



ISSN: 0970-437X

विषविज्ञान शोध पत्रिका

Toxicology Research Bulletin

खण्ड 37 संख्या 2 2017

Volume 37 Number 2 2017



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



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.

Role of miRNAs in development and disease: Lessons learnt from small organisms.

MicroRNAs (miRNAs) constitute a class of small (18-22 nucleotides) non-coding RNAs that regulate gene expression at the post-transcriptional level. Many small organisms, including *Caenorhabditis elegans* and *Drosophila melanogaster*, have been instrumental in deciphering

the biological functions of miRNAs. While some miRNAs from small organisms are highly conserved across the taxa, others are organism-specific. The miRNAs are known to play a crucial role during the development and in various cellular functions such as cell survival, cell proliferation, and differentiation. The miRNAs associated with fragile X syndrome, Parkinson's disease, Alzheimer's disease, diabetes, cancer, malaria, infectious diseases and several other human diseases have been identified from small organisms. These organisms have been used as platforms in deciphering the functions of miRNAs in the pathogenesis of human diseases and to study miRNA biogenesis. Small organisms have also been used in the development of miRNA-based diagnostic- prognostic-and therapeutic strategies. The molecular techniques such as genome sequencing, northern blot analysis, and quantitative RTPCR, have been used in deciphering the functions of miRNAs in small organisms. This review illustrates how miRNAs from small organisms especially those from *D. melanogaster* and *C. elegans* regulate development and disease pathogenesis.

Chandra S, Vimal D, Sharma D, Rai V, Gupta SC, Chowdhuri DK. *Life Sciences*, 2017, 185: 8-14.

Isoprenoid-based biofuels: Homologous expression and heterologous expression in prokaryotes

Enthusiasm for mining advanced biofuels from microbial hosts has increased remarkably in recent years. Isoprenoids are one of the highly diverse groups of secondary metabolites and are foreseen as an alternative to petroleum-based fuels. Most of the prokaryotes synthesize their isoprenoid backbone via the deoxyxylulose-5-phosphate pathway from glyceraldehyde-3-phosphate and pyruvate, whereas eukaryotes synthesize isoprenoids via the mevalonate pathway from acetyl coenzyme A (acetyl-CoA). Microorganisms do not accumulate isoprenoids in large quantities naturally, which restrict their application for fuel purposes. Various metabolic engineering efforts have been utilized to overcome the limitations associated with their natural and nonnatural production. The introduction of heterologous pathways/genes and overexpression of endogenous/homologous genes have shown a remarkable increase in isoprenoid yield and substrate utilization in microbial hosts. Such modifications in the hosts' genomes have enabled researchers to develop commercially competent microbial strains for isoprenoid-based biofuel production utilizing a vast array of substrates. This mini review briefly discusses the recent advancement in metabolic engineering efforts in prokaryotic hosts for the production of isoprenoid-based biofuels, with an emphasis on endogenous, homologous and heterologous expression strategies.

Phulara SC, Chaturvedi P, Gupta P. *Applied and Environmental Microbiology*, 2016, 82: 5730–5740.

The role of antioxidants in attenuation of *Caenorhabditis elegans* lethality on exposure to TiO₂ and ZnO nanoparticles.

The exponential increase in the usage of engineered nanoparticles (ENPs) has raised global concerns due to their potential toxicity and environmental impacts. Nano-TiO₂ and nano-ZnO have been extensively used in various applications. Thus, there is a need for determining the toxic potentials of ENPs as well as, to develop the possible attenuation method for ENPs toxicity. Both in the in vitro and in vivo systems, exposure to the majority of ENPs have shown Reactive Oxygen Species (ROS) generation, which leads to oxidative stress mediated inflammation, genotoxicity, and cytotoxicity. Hence, with the rationale of determining easy and economical protection against ENPs exposure, the amelioration effect of the antioxidants

(curcumin and vitamin-C) against the nano-TiO₂ and nano-ZnO induced ROS and lethality were investigated in *Caenorhabditis elegans*. We not only employed pre-treatment and along with treatment approach, but also determined the effect of antioxidants at different time points of treatment. Our study revealed that both the antioxidants efficiently ameliorate nanoparticles induced ROS as well as lethality in worms. Further, the pretreatment approach was more effective than the along with treatment. Therefore, our study indicates the possibility of evading the nanotoxicity by incorporating curcumin and vitamin-C in everyday diet.

Sonane M, Moin N, Satish A. *Chemosphere*. 2017 Nov;187:240-247.

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.

A novel function of TLR4 in mediating the immunomodulatory effect of benzantrone, an environmental pollutant

Our prior studies have reported that benzantrone (BA) manifests inflammatory responses in the spleen of Balb/c mice. This investigation was carried out to study the impact of BA on macrophages, which are the primary scavenger cells in the body acting as a connecting link between innate and adaptive immunity. Administration of BA (daily for one week) to mice resulted in enhanced levels of nitric oxide (NO) and overexpression of inflammatory markers (COX-2, MMP-9 and PGE-2) in macrophages; however, the level of MHC class-I and MHC class-II receptors were down regulated. Further, the potential membrane receptor targets (TLRs) of BA and its interaction with TLRs was investigated using computational methods. Professional phagocytes play pivotal roles in sensing bacteria through pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) by various pathogen recognition receptors (PRRs), including Toll-like receptors (TLRs). Several studies have implicated these TLRs in the amplification of the inflammatory responses, however, the fundamental role played by TLRs in mediating

the inflammation associated with xenobiotics is still obscure and not understood. From the *in silico* analysis, it was evident that BA showed the highest binding affinity with TLR4 as compared to other TLRs. Western blotting studies confirmed that BA exposure indeed upregulated the expression of TLR 4, 5 and 9. Moreover, the downstream signaling cascade proteins of TLRs such as myeloid differentiation primary response protein-88 (MyD88), IL-1 receptor associated kinase (IRAK-1), and TNFR-associated factor (TRAF-6) were found to be enhanced in the BA treated groups. It was also observed that BA treatment increased the expression of ICAM-1, p-Lyn, p-Syk, p-PI3-K, IP3, PLC- α , cAMP and Ca²⁺ influx, which are known to play a critical role in TLR mediated inflammation. Earlier, it was observed that toxic effects of BA in spleen were mediated by oxidative stress which was partially neutralized by N-acetyl-L-cysteine (NAC) exposure. Here, we report that NAC treatment in conjunction with BA attenuated the expression of BA induced TLR4, as well as the inflammatory markers such as COX2 and p-NF κ B in macrophages. These findings demonstrated the critical role of TLRs in the regulation of the BA-induced inflammation.

Tewari P, Mandal P, Roy R, Asthana S, Dwivedi PD, Das M, Tripathi A. *Toxicology Letters*, 2017, 276: 69-84.

Arsenic exposure impels CD4 commitment in thymus and suppress T cell cytokine secretion by increasing regulatory T cells

Millions of people worldwide drink arsenic contaminated groundwater. Arsenic exposure compromises the immune response and increases the susceptibility towards infectious diseases. Arsenic is well known for its immunosuppressive nature but the definitive reason for this nature is still elusive. In our immune system, regulatory T cells are well known for maintaining immune homeostasis. These cells maintain homeostasis by suppressing the function of other immune cells. In this study, involvement of regulatory T cells in arsenic-induced immunosuppression was investigated. Exposure of environmentally relevant doses of arsenic to the experimental mice model resulted in arsenic mediated thymocyte differentiation into CD4⁺ T cells by elevating the expression of ThPOK transcription factor without affecting CD8⁺ T cells. Arsenic exposure induced immunosuppression which is characterized by low cytokine secretion from splenocytes and increased susceptibility to *Mycobacterium fortuitum* infection. Arsenic exposure also promoted splenic T cell differentiation into regulatory T cells by increasing transcription factor FoxP3 level. Studies were also conducted to find out whether these regulatory T cells are responsible for arsenic-induced suppression of T cell function. To validate this, wortmannin was used to inhibit regulatory T cell differentiation *in vivo* following arsenic exposure to mice. Interestingly, inhibition of regulatory T cell differentiation reversed the suppressed cytokine production from splenic T cells. Therefore, regulatory T cells may serve as a potential target to prevent the suppression of immune system due to arsenic exposure. These findings will help in finding out the reason behind higher risk of infectious diseases in arsenic polluted areas; thereby help intervening arsenic-induced immunosuppression.

Gera R, Singh V, Mitra S, Sharma AK, Singh A, Dasgupta A, Singh D, Kumar M, Jagdale P, Patnaik S, Ghosh D. *Scientific Reports*, 2017, 7: 7140.

Baicalin and chrysin mixture imparts cytoprotection against methylglyoxal induced cytotoxicity and diabetic tubular injury by modulating RAGE, oxidative stress and inflammation

Protective effect of a mixture of flavonoids, baicalin and chrysin (BCH), was studied against methylglyoxal (MG, a precursor of AGEs) induced cytotoxicity in NRK 52E kidney epithelial cells. Flow cytometry and microscopic analysis showed increased ROS generation, compromised antioxidant status, depolarization of mitochondria and apoptosis in MG

stressed cells which were significantly transformed ($p < 0.01$) during BCH co-treatment. *In vivo* studies in streptozotocin induced diabetic rats increased protein levels of iNOS, protein kinase C (PKC) and decreased I κ B which was modulated by oral BCH treatment (75mg baicalin and 10mg chrysin/kg b.wt.). Increased levels of AGEs and their receptor proteins (RAGE) in diabetic rats were reduced significantly ($p < 0.01$) in BCH treated group. Renal tubular injuries and deranged kidney function were significantly improved in BCH treated animals. The results indicate that the protection accorded by BCH through its antioxidant and anti-inflammatory effects can be explored for the management of diabetic nephropathy.

Singh J, Chaudhari BP, Kakkar P. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 2017, 50: 67-75.

PHLPP is a putative cellular target during insulin resistance and type 2 diabetes

Progressive research in the past decade converges to the impact of PHLPP in regulating the cellular metabolism through PI3K/AKT inhibition. Aberrations in PKB/AKT signaling coordinates with impaired insulin secretion and insulin resistance, identified during T2D, obesity and cardiovascular disorders which brings in the relevance of PHLPPs in the metabolic paradigm. In this review, the impact of PHLPP isoforms in insulin signaling and its associated cellular events including mitochondrial dysfunction, DNA damage, autophagy and cell death was discussed. The article highlights the plausible molecular targets that share the role during insulin-resistant states, whose understanding can be extended to treatment responses in facilitating targeted drug discovery for T2D and allied metabolic syndromes.

Mathur A, Pandey VK, Kakkar P. *Journal of Endocrinology*; 2017, 233: R185-R198.

Non-invasive topical delivery of plasmid DNA to the skin using a peptide carrier

Topical delivery to skin is an essential step in non-invasive application of nucleic acid therapeutics for cutaneous disorders. The barrier posed by different layers of the skin -stratum corneum on top followed by the viable epidermis below makes it extremely challenging for large hydrophilic molecules like nucleic acids to efficiently enter the uncompromised skin. An amphipathic peptide Mgpe9 (CRRLRHLRHHYRRRWHRFRC) is reported here that can penetrate the uncompromised skin, enter skin cells and deliver plasmid DNA efficiently as nanocomplexes *in vitro* and *in vivo* without any additional physical or chemical interventions prevalent currently. It was observed that efficient gene expression up to the highly proliferating basal layer of the skin occurs without observable adverse reactions or toxic effects after delivery of reporter plasmids. The entry mechanism of nanocomplexes possibly involves reversible modulation of junction proteins accompanied by transient changes in skin structure. This peptide holds potential to be used as an efficient transporter of therapeutic nucleic acids to the skin.

Vij M, Natarajan P, Pattnaik BR, Alam S, Gupta N, Santhiya D, Sharma R, Singh A, Ansari KM, Gokhale RS. *Journal of Control Release*, 2016, 222:159-168.

Aryl hydrocarbon receptor activation contributes to benzanthrone-induced hyperpigmentation via modulation of melanogenic signaling pathways

Benanthrone (BA), an oxidized polycyclic aromatic hydrocarbon (PAH), has been found to be a potential health threat to occupational workers involved in dye manufacturing factories. It has been observed that occupational workers become exposed to BA either during manufacturing, pulverization, or storage and developed various kinds of skin diseases like contact dermatitis, itching, erythema, roughness, and foremost, hyperpigmentation. It has been shown that some environmental organic pollutants (POPs) like dioxins, furans, and polychlorinated biphenyls (PCBs) may act as ligands for the aryl hydrocarbon receptor (AhR) and regulate hyperpigmentation. It was hypothesized that BA may also act as a ligand for

AhR and possibly regulate the melanogenic pathway to induced hyperpigmentation. The computation results indicate that BA has a high binding affinity toward AhR for the initiation of melanogenic signaling. Following the *in silico* predictions, primary mouse melanocytes (PMMs) were exposed to BA (5, 10, and 25 μ M) which resulted in an increase in AhR expression, tyrosinase activity and melanin synthesis. Moreover, to study the physiological relevance of these findings, C57BL/6 mice were topically exposed to BA and enhanced pigmentation and melanin synthesis were observed. The study was extended to assess the mechanistic aspects of BA-induced hyperpigmentation in PMMs as well as in mouse skin. The results suggest that BA exposure initiates AhR signaling and increases tyrosinase enzyme activity and melanin synthesis. The genes that regulate the melanin synthesis, such as TRP-1, TRP-2 and the transcription factor MITF, were also found to be increased. Taken together, the study suggests that BA-AhR interactions are critical for BA-induced hyperpigmentation.

Abbas S, Alam S, Singh KP, Kumar M, Gupta SK, Ansari KM. *Chemical Research in Toxicology*, 2017, 30: 625-634.

Non-invasive oil-based method to increase topical delivery of nucleic acids to skin

Topical delivery of nucleic acids to skin has huge prospects in developing therapeutic interventions for cutaneous disorders. In spite of initial success, clinical translation is vastly impeded by the constraints of bioavailability as well as stability in metabolically active environment of skin. Various physical and chemical methods used to overcome these limitations involve invasive procedures or compounds that compromise skin integrity. Hence, there is an increasing demand for developing safe skin penetration enhancers for efficient nucleic acid delivery to skin. This study demonstrates that pre-treatment of skin with silicone oil can increase the transfection efficiency of non-covalently associated peptide-plasmid DNA nanocomplexes in skin *ex vivo* and *in vivo*. The method does not compromise skin integrity, as indicated by microscopic evaluation of cellular differentiation, tissue architecture, enzyme activity assessment, dye penetration tests using Franz assay and cytotoxicity and immunogenicity analyses. Stability of nanocomplexes is not hampered on pretreatment, thereby, avoiding nuclease-mediated degradation. The mechanistic insights through Fourier transform infrared (FTIR) spectroscopy reveal some alterations in the skin hydration status owing to possible occlusion effects of the enhancer. Overall, the study demonstrates a topical, non-invasive, efficient and safe method that can be used to increase the penetration and delivery of plasmid DNA to skin for possible therapeutic applications.

Vij M, Alam S, Gupta N, Gotherwal V, Gautam H, Ansari KM, Santhiya D, Natarajan VT, Ganguli M. *Molecular Therapy*, 2017, 25: 1342-1352.

Topical application of nexrutine inhibits UVB-induced cutaneous inflammatory responses in SKH-1 hairless mouse

Ultraviolet B (UVB) radiation is the major contributor to skin inflammation which leads to the development of skin cancer. In this study, the effect of nexrutine (NX) on UVB-induced cutaneous inflammation and its mediators was investigated. To conduct the photoprotective studies, SKH-1 hairless mice were topically treated with NX, 30 min before to the UVB (180 mJ/cm²) exposure. Twenty hours of post UVB irradiation, mouse skin was used for edema measurements, H & E staining, myeloperoxidase (MPO) activity and estimation of plasma cytokines. In addition, expression levels of inflammatory cytokines, cyclooxygenase-2 (COX-2), and inducible nitric oxide synthase (iNOS) were also determined by western blot analysis. NX displayed absorbance over the UVB spectrum. NX significantly decreased the UVB-induced epidermal edema, skin thickness, leukocyte infiltration, number of the sunburn and TUNEL positive cells. NX treatment also decreased the number of mast cells, MPO

activity, expression of pro-inflammatory cytokines and inflammation mediator protein in mouse skin. These results provide evidences that NX inhibits the UVB-induced cutaneous inflammatory responses in SKH-1 mouse skin.

Alam S, Pal A, Singh D, Ansari KM. *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine*, 2017, doi: 10.1111/phpp.12348.

Glycation of clinically relevant chickpea allergen attenuates its allergic immune response in Balb/ c mice

Glycation of food allergens may alter their immunological behaviour. Glycation of food allergens via Maillard Reaction (MR) occurs due to the reaction between protein having free amino groups and the free carbonyl groups of reducing sugar. The influence of MR on allergenicity of several allergens from leguminous as well as non-leguminous foods, including soy, peanut, egg, potato, milk, buckwheat, almond and shellfish has been reported. An investigation was carried out to examine the impact of glycation on the allergenicity of a food protein. Herein, a chickpea (CP) protein (26 kDa) was purified and characterized as lectin. Further, glycation of this purified protein was carried out. Thereafter, allergic behaviour of this glycated protein was compared with its native form using various allergic parameters in Balb/c mice. The reduced allergenicity of glycated protein was observed as lesser allergic phenotypes, reduced serum immunoglobulins such as specific IgE as well as IgG1 and allergic mediators (lower mast cells and eosinophil counts), lower protein expressions of Th2 cytokines (IL-4, IL-5, IL-13) and associated transcription factors (GATA-3, FOXP3, Tbet, SOCS-3). In addition, more Th1 and less Th2 cytokine production in exposed splenocytes were evident in the glycated protein treated mice as compared to its native protein treatment. Conclusively, the study demonstrated that glycation of purified CP albumin with D-glucose attenuates the allergic potential of CP allergen. Suppression of allergic behaviour occurs by two important mechanisms that include oral tolerance induction by CP albumin specific T-reg cells and shifting of the immune response from Th2 to Th1 type. Overall, purified proteins having allergic potential may cause severe allergic reaction in sensitive individuals, separately. Glycation of these allergenic proteins via MR could be an effective approach to combat the CP allergy.

Gupta RK, Raghav A, Sharma A, Gupta K, Neelabh, Mandal P, Tripathi A, Ansari IA, Das M, Dwivedi PD. *Food Chemistry*, 2017, 235: 244-256.

Intracatinol synergistically enhances the anticancerous activity of cisplatin in human A549 cells via p38 MAPK/p53 signalling

Platinum containing drugs are widely used to treat advanced lung carcinomas. However, their clinical success is still limited due to severe side effects, and drug resistance. Alternative Mechanism of allergy and anaphylaxis caused by chickpea allergens approaches are warranted to augment efficacy of platinum based chemotherapeutic drugs with minimal side effects. Intracatinol (INT), a homoisoflavonoid, has been shown to possess anti-tubercular, antioxidant, hypoglycaemic and hypolipidemic activity. However, its anti-cancer activity largely remains unknown. In the present study, anti-cancer potential of INT alone or in combination with cisplatin (CIS) in human lung carcinoma cells (A549) has been examined. Treatment with INT alone reduced the viability of A549 cells in a dose-dependent manner. Interestingly, the combination of low doses of INT and CIS exerted a synergistic effect and induced apoptosis as evident by DNA fragmentation and Annexin V positive cells. Enhanced Bax:Bcl-2 ratio, loss of mitochondrial membrane potential, cytochrome c release, cleavage of caspase 3 and PARP1 strongly corroborated our findings. Further, increased expression of p53, p38 MAPK and their phosphorylated counterparts, loss of clonogenicity and reduced migration potential were also recorded with INT + CIS treatment. Most interestingly, INT

could not induce any significant cell death in primary mouse embryonic fibroblasts (MEFs). Moreover, no additive or synergistic effect was noted with INT + CIS in MEFs under similar treatment conditions. In conclusion, INT has a selective anti-cancer potential and could synergize cytotoxicity of CIS. Thus, the combination of INT and CIS may serve as an effective anti-cancer strategy for the treatment of non-small cell lung carcinoma.

Singh VK, Arora D, Satija NK, Khare P, Roy SK, Sharma PK. Apoptosis, 2017, doi:10.100751404-017017-10495.

Identification of anti-neoplastic targets with systems approaches, using resveratrol as an indepth case study

The identification and validation of novel drug target combinations are key steps in the drug discovery processes. Cancer is a complex disease that involves several genetic and environmental factors. High throughput omics technologies are now widely available, however; the integration of multi-omics data to identify viable anti-cancer drug target combinations that allow for a better clinical outcome when considering the efficacy-toxicity spectrum, is challenging. In this review, an overview of systems approaches that can help integrate a broad spectrum of technologies and data. Focus was given on network approaches and anti-cancer mechanism and biological targets of resveratrol using reverse pharmacophore mapping as an in depth case study. The results of this case study demonstrate the use of systems approaches for a better understanding of the behaviour of small molecule inhibitors in receptor binding sites. The presented network analysis approach helps in formulating hypotheses and provides mechanistic insights of resveratrol in neoplastic transformations.

Singh N, Freiesleben S, Gupta SK, Shukla Y, Wolkenhauer O. Current Pharmaceutical Design, 2017, doi: 10.2174/ 1381612823666170710152918.

Enhanced chemoprevention by the combined treatment of pterostilbene and lupeol in B[a]Pinduced mouse skin tumorigenesis

The present study is aimed to evaluate the inhibitory effect of the combination of two phytochemicals; pterostilbene and lupeol (generally obtained from blue berries, grapes, white cabbage, green pepper, olive and mangoes) on mouse skin tumours. It was hypothesized that the concomitant topical treatment of selected phytochemicals would lead to improved impediment of skin cancer. Swiss albino mice (n = 25) received a topical dose of Benzo[a]pyrene (B[a]P, 5 µg/animal) with pre/post application of pterostilbene (16 µM/0.2 ml acetone/animal) and/or lupeol (500 µM/0.2 ml acetone/animal) for 32 weeks. Results showed that pterostilbene and/or lupeol treatment resulted in a significant delay in onset of tumorigenesis. However, a more promising effect on tumour suppression was noted with the combination of both the phytochemicals. A significant reduction in average tumour volume, cumulative number of tumours and tumour multiplicity was recorded in combination treated group. The histopathological analysis illustrated the marked suppression in epidermal hyperplasia and necrotic cells in combination treated groups. The study suggests that the combination of pterostilbene and lupeol was more effective in the prevention of skin cancer as compared to either of the phytochemical alone. Therefore, the combined treatment of phytochemicals has better potential to prevent skin carcinogenesis.

