ISSN: 0970-437X

विषविज्ञान शोध पत्रिका

Toxicology Research Bulletin

खण्ड 36 संख्या 2 2016

Volume 36 Number 2 2016

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

Toxicology Research Bulletin

Volume 36 Number 2 2016

विषविज्ञान शोध पत्रिका

खण्ड *36* संख्या *2 2016*

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.

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

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

वर्तमान विषाविज्ञान अनुसंधान पत्रिका संस्थान के वैज्ञानिक प्रकाशनों का अवलोकन है

CSIR-IITR RESEARCH HIGHLIGHTS
सीएसआइआर-आइआइटीआर अनुसंधान उपलब्धियों के मुख्य आकर्षण

Systems toxixicology and health risk assessment
प्रणाली विषविज्ञान और स्वास्थ्य जोखिम मूल्यांकन

Stem Cells in Neurotoxicology/Developmental Neurotoxicology: current scenario and future prospects

Stem cell biology has played a pivotal role in the field of disease modelling, regenerative medicine, and tissue engineering. The scope of stem cell research has been further extended to address the issues associated with toxicity and bio safety. However, its role in the field of neurotoxicity (NT) and the emerging field of developmental neurotoxicity (DNT) is somewhat under represented and needs thorough investigation. Several challenges have hindered the progress of NT and DNT studies, and there is a dire need for human-specific high-throughput *in vitro* system(s) as a tool with better predictivity, reliability, and reproducibility. The unique proliferation and pluripotency of stem cells makes them a tremendous resource for human material, allowing the prediction of drug toxicity and metabolic effects of chemicals. Recognizing the growing importance of NT and DNT and the application of stem cell biology, in this review article, authors provide the diversified approaches of stem cell research which can be effectively applied to the NT and DNT studies and provide an update of the recent progress made so far. Authors further provide a futuristic approach towards novel stem cell-based strategies for NT and DNT testing. They have further discussed the current technologies, role of induced pluripotent stem cells, the application of three-dimensional (3D) cultures and role of stem cell-derived organs in the NT and DNT studies.

Singh S, Srivastava A, Kumar V, Pandey A, Kumar D, Rajpurohit CS, Khanna VK, Yadav S, Pant AB. Mol Neurobiol. 2016; 53(10):6938-6949.

न्यूरोटॉक्सिकोलॉजी / डेवलपमेंट न्यूरोटॉक्सिकोलॉजी में स्टेम सेल: वर्तमान परिदृश्य और भविष्य की संभावनाएं

स्टेम सेल बाइऑलजी ने रोग मॉडलिंग, पुनर्योजी चिकित्सा एवं टिशू इंजीनियरिंग के क्षेत्र में एक महत्वपूर्ण भूमिका निभाई है। विषाक्तता एवं जैव सुरक्षा से संबंधित प्रश्नों को हल करने के लिए स्टेम सेल अनुसंधान के विषय क्षेत्र में वृद्धि की गई है। यद्यपि, न्यूरोटॉक्सिसिटी (एन.टी.) एवं डिवेलप्मेन्टल न्युरोटॉक्सिसिटी (डी.एन.टी.) के उभरते हुए क्षेत्र में इसकी भूमिका को कुछ सीमा तक दर्शाया गया है परंतु पूर्णतया जांच की आवश्यकता है। विभिन्न चुनौतियाँ न्युरोटॉक्सिसिटी एवं डिवेलप्मेन्टल न्युरोटॉक्सिसिटी के अध्ययन की प्रगति में बाधा हैं, एवं बेहतर भविष्य सूचक, विश्वसनीयता तथा पुनरुत्पादक्ता के साथ मानव-विशिष्ट उच्च प्रवाह क्षमता युक्त इन-विट्रो प्रणाली (लियों) की उपकरण(टूल) की तरह अत्यंत आवश्यकता है। स्टेम कोशिकाओं के अद्वितीय प्रसार एवं बहुशक्ति (प्लुरिपोटेंसी) ने उन्हें मानवीय सामग्री के लिए एक शक्तिशाली संसाधन प्रदान किया है, जो कि औषधियों की विषाक्तता एवं मेटाबोलिक प्रभावों के पूर्वानुमान में सहायता देता है। इस समीक्षा लेख में, एन.टी. एवं डी.एन.टी. एवं स्टेम सेल जीव विज्ञान के बढ़ते महत्व को स्वीकार करते हुए आविष्कारकों ने स्टेम सेल अनुसंधान के विविध तरीकों को मान्यता प्रदान किया है एवं अब तक की गई प्रगति को अद्यतन करता है । जो कि एन.टी. एवं डी.एन.टी. अध्ययनों के लिए प्रभावी ढंग से लागू किया जा सकता है तथा लेखक एन.टी. एवं डी.एन.टी. परीक्षण के लिए नई स्टेम सेल-आधारित रणनीति हेतु भविष्यवादी दृष्टिकोण प्रदान करते हैं। उन्होंने वर्तमान प्रौद्योगिकियों, प्रेरित बहुशक्ति

(प्लुरिपोटेंसी) स्टेम कोशिकाओं की भूमिका, संवर्धित त्रि-आयामी (3 डी) का अनुप्रयोग एवं एन.टी. एवं डी.एन.टी. अध्ययनों में स्टेम सेल-व्युत्पन्न अंगों की भूमिका पर चर्चा की है ।

एस. सिंह, ए. श्रीवास्तव, वी. कुमार, ए.पांडे, डी. कुमार, सी.एस.राजपुरोहित, वी.के. खन्ना, एस. यादव, ए.बी. पंत. मॉलिक्यूलर न्यूरोबाइआलजी 2016; 53 (10): 6938-6949.

Ibuprofen abates cypermethrin-induced expression of pro-inflammatory mediators and mitogen-activated protein kinases and averts the nigrostriatal dopaminergic neurodegeneration

Cypermethrin induces oxidative stress, microglial activation, inflammation and apoptosis leading to Parkinsonism in rats. While ibuprofen, a non-steroidal anti-inflammatory drug, relieves from inflammation, its efficacy against cypermethrin-induced Parkinsonism has not yet been investigated. The study aimed to explore the protective role of ibuprofen in cypermethrin-induced Parkinsonism, an environmentally relevant model of Parkinson's disease (PD), along with its underlying mechanism. Animals were treated with/without cypermethrin in the presence/absence of ibuprofen. Behavioural, immuno-histochemical and biochemical parameters of Parkinsonism and expression of pro-inflammatory and pro-apoptotic proteins along with mitogen-activated protein kinases (MAPKs) were determined. Ibuprofen resisted cypermethrin-induced behavioural impairments, striatal dopamine depletion, oxidative stress in the nigrostriatal tissues and loss of the nigral dopamine producing cells and increase in microglial activation along with atypical expression of pro-inflammatory and apoptotic proteins that include cyclooxygenase-2, tumour necrosis factor-α, MAPKs (c-Jun N-terminal kinase, p38 and extracellular signal-regulated kinase), B cell lymphoma 2-associated protein X, tumour suppressor protein p53, cytochrome c and caspase-3 in the nigrostriatal tissue. The results obtained thus demonstrate that ibuprofen lessens inflammation and regulates MAPKs expression thereby averts cypermethrin-induced Parkinsonism.

Singh A, Tripathi P, Prakash O, Singh MP. Mol Neurobiol. 2016; 53(10):6849-6858.

इबप्रोफेन प्रो-इंफ्लैमेटरी मध्यस्थों और माइटोजेन-सक्रिय प्रोटीन केनेस की साइप्रमेथेरिन-प्रेरित अभिव्यक्ति को रोकता है और निग्रोस्ट्रेटल डोपामिनर्जिक न्यूरोडिजेनरेशन का औसत करता है

साइपरमेथ्रिन ने पार्किंसन्स रोग के लिए अग्रणी ऑक्सीडेटिव तनाव, माइक्रोग्लियल एक्टिवेशन, सूजन एवं एपोपोसिस को चूहों में प्रेरित किया। जबकि इबुप्रोफेन, एक गैर स्टेरायडल सूजनरोधी, सूजन कम करती है, साइपरमेथ्रिन प्रेरित पार्किंसन्स रोग के प्रति इसकी प्रभावकारिता की अभी तक जांच नहीं की गई है। अध्ययन का उद्देश्य साइपरमेथ्रिन प्रेरित पार्किंसन्स रोग में इबुप्रोफेन की संरक्षात्मक भूमिका, पर्यावरण से प्रासंगिक पार्किंसन्स रोग के माडल (पीडी), अंतर्निहित तंत्र के साथ पता लगाना है । इबुप्रोफेन की उपस्थिति / अनुपस्थिति में जंतुओं का साइपरमेथ्रिन के बिना उपचार किया गया था। व्यवहारवादी, पार्किन्सन रोग के व्यवहार, इम्युनो-हिस्टोकेमिकल एवं जैव-रासायनिक मापदंडों तथा प्रो-इन्फ़्लेमेटरी एवं प्रो-एपोपटोटिक प्रोटीन के प्रकटन एवं साथ ही मिटोजेन सक्रिय प्रोटीन केनेसेस (एमएपीके$_{एस}$) निर्धारित किए गए थे। साइपरमेथ्रिन - प्रेरित व्यवहार संबंधी विकार को इबुप्रोफेन रोकता है, स्ट्राइटल डोपामाइन ह्रास, निग्रासस्ट्रियल टिशूज़ में ऑक्सीडेटिव तनाव एवं निग्रल डोपामाइन उत्पादित कोशिकाओं की क्षति एवं माइक्रोग्लियल एक्टिवेशन में वृद्धि के साथ-साथ अजातिक(एटिपिकल)प्रकटन प्रो-इन्फ्लैमटॉरी तथा एपोपोटिक प्रोटीन जिसमें साइक्लोक्सीजिनेस -2, ट्यूमर नेक्रोसिस फैक्टर- α, एमएपीके$_{एस}$ (सी-जेयूएन एन-टर्मिनल काइनेज़, पी38 एवं एक्स्ट्रासेलुलर सिग्नल-विनियमित काइनेज़), बी सेल लिंफोमा 2- संबद्ध प्रोटीन एक्स, ट्यूमर सप्रेसर प्रोटीन पी 53, साइटोक्रोम सी एवं निगोस्ट्रायटल टिश्यू में कस्पेस -3 सम्मिलित हैं । इस प्रकार प्राप्त किये गए

परिणाम दर्शाते हैं कि इबुप्रोफेन सूजन को कम करता है एवं एमएपीके प्रकटन को विनियमित करता है जिससे इस तरह से साइप्रमेथ्रीन-प्रेरित पार्किंसन्स रोग को रोकता है।

ए. सिंह, पी. त्रिपाठी, ओ. प्रकाश, एम.पी. सिंह, मॉलिक्यूलर न्यूरोबाइऑलजी 2016; 53 (10): 6849-6858.

Chronic cerebral hypoperfusion-induced impairment of Aβ clearance requires HB-EGF-dependent sequential activation of HIF1α and MMP9

Chronic cerebral hypoperfusion (CCH) manifests Alzheimer's disease (AD) neuropathology, marked by increased amyloid beta (Aβ). Besides, hypoxia stimulates Heparin-binding EGF-like growth factor (HB-EGF) mRNA expression in the hippocampus. However, involvement of HB-EGF in CCH-induced Aβ pathology remains unidentified. Here, using Bilateral Common Carotid Artery Occlusion mouse model, authors explored the mechanism of HB-EGF regulated Aβ induction in CCH. Authors found that HB-EGF inhibition suppressed, while exogenous-HB-EGF triggered hippocampal Aβ, proving HB-EGF-dependent Aβ increase. Authors also detected that HB-EGF affected the expression of primary Aβ transporters, receptor for advanced glycation end-products (RAGE) and lipoprotein receptor-related protein-1 (LRP-1), indicating impaired Aβ clearance across the blood-brain barrier (BBB). An HB-EGF-dependent loss in BBB integrity supported impaired Aβ clearance. The effect of HB-EGF on Amyloid Precursor Protein pathway was relatively insignificant, suggesting a lesser effect on Aβ generation. Delving into BBB disruption mechanism demonstrated HB-EGF-mediated stimulation of Matrix metalloprotease-9 (MMP9), which affected BBB via HB-EGF-ectodomain shedding and epidermal growth factor receptor activation. Examining the intersection of HB-EGF-regulated pathway and hypoxia revealed HB-EGF-dependent increase in transcription factor, Hypoxia-inducible factor-1alpha (HIF1α). Further, via binding to hypoxia-responsive elements in MMP9 gene, HIF1α stimulated MMP9 expression, and therefore appeared as a prominent intermediary in HB-EGF-induced BBB damage. Overall, study reveals the essential role of HB-EGF in triggering CCH-mediated Aβ accumulation. The proposed mechanism involves an HB-EGF-dependent HIF1α increase, generating MMP9 that stimulates soluble-HB-EGF/EGFR-induced BBB disintegration. Consequently, CCH-mediated hippocampal RAGE and LRP-1 deregulation together with BBB damage impair Aβ transport and clearance where HB-EGF plays a pivotal role.

Ashok A, Rai NK, Raza W, Pandey R, Bandyopadhyay S. Neurobiol Dis. 2016; 95:179-93.

