

# प्रणाली विषविज्ञान एवं स्वास्थ्य जोखिम मूल्यांकन



डॉ देवेन्द्र परमार  
श्रेत्र समन्वयक

मनुष्य पर्यावरण के माध्यम से एवं औषधियों के रूप में अनेक रसायनों के सम्पर्क में आते हैं। औषधि एवं रसायनिक एक्सपोज़र से मानव स्वास्थ्य पर पड़ने वाले जोखिम को समझने के लिए, यह समझना आवश्यक है कि ये जीनोबायोटेक्स, सामान्य कोशिकीय प्रक्रियाओं को कैसे प्रभावित कर सकते हैं तथा विषाक्तता पूर्ण परिणामों को बढ़ावा दे सकते हैं। उच्च श्रूट जीनोमिक स्क्रीन के आगमन से जैविक प्रणालियों में जीनोबायोटेक्स के प्रभाव को समझने की संभावना बहुत प्रबल हो गई है। इसके अतिरिक्त, जीनोबायोटेक एक्सपोज़र के सिग्नेचर के रूप में इन जीनोमिक एसेज के आउटपुट का उपयोग करने की संभावना रुचिकर है और इस प्रकार विषैले खतरे की पहचान हेतु एक परीक्षण प्रक्रिया के रूप में है। इस समूह का उद्देश्य, जैविक संगठन के विभिन्न स्तरों पर रसायनों एवं अन्य पर्यावरणीय स्ट्रेसर्स के प्रभावों का वर्णन एवं भविष्यवाणी करने हेतु प्रणाली जीव विज्ञान दृष्टिकोण लागू करना है और प्रतिकूल स्वास्थ्य परिणामों हेतु प्रमुख घटनाओं की पहचान करना 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 क्रियाविधि 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। टॉक्सिकोलोजिकल 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 कार्यवाही की विधि की भविष्यवाणी करने हेतु एक प्रजाति में हुई टॉक्सिकोजीनोमिक प्रतिक्रियाओं 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 समझ प्राप्त करने के लिए डेटा को एकीकृत करना, एवं (iii) विषाक्तता प्रतिक्रियाओं की भविष्यवाणी करने हेतु बायोमार्कर विकसित करना तथा विधिमान्य बनाना हैं।

**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

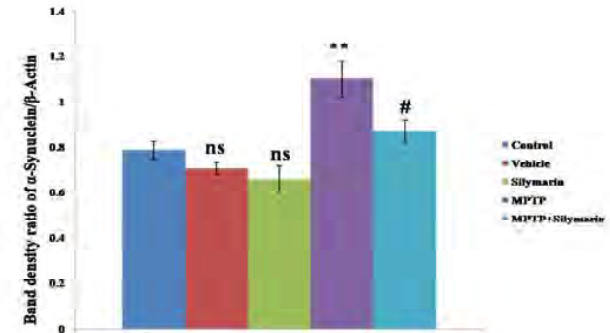
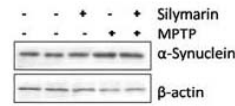
स्वभक्षण) प्रक्रियाएं, कार्य-विहीन सूत्र-कणिका और अत्यधिक मात्रा में पाये जाने वाले अल्फा-सिन्यूक्लिन को टुकड़ों-टुकड़ों में खंडित करके कोशिकाओं से बाहर निकालती है। सिलीमेरिन, अपने विभिन्न गुणों के कारण, ऑक्सीडेटिव (ऑक्सीकृत) तनाव-जनित सेल्यूलर इंजरी (कोशिकीय क्षति) से सुरक्षा प्रदान करता है। कोशिकीय 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/कि.ग्रा.) दिया गया। सातवें दिन, इनमें से कुछ चूहों को एमपीटीपी (उदरावण गुहा से, 20 मिलीग्राम/कि.ग्रा., 2 घंटे के अंतराल पर 4 सूचिकाभरण) तथा कुछ चूहों को मात्र वेहिकल (विलायक वाहक) दिया गया। इन चूहों के मस्तिष्क के स्ट्रीएटम में डोपामीन के स्तर को मापा गया। नाईग्रोस्ट्रिएटल भाग में पाये जाने वाले अल्फा-सिन्यूक्लिन, बेक्लिन-1, सीक्वेस्टोसोम, फॉस्फोराइलेटेड 5' एडीनोसिन मोनोफॉस्फेट-सक्रिय प्रोटीन कार्बोनेज (फॉस्फोराइलेटेड- एएमपीके), 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 रापामार्ईसिन-क्रियाविधि लक्षित प्रोटीन (पी-एमटार) की मात्रा का विश्लेषण, वेस्टर्न ब्लाट 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।

एम के त्रिपाठी, एम एस यू रशीद, ए के मिश्रा, डी के पटेल, एम पी सिंह (2020) जर्नल ऑफ न्यूरोसाइन्स, 70: 276-283.