Singh P, Arora D, Shukla Y. Food and Chemical Toxicology, 2017, 99:182-189.

BH3-only protein BIM: An emerging target in chemotherapy

BH3-only proteins constitute major proportion of pro-apoptotic members of B-cell lymphoma 2 (Bcl-2) family of apoptotic regulatory proteins and participate in embryonic development, tissue homeostasis and immunity. Absence of BH3-only proteins contributes to autoimmune disorders and tumorigenesis. Bim (Bcl-2 Interacting Mediator of cell death), most important

member of BH3-only proteins, shares a BH3-only domain (9-16 aa) among 4 domains (BH1-BH4) of Bcl-2 family proteins and highly pro-apoptotic in nature. Bim initiates the intrinsic apoptotic pathway under both physiological and patho-physiological conditions. Reduction in Bim expression was found to be associated with tumor promotion and autoimmunity, while overexpression inhibited tumor growth and drug resistance as cancer cells suppress Bim expression and stability. Apart from its role in normal homeostasis, Bim has emerged as a central player in regulation of tumorigenesis, therefore gaining attention as a plausible target for chemotherapy. Regulation of Bim expression and stability is complicated and regulated at multiple levels viz. transcriptional, post-transcriptional, post-translational (preferably by phosphorylation and ubiquitination), epigenetic (by promoter acetylation or methylation) including miRNAs. Furthermore, control over Bim expression and stability may be exploited to enhance chemotherapeutic efficacy, overcome drug resistance and select anticancer drug regimen as various chemotherapeutic agents exploit Bim as an executioner of cell death. Owing to its potent anti-tumorigenic activity many BH3 mimetics e.g. ABT-737, ABT-263, obatoclax, AT-101 and A-1210477 have been developed and entered in clinical trials. It is more likely that in near future strategies commanding Bim expression and stability ultimately lead to Bim based therapeutic regimen for cancer treatment.

[Shukla S, Saxena S, Singh BK, Kakkar P. Eur J Cell Biol. 2017 Dec;96\(8\):728-738.](#)

Long term impact of the endocrine disruptor tributyltin on male fertility following a single acute exposure

Declining rate of human fertility is a growing concern, where lifestyle and environmental factors play an important role. We recently demonstrated that tributyltin (TBT), an omnipresent endocrine disruptor, affects testicular cells in vitro. In this study, male Wistar rats were gavaged a single dose of 10, 20, and 30 mg/kg TBT-chloride (TBTC) (to mimic accidental exposure in vivo) and sacrificed on day 3 and day 7, respectively. TBT bioavailability was evaluated by estimating total tin content, and essential metal levels were analyzed along with redox molecules (ROS and GSH/GSSG) to understand the effect on physiological conditions. Blood-testicular barrier (BTB) disruption, levels of associated proteins and activity of proteolytic enzymes were evaluated to understand the effect on BTB. Histological analysis of tissue architecture and effect on protein expression of steroidogenic, stress and apoptotic markers were also evaluated. Widespread TBTC pollution can be an eventual threat to male fertility worldwide.

[Mitra S, Srivastava A, Khandelwal S. Environ Toxicol. 2017 Oct;32\(10\):2295-2304.](#)

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 nano safety, 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.

Statistical optimization and artificial neural network modeling for acridine orange dye degradation using *in situ* synthesized polymer capped ZnO nanoparticles

Zinc oxide nanoparticles (ZnO-NPs) were synthesized by a prudent green chemistry approach in presence of polyacrylamide grafted guar gum polymer (pAAM-g-GG) to ensure uniform morphology, and functionality and explored for their ability to degrade photocatalytically Acridine Orange (AO) dye. These ZnO@pAAM-g-GG NPs were thoroughly characterized by various spectroscopic, XRD and electron microscopic techniques. The relative quantity of ZnO-NPs in polymeric matrix has been estimated by spectro-analytical procedure; Atomic absorption spectroscopy (AAS) and Thermogravimetric analysis (TGA) analysis. The impact of process parameters viz., NPs dose, contact time and AO dye concentration on percentage photocatalytic degradation of AO dyes were evaluated using multivariate optimizing tools, Response Surface Methodology (RSM) involving Box-Behnken Design (BBD) and Artificial Neural Network (ANN). Congruity of the BBD statistical model was implied by R² value 0.9786 and F-value 35.48. At RSM predicted optimal condition viz. ZnO@pAAM -g-GG NP's dose of 0.2 g/l, contact time of 210 min and AO dye concentration 10 mg/l, a maximum of 98% dye degradation was obtained. ANOVA indicated appropriateness of the model for dye degradation owing to "Prob.>F" less than 0.05 for variable parameters. Studies were conducted employing three layers feed forward ANN model for validating the BBD process parameters and suitability of our chosen model. The evaluation of Levenberg-Marquardt algorithm (ANN1) and Gradient Descent with adaptive learning rate (ANN2) model employed to scrutinize the best method and found experimental values of AO dye degradation were in close to those with predicated value of ANN 2 modeling with minimum error.

Dhiman N, Markandeya, Singh A, Verma NK, Ajaria N, Patnaik S. Journal of Colloid and Interface Science, 2017, 493: 295-306.

Predictive modeling and validation of arsenite removal by a one pot synthesized bioceramic buttressed manganese doped iron oxide nanoplateform

A series of bioceramic capped manganese doped superparamagnetic iron oxide (SPIONs) nanoparticles (mHAP-NPs) were synthesized by one pot *in situ* reduction. The aging of the bioceramic on the SPIONs was optimized to achieve variation in functionality, morphology, magnetic susceptibility, shape and size of the NPs and ultimately remediation effectiveness of arsenite; As(III). Results indicate that among various synthesized NPs, the 6 h aged mHAP-NPs with 27 emu magnetic susceptibility, 57.30 m²/g surface area and 75.64 Å average pore diameter offer the best option as an adsorbent for posthaste removal of As(III) from synthetically spiked water. Further, predictive modeling using response surface based Central Composite Design (CCD) was applied to achieve and optimize process parameters for the removal of As(III) by mHAP-NPs keeping variable operational parameters to a minimum in batch experiments. The individual and collective effect of four process parameters, i.e. pH, mHAP-NPs dose, contact time and initial As(III) concentration on As(III) adsorption were studied. The results from statistical design signify that, with 0.2 g/l of above mHAP NPs adsorbent dose, 98% As(III) (initial concentration 0.1–0.4 mg/l) removal was possible in 210 min at pH 6.5 which is well within the prescribed value as per WHO guidelines. The adsorption process of As(III) onto mHAP-NPs showed excellent correlation with a Langmuir isotherm with a maximum adsorption capacity of 12.0 mg/g. Kinetic and thermodynamic studies reveal pseudosecond- order kinetics with an exothermic and spontaneous adsorption

of As(III) on the synthesized adsorbent. Cyclic regeneration of mHAP-NPs indicated positive impact in remediation technology at low production cost.

Dhiman N, Fatima F, Saxsena P, Roy S, Rout P, Patnaik S. *RSC Advances*, 2017, 52: 32866-32876.

Targeted smart pH and thermoresponsive N, O-carboxymethyl chitosan conjugated nanogels for enhanced therapeutic efficacy of doxorubicin in MCF-7 breast cancer cells

In cancer treatment, developing ideal anti-cancer drug delivery systems to target tumour microenvironment by circumventing various physiological barriers still remains a daunting challenge. In this study, a series of pH-and temperature-responsive nanogels based on poly (N-isopropylacrylamide-co-1-propene-2-3-dicarboxylate-co-2-acrylamido-2-methyl-1-propanesulfonate [poly(NIPAAm-IA-AMPS)]) cross-linked by ethylene glycol dimethacrylate (EGDMA) were synthesized by random co-polymerization. The molar ratio between monomer-comonomers-cross-linker was varied to fine-tune the optimum responsiveness of the nanogels. These optimized nanogels were further coupled to N,O-carboxymethyl chitosan (NOCC) stoichiometrically using EDC-NHS coupling chemistry to enhance the swelling behaviour at lower pH. Interestingly, these NOCC-gnanogels, when dispersed in aqueous media under sonication, attain nanosize and retain their high water retention capacity with conspicuous pH and temperature responsiveness (viz. nanogel shrinkage in size beyond 35 °C and swelled at acidic pH) *in vitro*, as reflected by dynamic light scattering data. Doxorubicin (DOX), a potent anticancer drug, was loaded into these nanogels using the physical entrapment method. These drug loaded nanogels exhibited a slow and sustained DOX release profile at physiological temperature and cytosolic pH. Furthermore, confocal and TEM results demonstrate that these nanogels were swiftly internalized by MCF-7 cells and cell viability data showed preferential heightened cytotoxicity toward cancer cells (MCF-7 and MDA-MB231) compared to MCF10A cells (human breast epithelial cell). Furthermore, intracellular DNA damage and cell cycle arrest assays suggest a mitochondrial mediated apoptosis in MCF-7 cells. The study substantiates NOCC-g-nanogel platform as an excellent modality for passive diffusive loading and targeted release of entrapped drug(s) at physiological conditions in a controlled way for the improved therapeutic efficacy of the drug in anticancer treatment.

Verma NK, Purohit MP, Equbal D, Dhiman N, Singh A, Kar AK, Shankar J, Tehlan S, Patnaik S. *Bioconjugate Chemistry*, 2016, 27: 2605-2619.

Physico-chemical properties based differential toxicity of graphene oxide/reduced graphene oxide in human lung cells mediated through oxidative stress

Graphene derivatives (GD) are currently being evaluated for technological and biomedical applications owing to their unique physico-chemical properties over other carbon allotrope such as carbon nanotubes (CNTs). However, the possible association of their properties with underlying *in vitro* effects have not yet been fully examined. Studies was conducted to assess the comparative interaction of three GD - graphene oxide (GO), thermally reduced GO (TRGO) and chemically reduced GO (CRGO), which significantly differ in their lateral size and functional groups density, with phenotypically different human lung cells; bronchial epithelial cells (BEAS-2B) and human lung carcinoma cells (A549). The cellular studies demonstrate that GD significantly internalize and induce oxidative stress mediated cytotoxicity in both cells. The toxicity intensity was in line with the reduced lateral size and increased functional groups revealed more toxicity potential of TRGO and GO respectively. Further, A549 cells showed more susceptibility than BEAS-2B which reflected cell type-dependent differential cellular response. Molecular studies revealed that GD induced differential cell death mechanism was efficiently prevented by their respective inhibitors.

This is probably the first study on safety evaluation of TRGO which provides invaluable information and new opportunities for GD based biomedical applications.

Mittal S, Kumar V, Dhiman N, Chauhan LK, Pasricha R, Pandey AK. *Scientific Reports*, 2016, 6: 39548.

Impaired lysosomal activity mediated autophagic flux disruption by graphite carbon nanofibers induce apoptosis in human lung epithelial cells through oxidative stress and energetic impairment

Graphite carbon nanofibers (GCNF) have emerged as a potential alternative of carbon nanotubes (CNT) for various biomedical applications due to their superior physicochemical properties. Therefore, in depth understanding of the GCNF induced toxic effects and underlying mechanisms in biological systems is of great interest. Currently, autophagy activation by nanomaterials is recognized as an emerging toxicity mechanism. However, the association of GCNF induced toxicity with this form of cell death is largely unknown. In this study, possible mechanism, especially the role of autophagy, underlying the GCNF induced toxicity was investigated. Human lung carcinoma (A549) cells were exposed to a range of GCNF concentrations and various cellular parameters were analyzed (up to 48 h). Transmission electron microscopy, immunofluorescent staining, western blot and quantitative real time PCR were performed to detect apoptosis, autophagy induction, lysosomal destabilization and cytoskeleton disruption in GCNF exposed cells. DCFDA assay was used to evaluate the reactive oxygen species (ROS) production. Experiments with N-acetyl-L-cysteine (NAC), 3-methyladenine (3-MA) and LC3 siRNA was carried out to confirm the involvement of oxidative stress and autophagy in GCNF induced cell death. Comet and micronucleus (MN) assay were performed to assess the genotoxicity potential. GCNF was found to induce toxicity in human lung cells through autophagosomes accumulation followed by apoptosis via intracellular ROS generation. Mechanistically, impaired lysosomal function and cytoskeleton disruption mediated autophagic flux blockade was found to be the major cause of accumulation rather than autophagy induction which further activates apoptosis. The whole process was in line with the increased ROS level and their pharmacological inhibition leads to mitigation of GCNF induced cell death. Moreover, inhibition of autophagy attenuates apoptosis indicating the role of autophagy in cell death process. GCNF was also found to induce genomic instability. The study demonstrates that GCNF perturbs various inter-related signaling pathways and unveils the potential nanotoxicity mechanism of GCNF through targeting ROS-autophagy-apoptosis axis. The current study is of significance to evaluate the safety and risk assessment of fibrous carbon nanomaterials prior to their potential use and suggests caution on their utilization for biomedical research.

Mittal S Sharma PK, Tiwari R, Rayavarapu RG, Shankar J, Chauhan LKS, Pandey AK. *Particle and Fibre Toxicology*, 2017, 14: 15.

Impact of anatase titanium dioxide nanoparticles on mutagenic and genotoxic response in Chinese hamster lung fibroblast cells (V-79): The role of cellular uptake

The unique physico-chemical properties of nano crystalline anatase titanium dioxide nanoparticles (TiO₂-NPs) render them with different biological and chemical activities. Hence, it is widely used in industrial and consumer applications. Earlier studies have shown the genotoxicity of TiO₂-NPs. However, there is a paucity of data regarding mutagenicity of these NPs. In the present study, the cellular uptake, subcellular localization, cytotoxicity and short term DNA interaction of TiO₂-NPs (1-100 mg/ml) of diameter ranging from 12 to 25 nm on mammalian lung fibroblast cells (V-79) has been studied. The flow cytometric analysis and electron micrographs of V-79 monolayer showed the internalization of TiO₂-NPs in the cytoplasm with the confirmation of elemental composition through SEM/EDX

analysis. TEM analysis also showed TiO₂-NPs induced ultra-structural changes such as swollen mitochondria and nuclear membrane disruption in V-79 cells. TiO₂-NPs generated free radicals, which induced indirect mutagenic and genotoxic responses. Apart from measuring the genotoxicity by Comet assay, the mutagenic potential of TiO₂-NPs in V-79 cells was evaluated by mammalian HGPRT gene forward mutation assay, showing a 2.98-fold increase in 6TG HGPRT mutant frequency by culture plate method, which is an early indicator of potential carcinogenicity. Hence, TiO₂-NPs should be closely monitored and there should be a judicious use and disposal of NPs.

Jain AK, Senapati VA, Singh D, Dubey K, Maurya R, Pandey AK. Food and Chemical Toxicology, 2017, 105:127-139.

Zinc oxide nanoparticles induced age dependent immunotoxicity in BALB/C mice

Zinc oxide nanoparticles (ZnO-NPs) have potential applications in cosmetics, food packaging and biomedicine but concerns regarding their safety need to be addressed. In this study, the immunotoxic potential of ZnO-NPs was evaluated in different ages of BALB/c mice after sub-acute exposure. The cytokine release, immunophenotyping, distribution of ZnO-NPs and ultrastructural changes were assessed. A significant ($p < 0.05$) change in the CD4⁺ and CD8⁺ cells, levels of IL-6, IFN- γ and TNF- α and reactive oxygen species were observed in aged mice. In juvenile mice, increase in reactive oxygen species and IL-6 and TNF- α levels was observed with no significant changes in adult mice. A significant ($p < 0.05$) increase in the levels of mitogen activated protein kinase (MAPK) cascade proteins such as phospho-ERK1/2, phospho-JNK and phospho-p38 were also observed in aged mice. Collectively, the study suggests that aged mice are more susceptible to ZnO-NPs induced immunotoxicity.

Senapati V, Gupta G, Pandey A, Shanker R, Dhawan A, Kumar A. Toxicology Research, 2017, 6: 342-352.

UVB irradiation enhanced zinc oxide nanoparticles induced DNA damage and cell death in mouse skin

UV-induced reactive oxygen species (ROS) have been implicated in photo-carcinogenesis and skin aging. UV induced ROS can induce DNA damage, however, if unrepaired, can lead to carcinogenesis. Sunscreens contain UV attenuators, such as organic chemical and/or physical UV filters, which can prevent all forms of damage from UV irradiation. In recent years, the effective broad spectrum UV attenuation properties of ZnO nanoparticles (ZnO-NPs) have made them attractive as active components in sunscreens and other personal care products. Since the use of ZnO-NPs in sunscreens is on the rise, so is public concern about their safety, particularly with exposure to sunlight. Therefore, in this study, toxic effects resulting from exposure to UVB and ZnO-NPs in primary mouse keratinocytes (PMKs) as well as in the skin of SKH-1 hairless mice was investigated. The findings of the present study demonstrate that co-exposure of UVB and ZnO-NPs to PMKs: (1) translocated the ZnO-NPs into the nucleus of PMKs; (2) caused enhanced generation of ROS; (3) induced more severe DNA damage and (4) caused enhanced cell death. Further, to elucidate the physiological relevance of these *in vitro* findings, SKH-1 hairless mice were topically treated with ZnO-NPs and after 30 min, irradiated with UVB (50 mJ/cm²). Interestingly, co-exposure of ZnO-NPs and UVB caused increased oxidative DNA damage and cell death, indicated by immunostaining for 8-OHdG and TUNEL assay in sections of exposed mouse skin. Thus, collectively, the findings suggest that UVB exposure increases ZnO-NPs mediated oxidative stress and oxidative damage, thereby enhancing ZnO-NPs-induced cell death.

Pal A, Alam S, Mittal S, Arjaria N, Shankar J, Kumar M, Singh D, Pandey AK, Ansari KM. Mutation Research/ Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis, 2016, 807: 15-24.

Oral subchronic exposure to silver nanoparticles causes renal damage through apoptotic impairment and necrotic cell death

Silver nanoparticles (Ag-NPs) are one of the most widely used nanomaterials. Following oral exposure, Ag-NPs can accumulate in various organs including kidneys where they show gender specific accumulation. There is limited information on their effect on renal system following long term animal exposure especially at the ultramicroscopic and molecular level. In this study, the effect of 60 days oral Ag- NPs treatment on kidneys of female Wistar rats at doses of 50 and 200 ppm that are below previously reported lowest observed adverse effect level (LOAEL) was examined. Ag- NPs treatment led to decrease in kidney weight and some loss of renal function as seen by increased levels of serum creatinine and early toxicity markers such as KIM-1, clusterin and osteopontin. It was also observed significant mitochondrial damage, loss of brush border membranes, pronounced swelling of podocytes and degeneration of their foot processes using transmission electron microscopy (TEM). These symptoms are similar to those seen in nephrotic syndrome and ‘Minimal change disease’ of kidney where few changes are visible under light microscopy but significant ultrastructural damage is observed. Prolonged treatment of Ag-NPs also led to the activation of cell proliferation, survival and proinflammatory factors (Akt/ mTOR, JNK/Stat and Erk/NF- κ B pathways and IL1 β , MIP2, IFN- γ , TNF- α and RANTES) and dysfunction of normal apoptotic pathway. The study shows how long term Ag-NPs exposure may promote ultrastructural damage to kidney causing inflammation and expression of cell survival factors. These changes, in the long term, might lead to the inhibition of the beneficial apoptotic pathway and promotion of necrotic cell death in kidneys.

Tiwari R, Singh RD, Khan H, Gangopadhyay S, Mittal S, Singh V, Arjaria N, Shankar J, Roy SK, Singh D, Srivastava V, *Nanotoxicology*, 2017, 11: 671-686.

3D scaffold induces efficient bone repair *in vivo* studies of ultra structural architecture at the interface

The repair of critical bone loss remains a challenge to orthopaedic surgeons. Various artificial scaffolds have been intensively evaluated to provide an alternative solution for the repair and regeneration of bone defects; however, the inconsistent clinical performances of available materials have prompted the development of reactive 3D scaffolds for bone tissue engineering. Studies was conducted to examine the ability of a functionally designed 3D scaffold to bridge critical size defects and induce new bone formation in a New Zealand white rabbit tibial model, and have evaluated its ultra-structural properties using a combination of techniques, such as solid-state nuclear magnetic resonance (ssNMR), scanning electron microscopy (SEM), energy dispersive X-ray (EDX) and micro-computed tomography (i-CT) with MIMICS® (Materialise’s Interactive Medical Image Control System). ssNMR showed the structural similarity of the synthetic biomaterial to naturally occurring human bone. SEM studies showed an increase in Ca/P ratio with time, the progressively uniform distribution of elements in healed bones, and increased new bone formation, finally resembling native (intact) bone. i-CT and MIMICS® demonstrated the pattern and morphology of new bone formed, with a noticeable shift in the HU unit towards compact bone, from week 2 to 25. The results suggest that in the critical size bone defect, the scaffold enhanced the formation of new bone having biomaterial composition, ultra-structure and quality resembling that of native bone, thus suggesting significant improvement in guided bone regeneration. This research provides a promising new avenue for orthopaedic implant design that safely biodegrades while promoting new bone growth.

Sagar N, Singh A, Temgire M, Vijayalakshmi S, Dhawan A, Kumar A, Chattopadhyay N, Bellare J. *RSC Advances*, 2016, 6: 93768-93776.

