

TỔNG QUAN HOẠT TÍNH SINH HỌC CỦA GAMMA-AMINOBUTYRIC ACID

Võ Thanh Sang⁽¹⁾, Ngô Đại Hùng⁽²⁾

(1) Trường Đại học Nguyễn Tất Thành; (2) Trường Đại học Thủ Dầu Một

Ngày nhận bài 24/5/2024; Chấp nhận đăng 20/7/2024

Liên hệ email: hungnd@tdmu.edu.vn

Tóm tắt

Gamma-aminobutyric acid hiện diện rộng rãi trong vi sinh vật, thực vật và động vật, được biết đến là chất ức chế dẫn truyền thần kinh chính trong hệ thần kinh trung ương. Chức năng sinh lý của nó liên quan đến điều biến truyền synap, tạo thư giãn của tế bào thần kinh, ngăn ngừa chứng mất ngủ và trầm cảm. Gamma-aminobutyric acid cũng được biết đến với nhiều hoạt tính sinh học như làm hạ huyết áp, trị đái tháo đường, chống ung thư, chống rối loạn thần kinh và bảo vệ thần kinh. Gamma-aminobutyric acid có thể được coi là một liệu pháp thay thế tiềm năng để phòng ngừa và điều trị nhiều bệnh khác nhau. Bài viết này tập trung vào việc mô tả các hoạt tính sinh học của Gamma-aminobutyric acid để thấy được vai trò quan trọng của nó đối với sức khỏe con người.

Từ khóa: *Gamma-aminobutyric acid, chống cao huyết áp, chống tiểu đường, chống ung thư, chống rối loạn thần kinh*

Abstract

A REVIEW ON BIOLOGICAL ACTIVITIES OF GAMMA-AMINOBUTYRIC ACID

Gamma-aminobutyric acid is widely present in microorganisms, plants and animals, and is known to be the main inhibitory neurotransmitter in the central nervous system. Its physiological functions are related to modulation of synaptic transmission, relaxation of neurons, prevention of insomnia and depression. Gamma-aminobutyric acid is also known for its many biological activities such as antihypertensive, antidiabetic, anticancer, antipsychotic and neuroprotective. Gamma-aminobutyric acid can be considered as a potential alternative therapy for the prevention and treatment of various diseases. This article focuses on describing the biological activities of Gamma-aminobutyric acid to see its important role in human health.

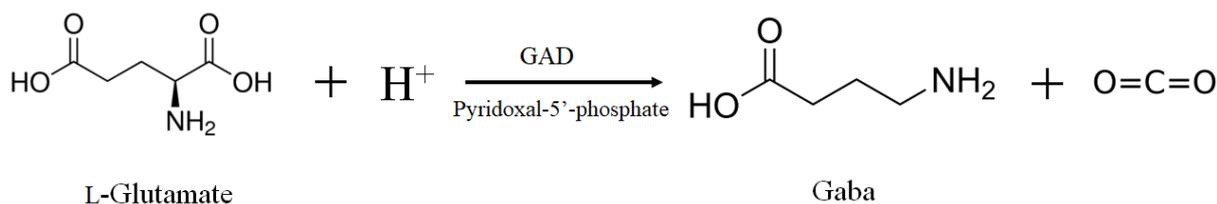
1. Giới thiệu về gamma-aminobutyric acid

Gamma-aminobutyric acid (GABA) là chất ức chế dẫn truyền thần kinh chính trong hệ thần kinh ở động vật có vú. Nó hiện diện ở điểm đầu và cuối dây thần kinh và được giải phóng khi được kích thích mang tính điện. Ở đây, hoạt động của chất dẫn truyền thần kinh được giải phóng ra có thể được kết thúc theo một cơ chế riêng (Ahmad và nnk., 2024). Bằng chứng ở cơ thể trưởng thành cho thấy một vai trò làm thay đổi chức năng sản sinh GABA ở những người bị rối loạn về thần kinh và tâm thần, bắt nguồn từ sự quá kích động. Chúng bao gồm các rối loạn chức năng phát triển, chậm phát triển tâm thần, động kinh, rối loạn giấc ngủ, phụ thuộc vào thuốc và nghiện rượu. Sử dụng thuốc để làm thay đổi chức năng sản sinh GABA của benzodiazepines là một tiếp cận hiệu quả cho chữa trị các rối loạn thần kinh như lo sợ, căng thẳng và mất ngủ.

GABA hiện diện cao ở nhiều vùng não. Đối với sản xuất in vivo, pyruvate và các amino acid khác hoạt động như là tiền chất chính. Đầu tiên, L-glutamic acid được hình thành từ L-glutamic acid dưới xúc tác của GABA α -ketoglutarate transaminase. Sau đó, glutamic acid decarboxylase xúc tác quá trình khử cacboxyl của L-glutamic acid để hình thành GABA (hình 1) (Martin và nnk., 2000). GABA mới được tổng hợp sau đó được gói trong túi khí synap. Sự phân cực của dây thần kinh tiền

synap gây nên sự giải phóng của GABA vào khe synap. GABA khuếch tán vào khe synap và bám trên thụ thể bề mặt của hậu synap. Hoạt động của GABA tại synap được kết thúc bởi tái hấp thụ ở điểm đầu cuối của tiền synap và xung quanh tế bào thần kinh đệm (Madsen và nnk., 2009). Cuối cùng, GABA được khôi phục lại qua con đường liên quan đến chu trình Krebs (Ahmad và nnk., 2024). Phân tử succinic semialdehyde hình thành từ GABA trong tế bào thần kinh đệm vào trong chu trình Krebs dẫn đến sự hình thành của glutamine, cái mà được chuyển ngược lại tế bào thần kinh. Phân tử glutamine sau đó được chuyển thành glutamate bởi men glutaminase và cuối cùng là chuyển thành GABA bởi men xúc tác glutamic acid decarboxylase.