एआईटी क्लीयरेंस के क्रोनिक सेरेब्रल हाइपोपरफ्यूजन-प्रेरित हानि के लिए एचआईएफ-ईजीएफ-निर्भर एचआईएफ 1α और एमएमपी 9 की अनुक्रमिक सक्रियण की आवश्यकता होती है

क्रोनिक सेरेब्रल हाइपोपरफ्यूज़न (सीसीएच) अल्ज़ाइमर रोग प्रकट करता है (एडी) न्यूरोपैथोलॉजी, जिसे ऐमिलॉइड बीटा **(Aβ)** द्वारा चिह्नित किया गया है। इसके अतिरिक्त, हाइपोक्सिया हिप्पोकैम्पस में हेपरिन-बाइंडिंग ईजीएफ जैसे वृद्धि कारक (एचबी-ईजीएफ) एमआरएनए प्रकटन को उत्तेजित करता है। यद्यपि, सीसीएच प्रेरित ऐमिलॉइड बीटा **(Aβ)** में एचबी-ईजीएफ की सहभागिता अभी तक अज्ञात है। इस दशा में, बाईलैटरल कॉमन कैरोटिड आर्टरी अक्लूशन माउस मॉडल का उपयोग करके, आविष्कारकों ने सीसीएच में एचबी-ईजीएफ नियंत्रित ऐमिलॉइड बीटा **(Aβ)** प्रेरण की क्रिया विधि की जाँच किया । आविष्कारकों ने पाया कि एचबी-ईजीएफ अवरोध दबा है, जबकि एक्सोजेनेबल -एचबी-ईजीएफ ने हिप्पोकैम्पल ऐमिलॉइड बीटा **(Aβ)** को सक्रिय किया, एचबी-ईजीएफ-निर्भर ऐमिलॉइड बीटा **(Aβ)** वृद्धि सिद्ध हो रही है। आविष्कारकों ने यह भी पाया कि एचबी-ईजीएफ ने प्राथमिक ऐमिलॉइड बीटा **(Aβ)** ट्रांसपोर्टर्स के प्रकटन, रीसेप्टर फॉर एडवांसड ग्लाइकेशन एंड-प्रोडक्ट्स (आरएजीई) एवं लाइपोप्रोटीन रीसेप्टर-संबंधी प्रोटीन -1 (एलआरपी -1) को प्रभावित किया, जो कि रक्त-मस्तिष्क बाधा (ब्लड ब्रेन बैरियर,बीबीबी) के बीच क्षीण

ऐमिलॉइड बीटा **(Aβ)** क्लियरेंस का संकेत देता है । बीबीबी संपूर्णता समर्थित क्षीण ऐमिलॉइड बीटा **(Aβ)** क्लियरेंस में एचबी-ईजीएफ-आधारित क्षति। ऐमिलॉइड प्रीकर्सर प्रोटीन मार्ग पर एचबी-ईजीएफ का प्रभाव अपेक्षाकृत कम था, जो ऐमिलॉइड बीटा **(Aβ)** उत्तपत्ति पर कम प्रभाव का का संकेत है । बीबीबी विघटन तंत्र में खोज-बीन ने मैट्रिक्स मेटलॉप्रोटीज़-9 (एमएमपी 9) के एचबी-ईजीएफ-मीडीएटेड प्रेरण का प्रदर्शन किया, जो एचबी-ईजीएफ-एक्टोडोमेन शेडिंग एवं एपिडर्मल ग्रोथ फ़ैक्टर रिसेप्टर सक्रियण के द्वारा बीबीबी(ब्लड ब्रेन बैरियर) को प्रभावित करते हैं। इंटरसेक्शन एचबी-ईजीएफ-नियंत्रित पाथवे एवं हाइपोक्सिया एचबी-ट्रांसक्रिप्शन फ़ैक्टर में ईजीएफ-डिपेंडेन्ट प्रकट वृद्धि की जाँच करने पर, हाइपोक्सिया-अप्रभावी कारक-1 अल्फा (एचआईएफ 1α)। इसके अतिरिक्त, एमएमपी 9 जीन में हाइपोक्सिया-उत्तरदायी तत्वों के लिए बाइंडिंग के माध्यम से, एचआईएफ 1α प्रेरित एमएमपी 9 एक्स्प्रेशन, एवं इसलिए एचबी-ईजीएफ प्रेरित बीबीबी क्षति में एक प्रमुख घटक के रूप में दिखा । संपूर्ण रूप से, अध्ययन में सीसीएच-मिडिएटेड ऐमिलॉइड बीटा **(Aβ)** संचयन को गति देने में एचबी-ईजीएफ की महत्वपूर्ण भूमिका का पता चलता है। प्रस्तावित तंत्र में एक एचबी-ईजीएफ-निर्भर एचआईएफ़ए1α वृद्धि सम्मिलित है, जिससे एमएमपी 9 उत्पन्न होता है जो घुलनशील-एचबी-ईजीएफ / ईजीएफआर प्रेरित बीबीबी विघटन को उत्तेजित करता है। परिणामस्वरूप, सीसीएच-मिडिएटेड हिप्पोकैम्पल आरएजीई एवं एलआरपी -1 अविनियमन, क्षतिग्रस्त बीबीबी(ब्लड ब्रेन बैरियर) क्षति के साथ ऐमिलॉइड बीटा **(Aβ) ट्रांसपोर्ट** क्लिरन्स को कम करता है, जहां एचबी-ईजीएफ मूलभूत भूमिका निभाता है।

ए. अशोक, एन.के. राय, डब्ल्यू. रजा, आर. पांडे, एस. बंद्योपाध्याय, न्यूरोबाइऑलजी दिसम्बर, 2016; 95: 179-93.

Inflammation and B-cell lymphoma-2 associated X protein regulate zinc-induced apoptotic degeneration of rat nigrostriatal dopaminergic neurons

Chauhan AK, Mittra N, Kumar V, Patel DK, Singh C. Mol Neurobiol. 2016; 53(8):5782-95.

Clinical evidences showing zinc (Zn) accumulation in the post-mortem brain of Parkinson's disease (PD) patients and experimental studies on rodents chronically exposed to Zn suggested its role in PD. While oxidative stress is implicated in Zn-induced neurodegeneration, roles of inflammation and apoptosis in degeneration of the nigrostriatal dopaminergic neurons have yet been elusive. The present study investigated the contribution of the nuclear factor kappa B (NF-κB), tumor necrosis factor-alpha (TNF-α), interleukin-1β (IL-1β), and B-cell lymphoma 2 (Bcl-2) family proteins in Zn-induced Parkinsonism. Male Wistar rats were treated with/without zinc sulfate (Zn; 20 mg/kg, intraperitoneally), twice a week, for 2-12 weeks. In a few sets, animals were treated intraperitoneally with a NF-κB inhibitor, pyrrolidine dithiocarbamate (PDTC; 100 mg/kg), a TNF-α inhibitor, pentoxyfylline (PTX; 50 mg/kg), and an anti-inflammatory agent, dexamethasone (DEX; 5 mg/kg), prior to Zn exposure along with respective controls. Zn caused neurobehavioral impairments and reduction in dopamine and its metabolites, tyrosine hydroxylase (TH)-positive neurons, catalase activity, and expression of TH, Bcl-2, and NOXA. On the contrary, Zn augmented lipid peroxidation, activity of superoxide dismutase, expression of TNF-α, IL-1β, Bcl-xl, and p53-upregulated modulator of apoptosis (PUMA), and translocation of NF-κB and Bax from the cytosol to the nucleus and mitochondria, respectively, with concomitant increase in the mitochondrial cytochrome c release and activation of procaspase-3 and -9. Pre-treatment with PTX, DEX, or PDTC invariably ameliorated Zn-induced changes in behavioural and neurodegenerative indexes, inflammatory mediators, and apoptosis. Results demonstrate that inflammation regulates Bax expression that subsequently contributes to the nigrostriatal dopaminergic neurodegeneration.

सूजन और बी-सेल लिम्फोमा -2 जुड़े एक्स प्रोटीन चूहे के निग्रोस्ट्रियल डोपामिनर्जिक न्यूरॉन्स के जस्ता-प्रेरित एपोप्टोटिक अपघटन को नियंत्रित करता है

पार्किंसन्स (पीडी) रोगियों के मस्तिष्क पोस्टमार्टम में ज़िंक (जेडएन) का संचय दिखाने वाले क्लिनिकल साक्ष्य प्राप्त हुए हैं एवं रोडन्ट पर किए गए प्रायोगिक अध्ययन से क्रानिकली पार्किंसन्स रोग (पीडी) में ज़िंक की भूमिका उजागर हुई है । जबकि ऑक्सीडेटिव तनाव ने ज़िंक - प्रेरित न्यूरोडिजेनरेशन की ओर संकेत किया, निग्रास्ट्रियटल डोपमिनर्जिक न्यूरॉन्स के डिजेनरेशन में सूजन एवं एपोपटॉसिस की भूमिका अभी तक अस्पष्ट है । वर्तमान अध्ययन में ज़िंक इंड्यूस्ड पार्किंसन्स रोग (पीडी) में न्यूक्लीअर फ़ैक्टर कप्पा बी (एनएफ- κबी), ट्यूमर नेक्रोसिस फैक्टर-अल्फा (टीएनएफ-α), इंटरल्यूकिन -1β (आईएल-1β), एवं बी - सेल लिंफोमा 2 (बीसीएल -2) वर्ग के प्रोटीन के योगदान की जांच की है । नर विस्टार चूहों का ज़िंक सल्फेट के साथ/ बिना ज़िंक सल्फेट के (ज़िंक ; 20 मिलीग्राम / किग्रा, इंट्रापेरिटोनियली) सप्ताह में दो बार, 2 -12 सप्ताह के लिए उपचार किया गया। कुछ सेटों में, जंतुओं का एनएफ-κबी इनहिबिटर, पाइरोलीडीन डेथियोकार्बैमेट (पीडीटीसी; 100 एमजी / किग्रा), एक टीएनएफ-α इनहिबिटर, पेंटॉक्सीफाइललाइन (पीटीएक्स; 50 एमजी / किग्रा) एवं एक सूजनरोधी एजेंट डीक्सामेथासोन (डीईएक्स; 5 मिलीग्राम / किग्रा), के साथ जेएन एक्सपोजर से पूर्व संबंधित नियंत्रणों के साथ इंट्रापेरिटोनियली उपचार किया गया । ज़िंक के कारण न्यूरोबायवैर्व्यल विकार एवं डोपामाइन एवं इसके चयापचयों का न्यूनीकरण, टायरोसिन हाइड्रॉक्सिलेज़ (टीएच) -पोजिटिव न्यूरॉन्स, कैटालेज गतिविधि, एवं टीएच, बीसीएल -2, एवं एनओएक्सए की अभिव्यक्ति रही । इसके विपरीत, ज़िंक संवर्धित लिपिड पेराक्सीडेशन, सुपरऑक्साइड डिसम्यूटेस की गतिविधि, टीएनएफ-α, आईएल-1β, बीसीएल-एक्सएल के प्रकटन, एवं पी 53-अपरेग्युलेटेड मॉडुलेटर ऑफ एपोप्टोसिस (पीयूएमए), एवं एनएफ़-κबी एवं बैक्स का साइटोसोल से न्यूक्लियस एवं माइटोकोंड्रिया को स्थानांतरण, क्रमशः, माइटोकोंड्रियल साइटोक्रोम सी में सहवर्ती वृद्धि एवं प्रोकेस्पेस-3 एवं -9 का रिलीज एवं सक्रियण । पीटीएक्स, डीईएक्स या पीडीटीसी के साथ पूर्व उपचार से ज़िंक इंड्यूसड बिहेवियरल परिवर्तन, न्यूरोडिजेनरेटिव इंडेक्स, इन्फ्लेमेट्री मीडिएटर्स, एंड एपोपटोसिस में निरंतर सुधार हुआ। परिणाम दर्शाते हैं कि सूजन बैक्स प्रकटन को विनियमित करती है जो तत्पश्चात निगोस्ट्रायटल डोपामिनर्जिक न्यूरोडिजेनरेशन में सहयोग करती है।

एके चौहान, एन मित्रा, वी कुमार, डीके पटेल, सी सिंह. मॉल न्यूरोबाइआलजी 2016; 53 (8): 5782-95.

Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) as therapeutic target in neurodegenerative disorders

Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) are nuclear receptors and they serve to be a promising therapeutic target for several neurodegenerative disorders, which includes Parkinson disease, Alzheimer's disease, Huntington disease and Amyotrophic Lateral Sclerosis. PPARs play an important role in the downregulation of mitochondrial dysfunction, proteasomal dysfunction, oxidative stress, and neuro-inflammation, which are the major causes of the pathogenesis of neurodegenerative disorders. In this review, authors discuss about the role of PPARs as therapeutic targets in neurodegenerative disorders. Several experimental approaches suggest potential application of PPAR agonist as well as antagonist in the treatment of neurodegenerative disorders. Several epidemiological studies found that the regular usage of PPAR activating non-steroidal anti-inflammatory drugs is effective in decreasing the progression of neurodegenerative diseases including PD and AD. Authors also reviewed the neuroprotective effects of PPAR agonists and associated mechanism of action in several neurodegenerative disorders both *in vitro* as well as *in vivo* animal models.

Agarwal S, Yadav A, Chaturvedi RK. Biochem Biophys Res Commun. 2016. pii: S0006-291X(16)31298-0.

न्यूरोडिजेनरेटिव विकारों में चिकित्सीय लक्ष्य के रूप में पेरोक्साइज़ोम प्रोलिफरेटर-सक्रिय रिसेप्टर्स (पीएपी)

पेरोक्सिसोम प्रोलिफेरेटर-एक्टिवेटेड रिसेप्टर्स (पीपीएआर$_{एस}$) न्यूक्लीअर रिसेप्टर्स हैं एवं वे कई न्यूरोडिजेनरेटिव विकारों के लिए एक आशाजनक चिकित्सीय लक्ष्य बनाते हैं, जिसमें पार्किंसन्स रोग, अल्जाइमर रोग, हंटिंगटन रोग एवं एमीयोट्रॉफ़िक पार्श्व स्केलेरोसिस सम्मिलित हैं। पीपीएआर$_{एस}$ मिटोकॉन्ड्रियल डिसफंक्शन, प्रोटिसोमल डिसफंक्शन, ऑक्सीडेटिव स्ट्रैन्ज, एवं न्यूरो-सूजन की डाउन-रेगुलेशन में महत्वपूर्ण भूमिका निभाते हैं, जो कि न्यूरोडिजेनरेटिव विकार के रोगजनन के प्रमुख कारण हैं। इस समीक्षा में, आविष्कारकों ने न्यूरोडिजेनरेटिव विकारों में चिकित्सीय लक्ष्य के रूप में पीपीएआर$_{एस}$ की भूमिका के बारे में चर्चा की है । विभिन्न इक्स्पेरिमेन्टल अप्रोच ने न्यूरोडिजेनरेटिव विकारों के उपचार में पीपीएआर एगोनिस्ट के साथ-साथ प्रतिरोधक होने के संभावित दृष्टिकोण का सुझाव दिया है। कई महामारियों के अध्ययन में पाया गया कि पीपीएआर का नियमित उपयोग गैर-स्टेरायडल सूजन - रोधी औषधियों के उत्प्रेरण पीडी एवं एडी सहित न्यूरोडिजेनरेटिव रोगों की वृद्धि को कम करने में प्रभावी है। आविष्कारकों ने भी पीपीएआर एगोनिस्ट के न्यूरोप्रोटेक्टिव प्रभाव की एवं इन विवो तथा इन विट्रो, दोनों जंतु मॉडल में अनेक न्यूरोडीजेनेरेटिव विकारों के साथ असोसीऐटड मेकनीज़म की समीक्षा की ।

एस अग्रवाल, ए यादव, आरके चतुर्वेदी. बायोकेमिकल बायोफ़िज़िकल रिसर्च कम्यूनकेशन 2016. पीआईआई: एस 20006-2 9 1 एक्स (16) 31298-0

ROS mediated crosstalk between endoplasmic reticulum and mitochondria by Phloxine B under environmental UV irradiation

Phloxine B (PhB) is a most commonly used dye in cosmetic products throughout the world. It shows an absorption in visible and ultraviolet radiations. PhB was photodegraded within 4h of UV exposure. It generates reactive oxygen species (ROS) photochemically and intracellularly. Photosensitized PhB caused dose dependent cell viability reduction of human keratinocyte cell line (HaCaT) which was measured through MTT (75.4%) and NRU (77.3%) assays. It also induces cell cycle arrest and DNA damage. Photosensitized PhB induces Ca(2+) release from endoplasmic reticulum (ER). It causes the upregulation of ER stress marker genes ATF6 (1.79 fold) and CHOP (1.93 fold) at transcription levels. The similar response of ATF6 (3.6 fold) and CHOP (2.38 fold) proteins was recorded at translation levels. CHOP targeted the mitochondria and reduced the mitochondrial membrane potential analyzed through JC-1 staining. It further increases Bax/Bcl2 ratio (3.58 fold) and promotes the release of cytochrome c, finally leads to caspase-dependent apoptosis. Upregulation of APAF1 (1.79 fold) in PhB treated cells under UV B exposure supports the mitochondrial-mediated apoptotic cell death. The results support the involvement of ER and mitochondria in ROS mediated PhB phototoxicity. Therefore, the use of PhB in cosmetic products may be deleterious to users during sunlight exposure.