Enhanced cellular internalization: A bactericidal mechanism more relative to biogenic nanoparticles than chemical counter parts

Biogenic synthesis of silver nanoparticles (Ag-NPs) for enhanced antimicrobial activity has gained a lot of momentum making it an urgent need to search for a suitable biocandidate which could be utilized for efficient capping and shaping of Ag-NPs with enhanced bactericidal activity utilizing its secondary metabolites. Current work illustrates the enhancement of antimicrobial efficacy of Ag-NPs by reducing and modifying their surface with antimicrobial metabolites of cell free filtrate of *Trichoderma viride* (MTCC 5661) in comparison to citrate stabilized Ag-NPs. NPs were characterized by visual observations, UV-visible spectroscopy, zetasizer, and transmission electron microscopy (TEM). Synthesized particles were monodispersed, spherical in shape and 10-20 nm in size. Presence of metabolites on surface of biosynthesized Ag-NPs was observed by gas chromatography-mass spectroscopy (GC-MS), energy dispersive X-ray analysis (EDAX), X-ray diffraction (XRD), and Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR). The antimicrobial activity of both Ag-NPs was tested against *Shigella sonnei*, *Pseudomonas aeruginosa* (Gram-negative) and *Staphylococcus aureus* (Gram-positive) by growth inhibition curve analysis and colony formation unit assay. Further, it was noted that internalization of biosynthesized NPs inside the bacterial cell was much higher as compared to citrate stabilized particles which in turn lead to higher production of reactive oxygen species. Increase in oxidative stress caused severe damage to bacterial membrane enhancing further uptake of particles and revoking other pathways for bacterial disintegration resulting in complete and rapid death of pathogens as evidenced by fluorescein diacetate/propidium iodide dual staining and TEM. Thus, the study reveals that biologically synthesized silver nanoarchitecture coated with antimicrobial metabolites of *T. viride* was more potent than their chemical counterpart in killing of pathogenic bacteria.

Kumari M, Shukla S, Pandey S, Giri VP, Bhatia A, Tripathi T, Kakkar P, Nautiyal CS, Mishra A. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2017, 9: 4519-4533.

Heteroagglomeration of zinc oxide nanoparticles with clay mineral modulates the bioavailability and toxicity of nanoparticles in *Tetrahymena pyriformis*

The extensive use of zinc oxide nanoparticles (ZnO-NPs) in cosmetics, sunscreens and healthcare products increases their release in the aquatic environment. The present study has explored the possible interaction of ZnO-NPs with montmorillonite clay minerals in aqueous conditions. An addition of ZnO-NPs on clay suspension significantly ($p < 0.05$) increases the hydrodynamic size of clay particles from 1652 ± 90 nm to 2158 ± 13 nm due to heteroagglomeration. The electrokinetic measurements showed a significant ($p < 0.05$) difference in the electrophoretic mobilities of bare ($-1.80 \pm 0.03 \mu\text{mcm/Vs}$) and ZnO-NPs-clay association ($-1.37 \pm 0.03 \mu\text{mcm/Vs}$) that results to the electrostatic interaction between ZnO NPs and clay particles. The attenuated total reflectance Fourier transform infrared spectroscopy analysis of ZnO-NPs-clay association demonstrated the binding of ZnO-NPs with the Si-O-Al region on the edges of clay particles. The increase in size of ZnO-NPs-clay heteroagglomerates further leads to their sedimentation at 24 h. Although, the stability of ZnO NPs in the clay suspension was decreased due to heteroagglomeration, but the bioavailability and toxicity of ZnO-NPs-clay heteroagglomerates in *Tetrahymena pyriformis* was enhanced. These observations provide an evidence on possible mechanisms available in natural environment that can facilitate nanoparticles entry into the organisms present in lower trophic levels of the food web.

Gupta GS, Senapati VA, Dhawan A, Shanker R. *Journal of Colloid Interface Science*, 2017, 495: 9-18.

Laboratory scale microbial food chain to study bioaccumulation, biomagnification and ecotoxicity of cadmium telluride quantum dots

The increasing applications of engineered nanomaterials (ENMs) in consumer products warrant a careful evaluation of their trophic transfer and consequent ecological impact. In the present study, a laboratory scale aquatic microbial food chain was established using bacteria (*Escherichia coli*) as a prey and ciliated protozoan (*Paramecium caudatum*) as a predator organism to determine the impact of cadmium telluride quantum dots (CdTe QDs). It was observed that 29% of bacterivory potential of *Paramecium* was lost, including an ~ 12 h delay in doubling time on exposure to 25 mg/l CdTe QDs (~ 4 nm) as compared with control. The fluorescence based stoichiometric analysis revealed that 65% of the QDs bioaccumulated when paramecia were exposed to 25 mg/l QDs at 24 h. There was a significant ($p < 0.05$) increase in cellular Cd concentration at 24 h (306 ± 192 mg/l) as compared to 1 h (152 ± 50 mg/l). Moreover, the accumulation of Cd in *E. coli* (147 ± 25 mg/l) at 1 h of exposure to 25 mg/l QDs transferred 1.4 times higher Cd (207 ± 24 mg/l; biomagnification factor = 1.4) to its predator, *Paramecium*.

Gupta GS, Kumar A, Senapati VA, Pandey AK, Shanker R, Dhawan A. *Environmental Science & Technology*, 2017, 51: 1695-1706.

The role of antioxidants in attenuation of *Caenorhabditis elegans* lethality on exposure to TiO₂ and ZnO nanoparticles

The exponential increase in the usage of nano-TiO₂ and nano-ZnO has raised global concerns due to the issues related to safety of environment as well as health. This has increased the need for not only determining the safety of using these nanoparticles but also for developing possible attenuation method to overcome their adverse effects. Majority of engineered nanoparticles (ENPs) exposure to both *in vivo* and *in vitro* systems have shown the generation of reactive oxygen species (ROS) which leads to oxidative stress mediated inflammation, geno-, and cyto-toxicity. Hence, with the rationale of determining easy and economical protection against ENPs exposure, the amelioration effect of the antioxidants (curcumin and vitamin-C) against the nano-TiO₂ and nano-ZnO induced ROS and lethality were investigated in *Caenorhabditis elegans*. To determine effect of antioxidants towards amelioration of nanoparticles toxicity pre-treatment and along with treatment approaches were employed. It was observed that curcumin as well as vitamin-C antioxidants efficiently ameliorate nano-TiO₂ and nano-ZnO induced ROS as well as lethality in worms. Further, the pre-treatment approach was more effective than the along with treatment. Thus, the study indicates the possibility of evading the nanotoxicity by including curcumin and vitamin-C in everyday diet.

Sonane M, Moin N, Satish A. *Chemosphere*, 2017, 187: 240-247.

Curcumin loading potentiates the chemotherapeutic efficacy of selenium nanoparticles in HCT116 cells and Ehrlich's ascites carcinoma bearing mice

The anti-cancer properties of selenium (Se) and curcumin nanoparticles in solo formulations as well as in combination with other therapeutic agents have been proved time and again. Exploiting this facet of the two, studies was conducted to club the tumoricidal characteristics and designed curcumin loaded Se nanoparticles (Se-Cur-NPs) to achieve an enhanced therapeutic effect. Their therapeutic effects on different cancer cell lines and Ehrlich's ascites carcinoma mouse model were evaluated. *In vitro* results showed that Se-Cur-NPs were most effective on colorectal carcinoma cells (HCT116) compared to the other cancer cell lines used and possessed pleiotropic anticancer effects. The therapeutic effect on HCT116 was primarily attributed to an elevated level of autophagy and apoptosis as evident from significant up-regulation of autophagy associated (LC3B-II) and proapoptotic (Bax) proteins,

down regulation of anti-apoptotic (Bcl-2) protein and Cytochrome c (cyt c) release from mitochondria along with reduced NF κ B signaling and EMT based machineries marked by downregulation of inflammation (NF κ B, phospho-NF κ B) and epithelial-mesenchymal transition (CD44, N-cadherin) associated proteins. *In vivo* studies on Ehrlich's ascites carcinoma (EAC) mice model indicated that Se-Cur-NPs significantly reduced the tumour load and enhanced the mean survival time (days) of tumour-bearing EAC mice.

Kumari M, Ray L, Purohit MP, Patnaik S, Pant AB, Shukla Y, Kumar P, Gupta KC. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2017, 117: 346-362.

Regulatory toxicology

Regulatory toxicology group is involved in the generation of analytical data in different matrices and safety data for products. This endeavour helps the regulatory agencies to take decisions for the production, marketing and usage of a vast variety of industrial chemicals, agrochemicals, pharmaceuticals, cosmetic products and 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 certificate 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 the 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.

Comparison of two microextraction methods for multiclass residue analysis in river water

Two low density organic solvents based liquid-liquid microextraction methods, namely vortex assisted liquid-liquid microextraction based on solidification of floating organic droplet (VALLME-SFO) and dispersive liquid-liquid microextraction based on solidification of floating organic droplet (DLLME-SFO) have been compared for the determination of multiclass analytes (pesticides, plasticizers, phthalates, pharmaceuticals and personal care products) in river water samples by using liquid chromatography tandem mass spectrometry (LC-MS/MS). The effect of various experimental parameters on the efficiency of the two methods and their optimum values were studied with the aid of Central Composite Design (CCD) and Response Surface Methodology (RSM). Under optimal conditions,

VALLMESFO was validated in terms of limit of detection, limit of quantification, dynamic linearity range, determination of coefficient, enrichment factor and extraction recovery for which the respective values were (0.011- 0.219 ng/ml), (0.035- 0.723 ng/ml), (0.050-0.500 ng/ml), ($R^2 = 0.992-0.999$), (40-56), (80-106 %). However, when the DLLME-SFO method was validated under optimal conditions, the range of values of limit of detection, limit of quantification, dynamic linearity range, determination of coefficient, enrichment factor and extraction recovery were (0.025-0.377 ng/ml), (0.083- 1.256 ng/ml), (0.100-1.000 ng/ml), ($R^2 = 0.990-0.999$), (35-49), (69-98%) respectively. Inter-day and intra-day precisions were calculated as percent relative standard deviation (% RSD) and the values were $\leq 15\%$ for VALLME-SFO and DLLME-SFO methods. Both methods were successfully applied for determining multiclass analytes in river water samples. The validation procedure indicates that VALLMESFO method is reliable and appropriate for quality control of environmental samples using the ecofriendly sample preparation technique.

Asati A, Satyanarayana GNV, Patel DK. *Journal of Chromatography A*, 2017, 1513: 157-171.

Systems toxicology and health risk assessment

Humans are exposed to many chemicals in the form of drugs and also through the environment. 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 so 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 will be placed on the development, assessment and application of methods for assessing the adverse effects of environmental chemicals. This will include the development and evaluation of Integrated Testing Strategies to describe all the toxicological interactions that occur within a living system under stress and use our 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.

Japanese encephalitis virus infection results in transient dysfunction of memory learning and cholinesterase inhibition

Cholinergic system has an important role in memory and learning. Abnormal cognitive and behavioral changes have been reported in Japanese encephalitis (JE), but their basis has not been comprehensively evaluated. In this study, we report memory and learning and its association with acetylcholinesterase (AChE) activity, JE virus titer, and with histopathological observations in a rat model of JE. Wistar rats were intracerebrally inoculated on 12th day with 3×10^6 pfu/ml of JE virus. Memory and learning were assessed by the active and passive avoidance tests on 10, 33, and 48 days post inoculation (dpi). After 10, 33, and 48 dpi AChE activity, Japanese encephalitis virus (JEV) titer and histopathological changes were studied in the frontal cortex, thalamus, midbrain, cerebellum, and hippocampus. There was significant impairment in memory and learning on 10 dpi which started improving from 33 dpi to 48 dpi by active avoidance test. Passive avoidance test showed decrease in transfer latency time of retention trial compared to acquisition on first, second, and third retention day trial compared to controls. AChE inhibition was more marked in the hippocampus, frontal cortex, and cerebellum on 10 dpi. However, AChE activity started improving from 33 dpi to 48 dpi. AChE activity in the thalamus and midbrain correlated with active avoidance test on 10 dpi and 33 dpi. Histopathological studies also revealed improvement on 33 and 48 compared to 10 dpi. The present study demonstrates transient memory and learning impairment which was associated with reduction in AChE, JEV titer, and damage in different brain regions of JEV infected rats.

Chauhan PS, Khanna VK, Kalita J, Misra UK. *Molecular Neurobiology*, 2017, 54: 4705-4715.

Prenatal exposure to lambda-cyhalothrin impairs memory in developing rats: Role of NMDA receptor induced post-synaptic signalling in hippocampus

Effect of prenatal exposure to lambda-cyhalothrin (LCT) has been assessed on the integrity of NMDA receptors and associated post-synaptic signalling in hippocampus of developing rats. Decrease in the binding of [3H]-MK 801, known to label NMDA receptors was observed in the hippocampus of rats prenatally exposed to LCT (1 and 3 mg/kg b.w.) on PD22, compared to controls. Consistent with this, decrease in the mRNA and protein expression of NR1 and NR2B subunits of NMDA receptors was evident in rats prenatally exposed to LCT (1 and 3 mg/kg b.w.) on PD22. There was no change in mRNA and protein expression of NR2A subunit of NMDA receptors. Prenatal exposure to LCT (1 and 3 mg/kg b.w.) decreased the expression of positive regulators (PSD95, pERK1/2, CaMKII α and pCREB) and increased the expression of negative regulators (Cdk5 and SynGAP) associated with NMDA receptor dependent synaptic plasticity in hippocampus and impaired learning and memory of rats on PD22. The neurobehavioral changes continued to persist in rats exposed to LCT at high dose (3 mg/kg b.w.) while trend of recovery was evident in those exposed at moderate dose (1 mg/kg b.w.) on PD45, compared to controls. No change in any of the neurobehavioral endpoint was observed in developing rats prenatally exposed to LCT at low dose (0.5 mg/kg b.w.) on PD22 and PD45. The results suggest that alterations in NMDA receptors on prenatal exposure to LCT may affect postsynaptic signalling associated with impaired learning and memory in developing rats.

Dhuriya YK, Srivastava P, Shukla RK, Gupta R, Singh D, Parmar D, Pant AB, Khanna VK. *Neurotoxicology*, 2017, 62: 80-91.

Protective effect of curcumin by modulating BDNF/DARPP32/CREB in arsenic-induced alterations in dopaminergic signaling in rat corpus striatum

Earlier, protective role of curcumin in arsenic induced dopamine (DA)–D2 receptor dysfunctions in corpus striatum has been demonstrated by us. In continuation to that, the present study is focused to decipher the molecular mechanisms associated with alterations in dopaminergic signaling on arsenic exposure in corpus striatum and assess the protective efficacy of curcumin. Exposure to arsenic (20 mg/kg, b.w., p.o. for 28 days) in rats resulted in decreased expression of presynaptic proteins-tyrosine hydroxylase and VMAT2 while no effect was observed on the expression of DAT in comparison to controls. A significant decrease in the expression of DA-D2 receptors associated with alterations in the expression of PKA, pDARPP32 (Thr34), and PP1 was clearly evident on arsenic exposure. Expression of BDNF and pGSK3 in corpus striatum was found to be decreased in arsenic exposed rats. Simultaneous treatment with curcumin (100 mg/ kg, b.w., p.o. for 28 days) resulted to protect arsenic induced alterations in the expression of DA-D2 receptors, PKA, pDARPP32, pCREB, and pPP1. Neuroprotective efficacy of curcumin can possibly be attributed to its antioxidant potential which significantly protected arsenic-induced mitochondrial dysfunctions by modulating the ROS generation and apoptosis. Modulation in the expression of BDNF and pGSK3 in corpus striatum by curcumin exhibits the importance of neuronal survival pathway in arsenic-induced dopaminergic dysfunctions. Interestingly, curcumin was also found to protect arsenic-induced ultrastructural changes in corpus striatum. The results suggest that curcumin modulates BDNF/DARPP32/CREB in arsenic-induced alterations in dopaminergic signaling in rat corpus striatum.

Srivastava P, Dhuriya YK, Gupta R, Shukla RK, Yadav RS, Dwivedi HN, Pant AB, Khanna VK. *Molecular Neurobiology*, 2016, doi: 10.1007/s12035-016-0288-2.

Differentiation induces dramatic changes in miRNA profile, where loss of dicer diverts differentiating SH-SY5Y cells toward senescence

MicroRNAs (miRNAs) are generated by endonuclease activity of Dicer, which also helps in loading of miRNAs to their target sequences. SH-SY5Y, a human neuroblastoma and a cellular model of neurodevelopment, consistently expresses genes related to neurodegenerative disorders at different biological levels (DNA, RNA, and proteins). Using SH-SY5Y cells, the role of Dicer and miRNAs in neuronal differentiation was examined and involvement of p53, a master regulator of gene expression in differentiation-induced induction of miRNAs, was explored. Knocking down Dicer gene induced senescence in differentiating SH-SY5Y cells, which indicates the essential role of Dicer in brain development. Differentiation of SH-SY5Y cells by retinoic acid (RA) or RA + brain-derived neurotrophic factor (BDNF) induced dramatic changes in global miRNA expression. Fully differentiated SH-SY5Y cells (5-day RA followed by 3-day BDNF) significantly ($p < 0.05$ and at least >3-fold change) upregulated and downregulated the expression of 77 and 17 miRNAs, respectively. Maximum increase was observed in the expression of miR-193-5p, miR-199a-5p, miR-192, miR145, miR-28-5p, miR-29b, and miR-222 after RA exposure and miR-193-5p, miR-146a, miR-21, miR-199a-5p, miR-153, miR29b, and miR-222 after RA + BDNF exposure in SH-SY5Y cells. Exploring the role of p53 in differentiating SH-SY5Y cells, it was observed that induction of miR-222, miR-192, and miR-145 is p53 dependent and expression of miR-193a5p, miR-199a-5p, miR-146a, miR-21, miR-153, and miR-29b is p53 independent. In conclusion, decreased Dicer level enforces differentiating cells to senescence and differentiating SH-SY5Y cells need increased expression of p53 to cope up with changes in protein levels of mature neurons.

Jauhari A, Singh T, Pandey A, Singh P, Singh N, Srivastava AK, Pant AB, Parmar D, Yadav S. *Molecular Neurobiology*, 2017, 54: 4986-4995.

Cyclooxygenase-2 directs microglial activation mediated inflammation and oxidative stress leading to intrinsic apoptosis in Zn-induced Parkinsonism

Inflammation is decisive in zinc (Zn)-induced nigrostriatal dopaminergic neurodegeneration, however, contribution of cyclooxygenase-2 (COX-2) is not yet known. The present study aimed to explore the role of COX-2 in Zn-induced Parkinsonism and its association with the microglial activation. Male Wistar rats were treated intraperitoneally (i. p.) with Zn as zinc sulphate (20 mg/kg) along with respective controls for 2-12 weeks. In a few sets, animals were also treated with/without celecoxib (CXB, 20 mg/kg, i. p.), a COX inhibitor. Indexes of the nigrostriatal neurodegeneration, oxidative stress, inflammation and apoptosis were measured in the animals/nigrostriatal tissue. Zn induced time-dependent increase in the expression of COX-2 while COX-1 expression was unaltered. Zn reduced the neurobehavioral activities, striatal dopamine content, tyrosine hydroxylase (TH) expression and number of dopaminergic neurons. While oxidative stress, microglial activation, expression of microglial cell surface marker CD11b, cytochrome c release, caspase-9/3 activation, level of pro-inflammatory cytokines, such as TNF- α , IL-1 β and IL-6 and Bcl-2-associated protein x (Bax) translocation from the cytosol to mitochondria were induced in Zn-treated group, expression of B-cell lymphoma-2 (Bcl-2) was found to be reduced. CXB significantly attenuated Zn-induced increase in COX-2 expression and restored TH-expression, dopamine content, level of inflammatory cytokines and neurobehavioral indexes towards normalcy. Moreover, CXB also attenuated Zn-induced increase in microglial activation, oxidative stress and apoptotic markers towards normal levels. Results of the study thus demonstrate that COX-2 induces microglial activation that provokes the release of inflammatory mediators, which in turn augments oxidative stress and intrinsic apoptosis leading to dopaminergic neurodegeneration in Zn-induced Parkinsonism

Chauhan AK, Mittra N, Patel DK, Singh C. *Molecular Neurobiology*, 2017, Doi: 10.1007/s12035-017-0455-0.

Neurotrophic factor mediated neuronal differentiation of human cord blood mesenchymal stem cells and their applicability to assess the developmental neurotoxicity

Plasticity and developmental capacity of stem cells have now been established as a promising tool to restore the degenerative disorders. The linearity differentiation of human mesenchymal stem cells (hMSCs) into adipogenic, chondrogenic, osteogenic and even in neuronal subtypes has been demonstrated. The numbers of chemicals such as dexamethasone, insulin, isobutyl 1-methyl xanthine and retinoic acid have been reported for their potential to differentiate hMSCs into neuronal subtypes. However, the applicability of indigenous neurotrophic factor-nerve growth factor (NGF) has not been explored for the purpose. Thus, investigations were carried out to study the NGF induced neuronal differentiation of hMSCs. Following the isolation, purification and characterization, hMSCs were allowed to differentiate into neuronal subtypes under the influence of NGF (50 ng/ml). At various concentrations of NGF, the neuronal makers were analyzed at both mRNA and protein levels. Cells exposed with NGF showed significant and gradual increase in the neuronal markers in differentiating cells. The magnitude of expression of markers was maximum at day 4 of differentiation. NGF at 50 ng/ml concentration was found to induce neuronal differentiation of hMSCs into neuronal subtypes.

Jahan S, Kumar D, Kumar A, Rajpurohit CS, Singh S, Srivastava A, Pandey A, Pant AB. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2017, 482: 961-967.

Photosensitized methyl paraben induces apoptosis via caspase dependent pathway under ambient UVB exposure in human skin cells

Methyl paraben (MP), is a widely used preservative in pharmaceutical, food and cosmetic products. Its molecular mechanism under ambient ultraviolet radiation is not well understood. Studies, therefore, were conducted to examine the photosensitizing mechanism of MP under ambient UVB (0.6 mW/cm²) intensity. MP showed dose-dependent decrease in cell viability of human keratinocyte cell line (HaCaT) by MTT and NRU assays. A 40% reduction in antimicrobial activity of UVB irradiated MP through *E. coli* culture was observed. Photosensitized MP (25 mg/ml) significantly enhanced lipid peroxidation, intracellular ROS generation and disrupted mitochondrial membrane integrity. MP induced loss of lysosomal membrane integrity and endoplasmic reticulum (ER) mediated stress as evident from Ca²⁺ release. Phototoxicity of MP showed nuclear fragmentation, phosphatidylserine translocation, tail DNA and micronuclei formation, mitochondria mediated apoptosis via upregulation of Bax, Apaf-1, Cytochrome C and Caspase3. Upregulation of Caspase-12 (2 folds) specifically showed role of ER in apoptosis. Specific caspase inhibitor, Z-VADFMK showed involvement of caspase cascade pathway in apoptosis. Results indicate that photosensitive MP leads to oxidative stress mediated DNA damage and apoptosis through mitochondria and ER. MP causes deleterious effects and its long term exposure to human skin may promote skin diseases. Therefore, MP may be considered for replacement with other photosafe preservatives for human safety.