### हिप्पोकैम्पस ऑल्लिगोडेन्ड्रोजेनेसिस में बिसफिनॉल प्रेरित परिवर्तनों का करक्यूमीन से जाँच (NOTCH) संकेतन मार्ग उच्च नियमन द्वारा शमन

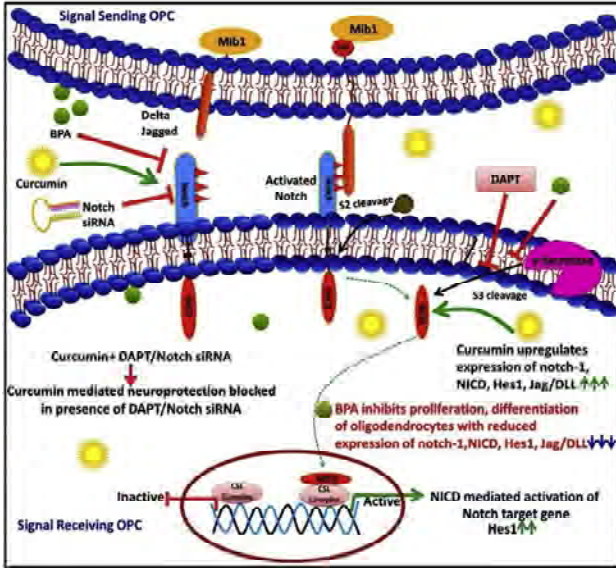
सीएनएस माइल्लिनेशन प्रक्रिया में प्रसार और ऑल्लिगोडेन्ड्रोसाईट पूर्वज कोशिकाओं (ओपीसीएस) का विभेदीकरण शामिल है। दोषपूर्ण माइल्लिनेशन तंत्रिका संबंधी विकारों की शुरुआत का कारण बनता है। प्लास्टिक वस्तुओं का एक घटक बिसफिनॉल-ए (बीपीए) मानव स्वास्थ्य पर प्रतिकूल प्रभाव डालता है। हमारे पिछले अध्ययनों से संकेत मिलता है कि बीपीए न्यूरोजेनेसिस और माइल्लिनेशन प्रक्रिया को रोकता है जो संज्ञानात्मक शिथिलता को उत्तेजित करता है। लेकिन, बीपीए प्रेरित डी-माइल्लिनेशन और करक्यूमीन द्वारा संभावित न्यूरोप्रोटेक्शन का अंतर्निहित तंत्र



सिलीमेरिन ने एमपीटीपी-प्रेरित अल्फा-सिन्यूक्लिन के स्तर में हुई वृद्धि से सुरक्षा प्रदान किया। अल्फा-सिन्यूक्लिन के वेस्टर्न ब्लाट का चित्रण (ऊपरी अंश) और उसके बैंड के घनत्व का बीटा-एक्टिन 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।

