

A Review of the Effects of L-theanine Consumption on the Brain Cognitive Function

Mahnaz Ghowsi^{*}, Namdar Yousofvand[†]

Abstract

The increasing prevalence of dementia in the world is one of the most important challenges in the world and today, in order to find ways to prevent the development, progress, and treatment of this disease, a lot of research is being done. L-theanine is a water-soluble non-protein amino acid that is mostly found in green tea (*Camellia sinensis*). Some studies have pointed to the effect of l-theanine in improving cognitive function and preventing the progression of cognitive dysfunction. This review focuses on recent research on the effects of L-theanine consumption on cognitive brain function. For this purpose, the Google Scholar database was searched using the keywords L-theanine, brain function, and cognitive function and articles that focused on the effects of L-theanine on cognitive function, Alzheimer's disease, and cognitive decline were selected. The results of the studies suggest that L-theanine consumption may be useful for improving memory, attention and cognitive function of the brain. Yet, to identify the exact mechanisms involved in these effects, it is necessary to conduct further and more detailed studies.

Keywords: L-theanine, Brain function, Cognitive function, Attention

* Corresponding Author

1. Department of biology, Faculty of Sciences, Razi University, Kermanshah, Iran.
Ghaousi.mahnaz@razi.ac.ir; Ghowsi.mahnaz@gmail.com

2. Department of Biology, Faculty of Sciences, Razi University, Kermanshah, Iran.

مروری بر اثرات مصرف ال - تیانین بر عملکرد شناختی مغز

مهناز قوسی*^۳، نامدار یوسف‌وند^۴

چکیده

شیوع روزافزون دمانس (زوال عقل) در دنیا، یکی از مهم‌ترین چالش‌ها در جهان است و امروزه، به منظور یافتن راه‌های جلوگیری از ایجاد، پیشرفت و درمان این بیماری، تحقیقات زیادی در حال انجام است. ال - تیانین یک اسید آمینه غیرپروتئینی محلول در آب است که بیشتر در چای سبز (*Camellia sinensis*) وجود دارد. برخی مطالعات به تأثیر ال - تیانین در بهبود عملکرد شناختی و جلوگیری از پیشرفت اختلال عملکرد شناختی اشاره کرده‌اند. این مطالعه مروری بر تحقیقات انجام شده اخیر در زمینه تأثیرات مصرف ال - تیانین بر عملکرد شناختی مغز متمرکز شده است. بدین‌منظور، جست‌وجو در پایگاه داده Google Scholar با استفاده از کلیدواژه‌های ال - تیانین، عملکرد مغزی، و عملکرد شناختی انجام شد و مقالاتی که بر روی تأثیرات ال - تیانین روی عملکرد شناختی، بیماری آلزایمر و زوال شناختی تمرکز داشتند، انتخاب شدند. نتایج مطالعات انجام شده پیشنهاد می‌کنند که مصرف ال - تیانین ممکن است برای بهبود حافظه، توجه و عملکرد شناختی مغز مفید باشد اما برای شناسایی مکانیسم‌های دقیق درگیر در این اثرات، انجام مطالعات بیشتر و دقیق‌تر لازم است.

واژه‌های کلیدی: ال - تیانین، عملکرد مغزی، عملکرد شناختی، توجه.

* نویسنده مسئول

۳. گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه رازی، کرمانشاه، ایران.

Ghowsi.mahnaz@gmail.com ;Ghaousi.mahnaz@razi.ac.ir

۴. گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه رازی، کرمانشاه، ایران.

مقدمه

دمانس^۵ (زوال عقل) فقدان اکتسابی شناخت در حوزه‌های شناختی چندگانه است که می‌تواند بر عملکردهای اجتماعی یا شغلی تأثیرگذار باشد [۱]. در دنیا دمانس در ۵/۴ درصد از افراد دارای سن بالاتر از ۶۵ سال دیده می‌شود و شیوع آن با بالا رفتن سن افزایش می‌یابد [۲]. معمولاً دمانس با یکی از بیماری‌های عصبی از جمله بیماری آلزایمر و آسیب عروق مغزی همراه است. تشخیص دمانس نیازمند بررسی تاریخچه نقص شناختی و آسیب فعالیت‌های روزمره با کمک دوستان و خانواده است و همچنین متخصص بالینی باید نقایص در حافظه، کلام، توجه، شناخت بصری - فضایی مثل جهت‌گیری فضایی، عملکرد اجرایی و خلق‌وخو را نیز بررسی و تأیید کند [۱]. چندین درمان دارویی و غیردارویی برای دمانس وجود دارد اما تاکنون درمان اساسی نویدبخشی مشخص نشده است [۲]. افزایش شیوع این بیماری در سال‌های اخیر نگران‌کننده است و یک مسأله جهانی است که نیازمند یافتن راهی برای پیشگیری و درمان است [۳، ۴].