Dubey D, Chopra D, Singh J, Srivastav AK, Kumari S, Verma A, Ray RS. *Food and Chemical Toxicology*, 2017, 108: 171-185.

Synergistic effect of piperine and paclitaxel on cell fate via cyt-c, Bax/Bcl-2 caspase-3 pathway in ovarian adenocarcinomas SKOV-3 cells

Ovarian cancer is the fourth most common and lethal among all gynecologic malignancies. The chemotherapy usually requires in all stages of ovarian cancer but drugs have several side effects. It was hypothesized that use of combination therapy of paclitaxel (PTX) and phytochemical piperine (PIP) may reduce the PTX dose as well as toxicity. The human ovarian adenocarcinomas SKOV3 cell treated with PTX-5 nM and PIP-10 μ M after determination of IC₅₀ by MTT assay. The dose-dependent treatment of SKOV-3 cells showed IC₅₀ and synergism at combination of 5 nM-PTX and 10 μ M-PIP in cell viability assay. PTX and PIP increase the accumulation of reactive oxygen species leading to increase in JC-1 and fragmented nuclei in mitotracker/DAPI staining. Comet assay showed 4.4-fold increase in DNA damage in PTX-PIP treated cells as compared to control. PTX-PIP arrests the cell cycle in sub-G₁ phase. Immunocytochemistry of Bax showed the increase in red fluorescence intensity and a decrease in green fluorescence. Significant upregulation of apoptotic genes, such as, Cyt-c (3.4 fold) Bax (2.8 fold), caspase-3 (3.6 fold) was detected whereas, no change occurred in Bcl-2 mRNA expression and protein level. The combination of PTX with PIP produces synergistic effects in SKOV-3 cells via the modulation of pro-and anti-apoptotic genes and may compensate the toxicity and side effects of PTX.

Pal MK, Jaiswar SP, Srivastav AK Goyal S, Dwivedi A, Verma A, Singh J, Pathak AK, Sankhwar PL, Ray RS. *European Journal of Pharmacology*, 2016, 791: 751-762.

Arsenic induces hippocampal neuronal apoptosis and cognitive impairments via an up-regulated BMP2/Smad-dependent reduced BDNF/Trk β signaling in rats

Arsenic promotes hippocampal neuronal damage inducing cognitive impairments. However, mechanism arbitrating arsenic-mediated cognitive deficits remains less-known. Chronic exposure to environmentally relevant doses of arsenic was shown to increase apoptosis, characterized by caspase-3 activation, poly(ADP-ribose) polymerase cleavage and Terminal deoxynucleotidyl transferase dUTP nick-end labeling of rat hippocampal neurons, marked by NeuN. Investigating apoptotic mechanism through in vivo and in vitro studies revealed that

arsenic promoted bone morphogenetic protein-2 (BMP2) expression, supported by increased BMP-receptor2 (BMPR2) and p-Smad1/5 in hippocampal neurons. BMP2-silencing and treatment with BMP antagonist, noggin, attenuated the arsenic-induced apoptosis and loss in hippocampal neurons. To investigate whether BMP2/Smad signaling stimulates neuronal apoptosis independently or through other intermediate pathways, it was hypothesized that participation of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) may promote neuronal survival. Arsenic-mediated attenuation of BDNF-dependent Trk β signaling was identified and arsenic + recombinant BDNF co-treatment reinstated BDNF/ Trk β and reduced neuronal apoptosis. To probe whether BMP2/Smad and BDNF/ Trk β pathways could be linked, co-treatment of arsenic with noggin or recombinant BDNF resulted in noggin-mediated restoration of BDNF/ Trk β , in signalling while recombinant-BDNF failed to affect BMP2/Smad signaling. In addition, it was observed that Trk β -inhibitor, K252a, nullified noggin-induced protection, proving the necessity of a downstream reduced BDNF/ Trk β signaling for BMP2/ Smad-mediated apoptosis in arsenic-treated neurons. The above observations were co-related with cognitive performances. A noggin-mediated restoration of transfer latency time and learning-memory ability for passive avoidance and Y-Maze tests was observed respectively in arsenic-treated rats. Overall, the study proves that arsenic promotes hippocampal neuronal apoptosis through an upregulated BMP2/Smad-dependent attenuation of BDNF/ Trk β pathway, inducing cognitive deficits.

Pandey R, Rai V, Mishra J, Mandrah K, Roy SK, Bandyopadhyay S. *Toxicological Sciences*, 2017, 159: 137-158.

Cytochrome P450 2D6 and Parkinson's Disease: Polymorphism, Metabolic Role, Risk and Protection

Cytochrome P450 (CYP) 2D6 is one of the most highly active, oxidative and polymorphic enzymes known to metabolize Parkinsonian toxins and clinically established anti-Parkinson's disease (PD) drugs. Albeit CYP2D6 gene is not present in rodents, its orthologs perform almost the similar function with imprecise substrate and inhibitor specificity. CYP2D6 expression and catalytic activity are found to be regulated at every stage of the central dogma except replication as well as at the epigenetic level. CYP2D6 gene codes for a set of alternate splice variants that give rise to a range of enzymes possessing variable catalytic activity. Case-control studies, meta-analysis and systemic reviews covering CYP2D6 polymorphism and PD risk have demonstrated that poor metabolizer phenotype possesses a considerable genetic susceptibility. Besides, ultra-rapid metabolizer offers protection against the risk in some populations while lack of positive or inverse association is also reported in other inhabitants. CYP2D6 polymorphisms resulting into deviant protein products with differing catalytic activity could lead to inter-individual variations, which could be explained to certain extent on the basis of sample size, life style factors, food habits, ethnicity and tools used for statistical analysis across various studies. Current article describes the role played by polymorphic CYP2D6 in the metabolism of anti-PD drugs/Parkinsonian toxins and how polymorphisms determine PD risk or protection. Moreover, CYP2D6 orthologs and their roles in rodent models of Parkinsonism have also been mentioned. Finally, a perspective on inconsistency in the findings and futuristic relevance of CYP2D6 polymorphisms in disease diagnosis and treatment has also been highlighted.

Ur Rasheed MS, Mishra AK, Singh MP. *Neurochem Res*. 2017 Dec;42(12):3353-3361

सीएसआईआर-आईआईटीआर विषयविज्ञान 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 विषयविज्ञान अनुसंधान पत्रिका संस्थान के वैज्ञानिक प्रकाशनों का अवलोकन है

सीएसआईआर-आईआईटीआर अनुसंधान उपलब्धियों के मुख्य आकर्षण पर्यावरणीय विषय विज्ञान

पर्यावरणीय विषयविज्ञान क्षेत्र की महत्वपूर्ण चुनौती पर्यावरण सेटिंग्स में विषाक्त और जोखिम डेटा की कमी वाले रसायनों के लिए इनकी मात्रा और जोखिम के स्तर का अनुमान लगाने हेतु समुचित उपाय विकसित करना है। समय की मांग है कि खतरे की पहचान के लिए बड़ी संख्या में रसायनों का आकलन लागत और समय-कुशल तरीके से किया जाए। इसलिए, उच्च थ्रूपुट एसे विकसित करने की आवश्यकता है। पशु परीक्षण पर नैतिक प्रसंग के साथ उच्च-थ्रूपुट विषाक्तता की जांच की आवश्यकता ने इकोटॉक्सिकोलॉजिकल अध्ययनों के लिए बेहतर टूल की खोज की आवश्यकता पड़ी। इसलिए, इकोटॉक्सिकोलॉजी अध्ययनों के लिए उच्च थ्रूपुट वैकल्पिक मॉडलों के साथ-साथ पशु मॉडल के विकास, सत्यापन और आवेदन को इकोटॉक्सिकोलॉजी में उच्च प्राथमिकता है। मात्रात्मक संरचना-गतिविधि संबंध से प्राप्त परिणामों, रीड-एक्रोस विधाओं, विषाक्तता संबंधी मात्रा की सीमा, इन विवो और इन विट्रो परीक्षण से प्राप्त जानकारी, रसायनों के अधिक तेज़, कुशल और लागत प्रभावी जोखिम मूल्यांकन के लिए आदर्श मार्ग हैं। बिगडी पारिस्थितिकी प्रणालियों के बीच कारण-प्रभाव के संबंधों को ठीक से निर्धारित करने के लिए नैदानिक क्षमताओं का विकास करना एक बड़ी चुनौती है। यह मौजूदा उपायों की रणनीतियों / प्रौद्योगिकियों की प्रभाविता, जो जोखिम प्रबंधन में आवश्यक हैं, को निर्धारित करने में मदद करेगा। इन मुद्दों को ध्यान में रखते हुए, सीएसआईआर-आईआईटीआर के पर्यावरणीय विषयविज्ञान समूह का लक्ष्य है कि सुरक्षा / पर्यावरण के लिए उपयोगी ज्ञान / उपकरण के साथ-साथ पारिस्थितिकी तंत्र की अखंडता का प्रबंधन तथा कोशिकीय, आनुवांशिक और जीव-स्तर के स्तर पर विभिन्न पारिस्थितिकीय स्तरों पर पारिस्थितिकी संबंधी समस्याओं की समझ को आगे बढ़ाने में पर्यावरणीय रूप से प्रासंगिक पारिस्थितिक जोखिम मूल्यांकन में सुधार किया जाए और पर्यावरणीय प्रदूषण को कम करने के उपाय किए जाएँ। इस समूह द्वारा इन विषयों पर ध्यान केन्द्रित किया जा रहा है: (i) पर्यावरणीय प्रदूषकों की विषाक्तता का तंत्र; (ii) मृदा, जल और औद्योगिक अपशिष्टों से खतरनाक और हठी रासायनिक पदार्थों का उपचार और (iii) इकोटॉक्सिसिटी और पर्यावरणीय निगरानी।

विकास और रोग में माइक्रोआरएनए की भूमिका: छोटे जीवों से सीखने वाले पाठ

माइक्रोआरएनए (एमआईआरएनए), छोटे (18-22 न्यूक्लियोटाइड्स) नान कोडिंग आरएनए की एक श्रेणी का गठन करती हैं जो पोस्ट ट्रांसक्रिप्शनल स्तर पर जीन एक्सप्रेशन को विनियमित करते हैं। सीनोरेबिटिस एलिगेंस,

ड्रोसोफिला मेलानोगास्टर, तथा कई अन्य छोटे जीव माइक्रोआरएनए के जैविक कार्यों को समझने में महत्वपूर्ण भूमिका निभा रहे हैं। जबकि छोटे जीवों के कई सारे माइक्रोआरएनए अन्य जीवों में संरक्षित हैं वहीं कुछ माइक्रोआरएनए जीव विशिष्ट हैं। माइक्रोआरएनए जीव के विकास, कोशिका की कार्यप्रणाली, प्रसार और कोशिका विभक्तीकरण जैसे विभिन्न कोशिकीय कार्यों में महत्वपूर्ण भूमिका निभाने के लिए जाने जाते हैं। फ्रेजाइल-एक्स सिंड्रोम, पार्किंसंस रोग, अल्जाइमर रोग, मधुमेह, कैंसर, मलेरिया, संक्रामक रोगों तथा कई अन्य मानव रोगों से जुड़े माइक्रोआरएनए की खोज छोटे जीवों में हुई है। इन जीवों को मानव रोगों के रोगजनन, माइक्रोआरएनए जीवजनन के कार्यों को समझने और अध्ययन करने में प्लेटफॉर्म के रूप में उपयोग किया जा रहा है। छोटे जीवों का उपयोग माइक्रोआरएनए-आधारित नैदानिक, पूर्वसांकेतिक और चिकित्सीय रणनीतियों के विकास में भी किया जा रहा है। जीनोम अनुक्रमण, नॉर्थन-ब्लोट विश्लेषण और मात्रात्मक आरटी-पीसीआर जैसे आणविक तकनीक का उपयोग छोटे जीवों में माइक्रोआरएनए के कार्य को समझने में किया गया है। छोटे जीवों, विशेष रूप से ड्रोसोफिला और सी एलिगेन्स, के माइक्रोआरएनए किस प्रकार से विकास और रोगजनन को विनियमित करते हैं, यह इस समीक्षा का केंद्र-बिंदु है। वर्तमान प्रस्तुतीकरण परिपेक्ष्य में उठाए गए उत्कृष्ट प्रश्नों पर इस समीक्षा में विस्तृत रूप से चर्चा की गयी है।

एस. चन्द्र, डी. विमल, डी. शर्मा, वी. राय, एस.सी. गुप्ता, डी.के. चौधुरी. लाइफ साइंसेज़, 2017, 185: 8-14.

आइसोप्रेनॉइड - आधारित जैव ईंधन अकेन्द्रिक जीवों में सजातीय अभिव्यक्ति तथा विजातीय अभिव्यक्ति

हाल के वर्षों में सूक्ष्म जीवों द्वारा उन्नत जैव ईंधन के उत्पादन के लिए उत्सुकता में उल्लेखनीय रूप से वृद्धि हुई है। आइसोप्रेनॉइड द्वितीयक चयापचयों की उच्चतम विविध समूहों में से एक हैं और इसे पेट्रोलियम आधारित ईंधन के विकल्प के रूप में देखा जा रहा है। अधिकांश अकेन्द्रिक जीवों में इसोप्रेनॉइड के आधारभूत ढांचे का निर्माण डी.एक्स.पी. (डीओकसीजायलुलोस-5-फास्फेट) चयापचय माध्यम द्वारा ग्लिसरलडीहाइड-3-फास्फेट (glyceraldehydes-3-phos-phate) और पाइरूवेट (pyruvate) के प्रयोग से होता है, जबकि सकेन्द्रिक जीवों में इसका निर्माण एम.वी.ए. (मेवालोनेट) चयापचय माध्यम द्वारा ऐसीटिल-कोएंजाइम-ए (acetyl-coen-zyme-A) के प्रयोग से होता है। सूक्ष्मजीवों में आइसोप्रेनॉइड प्राकृतिक रूप से बहुत ही कम मात्रा में संचित होते हैं, जो कि आइसोप्रेनॉइड के जैविक ईंधन के रूप में प्रयोग के लिए सबसे बड़ी बाधा है। उनके प्राकृतिक और अप्राकृतिक उत्पादन से जुड़ी बाधाओं को दूर करने के लिए विभिन्न चयापचय इंजीनियरिंग प्रयासों का उपयोग किया गया है। विजातीय (हेटिरोलागस) उपापचय मार्गों/वंशाणुओं (genes) के समावेशन और सजातीय (homologous होमोलोगस) वंशाणुओं की अधिक अभिव्यक्ति ने सूक्ष्मजीवी मेजबानों में इसोप्रेनॉइड के उत्पादन और खाद्य घटकों के उपयोग में-उल्लेखनीय वृद्धि की है। सूक्ष्म जीवों के जीनोम में इस तरह के संशोधनों ने शोधकर्ताओं को व्यावसायिक रूप से कार्यक्षम सूक्ष्म जीवों की ऐसी उपभेदों (स्ट्रेन्स) को विकसित करने के लिए सक्षम बनाया है, जो कि उपदानों (सब्सट्रेट) की एक विशाल श्रृंखला का उपयोग करके आइसोप्रेनॉइड आधारित जैव ईंधन-का उत्पादन कर सकते हैं प्रस्तुत लेख में वंशाणुओं/उपापचय मार्गों की स्व, सजातीय तथा विजातीय अभिव्यक्ति की रणनीतियों पर जोर देते हुए, अकेन्द्रिक सूक्ष्म जीवों में हाल ही में किये गए चयापचय इंजीनियरिंग प्रयासों द्वारा आइसोप्रेनॉइड आधारित जैव ईंधन उत्पादन की सामायिक प्रगति की संक्षिप्त रूप में व्याख्या की गयी है।

एस.सी. फुलारा, पी. चतुर्वेदी, पी. गुप्ता. अप्लाइड इन्वाइरानमेंटल माइक्रोबाइआलजी, 2016, 82: 5730-5740.

खाद्य, औषधि एवं रसायन विषयविज्ञान

भोजन का महत्व सर्वोपरि है क्योंकि यह स्वस्थ जीवन हेतु पर्याप्त मात्रा में आवश्यक है। पूरे विश्व में पर्यावरण प्रदूषण या मिलावट के कारण खाद्य सुरक्षा और खाद्य संदूषण के बारे में चिंता बढ़ती जा रही है। गैर-कृषि उत्पादक अवधियों के दौरान पर्याप्त खाद्य आपूर्ति सुनिश्चित करने के लिए, भोजन को संरक्षित और संसाधित करने के तरीकों की खोज आवश्यक हो गई है। खाद्य प्रसंस्करण उद्योगों की तेजी से वृद्धि के साथ, तकनीकी कारणों से खाद्य पदार्थों में विभिन्न एडिटिव के उपयोग की प्रवृत्ति में भी वृद्धि हुई है। भोजन में एडिटिव्स के रूप में नए कारकों पर भी

विचार किया जा रहा है। कमी छुपाने अथवा अनुचित लाभ अर्जित करने हेतु खाद्य पदार्थों में निम्न स्तर के एजेंटों का जानबूझकर मिश्रण भी एक गंभीर समस्या है। इसके अलावा खाद्य सामग्री में मिलावट गैर-जानबूझकर उत्पादन या प्रसंस्करण और भंडारण के दौरान हो सकती है। खाद्य आवश्यकताओं की आपूर्ति के लिए पुनः संयोजक डीएनए प्रौद्योगिकी का प्रयोग जीएम खाद्य पदार्थों के उत्पादन के लिए प्रयोग किया जायेगा और साथ ही व्यवसायीकरण से पहले जीएम खाद्य / फसल की सुरक्षा सुनिश्चित की जानी चाहिए। हमारे पारंपरिक ज्ञान के आधार पर, जड़ी-बूटियों के फायदेमंद प्रभाव का अध्ययन कई विषैली व्याधियों के उपचार के लिए एक आशाजनक क्षेत्र रहेगा। इस प्रकार, जीएम खाद्य, इन रसायनों और परंपरागत रूप से प्रयुक्त जड़ी बूटियों की विषाक्तता / सुरक्षा डेटा हेतु अध्ययन की आवश्यकता है। वर्तमान में इस समूह द्वारा संबोधित मुद्दों पर कार्य किया जा रहा है (i) अलग-अलग मैट्रिक्स में संभावित विषाक्त एजेंट को मापने के लिए तरीकों का विकास/ स्थापना; (ii) उपरोक्त रसायनों की विषाक्तता को कम करने वाले फाइटोकेमिकल्स / हर्बल सामग्री की पहचान (iii) नए रसायनों की विषाक्तता के तंत्र को समझना (iv) जीएम खाद्य / फसल का पता लगाना और उनकी सुरक्षा / एलर्जिक मूल्यांकन और (v) नियामक एजेंसियों के लिए खाद्य और रसायनिक सुरक्षा के लिए दिशा निर्देशों की स्थापना।

एक पर्यावरणीय प्रदूषक, बेंज़ेथ्रोन के प्रतिरक्षात्मक प्रभाव में मध्यस्थता में टीएलआर 4 की एक अद्भुत क्रियाशीलता

हमारे पूर्व अध्ययनों से पता चला है कि बैन्जेथ्रोन (बीए) बाल्ब - सी चूहों की तिल्ली में सूजन की प्रतिक्रियाएं प्रकट करता है। वर्तमान जांच में बीए के प्रभाव का मैक्रोफेज पर अध्ययन किया गया था जो शरीर में प्राथमिक स्केवेंजर कोशिकाएं हैं ये सहज और अनुकूली प्रतिरक्षा के बीच एक जोड़ने वाली कड़ी के रूप में कार्य करती हैं। चूहों को बीए (एक सप्ताह के लिए दैनिक) शरीर में देने पर मैट्रोफाफ में नाइट्रिक ऑक्साइड (एनओ) और उत्तेजक मार्करों (COX-2, एमएमपी -9 और पीजीई -2) के स्तर को बढ़ा पाया गया, हालांकि एमएचसी क्लास-1 और एमएचसी क्लास -2 रिसेप्टर्स के स्तर घटे हुए थे। इसके अतिरिक्त, बीए के संभावित झिल्ली रिसेप्टर लक्ष्य (टीएलआर) और टीएलआर के साथ इसकी संबंध की गणना कम्प्यूटेशनल विधियों के माध्यम से की गई। पेशेवर फागोसाइटोसिस टोल-की रिसेप्टर्स (टीएलआर) सहित विभिन्न रोगजनक पहचान रिसेप्टर्स (पीआरआर) द्वारा रोगजन-संबंधित आणविक पैटर्न (पीएएमपी) के माध्यम से बैक्टीरिया को संवेदन करने में महत्वपूर्ण भूमिका निभाते हैं। कई अध्ययनों ने इन टीएलआर को उत्तेजक प्रतिक्रियाओं के प्रवर्धन में योगदान है, हालांकि, जीनोबायोटिक से जुड़े सूजन की मध्यस्थता में टीएलआर द्वारा निभाई गई मूल भूमिका अभी भी अस्पष्ट है और समझ में नहीं आ रही है। इन-सिलिको विश्लेषण से, यह स्पष्ट था कि बीए अन्य टीएलआर के मुकाबले, टीएलआर 4 के साथ उच्चतम बाध्यकारी आत्मीयता दिखाता है। वेस्टर्न ब्लोटिंग अध्ययनों ने पुष्टि की कि बीए एक्सपोजर वास्तव में टीएलआर 4, 5 और 9 की अभिव्यक्ति को बढ़ाता है। इसके अतिरिक्त, टीएलआर के डाउनस्ट्रीम सिग्नलिंग कैस्केड प्रोटीन जैसे कि मैलॉइड डिफरेंशियेशन प्राथमिक प्रतिक्रिया प्रोटीन - 88 (एमवाईडी 88), आईएल -1 रिसेप्टर से जुड़े काइनेज (आईआरएके) - 1), और टीएनएफआर-जुड़े कारक (टीआरएफ -6) बीए के समूहों में बढ़े पाये गये। यह भी पाया गया कि बीए के उपचार में आईसीएएम -1, पी-लियन, पी-सैक, पी-पी 13-के, आईपी 3, पीएलसी- γ , सी-एएमपी और कैल्शिय+2 की अभिव्यक्ति में वृद्धि हुई है, जो कि टीएलआर मीडियेटेड इन्फ्लेक्शन में महत्वपूर्ण भूमिका निभाते हैं। इससे पहले हमें यह पता चला कि बीए में प्लीहा के विषाक्त प्रभावों को ऑक्सीडेटिव तनाव से प्रबंधित किया गया था जो नेक एक्सपोजर द्वारा आंशिक रूप से निष्प्रभावित किया गया था। इसके द्वारा, हमें यह पता चला है कि बीए के साथ नेक उपचार बीए प्रेरित टीएलआर 4 के साथ-साथ सूक्ष्म मार्कर जैसे मैक्रोफेज सीओएक्स 2 और पी-एनएफकेबी की अभिव्यक्ति में कमी करता है। इन निष्कर्षों ने बीए प्रेरित इन्फ्लेक्शन के प्रबंधन में टीएलआर की महत्वपूर्ण भूमिका का प्रदर्शन बताया।

पी. तिवारी, पी. मंडल, आर. राय, एस. अस्थाना, पी.डी. द्विवेदी, एम. दास, ए. त्रिपाठी. टाक्सिकोलाजी लेटर्स, 2017, 276: 69-84.