Goyal S, Amar SK, Srivastav AK, Chopra D, Pal MK, Arjaria N, Ray RS. J Photochem Photobiol B. 2016; 161:284-94.

पर्यावरणीय यूवी विकिरण के तहत फ्लॉक्सिन बी द्वारा एंडोप्लाज्मिक रेटिकुलम और माइटोकॉन्ड्रिया के बीच आरओएस मध्यस्थ क्रॉसस्टॉक

फ़्लोक्सिन बी (पीएचबी) संपूर्ण विश्व में कॉस्मेटिक उत्पादों में सबसे अधिक उपयोग की गई डाई है। यह दृश्यमान एवं अल्ट्रावायोलेट विकिरणों में अवशोषण दिखाता है । पीएचबी 4V यूवी एक्सपोजर के भीतर

फोटोडग्रेड किया गया था। यह फोटोकेमिकली एवं इंट्रसेल्यलरली रीऐक्टिव ऑक्सीजन स्पीशीज़ (आरओएस) उत्पन्न करता है। फोटोसेंसिटाइज्ड पीएचबी ने मानव केराटिनोसाइट सेल लाइन (एचएसीएटी) की निर्भरता सेल व्यवहार्यता को कम कर दिया, जो कि एमटीटी (75.4%) एवं एनआरयू (77.3%) एसेज के माध्यम से मापा गया था। यह भी सेल चक्र अवरोध एवं डीएनए क्षति को बढ़ाता है। फोटोसेंसिटाइज्ड एंडोप्लाज्मिक रेटिकुलम (ईआर) से जारी पीएचबी सीए(2+) प्रेरित करता है। इसके कारण ट्रैन्स्क्रिप्शन लेवल्स पर ईआर स्ट्रेस मार्कर जीन एटीएफ 6 (1.79 गुना) एवं सीएचओपी (हमालगस प्रोटीन) (1.93 गुना) के अपरेग्युलेशन का कारण बनता है। ट्रांसलेशन स्तरों पर एटीएफ6 (3.6 गुना) एवं सीएचओपी (हमालगस प्रोटीन) (2.38 गुना) प्रोटीन की इसी तरह की प्रतिक्रिया दर्ज की गई थी। सीएचओपी (हमालगस प्रोटीन) ने मिटोकोंड्रिया को लक्षित किया एवं जेसी-1 स्टैनिंग के द्वारा माइटोकांड्रियल झिल्ली की क्षमता का विश्लेषण किया। यह आगे बीएएक्स / बीसीएल 2 अनुपात (3.58 गुना) बढ़ाता है एवं साइटोक्रोम सी के रिलीज को बढ़ावा देता है, अंत में केस्पेस-आश्रित एपोपोसिस बढ़ाता है । यूवी बी एक्सपीज़र के तहत पीएचबी उपचारित कोशिकाओं में एपीएएफ 1 (1.79 गुना) का अपग्रेडेशन, मिटोकोंड्रियल - मीडीएट एपोप्टोटिक कोशिका मृत्यु का सपोर्ट करता है। परिणाम आरओएस मीडीएटेड वाले पीएचबी फोटोटोक्सिसिटी में ईआर एवं माइटोकांड्रिय की भागीदारी का समर्थन करते हैं। अतः कॉस्मेटिक उत्पादों में पीएचबी का उपयोग सूर्य के प्रकाश दौरान उपयोगकर्ताओं के लिए हानिकारक हो सकता है।

एस गोयल, एस के अमर, ए के श्रीवास्तव, डी चोपड़ा, एम के पाल, एन अर्जारिया, आर एस रे. जरनल ऑफ फोटोकेमिस्ट्री एंड फोटोबाइआलजी 2016; 161: 284-94.

Dynamin-related protein 1 inhibition mitigates bisphenol A-mediated alterations in mitochondrial dynamics and neural stem cell proliferation and differentiation

The regulatory dynamics of mitochondria comprises well orchestrated distribution and mitochondrial turnover to maintain the mitochondrial circuitry and homeostasis inside the cells. Several pieces of evidence suggested impaired mitochondrial dynamics and its association with the pathogenesis of neurodegenerative disorders. Authors found that chronic exposure of synthetic xenoestrogen bisphenol A (BPA), a component of consumer plastic products, impaired autophagy-mediated mitochondrial turnover, leading to increased oxidative stress, mitochondrial fragmentation, and apoptosis in hippocampal neural stem cells (NSCs). It also inhibited hippocampal derived NSC proliferation and differentiation, as evident by the decreased number of BrdU- and β-III tubulin-positive cells. All these effects were reversed by the inhibition of oxidative stress using N-acetyl cysteine. BPA up-regulated the levels of Drp-1 (dynamin-related protein 1) and enhanced its mitochondrial translocation, with no effect on Fis-1, Mfn-1, Mfn-2, and Opa-1 *in vitro* and in the hippocampus. Moreover, transmission electron microscopy studies suggested increased mitochondrial fission and accumulation of fragmented mitochondria and decreased elongated mitochondria in the hippocampus of the rat brain. Impaired mitochondrial dynamics by BPA resulted in increased reactive oxygen species and malondialdehyde levels, disruption of mitochondrial membrane potential, and ATP decline. Pharmacological (Mdivi-1) and genetic (Drp-1siRNA) inhibition of Drp-1 reversed BPA-induced mitochondrial dysfunctions, fragmentation, and apoptosis. Interestingly, BPA-mediated inhibitory effects on NSC proliferation and neuronal differentiations were also mitigated by Drp-1 inhibition. On the other hand, Drp-1 inhibition blocked BPA-mediated Drp-1 translocation, leading to decreased apoptosis of NSC. Overall, studies implicate Drp-1 as a potential therapeutic target against BPA-mediated impaired mitochondrial dynamics and neurodegeneration in the hippocampus.

Agarwal S, Yadav A, Tiwari SK, Seth B, Chauhan LK, Khare P, Ray RS, Chaturvedi RK. J Biol Chem. 2016; 291(31):15923-39.

डायनेमिन से संबंधित प्रोटीन 1 अवरोध माइटोकॉन्ड्रियल गतिशीलता और तंत्रिका स्टेम सेल प्रसार और भेदभाव में बिस्फेनॉल ए-मध्यस्थ परिवर्तनों को कम करता है

कोशिकाओं के अंदर माइटोकॉन्ड्रियल सर्किटरी एवं होमीअस्टेसिस को बनाए रखने के लिए माइटोकांडरिया की नियामक गतिशीलता में अनुकूल आर्केस्ट्रेटेड डिस्ट्रीब्यूशन एवं माइटोकॉन्ड्रियल टर्नओवर सम्मिलित हैं। अनेक साक्ष्यों से संकेत प्राप्त हुआ कि क्षतिग्रस्त माइटोकॉन्ड्रियल गतिशीलता एवं इस्का न्यूरोडिजेनरेटिव - रोग जनन से संबंध है । आविष्कारकों ने पाया कि सिंथेटिक ज़ीनोएस्ट्रोजन बिस्फेनॉल ए (बीपीए), उपभोक्ता प्लास्टिक उत्पादों का एक घटक, क्षीण ऑटोफेजी - मेडिएटेड माइटोकॉन्ड्रियल टर्नओवर, जो ऑक्सीडेटिव तनाव बढ़ाने में अग्रणी है, हिप्पोकैम्पल न्यूरल स्टेम कोशिकाओं (एनएससी$_{एस}$) में माइटोकॉन्ड्रियल फ्रैग्मन्टेशन एवं एपोपटोसिस बढ़ाता है। यह हिप्पोकैम्पल डराइव्ड एनएससी के प्रसार एवं विभेदन को भी बाधित करता है, जैसा कि साक्ष्य प्राप्त हुए हैं कि बीआरडीयू - एवं β-III ट्यूबिलिन पॉजिटिव कोशिकाओं की संख्या में कमी आई है। इन सभी प्रभावों को एन-एसिटाइल सिस्टीन के उपयोग ने ऑक्सीडेटिव तनाव के निषेध द्वारा उलट दिया था। बीपीए ने डीआरपी- -1 (डाइनामिन से संबंधित प्रोटीन 1) के स्तर को विनियमित किया एवं माइटोकॉन्ड्रियल ट्रांसलोकेशन बढ़ाया, इन विट्रो एवं हिप्पोकैम्पस में एफ़आईएस -1, एमएफ़एन -1, एमएफ़एन -2, एवं ओपीए-1 पर कोई प्रभाव नहीं पड़ा । इसके अतिरिक्त, ट्रांसमिशन इलेक्ट्रॉन माइक्रोस्कोपी अध्ययन से संकेत प्राप्त हुए कि माइटोकॉन्ड्रियल विखंडन एवं खंडित माइटकॉन्ड्रिया का संचय बढ़ाया तथा चूहे के मस्तिष्क के हिप्पोकैम्पस में इलॉगगैटड माइटोकोंड्रिया को कम किया। बीपीए द्वारा इम्पेअरड माइटोकॉन्ड्रियल गतिशीलता के परिणामस्वरूप प्रतिक्रियाशील ऑक्सीजन स्पीशीज़ एवं मेलंडिएल्डिहाइड स्तर में वृद्धि हुई, माइटोकॉन्ड्रियल झिल्ली की क्षमता मे क्षीणता एवं एटीपी में गिरावट हुई। औषधीय (एमडीआईवीआई -1) एवं आनुवांशिक (डीआरपी-1 एसआईआरएनए) डीआरपी-1 के अवरोध में रीवर्स्ड़ बीपीए प्रेरित माइटोकॉन्ड्रियल डिसफंक्शन, विखंडन, एवं एपोप्टोसिस हैं। रोचक बात यह है कि एनएससी प्रसार एवं न्यूरोनल विभेदों पर बीपीए-मिडिएटेड निरोधक प्रभाव भी डीआरपी -1 इन्हबिशन द्वारा कम कर दिए गए थे। दूसरी ओर, डीआरपी -1 इन्हबिशन ब्लाक्ड बीपीए मीडिएटेड डीआरपी -1 ट्रांसलोकेशन को अवरुद्ध किया, जिससे एनएससी की एपोप्टोसिस कम हुई । समस्त रूप से, अध्ययन बीपीए मिडिएटेड माइटोकॉन्ड्रियल गतिशीलता एवं हिप्पोकैम्पस में न्यूरोडिजेनरेशन के विरुद्ध एक संभावित चिकित्सीय लक्ष्य के रूप में डीआरपी-1 की ओर संकेत करते हैं।

एस अग्रवाल, ए यादव, एस के तिवारी, बी सेठ, एल के चौहान, पी खरे, आरएस रे, आर के चतुर्वेदी जरनल ऑफ जरनल ऑफ बायोलोजिकल केमिस्ट्री 2016; 291 (31): 15,923-39.

Bisphenol-A mediated inhibition of hippocampal neurogenesis attenuated by curcumin via canonical Wnt pathway

Bisphenol A (BPA) is an environmental xenoestrogenic endocrine disruptor, utilized for production of consumer products, and exerts adverse effects on the developing nervous system. Recently, authors found that BPA impairs the finely tuned dynamic processes of neurogenesis (generation of new neurons) in the hippocampus of the developing rat brain. Curcumin is a natural polyphenolic compound, which provides neuroprotection against various environmental neurotoxicants and in the cellular and animal models of neurodegenerative disorders. Here, authors have assessed the neuroprotective efficacy of curcumin against BPA-mediated reduced neurogenesis and the underlying cellular and molecular mechanism(s). Both *in vitro* and *in vivo* studies showed that curcumin protects against BPA-induced hippocampal neurotoxicity. Curcumin protects against BPA-mediated reduced neural stem cells (NSC) proliferation and neuronal differentiation and

enhanced neurodegeneration. Curcumin also enhances the expression/levels of neurogenic and the Wnt pathway genes/proteins, which were reduced due to BPA exposure in the hippocampus. Curcumin-mediated neuroprotection against BPA-induced neurotoxicity involved activation of the Wnt/β-catenin signaling pathway, which was confirmed by the use of Wnt specific activators (LiCl and GSK-3β siRNA) and inhibitor (Dkk-1). BPA-mediated increased β-catenin phosphorylation, decreased GSK-3β levels, and β-catenin nuclear translocation were significantly reversed by curcumin, leading to enhanced neurogenesis. Curcumin-induced protective effects on neurogenesis were blocked by Dkk-1 in NSC culture treated with BPA. Curcumin-mediated enhanced neurogenesis was correlated well with improved learning and memory in BPA-treated rats. Overall, results conclude that curcumin provides neuroprotection against BPA-mediated impaired neurogenesis via activation of the Wnt/β-catenin signaling pathway.

