**TRANG THÔNG TIN VỀ LUẬN ÁN**

Tên đề tài luận án: **ĐÁP ỨNG ĐỘC HỌC CỦA CÁ SỌC NGỰA *(Danio rerio)* GÂY BỞI PHƠI NHIỄM BISPHENOL A TRONG MÔI TRƯỜNG NƯỚC**

Chuyên ngành: Hoá Sinh học

Mã số chuyên ngành: 62 42 30 15

Họ tên nghiên cứu sinh: **NGÔ THỊ MAI**

Người hướng dẫn khoa học: **PGS.TS. ĐỖ HỒNG LAN CHI**

**PGS.TS. LÊ PHI NGA**

Cơ sở đào tạo: Trường Đại học Khoa học tự nhiên, ĐHQG HCM

**1. TÓM TẮT NỘI DUNG LUẬN ÁN.**

Bisphenol A được sử dụng khá phổ biến làm chất phụ gia trong một số sản phẩm nhựa gia dụng. Chất này có nguy cơ gây độc cho người, động vật và sinh thái bởi nghiên cứu cho thấy nó có hoạt tính tương tự estrogen. Trong nghiên cứu này độc tính cấp tính và độc tính mạn tính của Bisphenol A được nghiên cứu trên cá sọc ngựa. Tuy nhiên, độc tính mạn tính của BPA trên cá 30 ngày tuổi chính là nội dung mang lại nhiều điểm mới cho nghiên cứu. Nồng độ BPA đã sử dụng là 1, 10 và 100 µg/L, nằm trong dải nồng độ BPA trong môi trường nước tại một số vùng ở Việt Nam và thế giới. Sau 60 ngày phơi nhiễm, tác động độc tính mạn tính của BPA được nghiên cứu ở các cấp độ sinh học khác nhau. Kết quả cho thấy, ở cấp độ cơ thể, trọng lượng và chiều dài của cá tăng khi nồng độ BPA phơi nhiễm tăng. Ở cấp tế bào, tế bào gan cá có những biến đổi về mặt hình thái theo xu hướng tích mỡ, giảm glycogen, rõ rệt nhất ở nồng độ 100 µg/L. Ở cấp độ RNA, biểu hiện của hai gen PPARγ và C/EBPα trong mô gan liên quan đến quá trình tạo mỡ có xu hướng giảm khi đánh giá bằng qPCR. Ở cấp độ protein, biểu hiện của các protein gan cá đã có thay đổi đáng kể về lượng khi sử dụng điện di hai chiều (2D SDS - PAGE) kết hợp với khối phổ (ESI-MS). Các protein thay đổi đáng kể là các enzyme liên quan đến quá trình đường phân như fructose-bisphosphate aldolase và chuỗi BB của L-lactate dehydrogenase; các protein liên quan đến quá trình vận chuyển lipid (protein 3 và 10-A bao gắn acid béo). Như vậy, kết quả của nghiên cứu này đã bổ sung sự thiếu hụt thông tin về độc học mạn tính của BPA hiện nay, đặc biệt là trên đối tượng cá trưởng thành. Phơi nhiễm mạn tính với BPA đã gây nên những thay đổi không chỉ ở cấp độ phân tử mà còn biểu hiện ở cả cấp độ cơ thể, điểm cần nhấn mạnh trong nghiên cứu này là việc gây rối loạn các quá trình chuyển hoá đường, quá trình hình thành lipid trong gan khi phơi nhiễm với trong thời gian dài với BPA cần phải được nghiên cứu sâu hơn vì có thể liên quan nhiều đến một số bệnh như béo phì, tiểu đường.

**2. NHỮNG KẾT QUẢ MỚI CỦA LUẬN ÁN:**

1. Ấu trùng cá sọc ngựa phơi nhiễm cấp tính (96 giờ với > 6 mg/L BPA có hiện tượng phù thủng vùng ngực.