आर्सेनिक एक्सपोजर थायमस में सीडी 4 की प्रतिबद्धता को प्रेरित करता है और नियामक टी कोशिकाओं को बढ़ाकर टी सेल साइटोकिन साव को दबा देता है

लाखों लोग दुनिया भर में आर्सेनिक प्रदूषित भूजल पेय पीते हैं। आर्सेनिक जोखिम प्रतिरक्षा प्रतिक्रिया से समझौता करता है और संक्रामक रोगों के प्रति संवेदनशीलता बढ़ाता है। आर्सेनिक अपनी सप्रेसिव प्रकृति के लिए अच्छी तरह से जाना जाता है लेकिन इस प्रकृति का निश्चित कारण अब भी अपरिभाष्य है। हमारी प्रतिरक्षा प्रणाली में, नियामक टी कोशिकाओं को प्रतिरक्षा होमियोस्टैसिस बनाए रखने के लिए अच्छी तरह से जाना जाता है। यह कोशिकाएँ अन्य प्रतिरक्षा कोशिकाओं के कार्य को दबा कर होमियोस्टैसिस को बनाए रखती है। इस अध्ययन में, हमने आर्सेनिक प्रेरित इम्यूनोसप्रेसन में नियामक टी कोशिकाओं की भागीदारी का पता लगाने की कोशिश की है। हमने प्रायोगिक चूहों को आर्सेनिक की पर्यावरण संबंधी खुराक का एक्सपोजर दिया और पाया कि सीडी 8⁺ टी कोशिकाओं को प्रभावित किए बिना ThPOK ट्रांसक्रिप्शन कारक की अभिव्यक्ति को बढ़ाकर आर्सेनिक ने थायमोसाइट को सीडी 4⁺ टी कोशिकाओं में तब्दील होने के लिए बढ़ावा दिया। आर्सेनिक एक्सपोजर इम्यूनोसप्रेसन को प्रेरित करता है, जो की स्प्लेनोसाइट्स से कम साइटोकाइन स्राव और माइकोबैक्टीरियम फॉरटवीटम संक्रमण के लिए बढ़ती संवेदनशीलता से दिखाई पड़ता है। आर्सेनिक एक्सपोजर ने ट्रांसक्रिप्शन फैक्टर फॉक्सपी 3 स्तर को बढ़ाकर नियामक टी कोशिकाओं में स्प्लीनिक टी सेल डिफरेंशियेशन को बढ़ावा दिया। आर्सेनिक एक्सपोजर ने ट्रांसक्रिप्शन फैक्टर फॉक्सपी 3 स्तर को बढ़ाकर स्प्लीनिक टी सेल को नियामक टी कोशिकाओं में तब्दील होने के लिए बढ़ावा दिया। इन परिणामों ने हमें यह पता लगाने के लिए प्रेरित किया कि क्या यह नियामक टी कोशिकाएँ आर्सेनिक प्रेरित टी सेल फंक्शन के दमन के लिए जिम्मेदार हैं या नहीं। इसे मान्य करने के लिए, हमने चूहों को आर्सेनिक एक्सपोजर देते हुए वार्टमानीन का उपयोग करके इन-विवो नियामक टी सेल की उत्पत्ति में कमी की। दिलचस्प बात यह है कि नियामक टी सेल के निषेध ने स्प्लीनिक टी कोशिकाओं से दब गए साइटोकाइन उत्पादन को उलट दिया। इन परिणामों ने पुष्टि की कि चूहों के मॉडल में आर्सेनिक की पर्यावरण संबंधी खुराक नियामक टी सेल को बढ़ाकर इम्यूनोसप्रेसन करता है। इसलिए, आर्सेनिक जोखिम के कारण प्रतिरक्षा तंत्र के दमन को रोकने के लिए नियामक टी कोशिका संभावित लक्ष्य के रूप में काम कर सकती हैं। ये निष्कर्ष आर्सेनिक प्रदूषित क्षेत्रों में संक्रामक रोगों के बढ़ने का कारण जानने में मदद करेंगे; जिससे आर्सेनिक प्रेरित इम्यूनोसप्रेसन में हस्तक्षेप करने में मदद मिलेगी।

आर. गेरा, वी. सिंह, एस. मित्रा, ए.के. शर्मा, ए. सिंह, ए. दासगुप्ता, डी. सिंह, यम. कुमार, पी. जगदले, एस. पटनाइक, डी. घोड़े. साइंटिफिक रिपोर्ट्स, 2017, 7: 7140

बैकलिन एवं क्रायसिन मिश्रण, मिथाइलग्लाइकजल द्वारा उत्पन्न कोशिकीय विषाक्तता एवं मधुमेह प्रेरित ट्यूबलर क्षति को आर.ए.जी.ई., ओक्सिडेटिव-स्ट्रेस एवं इन्फ्लामेशन को कम करके, कोशिकाओं की रक्षा करता है

एनआरके-52ई किडनी एपिथीलियल कोशिकाओं में मिथाइलग्लाइकजल द्वारा उत्पन्न विषाक्तता के विरुद्ध बैकलिन एवं क्रायसिन बायोफ्लेवोनोइड्स के मिश्रण (बीसीएच) के सुरक्षात्मक प्रभाव का अध्ययन किया गया। फ़्लो-साइटोमेट्री एवं माइक्रोस्कोपिक विश्लेषणों से मिथाइलग्लाइकजल-उपचारित कोशिकाओं में रॉस-उत्पादन में वृद्धि, क्षरित-प्रतिआक्सीकारक अवस्था, माइटोकान्ड्रिया का डिपोलेराइजेशन एवं एपोप्टोसिस होने का पता चला जो कि बीसीएच के सह-उपचार से महत्वपूर्ण रूप से ($p \leq 0.01$) कम हो गया। इन विवो अध्ययन में, स्ट्रेप्टोजोस्टोसिन प्रेरित मधुमेह से ग्रसित चूहों में बढ़े हुए आइ-एन.ओ.एस., प्रोटीन काइनेज़ सी एवं कम हुए आईकबी के स्तर को, बीसीएच (बैकलिन 75मिग्रा एवं क्रायसिन 10मिग्रा) को ओरल रूट से दिये जाने पर, प्रभावित दिखाया। मधुमेह से ग्रसित चूहों में बढ़े हुए ए.जी.ई. के स्तर एवं उनके रिसेप्टर प्रोटीन्स आर.ए.जी.ई. के स्तर में बीसीएच के उपचार द्वारा महत्वपूर्ण रूप से ($p \leq 0.01$) कमी आई। रिनल ट्यूबलर क्षति एवं विक्षिप्त किडनी के संदर्भ में बीसीएच उपचारित चूहों में महत्वपूर्ण सुधार हुआ। ये परिणाम यह प्रदर्शित करते हैं कि बीसीएच का उसके एंटी-ऑक्सीडेंट एवं एंटी-इन्फ्लामेट्री प्रभावों के माध्यम से उत्पन्न सुरक्षा को मधुमेह में होने वाली नेफ्रोपैथी के प्रबंधन में प्रयोग किया जा सकता है।

जे. सिंह, बी.पी. चौधरी, पी. कक्कड़. इन्वाइरानमेंटल टॉक्सिकोलॉजी फार्मकालजी 2017, 50: 67-75.

पी.एच.एल.पी.पी. : इंसुलिन रेजिस्टेंस एवं टाइप 2 मधुमेह में एक संभावित कोशिकीय लक्ष्य

पूर्व मे हुए उन्नतिशील शोधों ने पी.एच.एल.पी.पी. का पीआई3के/एकेटी अवरोधन द्वारा कोशिकीय-मेटाबोलिज़्म के विनियमन में महत्वपूर्ण भूमिका को प्रदर्शित किया है। पीकेबी/एकेटी सिग्नलिंग में उत्पन्न दोष, टाइप 2 मधुमेह, मोटापा एवं हृदय विकारों में चिन्हित, विकृत इंसुलिन स्राव एवं इंसुलिन रेजिस्टेंस के साथ समन्वय स्थापित करता है जो कि मेटाबोलिक प्रतिरूपों में

पी.एच.एल.पी.पी. को प्रासंगिक बनाता है। इस रिव्यू में हमने पी.एच.एल.पी.पी. के सभी रूपों का इंसुलिन संकेतन एवं उससे संबन्धित कोशिकीय घटनाओं जैसे कि माइटोकॉन्ड्रिया की अक्रियशीलता, डीएनए क्षति, ऑटोफेजी एवं कोशिका मृत्यु पर पड़ने वाले प्रभावों का वर्णन किया है। यह लेख उन प्रमुख आण्विक लक्ष्यों की विशेषता बतलाता है जो इंसुलिन रेजिस्टेंस की अवस्था के दौरान महत्वपूर्ण भूमिका रखते हैं। इन लक्ष्यों की जानकारी टाइप 2 मधुमेह एवं उससे जुड़े हुये मेटाबोलिक सिंड्रोम्स के उपचार हेतु लक्ष्य आधारित दवाओं की खोज में अत्यंत महत्वपूर्ण भूमिका अदा कर सकते हैं।

ए. माथुर, वी.के. पाण्डेय, पी. कक्कड़. *जरनल ऑफ एन्डोक्रनालजी*, 2017, 233: आर185-आर198.

त्वचा में Plasmid DNA का Peptide वाहक के जरिये उपयोग करते हुए गैर आक्रमणशील वितरण

त्वचीय विकारों के लिए न्यूक्लिक अम्ल के त्वचा में नान-इन्वेजिव प्रयोग की महत्वपूर्ण भूमिका होती है। त्वचा की विभिन्न परतें जैसे सबसे ऊपर -निर्जीव स्ट्रेटम कारनियम, (Stratum corneum) तथा उसके बाद जीवित इपिडर्मिस (epidermis) स्वस्थ त्वचा में बड़े हाइड्रोफिलिक (Hydrophilic) अणुओं जैसे न्यूक्लियक अम्ल के प्रवेश में अत्यधिक बाधा एवं चुनौती उत्पन्न करती है। हम एक एम्फिपैथिक पैप्टाइड (Amphipathic peptide) – Mgpe 9 (CRRLRHLRHH YRRRWHR FRC) की प्रस्तुतीकरण करते हैं जो असंगत त्वचा व त्वचा की कोशिकाओं में प्रवेश कर सकता है तथा वर्तमान में प्रचलित किसी भी अतिरिक्त शारीरिक या रासायनिक हस्तक्षेप के बिना इन विट्रो एवं इन विवो (In-vivo) तंत्र में नैनोकोम्प्लैक्सिस (Nano complexes) के रूप में प्लाजमिड कुशलतापूर्वक वितरित कर हमने रिपोर्टर प्लाजमिड के वितरण के बाद बिना किसी प्रतिकूल प्रतिक्रिया अथवा विषाक्त प्रभाव के, त्वचा की अत्यधिक प्रजननशील बेसल (Basal) परत में कुशल जीन अभिव्यक्ति पायी है। नैनोकोम्प्लैक्सिस की प्रवेश क्रियाविधि में संभवता संयोजक प्रोटीन के प्रतिवर्ती (रिवर्सिबिल) मोड्यूलेशन के साथ त्वचा की संरचना में चलायमान (ट्रांजिएन्ट) परिवर्तन शामिल हैं। इस पैप्टाइड का त्वचा द्वारा चिकित्सीय डी.एन.एन. के संवाहन के रूप में इस्तेमाल होने की क्षमता है।

एम. विज, पी. नटराजन, बी.आर. पटनायक, एस. आलम, एन. गुप्ता, डी. संधीया, आर. शर्मा, ए. सिंह, के.एम. अंसारी, आर.एस. गोखले. *जरनल ऑफ कंट्रोल रिलीज़*, 2016, 222: 159-168.

एराइल हाइड्रोकार्बन रिसेप्टर मिलेनोजेनिक अनुप्रेरित अत्यंत रंजकता को (ए.बी)का सक्रियण बैन्जेनथोन (आर.एच.ए) संकेतन मार्ग द्वारा प्रभावित करता है

डाई विनिर्माण कारखानों में बैन्जेनथोन नामक एक ऑक्सीकृत पॉलीसाइक्लिक सुगन्धित हाइड्रोकार्बन (ए.बी) पाया जाता है। यह पद (एच.ए.पी) अर्थ वहाँ कार्यरत कर्मचारियों की सेहत के लिए हानिकारक होता है। उक्त कर्मचारी जब विनिर्माण, छिड़काव, संचयन आदि गतिविधियों के दौरान जब बीए के संपर्क में आते हैं तब बहुत से त्वचीय रोग जैसे खुजली, त्वचा का खुरदुरापन, संपर्क त्वचीय सूजन रोग और सबसे प्रमुख अत्यंतरंजकता जैसे रोगों का -आर रिसेप्टर .एच.लाइगैंडो की तरह ए (पी.ओ.पी)दूषक शिकार होते हैं। यह देखा गया है कि कुछ पर्यावरण जैविक प्र.ए.पर कार्य करते हैं और अत्यंत रंजकता को नियमित करते हैं। हमने यह परिकल्पना दी कि बीभी एआर के .एच. लिए लाइगैंड बन सकता है और मिलेनोजेनिक संकेतन मार्ग को नियंत्रित करते हुए अधिकरंजकता को प्रेरित कर -ए.। हमारे संगणन परिणाम दर्शाते हैं कि बीसकता हैमिलेनोजेनिक संकेतन की शुरुआत करने हेतु एआर से बहुत .एच. बाध्यकारी संबंध प्रकट करता है। इनसिलिकों के परिणामों को ध्यान में रखते हुए हमने मौलिक मूस मिलेनोसाइट्स 5)ए का अनावरण .का प्रयोग किया और उन पर बी (एम.एम.पी),10, तथा μ 25M) किया जिसमें एआर की .एच. अभिव्यक्ति, टाइरोसिनेस की सक्रियता व मिलेनिन संश्लेषण बढ़ा हुआ पाया गया। इसके अलावा शारीरिक प्रासंगिकता को समझने हेतु हमने C57BL/6 चूहों पर बी ए का अनावरण कर यह पाया कि इसके कारण चूहों में अत्यंत रंजकता व मिलेनिन संश्लेषण बढ़ता है। इसके अतिरिक्त इस जांच में हमें वह जीन जो किमिलेनिन संश्लेषण को नियंत्रित करती है जैसे टी1-पी.आर., टी 2-पी.आर.और प्रतिलेखन कारक एम आइ टी एफ भी बढ़े हुए पाये गए।इस पूरे प्रयोग-से हम यह बताना चाहते हैं कि बी.ए.- ए ए.आर का परस्पर प्रभाव बी.एच.प्रेरित अत्यंत रंजकता के लिए महत्वपूर्ण है।

एस. अब्बास, एस. आलम, के.पी. सिंह, एम. कुमार, एस. गुप्ता, के.एम. अंसारी. केमिकल रिसर्च इन टाक्सिकोलाजी, 2017, 30: 625 - 634.

न्यूक्लिक अम्ल को त्वचा तक ज्यादा पहुँचाने का सामयिक तेल आधारित रक्षक तरीका

त्वचीय विकार के चिकित्सकीय इलाज के लिए न्यूक्लिक अम्ल का (Nucleic Acid) सामयिक वितरण अनेक संभावनाएं प्रकट करता है। त्वचा के मेटाबोलिक रूप से सक्रिय वातावरण की वजह से जैव उपलब्धता और स्थिरता जैसी कमियां उपलब्ध होती हैं। इन कमियों की वजह से प्रारंभिक सफलता होने के बावजूद, नैदानिका Translation पर रोक लग जाती है। इन कमियों को हटाने के लिए कई तरह के भौतिक और रासायनिक तरीकों का प्रयोग किया जाता है। यह तरीके आक्रामक प्रक्रिया या यौगिकों जैसे होते हैं, जो कि त्वचा की संपूर्णता के साथ समझौता करते हैं। इन्हीं समस्याओं की वजह से सुरक्षित त्वचा-प्रवेश-वर्धकों का विकास तेजी से किया जा रहा है। यह वर्धक न्यूक्लिक अम्ल को कुशलता से त्वचा में पहुँचा देते हैं। यहाँ हम ये दिखाना चाहते हैं कि त्वचा का इलाज अगर सिलिकान तेल के लगाने के बाद करा जाए तो नान-कोम्प्लेन्टली संबंधित पेप्टाइड-प्लाज्मिड-डीएनए नैनोकाम्प्लेक्स Efficiency को त्वचा में *rhoivo* या *Invwo* बढ़ाई जा सकती है। इस तरीके से हम त्वचा की पूर्णता को बिना प्रभावित किये कार्य पूरा कर सकते हैं। निष्पत्ति करने के लिए हमने कई चीजें करी जैसे कि कोशिकाविषकता और रोग क्षमता-षणजनकता का विश्लेषण, मांसकला-तंतु वास्तु-, एंलाइम गतिविधि मूल्यांकन और कोशिका विभेदीकरण का सूक्ष्म मूल्यांकन और कोशिका विभेदीकरण का सूक्ष्म मूल्यांकन। नैनोखराब नहीं होती की स्थिरता पूर्व इलाज सेकौमप्रक्स- है और हम *Nuclease* मध्यस्थता पतन को होने से रोक लेते हैं। वर्धकों की प्रदान की गई रूकावटों की वजह से FITR Spectroscopy में त्वचा जलयोजन स्थिति में कई बदलाव देखने को मिलते हैं। समस्त रूप से चिकित्सीय प्रयोग के लिए हमने एक सामयिक, सुरक्षित और सुरक्षित तरीके का वर्णन किया है जो कि Plasmid DNA को त्वचा में प्रवेश और पहुँचाने में तेजी दिखाता है।

एम. विज, एस. आलम, एन. गुप्ता, वी. गोथेरवाल, एच. गौतम, के.एम. अंसारी, डी. संथीया, वी. टी. नटराजन, एम. गांगुली. मोलिकुलर थेरपी, 2017, 25: 1342-1352.

नेक्सरूटीन का सामयिक अनुप्रयोग बालहीन चूहों में पराबैंगनी किरणों से प्रेरित त्वचीय इन्फ्लामेशन को रोकता है

त्वचीय इन्फ्लामेशन का प्रमुख कारक यू.बी.वी. (पैराबैंगनी) विकिरण है, जिससे त्वचीय कैंसर होता है। हमने नेक्सरूटीन का यू.बी.वी. द्वारा त्वचा में इन्फ्लामेशन कर, प्रभाव देखा। नेक्स का परा-बैंगनी अवशोषण, स्पेक्ट्रा स्पेक्ट्रोफोटोमीटर से मापा गया। फोटोप्रोटेक्टिव अध्ययन के लिए 30 मिनट पहले बालहीन एस के एच-1 चूहों की त्वचा पर नेक्सरूटीन लगाया गया। बी.बी.यू विकिरण 24 घंटे बाद चूहों की त्वचा को शोध की माप (फलाव), एच-ई स्टेनिंग, मायलोपरऑक्सिडेज गतिविधि एवं प्लाज्मा सायटोकाइन्स के निर्धारण के लिए प्रयोग किया गया। इसी के साथ, इन्फ्लामेट्री सायटोकाइन्स के प्रकटन का स्तर, साइफ्लोआक्सीजेनेज-2 (Cox-2) तथा प्रेरितनाइट्रिक ऑक्साइड सिंथेज (iCops) का निर्धारण वेस्टर्न ब्लॉट के द्वारा किया गया। नेक्सरूटीन यू.बी.वी स्पेक्टम ऊपर अवशोषण दर्शाता है। ने सने यू.बी.वी द्वारा बढ़ी त्वचा की मोटाई, ल्यूकोसाइट का रिसाव, TUNEL सकारात्मक कोशिकाएँ एवं सनबर्न की संख्या महत्वपूर्ण ढंग से कम हुई। नेक्सरूटीन ट्रीटमेंट से चूहों की त्वचा में मास्ट कोशिकाओं की संख्या, MPO गतिविधि प्रोइन्फ्लामेट्री सायटोकाइन्स का प्रकटन तथा इन्फ्लामेशन मध्यस्थ प्रोटीन भी घट गई। यह सभी परिणाम दर्शाते हैं कि नेक्सरूटीन SKH-1 चूहों की त्वचा में UVB प्रेरित त्वचीय इन्फ्लामेशन प्रतिक्रिया को रोकता है।

एस. आलम, ए. पाल, डी. सिंह, के.एम. अंसारी. फोटोडर्मेटोलॉजी फोटोइम्युनोलॉजी फोटोमेडिसिन, 2017, डीओआई:10.1111 / पीएचपीपी.12348.