Tiwari SK, Agarwal S, Tripathi A, Chaturvedi RK. Mol Neurobiol. 2016 ; 53(5):3010-29.

बिस्फेनॉल - ए कैनोनिकल डबल्यूएनटी मार्ग के माध्यम से कर्क्यूमिन द्वारा क्षीणित हिप्पोकैम्पल न्यूरोजेनेसिस का अवरोध

बिस्फेनॉल ए (बीपीए) एक पर्यावरण ज़ीनोस्ट्रोजेनिक अंतःस्रावी विघटनकारी है, जो उपभोक्ता उत्पादों के उत्पादन के लिए उपयोग किया जाता है, एवं विकासशील तंत्रिका-तंत्र पर प्रतिकूल प्रभाव डालता है। हाल ही में, आविष्कारकों ने पाया कि बीपीए विकासशील चूहे मस्तिष्क के हिप्पोकैम्पस में न्यूरोजेनेसिस (नए न्यूरॉनों की उत्पत्ति) फाइनलि ट्यून्ड डाइनमिक प्रोसेस को खराब करता है।

कर्क्यूमिन एक प्राकृतिक पॉलीफेनॉलिक यौगिक है, जो कि विभिन्न पर्यावरणीय न्यूरोटॉक्सिकंट्स एवं सेलुलर तथा जंतु मॉडल में न्यूरोडिजेनरेटिव विकारों के विरुद्ध न्यूरोप्रॉटेक्शन प्रदान करता है। यहां, आविष्कारकों ने बीपीए मीडिएटेड रेड्यूस्ड न्यूरोजेनेसिस एवं अंतर्निहित सेलुलर एवं आणविक तंत्र के विरुद्ध कर्क्यूमिन की न्यूरोप्रोटेक्टिव प्रभावकारिता का मूल्यांकन किया है। इन-विट्रो एवं इन-विवो दोनों अध्ययन में पता चला है कि कर्क्यूमिन बीपीए प्रेरित हिप्पोकैम्पल न्यूरोटॉक्सिटी के विरुद्ध सुरक्षा प्रदान करता है । कर्क्यूमिन बीपीए मीडिएटेड न्यूरो स्टेम सेल्स (एनएससी) के प्रसार एवं न्यूरॉनल विभेदन एवं वर्धित न्यूरोडिजेनरेशन के विरुद्ध संरक्षण करता है। कर्क्यूमिन न्यूरोजेनिक एवं डबल्यूएनटी पाथवेज़ जीन्स/प्रोटीन्स के प्रकटन / स्तर को भी बढ़ाता है, जो कि हिप्पोकैम्पस में बीपीए एक्सपोजर के कारण कम हुए थे । डबल्यूएनटी/ β-कैटेनिन सिग्नलिंग पाथवे की सक्रियता युक्त बीपीए प्रेरित न्यूरोटॉक्सिसिटी के विरुद्ध कर्क्यूमिन-मीडिएटेड न्यूरोप्रोटेक्शन में जिसकी पुष्टि डबल्यूएनटी विशिष्ट उत्प्रेरकों (एलआईसीएल एवं जीएसके -3 β एसआईआरएनए) एवं अवरोधक (डीकेके -1) के उपयोग द्वारा की गई थी। बीपीए-मीडिएटेड वर्धित β-कैटेनिन फास्फारिलेशन, ह्रास जीएसके -3 बीओ स्तर, एवं β-कैटेनिन न्यूक्लिअर ट्रांसलोकेशन कर्क्यूमिन द्वारा उल्लेखनीय रूप से उलट दिए गए थे, जो कि वर्धित न्यूरोजेनेसिस से थे । न्यूरोजेनेसिस पर कर्क्यूमिन प्रेरित सुरक्षात्मक प्रभाव एनएससी संवर्धित बीपीए से उपचारित, डीकेके -1 द्वारा को रोक दिए गए । बीपीए-उपचारित चूहों में कर्क्यूमिन-मीडिएटेड वर्धित न्यूरोजेनेसिस उन्नत लर्निंग एवं मेमोरी के साथ भली-भाँति सहसंबद्ध था। कुल मिलाकर, परिणाम का निष्कर्ष यह है कि कर्क्यूमिन, बीपीए-मीडिएटेड क्षीण न्यूरोजेनेसिस के विरुद्ध डबल्यूएनटी/ β-कैटेनिन सिग्नलिंग पाथवे के सक्रियण के द्वारा न्यूरोप्रोटेक्शन प्रदान करता है।

एस के तिवारी, एस अग्रवाल, ए त्रिपाठी, आर के चतुर्वेदी मॉलिक्यूलर न्यूरोबाइआलजी 2016; 53 (5): 3010-29।

Food, drug and chemical toxicology
खाद्य, औषधि एवं रसायन विषविज्ञान

Deoxynivalenol induced mouse skin tumor initiation: elucidation of molecular mechanisms in human HaCaT keratinocytes

Among food contaminants, mycotoxins are toxic to both human and animal health. Author's prior studies suggest that Deoxynivalenol (DON), a mycotoxin, behaves as a tumor promoter by inducing edema, hyperplasia, ODC activity and activation of MAPK's in mouse skin. In this study, topical application of DON, 336 and 672 nmol significantly enhanced ROS levels, DNA damage and apoptosis with concomitant downregulation of Ki-67, cyclin D, cyclin E, cyclin A and cyclin-dependent kinases (CDK4 and CDK2) thereby resulting in tumor initiation in mouse skin. Further, the elucidation of molecular mechanisms of tumor initiation by DON (0.42-3.37 nmol/ml) in HaCaT keratinocytes, revealed (i) enhanced ROS generation with cell cycle phase arrest in G0/G1 phase, (ii) increase in levels of 8-OxoG (6-24 hr) and γH2AX protein, (iii) significant enhancement in oxidative stress marker enzymes LPO, GSH, GR with concomitant decrease in antioxidant enzymes catalase, GPx, GST, SOD and mitochondrial membrane potential after DON (1.68 nmol) treatment, (iv) suppression of Nrf2 translocation to nucleus, enhanced phosphorylation with subsequent activation ERK1/2, p38 and JNK MAPK's following DON (1.68 nmol) treatment, (v) overexpression of c-jun, c-fos proteins, upregulation of Bax along with downregulation of Bcl-2 proteins, (vi) increase in cytochrome-c, caspase-9, caspase-3 and poly ADP ribose polymerase levels leads to apoptosis. Pretreatment of superoxide dismutase, mannitol and ethanol to HaCaT cells resulted in significant reduction in ROS levels and apoptosis indicating the role of superoxide and hydroxyl radicals in DON induced apoptosis as an early event and skin tumor initiation as a late event.

Mishra S, Tewari P, Chaudhari BP, Dwivedi PD, Pandey HP, Das M. Int J Cancer. 2016; 139(9):2033-46.

डीऑक्सीनिवैलिनोल (Deoxynivalenol) उत्प्रेरित माऊस ट्यूमर जनन: मानव HaCaT केरेटिन कोशिकाओं में आणविक तंत्र की व्याख्या ।

भोजन संदूषको में माइकोटोक्सिन्स मानव और पशु दोनों के लिए विषालु हैं। हमारे पूर्व के अध्ययन ये बताते हैं कि डीऑक्सीनिवैलिनोल (डॉन) नामक एक माइकोटोक्सिन माऊस की त्वचा में ईडेमा, हाइपरप्लासिया, ओडीसी गतिविधि और MAPK सक्रियण को उत्प्रेरित करते हुए एक ट्यूमर प्रमोटर के रूप में व्यवहार करता है। इस अध्ययन में डॉन के 336 और 672 नैनोमोल मात्रा के टोपिकल प्रयोग ने Ki-67, cyclin डी, cyclin ई, cyclin ए और cyclin-आश्रित kinases (CDK4 व CDK2) के डाउनरेगुलेशन के साथ रॉस, डीएनए डैमेज और एपोप्टोसिस के लेवेल्स को बढाता है जिसके परिणामस्वरूप माऊस की त्वचा में ट्यूमर का जनन होता है। इसके अलावा डॉन (0.42-3.37 नैनोमोल / एमएल) द्वारा HaCaT केरेटिन कोशिकाओं में ट्यूमर जनन के आणविक तंत्र की व्याख्या के दौरान यह पता चला कि डॉन ने G0/G1 फेज में सेल साइकल फेज अरैस्ट के साथ रॉस के जनन को बढ़ाया और 6-24 घंटे के दौरान 8- oxoG और γH2AX प्रोटीन के स्तर में वृद्धि हुई। डॉन (1.68 नैनोमोल) के प्रयोग से ऑक्सीडेटिव स्ट्रेस मार्कर एंजाइमों ऐलपीओ, जीएसएच जीआर में महत्वपूर्ण वृद्धि के साथ एंटीऑक्सीडेंट एंजाइमों कैटालेज, जीपीएक्स, जीएसटी, एसओडी और माइटोकोंड्रीयल मेम्ब्रेन पोटेन्सियल में कमी हुई जबकि फोस्फोराइलेशन के द्वारा ERK1/2, p38 और JNK MAPK के स्तर मे वृद्धि हुई साथ ही Nrf2 के नाभिकीय स्थानान्तरण के दर में कमी हुई। सी-जून व सी-फॉस प्रोटीन्स की अत्यधिक वृद्धि और बैक्स के अपरेगुलेशन के साथ बीसीएल-2 प्रोटीन्स के स्तर मे गिरावट आई तथा साइटोक्रोम-सी, कैस्पेज-9, कैस्पेज-3 और पॉली एडीपी राइबोस

पोलीमरेज के स्तर मे वृद्धि ने ऐपोप्टोसिस की और अग्रसरित किया। सुपर ऑक्साइड डिस्म्यूटेस, मैन्नीटोल, एथेनोल के HaCaT कोशिकाओं पे डॉन से पूर्व उपयोग करने से रॉस और ऐपोप्टोसिस की दरो में महत्वपूर्ण गिरावट आई जो कि डॉन द्वारा उत्प्रेरित ऐपोप्टोसिस की एक प्रारम्भिक घटना है और स्किन ट्यूमर जनन जो कि उसके बाद की घटना है उसमें सुपरऑक्साइड और हाईड्रॉक्सिल रेडिकल्स की भूमिका की ओर संकेत करता है।

साक्षी मिश्रा, प्राची तिवारी, भूषण पी चौधरी, प्रेमेन्द्र डी द्विवेदी, हौशिला पी पांडे और मुकुल दास. *इंटरनेशनल* जेरनल ऑफ कैंसर. *2016; 139:2033-46*

Deltamethrin induced RIPK3-mediated caspase-independent non-apoptotic cell death in rat primary hepatocytes

Deltamethrin (DLM), a synthetic pyrethroid insecticide, is used all over the world for indoor and field pest management. In the present study, authors investigated the elicited pathogenesis of DLM-induced hepatotoxicity in rat primary hepatocytes. DLM-induced cell death was accompanied with increased ROS generation, decreased mitochondrial membrane potential and G2/M arrest. Pre-treatment with N-acetyl cysteine/butylated hydroxyanisole/IM54 could partly rescue hepatocytes suggesting that ROS might play a role in DLM-induced toxicity. Interestingly, DLM treatment resulted in a caspase-independent but non-apoptotic cell death. Pre-treatment with pan-caspase inhibitor (ZVAD-FMK) could not rescue hepatocytes. Unaltered caspase-3 activity and absence of cleaved caspase-3 also corroborated the findings. Further, LDH release and Transmission electron microscopy (TEM) analysis demonstrated that DLM incites membrane disintegrity and necrotic damage. Immunochemical staining revealed an increased expression of inflammatory markers (TNFα, NFκB, iNOS, COX-2) following DLM treatment. Moreover, the enhanced RIPK3 expression in DLM treated groups and prominent rescue from cell death by GSK-872 indicated that DLM exposure could induce programmed necrosis in hepatocytes. The present study demonstrates that DLM could induce hepatotoxicity via non-apoptotic mode of cell death.

Arora D, Siddiqui MH, Sharma PK, Shukla Y. Biochem Biophys Res Commun. 2016; 479(2):217-223.

चूहे की प्राथमिक हेपेटोसाइट्स में टेल्टामेथिन द्वारा रिसेप्टर इंडरेक्टिंग प्रोटियेस-3 (RIPK-3) मध्यस्थ कैसपेज स्वतंत्र गैर एपोप्टोपिक कोशिका मृत्यु

डेल्टामेथ्रिन, एक सिंथेटिक पायरेथ्रायड कीटनाशक, घरेलू एवं मैदा कीटनाशक प्रबंधन के लिए दुनिया भर में जाना जाता है। वर्तमान अध्ययन में चूहे के प्राथमिक हेपेटोसाइट्स में डेल्टामेथ्रिन प्रेरित यकृत विषाक्त की रोगजनन की जॉच की गई है। डेल्टामेथ्रिन प्रेरित कोशिका मृत्यु वृद्धि आर ओ एस, माइट्रोकॉण्ड्रिया क्षिल्ली क्षमता एवं जी2/एम अरेस्ट प्राप्त हुआ है। एन एसिटाइल सिस्टीन/ब्युटाईल हाइड्राक्सी एनीसोल/आईएम54 के पूर्व उपचार से आंशिक रूप से बचाव ने सुनिश्चित किया कि आर ओ एस, डेल्टामेथ्रिन प्रेरित विषाक्तता में एक भूमिका निभा सकता है। दिलचस्प बात यह है कि डेल्टामेथ्रिन उत्पत्ति कोशिका मृत्यु एक कैसपेज स्वतंत्र तथा गैर एपोप्टोटिक आंकलित हुई है। कैसपेज अवरोधक (ZYAD-FM) का पूर्व उपचार भी बचाव न कर सका। कैसपेज एक्टिवटी तथा क्लीव्ड कैसपेज की अनुपस्थिति ने भी हमारे निष्कर्ष की पुष्टि की। इसके अलावा एल डी एच एस्से, ट्रांसमीशन इलैक्ट्रान माइक्रोस्कोपी विश्लेषण ने प्रदर्शित किया है कि डेल्टामेथ्रिन झिल्ली की विखंडता तथा परिगलित नुकसान करता है। इम्युनोकेमिकल जॉच से डेल्टामेथ्रिन प्रेरित (टीएनएफ-एल्फा, एनएफ कप्पा बी, आई नास काक्स-2 स्तर) उच्च प्राप्त हुआ है। इसके अलावा डेल्टामेथ्रिन प्रेरित रिसेप्टर इंडरेक्टिंग प्रोटियेस-3 उच्च स्तर तथा जीएस के-872 द्वारा