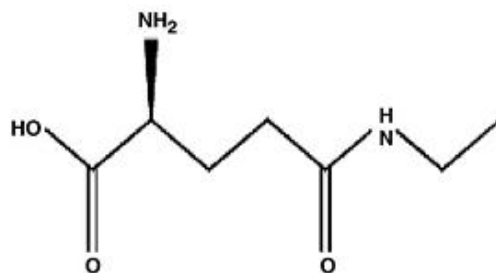
ال-تیانین (ان - اتیل - ال - گلوتامین)^۶ یک اسید آمینه آنالوگ گلوتامیک اسید است که در ساختار پروتئین‌ها شرکت ندارد و از آن برای درمان بیماری‌های متابولیکی مختلف نظیر دیابت، تضعیف افزایش وزن بدن و تجمع چربی استفاده می‌شود. ال-تیانین به‌ویژه در چای سبز (*Camellia sinensis* L) وجود دارد و از نظر تاریخی برای تمدد اعصاب مورد استفاده قرار گرفته است [۵، ۶]. میزان ال - تیانین در برگ‌ها و ریشه‌های چای بیشتر از ساقه آن است و محتوای ال - تیانین بسته به زمینه ژنتیکی، فصل، دما و دوره‌های رشد گیاه متفاوت است [۷].

ترکیب ال - تیانین و گابا اثر سینرژیکی مثبتی روی رفتار خواب، کیفیت خواب و طول زمان خواب در رت‌های دچار هوشیاری القا شده با کافئین داشت و مکانیسم پیشنهاد شده برای این اثر افزایش بیان گیرنده گابا بود [۸].

۵. Dementia

۶. L-theanine (N-ethyl-L-glutamine)

گزارش شده که ال - تیانین از طریق کاهش سرعت ضربان قلب و پاسخ‌های ایمنوگلوبولین A در بزاق، پاسخ فیزیولوژیکی به استرس را کم می‌کند [۹]. ال - تیانین از طریق غشاهای حاشیه مسواکی روده‌ها جذب می‌شود و می‌تواند جذب گلوتامین و اسیدهای آمینه بزرگی مثل لوسین و تریپتوفان به داخل اعضا را مهار کند. تجویز آن می‌تواند میزان گلوکز سرمی را کاهش دهد که احتمالاً این کار را از طریق مهار بیان mRNAهای SGLT3^y و GLUT5 انجام می‌دهد. در موش‌های صحرایی تیمار شده با ال - تیانین، تضعیف جذب اسیدهای چرب در رژیم غذایی ممکن است به وسیله کاهش بیان رونوشت‌های GPR120^h و FABP2^g در روده رت‌ها صورت گیرد در حالی که بیان ناقلان روده‌ای پاسخ‌دهنده به جذب اسیدهای آمینه در آنها نیز افزایش یافته بود [۱۰]. پس از جذب از روده‌ها، ال - تیانین می‌تواند به مغز وارد شود زیرا این ماده قادر به عبور از سد خونی - مغزی است [۱۱].



شکل ۱. ساختار شیمیایی ال - تیانین (ان اتیل - ال گلوتامین) [۵]

پس از مصرف خوراکی، ال - تیانین به سرعت در روده جذب می‌شود، و سپس از طریق گردش خون بر روی بافت‌ها و اندام‌های مختلف اثر می‌کند و از سد خونی مغزی عبور می‌کند تا بر روی مغز اثر بگذارد و از این طریق بر تنظیم عملکردهای بدن تأثیر می‌گذارد. در نهایت، ال - تیانین از ادرار دفع می‌شود یا با هیدرولیز آنزیمی در کلیه‌ها به

۷. Sodium dependent glucose transporter 3

۸. G-protein-coupled receptor 120

۹. Fatty acid binding protein 2

اسید گلوتامیک و اتیل آمین متابولیزه می‌شود که آنها هم از طریق ادرار دفع می‌شوند. یک مطالعه فارماکوکینتیک در انسان نشان داد که زمان تأخیر دریافت ال - تیانین حدود ۱۰ دقیقه و نیمه عمر جذب و حذف آن به ترتیب حدود ۱۵ دقیقه و ۶۵ دقیقه بود و پس از حدود ۵۰ دقیقه، ال - تیانین به حداکثر غلظت خونی خود رسید [۱۲]. برخی شواهد حاکی از آن است که ال - تیانین می‌تواند در بهبود عملکرد شناختی و جلوگیری از پیشرفت اختلال عملکرد شناختی مفید باشد. این مقاله نتایج مطالعات در مورد اثرات مصرف ال - تیانین بر فرایند شناختی و حافظه و توجه را بررسی کرده است.