2. Cá sọc ngựa trưởng thành phơi nhiễm mạn tính (60 ngày với1-100 g/L BPA) có biểu hiện tăng trọng lượng và kích thước khi nồng độ phơi nhiễm tăng. Các tế bào gan có sự suy giảm lipid và glycogen, kiềm hóa trong bào tương, trương lên của nhân tế bào và bào tương, rõ ràng nhất ở nồng độ 100 µg/L BPA.

3. Phân tích sâu hơn biểu hiện RNA và protein gan cá cho thấy sự phơi nhiễm mạn tính với BPA gây nên: a) suy giảm biểu hiện của các yếu tố phiên mã PPARγ và C/EBPα, b) thay đổi mức độ biểu hiện của một số protein enzyme tham gia vào quá trình đường phân và tổng hợp glycogen, quá trình hình thành lipid, tổng hợp ATP ở ty thể. Từ các kết quả này Fructose-bisphosphate aldolase, chuỗi BB của L-lactate dehydrogenase, protein 3 và protein 10-A vận chuyển acid béo là những protein tiềm năng được đề xuất cần nghiên cứu thêm nữa để làm chỉ thị cho sự phơi nhiễm mạn tính với BPA.

3. CÁC ỨNG DỤNG/ KHẢ NĂNG ỨNG DỤNG TRONG THỰC TIỄN HAY NHỮNG VẤN ĐỀ CÒN BỎ NGỎ CẦN TIẾP TỤC NGHIÊN CỨU

Tác giả có một số kiến nghị nhằm phát triển nghiên cứu theo hướng như sau:

- Nghiên cứu cách thức hoạt động của BPA đến quá trình cân bằng nội môi của glucose, nguyên nhân gây nên suy giảm glycogen trong gan.

- Nghiên cứu cơ chế phân tử của bisphenol A gây tác động hình thành nên các tế bào mỡ qua các gene quan trọng như PPARγ và C/EBPα.

|  |  |
| --- | --- |
| **CÁN BỘ HƯỚNG DẪN**  (Ký tên, họ tên)  **PGS.TS. ĐỖ HỒNG LAN CHI** **PGS.TS. LÊ PHI NGA** | **NGHIÊN CỨU SINH**  (Ký tên, họ tên)  **NGÔ THỊ MAI** |

**XÁC NHẬN CỦA CƠ SỞ ĐÀO TẠO**

**HIỆU TRƯỞNG**

**THESIS INFORMATION**

Thesis title: TOXIC RESPONSES OF ZEBRAFISH *(Danio rerio)* EXPOSED TO BISPHENOL A IN AQUATIC ENVIRONMENT

Specialty: Biochemistry

Code: 62 42 30 15

PhD Student: NGO THI MAI

Academic year: 2011

Supervisor: Assoc. Prof. Do Hong Lan Chi

Assoc. Prof. Le Phi Nga

At: University of Science, VNU. HCMC.

**1. ABSTRACT**

Bisphenol A (PBA) is an endocrine disturbing compound used widely as an additive in the manufacture of household plastic products. This study used zebrafish larvaes to study acute toxicity and adult zebrafish to study chronic toxicity of BPA. The results showed that the chronic toxicity effects of BPA to adult fish are remarkable novel. Fish were exposed to 1, 10 and 100 μg/L BPA, a range covers the measured BPA concentrations in surface water as reported for somewhere in Vietnam and the world. After 60 days of exposure, the chronic effects of BPA to fish were examined at different biological levels. Body weight and length of BPA–exposed fishes were increased caused by concentration of BPA increased. Hepatocellular carcinoma showed a morphologically degraded formation and reduced glycogen in plasma, especially at 100 μg/L BPA. RNA expressed PPARγ and C/EBPα genes in liver that involved in lipid formation were down-regulated as analyzed by qPCR. Liver protein expressed parttens were significantly changed as examined by two-dimensional SDS (PAGE) combined with mass spectrometry (ESI-MS). Liver proteins remarkably changed known to be involved in the glycolysis process, such as fructose- aldolase bisphosphate and BB chain of L-lactate dehydrogenase; in lipid transport as protein 3 and 10-A binding fatty acids. Thus, the results of research has showed some more new experimental evidences on chronic toxicity effects of BPA on adult zebrafish, which has little knowledge at recently. BPA caused changes at molecular level to body level, especially disrupting remarkably metabolism of sugars and formation of lipids, which associate with a number of diseases, such as obesity, diabetes, therefore, long-term exposure to BPA to adult animal, not only fish, needs to be further investigation.