Nhờ sự phát triển của các tác nhân có chọn lọc, ít nhất 2 loại thụ thể GABA riêng biệt đã được xác định: GABA-A và GABA-B. Hai thụ thể này khác nhau về dược lý, điện sinh lý, và sinh hóa. Hầu hết các tế bào thần kinh biểu hiện thụ thể GABA-A. Thụ thể GABA-A là kênh chlorit nằm ở màng hậu synap. Dòng chlorit đi vào trong dẫn đến sự siêu phân cực của màng hậu synap. Trong khi đó, GABA-B thì hiện diện ở cả tiền và hậu synap. GABA-B là thụ thể bắt cặp với G-protein và có thể tương tác với nhiều protein trên kênh K^+ and Ca^{2+} . Sự hoạt hóa của thụ thể GABA-B ở tiền synap làm kênh Ca^{2+} đóng lại, và vì thế làm giảm độ dẫn điện Ca^{2+} . Trong khi sự hoạt hóa của thụ thể GABA-B trên hậu synap làm kênh K^+ mở, vì thế làm tăng độ dẫn điện K^+ (Olsen và nnk., 2002). Đáng chú ý, thụ thể GABA-A là mục tiêu chính cho hoạt động của nhiều loại thuốc trong não. Thụ thể GABA-A được điều biến bởi nhiều loại thuốc, cái mà có thể gắn lên vị trí dị lập thể trên phức hợp thụ thể như benzodiazepines, barbiturates, etomidate và propofol, cũng như steroids và neurosteroids nội sinh (Olsen và nnk., 2008).



Hình 1. Sự khử cacboxyl của L-glutamate hình thành GABA bởi men glutamate decarboxylase

2. Vai trò của GABA trong thực vật, động vật và vi sinh vật

Trong thực vật, GABA được chứng minh như là yếu tố kiểm soát pH. Crawford và nnk. (1994) đã chứng minh sự tích lũy GABA trong tế bào chất để đáp ứng với điều kiện acid. Kết quả nghiên cứu này cũng được ủng hộ bởi nghiên cứu in vivo về sự tăng mức độ H^+ ở tế bào chất khi GABA được tích lũy. Chen và nnk. (1994) và Baum và nnk. (1996) cho thấy rằng sự tích lũy GABA là một phần của con đường truyền tín hiệu nội bào dẫn đến kiểm soát quá trình sinh trưởng và phát triển. Brown và nnk. (2002) cũng phát hiện về sự sản xuất GABA trong thực vật là để tránh côn trùng xâm hại. Sự hiện diện của giun đũa trên lá thuốc lá và ấu trùng trên lá đậu nành làm tăng nhanh hàm lượng GABA lên 4-12 lần. Scholz và nnk. (2015) đã phát hiện vết thương gây ra bởi ấu trùng dẫn đến sự tích lũy nhanh của GABA, gây ra tác động trực tiếp lên khớp thần kinh cơ của động vật không xương sống. Mặt khác, Shelp và nnk. (2006) đã báo cáo về vai trò của GABA ngoại bào trong thực vật như là chất trung gian trong việc giao tiếp giữa thực vật với nhau và với các sinh vật khác.

Trong động vật, GABA đóng vai trò là chất ức chế dẫn truyền thần kinh chính, đóng vai trò quan trọng trong việc gây ra sự biến đổi liên quan đến thần kinh (Humphries và nnk., 2010). Stagg và nnk. (2011) đã chứng minh rằng sự cảm ứng đối với hệ thống sản xuất GABA làm liên quan đến hành vi học tập và thái độ học tập trong não người. Yildiz và nnk. (2014) cũng cho thấy chuỗi hành động liên quan đến hàm lượng cao của GABA bằng kỹ thuật kính hiển vi cộng hưởng từ. Trong một thử nghiệm lâm sàng, Steenbergen và nnk. (2015) đã cho trên 30 người trưởng thành uống 800mg GABA và ghi nhận sự cải thiện trong thay đổi về thần kinh của từng người. Theo Nuss (2015), trung tâm dị lập thể của thụ thể GABA-A cho phép sự ức chế của tế bào thần kinh và được sử dụng như là điểm đích cho việc điều trị trầm cảm. Thêm vào đó, GABA cũng được chứng minh là có liên quan trong sự phát triển

của não. Ramos-Miguel và nnk. (2015) cho thấy vùng não của bệnh nhân mắc bệnh Alzheimer có vùng cuối sản xuất GABA bị làm cho yếu đi, điều đó cho thấy vai trò sản xuất GABA của tế bào thần kinh bị mất đi. Tương tự, Surmeier và nnk. (2013) đã phát hiện bệnh nhân bị Parkinson biểu hiện triệu chứng không vận động như giảm khứ lực và trầm cảm, mà có liên quan đến sự thiếu hụt của GABA. Mặt khác, Wagner và nnk. (1997) cũng tìm thấy GABA có thể hoạt động như là chất ức chế dẫn truyền thần kinh vào ban đêm, trong khi hoạt động như chất kích thích dẫn truyền thần kinh vào ban ngày. DeWoskina và nnk. (2015) cũng chứng minh vai trò của GABA như là chất dẫn truyền thần kinh trong điều hòa nhịp sinh học bao gồm một tín hiệu nhanh điều chỉnh đầu ra của hoạt động thần kinh, trong khi các tín hiệu chậm lại điều khiển hài hòa giữa các tế bào thần kinh khác nhau. Điều đó cho thấy cân bằng giữa kích thích và ức chế tế bào thần kinh bởi GABA có thể làm thay đổi đồng hồ sinh học. Ngoài ra, các nhà nghiên cứu còn nỗ lực lớn để làm sáng tỏ cơ chế truyền cơn đau qua trung gian GABA (Mirza và nnk., 2010). Vai trò khác của GABA ở động vật có vú cũng được phát hiện liên quan đến giấc ngủ và mất ngủ. Nhiều loại thuốc gây ngủ đã được phát triển để gắn lên thụ thể GABA-A như barbiturates, benzodiazepines, imidazopyridines (Gottesmann, 2002). Harrison (2007) đã tổng kết vai trò của thụ thể GABA-A thông qua chứng minh cơ chế gây ngủ bởi sự thay đổi các đơn vị của thụ thể. Lần đầu tiên, Winkelman và nnk. (2008) đã cho thấy là hàm lượng GABA giảm đối với trường hợp mắc bệnh mất ngủ mà không dùng thuốc. Trong mô hình này, 1H-MRS là công cụ hữu ích để đánh giá GABA in vivo, có thể cung cấp thêm phương tiện làm sáng tỏ thêm về thần kinh học của chứng mất ngủ. Plante và nnk. (2012), Meyerhoff và nnk. (2014) đưa ra gợi ý việc giảm hàm lượng GABA có liên quan đến rối loạn trầm cảm.