مواد و روش‌ها

جست‌وجو در پایگاه داده Google Scholar با استفاده از کلیدواژه‌های ال - تیانین، عملکرد مغزی، حافظه، و عملکرد شناختی انجام شد و مقالاتی که بر روی تأثیرات ال-تیانین روی عملکرد شناختی، بیماری آلزایمر و زوال شناختی تمرکز داشتند، انتخاب شدند.

نتایج و بحث

ال - تیانین می‌تواند از طریق اثرات محافظت‌کننده نورونی خود عملکرد شناختی مغز را بهبود دهد.

بابا و همکاران یک مطالعه دوسو کور تصادفی دارونما - کنترل، در بین افراد میانسال و افراد پیرتری که از نقص عملکرد شناختی خود آگاهی داشتند، انجام دادند و نتایج آن نشان داد که مصرف ال - تیانین زمان واکنش به تکالیف توجهی^{۱۰} را کاهش داد و تعداد پاسخ‌های درست را افزایش داد و آنها نتیجه گرفتند که این ماده می‌تواند توجه را افزایش دهد و حافظه کاری و عملکردهای اجرایی را بهبود دهد [۴].

یک مطالعه دیگر روی ۱۰ زن و ۲ مرد سالخورده با میانگین سنی ۸۸ سال که نقص

شناختی خفیفی داشتند نشان داد که مصرف ۲ گرم در روز پودر چای سبز به مدت ۳ ماه (حاوی ۲۲۷ میلی گرم catechins و ۴۲ میلی گرم تیانین) پیشرفت اختلال عملکرد شناختی را کم کرد و عملکرد شناختی را بهبود داد [۲]. در حالی که در یک مطالعه دیگر، اثر تیانین در بهبود توجه در پاسخ به تیمار با ۱۰۰ میلی گرم در روز در ۴ روز جداگانه دیده شد و میزان خطا در افراد مصرف کننده در مقایسه با دارونما کاهش یافته بود [۱۳]. در مطالعه‌ای دیگر، با مصرف تیانین با دوز ۲۰۰ میلی گرم در روز (یک بار در روز) بهبود قابل توجهی مشاهده شد و این اثر همانند اثرات کافئین بود [۱۴]. همچنین ال - تیانین تشنج القا شده با کافئین را مهار کرده و میزان GABA را در مغز موش‌ها افزایش می‌دهد [۱۵].

گزارش شده که فعال‌سازی بیش از حد مسیرهای خانواده پروتئین کیناز فعال شده با میتوزن^{۱۱} (MAPK) و (NF- κ B) nuclear factor سیگنال‌های درگیر در مرگ نورون‌ها هستند. مطالعات نشان داده که مهار این مسیرها می‌تواند در درمان بیماری‌های نورودژنراتیو از جمله بیماری آلزایمر مفید باشد [۵]. چندین مطالعه نشان داده‌اند که سمیت سلولی القا شده با A از طریق تولید گونه‌های اکسیژن فعال^{۱۲} (ROS) میانجی‌گری می‌شود. بنابراین هر ماده‌ای که بتواند سطح ROS را کاهش دهد ممکن است به جلوگیری از ایجاد یا پیشرفت بیماری آلزایمر کمک کند [۱۶].

بافت مغزی به دلیل دارا بودن محتوای چربی زیاد قابل اکسید شدن و مصرف بالای اکسیژن، نسبت به استرس اکسیداتیو حساس است [۱۷]. در بیماری آلزایمر وجود پلاک‌های بتا - آمیلوئیدی^{۱۳} (A β) با استرس اکسیداتیو همراه است که به نوبه خود موجب آسیب میتوکندری‌ها، از دست رفتن سیناپس‌ها و نورون‌ها و مرگ نورون‌ها می‌شود [۱۸]. در یک مطالعه روی سلول‌های PC12 نشان داده شده که عصاره چای سبز از طریق مهار فعال‌سازی مسیرهای NF- κ B و ERK/p38 MAP kinase مانع از مرگ القا

۱۱. Mitogen-Activated Protein Kinase (MAPK)

۱۲. Reactive Oxygen Species (ROS)

۱۳. Amyloid beta

شده توسط A شد [۱۶]. یک مطالعه توسط آقای کیم و همکاران نشان داد که تجویز خوراکی ال - تیانین به مقدار ۲ و ۴ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به مدت ۵ هفته آسیب شناختی القا شده با A 1-42 را تضعیف کرد و میزان A 1-42 و مرگ سلولی نورن‌ها در قشر مغز و هیپوکمپ و نیز فعالیت NF- B را کاهش داد. به علاوه میزان پروتئین اکسید شده و آسیب لیپید را کم کرد. آنها گزارش دادند که احتمالاً اثرات مثبت ال - تیانین روی حافظه ممکن است به وسیله تضعیف ERK/p38 و NF- b و کاهش آسیب اکسیداتیو انجام شود و ممکن است که این ماده در جلوگیری و درمان بیماری آلزایمر مفید باشد [۵] زیرا این ماده فعالیت آنتی‌اکسیدانی دارد [۱۱].