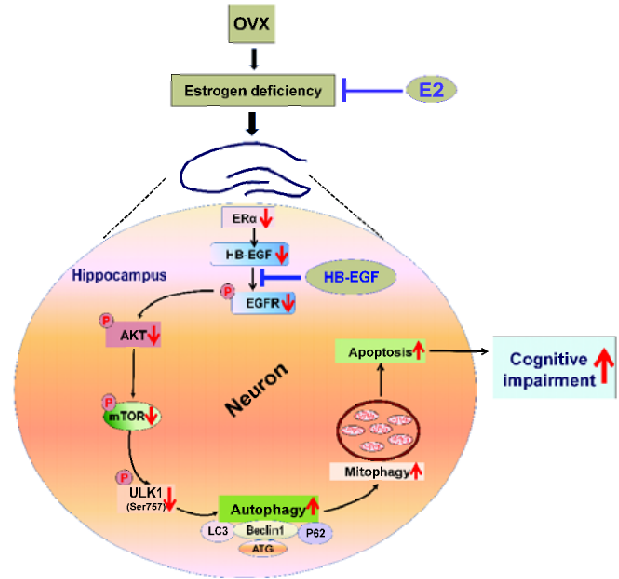
प्रभावी रहता है। हमने पाया कि करक्यूमीन ने ओल्लिगोस्फीयर ग्रोथ पर प्रतिकूल प्रभाव डाला। करक्यूमीन ने बीपीए एक्सपोजर इन-विट्रो और इन-विवो दोनों पर प्रसार और ओपीसी के विभेदन में काफी सुधार किया। करक्यूमीन ने बीपीए उपचारित चूहे हिप्पोकैम्पस में एमआरएनए अभिव्यक्ति और प्रोटीन स्तर के माइल्लिनेशन मार्करो को बढ़ाया। करक्यूमीन ने ट्यूबुलिन/MBP+ कोशिकाओं (न्यूरोन-ऑल्लिगोडेन्ड्रोसाईट को-कल्चर) और चूहों में पलुओरोमायलिन स्टैनिंग और न्यूरोफिलामेंट/एमबीपी + न्यूरोन्स को बढ़ाने के माध्यम से माइल्लिनेशन क्षमता में सुधार किया। इन-सिलिको डॉकिंग अध्ययन में बीपीए और करक्यूमीन के संभावित लक्ष्यों के रूप में नॉच पाथवे जीन पर प्रभाव पाया गया। करक्यूमीन ने बीपीए की मध्यस्थता अवरोधन को नॉच पाथवे जीन अभिव्यक्ति में वृद्धि के माध्यम से उलट दिया। DAPT और Notch-1 siRNA द्वारा जेनेटिक और फार्माकोलॉजिकल नॉच पाथवे को कम कर दिया गया, जिससे करक्यूमीन की मध्यस्थता न्यूरोप्रोटेक्शन कम हो जाती है। कुल मिलाकर, परिणाम बताते हैं कि करक्यूमीन बीपीए प्रेरित डी-माइल्लिनेशन और व्यवहार संबंधी घाटे को नोच पाथवे के सक्रियण के माध्यम से रोकता है।

ए टंडन, एस जे सिंह, एम गुप्ता, एन सिंह, जे शंकर, एन अरजरिया, एस गोयल, आरके चतुर्वेदी (2020). जर्नल ऑफ हज़ार्डस मैटीरियल, 392: 122052



## एस्ट्रोजेन की कमी परिवर्तित हिप्पोकैम्पल एचबी-ईजीएफ और ऑटोफैजी 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 और याद करने (स्मृति) की कमी होती है, हालाँकि, अंतर्निहित तंत्र कम समझे गये हैं। यहाँ हमने एक ओवीएक्स/माइडोज (अण्डाशय विहिन; ओ वी एक्स) चूहे के मॉडल में आणविक तंत्र की खोज की, ऑटोफैजी और विकास कारक संकेतन की भागीदारी की परिकल्पना की जो एपोप्टोसिस से संबंधित है। हमने ओवीएक्स चूहों में बड़े हुए हिप्पोकैम्पल ऑटोफैजी का अवलोकन किया, जिसमें ऑटोफैजी प्रोटीन के बड़े हुए स्तर, ऑटोफैगोसोम की उपस्थिति और एकेटी-एमटीओआर संकेतन के निषेध की विशेषता पाई गयी। कम एकेटी-एमटीओआर संकेतन के अपस्ट्रीम इफेक्टर्स की जांच से हिप्पोकैम्पल हेपरिन-बाइंडिंग एपिडर्मल ग्रोथ फैक्टर (एचबी-ईजीएफ) और फॉस्फो-ईजीएफआर में कमी का पता चला। इसके अलावा, 17 बीटा-एस्ट्राडायोल और एचबी-ईजीएफ उपचारों ने हिप्पोकैम्पल ईजीएफआर सक्रियण को बहाल किया और ओवीएक्स चूहों में डाउनस्ट्रीम ऑटोफैजी प्रक्रिया और न्यूरोनल नुकसान को कम किया। एस्ट्रोजेन रिसेप्टर (ईआर-अल्फा) का उपयोग करके इन *विट्रो* अध्ययनों में - साइलेन्ड प्राथमिक हिप्पोकैम्पल न्यूरोन्स ने विवो टिप्पणियों में आगे की पुष्टि की। इसके अतिरिक्त, इन *विवो* और इन *विट्रो* अध्ययनों में एस्ट्रोजेन- और ईआर-अल्फा कमी



एस्ट्रोजेन (E2) की कमी, ER रिसेप्टर की कमी को दर्शाती है और फिर हिप्पोकैम्पस न्यूरोन्स में HB&EGF-निर्भर EGFR सक्रियता को दबा देती है। एचबी-ईजीएफ/ईजीएफआर को कम करने से ऑटोफैजी विनियमन के एकेटी/एमटीओआर/यूलके मार्ग को और अधिक नियंत्रित करता है, जिसके परिणामस्वरूप, एलसी 3 में वृद्धि हुई, पीबी 3-मध्यस्थता ऑटोफैजी और माइटोकॉन्ड्रियल नुकसान में कमी आई है। यह अनियमित एचबी-ईजीएफ/ईजीएफआर और ऑटोफैजी पाथवे, हिप्पोकैम्पस न्यूरोनल एपोप्टोसिस और ई2 की कमी वाली मादाओं में सीखने-स्मृति हानि के लिए एक महत्वपूर्ण कारण बनता है, जो ईआरई या एचबी-ईजीएफ सप्लीमेंट द्वारा बाधित हो सकता है।