कोशिका मृत्यु से बचाव ने संकेत दिया कि डेल्टामेथ्रिन ''प्रोग्राम नेकरोसिस'' उत्पन्न कर सकता है। वर्तमान अध्ययन दर्शाता है कि डेल्टामेथ्रिन ''प्रोग्राम नेकरोसिस'' उत्पन्न कर सकता है। वर्तमान अध्ययन दर्शाता है कि डेल्टामेथ्रिन वाया गैर एपोप्टोटिक कोशिका मृत्यु हिपैटोटॉक्सीसिटी उत्पन्न कर सकता है।

अरोरा डी. सिद्दीकी एम.एच. शर्मा, पी.के. शुक्ला वाई : बी बी आर सी-2016, डी.ओ.आई. संख्या-10, 2016/श्रण्ड्ड्तबण्2016.09.042

Quantitative proteomics revealed novel proteins associated with molecular subtypes of breast cancer

The early diagnosis and successful treatment of breast cancer (BC) is still a challenging task due to the diverse origin and functional heterogeneity of cancer cells. The heterogeneity of BC may likely to explained by molecular BC subtypes, comprises Luminal-A (LA), Luminal-B (LB), Triple-negative (TN) and HER2-positive (HP), which are governed by a variety of cancer associated pathways. To identify protein signatures in different BC subtypes, authors performed isobaric tag for absolute and relative quantitation (iTRAQ) of enriched blood plasma samples of BC subtypes (N=32) and healthy subjects (N=8). After analyses of data, 58 proteins were found to be modulated in BC subtypes from healthy subjects ($p<0.05$) and among these; Fibronectin (FN1), Alpha-2-macroglobulin (A2M), and Complement component-4-binding protein-alpha (C4BPA) and Complement factor-B (CFB) were selected for validation in BC subtypes and healthy subjects in the independent set of blood plasma (N=100) and tissue samples (N=25). Statistical analysis showed the significant modulation of FN1 and C4BPA in LB, and A2M in TN patients in both plasma as well as tissues comparatively control ($p<0.05$). Further, FN1 and C4BPA in LB subtype revealed a good diagnostic accuracy in plasma level validation. The receiver operating characteristic (ROC) curve and regression analysis demonstrated that these proteins with associated criterion of expression could act as discriminating signatures among BC subtypes with diagnostic and prognostic relevance. The heterogeneity of breast cancer (BC) has gained many challenges for successful management of BC, thus, the delineating proteomic alterations BC subtypes may provide great clinical values in diagnostic, prognostic and therapeutics of BC. The findings from the present quantitative proteomic study have deciphered the altered proteomic patterns and their possible molecular interactions in each BC subtype. The study showed a strong association of FN1, A2M, C4BPA and CFB in molecular subtypes of BC, in which, C4BPA and A2M demonstrated a potent signature in blood plasma and tissue samples of LB and TN subtypes in BC patients, respectively. The findings also revealed the altered level expressions of these selected proteins could classify BC subtypes through plasma and tissue based expression analysis in patients and control samples. Hence, these proteins could have clinical importance for the diagnosis and prognosis purposes among molecular BC subtypes.

Suman S, Basak T, Gupta P, Mishra S, Kumar V, Sengupta S, Shukla Y. J Proteomics. 2016; 148:183-93.

मात्रात्मक प्रोटियोमिक्स द्वारा स्तन कैंसर के आण्विक उपप्रकार से सम्बन्धित नये प्रोटीन्स की पहचान

शीघ्र निदान और स्तन कैंसर के सफल उपचार, अभी भी विविधि मूल और कैंसर कोशिकाओं के कार्यात्मक विविधता के कारण एक चुनौतपूर्ण काम है। स्तन कैंसर की विविधता को उसके आण्विक उपप्रकारों (शामिल हैं, ल्यूमिनल -A, ल्यूमिनल -8, ट्रिपल निगेटिव और एचइआर-2 पॉजिटिव) द्वारा समझाया जा सकता है, जो कि विभिन्न कैंसर सम्बन्धित प्रोटीन मार्कर का पता लगाने के लिए हमने स्तर कैंसर उपप्रकारों और स्वस्थ लोगों के समृद्ध रक्त प्लाज्मा के नमूने लिए और उनका आईट्रेक विधि द्वारा तुलना की गई। डेटा के विश्लेषण करने के बाद 58 प्रोटीन्स में परिवर्तन पाया गया और इनमें से फाइब्रोनेक्टीन (FN1) अल्फा 2-मेक्रोग्लोबुलिन्स (A2M), कमप्लिमेन्ट कम्पोनेन्ट-4 बाध्यकारी प्रोटीन अल्फा (4BPA) और

पूरक कारक बी (CFB) का चयन आगे विश्लेषण के लिए किया गया। इन चयन किये गये चारों प्रोटीन को पुन: स्तन कैंसर के उपप्रकारों औरे स्वस्थ विषयों के रक्त प्लाज्मा (N=100) और उत्तकों (N=25) में सत्यापन किया गया। सांख्यिकी विश्लेषण में ल्यूमिनल बी उपप्रकार में FN1 और (4BPA) प्रोटीन का महत्वपूर्ण परिवर्तन पाया गया और ट्रिपल निगेटिव उपप्रकार के स्तन कैंसर में A2M प्रोटीन का परिवर्तन पाया गया। ये परिवर्तन रक्त प्लाज्मा और उत्तक दोनों स्तर पर देखा गया। इसके अलावा FN1 और 4BPA का ल्यूमनल-बी उपप्रकार में परविर्तन जो कि प्लाज्मा स्तर पर सत्यापन में एक अच्छा नैदारिक सटीकता का पता चला। स्तन कैंसर की विविधिता इसके सफल प्रबन्धन में एक महत्वपूर्ण चुनौती है। इसलिए स्तन कैंसर के उपप्रकारों में प्रोटीन स्तर पर परिवर्तन का पता लगाना इसके उपचार में एक महत्वपूर्ण नैदानिक (निदानिक) मूल्य प्रदान कर सकता है जो कि निदान, शकुन और चिकित्सा सब स्तर पर कार्यकारी साबित हो सकता है। वर्तमान मात्रात्मक प्रोटिओमिक अध्ययन से यह पता चला है कि स्तन कैंसर उपप्रकारों में प्रोटीन स्तर पर परिवर्तन है और इन आण्विक स्तर पर परिवर्तनों का आपसी जुड़ाव है। अध्ययन से यह पता चला है कि स्तन कैंसर उपप्रकारों में मुख्यत: एफएन, ए2एम, सी4बीपीए और सीएफबी का मजबूत संबंध है। जिनमें से सी4बीपीए और ए2एम स्तन कैंसर के ल्यूमिनल-बी और ट्रिपल निगेटिव उपप्रकारों वाले रोगियों के प्लाज्मा और उत्तकों के नमूने में एक प्रमुख मार्कर को प्रदर्शित करता है। निष्कर्ष से यह पता चला कि इन चयनित प्रोटीन्स के स्तर में प्लाज्मा और ऊतक स्तर पर परिवर्तन का ज्ञान स्तन कैंसर के उपप्रकारों में वर्गीकृत कराने में मदद कर सकता है। इसलिए इन प्रोटीन्स का स्तर कैंसर के चिकित्सकीय निवारण में महत्वपूर्ण भूमिका है।

सुमन एस. बसक टी. गुप्ता पी. मिश्रा एस. कुमार वी. सेनगुप्ताएस. शुक्ला वाई, जर्नल ऑफ प्रोतियोमिक्स, 148, 186-193, 2016

UVB exposure enhanced benzanthrone-induced inflammatory responses in SKH-1 mouse skin by activating the expression of COX-2 and iNOS through MAP kinases/NF-κB/AP-1 signalling pathways

This study was conducted to explore the role of UVB on benzanthrone (BA)-induced skin inflammation and its mechanism/s. SKH-1 hairless mice were topically exposed with BA (25 and 50 mg/kg b.wt) either alone or along with UVB (50 mJ/cm(2)) for 24 h and estimation of ROS, histopathological analysis, myeloperoxidase (MPO) activity, mast cell staining, immunohistochemistry for COX-2 and iNOS as well as western blotting for MAPKs, p-NF-κB, c-jun, c-fos COX-2 and iNOS were carried out. Enhanced ROS generation, increased epidermal thickness, mast cell number, MPO activity, enhanced expression of COX-2 and iNOS, MAPKs, c-jun, c-fos, NF-κB were found in BA either alone or when followed by UVB treatment, compared to the control groups. Expression of COX-2, iNOS and phosphorylation of ERK1/2 were found to be more enhanced in BA and UVB- exposed group compared to BA and UVB only group, while phosphorylation of JNK1/2, p38, NF-κB and expression of c-jun and c-fos were comparable with BA and UVB only groups. In summary, authors suggest that UVB exposure enhanced BA-induced SKH-1 skin inflammation possibly via oxidative stress-mediated activation of MAPKs-NF-κB/AP-1 signalling, which subsequently increased the expression of COX-2 and iNOS and led to inflammation in SKH-1 mouse skin.

Abbas S, Alam S, Pal A, Kumar M, Singh D, Ansari KM. Food Chem Toxicol. 2016; 96:183-90.

एसकेएच-1 माउस की त्वचा में यूवी-बी विकिरण से मैप काईनेज/एनएफ-कम्पा बी/एपी-1 संकेत के माध्यम से कॉक्स-2 और आईनौस की अभिव्यक्ति को सक्रिय करता है

इस अध्ययन को बेंजन्थ्रोन (बीए) प्रेरित त्वचा में सूजन और अपने तंत्र पर यूवी-बी की भूमिका का पता लगाने के लिए आयोजित किया गया। एसकेएच-1 माउस की त्वचा में बीए (25 और 50 मिलीग्राम/किग्रा शरीर के भार के अनुसार) को अकेले तथा यूवीबी के साथ (50 मिलीजूल/सेंटीमीटर2) 24 घण्टे के लिए त्वचीय लेप द्वारा दिया गया। उसके बाद माउस की त्वचा में रॉस का ऑकलन एमपीओ एक्टिविटी, मास्ट सेल स्टेनिंग, इम्यूनोहिस्टो केमिस्ट्री कॉक्स-2 और आइनोस, ब्रे टर्न ब्लोट के माध्यम से मैप काईनेजेस एनएफ कप्पा बी /एपी-1 को अनुमान लाया गया। 24 घंटे के बाद बीए अकेले की तुलना में यूवी-बी से उजागर वाले ग्रुप में रॉस का बढ़ना एपीडेर्मल परत की मोटाई, मास्ट कोशिका का गिनती का बढ़ना, एमपीओ एक्टिविटी का बढ़ना, कॉक्स-2 और आईनोस तथा मैप काईनेजेस/एमएफ कप्पा बी/एपी-के बढ़ने की अभिव्यक्ति प्राप्त हुई, साथ ही साथ सी-जून और सी-फॉस तुलनीय पाया गया, बीए अकेले की तुलना में यूवीबी के साथ बीए से उजागर वाले ग्रुप में अर्क-1/2 और जेएनके1/2 और पी38 की भी अभिव्यक्ति को बढ़ता हुआ देखा गया। सारांश में हम यह सुझाव दे सकते हैं कि यूवीबी के विकिरण से बेंजन्थ्रोन (बीए) प्रेरित एसकेएच-1 माउस की त्वचा में सूजन, ओक्सिडेटिव तनाव के मध्यस्थ मैप काईनेजेस/एनएफ कम्पा बी/एपी-की सिग्नेलिंग को बढ़ाता है और उसके साथ-साथ कॉक्स-2 और आइसनौस की अभिव्यक्ति को भी अधिक बढ़ाता है जो सब साथ में एसकेएच-1 माउस की त्वचा में दाहक क्रियाएँ एवं पून को उत्पादित करता है।

एस अब्बास, आलम एस, पाल ए. कुमार एम, सिह डी, कौसर एम अंसारी, खाद्य रसायन टॉक्सिकोलॉजी, 98, 183-190, 2016

Environmental Toxicology/ पर्यावरणीय विषविज्ञान

Isolation and characterization of a novel Gram-negative bacterium *Chromobacterium alkanivorans* sp. nov., strain IITR-71T degrading halogenated alkanes.

The taxonomic position of a Gram-stain-negative, non-violacein pigmented bacterium isolated from an insecticide contaminated site was characterized by a polyphasic approach. The bacterium was able to grow on three different halogenated compounds namely 1-Chlorobutane, 1-Chloropropane and 1, 2-Dichlorethane. As a critical step in the degradation of these haloalkanes, stoichiometric amounts of dechlorination were estimated. Based on selective enrichment method for three months, using a highly contaminated mixed chemical soil, a bacterium was obtained and designated as IITR-71T. Its versatility and novelty led us to further characterize by polyphasic taxonomy. The 16S rRNA gene sequence (1446 bases) comparison showed highest similarity with those of genus Chromobacterium with the closely related species to strain IITR-71T are *Chromobacterium aquaticum* (99.3%) followed by *Chromobacterium haemolyticum* (98.6%) and *Chromobacterium piscinae* (97.1%). The major ubiquinone was Q-8. Predominant polar lipids are phosphatidylethanolamine (PE), phosphatidylglycerol (PG) and diphosphatidylglycerol (DPG). The DNA G+C content of strain IITR-71T was estimated to be 61.2 mol%. The results of genotypic and phenotypic distinctiveness of the strain IITR-71T with its phylogenetic relationship suggests that the strain IITR-71T is a novel species, for which the name *Chromobacterium alkanivorans* sp. nov. is proposed. The type strain is IITR-71T (= MTCC 11059T = JCM 30068T = KCTC 52433T).

Bajaj A, Kumar A, Yadav S, Kaur G, Bala M, Singh NK, Mathan Kumar R, Manickam N, Mayilraj S. International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology, 2016, 66: 5228-5235

अलगाव और वर्णन एक नए ग्राम - निगेटिव बैक्टीरियम क्रोमोबैक्टीरियम एल्कनिवोरंस एसपी. एनओवी.,स्ट्रेन आईआईटीआर - 71टी डिग्रेडिंग हैलोजिनेटेड एल्केंस.