Ở vi sinh vật, vai trò của GABA được nghiên cứu rộng rãi trong điều kiện acid. Một gợi ý đưa ra là con đường sinh tổng hợp GABA liên quan đến đáp ứng chuyển hóa glutamate và mất cân bằng oxy hóa (de Carvalho và nnk., 2011). Trong điều kiện acid, GABA được sản xuất bởi hệ thống GSD ở vi sinh vật, vì vậy mà có thể kiểm soát pH ở tế bào chất (Dhakal và nnk., 2012). GABA cũng liên quan đến quá trình hình thành bào tử của *Bacillus megaterium* (Foerster, 1971). Francis và nnk. (2007) cho thấy hệ thống GAD của quá trình sinh tổng hợp GABA có vai trò trong duy trì sự sống và phát triển trong điều kiện thiếu oxy của *Listeria monocytogenes*.

3. Lợi ích sức khỏe của GABA

GABA đóng vai trò quan trọng trong nhiều chức năng sinh lý ở người, bao gồm cải thiện lưu thông máu, điều chỉnh lượng insulin, ngăn ngừa tăng cholesterol, giảm lo âu, cải thiện tình trạng sau đột quỵ, tăng cường chức năng gan và thận, và bảo vệ cơ thể khỏi các bệnh liên quan đến nghiện rượu mạn tính. Nhờ những lợi ích này, GABA được ứng dụng rộng rãi trong y học và thực phẩm chức năng. Một số sản phẩm phổ biến có chứa GABA bao gồm gammalone, phô mai, trà gabaron và shochu (Nomura và nnk., 1998; Sawai và nnk., 2001; Yokoyama và nnk., 2002). Nhiều nghiên cứu về dược tính của GABA đã được công bố liên quan đến hoạt tính bảo vệ tế bào thần kinh, chống cao huyết áp, chống rối loạn tâm thần, chống tiểu đường và chống ung thư.

3.1. Tác dụng bảo vệ tế bào thần kinh

GABA sinh ra từ vi khuẩn *Lactobacillus buchneri* của kim chi được chứng minh là có thể bảo vệ tế bào thần kinh thông qua hạn chế số lượng tế bào chết do độc tố thần kinh gây ra (Cho và nnk., 2007). Thêm vào đó, Zhou và nnk. (2008) cũng khảo sát hiệu quả bảo vệ thần kinh của chất chủ vận thụ thể GABA trong não bị tổn thương do thiếu máu cục bộ. Kết quả nghiên cứu cho thấy cả muscimol (chất chủ vận thụ thể GABA-A) và baclofen (chất chủ vận thụ thể GABA-B) đều có tác dụng bảo vệ thần kinh hiệu quả. Việc kết hợp hai chất này mang lại hiệu quả bảo vệ đáng kể chống lại sự hủy hoại tế bào thần kinh do thiếu máu gây ra. Tác giả đã kết luận sự hoạt hóa của thụ thể GABA có thể dẫn đến phát sinh hiệu quả bảo vệ tế bào thần kinh thông qua tăng biểu hiện của nNOS (Ser847). Wei và nnk. (2012) còn phát hiện sự đồng hoạt hóa các thụ thể GABA có thể làm giảm con đường tín hiệu Fas/FasL dẫn đến chết theo chương trình của tế bào thần kinh, đồng thời ức chế hoạt tính của enzyme thioredoxin reductase và sự hoạt hóa của phân tử tín hiệu procaspase-3.

3.2. Tác dụng chống cao huyết áp

Kimura và nnk. (2002) nghiên cứu ảnh hưởng của GABA đến huyết áp ở chuột tăng huyết áp tự phát gây mê, đồng thời tìm hiểu cơ chế tác dụng hạ huyết áp của GABA, đặc biệt là vai trò của các thụ thể liên quan. GABA với hàm lượng từ 0,3-300 mg/kg làm giảm huyết áp tương ứng theo nồng độ, từ $9,20 \pm 3,96$ đến $35,0 \pm 5,34$ mmHg trong suốt 30 đến 50 phút. Nồng độ nhỏ nhất của GABA mà ở đó tác dụng giảm huyết áp có thể thấy được là từ 0,3 đến 1mg/kg. Cơ chế gây giảm huyết áp của GABA ở đây được tìm thấy là do làm giảm sự truyền giao cảm thông qua hoạt hóa thụ thể GABA-B tại điểm cuối synap hoặc tại vị trí các hạch thần kinh. Tương tự như vậy, Hayakawa và nnk. (2004) cũng khảo sát hiệu quả làm giảm huyết áp của GABA và các sản phẩm sữa được làm giàu GABA ở chuột tăng huyết áp tự phát và bình thường. GABA (5ml/kg) hay sản phẩm sữa được làm giàu GABA (0,5mg GABA/kg) làm giảm đáng kể huyết áp ở chuột tăng huyết áp tự phát từ 4 đến 8 giờ sau khi sử dụng nhưng không làm tăng huyết áp ở chuột bình thường. Hoạt tính làm giảm huyết áp của GABA phụ thuộc vào nồng độ từ 0,05 đến 5,00mg/kg. Đáng chú ý, huyết áp của chuột tăng lên rất chậm trong suốt quá trình thử nghiệm cho ăn với GABA trong vòng 1 đến 2 tuần so với nhóm đối chứng không sử dụng GABA. Thêm nữa, Shimada và nnk. (2009) cũng đánh giá hiệu quả chống cao huyết áp của tảo *Chlorella* được làm giàu GABA sau 12 tuần sử dụng ở những người mắc chứng cao huyết áp bình thường. Nó cho thấy rằng huyết áp tâm thu giảm đáng kể so với đối tượng sử dụng giả dược. Huyết áp tâm trương cũng có chiều hướng giảm sau khi sử dụng thực phẩm trên. Vì vậy, tảo *Chlorella* được làm giàu GABA được xem là thực phẩm hữu hiệu trong việc làm giảm huyết áp cho những bệnh nhân mắc chứng cao huyết áp ở mức bình thường. Thêm một nghiên cứu khác, Nishimura và nnk. (2016) đã khảo sát ảnh hưởng của gạo trắng được làm giàu GABA đối với huyết áp của 39 người mắc chứng cao huyết áp ở mức trung bình. Kết quả cho thấy rằng việc sử dụng gạo làm giàu GABA cải thiện được huyết áp buổi sáng so với nhóm người dùng gạo thường sau tuần đầu và trong suốt tuần thứ 6 và thứ 8. Điều đó cho thấy, gạo làm giàu GABA có thể cải thiện được chứng cao huyết áp buổi sáng.