क्लिनिकल रूप से संबंधित चने के ऐलर्जिक्स के ग्लाइसीकरण का बाल्ब / सी चूहों की एलर्जीरोधी प्रतिरक्षा में कमी

खाद्य ऐलर्जन्स का ग्लाइसीकरण उनके प्रतिरक्षा विभाजन व्यवहार को बदल सकता है। मैलाई रिएक्शन (एमआर) के माध्यम से खाद्य ऐलर्जी का ग्लाइसीकरण प्रोटीन के मुक्त एमीनो समूह और कार्बोहाइड्रेटके मुक्त कार्बोनिल समूह के बीच की प्रतिक्रिया के कारण होता है। एमआर का प्रभाव मूंगफली, अंडे, आलू, दूध, बादाम जैसे कई खाद्य पदार्थों पर देखा गया है। हमने एक खाद्य प्रोटीन की ऐलर्जी पर ग्लाइसीकरण के प्रभाव की जांच की। इसके लिए, एक चने प्रोटीन (≈ 26 केडीए) को शुद्ध किया गया और इसे लैक्टिन के रूप में चिह्नित किया। इसके अलावा, इस शुद्ध प्रोटीन का ग्लाइसीकरण किया गया। इसके बाद, इस ग्लाइसीकटेड प्रोटीन के ऐलर्जी व्यवहार की इसके मूल रूप के व्यवहार से तुलना की गयी और इसे बाल्ब / सी चूहों में ऐलर्जी मापदंडों का उपयोग करते हुए दिखाया गया। ग्लाइसीकटेड प्रोटीन की कम अभिक्रिया को कम ऐलर्जी संबंधी प्रोटोटाइप, कम सीरम इम्युनोग्लोबुलिन जैसे विशिष्ट आईजीई और आईजीजी 1 और ऐलर्जी मध्यस्थ (कम मास्ट कोशिकाएँ और डीसिनोफिल, कम टीएच २ साइटोकाइन्स (आईएल -4, आईएल -5, आईएल 13) और संबंधित ट्रांस्क्रिपसन फैक्टर्स (गाटा-3, फॉक्स-पी 3, टी-बेट, सोक्स -3) के रूप में देखा गया। इसके अलावा मूल प्रोटीन की तुलना में ग्लाइसीकटेड प्रोटीन से उपचरित चूहों की स्प्लीनोसाइट्स में अधिक टीएच 1 और कम टीएच २ साइटोकाइन्स उत्पादन पाया गया। निष्कर्षपूर्वक, वर्तमान अध्ययन से पता चला है कि शुद्ध सीपी एल्ब्यूमिन का डी-ग्लूकोसग्लाइसीकरण सीपी ऐलर्जन्स की ऐलर्जी क्षमता को रोक देता है। ऐलर्जी के व्यवहार को कम करने में दो महत्वपूर्ण तंत्रों का योगदान होता है जिसमें सीपी एल्ब्यूमिन विशिष्ट टी-रेग कोशिकाओं द्वारा मौखिक सहिष्णुता और टीएच 2 से टीएच में स्थानांतरण शामिल है। कुल मिलाकर, ऐलर्जी की संभावना वाली शुद्ध प्रोटीन संवेदनशील व्यक्तियों में गंभीर ऐलर्जी की प्रतिक्रिया कर सकती है, अलग-अलग और एमआर के माध्यम से इन ऐलर्जीक प्रोटीनों के ग्लाइसीकरण एक चने की ऐलर्जी को कम करने की दिशा में प्रभावकारी हो सकती है।

आर.के. गुप्ता, ए. राघव, ए. शर्मा, के. गुप्ता, नीलभ, पी. मंडल, ए. त्रिपाठी, आई.ए. अंसारी, एम. दास, पी.डी. द्विवेदी. फूड केमिस्ट्री, 2017, 235: 244-256.

इंट्रीकैटिनॉल की सहक्रियाशीलता मानव A549 कोशिकाओं में p38 MAPK/p-53 सिग्नलिंग के माध्यम से सिसप्लेटिन की कैंसररोधी गतिविधि को बढ़ाती है

प्लैटिनम आधारित ड्रग्स को अग्रिम अवस्था में फेफड़ों के कार्सिनोमा का इलाज करने के लिए व्यापक रूप से उपयोग किया जाता है। हालांकि, उनकी नैदानिक सफलता अभी भी गंभीर दुष्प्रभावों और ड्रग प्रतिरोध के कारण सीमित है। वैकल्पिक तरीकों को कम से कम साइड इफेक्ट्स के साथ प्लैटिनम आधारित रसायन चिकित्सा दवाओं की प्रभावकारिता बढ़ाने के लिए ज़रूरी है। इंट्रीकैटिनॉल, (एक होमोआइसोफ्लैवनाइड) की एंटीट्यूब्युलर, एंटीऑक्सिडेंट, हाइपोग्लाइसेमिक और हाइपोलिपिडेमिक गतिविधि पहले से ज्ञात है। जबकि, इसकी कैंसररोधी प्रवृत्ति काफी हद तक अज्ञात है। वर्तमान अध्ययन में, हमने नॉन स्माल सेल फेफड़ा (A549 कार्सिनोमा) कोशिकाओं में सिसप्लेटिन के साथ संयोजन में कैंसररोधी क्षमता का मूल्यांकन किया है। इंट्रीकैटिनॉल का एकाकी खुराक आधारित उपचार A549 कोशिकाओं की वर्धनक्षमता को घटाता है। जबकि इंट्रीकैटिनॉल और सिसप्लेटिन की मिश्रित खुराक का संयोजन डीएनए फ्रैग्मेंटेशन और एनेक्सिन वी पॉजिटिव कोशिकाओं द्वारा एपोप्टोसिस के बढ़ने के संकेत सूचक, आधारित परिणामों से स्पष्ट रूप से सहक्रियाशीलता को बढ़ाता है। इंट्रीकैटिनॉल और सिसप्लेटिन के मिश्रित उपचार ने बैक्स : बीसीएल-2 अनुपात, मैट्रिक्स मेटल्लोप्रोटीनसेस $\Delta\psi_m$ का घटना, साइटोक्रोम सी रिलीज caspase-3, PARP, के क्लेवेज ने हमारे निष्कर्षों की पुष्टि की। इसके अलावा, इंट्रीकैटिनॉल और सिसप्लेटिन का मिश्रित उपचार p^{53} , p38 और उनके फास्फोरिलेटेड समकक्षों की वृद्धि, तथा क्लोनोजेनेसिसीटी और माइग्रेसन क्षमता को कम करती हैं। सबसे दिलचस्प बात, इंट्रीकैटिनॉल प्राथमिक माउस भ्रूणीय फाइब्रोब्लैस्ट में (एमईएफ) किसी भी कोशिका मृत्यु को प्रेरित नहीं करता। इसके अलावा, समान इलाज की स्थिति के तहत एमईएफ में इंट्रीकैटिनॉल और सिसप्लेटिन के साथ कोई जोड़ या सहक्रियात्मक प्रभाव नहीं देखा गया है। निष्कर्ष में, इंट्रीकैटिनॉल में एक चयनात्मक एंटी कैंसर क्षमता है और सिसप्लेटिन की साइटोऑक्सिकिटी को सहक्रियाबद्ध कर सकती है। इसलिए, इंट्रीकैटिनॉल और सिसप्लेटिन का

संयोजन नॉन स्माल सेल फेफड़ा कार्सिनोमा (A549) के उपचार के लिए एक प्रभावी एंटी कैंसर के रूप में काम कर सकता है।

वी.के. सिंह, डी. अरोड़ा, एन.के. सतीजा, पी. खरे, एस.के. रॉय, पी. शर्मा. एपोप्टोसिस 2017, डीओआई:10.1007एस1404-017017 -10495

एंटीनियोप्लास्टिक लक्ष्य की पहचान, सिस्टम एप्रोचेज के साथ, रेसवेरेट्रोल का उपयोग करते हुए

दवा की खोज प्रक्रियाओं की पहचान और सत्यापन का दवा की खोज प्रक्रियाओं में महत्वपूर्ण कदम है। कैंसर एक जटिल बीमारी है, जिसमें कई अनुवांशिक और पर्यावरणीय कारक शामिल हैं। उच्च - थ्रुपुट ओमिक्स टेक्नोलॉजीज अब व्यापक रूप से उपलब्ध हैं, मगर बहुआयामी डेटा के एकीकरण से व्यवहार्य एंटी कैंसर ड्रग संयोजन की पहचान की जा सके, जो एफिकेसी-टाक्सीसिटी-स्पेक्ट्रम नेटवर्क को अनुमति देते हैं, चुनौतीपूर्ण है। इस समीक्षा में, हम प्रणालियों के अवलोकन करते हैं जो प्रौद्योगिकियों और डेटा के व्यापक स्पेक्ट्रम को एकीकृत करने में मदद कर सकते हैं। हम नेटवर्क के तरीकों पर ध्यान केंद्रित करते हैं और रिवर्स फार्मकोफोर मैपिंग और रिस्वेरेट्रोल के जैविक लक्ष्य की जाँच करते हैं। इस मामले के अध्ययन के परिणाम रिसेप्टर बाइंडिंग साइट्स में छोटे अणु अवरोधक के व्यवहार को बेहतर समझ के लिए सिस्टम के उपयोग को दर्शाते हैं। प्रस्तुत नेटवर्क विश्लेषण दृष्टिकोण परिकल्पना तैयार करने में मदद करता है और में रेसवेरेट्रोल की नियोप्लास्टिक परिवर्तनों में अंतर्दृष्टि प्रदान करता है।

एन. सिंह, एस. फ्रीस्लेबन, एस.के. गुप्ता, वाई. शुक्ला, ओ. वल्केंहौर. करेंट फार्मसूटिकल डिज़ाइन, 2017, डीओआई: 10.2174/1381612823666170710152918

बी (ए)पी प्रेरित माउस त्वचा ट्यूमोरोजेनेसिस में टेरोस्टिलबिन और ल्यूपियोल के संयुक्त उपचार के द्वारा केमोप्रीवेंशन में वृद्धि

वर्तमान अध्ययन का उद्देश्य, माउस त्वचा ट्यूमोरिजेनेसिस पर दो फाइटोकेमिकल्स; बेरीन यह ब्लू टेरास्टिलबेन और ल्यूपियोल, अंगूर, सफेद गोभी, हरी मिर्च, जैतून, आम से प्राप्त की जाती है, के प्रभाव का मूल्यांकन करना था। हमने यह अनुमान लगाया है कि चुने गए फाइटोकेमिकल्स के सामयिक (कन्कामिनेन्ट) उपचार से त्वचा के कैंसर में बाधा उत्पन्न होगी। स्विस् एलबिनो चर्हों को बेंजो (ए) पाइरीन [(बी(ए)पी) 5mg/पशु, टेरोस्टिलबि(माइको एम(0.2एमएलएल, या साथ में ल्यूपियोल (500 माइक्रो एम/0.02एमएल एसीटोन/पशु) 32 हफ्तों तक एक सामाजिक खुराक दी गई। परिणाम से पता चलता है कि टेरोस्टिलबेन अथवा/एवं ल्यूपियोल उपचार के परिणामस्वरूप ट्यूमर बनाने में देरी हुई थी। यद्यपि ट्यूमोरोजेनेसिस की शुरुआत में एक महत्व रूप ट्यूमोरोजेनेसिस उपचार के परिणामस्व की शुरुआत में ट्यूमन दमन पर दोनों फाइटोकेमिकल्स के संयोजित उपयोग एक आशाजनक प्रभाव दिखाते पाए गये।

पी. सिंह, डी. अरोड़ा, वाई. शुक्ला. फूड एंड केमिकल टाक्सिकोलाजी, 2017, 99: 182-189.

नैनोमेटेरियल विषयविज्ञान

संस्थान पिछले दशक से नैनो विषयविज्ञान के क्षेत्र में काम कर रहा है और विशेषज्ञता विकसित करने में सक्षम रहा है। संस्थान के 40% वैज्ञानिक इस महत्वपूर्ण उभरते विषयक्षेत्र के क्षेत्र में योगदान कर रहे हैं। सीएसआईआर-आईआईटीआर, ने नैनो प्राद्योगिकी आधारित सीएसआईआई की दो प्रमुख नेटवर्क परियोजनाओं का नेतृत्व किया और ईयू-एफपी 7, यूके, स्पेन और जापान के छह अंतर्राष्ट्रीय प्रमुख परियोजनाओं में भागीदारी की। संस्थान ने, इंजीनियर्ड नैनोमेटेरियल (ईएनएम) के संश्लेषण और लक्षण वर्णन में नेतृत्व किया, विषयक्षेत्रता मूल्यांकन के लिए कार्यप्रणाली / एसे / तकनीक विकसित की, नैनो सुरक्षा के लिए दिशानिर्देश, वैकल्पिक मॉडल, ईएनएम के क्रियात्मक प्रभाव और जैविक प्रणालियों के साथ ईएनएम के सहसंबंधों पर महत्वपूर्ण कार्य किया है। संस्थान ने, आईआईटी, आईआईएससी, विश्वविद्यालयों, अनुसंधान संस्थानों और उद्योगों के साथ नैनो प्राद्योगिकी के क्षेत्र में जीवंत नेटवर्क बनाया है। नैनोमेटेरियल्स की सुरक्षा / विषयक्षेत्रता का आंकलन करने के लिए, सबसे महत्वपूर्ण मुद्दों में से कुछ को संबोधित करने की आवश्यकता है: i) आकार और माप का प्रभाव; ii) डोजीमेट्री; iii) वितरण और ट्रैकिंग के मार्ग; iv) परीक्षण

मॉडल के विकास और सत्यापन; v) इन विट्रो बनाम इन वीवो एक्सट्रापोलेशन vi) इकोटोक्सिसिटी; vii) कम्प्यूटेशनल नैनोटॉक्सिसिटी और viii) जीवन चक्र विश्लेषण। नैनोमेटेरीयल टॉक्सिकोलॉजी समूह के वैज्ञानिकों का मुख्य उद्देश्य नैनोमेटेरीयल के स्वास्थ्य और पर्यावरणीय प्रभावों की जांच करना और इनकी विषाक्तता निश्चित करना है जिससे उपभोक्ता उत्पादों, स्वास्थ्य देखभाल उत्पादों और चिकित्सा उपकरणों में इनका सुरक्षित उपयोग सुनिश्चित की जा सके।

एमसीएफ -7 स्तन कैंसर कोशिकाओं में डोक्सोसिबिसिन की बढ़ी हुई चिकित्सात्मक क्षमता के लिए लक्षित स्मार्ट पीएच और थर्मोरेस्पॉन्सिव एन, ओ-कार्बोक्सीमिथाइल चिटोसिन संयुग्मित नैनोजेल्स

कैंसर के उपचार में, विभिन्न शारीरिक बाधाओं को पार करते हुये ट्यूमर के सूक्ष्मवातावरण को लक्षित करने के लिए आदर्श एंटीकैंसर औषधि डिलीवरी प्रणाली तैयार करना अभी भी एक बहत बड़ी चुनौती है। हमारे द्वारा प्रस्तुत इस कार्य में, बहूलक (एन-आईसोप्रोपाइलएक्रेलामाइड-को-1-प्रोपीन-2-3-डाइकार्बोक्सीलेट-को-2-एक्रेलामाइडो-2-मिथाइल-1-प्रोपेनसल्फोनेट[पॉली (एनआईपीएएम-आईए-एएमपीएस)] पर आधारित, एथिलीन ग्लाइकोल डाइमैथएक्रीलेट (ईजीडीएमए) द्वारा क्रॉस-लिंक कर मोनोमर कोपोलीमराइजेशन द्वारा कई प्रकार के पीएच और तापमान-उत्तरदायी नैनोजेल्स संश्लेषित किये गये थे। इन नैनोजेल्स की इष्टतम प्रतिक्रिया के लिए मोनोमर-कोमोनोमर-क्रॉस-लिंकर के बीच मोलर अनुपात अलग-अलग रखा गया था। इनमे से ऑप्टिमाइज्ड नैनोजेल्स को एन, ओ-कार्बोक्सीमिथाइल चिटोसिन (एनओसीसी) के साथ जोड़ने के लिए ईडीसी-एनएचएस युग्मन केमिस्ट्री का इस्तेमाल किया गया, जो अम्लीय पीएच पर इन नैनोजेल्स के सूजन व्यवहार को बढ़ाने में अतिआवश्यक है। दिलचस्प बात यह है कि इन-विट्रो परीक्षण के गतिशील प्रकाश बिखराव (डीएलएस) डेटा से परिलक्षित हुआ है कि ये एनओसीसी-ग्राफ्टेड-नैनोजेल्स, सोनिकेशन देने पर जब जलीय मीडिया में विसरित किये जाते हैं, तो नैनोसाइज प्राप्त कर लेते हैं। और साथ ही उच्च जल प्रतिधारण क्षमता, विशिष्ट पीएच तथा तापमान की प्रतिक्रिया (जैसे 35 डिग्री सेल्सियस से अधिक तापमान पर नैनोजेल के आकार में संकोचन और अम्लीय पीएच पर आकार में बढ़ जाना) को बनाए रखते हैं। डॉक्सोसिबिसिन (डीओएक्स), एक शक्तिशाली एंटीकैंसर दवा को इन नैनोजेल्स में भौतिक प्रवेश पद्धति का उपयोग करके लोड किया गया था। इन ड्रग-लोड नैनोजेल्स ने शारीरिक तापमान और साइटोसोलिक पीएच पर एक धीमी और निरंतर डीओएक्स रिलीज प्रोफाइल का प्रदर्शन किया है। इसके अलावा, कनफोकल सूक्ष्मदर्शी और ट्रान्समिशन इलेक्ट्रॉन सूक्ष्मदर्शी के परिणामों से पता चलता है कि नैनोजेल्स तेजी से एमसीएफ -7 कोशिकाओं में प्रवेश करते हैं। कोशिका जीर्णता डेटा के अनुसार, ड्रग-लोड नैनोजेल्स एमसीएफ -10A कोशिकाओं (सामान्य मानव स्तन उपकला कोशिका) की तुलना में कैंसर स्तन कोशिकाओं (एमसीएफ -7 और एमडीए-एमबी 231) में अधिक विषाक्तता उत्पन्न करते हैं। इसके अलावा, इन नैनोजेल्स द्वारा अन्तः कोशिकीय डीएनए की क्षति एवं कोशिका चक्र स्थिरीकरण होने लगते हैं जिससे संभवतः माइटोकॉण्ड्रियल मध्यस्थता से एपोप्टोसिस द्वारा एमसीएफ -7 कोशिकाओं के मृत होने की पुष्टि होती है। यह अध्ययन हमारे एनओसीसी-ग्राफ्टेड-नैनोजेल प्लेटफार्म को पैसिव डिफ्यूसिव लोडिंग और एंटीकैंसर उपचार में दवा की बेहतर चिकित्सीय प्रभावकारिता के लिए एक नियंत्रित तरीके से एंटीकैंसर दवाओं के लक्षित रिलीज के लिए उत्कृष्ट साधन के रूप में सिद्ध करता है।

एन. के. वर्मा, एम. पी. पुरोहित, डी. इकबाल, एन. धीमान, ए. सिंह, ए. के. कार, जे. शंकर, एस. तेहलान एवं एस. पटनायक बायोकोनज्यूगेट केमिस्ट्री, 2016, 27:2605-2619.

सीनोरेबिडाइटिस एलिगन्स पर नैनो टाइटेनियआक्साइड (TiO₂) और नैनो जिंक आक्साइड (ZnO) के जोखिम से उत्पन्न घातकता के उपचार में अंटीऑक्सीडेंट्स की भूमिका

नैनोकणों (नैनो- TiO₂ और नैनो- ZnO) के अत्याधिक उपयोग से पर्यावरण और स्वास्थ्य की सुरक्षा के प्रति विश्व स्तर पर चिंता उजागर हुई है। इन चिंताओं के ज्ञात होने से, न केवल नैनोकणों के सुरक्षित उपयोग पद्धति की स्थापना, बल्कि इनके प्रतिकूल प्रभावों को दूर करने के लिए संभावित क्षीणन विधि के विकास की भी आवश्यकता है। इन विट्रो और इन वीवो सिस्टम में देखा गया है कि अधिकांश इंजीनीयर्ड नैनोकणों (ENP) के संर्क में आने

से, रिएक्टिव ऑक्सीजन प्रजाति (ROS) का विकास होता है जो ऑक्सीडेटिव स्ट्रेस, जीनोविषाक्तता, और कोशिकीय विषाक्तता का मूल जनक है। ENP विषाक्तता निर्धारण के तर्क के साथ, सहज और लाभप्रद ENPs एक्सपोजर/अनावरण के मूल्यांकन हेतु, नैनो-TiO₂ और नैनो-ZnO द्वारा विकसित रिएक्टिव ऑक्सीजन प्रजाति अथवा लीथलिटी/ घातकता का क्षीणन एंटीऑक्सिडेंट्स (कैल्शियम और विटामिन-सी) के इस्तेमाल से *सीनोरेबिडाइटिस एलिगन्स* में अध्ययन किया। नैनोकणों कि विषाक्तता के उपचार में एंटीऑक्सिडेंट का प्रभाव निर्धारित करने के लिए हमने पूर्व एंटीऑक्सिडेंट उपचारित किया और उपचार के दौरान एंटीऑक्सिडेंट सम्मिलित कर अध्ययन किया। हमारे अध्ययन से पता चला है कि कैल्शियम और विटामिन-सी एंटीऑक्सिडेंट नैनो-TiO₂ और नैनो-ZnO प्रेरित लेथलिटी/घातकता क्षमता को कम करने में मददगार हैं। इसके अलावा, पूर्व एंटीऑक्सिडेंट उपचारन अधिक प्रभावी है। यह अध्ययन अंकित करता है कि, यदि कैल्शियम और विटामिन-सी को रोज आहार में सम्मिलित करा जाए तो वह नैनोकणों कि विषाक्तता के खिलाफ हमारी सुरक्षा में सहायक साबित हों सकते है।

एम. सोनाने, एन. मोइन, ए. सतीश. कीमोस्फिर 2017, 187: 240-247.