की स्थिति में हिप्पोकैम्पल न्यूरोनल एचबी-ईजीएफ की भागीदारी और हिप्पोकैम्पल न्यूरोन्स के एपोप्टोसिस में ऑटोफैजी को बढ़ाने का सुझाव दिया गया। इसके बाद, हमें ओवीएक्स चूहों और ईआर-अल्फा-साइलेन्ड कोशिकाओं के हिप्पोकैम्पल न्यूरोन्स में माइटोकॉन्ड्रियल हानि और माइटोफैजी के प्रमाण मिले। ईआर-अल्फा-साइलेन्ड 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 ऑटोफैजी और उपचार के निषेध ने संज्ञानात्मक प्रदर्शनों को बहाल किया, वाई-मेज और निष्क्रिय परिहार कार्यों के माध्यम से मूल्यांकन किया गया। कुल मिलाकर, हमारा अध्ययन, पहली बार, न्यूरोनल एचबी-ईजीएफ/ईजीएफआर सिग्नलिंग और ऑटोफैजी को ईआर अल्फा और स्मृति प्रदर्शन के साथ जोड़ता है, एस्ट्रोजेन-कमी की स्थिति में बाधित होता है। आर पांडे, पी शुक्ला, बी अंजुम, एच पी के गुप्ता, एस पाल, एन अर्जरिया, के गुप्ता, एन चट्टोपाध्याय, आर ए सिन्हा, एस बंधोपाध्याय (2020). एंडोक्राइनोलॉजी जर्नल, 244: 53-70

प्रसवोत्तर जस्ता अथवा पैराक्वेट संसर्ग पैराक्वेट अथवा जस्ता-प्रेरित जेपामिनर्जिक तंत्र कोशिकाओं की क्षति में वृद्धि करता है : तंत्र कोशिकाओं के संवर्धित अधापतन में अर्न्तदृष्टि

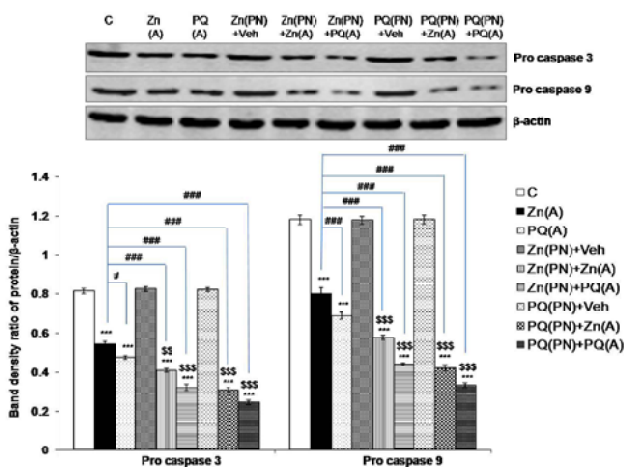
वर्तमान अध्ययन में जस्ते (धातु) अथवा पैराक्वेट से आपेक्षित चूहों के नाइग्रोस्ट्रिएटल डोपामिनर्जिक तंत्रकोशिकाओं पर पड़ने वाले प्रभाव का विवेचन किया गया है। चूहों को केवल प्रौढ़ावस्था के दौरान जस्ते अथवा पैराक्वेट उपचारित करने पर मोटर गतिविधियों तथा स्ट्रिस्टल डोपामिन, डोपामिन के चयापचयों में कमी देखी गयी, साथ ही साथ ग्लूटायथायोन के स्तर व डोपामिनर्जिक कोशिकाओं की संख्या का भी कम होना प्रदर्शित हुआ। जबकि कोशिकाओं का वसा ऑक्सीकरण, प्रोटीन कार्बोनिल, सुपर ऑक्साइड डिस्म्यूटेस की उत्प्रेरक गतिविधि प्रोइन्फ्लामेटरी साइटोकाइन व 4-हाइड्रोक्सिनियोनल के प्रोटीन स्तर में वृद्धि पायी गयी। जस्ता अथवा पैराक्वेट अनावरण से डोपामिन ट्रांसपोर्टर, माइक्रोलिलयल मार्कर 3/9 तथा सक्रियकृत माइक्रोग्लियल कोशिकाओं के स्तर में बढ़ोत्तरी देखी गयी, न्यूक्लियर फैक्टर, एन.एफ. कप्पा बी. के सक्रिय के साथ साथ माइटोकॉण्ड्रियल साइटोक्रोम सी. के स्नाव तथा कैस्पेस 3 व कैस्पेस 9 के प्रोटीन स्तर में भी बढ़ोत्तरी देखने को मिली। जबकि बेसिकयूलर मोनो-अमीन ट्रांसपोर्टर व टाइरोसिन हाइड्रोक्सिलेज़ की मात्रा में कमी का प्रमाण प्राप्त हुआ। यद्यपि चूहों में जस्ते व पैराक्वेट के प्रश्नोत्तर अनावरण द्वारा उपर्युक्त अध्ययन किये गये मापदंडों में कोई परिवर्तन नहीं पाया गया। परंतु विकासात्मक संसर्ग के उपरान्त जब 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।

