Pharmacology, 77: 103372.](#)



Analysis of metabolic perturbation induced by Bisphenol-S exposure

Systems Toxicology and Health Risk Assessment

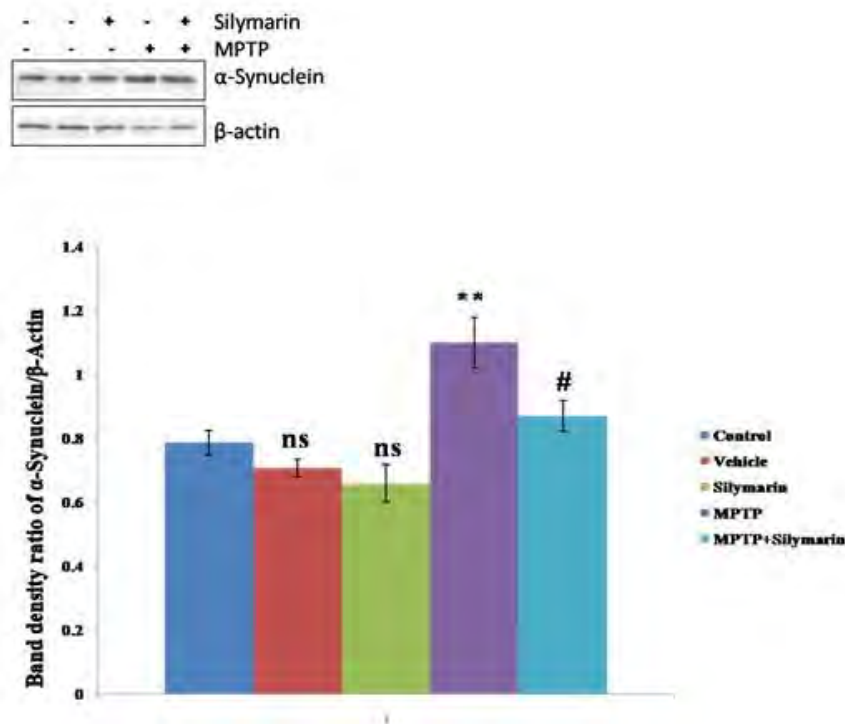
Humans are exposed to many chemicals through the environment and in the form of drugs. In order to understand the risk to human health of drug and chemical exposure, it is necessary to understand how these xenobiotics may affect normal cellular processes and lead to toxicological consequences. The advent 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 toxico-genomic 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.

Silymarin protects against impaired autophagy associated with 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-induced Parkinsonism

1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) exacerbates mitochondrial impairment and α -synuclein expression leading to Parkinsonism. Impaired mitochondria and over-expressed α -synuclein are degraded and eliminated via macroautophagy and chaperone-mediated autophagy. Owing to multiple properties, silymarin protects from oxidative stress-mediated cellular injury. However, its effect on MPTP-induced changes in autophagy is not yet known. The study aimed to decipher the effect of silymarin on MPTP-induced changes in autophagy. Male mice (20-25 g) were treated with silymarin (intraperitoneally, daily, 40 mg/kg) for 2 weeks. On day 7, a few animals were also administered with MPTP (intraperitoneally, 20 mg/kg, 4 injections at 2-h interval) along with vehicles. Striatal dopamine content was determined. Western blot analysis was done to assess α -synuclein, beclin-1, sequestosome, phosphorylated 5' adenosine monophosphate-activated protein kinase (p-AMPK), lysosome-associated membrane protein-2 (LAMP-2), heat shock cognate-70 (Hsc-70), LAMP-2A, phosphorylated unc-51-like autophagy activating kinase (p-Ulk1), and phosphorylated mechanistic target of rapamycin (p-mTOR) levels in the nigrostriatal tissue. Silymarin rescued from MPTP-induced increase in beclin-1, sequestosome, p-AMPK, and p-Ulk1 and decrease in LAMP-2, p-mTOR, and LAMP-2A levels. Silymarin defended against MPTP-induced increase in α -synuclein and reduction in dopamine content. The results demonstrate that silymarin protects against MPTP-induced changes in autophagy leading to Parkinsonism.