नियामक विषयविज्ञान

नियामक विषयविज्ञान समूह, विभिन्न मैट्रिक्स के विश्लेषणात्मक डेटा और विभिन्न उत्पादों के लिए सुरक्षा डेटा तैयार करने में कार्यरत है। यह प्रयास, नियामक इकाइयों को औद्योगिक रसायनों, कृषिरसायनों, दवाईयों/औषधियों, सौन्दर्य प्रसाधन उत्पादों और खाद्य / फीड योजक आदि के उत्पादन, विपणन और उपयोग के लिए निर्णय लेने में योगदान करता है औद्योगिक और उपभोज्य उत्पादों पर सुरक्षा आंकड़ों / रिपोर्टों की अंतरराष्ट्रीय स्वीकृति के लिए उत्तम प्रयोगशाला पद्धति (जीएलपी) का अनुपालन महत्वपूर्ण है। संस्थान में, नियामक विषयविज्ञान अध्ययन हेतु, जीएलपी परीक्षण सुविधा 2014 में स्थापित की गई। सीएसआईआर-आईआईटीआर, सीएसआईआर की पहली एवं सरकारी क्षेत्र में दूसरी प्रयोगशाला है जिसको विषाक्तता परीक्षण के लिए जीएलपी प्रमाण पत्र प्राप्त है। जीएलपी परीक्षण सुविधा के दायरे का विस्तार करने की दिशा में निरंतर प्रयासों से अप्रैल 2016 में "जलीय और स्थलीय जीवों पर पर्यावरणीय अध्ययन" हेतु संस्थान को प्रमाणीकरण प्राप्त हुआ है, जिसके परिणामस्वरूप, संस्थान इको टोक्सिकोलॉजी परीक्षण अध्ययनोंके लिए सरकारी क्षेत्र में, एकमात्र जीएलपी प्रमाणित प्रयोगशाला है। इस वर्ष, सुविधा के पुनः प्रमाणन के दौरान, जीएलपी परीक्षण सुविधा में, दीर्घ कालीन विषाक्तता अध्ययन, *इन विट्रो* म्यूटाजेनेसिस अध्ययन, प्राथमिक त्वचीय जलन (प्राइमरी स्किन इरिटेशन) और त्वचा संवेदीकरण (स्किन सेंसिटाइजेशन) परीक्षणों को भी जोड़ा गया है। इस सुविधा ने, अपने ग्लोबल पोजिशनिंग के लिए, छोटे और मध्यम उद्यमों द्वारा विकसित रसायनों, सामग्री और उत्पादों के सुरक्षा आंकलन अध्ययन द्वारा "मेक इन इंडिया" में सार्थक योगदान दिया है। समाज के लिए वैज्ञानिक ज्ञान प्रदान करने, विभिन्न उद्योगों के साथ संबंध स्थापित करने और विश्व में टिकाऊ विकास के उद्देश्य से राष्ट्रीय / अंतर्राष्ट्रीय दिशानिर्देशों का पालन करते हुए मौजूदा सुविधाओं का उन्नयन किया जा रहा है। पारिस्थितिक तंत्र में कार्बनिक प्रदूषक सर्वव्यापक हैं और इनमें से अधिकांश वसाप्रिय (लाइपोफिलिक) होते हैं और इस प्रकार उच्च ट्राफिक स्तर के जीवों में जमा हो सकते हैं, खाद्य श्रृंखला के माध्यम से मानव में स्थानांतरित हो जाते हैं और अंत में हानिकारक प्रभाव पैदा कर सकते हैं। इसलिए, पारिस्थितिकी तंत्र के विभिन्न भागों से एकत्र खाद्य नमूनों में इन अवशेषों की निगरानी, मानव स्वास्थ्य के परिप्रेक्ष्य से महत्वपूर्ण है। इसके अलावा, बड़ी संख्या में प्रदूषकों के तेजी से विश्लेषण करने के लिए उचित विधियों को विकसित और मान्य करना महत्वपूर्ण है ताकि समय पर हस्तक्षेप की रणनीति तैयार की जा सके। इस समूह द्वारा संबोधित मुद्दों में मुख्य हैं: (i) विभिन्न रसायनों की मात्रा एवं उनके लक्षणों की जांच के लिए नए विश्लेषणात्मक तरीकों का विकास और (ii) जीएलपी मार्गनिर्देशों के अनुसार रसायनों और उत्पादों की विषाक्तता / सुरक्षा मूल्यांकन।

नदी के पानी में मल्टीक्लास अवशेषों के विश्लेषण के लिए दो माइक्रोएक्सट्रेक्शन विधियों की तुलना

नदी के पानी के नमूनों में मल्टीक्लास एनालाइट्स कीटनाशक, प्लास्टिसाइज़र, थेलेट्स, फार्मास्यूटिकल्स और पर्सनल केयर उत्पाद निर्धारण के (हेतु दो कम घनत्व कार्बनिक सॉल्वेंट्स आधारित तरल इक्रोतरल मा-एक्सट्रेक्शन विधियों -

वोर्टेक्स की सहायता युक्त तरल तरल माइक्रो-क्सट्रेक्शन वीएलएलएमई-एसएफओ और डिस्पर्सिव तरल-तरल माइक्रो-एक्सट्रेक्शन डीएलएलएमई-एसएफओ जो फ्लोटिंग कार्बनिक छोटी बूंद के ठोसकरण पर आधारित हैं, तरल क्रोमेटोग्राफी टैंडम मास स्पेक्ट्रोमेट्री का उपयोगकरके तुलना (एलसी-एमएस) की गई। दोनों विधियों की दक्षता और उनके इष्टतम मूल्यों पर विभिन्न प्रयोगात्मक मापदंडों का प्रभाव केन्द्रीय कम्पोजिट डिजाइन (आरएसएम) और रिस्पांस सर्फेस मेथोडोलॉजी (सीसीडी) इष्टतम स्थितियों के अन्तर्गत सहायता से अध्ययन किया गया। वीएलएलएमई-एसएफओ को पहचान की समा, मात्रा के ठहराव की सीमा, डाइनेमिक लिनियारिटी रेंज, गुणांक के निर्धारण, संवर्धन कारक और रिकवरी के मामले में मान्य किया गया और 0.011-0.219 नैनोग्रा./एमएल, 0.035-0.723 नैनोग्रा./एमएल, (आर² 0.992-0.999), (40-56), (80-106%) क्रमशः ब्रे यू पायी गई। जब डीएलएलएमई-एसएफओ विधि को-इष्टतम स्थितियों के तहत मान्य किया गया तो पता लगाने की सीमा, मात्रा के ठहरावकी सीमा, डाइनेमिक लिनियारिटी रेंज, गुणांक के निर्धारण, संवर्धन, कारक और निष्कर्षण रिकवरी 0.025-0.377 नैनो ग्रा./एमएल, 0.083-1.256 नैनो ग्रा./एमएल, 0.100-1000 नैनोग्रा./एमएल, आर² = 0.9 9 2 9 0 99, (35-49), 69-98%) क्रमशः पायी गई। इंटर डे और इंटरडे की सटीक गणना प्रतिशत सापेक्ष मानक विचलन के रूप में की गई और (आरएसडी %) वीएलएलएमई-एसएफओ और डीएलएलएमई एसएफओ विधियों के लिए-यह 15% पायी गई। इन दोनों ही विधियों को नदी के नमूनों में मल्टीक्लास एनालाइट्स के निर्धारण के लिए सफलतापूर्वक उपयोग किया गया। सत्यापन प्रक्रिया यह इंगित करती है कि पर्यावरणीय नमूनों की गुणवत्ता नियंत्रण के लिए वीएलएलएमई-एसएफओ- विधि विश्वसनीय और उचित है, जिसमें पर्यावरण अनुकूल नमूना तैयारी तकनीक का उपयोग किया जाता है।

ए. असाती, जी.एन. वी. सत्यनारायण, डी.के. पटेल. जर्नल ऑफ क्रोमेटोग्राफी ए, 2017, 1513: 157-171.

प्रणाली विषयविज्ञान और स्वास्थ्य जोखिम मूल्यांकन

मनुष्य औषधियों और पर्यावरण के माध्यम से कई रसायनों के संपर्क में आता है। औषधियों और रसायनिक एक्सपोजर के मानव स्वास्थ्य पर जोखिम को समझने के लिए यह समझना आवश्यक है कि ये जीनोबायोटिक कैसे सामान्य कोशिकीय प्रक्रियाओं को प्रभावित कर सकते हैं और जिससे विषाक्त परिणाम हो सकते हैं। उच्च श्रृंखला जीनोमिक स्क्रीन के आगमन ने जैविक प्रणालियों में जीनोबायोटिक्स के प्रभाव को समझने में काफी अधिक संभावनाएं पैदा की हैं। इसके अलावा, इन जीनोमिक एसेज को जीनोबायोटिक एक्सपोजर के हस्ताक्षर के रूप में उपयोग करने की संभावना हुई है, जिसको एक परीक्षण प्रक्रिया के रूप में विषाक्तता संबंधी खतरे की पहचान के लिए उपयोग किया जा सकता है। इस समूह का उद्देश्य जैविक संगठन के विभिन्न स्तरों पर रसायनों और अन्य पर्यावरणीय तनावों के प्रभावों का वर्णन करना, अनुमानित करने के लिए एक प्रणाली जीव विज्ञान दृष्टिकोण को लागू करना और प्रमुख घटनाओं की पहचान करना है जो प्रतिकूल स्वास्थ्य परिणामों की ओर अग्रसर हो सकते हैं। समूह का उद्देश्य रसायनों और तनावों का जैविक प्रणालियों पर अध्ययन करना, आणविक अभिव्यक्ति में परिवर्तनों की निगरानी करना, पारंपरिक विषैले पैरामीटरों को ध्यान में रखते हुए विशिष्ट विषाक्तता की एक यंत्रवत् समझ प्राप्त करने के लिए डेटा को एकीकृत करना और आखिरकार इन विषैली प्रतिक्रियाओं की भविष्यवाणी करने के लिए समुचित बायोमार्कर विकसित और मान्य करना है। विषाक्ततात्मक मार्गों और डेटा विश्लेषण उपकरणों की पहचान के माध्यम से एक एकीकृत ढांचे का विकास, मानव स्वास्थ्य और पर्यावरण पर रसायनों के प्रतिकूल प्रभावों और अन्य तनावों को समझने के समग्र प्रयास का एक अभिन्न अंग है। पर्यावरण रसायन के प्रतिकूल प्रभावों का मूल्यांकन करने के लिए विधियों के विकास, मूल्यांकन और इनके प्रयोग पर विशेष ध्यान दिया जाएगा। इस में समन्वित परीक्षण रणनीतियों के विकास और मूल्यांकन को भी शामिल किया जाएगा जो सभी प्रजातियों के तनावपूर्ण प्रक्रिया के तहत होने वाली सभी प्रकार की विषाक्तताओं का वर्णन करें और एक प्रजाति में विषाक्तजन्य प्रतिक्रियाओं के हमारे प्राप्त ज्ञान का उपयोग अन्य प्रजातियों में इसी प्रकार के एजेंटों की कार्यवाही की स्थिति के बारे में भविष्यवाणी करने के लिए करें। समूह द्वारा संबोधित किए गए मुद्दे हैं: (i) रसायनों और तनावों द्वारा उत्पन्न जैविक प्रणालियों पर विकारों का अध्ययन करना; (ii) आणविक अभिव्यक्ति और पारंपरिक विषाक्तता मानकों में

परिवर्तन की निगरानी और विशिष्ट विषाक्तता की एक तंत्रिकी समझ प्राप्त करने के लिए डेटा को एकीकृत करना और (iii) विषाक्ततापूर्ण प्रतिक्रियाओं की भविष्यवाणी के लिए बायोमार्कर विकसित और मान्य करना।

जापानी एन्सेफलाइटिस वायरस संक्रमण परिणामस्वरूप मेमोरी लर्निंग और कोलीनएस्टरेस अवरोध

कोलीनर्जिक प्रणाली की स्मृति और सीखने में एक महत्वपूर्ण भूमिका है। जापानी एन्सेफलाइटिस (जेई) में असामान्य संज्ञानात्मक और व्यवहारिक परिवर्तन जात हैं, लेकिन उनके आधार का व्यापक मूल्यांकन नहीं किया गया है। इस अध्ययन में, हम मेमोरी और सीखने की जानकारी और इसके एसिटिल कोलीनएस्टरेस (एसीएचई) की गतिविधि के मध्य संबंध को बता रहे हैं। जेई वायरस की संख्या और जेई के चूहा मॉडल में हिस्टोपैथोलॉजिकल अवलोकन इसकी पुष्टि करते हैं। विस्तार चूहों में 3×10^6 पीएफयू / मिली लीटर जेई वायरस इंद्रासरेबल्ली 12 वें दिन पर इनोकुलेटेड किए गए। मेमोरी और सीखने का परीक्षण टीकाकरण (डीपीआई) के 10, 33, और 48 दिनों के बाद सक्रिय और निष्क्रिय परिहार परीक्षणों द्वारा किया गया। 10, 33, और 48 डीपीआई एसीएचई गतिविधि के बाद, जापानी एन्सेफलाइटिस वायरस (जेईवी) की संख्या और हिस्टोपैथोलॉजिकल परिवर्तनों का अध्ययन फ्रंटल कॉर्टेक्स, थैलेमस, मिडब्रेन, सेरिबैलम और हिप्पोकैम्पस में किया गया। मेमोरी में महत्वपूर्ण हानि और 10 डीपीआई पर सीखने की वजह से सक्रिय डीएनपीआई से 48 डीपीआई सक्रिय परिहार परीक्षण द्वारा सुधार शुरू हुआ। निष्क्रिय परिहार परीक्षण ने नियंत्रणों के मुकाबले पहले, द्वितीय और तीसरे प्रतिधारण दिन परीक्षण पर अधिग्रहण की तुलना में प्रतिधारण परीक्षण के हस्तांतरण विलंब के समय में कमी देखी। एसीएचई अवरोध हिप्पोकैम्पस, फ्रंटल कॉर्टेक्स और सेरिबैलम में 10 डीपीआई पर अधिक चिन्हित था। हालांकि, एसीएचई गतिविधि ने 33 डीपीआई से 48 डीपीआई में सुधार शुरू किया था। थैलेमस और मध्य मस्तिष्क में एसीएचई गतिविधि 10 डीपीआई और 33 डीपीआई पर सक्रिय बचाव परीक्षा से संबंधित है। हिस्टोपैथोलॉजिकल अध्ययन ने 10 और डीपीआई की तुलना में 33 और 48 में सुधार का भी खुलासा किया। वर्तमान अध्ययन क्षणिक स्मृति और सीखने की हानि को दर्शाता है जो एसीएचई में कमी, जेईवी की संख्या और जेईवी संक्रमित चूहों के विभिन्न मस्तिष्क क्षेत्रों में क्षति के साथ जुड़ी है।

पी.एस. चौहान, वी.के. खन्ना, जे. कलिता, यू.के. मिश्रा. मोलिकुलर न्यूरोबायोलॉजी, 2017, 54: 4705-4715.

लैम्ब्डा-साइहालोथिन का जन्म पूर्व एक्सपोज़र, चूहों के स्मृति विकास को खराब करता है: हिप्पोकैम्पस में अन्तर्ग्रथनी संकेत के बाद प्रेरित एनएमडीए रिसेप्टर की भूमिका

वर्तमान अध्ययन में लैम्ब्डा-साइहालोथिन (एलसीटी) के जन्म-पूर्व एक्सपोज़र का प्रभाव एनएमडीए रिसेप्टर्स के विकास एवं हिप्पोकैम्पस में संबंधित पोस्ट-साइनेप्टिक सिग्नल पर मूल्यांकन किया गया। सामान्य चूहों के मुकाबले, जन्म के 22 दिन उपरांत के चूहों (पीडी 22) पर एलसीटी (1 और 3 मिलीग्राम / किग्रा शरीर का वजन) के सामने चूहों के हिप्पोकैम्पस में [3 एच] -एमके 801 के बंधन में कमी, जिसे जात एनएमडीए रिसेप्टर्स के रूप में देखी गयी। इसके साथ संगत, एमआरएनए में गिरावट और एनएमडीए के एनआर 1 और एनआर 2 बी सबयूनिट्स की प्रोटीन की अभिव्यक्ति पीडी 22 पर एलसीटी (1 और 3 मिलीग्राम / किग्रा शरीर का वजन) के लिए सामने आने वाली चूहों में स्पष्ट है। एमआरएनए में एनएमडीए रिसेप्टर्स के एनआर 2 ए सबयूनिट के प्रोटीन की अभिव्यक्ति में कोई परिवर्तन नहीं हुआ। एलसीटी (1 और 3 मिलीग्राम / किग्रा शरीर का वजन) के लिए प्रसवपूर्व जोखिम ने सकारात्मक नियामकों (पीएसडी 95, पीईआरके 1/2, केमकाइनेज 2 अल्फा और पीसीईआरबी) की अभिव्यक्ति में कमी की और एनएमडीए रिसेप्टर के साथ जुड़े नकारात्मक नियामकों (सीडीके 5 और सीएनजीएपी) की अभिव्यक्ति में वृद्धि हुई। पीडी 22 एक्सपोज़र पर हिप्पोकैम्पस की सीखने और चूहों की स्मृति में नियंत्रण के मुकाबले पीडी 45 पर मध्यम खुराक (1 मिलीग्राम / किग्रा के शरीर के वजन) पर कमी उजागर हुई। उच्च खुराक (3 मिलीग्राम / किग्रा शरीर के वजन) पर एलसीटी के संपर्क में आने वाले चूहों में न्यूरोबिहेवियोरल परिवर्तन जारी रहे। पीडी 22 और पीडी 45 पर कम खुराक (0.5 मिलीग्राम / किग्रा शरीर का वजन) पर चूहों के विकास के दौरान किसी न्यूरोबिहेवियर एंडपॉइंट में कोई परिवर्तन नहीं हुआ। परिणाम दर्शाते हैं कि एनएमडीए रिसेप्टरों में एलसीटी के जन्म के समय के जोखिम होने

वाले परिवर्तन में चूहों के विकास के लिए सीखने और स्मृति के साथ जुड़ा अनुक्रमिक संकेत को प्रभावित किया जा सकता है।

वाई. के. धूरिया, पी.श्रीवास्तव, आर.के. शुक्ला, आर.गुप्ता, डी.सिंह, डी.परमार, ए. बी. पंत, वी.के. खन्ना. न्यूरोटाक्सिकोलॉजी, 2017, 62: 80-91.

चूहों के कार्पस स्ट्रायेटम में आर्सेनिक-प्रेरित डोपामिनर्जिक सिग्नलिंग में बदलावों में बीडीएनएफ / डीएआरपीपी 32 / सीआरबी के मोड्यूलेशन द्वारा कर्क्यूमिन का सुरक्षात्मक प्रभाव

इससे पहले, आर्सेनिक प्रेरित डोपामाइन (डीए) में कर्क्यूमिन की सुरक्षात्मक भूमिका का कार्पस स्ट्रायेटम में डी 2 रिसेप्टर डिसफंक्शन का प्रदर्शन हमारे द्वारा किया गया है। वर्तमान, अध्ययन में कार्पस स्ट्रायेटम में आर्सेनिक एक्सपोजर के कारण डोपामिनर्जिक सिग्नलिंग में परिवर्तन से जुड़े आणविक तंत्र को समझने और कर्क्यूमिन की सुरक्षात्मक प्रभावकारिता का आकलन करने के लिए ध्यान केंद्रित किया गया है। चूहे में आर्सेनिक (20 मिलीग्राम/किग्रा शरीर का वजन, 28 दिनों के लिए) का एक्सपोजर किया गया। जिसके कारण सामान्य चूहों के मुकाबले डीएटी की अभिव्यक्ति पर कोई प्रभाव नहीं देखा गया था जबकि प्रोटीन-टायरोसिन हाइड्रॉक्सीलेज और वीएमएटी 2 की अभिव्यक्ति कम हुयी। पीकेए, पीडीएआरपीपी 32 (थ्रेस 34), और पीपी 1 α की अभिव्यक्ति में बदलाव से जुड़े डीए-डी 2 रिसेप्टर्स की अभिव्यक्ति में एक महत्वपूर्ण कमी आर्सेनिक जोखिम में स्पष्ट है। कार्पस स्ट्रायेटम में बीडीएनएफ और पीजीएसके 3 बी की अभिव्यक्ति आर्सेनिक से एक्सपोजर हुए चूहे में कम हुयी। कर्क्यूमिन (100 मिलीग्राम/किग्रा शरीर का वजन, 28 दिनों के लिए) के साथ, उपचार डीए-डी 2 रिसेप्टर्स, पीकेए, पीडीएआरपीपी 32, पीसीईआरबी, और पीपीपी 1 अल्फा की अभिव्यक्ति में आर्सेनिक प्रेरित बदलाव की रक्षा के लिए हुआ। कर्क्यूमिन की न्यूरोप्रोटेक्टिव प्रभावकारिता संभवतः इसकी एंटीऑक्सीडेंट क्षमता को जिम्मेदार ठहराती है जो कि आरओएस और एपोटोसिस को संशोधित करके आर्सेनिक प्रेरित माइटोकॉन्ड्रियल डिसफंक्शन को संरक्षित करती है। कर्क्यूमिन द्वारा कार्पस स्ट्रायेटम में बीडीएनएफ और पीजीएसके 3 बी की अभिव्यक्ति में मॉड्यूलेशन आर्सेनिक प्रेरित डोपामिनर्जिक डिसफंक्शन में न्यूरोनल सर्वाइवल पाथवे के महत्व को दर्शाती है। दिलचस्प बात यह है कि कर्क्यूमिन को कार्पस स्ट्रायेटम में आर्सेनिक से प्रेरित मूलभूत परिवर्तनों की रक्षा के लिए भी उत्तरदायी पाया गया था। परिणाम दर्शाते हैं कि कर्क्यूमिन बीडीएनएफ / डीएआरपीपी 32 / सीआरबी को आर्सेनिक से प्रेरित बदलावों में बदलता है, जो चूहे कार्पस स्ट्रायेटम में डोपामिनर्जिक सिग्नलिंग में है।

पी. श्रीवास्तव, वाई. धूरिया, आर. गुप्ता, आर.के. शुक्ला, आर.एस. यादव, एच.एन. द्विवेदी, ए.बी. पंत, वी.के. खन्ना. मोलिकुलर न्यूरोबायोलॉजी, 2016, डीओआई: 10.1007/एस 12035-016-0288-

डीफेरेंसिएशन miRNA प्रोफाइल में नाटकीय परिवर्तन लाती है, जहां डाइसर की हानि एसएच-एसआई 5 वाई कोशिकाओं को प्रतिरक्षा की दिशा में अलग करती है