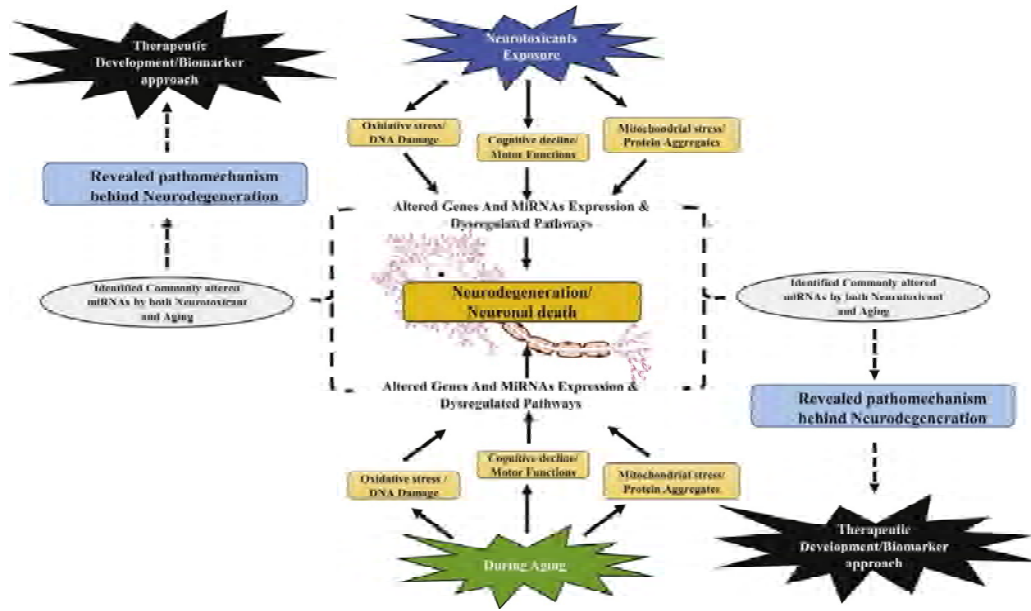
मित्रा एन, चौहान ए के, सिंह जी, पटेली डी के, सिंह सी (2000) मालिकयूलर सेल बायोकेमिस्ट्री, 467: 27-43.