3.3. Tác dụng chống rối loạn thần kinh

Theo Okada và nnk. (2000), công dụng hữu ích của gạo mầm đã được khử béo và làm giàu GABA như là thực phẩm chức năng đối với an thần, chứng mất ngủ, chứng trầm cảm và tự kỷ đã được khảo sát. Hai mươi bệnh nhân nữ được sử dụng gạo trên 3 lần 1 ngày với 26,4mg. Kết quả cho thấy tất cả các triệu chứng về thần kinh như mất ngủ, rối loạn tâm thần và trầm cảm đều được cải thiện hơn 65%.

3.4. Tác dụng chống tiểu đường

Cavagnini và nnk. (1982) đã chỉ ra rằng GABA ở liều 5g hoặc 10g làm tăng đáng kể mức insulin huyết tương mà không ảnh hưởng đến nồng độ glucose trong máu. Điều này cho thấy GABA hoạt động không thông qua các thụ thể chuyên biệt nào, mà đóng vai trò đặc biệt trong việc điều hòa nội tiết tuyến tụy. Gomez và nnk. (1999) đã nghiên cứu ảnh hưởng của các chất chủ vận GABA đến nồng độ glucose huyết tương ở chuột tiểu đường do streptozotocin gây ra. Kết quả cho thấy diazepam (1mg/kg), baclofen (1mg/kg) và acid aminooxyacetic (30mg/kg) đều làm giảm đáng kể lượng đường trong máu sau khi chuột tiểu đường sử dụng glucose. Đặc biệt, AOAA hoặc diazepam làm tăng nồng độ insulin huyết tương ở chuột tiểu đường, đạt mức tương đương với nồng độ insulin ở chuột bình thường. Những minh chứng này cho thấy benzodiazepines và những thuốc về GABA kích hoạt tuyến tụy, chủ yếu là làm tăng lượng insulin trong máu và giảm lượng đường trong máu ở chuột tiểu đường. Tương tự vậy, Adeghate và nnk. (2002) cho thấy rằng GABA gây ra một sự tăng lên đáng kể dịch tiết insulin từ tuyến tụy của chuột bình thường. Ở chuột tiểu đường, GABA cũng làm tăng hàm lượng insulin nhưng ở mức không đáng kể. Liu và nnk. (2017) lại tìm thấy khả năng làm giảm đường huyết và cải thiện tỷ lệ chuyển hóa glucose của GABA hoặc sitagliptin. Điều này được giải thích thông qua việc làm tăng tiết insulin và giảm glucagon huyết thanh. Chú ý hơn cả là sự kết hợp cả hai GABA và sitagliptin làm tăng hiệu quả kháng tiểu đường hơn nhiều so với trị liệu đơn. Nghiên cứu của Soltani và nnk. (2011) cũng có thêm phát hiện về khả năng kháng tiểu đường của GABA thông qua tế bào đảo nhỏ beta và miễn dịch. GABA gây ra sự phân cực màng tế bào và dòng Ca^{2+} đi vào, dẫn đến sự hoạt hóa của con đường sinh tồn và phát triển phụ thuộc vào PI3-K/Akt trong tế bào đảo nhỏ beta.

Kết quả nghiên cứu này cho thấy rằng liệu pháp dùng GABA có thể bảo tồn tế bào beta và vì thế ngăn chặn sự phát triển của bệnh tiểu đường loại I.

3.5. Tác dụng chống ung thư

Tatsuta và nnk. (1990) là nhóm đầu tiên lập luận về mối liên hệ tiềm năng giữa ung thư và GABA. Các loại thuốc điều hòa cấu trúc thụ thể GABA được xem là mục tiêu tiềm năng cho liệu pháp điều trị ung thư (Yang và nnk, 2023). Tác dụng của GABA đối với ung thư dạ dày do N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine gây ra đã được nghiên cứu. Việc sử dụng baclofen, một chất chủ vận thụ thể GABAB, làm giảm đáng kể nguy cơ và tỷ lệ mắc ung thư ở chuột. Ngoài ra, GABA cũng làm giảm tỷ lệ mắc ung thư đại tràng do azoxymethane gây ra (Tatsuta và nnk., 1992). Joseph và nnk. (2002) cũng phát hiện ra rằng GABA ức chế sự di chuyển hay sự di căn của tế bào ung thư đại tràng SW 480. Hiệu quả ức chế này qua trung gian thụ thể GABA-B và làm giảm nồng độ của AMP tuần hoàn.