[Tripathi MK, Rasheed MSU, Mishra AK, Patel DK, Singh MP. \(2020\). Journal of Molecular Neuroscie, 70: 276-283](#)

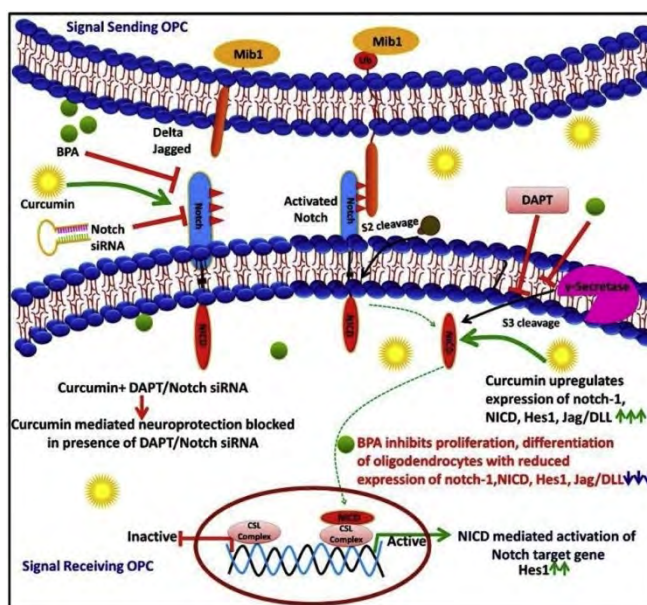


Silymarin rescued from MPTP-induced changes in the expression of α -synuclein. Western blot (upper panel) and band density ratio (lower panel) of α -synuclein are shown with relation to β -actin. Values are shown in mean \pm standard error (n=3) and noteworthy changes are presented in ** p<0.01 with relation to control and # p<0.05 with relation to MPTP-treated group

Notch pathway up-regulation via curcumin mitigates bisphenol-A (BPA) induced alterations in hippocampal oligodendrogenesis

CNS myelination process involves proliferation and differentiation of oligodendrocyte progenitor cells (OPCs). Defective myelination causes onset of neurological disorders. Bisphenol-A (BPA), a component of plastic items, exerts adverse effects on human health. Authors previous studies indicated that BPA impairs neurogenesis and myelination process stimulating cognitive dysfunctions. But, the underlying mechanism(s) of BPA induced demyelination and probable neuroprotection by curcumin remains elusive. Authors found that curcumin protected BPA mediated adverse effects on oligosphere growth kinetics. Curcumin significantly improved proliferation and differentiation of OPCs upon BPA exposure both *in-vitro* and *in-vivo*. Curcumin enhanced the mRNA expression and protein levels of myelination markers in BPA treated rat hippocampus. Curcumin improved myelination potential via increasing β -III tubulin-/MBP⁺ cells (neuron-oligodendrocyte co-culture) and augmented fluoromyelin intensity and neurofilament/MBP⁺ neurons *in vivo*. *In silico* docking studies suggested Notch pathway genes (Notch-1, Hes-1 and Mib-1) as potential targets of BPA and curcumin. Curcumin reversed BPA mediated myelination inhibition via increasing the Notch pathway gene expression. Genetic and pharmacological Notch pathway inhibition by DAPT and Notch-1 siRNA exhibited decreased curcumin mediated neuroprotection. Curcumin improved BPA mediated myelin sheath degeneration and neurobehavioral impairments. Altogether, results suggest that curcumin protected BPA induced demyelination and behavioural deficits through Notch pathway activation.

Tandon A, Singh SJ, Gupta M, Singh N, Shankar J, Arjaria N, Goyal S, Chaturvedi RK. (2020). Journal of Hazardous Material, 392: 122052.

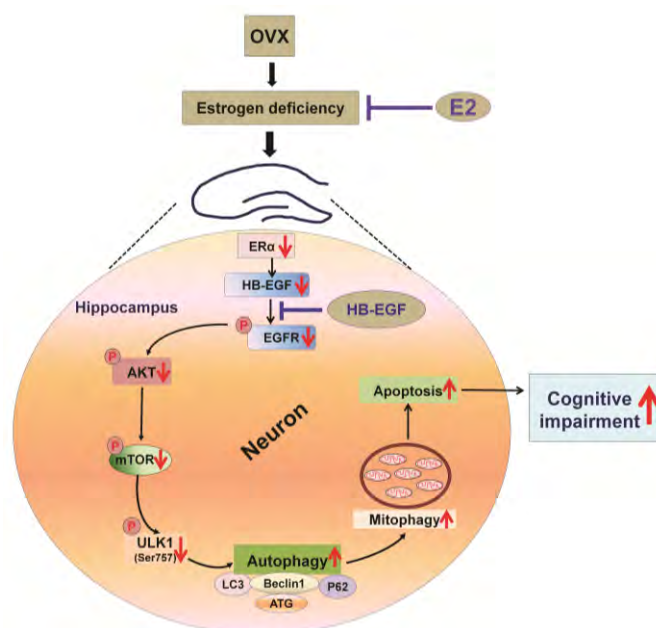


Notch pathway up-regulation via curcumin mitigates bisphenol-A (BPA) induced alterations in hippocampal oligodendrogenesis

Estrogen deficiency induces memory loss via altered hippocampal HB-EGF and autophagy