ग्राम - स्टेन - निगेटिव की टैक्सोनामिक स्थिति, कीटनाशी पॉलीफेसिक दृष्टिकोण से चित्रित संदूषित स्थल से पृथक किया हुआ नॉन-वॉयोलैसीन रंजित जीवाणु से होती है। बैक्टीरियम तीन विभिन्न हैलोजिनेटेड यौगिकों, 1-क्लोरोब्युटेन, 1-क्लोरोप्रोपेन एवं 1, 2-डिक्लोरिथेन पर पनपने में सक्षम था। इन हैलोएल्केन्स के अवक्रमण में एक महत्वपूर्ण स्टेप के रूप में, डिक्लोरिनेशन की स्टॉइकियोमेट्रिक मात्रा अनुमानित थी । तीन महीने के लिए चयनात्मक संवर्धन विधि के आधार पर, अत्यधिक संदूषित मिश्रित रासायनिक मिट्टी का उपयोग करते हुए, एक बैक्टीरिया प्राप्त किया गया एवं आईआईटीआर -71 टी के रूप में इसे नामित किया गया। इसकी बहुमुखी प्रतिभा एवं नवीनता ने हमें पॉलीफेसिक वर्गीकरण द्वारा आगे की विशेषता हेतु प्रेरित किया। 16एस$_{आर}$आरएनए जीन अनुक्रम (1446 बेसेस) की तुलना, उन जीनस क्रोमोबैक्टीरियम जीन से उच्चतम समानता दिखाती है जो कि स्ट्रेन आईआईटीआर-71 टी प्रजातियों से घनिष्ठ रूप से संबंधित हैं - क्रोमोबैक्टीरियम अक्वाटिक्म (99.3%) के बाद क्रोमोबैक्टीरियम हीमोलाइटिक्म (98.6%) एवं क्रोमोबैक्टीरियम पिसाइन(97.1%) । प्रमुख यूबिक्विनॉन क्यू-8 था । प्रीडॉमिनन्ट पोलर लिपिड्स फॉस्फेटिडेलेथानोलमिन (पीई), फॉस्फेटिडाइलग्लिसराल (पीजी) एवं डिफोस्फेटिडाइलग्लिसराल (डीपीजी) हैं। स्ट्रेन आईआईटीआर - 71 टी के डीएनए के कन्टेन्ट जी + सी 61.2 एमओएल% होने का अनुमान था। स्ट्रेन आईआईटीआर-71टी के फाइलोजेनेटिक रिश्ते के साथ जीनोटाइपिक एवं फेनोटाइपिक विशिष्टता के परिणाम बताते हैं कि स्ट्रेन आईआईटीआर-71टी एक नवीन प्रजाति है, जिसके लिए क्रोमोबैक्टीरियम एल्केनिवोरन्स एसपी. एनओवी. नाम प्रस्तावित है। टाइप स्ट्रेन आईआईटीआर-71टी (= एमटीसीसी 11059टी = जेसीएम 30068टी = केसीटीसी 52433टी है ।)

ए बजाज, ए कुमार, एस यादव, जी कौर, एम बाला, एन. के. सिंह, आर कुमार माथन, एन मणिकम, एस मायिलराज. इंटरनेशनल जरनल ऑफ सिस्टमेटिक एंड इवालुशनरी माइक्रोबाइआलजी, 2016, 66: 5228 - 5235

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

Goraphene 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). But, the possible association of their properties with underlying *in vitro* effects have not fully examined. Here, authors assessed 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 alveolar epithelial cells (A549). The cellular studies demonstrate that GD significantly ineternalize 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 which was efficiently prevented by their respective inhibitors. This is prior study to the best of knowledge involving TRGO for its safety evaluation which provided invaluable information and new opportunities for GD based biomedical applications.

Mittal S, Kumar V, Dhiman N, Chauhan LK, Pasricha R, Pandey AK. Sci Rep. 2016; 6:39548.

फिजिको-रासायनिक गुण मानव फेफड़ों की कोशिकाओं में ग्रेफेन ऑक्साइड / कम ग्रेफेन ऑक्साइड की भिन्न विषाक्तता पर आधारित ऑक्सीडेटिव तनाव के माध्यम

ग्रेफ़ेन डेरिवेटिव (जीडी) का कार्बन नैनोट्यूब (सीएनटीएस) जैसे अन्य कार्बन एलोट्रॉप पर इसके विशिष्ट भौतिक-रासायनिक गुणों के कारण वर्तमान में प्रौद्योगिकीय एवं जैव-चिकित्सा अनुप्रयोगों हेतु मूल्यांकन किया जा रहा है। परंतु, संभावित अंतर्निहित इन विट्रो प्रभाव के संग उनके गुणों का पूर्णतया परीक्षण नहीं किया गया है। यहां, आविष्कारकों ने तीन जीडी-ग्रेफीन ऑक्साइड (जीओ) की तुलनात्मक बातचीत का मूल्यांकन किया, थर्मल रूप से जीओ (टीआरजीओ) कम हो गया एवं रासायनिक रूप से जीओ (सीआरजीओ) कम कर दिया, जो कि उनके पार्श्व आकार एवं कार्यात्मक समूह सघनता में उल्लेखनीय भिन्नता है, फीनोटिप्किली रूप से विभिन्न मानव फेफड़े की कोशिकाओं; ब्रोन्कियल एपिथेलियल कोशिकाओं (बीईएएस - 2 बी) एवं वायुकोशीय एपिथेलियल कोशिकाओं (ए 5 9 4) के साथ । सेलुलर अध्ययनों से पता चलता है कि जीडी बहुत कोशिकाओं में ऑक्सीडेटिव स्ट्रेस मीडिएटेड य साइटोटॉक्सिसिटी को उल्लेखनीय रूप से समावेशित एवं प्रेरित करती है। विषाक्तता की तीव्रता लघु कृत पार्श्व आकार के अनुरूप थी एवं कार्यात्मक समूहों क्रमशः टीआरजीओ एवं जीओ की अधिक विषाक्तता का पता चला। इसके अतिरिक्त, ए594 कोशिकाओं ने बीईएएस-2बी की तुलना में अधिक संवेदनशीलता प्रकट की, जो सेल टाइप निर्भर विभेदित सेलुलर प्रतिक्रिया को दर्शाता है। मलेक्युलर अध्ययन से पता चला कि जीडी प्रेरित अंतरीय कोशिका मृत्यु तंत्र जो उनके संबंधित अवरोधकों द्वारा दक्षतापूर्वक रोका गया था। सर्वोत्तम ज्ञान के अनुसार टीआरजीओ को सम्मिलित कर यह इसके सुरक्षा मूल्यांकन करने हेतु यह पूर्व अध्ययन है जिसमें जीडी आधारित बायोमेडिकल अनुप्रयोगों के लिए अमूल्य जानकारी एवं नए अवसर प्रदान किए ।

एस मित्तल, वी कुमार, एन धिमन, एल के चौहान, आर पश्रिचा, ए के पांडे साइंटिफिक रिपोर्ट 2016; 6: 39,548.

Genotoxicity evaluation of tannery effluent treated with newly isolated hexavalent chromium reducing *Bacillus cereus*

Kumari V, Yadav A, Haq I, Kumar S, Bharagava RN, Singh SK, Raj A. J Environ Manage. 2016; 183:204-11.

In this study, the efficiency of free and immobilized cells of newly isolated hexavalent chromium [Cr(VI)] reducing *Bacillus cereus* strain Cr1 (accession no. KJ162160) was studied in the treatment of tannery effluent. The analysis of effluents revealed high chemical oxygen demand (COD-1260 mg/L), biological oxygen demand (BOD5-660 mg/L), total dissolved solids (TDS-14000 mg/L), electrical conductivity (EC-21.5 mS/cm) and total chromium (TC-2.4 mg/L). The effluents also showed genotoxic effects to *Allium cepa*. Treatment of tannery effluent with isolated *B. cereus* strain led to considerable reduction of pollutant load. The pollutant load reduction was studied with both immobilized and free cells and immobilized cells were more effective in reducing COD (65%), BOD (80%), TDS (67%), EC (65%) and TC (92%) after 48 h. GC-MS analysis of pre and post-treatment tannery effluent samples revealed reduction of organic load after treatment with free and immobilized cells. An improvement in mitotic index and reduction in chromosomal aberrations was also observed in *A. cepa* grown with post-treatement effluent samples compared to untreated sample. Results demonstrate that both methods of bacterial treatment (free and immobilized) were efficient in reducing the pollutant load of tannery effluent as well as in reducing genotoxic effects, however, treatment with immobilized cells was more effective.

बेसिलस सेरियस को कम करने वाले नए पृथक हेक्सावालेन्ट क्रोमियम के साथ इलाज किए गए टैन्नरी प्रदूषण का जीनोटॉक्सिसिटी मूल्यांकन

इस अध्ययन में, नव पृथक हेक्सवेलेंट क्रोमियम [सीआर (वी।)] की स्वतंत्र एवं स्थिर कोशिकाओं की क्षमता को लघुकृत बेसिलस **सेरियस** स्ट्रेन सी$_{आर}$1 (एक्सेशन नंबर केजे162160) का टैनरी एफ्लुएंट के उपचार में अध्ययन किया गया। अपशिष्टों के विश्लेषण से पता चला है कि उच्च रासायनिक ऑक्सीजन की मांग

(सीओडी -1260 एमजी / एल), जैविक ऑक्सीजन की मांग (बीओडी 5-660 एमजी / एल), कुल विघटित ठोस (टीडीएस -14000 एमजी / एल), विद्युत चालकता (ईसी -21.5 एमएस / सेमी) एवं कुल क्रोमियम (टीसी-2.4 एमजी / एल) है । एफ्लुएंट से एलियम सीपा पर जेनोटाक्सिक प्रभाव दिखा। पृथक बी सेरियस स्ट्रेस के साथ टैनरी एफ्लुएंट के उपचार प्रदूषक मिश्रण में की बहुत कमी आई। प्रदूषक मिश्रण कमी का दोनों गतिहीन एवं मुक्त कोशिकाओं के साथ अध्ययन किया गया था, गतिहीन कोशिकाएं सीओडी (65%), बीओडी (80%), टीडीएस (67%), ईसी (65%) एवं टीसी (92%) को कम करने में अधिक प्रभावी थीं 48 घंटे उपरांत, पूर्व एवं पश्चात(प्री एंड पोस्ट) टैनरी एफ्लुएंट के नमूनों के जीसी-एमएस विश्लेषण से उजागर हुआ कि मुक्त एवं अचल कोशिकाओं के उपचार के बाद ऑर्गेनिक लोड में कमी हुई । उपचारित एफ्लुएंट नमूनों एवं अनुपचारित एफ्लुएंट नमूनों में उगाए गए ए सीपा की तुलना से पता चला कि उपचारित एफ्लुएंट वाले नमूनों से माइटोटिक सूचकांक में सुधार हुआ एवं गुणसूत्र संबंधी असामान्यता में कमी आई । परिणाम दर्शाते हैं कि बैक्टीरिया के उपचार (मुक्त एवं स्थिर) दोनों तरीकों से टैनरी एफ्लुएंट के प्रदूषक मिश्रणता(पलूटेंट लोड) को कम करने में तथा जीनोटॉक्सिक प्रभाव को कम करने में सक्षम थे, यद्यपि, स्थिर कोशिकाओं के साथ किया गया उपचार अधिक प्रभावी था।

वी कुमारी, ए यादव, आई हक, एस कुमार, आर एन भार्गव, एसके सिंह, ए राज जरनल एन्वाइरमेंटल मैनेजमेंट 2016; 183: 204-11.

Overexpression of hsp27 rescued neuronal cell death and reduction in life- and health-span in *Drosophila melanogaster* against prolonged exposure to dichlorvos

Long-term exposure to dichlorvos (O,O-dimethyl-2,2-dichlorovinyl phosphate (DDVP), an organophosphate pesticide) is reported to exert neurotoxicity, i.e., generation of reactive oxygen species (ROS), oxidative damage, and neuronal cell death along with life- and health-span reduction in nontarget organisms including humans. However, studies on genetic modulation towards neuroprotection against prolonged DDVP exposure are elusive. Hsp27 (a small heat shock protein) is involved in various cellular processes and thus has attained emphasis as a therapeutic target. Authors aimed to examine the protective effect of hsp27 overexpression against prolonged DDVP exposure using an *in vivo* model *Drosophila melanogaster*. Flies were exposed to 15.0 ng/ml DDVP for a prolonged period to examine neuronal cell death, locomotor performance, and lifespan. After prolonged exposure, cell death, ROS level, glutathione depletion, nicotinamide adenine dinucleotide phosphate level (NADPH), glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD), and thioredoxin reductase (TrxR) activities were examined in fly brain tissues at different days of age (days 10, 20, and 30). Flies with ubiquitous overexpression of hsp27 showed better resistance (improved lifespan and locomotor performance) in comparison to that targeted to motor neurons and nervous system. These flies also exhibited lesser intracellular ROS level and glutathione depletion by restoring G6PD activity, NADPH level, and TrxR activity in their brains thereby resisted neuronal cell death. Conversely, hsp27 knockdown flies exhibited reversal of the above endpoints. The study evidenced the neuroprotective efficacy of hsp27 overexpression against prolonged DDVP exposure and favored Hsp27 as a therapeutic target towards achieving better organismal (including human) health against long-term chemical exposure.

Pandey A, Saini S, Khatoon R, Sharma D, Narayan G, Kar Chowdhuri D. Mol Neurobiol. 2016; 53(5):3179-93.