4. Nghiên cứu sản xuất GABA

GABA có thể được sản xuất bằng phương pháp hóa học hoặc sinh học, tùy thuộc vào mục đích sử dụng và nhu cầu thương mại (Ueno, 2000). So với phương pháp hóa học, phương pháp tổng hợp sinh học được đánh giá cao hơn bởi tính đơn giản, hiệu quả xúc tác cao, điều kiện phản ứng không phức tạp và thân thiện với môi trường (Zhao và nnk., 2016). Quá trình sinh tổng hợp GABA chỉ bao gồm một phản ứng khử carboxyl của glutamate thành GABA dưới tác động của enzyme glutamate decarboxylase (Li và nnk., 2010). Điều này dẫn đến sự phát triển của nhiều kỹ thuật sinh tổng hợp GABA hiệu quả cao, bao gồm kỹ thuật cố định tế bào (Wang và nnk., 2011), lên men chua (Ngô Đại Hùng và nnk., 2023) và phương pháp lên men mẻ (Komatsuzaki và nnk., 2005). Cho đến hiện nay, nhiều chủng vi sinh vật đã được phân lập từ nhiều nguồn khác nhau và ứng dụng chúng cho sản xuất GABA phục vụ trong dược phẩm, thực phẩm và nhiều sản phẩm khác (bảng 1).

Bảng 1. Sản xuất GABA bởi nhiều chủng vi sinh vật khác nhau từ nhiều nguồn khác nhau

STT	Vi sinh vật	Nguồn phân lập	Hàm lượng	Tài liệu tham khảo
1	<i>Lactobacillus paracasei</i> NFRI 7415	Cá lên men	31145,3mg/l	Komatsuzaki và nnk., 2005
2	<i>Lactobacillus paracasei</i> PF6	Pho mát	99,9mg/kg	Siragusa và nnk., 2007
3	<i>Lactobacillus brevis</i> BJ20	Kim chi	2,465mg/l	Lee và nnk., 2010
4	<i>Streptomyces bacillaris</i> strain R9	Trà	2,9mg/kg	Jeng và nnk., 2007
5	<i>Lactobacillus brevis</i>	Sữa tươi	4599,2mg/l	Huang và nnk., 2007
6	<i>Lactococcus lactis</i>	Kim chi và sữa chua	6410mg/l	Lu và nnk., 2008

Tại Việt Nam, nhiều nghiên cứu đã được tiến hành nhằm tối ưu hóa quy trình thu nhận GABA từ hạt mầm và lên men bằng chủng vi khuẩn *Lactobacillus*. Theo nghiên cứu của Trương Nhật Trung và nnk. (2016), điều kiện tối ưu để thu nhận GABA từ hạt đậu xanh mầm bao gồm pH ngâm nước 5,83, nhiệt độ ủ 36,6°C và thời gian ủ 14,5 giờ. Hàm lượng GABA thu được 1638,67ppm, cao gấp 27,55 lần so với đậu nguyên liệu. Sau khi hoàn tất quá trình nảy mầm, hạt đậu được luộc ở 80°C trong 15 phút, sấy ở 50°C trong 3 giờ và nghiền thành bột. Bột đậu xanh thu được có độ ẩm 6,13% và hàm lượng GABA 273,76ppm, cao gấp 4,6 lần so với bột đậu nguyên liệu. Nghiên cứu của Cung Thị Tố Quỳnh và nnk. (2013) cho thấy gạo lứt Huyết Rồng và Jasmine được ngâm ở pH 6, nhiệt độ 30°C trong 20 giờ. Sau khi ngâm, gạo được ủ ở 35°C trong 36 giờ đối với gạo Jasmine và 48 giờ với gạo Huyết Rồng. Gạo thu được được sấy ở 60°C trong 18 giờ để đạt độ ẩm thích hợp cho bảo quản. Hàm lượng GABA trong gạo mầm thành phẩm tăng gấp 5 lần so với gạo lứt nguyên liệu. Tiếp theo, Trần Thị Thu Hương và nnk. (2017) đã nghiên cứu quy trình sản xuất gạo lứt giàu GABA từ các giống lúa OM 5451, OM 6979 và OM 1532 nảy mầm. Qua khảo sát thành phần dinh dưỡng của loại gạo lứt nâu được xay xát từ giống lúa OM 5451 cho thấy, khi ngâm gạo lứt ở pH 7 trong 9 giờ ở nhiệt độ phòng và ủ ở nhiệt độ 30°C trong 24 giờ hàm lượng GABA đạt $34,8 \pm 1,8\text{mg}/100\text{g}$ tăng gấp 27,43 lần so với nguyên liệu ban đầu. Nguyễn Hoàng Khang và nnk. (2016) cũng chứng minh ảnh hưởng của các chất hóa học như glutamic acid và CaCl_2 và các điều kiện nảy mầm để sản xuất GABA từ lúa

mầm IR50404. Kết quả cho thấy hàm lượng GABA tăng từ 55,87mg/kg đến 141,94mg/kg khi ngâm lúa trong điều kiện pH 3 có bổ sung 0,6% glutamic acid. Trong khi đó, điều kiện nảy mầm là 36°C và màng ủ dày 0,9cm thì hàm lượng GABA thu được là 269,23mg/kg.