Estrogen deficiency reduces estrogen receptor-alpha ($ER\alpha$) and promotes apoptosis in the hippocampus, inducing learning-memory deficits; however, underlying mechanisms remain less understood. Here, authors explored the molecular mechanism in an ovariectomized (OVX) rat model, hypothesizing participation of autophagy and growth factor signaling that relate with apoptosis. They observed enhanced hippocampal autophagy in OVX rats, characterized by increased levels of autophagy proteins, presence of autophagosomes and inhibition of AKT-mTOR signaling. Investigating upstream effectors of reduced AKT-mTOR signaling revealed a decrease in hippocampal heparin-binding epidermal growth factor (HB-EGF) and p-EGFR. Moreover, 17β -estradiol and HB-EGF treatments restored hippocampal EGFR activation and alleviated downstream autophagy process and neuronal loss in OVX rats. *In vitro* studies using estrogen receptor ($ER\alpha$)-silenced primary hippocampal neurons further corroborated the *in vivo* observations. Additionally, *in vivo* and *in vitro* studies suggested the participation of an attenuated hippocampal neuronal HB-EGF and enhanced autophagy in apoptosis of hippocampal neurons in estrogen- and $ER\alpha$ -deficient conditions. Subsequently, they found evidence of mitochondrial loss and mitophagy in hippocampal neurons of OVX rats and $ER\alpha$ -silenced cells. The $ER\alpha$ -silenced cells also showed a reduction in ATP production and an HB-EGF-mediated restoration. Finally in concordance with molecular studies, inhibition of autophagy and treatment with HB-EGF in OVX rats restored cognitive performances, assessed through Y-Maze and passive avoidance tasks. Overall, this study, for the first time, links neuronal HB-EGF/EGFR signaling and autophagy with $ER\alpha$ and memory performance, disrupted in estrogen-deficient condition.

Pandey R, Shukla P, B. Anjum, Himanshu, Gupta PK, Pal S, Arjaria N, Gupta K, Chattopadhyay N, Sinha RA, Bandyopadhyay S. (2020). *Journal of Endocrinology*, 244:53-70.



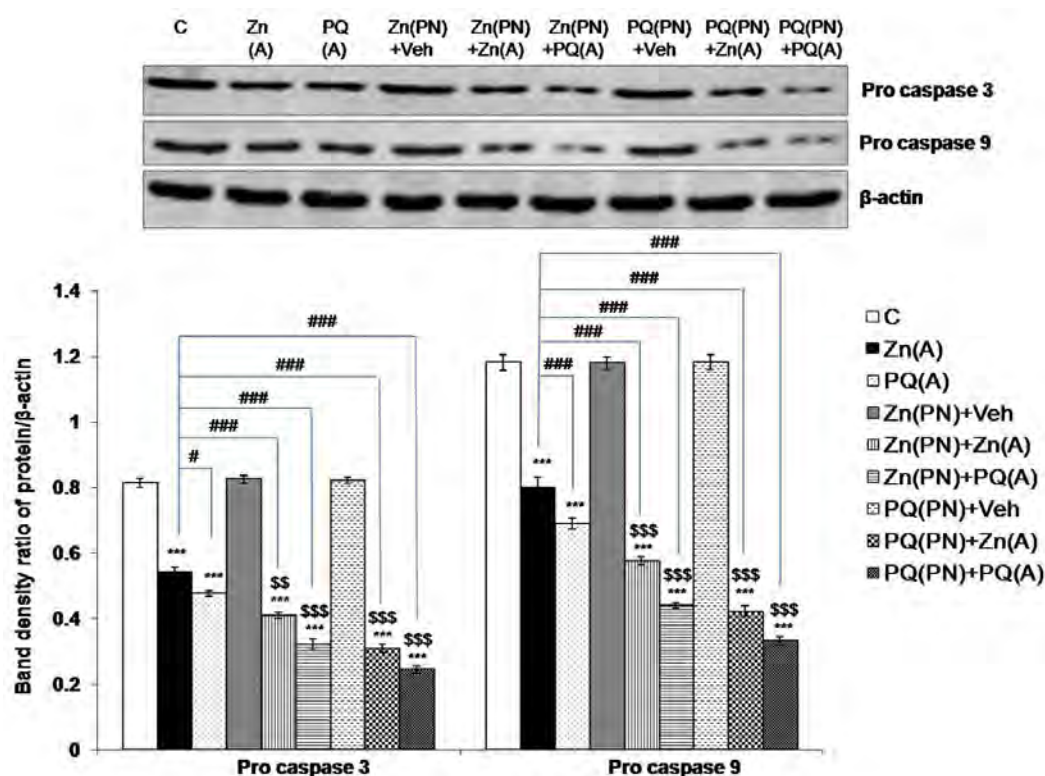
Estrogen (E2) deficiency attenuates ER α and then suppresses HB-EGF/-dependent EGFR activation in hippocampal neurons. Reduced HB-EGF/EGFR signaling further down-regulates AKT/mTOR/ULK1 pathway of autophagy regulation, resulting in increased LC3/Beclin and decreased p62-mediated autophagy and mitochondrial loss. This deregulated HB-EGF/EGFR and autophagy pathway forms a key reason for hippocampal neuronal apoptosis and learning-memory impairment in E2 deficient females, which may be inhibited by E2 or HB-EGF supplementation.