### पर्यावरणीय न्यूरोटॉक्सिकेंट्स और ऐजिंग से प्रेरित न्यूरोडीजेनेरेशन में माइक्रो आरएनए की भूमिका

न्यूरोन्स संरचना और उसके कार्यों के प्रगतिशील हानि जिसके परिणामस्वरूप न्यूरोन्स की मृत्यु को न्यूरोडीजेनेरेशन जाना जाता है। पर्यावरण के विषाक्त पदार्थों से प्रेरित न्यूरोन्स का डीजेनेरेशन ऐजिंग के साथ तेज हो जाता है। वयस्क मस्तिष्क में अधिकांश न्यूरोन्स पोस्ट-माइटोटिक चरण में होती हैं, और उनकी हानि के परिणामस्वरूप एम्प्योट्रोफिक लेटरल स्क्लेरोसिस (ए.एल.एस.), पार्किंसंस रोग (पी.डी.) अल्ज़ाइमर रोग (ए.डी.) और हंटिंग्टन रोग (एच.डी.), जैसे रोगों का विकास होता है। न्यूरोडीजेनेरेटिव रोगों में उप-कोशिकीय और आणविक स्तरों पर कई समानताएँ होती हैं, जैसे कि सिनैप्टिक डीजेनेरेशन, ऑक्सीडेटिव स्ट्रेस, इन्फ्लामेशन और संज्ञानात्मक गिरावट, जो मस्तिष्क की ऐजिंग के रूप में भी जाना जाता है। आणविक स्तर पर इन समानताओं की पहचान सभी न्यूरोडीजेनेरेटिव रोगों को एक साथ ठीक करने के लिए नए चिकित्सा विज्ञान के विकास की उम्मीद प्रदान करती है। ऐजिंग को न्यूरोडीजेनेरेटिव रोगों के रोगजनन में सबसे दृढ़ता से जुड़े योजक कारक के रूप में जाना जाता है। अब तक किए गए अध्ययनों में कई जीन्स की पहचान की गई है, जो विभिन्न न्यूरोडीजेनेरेटिव रोगों में न्यूरोन्स के चयनात्मक डिजनरेशन के लिए जिम्मेदार हैं। न्यूरोडीजेनेरेटिव बीमारियों के चिकित्सीय पहचान करने के लिए अनगिनत प्रयास किए गए हैं, हालांकि प्रभावी चिकित्सा की खोज भ्रामक बनी हुई है। पिछले दो दशकों में की गई खोजों ने माइक्रो आर.एन.ए. (एमआई.आर.एन.ए.) की पहचान सबसे शक्तिशाली पोस्ट-ट्रांसक्रिप्शन विनियामक आर.एन.ए. अणु के रूप में की है, जोकि कोशिका और ऊतक में प्रोटीन के स्तर को विशिष्ट तरीके से नियंत्रित कर सकता है। माइक्रो आर.एन.ए. की पहचान, जो मस्तिष्क कोशिकाओं को दोनों, न्यूरोटॉक्सिकेंट और ऐजिंग से जुड़े डीजेनेरेशन को नियंत्रित करता है, इस संभावना को बढ़ाती है कि कुछ बिंदु पर ऐजिंग और न्यूरोटॉक्सिकेंट प्रेरित न्यूरोडीजेनेरेशन एक दूसरे को क्रॉस करने वाली है। माइक्रोआर.एन.ए. की पहचान, जो ऐजिंग और न्यूरोटॉक्सिकेंट से प्रेरित न्यूरोडीजेनेरेशन के लिए समान है, न्यूरोडीजेनेरेटिव रोगों के विकास के जटिल तंत्र को समझने में



प्रसवोत्तर दिनों के दौरान और/या वयस्कता के दौरान इलाज किए गए जानवरों के निग्रोस्ट्रिएटल ऊतकों में कैस्पेज 3/9 प्रोटीन के स्तर पर जिक/पैराक्वेट का प्रभाव



उम्र बढ़ने और तंत्रिकातंत्र विषाक्तता और उसके संभावित चिकित्सा के लिए उनके उपयोग के बीच एक महत्वपूर्ण मैकेनिस्टिक लिंक के रूप में माइक्रो आर एनए का योजनाबद्ध चित्रण

मदद करेंगे। भविष्य में *इन-विवो* थेरेपी में प्राकृतिक माइक्रो आर.एन.ए. का उपयोग ऐजिंग और न्यूरोडीजेनेरेशन के कई मुद्दों से निपटने में सक्षम होगा। वर्तमान समीक्षा में हमने न्यूरोडीजेनेरेशन में माइक्रो आर.एन.ए. की भूमिका पर किए गए निष्कर्षों का सारांश प्रदान किया है और ऐजिंग और न्यूरोटॉक्सिकेंट्स प्रेरित न्यूरोडीजेनेरेशन के बीच माइक्रो आर.एन.ए. द्वारा किए गए सामान्य लिंक का पता लगाया है।

टी सिंह, एस यादव (2020) ऐजिंग रिसर्च रिव्यू 60:101068

### न्यूरोनल कोशिकाओं पर जिंक ऑक्साइड नैनोकणों के प्रभाव की जांच के लिए एक संयुक्त माइक्रो आरएनए और प्रोटीओम प्रोफाइलिंग

जिंक ऑक्साइड नैनोकण (ZnO NPs) सबसे व्यापक रूप से इस्तेमाल किए जाने वाले इंजीनियर नैनोमैटिरियल्स में से एक हैं। कई अध्ययनों में जिंक ऑक्साइड नैनोकणों की विषाक्तता क्षमता का पता लगाया गया है, हालाँकि, इसकी न्यूरोटॉक्सिसिटी विशेष रूप से इसके आणविक तंत्र का गहराई से अध्ययन नहीं किया गया है। इस अध्ययन में, हमने न्यूरोनल (विभेदित या परिपक्व न्यूरोन्स) और गैर-न्यूरोनल (अनिर्दिष्ट) कोशिकाओं पर जिंक ऑक्साइड नैनोकणों के एक्सपोजर के प्रभाव की तुलना करने के लिए न्यूरोनल भेदभाव (तंत्रिका वृद्धि कारक विभेदित पीसी 12 कोशिका) के कोशिकीय मॉडल का उपयोग किया है। हमारे अध्ययनों से पता चला है कि जिंक ऑक्साइड नैनोकणों की