5. Kết luận

Thực tế người tiêu dùng rất quan tâm đến các sản phẩm có nguồn gốc từ thiên nhiên nhằm tăng cường và duy trì sức khỏe. Đồng thời, các loại thực phẩm chức năng có nguồn gốc từ thiên nhiên cũng được phát triển cùng với xu hướng của người tiêu dùng. GABA được chứng minh là hợp chất có hoạt tính sinh học với nhiều tác dụng có lợi cho sức khỏe. Vì vậy, các loại thực phẩm chức năng được sản xuất từ GABA được cho là có thể ngăn ngừa hoặc điều trị các bệnh khác nhau, đặc biệt là tăng huyết áp, tiểu đường, và rối loạn thần kinh. Việc nghiên cứu sản xuất GABA quy mô lớn sử dụng các công nghệ sinh học sẽ tăng lên đáng kể trong ngành công nghiệp thực phẩm. Tuy nhiên, việc thử nghiệm và xác nhận tính an toàn và hiệu quả của việc tiêu thụ GABA là cần thiết trong các thử nghiệm lâm sàng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Adeghate E, & Ponery AS. (2002). GABA in the endocrine pancreas: cellular localization and function in normal and diabetic rats. *Tissue Cell*, 34, 1-6.
- [2] Ahmad S, & Fariduddin Q. (2024) Deciphering the enigmatic role of gamma-aminobutyric acid (GABA) in plants: Synthesis, transport, regulation, signaling, and biological roles in interaction with growth regulators and abiotic stresses. *Plant Physiology and Biochemistry*, 208, 108502.
- [3] Baum G, Lev-Yadun S, Fridmann Y, Arazi T, Katsnelson H, Zik M, & Fromm H. (1996). Calmodulin binding to glutamate decarboxylase is required for regulation of glutamate and GABA metabolism and normal development of plants. *The EMBO Journal*, 15, 2988-2996.
- [4] Brown AW, Hall DE, & MacGregor KB. (2002). Insect footsteps on leaves stimulate the accumulation of 4-aminobutyrate and can be visualized through increased chlorophyll fluorescence and superoxide production. *Plant Physiology*, 129(4), 1430-1434.
- [5] Cavagnini F, Pinto M, Dubini A, Invitti C, Cappelletti G, & Polli EE. (1982). Effects of gamma aminobutyric acid (GABA) and muscimol on endocrine pancreatic function in man. *Metabolism*, 31(1), 73-77.
- [6] Chen Y, Baum G, & Fromm H. (1994). The 58-kD calmodulin-binding glutamate decarboxylase is a ubiquitous protein in petunia organs and its expression is developmentally regulated. *Plant Physiology*, 106, 1381-1387.
- [7] Cho YR, Chang JY, & Chang HC. (2007). Production of gamma-aminobutyric acid (GABA) by *Lactobacillus buchneri* isolated from kimchi and its neuroprotective effect on neuronal cells. *Journal of Microbiology and Biotechnology*, 17, 104-109.
- [8] Crawford LA, Bown AW, Breitkreuz KE, & Guine1 FC. (1994). The synthesis of γ -aminobutyric acid in response to treatments reducing cytosolic pH. *Plant Physiology*, 104, 865-871.
- [9] Cung Thị Tô Quỳnh, Nguyễn Hoàng Dũng, và Lại Quốc Đạt (2013). Nghiên cứu xây dựng quy trình sản xuất gạo mầm (gạo GABA) từ gạo lứt Việt Nam. *Tạp chí Khoa học và Công nghệ*, 51(1), 63-71.
- [10] de Carvalho LP, Ling Y, Shen C, Warren JD, & Rhee KY. (2011). On the chemical mechanism of succinic semialdehyde dehydrogenase (GabD1) from *Mycobacterium tuberculosis*. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 509, 90-99.
- [11] DeWoskin D, Myung J, Belle MD, Piggins HD, Takumi T, & Forger DB. (2015). Distinct roles for GABA across multiple timescales in mammalian circadian timekeeping. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 112, E3911-3919.
- [12] Dhakal R, Bajpai VK, & Baek KH. (2012). Production of GABA (γ – Aminobutyric acid) by microorganisms: a review. *Brazilian Journal of Microbiology*, 43(4), 1230-1241.

- [13] Foerster HF. (1971). Gamma-aminobutyric acid as a required germinant for mutant spores of *Bacillus megaterium*. *Journal of Bacteriology*, 108(2), 817-823.
- [14] Francis GA, Scollard J, Meally A, Bolton DJ, Gahan CGM, Cotter PD, Hill C, & O'Beirne D. (2007). The glutamate decarboxylase acid resistance mechanism affects survival of *Listeria monocytogenes* LO28 in modified atmosphere-packaged foods. *Journal of Applied Microbiology*, 103, 2316-2324.
- [15] Gomez R, Asnis N, Tannhauser SL, & Barros HM. (1999). GABA agonists differentially modify blood glucose levels of diabetic rats. *The Japanese Journal of Pharmacology*, 80(4), 327-331.
- [16] Gottesmann C. (2002). GABA mechanisms and sleep. *Neuroscience*, 111, 231-239.
- [17] Harrison NL. (2007). Mechanisms of sleep induction by GABA(A) receptor agonists. *Journal of Clinical Psychiatry*, 68(5), 6-12.
- [18] Hayakawa K, Kimura M, Kasaha K, Matsumoto K, Sansawa H, Yamori Y. (2004). Effect of a γ -aminobutyric acid-enriched dairy product on the blood pressure of spontaneously hypertensive and normotensive Wistar-Kyoto rats. *British Journal of Nutrition*, 92, 411-417.
- [19] Huang JML, Wu H, & Lin D. (2007). Biosynthesis of γ -aminobutyric acid (GABA) using immobilized whole cells of *Lactobacillus brevis*. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, 23, 865-871.
- [20] Humphries MD, & Prescott TJ. (2010). The ventral basal ganglia, a selection mechanism at the crossroads of space, strategy, and reward. *Progress in Neurobiology*, 90(4), 385-417.
- [21] Jeng KC, Chen CS, Fang YP, Hou RCW, & Chen YS. (2007). Effect of microbial fermentation on content of statin, GABA, and polyphenols in Pu-Erh tea. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 55, 8787-8792.
- [22] Joseph J, Niggemann B, Zaenker KS, & Entschladen F. (2002). The neurotransmitter gamma aminobutyric acid is an inhibitory regulator for the migration of SW480 colon carcinoma cells. *Cancer Research*, 62, 6467-6469.
- [23] Kimura M, Hayakawa K, & Sansawa H. (2002). Involvement of γ -aminobutyric acid (GABA) B receptors in the hypotensive effect of systemically administered GABA in spontaneously hypertensive rats. *The Japanese Journal of Pharmacology*, 89, 388-394.
- [24] Komatsuzaki N, Shima J, Kawamoto S, Momosed H, & Kimura T. (2005). Production of γ -aminobutyric acid (GABA) by *Lactobacillus paracasei* isolated from traditional fermented foods. *Food Microbiology*, 22, 497-504.
- [25] Lee BJ, Kim JS, Kang YM, Lim JH, Kim YM, Lee MS, Jeong MH, Ahn CB, & Je JY. (2010). Antioxidant activity and γ -aminobutyric acid (GABA) content in sea tangle fermented by *Lactobacillus brevis* BJ20 isolated from traditional fermented foods. *Food Chemistry*, 122(1), 271-276.
- [26] Li H, & Cao Y. (2010). Lactic acid bacterial cell factories for gamma - aminobutyric acid. *Amino Acids*, 39, 1107-1116.
- [27] Liu W, Son DO, Lau HK, Zhou Y, Prud'homme GJ, Jin T, Wang Q. (2017). Combined oral administration of GABA and DPP-4 inhibitor prevents beta cell damage and promotes beta cell regeneration in mice. *Frontiers in Pharmacology*, 8, 362.
- [28] Lu X, Xie C, & Gu Z. (2008). Isolation of γ -aminobutyric acid producing bacteria and optimization of fermentative medium. *Biochemical Engineering Journal*, 41, 48-52.
- [29] Madsen KK, Clausen RP, Larsson OM, Krogsgaard-Larsen P, Schousboe A, & White HS. (2009). Synaptic and extrasynaptic GABA transporters as targets for anti-epileptic drugs. *Journal of Neurochemistry*, 109(Suppl. 1), 139-144.
- [30] Martin DL, & Olsen RW. (Eds.) (2000). GABA in the nervous system: The view at 50 years. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins.
- [31] Meyerhoff DJ, Mon A, Metzler T, & Neylan TC. (2014). Cortical gamma-aminobutyric acid and glutamate in posttraumatic stress disorder and their relationships to self-reported sleep quality. *Sleep*, 37(5), 893-900.
- [32] Mirza NR, & Munro G. (2010). The role of GABA(A) receptor subtypes as analgesic targets. *Drug News and Perspectives*, 23(6), 351-360.