Postnatal zinc or paraquat administration increases paraquat or zinc-induced loss of dopaminergic neurons: Insight into augmented neurodegeneration

The current study explored the effect of developmental exposure to zinc (Zn), a metal or paraquat (PQ), a pesticide on the nigrostriatal dopaminergic neurons of rats challenged to Zn or PQ during adulthood. Exposure of Zn or PQ during adulthood alone exhibited marked reduction in motor activities, striatal dopamine and metabolites, glutathione content and number of dopaminergic neurons. However, the levels of lipid peroxidation, protein carbonyls, superoxide dismutase activity, pro-inflammatory cytokines and 4-hydroxynonenal-protein adducts were increased. While the expression of vesicular monoamine transporter-2 and tyrosine hydroxylase were attenuated, dopamine transporter and microglial marker Iba-1 expression, activated microglia, nuclear factor-kappa B activation, mitochondrial cytochrome-c release and caspase-3/9 activation were augmented following Zn or PQ exposure. Albeit postnatal alone exposure did not alter any of the studied parameters, the developmental administration of Zn/PQ in re-challenged adult rats produced more pronounced changes in the aforementioned variables as compared with adulthood Zn or PQ alone intoxicated animals. The results demonstrate that postnatal Zn/PQ intoxication dents the oxidative stress,

inflammation, cell death and dopamine metabolism and storage regulating machineries, which speed up the toxicant-induced degeneration during adulthood.

Mitra N, Chauhan AK, Singh G, Patel DK, Singh C. (2020). *Molecular Cell Biochemistry*, 467: 27-43.



Effect of Zn/PQ on procaspase 3/9 protein levels in nigrostriatal tissues of animals treated during postnatal days and/or during adulthood. Data are expressed as mean \pm SEM (n = 4). (C = control group; Zn(A) = Zn exposure during adulthood; PQ(A) = PQ exposure during adulthood; Zn(PN)+Veh = Zn treatment during postnatal days and vehicle during adulthood; Zn(PN)+Zn(A) = Zn exposure during postnatal days and adulthood; Zn(PN)+PQ(A) = Zn exposure during postnatal days + PQ exposure during adulthood; PQ(PN)+Veh = PQ exposure during postnatal days and vehicle during adulthood; PQ(PN)+Zn(A) = PQ exposure during postnatal days + Zn exposure during adulthood; PQ(PN)+PQ(A) = PQ exposure during postnatal days and adulthood). (***) = $p < 0.001$ denotes comparison with control group; ### = $p < 0.001$ and # = $p < 0.05$ denote comparison with group exposed to Zn during adulthood only; \$\$\$ = $p < 0.001$ and \$\$ = $p < 0.01$ denote comparison with group exposed to PQ during adulthood only).

Oxidative stress-mediated photoactivation of carbazole inhibits human skin cell physiology

Prolonged exposure of the earth's surface to the sun's ultraviolet radiation may result in various skin diseases and cataract. Carbazole (CBZ), as a polycyclic-aromatic hydrocarbon (PAH), is blended with a five-member nitrogen-containing ring. It is found in cigarette smoke, coal, eye kohl, tattoo ink, and wood combustion and affects various types of flora and fauna. Authors findings suggest that CBZ generates reactive oxygen species (ROS) like $O_2^{\cdot-}$ through type-I photodynamic reaction and causes phototoxicity in the human keratinocyte cell line (HaCaT), which has been proved by mitochondrial dehydrogenase and neutral red uptake assays. CBZ induces single strand DNA damage. They have investigated the

involvement of the apoptotic pattern of cell death and confirmed it by cytochrome C release from mitochondria and caspase-9 activation. Similarly, photo-micronuclei formation was associated to CBZ-induced phototoxicity. The results of this study strongly support that the upregulation of bax, cyto-C, apaf-1, casp-9 and down regulation of bcl2, keap-1, nrf-2, and hmox-1 genes cause apoptotic cell death. Downregulation of antioxidant genes showed a significant amount of ROS generation by photosensitized CBZ. Therefore, the current study will be a step forward to safeguard human beings from sunlight-induced photosensitive CBZ prolonged exposure.

Srivastav AK, Dubey D, Chopra D, Singh J, Negi S, Mujtaba SF, Dwivedi A, Ray RS. (2020). *Journal of Cellular Biochemistry*,121: 1273-1282.