एचएसपी 27 के ओवरएक्सप्रेस ने न्यूरोनल सेल की मौत और जीवन में कमी को बचाया- और डिलोरोफिला मेलेनोग्स्टर में स्वास्थ्य-काल डिक्लोरवोस के लंबे समय तक संपर्क के खिलाफ

दीर्घकालिक तक डाइक्लोरव्स के एक्सपोजर पर (ओ, ओ-डाईमेथाइल 1 - 2, - 2 - डायक्लोरोविनाइल फॉस्फेट (डीडीवीपी), ऑर्गोफोस्फेटेड कीटनाशक) से एग्ज़र्ट न्यूरोटॉक्सिसीटी प्रतिवेदित हुआ, अर्थात, प्रतिक्रियाशील ऑक्सीजन प्रजातियों (आरओएस)का जेनरेशन, ऑक्सीडेटिव क्षति, मानव सहित गैर लक्षित जीवों में न्यूरोनल सेल-मृत्यु के साथ-साथ जीवन-एवं स्वास्थ्य -स्पैन में कमी । यद्यपि, दीर्घकालिक डीडीवीपी एक्सपोजर के प्रतिकूल न्यूरोप्रॉक्ट्रेशन बारे में आनुवंशिक मॉड्यूलेशन पर अध्ययन दुर्लभ है। एचएसपी 27 (स्माल हीट शॉक प्रोटीन) विभिन्न सेलुलर प्रक्रियाओं में सम्मिलित है एवं इस प्रकार एक चिकित्सीय लक्ष्य के रूप महत्व दिया गया है। आविष्कारक ने दीर्घकालिक डीडीवीपी एक्सपोजर के प्रतिकूल एचएसपी 27 ओवरएक्सपेरेशन की सुरक्षात्मक प्रभाव की जां च करने के उद्देश्य से एक इन विवो मॉडल ड्रोसोफिला मेलानोगास्टर का उपयोग किया । न्यूरोनल कोशिका मृत्यु, गति प्रदर्शन एवं जीवन काल की जांच करने के लिए दीर्घकाल तक मक्खियों को 15.0 एनजी / एमएल डीडीवीपी में एक्सपोज किया गया । दीर्घकाल तक एक्सपोजर के बाद, कोशिका मृत्यु, आरओएस स्तर, ग्लूटाथियोनिक कमी, निकोटीनमाइड एडिनइन डिनक्लियोटाइड फॉस्फेट स्तर (एनएडीपीएच), ग्लूकोज - 6 - फॉस्फेट डिहाइड्रोजिनेस (जी 6 पीडी), एवं थाइरोडॉक्सिन रिडक्टेस (टीआरएक्सआर) की गतिविधियों की जांच विभिन्न आयु दिनों (दिन 10, 20, एवं 30) में मक्खी के मस्तिष्क ऊतकों में की गई । एचएसपी 27 के सर्वत्र ओवरएक्सप्रेशन के साथ मक्खियों ने बेहतर मोटर न्यूरॉन्स एवं तंत्रिका तंत्र (नर्वस सिस्टम) को लक्षित करने के मुकाबले बेहतर प्रतिरोध (उन्नत जीवनकाल एवं गति प्रदर्शन) दिखाया। इन मक्खियों ने जी6पीडी गतिविधि, एनएडीपीएच स्तर, एवं टीआरएक्सआर गतिविधि को पुनः स्थापित करके कम इंट्रासेल्युलर आरओएस स्तर एवं ग्लुटाथाइन्स की कमी का प्रदर्शन किया जिससे न्यूरॉनल सेल मृत्यु रुकी । इसके विपरीत, एचएसपी 27 नाकडाउन मक्खियों उपर्युक्त अंतबिंदुओं के उलट प्रदर्शन किया। अध्ययन ने दीर्घकालिक डीडीवीपी एक्सपोज़र के प्रतिकूल एचएसपी 27 ओवरएक्सपेरेशन की न्यूरोप्रोटेक्टेविट प्रभावकारिता को प्रकट किया एवं दीर्घकालिक रासायनिक एक्सपोजर के प्रति जीवधारियों (मानव सहित) के बेहतर स्वास्थ्य के चिकित्सीय लक्ष्य को प्राप्त करने के रूप में इसका समर्थन किया।

ए पांडे, एस सैनी, आर खातून, डी शर्मा, जी नारायण, डी कार चौधुरी । मालेक्युलर न्यूरोबाइआलजी 2016; 53 (5): 3179-93.

Regulatory toxicology/ नियामक विषविज्ञान

DBS-platform for biomonitoring and toxicokinetics of toxicants: proof of concept using LC-MS/MS analysis of fipronil and its metabolites in blood.

A simple, sensitive and high throughput LC-MS/MS method was developed and validated for quantification of fipronil, fipronil sulfone and fipronil desulfinyl in rat and human dried blood spots (DBS). DBS samples were prepared by spiking 10µl blood on DMPK -C cards followed by drying at room temperature. The whole blood spots were then punched from the card and extracted using acetonitrile. The total chromatographic run time of the method was only 2min. The lower limit of quantification of the method was 0.1 ng/ml for all the analytes. The method was successfully applied to determine fipronil desulfinyl in DBS samples obtained from its toxicokinetic study in rats following intravenous dose (1mg/kg). In conclusion, the proposed DBS methodology has significant potential in toxicokinetics and biomonitoring studies of environmental toxicants. This microvolume DBS technique will be an ideal tool for biomonitoring studies, particularly in paediatric population. Small volume requirements, minimally invasive blood sampling method, easier storage and shipping procedure make DBS a suitable technique for such studies. Further, DBS technique contributes towards the principles of 3Rs resulting in significant reduction in the number of rodents used and refinement in sample collection for toxicokinetic studies.

Raju KS, Taneja I; Rashid M, Sonkar AK, Wahajuddin M, Singh SP. Scientific Reports. 6: 22447, 2016.

Mhch,l IyVQkes }kjk fo"kkyqvksa dh tSo&tkp̂ ,oa VkfDldkdkbusfVDl ds fy, fodkl % jDr esa ,d ljy] lonu'khy fof/k ,ylh&,e,l@,e,l }kjk tkp

bl i;kZx es] fQikfuy] fQikfuy lYQku] fQikfuy Mkbl lYQukbZy Mhch,l fof/k dk i;kZx djrs gq, ekuo rFkk pqg ds jDr ij ,d ljy] lonu'khy fof/k ,ylh&,e,l@,e,l dk fodkl fd;k x;k gSA bl fof/k esa ek= 10 ekbØkyhVj jDr dh vko';drk gksrh gSA bl fof/k ds }kjk ,d uequs dh tkp ek= nks feuV esa dh tk ldrh gSA bl fof/k dk lQyrkiwoZd i;kZx VkfDldkdk;ufVd v/;;u ds fy, pqgks ds 1 fexzk@fdxzk fQikfuy MkblYQkukbZy dh [kjkd nsdj fd;k x;k gSA bl i;kZx }kjk ;g fu"d"kZ fudyrk gS] fd bl fof/k }kjk i;kZoj.k esa mifLFkr fo"kSys inkFkksZ dk VkfDldkdk;ufVd ;k ck;ksekWfuVfjax v/;;u fd;k tk ldrk gSA bl fof/k esa vYi ek=k esa jDr dh vko';drk gksrh gS] vFkkZr 10 ekbØkyhVj jDr dkMZ ij fy;k tkrk gSA QyLo:i iwjs ikIr uequks dk HkaMkj.k vkj f'kfiax iwfØ;k ds fy, vR;Ur mi;qDr gSA bldh otg ls jDr ds uequks dk cMh vklkuh ls nwjLFk LFkkuks ls i;kZx'kkyk esa tkp ds fy, yk;k tk ldrk gS rFkk de ek=k esa uequs dh vko';drk dh otg ls ;g fof/k cPpksa esa fo"kSys inkFkksZ dh ek=k tkuus ds fy, cgqr gh mi;ksxh lkfcr gksxhA blds vykok Mhch,l rduhd dk i;kZx djds 'kks/k@v/;;u gsrq vko';d pqgks dh la[;k esa Hkkjh deh dh tk ldrh gSA
jktw ds ,l] rustk vkbZ] jkf'kn ,e] lksudj , ds] ogktqn~nhu ,e] flag ,l ih] lkbfVfQd fjiksVZl] 6] 22447] 2016A

Nano toxicology/नैनोमेटीरियल विषविज्ञान

A comprehensive toxicity study of zinc oxide nanoparticles versus their bulk in Wistar rats: toxicity study of zinc oxide nanoparticles.

The purpose of this study was to characterize the zinc oxide nanoparticles (ZnO-NPs) and their bulk counterpart in suspensions and to access the impact of their acute oral toxicity at doses of 300 and 2000 mg/kg in healthy female Wistar rats. The hematological, biochemical, and urine parameters were accessed at 24 and 48 h and 14 days post treatment. The histopathological evaluations of tissues were also performed. The distribution of zinc content in liver, kidney, spleen, plasma, and excretory materials (faeces and urine) at 24 and 48 h and 14 days post treatment were accessed after a single exposure at dose of 2000 mg/kg body weight. The elevated level of alanine amino transferase, alkaline phosphatase, lactate dehydrogenase, and creatinine were observed in ZnO-NPs at a dose of 2000 mg/kg at all time points. There was a decrease in iron levels in all the treated groups at 24 h post treatment as compared to control groups but returned to their normal level at 14 days post treatment. The hematological parameters red blood cells, hemoglobin, hematocrit, platelets, and haptoglobin were reduced at 48 h post treatment at a dose of 2000 mg/kg ZnO-NPs and showed hemolytic condition. All the treated groups were comparable to control group at the end of 14 days post treatment. The zinc concentration in the kidney, liver, plasma, faces, and urine showed a significant increase in both groups as compared to control. This study explained that ZnO-NPs produced more toxicological effect as compared to their bulk particles as evidenced through alteration in some hemato-biochemical parameters and with few histopathological lesions in liver and kidney tissues.
Srivastav AK, Kumar M, Ansari NG, Jain AK, Shankar J, Arjaria N, Jagdale P, Singh D. Hum Exp Toxicol. 2016; 35(12):1286-1304.

जिंक ऑक्साइड नैनोकणों का विस्टर चूहों में एक व्यापक विषाक्तता अध्ययन: जस्ता ऑक्साइड नैनोकणों का विषाक्तता अध्ययन

इस अध्ययन का उद्देश्य ज़िंक ऑक्साइड नैनोकणों (ज़ेडएनओ-एनपी$_{\text{एस}}$) एवं सस्पेन्शन में उनके विस्तृत प्रतिरूप का चरित्र चित्रण करना एवं स्वस्थ मादा विस्टार चूहों में 300 एवं 2000 एमजी / केजी की खुराक

पर उनकी अक्यूट ओरल टॉक्सिसिटी के प्रभाव का अध्ययन करना था। हेमटोलॉजिकल, बायोकेमिकल एवं यूरिन पैरामीटर 24 एवं 48 घंटे एवं 14 दिनों के उपचार उपरांत किए गए थे। ऊतकों के हिस्टोपैथोलॉजिकल मूल्यांकन भी किए गए थे। लीवर, किडनी, स्प्लीन, प्लाज्मा, एवं मलोत्सर्ग संबंधी सामग्री (फेसेज़ एवं यूरिन) में ज़िंक सामग्री का वितरण 24 एवं 48 घंटों तथा 14 दिनों के उपचार बाद एकल एक्सपोजर में 2000 एमजी / केजी शरीर के भार के अनुसार ख़ुराक(डोज़) पर किया गया। अलैनिन अमीनो ट्रान्सफेरेस, एल्कलाइन फॉस्फेटस, लैक्टेट डिहाइड्रोजिनेस एवं क्रिएटिनिन के उच्च स्तर को 2000 एमजी / किग्रा की खुराक पर ज़ेड$_{एन}$ओ-एनपी$_{एस}$ में पूर्ण समय अवलोकन प्वाइंट्स में किया गया था। नियंत्रण समूहों की तुलना में 24 घंटों के पश्चात सभी उपचार समूहों में लौह स्तर में कमी हुई, लेकिन उपचार के 14 दिनों के उपरांत सामान्य स्तर पर आ गए । हेमेटोलॉजिकल मापदंडों में रेड ब्लड सेल, रुधिर-वर्णिका (हीमोग्लोबिन), हेमटोक्रिट, प्लेटलेट्स, एवं हैप्टोग्लोबिन 48 घंटों के उपरांत कम हुआ, यहाँ 2000 एमजी / केजी जीएनओ-एनपी की खुराक पर किया गया एवं हेमोलिटिक स्थिति दिखाई गई। 14 दिनों के उपचार के उपरांत सभी उपचारित समूह नियंत्रित समूहों के साथ तुलनीय थे। नियंत्रण समूहों की तुलना में दोनों समूहों में लीवर, किडनी, स्प्लीन, प्लाज्मा, फेसेज़ एवं यूरिन में ज़िंक की सान्द्रता में उल्लेखनीय वृद्धि दिखाई दी है। इस अध्ययन में पता चला है कि जेएनओ-एनपी ने अपने बल्क पार्टिकल्स की तुलना में अधिक विषैले प्रभाव बनाया है, जैसा कि कुछ हेमेटो-बायोकेमिकल पैरामीटर्स में परिवर्तन के माध्यम से एवं यकृत एवं किडनी के ऊतकों में कुछ हिस्टोपैथोलॉजिकल क्षति से पता चला है।

ए के श्रीवास्तव, एम कुमार, एन जी अन्सारी, ए के जैन, जे शंकर, एन अर्जेरिया, पी जगदाले, डी सिंह. ह्यूमन इक्सपेरिमेंटल टॉक्सिकॉलजी. 2016; 35 (12): 1286-1304.

Montmorillonite clay alters toxicity of silver nanoparticles in zebrafish (*Danio rerio*)

An exponential development in the use of silver nanoparticles (AgNPs) in consumer products has accelerated their release in aquatic environment. As the AgNPs enters into the aquatic systems, their fate may change due to interactions with abiotic (e.g. clay particles) or biotic factors. The abundantly present clay particles are expected to more prone for interaction with nanoparticles in aquatic systems. In the present study, it is demonstrated that AgNPs interacts with clay particles and forms hetero agglomerates. Furthermore, an impact on toxicity potential of AgNPs after interactions with clay particles was assessed by using zebrafish eleutheroembryos (72 h post hatching) as an *in vivo* model. The mortality rate of zebrafish eleutheroembryos was higher in case of exposure to AgNPs-clay complexes (pH 4.0 and 7.0) as compared to bare AgNPs. In addition, at earlier time points, the eleutheroembryos expressed higher levels of morphological changes in tail, yolk and pericardia, but the edema in yolk sac was followed by cell death. It can be concluded from the observations made in the present study that the inorganic colloids in the aquatic matrices can alter the fate and toxicity potential of nanoparticles.

Gupta GS, Dhawan A, Shanker R. Chemosphere. 2016; 163: 242-51.