- [33] Ngô Đại Hùng, Trần Quốc Tuấn, Nguyễn Thị Nhật Hằng, Nguyễn Thanh Bình, Huỳnh Anh Tuấn, Võ Thị Kim Thư, Ngô Đại Nghiệp, Võ Thanh Sang (2023). Phân lập và tuyển chọn các chủng vi khuẩn *Lactobacillus* sinh gamma-aminobutyric acid (GABA) cao từ thực phẩm lên men truyền thống. *Tạp chí Khoa học và Công nghệ Việt Nam*, 65(1), 20-25.
- [34] Nguyễn Hoàng Khang, Nguyễn Diệu Hiền, Lê Nguyễn Đoàn Duy và Nguyễn Công Hà (2016). Ảnh hưởng của loại hóa chất ngâm và điều kiện nảy mầm đến sự hình thành GABA của giống lúa IR50404 ở qui mô xưởng thực nghiệm. *Tạp chí Khoa học Trường Đại học Cần Thơ*, 1, 59-65.
- [35] Nishimura M, Yoshida SI, Haramoto M, Mizuno H, Fukuda T, Kagami-Katsuyama H, Tanaka A, Ohkawara T, Sato Y, & Nishihira J. (2016). Effects of white rice containing enriched gamma-aminobutyric acid on blood pressure. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, 6, 66-71.
- [36] Nomura M, Kimoto H, Someya Y, Furukawa S, & Suzuki I. (1998). Production of gamma-aminobutyric acid by cheese starters during cheese ripening. *Journal of Dairy Science*, 81, 1486-1491.
- [37] Nuss P. (2015). Anxiety disorders and GABA neurotransmission: a disturbance of modulation. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 11, 165-175.
- [38] Okada T, Sugishita T, Murakami T, Murai H, Saikusa T, Horino T, Onoda A, Kajimoto O, Takahashi R, & Takahashi T. (2000). Effect of the defatted rice germ enriched with GABA for sleeplessness, depression, autonomic disorder by oral administration. *The Japanese Society for Food Science and Technology*, 47, 596-603.
- [39] Olsen RW, & Macdonald RL. (2002). GABA-A receptor complex: Structure and function. In Ejeberg J, Schousboe A & Krogsgaard-Larsen P (Eds.), *Glutamate and GABA receptors and transporters: Structure, function, and pharmacology* (pp. 202-235). London: Routledge.
- [40] Olsen RW, & Sieghart W. (2008). International union of pharmacology LXX. Subtypes of γ -aminobutyric acid A receptors: Classification on the basis of subunit composition, pharmacology, and function. Update. *Pharmacological Reviews*, 60, 243-260.
- [41] Plante DT, Jensen JE, Schoerning L, & Winkelman JW. (2012). Reduced γ -aminobutyric acid in occipital and anterior cingulate cortices in primary insomnia: a link to major depressive disorder? *Neuropsychopharmacology*, 37(6), 1548-1557.
- [42] Ramos-Miguel A, Hercher C, Beasley CL, Barr AM, Bayer TA, Falkai P, Leurgans SE, Schneider JA, Bennett DA, & Honer WG. (2015). Loss of Munc18-1 long splice variant in GABAergic terminals is associated with cognitive decline and increased risk of dementia in a community sample. *Molecular Neurodegeneration*, 10, 65.
- [43] Sawai Y, Yamaguchi Y, Miyana D, & Yoshitomi H. (2001). Cycling treatment of anaerobic and aerobic incubation increases the content of gamma-aminobutyric acid in tea shoots. *Amino Acids*, 20, 331-334.
- [44] Scholz SS, Reichelt M, Mekonnen DW, Ludewig F, & Mithöfer A. (2015). Insect herbivory-elicited GABA accumulation in plants is a wound-induced, direct, systemic, and jasmonate-independent defense response. *Frontiers in Plant Science*, 6, 1128.
- [45] Shelp BJ, Brown AW, & Faure D. (2006). Extracellular γ -Aminobutyrate Mediates Communication between Plants and Other Organisms. *Plant Physiology*, 142(4), 1350-1352.
- [46] Shimada M, Hasegawa T, Nishimura C, Kan H, Kanno T, Nakamura T, & Matsubayashi T. (2009). Anti-hypertensive effect of gamma-aminobutyric acid (GABA)-rich *Chlorella* on high-normal blood pressure and borderline hypertension in placebo-controlled double blind study. *Clinical and Experimental Hypertension*, 31(4), 342-354.
- [47] Siragusa S, Angelis MDe, Cagno RDi, Rizzello CG, Coda R, & Gobbetti M. (2007). Synthesis of γ -aminobutyric acid by lactic acid bacteria isolated from a variety of Italian cheeses. *Applied and Environmental Microbiology*, 7283-7290.
- [48] Soltani N, Qiu H, Aleksic M, Glinka Y, Zhao F, Liu R, Li Y, Zhang N, Chakrabarti R, Ng T, Jin T, Zhang H, Lu WY, Feng ZP, Prud'homme GJ, & Wang Q. (2011). GABA exerts protective and regenerative effects on islet beta cells and reverses diabetes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(28), 11692-11697.
- [49] Stagg CJ, Bachtiar V, & Johansen-Berg H. (2011). The role of GABA in human motor learning. *Current Biology*, 21(6), 480-484.