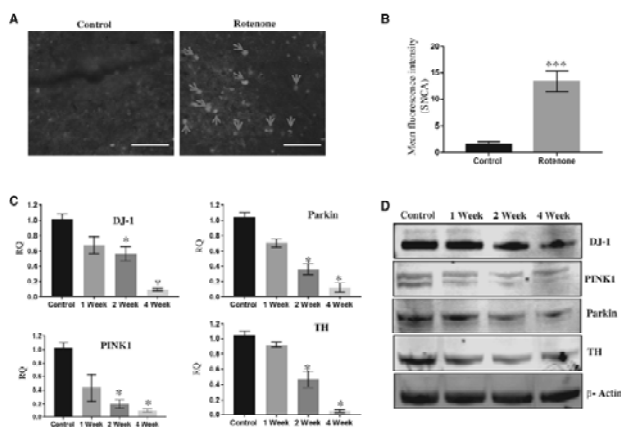
नॉनसाइटोटॉक्सिक एकाग्रता विभेदित पीसी 12 कोशिका कोशिकाओं में न्यूराइट की कमी और अधः पतन का कारण बनती है। टेडेम मास स्पेक्ट्रोमेट्री (एलसी-एमएस/एमएस) के साथ मस्तिष्क-विशिष्ट माइक्रोआरएनए (एमआईआरएनए) सारणी और तरल क्रोमैटोग्राफी का उपयोग जिंक ऑक्साइड नैनोकणों के साथ उजागर होने वाली पीसी 12 कोशिकाओं में एमआईआरएनए और प्रोटीन के प्रोफाइलिंग के लिए किया जाता है। जिंक ऑक्साइड नैनोकणों के एक्सपोजर ने गैर न्यूरोनल कोशिकाओं एमआईआरएनए (8) और प्रोटीनों (207) की तुलना में न्यूरोनल कोशिकाओं में अधिक संख्या में एमआईआरएनए (15) और प्रोटीन (267) का महत्वपूर्ण अविनियमन किया।

एमआईआरएनए और प्रोटीनों के इन सिलिको पाथवे विश्लेषण में जिंक ऑक्साइड नैनोकणों में अविनियमित विभेदित पीसी 12 कोशिकाओं ने न्यूरोडीजेनेरेटिव बीमारियों में माइटोकॉन्ड्रियल डिसफंक्शन मुख्य रूप से लक्षित मार्ग हैं। इसके अलावा, सीहॉर्स एक्सएफपी मेटाबॉलिक फ्लक्स एनालाइजर का उपयोग करके किए गए एक जैव ऊर्जा संबंधित अध्ययन ने जिंक ऑक्साइड नैनोकणों उपचारित विभेदित पीसी 12 कोशिकाओं माइटोकॉन्ड्रियल डिसफंक्शन की भागीदारी की पुष्टि की है। अध्ययन से यह निष्कर्ष निकला कि पूर्वविभेदित पीसी 12 (न्यूरोनल) कोशिकायें अविभेदित पीसी 12 (नान-न्यूरोनल) कोशिकाओं की तुलना में अभियंत्रित जिंकऑक्साइड नैनोकणों से सहजता से प्रभावित हो जाती है और अविनियमित माइक्रो आरएनए एवं माइटोकॉन्ड्रियल डिसफंक्शन ZnO नैनोकण विषाक्तता में मुख्य भागीदार होते हैं।

एके श्रीवास्तव, एसएस यादव, एस मिश्रा, एस के यादव, डी परमार, एस यादव (2020) नैनोटॉक्सिकोलॉजी, (doi-org/10-1080/17435390-2020-1759726)