**2. THE PRINCIPAL OF THESIS**

1. Zebrafish larvae exposed to BPA at acute toxicity condition had morphological changes with cardiac edema at 6 mg/L or higher.

2. Adults exposed to BPA at chronic toxicity condition exhibited strong growth in both body weight and length as BPA concentration increased. In an addition, hepatocytes were tended to show multiple vacuoles in responding to lipid and glycogen depletion, basophilic cytoplasm, cytoplasmic/nucleus enlargement, especially observed in the group exposed to 100 μg/L BPA.

3. The investigation of fish liver chronically exposed to BPA on RNA and protein expression showed that a) the expression of PPARγ and C/EBPα transcription factors in the liver was down-regulated; b) the expression of certain proteins involved in glycolysis and lipid synthesis and lipid formation and mitochondrial ATP activity were significantly increased/decreased. Based on the results of the study, the author proposes proteins involved in the glycolysis process such as Fructose-bisphosphate aldolase and L-lactate dehydrogenase B-B chain; proteins involved in lipid transport, such as fatty acid binding protein 3 and fatty acid-binding protein 10-A are potential proteins for further investigation of indicators of chronic toxicity effects of BPA in adult fish.

3. APPLICATIONS/APPLICABILITY IN PRACTICE OR PROBLEMS NEEDED TO FURTHER STUDY

Based on results of the study, the author has some recommendations to develop the project as following:

It is important to investigate the molecular way of BPA effecting on the glycogen balance which is responsible for the loss of glycogen in the liver.

Mechanism of BPA impacts on fat cells via some important genes such as PPARγ and C/EBPα.

|  |  |
| --- | --- |
| **SUPERVISOR**  **Assoc. Prof. Do Hong Lan Chi Assoc. Prof. Le Phi Nga** | **PhD STUDENT**  **NGO THI MAI** |

**CONFIRMATION OF THE UNIVERSITY OF SCIENCE**

**VICE PRESIDENT**

**CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM**

**Độc lập – Tự do – Hạnh phúc**

**ĐƠN ĐĂNG KÝ BẢO VỆ LUẬN ÁN TIẾN SĨ**

**CẤP CƠ SỞ ĐÀO TẠO**

Kính gửi: **TRƯỜNG ĐH KHOA HỌC TỰ NHIÊN- HCM**

Tên tôi là: NGÔ THỊ MAI

Công tác tại: CÔNG TY TNHH SX TM DV BẢO NGHI

Tôi được công nhận là nghiên cứu sinh theo quyết định số 983/QĐ-ĐHQG-SĐH, ngày 29/08/2011 của ĐHQG-HCM, theo hình thức đào tạo: chính qui

Thuộc chuyên ngành: Hóa Sinh học

Mã số chuyên ngành: 62 42 30 15

Luận án tiến sĩ của tôi đã được thông qua ở Hội đồng cấp đơn vị chuyên môn, các phản biện độc lập kính đề nghị Ban Giám hiệu Nhà trường cho phép tôi được bảo vệ luận án trước Hội đồng chấm luận án cấp cơ sở đào tạo

Trân trọng cảm ơn.

Tp. Hồ Chí Minh, ngày 12 tháng 06 năm 2018

**Nghiên cứu sinh**

**NGÔ THỊ MAI**