- [50] Steenbergen L, Sellaro R, Stock AK, Beste C, & Colzato LS. (2015). γ -Aminobutyric acid (GABA) administration improves action selection processes: a randomised controlled trial. *Scientific Reports*, 31, 12770.
- [51] Surmeier DJ, & Schumacker PT. (2013). Calcium, bioenergetics, and neuronal vulnerability in Parkinson's disease. *Journal of Biological Chemistry*, 288, 10736.
- [52] Tatsuta M, Iishi H, Baba M, Nakaizumi A, Ichii M, & Taniguchi H. (1990). Inhibition by gamma-aminobutyric acid and baclofen of gastric carcinogenesis induced by N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine in Wistar rats. *Cancer Research*, 50, 4931-4934.
- [53] Tatsuta M, Iishi H, Baba M, Taniguchi H. (1992). Attenuation by the GABA receptor agonist baclofen of experimental carcinogenesis in rat colon by azoxymethane. *Oncology*, 49, 241-245.
- [54] Trần Thị Thu Hương, Trần Thị Hồng Châu, Hoàng Đình Bằng, và Lê Thị Trúc Hương (2017). Nghiên cứu quy trình công nghệ sản xuất gạo lứt giàu GABA từ các giống lúa OM 5451, OM 6979 và OM 1532 nảy mầm. *Tạp chí Khoa học Đại học Văn Hiến*, 5(3), 140-152.
- [55] Trương Nhật Trung và Đồng Thị Anh Đào (2016). Làm giàu hàm lượng gamma-aminobutyric acid (GABA) trên hạt đậu xanh dưới điều kiện nảy mầm hypoxia- anaerobic và đánh giá sự hao tổn nảy sau quá trình luộc. *Science and technology Development*, 19, 88-96.
- [56] Ueno H. (2000). Enzymatic and structural aspects on glutamate decarboxylase. *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic*, 10, 67-79.
- [57] Wagner S, Castel M, Gainer H, & Yarom Y. (1997). GABA in the mammalian suprachiasmatic nucleus and its role in diurnal rhythmicity. *Nature*, 387, 598-603.
- [58] Wang Q, Xin YQ, Zhang F, Feng ZY, Fu J, Luo L, & Yin ZM. (2011). Enhanced gamma-aminobutyric acid-forming activity of recombinant glutamate decarboxylase (gadA) from *Escherichia coli*. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, 27, 693-700.
- [59] Wei XW, Yan H, Xu B, Wu YP, Li C, & Zhang GY. (2012). Neuroprotection of co-activation of GABA receptors by preventing caspase-3 denitrosylation in KA-induced seizures. *Brain Research Bulletin*, 88(6), 617-623.
- [60] Winkelman JW, Buxton OM, Jensen JE, Benson KL, O'Connor SP, Wang W, & Renshaw PF. (2008). Reduced brain GABA in primary insomnia: preliminary data from 4T proton Magnetic Resonance Spectroscopy (1H-MRS). *Sleep*, 31(11), 1499-1506.
- [61] Yang Y, Ren L, Li W, Zhang Y, Zhang S, Ge B, Yang H, Du G, Tang B, Wang H, Wang J. (2023). GABAergic signaling as a potential therapeutic target in cancers. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 161, 114410.
- [62] Yildiz A, Quetscher C, Dharmadhikari S, Chmielewski W, Glaubitz B, Schmidt-Wilcke T, Edden R, Dydak U, & Beste C. (2014). Feeling safe in the plane: Neural mechanisms underlying superior action control in airplane pilot trainees - A combined EEG/MRS study. *Human Brain Mapping*, 35, 5040-5051.
- [63] Yokoyama S, Hiramatsu J, & Hayakawa K. (2002). Production of gamma-aminobutyric acid from alcohol distillery lees by *Lactobacillus brevis* IFO- 12005. *Journal of Bioscience and Bioengineering*, 93(1), 95-97.
- [64] Zhao W, Hu S, Huang J, Ke P, Yao S, Lei Y, Mei L, & Wang J. (2016). Permeabilization of *Escherichia coli* with ampicillin for a whole cell biocatalyst with enhanced glutamate decarboxylase activity. *Chinese Journal of Chemical Engineering*, 24, 909-913.
- [65] Zhou C, Li C, Yu HM, Zhang F, Han D, & Zhang GY. (2008). Neuroprotection of gamma-aminobutyric acid receptor agonists via enhancing neuronal nitric oxide synthase (Ser847) phosphorylation through increased neuronal nitric oxide synthase and PSD95 interaction and inhibited protein phosphatase activity in cerebral ischemia. *Journal of Neuroscience Research*, 86(13), 2973-2983.