माइक्रोआरएनए (एमआईआरएनए) डाइसर की इंडोक्लिनेस गतिविधि, द्वारा उत्पन्न होते हैं जो कि एक आईआरएनए को उनके लक्ष्य सीक्वेंसेस पर लोड करने में भी मदद करती है। एसएच-एसआई 5 वाई, एक मानव न्यूरोब्लास्टोमा और न्यूरोडेवेलपमेन्ट का एक सेलुलर मॉडल, लगातार न्यूरोडेजेनेरेटिव विकार से संबंधित जीन को विभिन्न जैविक पर स्तर (डीएनए, आरएनए, और प्रोटीन) पर व्यक्त करता है। एसएच-एसआई 5 वाई कोशिकाओं का उपयोग करके हमने डाइसर और न्यूरोनल डिफेरेंसिएशन में एमआईआरएनए की भूमिका का अध्ययन किया है, जिसमें पी53 की खोज की जो कि जीन एक्सप्रेशन और डिफेरेंसिएशन - प्रेरित इंडक्शन ऑफ एमआईआरएनए का मास्टर रेगुलेटर है। कर्नॉकिंग डाउन डाइसर जीन एसएच-एसआई 5 वाई कोशिकाओं को सेनिसेंस में ले जाता है, जो मस्तिष्क के विकास में डाइसर का आवश्यक भूमिका का संकेत देते हैं। रेटिनोइक एसिड (आरए) या आरए + मस्तिष्क-व्युत्पन्न न्यूरोट्रोफिक द्वारा कोशिकाओं कारक (बीडीएनएफ) द्वारा एसएच-एसआई 5 वाई कोशिकाओं का डिफेरेंसिएशन ग्लोबल एमआईआरएनए में नाटकीय परिवर्तन लाता है। पूरी तरह से एसएच-एसआई 5 वाई कोशिकाओं का डिफेरेंसिएशन (5 दिन आरए 3-दिन बीडीएनए के बाद) महत्वपूर्ण तरह से 77अपरेगुलेटेड और 17 डाऊनरेगुलेटेड

एमआईआरइनए की अभिव्यक्ति लाता है। एसएच-एसवाई5वाई कोशिकाओं में आरए एक्सपोजर के बाद अधिकतम वृद्धि एमआईआर-193-5पी, एमआईआर-199a-5पी, एमआईआर-192, एमआईआर-145, एमआईआर-28-5पी, एमआईआर -29 बी, और एमआईआर -222 की अभिव्यक्ति में देखा गया जबकि आरए + बीडीएनएफ एक्सपोजर के बाद एमआईआर-193-5 पी, एमआईआर -146, एमआईआर -21, एमआईआर-199-5पी, एमआईआर-153, एमआईआर -29 बी, और एमआईआर -222 की अभिव्यक्ति में देखा गया। डिफ्रेंशिएटिंग एसएच-एसवाई5वाई कोशिकाओं में पी 53 की खोज करके हमने देखा कि एमआईआर -222, एमआईआर -192, और एमआईआर -145 पी 53 पर निर्भर करता है जबकि एमआईआर -193 ए -5पी, एमआईआर -199 -5 पी, एमआईआर -146, एमआईआर -21, एमआईआर -153, और एमआईआर -29 बी पी 53 स्वतंत्र है। निष्कर्ष में, हमने यह देखा कि डाइसर जीन के कमी से डिफ्रेंशिएटिंग सेल्स सेनेसेंस की ओर जाता है, और डिफ्रेंशिएटिंग एसएच-एसवाई5वाई कोशिकाओं को परिपक्व न्यूरोन्स के प्रोटीन स्तरों में परिवर्तन के साथ सामना करने के लिए पी53 की वृद्धि की ज़रूरत होती है।

ए. जौहरी, टी. सिंह, ए. पाण्डेय, पी. सिंह, एन. सिंह, ए.के. श्रीवास्तव, ए.बी. पंत, डी. परमार, एस. यादव. मोलिक्युलर न्यूरोबायोलॉजी, 2017, 54: 4986-4995.

साइक्लोऑक्सीजीनेस 2-माइक्रोग्लिअल सक्रियण मध्यस्थता सूजन और ऑक्सीडेटिव तनाव को निर्देश देता है जो-जस्ता प्रेरित पार्किंसन व्याधि में आंतरिक एपटोसिस के लिए अग्रणी होता है

जस्ता (जीएन)प्रेरित नाइगोस्ट्रायटल डोपामिनर्जिक न्यूरोडीजेनेरेशन में सूजन निर्णायक है, हालांकि इसमें साइक्लोऑक्सिजेनेज का योगदान अभी तक ज्ञात नहीं है। वर्तमान अध्ययन का उद्देश्य (2- कॉक्स) 2-जस्ता प्रेरित पार्किंसन व्याधि में कॉक्स 2-की भूमिका और माइक्रोग्लिअल सक्रियण के साथ इसके सहयोग की खोज करना है। नर विस्तार चूहों को सप्ताह के लिए संबंधित नियंत्रणों के साथ जस्ता सल्फेट 20) मिलीग्राम (किग्रा / इंद्रा पेरिटोनियल (आईपी) दिया गया। कुछ सेटों में, जंतुओं को एक कॉक्स अवरोधक, सेलेकोक्सिब (सीएक्सबी, 20 किग्रा / मिलीग्राम, आई पी दिया गया। निगोस्ट्रायटल न्यूरोडीजेनेरेशन के सूचक, ऑक्सिडेटिव तनाव, सूजन और एपटोसिस जानवरों 2- निगोस्ट्रायटल टिशू में मापा गया। सीएक्स / की अभिव्यक्ति में जस्ता ने समय-आधारित वृद्धि प्रेरित की जबकि सीओएक्स 1-अभिव्यक्ति निरस्त थी। जस्ता ने न्यूरोबिहेविओरल गतिविधियों को कम किया, साथ ही स्ट्रायटल डोपामाइन कंटेंट, टाइरोसेन हाइड्रॉक्सीलेज़ अभिव्यक्ति और डोपामिनर्जिक न्यूरोन्स (टीएच) की संख्या में भी कमी की। ऑक्सीडेटिव तनाव, माइक्रोग्लिअल सक्रियण, माइक्रोग्लियल सेल की सतह मार्कर सीडी-बी की अभिव्यक्ति 11, साइटोक्रोम सी रिहाई, केसपेज 3 / 9- सक्रियण, टीएनएफ- α , आईएल 1-बीओ और आईएल -6 और बीसीएल साइटोसोल से (बैक्स) जुड़े प्रोटीन एक्स-2 -माइटोकांड्रिया के स्थानान्तरण को जस्ता इलाज समूह में प्रेरित किया गया था, बी सेल लिंफोमा की अभिव्यक्ति को कम किया गया था। सीएक्सबी काफी (2- बीसीएल) 2- 2- सीएनएक्स अभिव्यक्ति में जस्ता प्रेरित और पुनः बहाल टीएच अभिव्यक्ति, डोपामाइन सामग्री, सूजन साइटोकाइन के स्तर और सामान्य स्थिति की ओर न्यूरोबिहेविओरल अनुक्रमित हुए। इसके अलावा, सीएक्सबी ने माइक्रोग्लियल एक्टिवेशन, ऑक्सीडेटिव तनाव और एपोपटोटिक मार्करों को सामान्य स्तरों के मुकाबले जस्ता एक्सपोजर में प्रेरित किया। इस प्रकार अध्ययन के परिणाम दिखाते हैं कि कॉक्स 2-सूक्ष्मदर्शी सक्रियण को प्रेरित करता है जो भड़काऊ मध्यस्थों की रिहाई को उत्तेजित करता है, जो बारीबारी से ऑक्सीडेटिव तनाव और आंतरिक एपटोसिस के - कारण होता है, जो जस्ता प्रेरित पार्किंसन व्याधि में डोपामिनर्जिक न्यूरोडीजेनेरेशन के लिए अग्रणी होता है।

ए.के. चौहान, एन. मित्रा, डी. के. पटेल, सी. सिंह. मोलिकुलर न्यूरोबायोलॉजी, 2017, डीओआई: 10.1007 / एस 12035-017-0455 - 0.

मानव गर्भनाल रक्त मीसेनकाईमल स्टेम कोशिकाओं का न्यूरोटॉफिक कारक मध्यवर्ती न्यूरोनल डिफरेंसिएशन, और विकासात्मक न्यूरोटॉक्सिसिटी का आकलन करने के लिए इनकी प्रयोज्यता

स्टेम कोशिकाओं की प्लास्टिसिटी और विकास क्षमता अब डिगेंरेटिव विकारों को पुनर्स्थापित करने के लिए एक उपयोगी उपकरण के रूप में स्थापित की गई है। मानव मीसेनकाईमल स्टेम सेल (एचएमएससी) की रैखिकता भेदभाव

इनके एडिपोजेनिक, कोनड्रोजेनिक, ओस्टियोजेनिक और न्यूरोनल उपप्रकारों में प्रदर्शित किया गया है। न्यूरोनल उपप्रकारों में एचएमएससी को अंतर करने की क्षमता के लिए जीनोबायोटेक्स जैसे डेक्सैमेथासोन, इंसुलिन, आईसोबुटिल 1-मेथाइल एकसथिन और रेटिनोइक एसिड की उपयोगिता रिपोर्ट गई है। लेकिन, उद्देश्य के लिए स्थानीय न्यूरोट्रॉफिक कारक-तंत्रिका विकास कारक (एनजीएफ) की प्रयोज्यता का पता नहीं लगाया गया है। इस प्रकार, वर्तमान जांच एच एमएससी के एन.जी.एफ. प्रेरित न्यूरोनल इफेक्ट का अध्ययन करने के लिए की गई। अलगाव के बाद, एचआईएमएससी के शुद्धिकरण और लक्षण वर्णन को एनजीएफ (50 एनजी/एमएल) के तहत न्यूरोनल उपप्रकारों में अंतर करने की अनुमति दी गई। एनजीएफ के विभिन्न सांद्रणों पर, न्यूरोनल निर्माताओं का विश्लेषण एमआरएनए और प्रोटीन दोनों स्तरों पर किया गया। एनजीएफ के संपर्क में आने वाली कोशिकाओं में न्यूरोनल मार्करों में क्रमिक वृद्धि दिखायी पड़ी जो कोशिकाओं को पृथक भिन्नता के समय में लक्षित हुयी। मार्करों की अभिव्यक्ति की भयावहता भिन्नता के दिन 4 में अधिकतम थी। एनजीएफ 50 एनजी / एमएल पर एच एमएससी के न्यूरोनल उपप्रकारों में न्यूरोनल डिफरेंसिएशन को प्रेरित करने के लिए पाया गया।

एस. जहाँ, डी. कुमार, ए. कुमार, सी.एस. राजपुरोहित, एस. सिंह, ए. श्रीवास्तव, ए. पाण्डेय, ए.बी. पंत. बायोकेमिकल एंड बायोफिजिकल रिसर्च कम्प्यूनकेशन्स, 2017, 482: 961-967.

मानव त्वचा कोशिकाओं पर एंबिंटेन यूवीबी एक्सपोजर फोटोसेन्सिटाइज्ड मिथाइल पाराबेन केस्पेस आश्रित मार्ग के जरिये एपोप्टोसिस लाती है

मिथाइल पाराबेन (एमपी), फार्मास्यूटिकल, फूड और कॉस्मेटिक उत्पादों में एक व्यापक रूप से इस्तेमाल किया जाने वाला परिरक्षक है। एंबिंटेन पराबैंगनी विकिरण के तहत इसकी आणविक तंत्र को अभी तक अच्छी तरह से समझा नहीं गया है। हमने एंबिंटेन यूवीबी (0.6 मेगावाट / सेमी 2) तीव्रता के मध्य मिथाइल पाराबेन के फोटोसेन्सिटाइजिंग तंत्र की जांच की हैं। मिथाइल पाराबेन का एमटीटी और एनआरयू एसे द्वारा मानव केराटिनोसाइट सेल लाइन (हैकाट) की सेल व्यवहार्यता में खुराक पर निर्भर घटक दिखाया। इस अध्ययन में ई.कोलाई कल्चर में यूवीबी विकिरणित मिथाइल पाराबेन की रोगाणुरोधी गतिविधि में 40% कमी देखी गई। फोटोसेन्सिटाइज्ड एमपी (25 मिलीग्राम / एमएल) में महत्वपूर्ण रूप से लिपिड पेरोक्साइडेशन, इंट्रासेल्युलर आरओएस पीढ़ी और माइटोकॉन्ड्रियल झिल्ली एकाग्रता बाधन को बढ़ाता है। सीए रिलीज से स्पष्ट मध्यस्थ तनाव में लाईसोसोमल झिल्ली अखंडता और एंडोप्लास्मिक रेटिकुलम (ईआर) के मिथाइल पाराबेन प्रेरित हानि मिथाइल पाराबेन की फोटोटॉक्सिसिटी ने परमाणु विखंडन, फॉस्फेटिडाइलसेरिन ट्रांसलोकेशन, 30% पूंछ डीएनए और माइक्रोन्यूक्लीआई गठन को दिखाया। अध्ययन ने बेक्स, एपीएफ -1, साइटोक्रोम सी और कैस्पेज-3 के अपग्रेड के माध्यम से माइटोकॉन्ड्रिया मध्यस्थ एपोप्टोसिस दिखाया। कैस्पेस -12 (2 गुना) के अपग्रेडेशन ने विशेष रूप से एपोप्टोसिस में ईआर की भूमिका निभाई। विशिष्ट कस्पेज अवरोधक, जेड-वीएडी-एफएमके ने एपोप्टोसिस में कैस्पेज कैस्केड मार्ग की भागीदारी को दर्शाया। परिणाम से संकेत मिलता है कि फोटोसेन्सिटाइव एमपी माइटोकॉन्ड्रिया और ईआर के माध्यम से ऑक्सीडेटिव तनाव मध्यस्थता डीएनए क्षति और एपोप्टोसिस की ओर जाता है। एमपी हानिकारक प्रभावों का कारण बनता है और मानव त्वचा के लिए इसके दीर्घकालिक संपर्क त्वचा रोगों को बढ़ावा दे सकता है। इसलिए, मिथाइल पाराबेन को मानव सुरक्षा के लिए अन्य फोटोसुरक्षित संरक्षक द्वारा प्रतिस्थापित किया जाना चाहिए।

डी. दूबे, डी. चोपड़ा, जे. सिंह, ए.के. श्रीवास्तव, एस. कुमारी, ए. वर्मा, आर.एस. रे. फूड एंड केमिकल टोक्सिकोलोजी, 108: 171-185.

डिम्बग्रंथि एडेनोकार्सिनोमा एसकेओवी-3 कोशिकाओं में साइट-सी, बाक्स / बीसीएल-2 केस्पेस -3 मार्ग के माध्यम से कोशिका भाग्य पर पिपरीन और पैक्लिटेक्सल का सिनेर्जिस्टिक प्रभाव

डिम्बग्रंथि का कैंसर चौथा सबसे आम और घातक सभी रोगों के बीच घातक है। कीमोथेरेपी आमतौर पर डिम्बग्रंथि के कैंसर के सभी चरणों में आवश्यक होती है लेकिन दवाओं के कई दुष्प्रभाव हैं। हम इस परिकल्पना करते हैं कि पैक्लिटेक्सल (पीटीएक्स) और फाइटोकेमिकल पिपरीन (पीआईपी) के संयोजन उपचार का उपयोग पीटीएक्स खुराक के

साथ-साथ विषाक्तता को कम कर सकता है। एमटीटी परख द्वारा आईसीआर के निर्धारण के बाद मानव डिम्बग्रंथि एडेनोकार्सिनोमाज एसकेओवी 3 सेल का पीटीएक्स -5 एनएम और पीआईपी -10 सुक्ष्ममापी के साथ इलाज किया गया। एसकेओवी-3 कोशिकाओं के खुराक पर निर्भर उपचार में आईसीएआरटी और सीएनबीआरजी 5 एनएम-पीटीएक्स के संयोजन और सेल व्यवहार्यता परख में 10 माइक्रोन-पीआईपी के संयोजन में दिखाया गया है। पीटीएक्स और पीआईपी प्रतिक्रियाशील ऑक्सीजन प्रजातियों के संचय को बढ़ाती है जो बाद में जेसी-1 में वृद्धि और माईटोट्रेकर / डीएपीआई धुंधला में खंडित नाभिक हो जाता है। नियंत्रण के मुकाबले धूमकेतु परख ने संयुक्त इलाज कोशिकाओं में पूंछ के आकार का 4.4 गुना वृद्धि दिखाया। पीटीएक्स पीआईपी उप-जी 1 चरण में सेल चक्र को गिरफ्तार करता है। बाक्स के इम्युनोसाइटोकेमिस्ट्री ने लाल प्रतिदीप्ति तीव्रता में वृद्धि देखी, जबकि हरी प्रतिदीप्ति में कमी आई। बैक्स / बीसीएल -2 अनुपात में वृद्धि हुई। साइट-सी (3.4 गुना) बाक्स (2.8 गुना), कस्पेस -3 (3.6 गुना) जैसे एपोटोसिस जीनों के महत्वपूर्ण अपग्रेड का पता चला था जबकि बीसीएल 2 एमआरएनए एक्सप्रेसन और प्रोटीन एक्सप्रेसन में कोई परिवर्तन नहीं हुआ। पीआईटी के साथ पीटीएक्स का संयोजन एसपीओवी -3 कोशिकाओं में समर्थक और विरोधी अपोप्टोटिक जीन के मॉड्यूलेशन के माध्यम से सिनेरजिस्टिक प्रभाव पैदा करता है और पीटीएक्स के विषाक्तता और साइड इफेक्ट की भरपाई कर सकता है।

एम.के. पाल, एस.पी. जैसवार, ए.के. श्रीवास्तव, एस. गोयल, ए. द्विवेदी, ए. वर्मा, जे सिंह, ए.के. पाठक, पी.एल. शंखवार, आर.एस. रे. युरपीअन जरनल ऑफ फार्मकालजी, 2016, 791: 751-762.

आर्सेनिक एक अप-रेगुलेटेड बीएमपी-2/ एसएमएडी-आधारित रिड्यूसड बीडीएनएफ/टीआरकेबी सिग्नलिंग के माध्यम से हिप्पोकैम्पल न्यूरोनल एपोप्टोसिस और संज्ञानात्मकता पर असर डालता है

आर्सेनिक ने हिप्पोकैम्पल न्यूरोनल नुकसान को बढ़ावा देने के संज्ञानात्मक विकारों को बढ़ावा दिया। हालांकि आर्सेनिक-मध्यस्थता वाले संज्ञानात्मक घाटे को मध्यस्थ बनाने वाली तंत्र कम-जात है। यहां हमने पाया है कि आर्सेनिक की पर्यावरण संबंधी प्रासंगिक खुराक के लिए जीर्ण जोखिम एपोप्टोसिस में वृद्धि हुई है, जो केसपेज-3 सक्रियण, पॉली (एडीपी-राइबोस) पोलीमरेज़ क्लीवेज और टर्मिनल डीओक्सीन्यूक्लियोटाइडिल ट्रांसफेरेस डीयूटीपी निक-एंड लेबलिंग चूहे हिप्पोकैम्पल न्यूरोन्स, एनयूएन द्वारा चिह्नित है। इन विवो और इन विट्रो अध्ययनों के माध्यम से अपोपोपचार तंत्र की जांच से पता चला कि आर्सेनिक ने हिपोकैम्पल न्यूरोन्स में बढ़ी बीएमपी-रिसेप्टर 2 (बीएमपीआर 2) और पी-स्मैड 1/5 की सहायता से अस्थि मोरफोजेनेटिक प्रोटीन -2 (बीएमपी 2) अभिव्यक्ति को बढ़ावा दिया। हमने तब जांच की कि बीएमपी 2 / स्डाड सिग्नल को प्रेरित न्यूरोनल एपोप्टोसिस स्वतंत्र रूप से या आवश्यक अन्य मध्यवर्ती रास्ते हम मस्तिष्क-व्युत्पन्न न्यूरोट्रॉफिक कारक (बीडीएनएफ) की भागीदारी पर विचार कर रहे हैं जो न्यूरोनल अस्तित्व को बढ़ावा देता है। हमने बीडीएनएफ-निर्भर ट्रैकबी सिग्नलिंग के एक आर्सेनिक-मध्यस्थता क्षीणन की पहचान की, और पाया कि पुनः संयोजक-बीडीएनएफ के साथ सह-उपचार ने बीडीएनएफ/टीआरकेबी को बहाल किया और न्यूरोनल एपोप्टोसिस को कम किया। जांच करने के लिए कि क्या बीएमपी 2/ एसएमएडी और बीडीएनएफ/टीआरकेबी मार्गों को जोड़ा जा सकता है, हम नगगीन या पुनः संयोजक बीडीएनएफ के साथ आर्सेनिक का सह-इलाज करते हैं। हमने एक नोगिन-मध्यस्थता का पुनर्स्थापित बीडीएनएफ / टीआरकेबी का पता लगाया, जबकि पुनः संयोजक-बीडीएनएफ बीएमपी 2/एसएमएडी सिग्नलिंग को प्रभावित करने में विफल रहा। इसके अलावा, हमने पाया कि टीआरकेबी-इनहिबिटर, के 252 ए, नोगिन प्रेरित सुरक्षा, आर्सेनिक-इलाज वाले न्यूरोन्स में बीएमपी 2 / एसएमएडी -मध्यस्थता वाले एपोप्टोसिस के लिए डाउनस्ट्रीम बीडीएनएफ /टीआरकेबी कम करने की आवश्यकता को साबित करते हैं। यह संज्ञानात्मक प्रदर्शन के साथ हमारे अवलोकन को आगे बढ़ाते हैं, और आर्सेनिक-चूहों में क्रमशः क्रमिक परिहार और वाई-मेज़ परीक्षण के लिए स्थानांतरण विलंबता समय और सीखने-मेमोरी क्षमता की नोगिन-मध्यस्थता का पता चलता है।

आर. पाण्डेय, वी. राय, जे मिश्रा, के. मंड्रह, आर. कुमार, एस. बंद्योपाध्याय. टोक्सिकोलोजिकल साइंसेज, 2017, 159: 137-158.

Editor

Dr Anvita Shaw

संपादिका

डॉ अन्विता शाव

Editorial Committee

Dr Poonam Kakkar, Dr Akshay Dwarkanath and Dr Ravi ram
Kristipati

संपादक मंडल

डॉ पूनम कक्कड़, डॉ अक्षय द्वारकानाथ, डॉ रवि राम क्रिस्टीपति

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 एवम् प्रतिक्रिया हेतु संपर्क करें:

निदेशक

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