मोंटमोरीलोनाइट मिट्टी ज़ेब्राफिश (डेनियो रेरीओ) में चांदी के नैनोकणों की विषाक्तता को बदलती है

उपभोक्ता उत्पादों में चांदी के नैनोकणों (ए$_{जी}$एनपी$_{एस}$) के उपयोग में एक घातांकीय विकास से जलीय वातावरण में उनके रिलीज होने की गति बढ़ी है। जैसे ही चांदी के नैनोकण (ए$_{जी}$एनपी$_{एस}$) जलीय प्रणालियों में प्रवेश करते हैं, अजैविक (जैसे कि मिट्टी के कण) या जैविक कारकों के साथ पारस्परिक क्रिया के कारण उनका भविष्य बदल सकता है। बहुतायत से मौजूद मिट्टी के कणों की जलीय प्रणालियों में नैनोकण के साथ से परस्पर क्रिया की अधिक संभावना होती है। वर्तमान अध्ययन यह दर्शाते हैं कि चांदी के नैनोकण (ए$_{जी}$एनपी$_{एस}$) मिट्टी के कणों के साथ पारस्परिक क्रिया कर विषम समूह(हेटरो एग्लामरेट) बनाते हैं ।

इसके अतिरिक्त, मिट्टी के कणों के साथ पारस्परिक क्रिया उपरांत चांदी के नैनोकण (ए$_{जी}$एनपी$_{एस}$) की विषाक्तता क्षमता पर प्रभाव पड़ा, इन विवो मॉडल के रूप में ज़ेबरा फिश इल्यूथेरिओएम्ब्रयोस (72 घंटे अंडे सेने के बाद) का उपयोग कर इसका आकलन किया गया था। केवल चांदी के नैनोकण (ए$_{जी}$एनपी$_{एस}$) की तुलना में ए$_{जी}$एनपी$_{एस}$ - क्ले कॉम्प्लेक्स ($_{पी}$एच 4.0 एवं 7.0) के एक्सपोज़र के मामले में ज़ेबराफिश इल्यूथेरिओएम्ब्रयोस की मृत्यु दर अधिक थी। इसके अतिरिक्त, प्रारंभिक समय में यह देखा गया कि, इल्यूथेरिओएम्ब्रयोस ने पिछले भाग(पूँछ), अंडे की जर्दी एवं पेरिकार्डिया में आकारिकीय परिवर्तनों के उच्च स्तर को व्यक्त किया, लेकिन कोशिका मृत्यु(सेल डेथ) के परिणामस्वरूप पीतक कोश (योक सैक) में सूजन हुई । वर्तमान अध्ययन में प्राप्त तथ्यों से यह निष्कर्ष निकाला जा सकता है कि जलयुक्त क्षेत्र (वाटर मैट्रीसीज़) में अकार्बनिक कोलाइड्स नैनोकणों के भविष्य एवं विषाक्तता को बदल सकते हैं।

जीएस गुप्ता, ए धावन, आर शंकर. कीमोस्फियर 2016; 163: 242-51

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 photocarcinogenesis and skin aging. This is because UV-induced ROS can induce DNA damage that, 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. As 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 the present study, using various experimental approaches, authors investigated the possible 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. The findings of the present study demonstrated that co-exposure to UVB and ZnO-NPs: (1) translocated the ZnO-NPs into the nucleus of PMKs; (2) caused enhanced generation of ROS; (3) induced more severe DNA damage as evident by alkaline comet assay and immunocytochemistry for γ-H2AX and 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG); and (4) subsequently caused much more pronounced cell death in PMKs. Further, to elucidate the physiological relevance of these *in vitro* findings, SKH-1 hairless mice were topically treated with ZnO-NPs and after 30min irradiated with UVB (50mJ/cm(2)). Interestingly, authors found that 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, 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. Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen. 2016; 807:15-24.

माउस त्वचा में यूवीबी विकिरण- जिंक ऑक्साइड नैनोकणों से प्रेरित डीएनए क्षति और सेल मौत वृद्धि

यूवी-प्रेरित रिएक्टिव ऑक्सीजन स्पीशीज़ (आरओएस) को फोटोकार्सिनोजेनेसिस एवं त्वचा की आयु बढ़ाने हेतु लगाया गया। इसका कारण यह है कि यूवी प्रेरित आरओएस डीएनए क्षति को प्रेरित कर सकता है, जो कि यदि ठीक नहीं हुआ तो कैंसरकारी हो सकता है। सनस्क्रीन में यूवी अटेन्यूएटर होते हैं, जैसे- कार्बनिक रसायन एवं / या भौतिक यूवी फिल्टर्स, जो कि यूवी प्रदीपन(इरेडिएशन) से होने वाली प्रत्येक प्रकार की क्षति को रोक सकते हैं। हाल के वर्षों में, ज़िंक ऑक्साइड - नैनो पार्टिकल्स (ज़ेड$_{एन}$ओ-एनपीएस) के प्रभावी ब्रॉड-

स्पेक्ट्रम यूवी क्षीणन गुणों ने उन्हें सनस्क्रीन एवं अन्य व्यक्तिगत देखभाल उत्पादों में सक्रिय घटकों की तरह आकर्षक बना दिया है। सनस्क्रीन में ज़िंक ऑक्साइड - नैनो पार्टिकल्स (ज़ेड$_{एन}$ओ-एनपीएस) का उपयोग बढ़ रहा है, इसलिए जन सुरक्षा से संबंधित है, विशेषकर सूर्य प्रकाश के संपर्क में। अतः वर्तमान अध्ययन में, विभिन्न प्रयोगात्मक दृष्टिकोणों का उपयोग करते हुए, आविष्कारकों ने यूवीबी एक्सपोजर एवं ज़िंक ऑक्साइड - नैनो पार्टिकल्स (ज़ेड$_{एन}$ओ-एनपीएस) के संपर्क से प्राइमरी माउस केरैटिनोसाइट्स (पीएमके$_{एस}$) एवं एसएचएच-1 बालहीन चूहों (हेअरलेस माइस) की त्वचा में होने वाले संभावित विषाक्त प्रभावों की जांच की। वर्तमान अध्ययन के निष्कर्ष यह दर्शाते हैं कि यूवीबी एवं ज़ेड$_{एन}$ओ-एनपीएस के सह-एक्सपोजर: (1) प्राइमरी माउस केरैटिनोसाइट्स (पीएमके$_{एस}$) के न्यूक्लियस में ज़ेड$_{एन}$ओ-एनपीएस को स्थानांतरित गया; (2) आरओएस के वर्धित उत्पादन के कारण; (3) अल्कालाइन कॉमेट असे एवं इम्यूनोसायटोकेमिस्ट्री द्वारा प्रकट हुआ कि γ-एच2एएक्स एवं 8-हाइड्रॉक्सी-2'-डीऑक्सीगुआनोसिन (8-ओएचडीजी) हेतु अधिक गंभीर डीएनए क्षति को प्रेरित किया; एवं (4) इसके पश्चात पीएमके$_{एस}$ में कोशिका मृत्यु (सेल डेथ) अधिक हुईं । इसके अतिरिक्त, इन विट्रो निष्कर्षों से क्रियात्मक(फिजिऑलॉजिकल) प्रासंगिकता स्पष्ट करना, एसकेएच1 बालहीन चूहों (हेअरलेस माइस) को यूवीबी (50$_{एम}$जेmJ / सेमी (2)) के साथ किरणित(इररेडिएटेड) होने के 30 मिनट उपरांत प्रासंगिक ज़िंक ऑक्साइड - नैनो पार्टिकल्स (ज़ेड$_{एन}$ओ-एनपीएस) के साथ उपचार किया गया । रोचक बात है, आविष्कारकों ने पाया कि यूवीबी एवं ज़ेड$_{एन}$ओ-एनपीएस के सह-एक्सपोजर के कारण ऑक्सिडेटिव डीएनए क्षति एवं कोशिका मृत्यु(सेल डेथ) बढ़ गई, चूहे की त्वचा के किरणित(एक्स्पोज्ड) अनुभागों में 8-ओएचडीजी एवं ट्यूनेल एसे हेतु इम्यूनोस्टैनिंग द्वारा ऐसे संकेत प्राप्त हुए । इस प्रकार, सामूहिक रूप से, निष्कर्ष संकेत देते हैं कि यूवीबी एक्सपोज़र ज़ेड$_{एन}$ओ-एनपीएस मीडिएटेड वाले ऑक्सीडेटिव तनाव एवं ऑक्सीडेटिव क्षति को बढ़ाता है, जिससे ज़िंक ऑक्साइड - नैनो पार्टिकल्स (ज़ेड$_{एन}$ओ-एनपीएस) प्रेरित कोशिका मृत्यु(सेल डेथ) बढ़ जाती है ।

ए पाल, एस आलम, एस मित्तल, एन अर्जजीरिया, जे शंकर, एम कुमार, डी सिंह, ए पांडे, के एम अन्सारी. म्यूटेशन रिसर्च जेनेटिक टॉक्सीकॉलजी इन्वाइरॉनमेंटल म्यूटजेनिसिस. 2016; 807: 15-24.

Assessment of agglomeration, co-sedimentation and trophic transfer of titanium dioxide nanoparticles in a laboratory-scale predator-prey model system

Nano titanium dioxide (nTiO2) is the most abundantly released engineered nanomaterial (ENM) in aquatic environments. Therefore, it is prudent to assess its fate and its effects on lower trophic-level organisms in the aquatic food chain. A predator-and-prey-based laboratory microcosm was established using *Paramecium caudatum* and *Escherichia coli* to evaluate the effects of nTiO2. The surface interaction of nTiO2 with *E. coli* significantly increased after the addition of Paramecium into the microcosm. This interaction favoured the hetero-agglomeration and co-sedimentation of nTiO2. The extent of nTiO2 agglomeration under experimental conditions was as follows: combined *E. coli* and Paramecium > Paramecium only > *E. coli* only > without *E. coli* or Paramecium. An increase in nTiO2 internalisation in Paramecium cells was also observed in the presence or absence of *E. coli* cells. These interactions and nTiO2 internalisation in Paramecium cells induced statistically significant ($p < 0.05$) effects on growth and the bact erial ingestion rate at 24 h. These findings provide new insights into the fate of nTiO2 in the presence of bacterial-ciliate interactions in the aquatic environment.

Gupta GS, Kumar A, Shanker R, Dhawan A. Sci Rep. 2016; 6:31422.

एक प्रयोगशाला-पैमाने पर शिकारी-शिकार मॉडल प्रणाली में टाइटेनियम डाइऑक्साइड नैनोकणों के समूह, सह-तलछट और ट्राफिक स्थानांतरण का आकलन

नैनो टाइटेनियम डाइऑक्साइड ($_{एन}$टी$_{आई}$ओ 2) जलीय वातावरण में सर्वाधिक प्रचुर मात्रा में इंजीनियर्ड नैनोमटिरिअल (ईएनएम) जारी करता है। अतः जलीय खाद्य श्रृंखला में न्यून ट्राफिक-स्तर(लोवर ट्राफिक लेवल) के जीवों पर इसके भविष्य एवं प्रभाव का आकलन करना विवेकपूर्ण है। नैनोस्केल टाइटेनियम डाइऑक्साइड पार्टिकल्स (एनटीआईओ 2) के प्रभाव का मूल्यांकन करने के लिए पैरामेसिअम कोटैडम एवं इस्चेरिचिया कोलाई उपयोग कर एक परभक्षी एवं खाद्य आधारित(अ प्रेडेटर - एंड - प्रे - बेस्ड) सूक्ष्म जगत प्रयोगशाला (माइक्रकॉज़्म) की स्थापना की गई । पैरामेसिअम को सूक्ष्म जगत (माइक्रकॉज़्म) में परिवर्धन से ई कोलाई के साथ नैनोस्केल टाइटेनियम डाइऑक्साइड पार्टिकल्स (एनटीआईओ 2) की सतह पर पारस्परिक क्रिया(इंटरैक्शन) में वृद्धि हुई। इस पारस्परिक क्रिया(इंटरैक्शन) ने नैनोस्केल टाइटेनियम डाइऑक्साइड पार्टिकल्स (एनटीआईओ 2)के हेटरो-अग्लामरेशन एवं को-सेडिमेंटेशन का समर्थन किया। प्रयोगात्मक दशाओं के अंतर्गत नैनोस्केल टाइटेनियम डाइऑक्साइड पार्टिकल्स (एनटीआईओ 2) का विस्तार इस प्रकार था : संयुक्त ई कोलई एवं पैरामेसिअम> केवल पैरामेसिअम > केवल ई कोलई > ई कोलाई या पैरामेसिअम रहित । पैरामेसिअम कोशिकाओं में नैनोस्केल टाइटेनियम डाइऑक्साइड पार्टिकल्स (एनटीआईओ 2) समावेशन में वृद्धि हुई ई कोलई कोशिकाओं की उपस्थिति या अनुपस्थिति में ये अवलोकन(ऑब्जर्वेशन) किया गया। ये पारस्परिक क्रिया(इंटरैक्शन) एवं पैरामेसिअम कोशिकाओं में नैनोस्केल टाइटेनियम डाइऑक्साइड पार्टिकल्स (एनटीआईओ 2) समावेशन ने 24 घंटे में बैक्टीरिअल वर्धन एवं अंतर्ग्रहण (इंजेस्चन) दर को प्रेरित किया एवं सांख्यिकीय रूप से महत्वपूर्ण (पी <0.05) प्रभाव डाला। इन निष्कर्षों ने जलीय वातावरण में जीवाणु-सरोम(बैक्टीरिअल-सीलिएट)पारस्परिक क्रिया (इंटरैक्शन) की उपस्थिति में नैनोस्केल टाइटेनियम डाइऑक्साइड पार्टिकल्स (एनटीआईओ 2) के भविष्य के बारे में नवीन जानकारी प्रदान किया ।

जी एस गुप्ता, ए कुमार, आर शंकर, ए धावन. साइंटिफिक रिपोर्ट्स 2016; 6: 31,422.

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 एवम्म प्रतिक्रिया हेतु संपर्क करें:

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

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

75 Years of CSIR Touching Lives

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

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

अनुसंधान और विकास के क्षेत्र

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

उद्योगों और स्टार्टअप के साथ शोध एवं विकास में प्रतिभागिता

- सेंटर फार इनोवेशन एण्ड ट्रांसलेशनल रिसर्च (सीटार)

प्रस्तावित सेवाएं

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

मान्यता

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

उपलब्ध/विकसित प्रौद्योगिकी

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

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

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

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

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

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