### माइक्रो आरएनए-146 ए और पार्किन जीन का समन्वित कार्य रोटेनोन-प्रेरित न्यूरोडीजेनेरेशन को विनियमित करता है

माइटोकॉन्ड्रियल डिसफंक्शन विभिन्न न्यूरोडीजेनेरेटिव रोगों के पैथोफिजियोलॉजी में एक सामान्य कारण है। डिसफंक्शन और क्षतिग्रस्त माइटोकॉन्ड्रिया का विलोपन डीजनरेंटिंग न्यूरोन्स के जैव ऊर्जा समास्थिति को बनाए रखने के लिए एक महत्वपूर्ण आवश्यकता है। पार्किंस रोग का प्रणालीगत रोटेनोन मॉडल में वैश्विक माइक्रो आरएनए प्रोफाइलिंग का उपयोग करते हुए, हमने miR-146a को सबसे अधिक विनियमित माइक्रो आरएनए (एमआईआरएनए) के रूप में पहचाना है, जिसे इन्प्लामेशन नियामक माइक्रो आरएनए के रूप में जाना जाता है। यहाँ हम miR-146a मध्यस्थ पार्किन प्रोटीन डाउन-रेगुलेशन में सक्रिय न्यूक्लियर फैक्टर कप्पा बीटा (NF- $\kappa$ B) की भूमिका की रिपोर्ट करते हैं, जो क्षतिग्रस्त माइटोकॉन्ड्रिया के समाशोधन को बाधित करता है और न्यूरोडीजेनेरेशन को प्रेरित करता है। हमारे अध्ययनों से पता चला है कि 1 वर्ष चूहे के मस्तिष्क में 4 सप्ताह के रोटेनोन एक्सपोजर (2-5 मि.ग्रा./कि.ग्रा. शरीर भार) से ऑक्सीडेटिव असंतुलन-मध्यस्थ NF- $\kappa$ B की सक्रियता को प्रेरित करता है। सक्रिय NF- $\kappa$ B miR-146a जीन के प्रमोटर क्षेत्र में बांधता है और इसके प्रतिलेखन को प्रेरित करता है, जो पार्किन प्रोटीन के स्तर को कम करता है। पार्किन प्रोटीन की कम मात्रा से क्षतिग्रस्त और दुष्क्रिय माइटोकॉन्ड्रिया का संग्रह होता है, जो



रोटेनोन एक्सपोजर ने वृद्ध चूहे के दिमाग में पार्किंस रोग कोशिकीय और आणविक परिवर्तन कोशिकीय को प्रेरित किया। (ए) छवियाँ और (बी) सामान्य या ४-सप्ताह के रोटेनोन उपचारित एक वर्षीय चूहों में राबटैशिया नाइग्रा में एसएनपीए संचय के इम्यूनोहिस्टोकैमिकल विश्लेषण का बार ग्राफ उजागर करता है।

आगे चलकर डीजनरेंटिंग न्यूरोन्स में प्रतिक्रियाशील ऑक्सीजन प्रजातियों की उत्पत्ति को बढ़ावा देता है। निष्कर्ष में, हमारे अध्ययनों ने, पार्किन जीन के निषेध के माध्यम से माइटोकॉन्ड्रिया को नियंत्रित करने में NF- $\kappa$ B द्वारा miR-146a के अप-रेगुलेशन में प्रत्यक्ष भूमिका की पहचान की है।

ए जौहरी, टी सिंह, एस मिश्रा, जे शंकर, एस यादव (2020) टॉक्सिकोलॉजी साइंसेज, 176: 433 445

### ऑक्सीकृत तनाव-मध्यस्थत कार्बोजोल के प्रकाशीय सक्रियण द्वारा मानव त्वचा कोशिका फिजियोलॉजी का रोधन

पृथ्वी की सतह पर सूर्य की पराबैंगनी विकिरण के लंबे समय तक संपर्क में रहने से विभिन्न त्वचा रोग और मोतियाबिंद हो सकते हैं। कार्बोजोल (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 टाइप-I फोटोडायनामिक प्रतिक्रिया के माध्यम से बचाता है और मानव केराटिनोसाइट सेल लाइन (HaCaT) में फोटोटॉक्सिसिटी का कारण बनता है, जो माइटोकॉन्ड्रियल डिहाइड्रोजेन और न्यूट्रल रेड अपटेक (एन आर यू) जाँच द्वारा साबित हुआ है। CBZ एकल स्ट्रैंड डीएनए क्षति को प्रेरित करता है। हमने कोशिका मृत्यु के एपोपटोटिक पैटर्न की भागीदारी की जांच की है और इसकी पुष्टि साइटोक्रोम-सी से रिलीज, माइटोकॉन्ड्रिया और कास्पेज 9 सक्रियण से की है। इसी तरह, फोटो-माइक्रोन्यूक्लियर गठन CBZ-प्रेरित फोटोटॉक्सिसिटी से जुड़ा था। एंटीऑक्सिडेंट जीन के डाउन-रेगुलेशन ने फोटोसेंसाइज्ड CBZ 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 है।

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