همچنین شواهد حاکی از آن است که تیانین از طریق مهار ترانسپورتر گلوتامین رهایش خارج سلولی گلوتامین را تضعیف کرده و سایتوتوکسیسیتی را کم می‌کند [۱۹] و نورون‌زایی^{۱۴} را آغاز کرده و ممکن است بتواند آسیب شناختی را کاهش دهد. با این حال، اثرات ال - تیانین بر عملکرد شناختی در انسان‌ها قطعی نیست [۴].

در یک مطالعه نوزاوا و همکاران گزارش کردند که در سلول‌های کشت داده شده قشر مغز رت، قرارگیری در معرض غلظت ۸۸۰ میکرومولار از تیانین به طور گذرا غلظت داخل سلولی کلسیم را بالا برد [۲۰]. مطالعات نشان داده که ال - تیانین می‌تواند عملکرد حافظه را بهبود بخشد به طوری که در یک مطالعه توسط یامادا و همکاران مصرف ال - تیانین به مدت ۳ هفته رفتار جست‌وجو برای شیء جدید را تحت تأثیر قرار داد [۲۱] و در مطالعه دیگر نشان داده شد که این ماده سطوح سروتونین، دوپامین و گابای مغز را افزایش داده و برای گیرنده‌های AMPA، kinate و NMDA میل ترکیبی در حد میکرومولار دارد [۲۲].

تجویز تیانین در استریاتوم مغز رهایش دوپامین را افزایش می‌دهد اما این افزایش توسط تیمار با D-2- amino-5-phosphonopentanoate (D-APV) که یک آنتاگونیست رقابتی گیرنده‌های NMDA است، مهار می‌شود و در واقع تیانین یک

آنتاگونیست رقابتی گیرنده‌های گلوتاماتی است اما اتصال آن قوی نیست [۱۹]. تیمار از طریق تزریق داخل بطنی، ۲۵۰ الی ۵۰۰ میلی مولار تیانین مانع از مرگ نورونی با تأخیر القا شده با ایسکمی در ناحیه 1 Cornu Ammonis هیپوکامپ به روش وابسته به دوز می‌شود. این شواهد نشان می‌دهند که تیانین با تأثیر بر گیرنده‌های NMDA برای نورون‌ها اثر محافظتی دارد [۲۳]. احتمالاً تیانین از طریق اتصال به گیرنده‌های گلوتامات (NMDA, kinate, AMPA) و از طریق بلوک کردن اتصال به گیرنده گلوتامات در محافظت از نورون‌ها نقش دارد [۱۹].

در معرض قرار گرفتن مداوم نوجوانان با 9- - تتراهیدرو کانابینول (THC) ^{۱۵} با افزایش خطر عصبی روانپزشکی مرتبط است و باعث ایجاد ناهنجاری‌های نورونی، مولکولی و رفتاری شبیه اندوفنوتیپ‌های عصبی روانپزشکی می‌شود. در یک مطالعه روی در موش‌های صحرایی نر قبل از استفاده از یک مدل پیش بالینی مواجهه نوجوانان با THC، گزارش شد که پیش تیمار با ال - تیانین، می‌تواند از اختلالات طولانی مدت ناشی از THC در هر دو حالت فعالیت قشر جلو پیشانی و دوپامینرژیک ناحیه تگمنتال شکمی جلوگیری کند و این اثر محافظت‌کننده عصبی، تا بزرگسالی ادامه دارد. علاوه بر این، پیش تیمار با ال - تیانین، به طور مستقیم کاهش بیان مسیرهای سیگنالینگ محلی گلیکوژن سنتاز کیناز ۳ (GSK-3) و Akt القا شده با THC در قشر جلو پیشانی را مسدود کرد. GSK-3 و Akt دو نشانگر زیستی هستند که با خطر روانپزشکی مرتبط با حشیش و اختلال در تنظیم دوپامینرژیک زیر قشری مرتبط هستند. در نهایت مشخص شد، ال-تیانین به طور قدرتمندی ایجاد ناهنجاری‌های عاطفی و شناختی را که معمولاً با قرار گرفتن نوجوانان در معرض THC همراه است را مسدود می‌سازد و اثرات محافظت‌کننده عصبی عملکردی و طولانی مدت ال - تیانین در سیستم مزوکورتیکولیمبیک را نشان می‌دهد [۲۴].

سمیت تحریکی در سیستم عصبی مرکزی توسط انتقال دهنده‌های عصبی تحریکی انجام می‌شود و گلوتامات مهم ترین انتقال دهنده عصبی تحریکی در سیستم عصبی

۱۵. 9-Tetrahydrocannabinol (THC) -

مرکزی است. از آنجایی که ال - تیانین، آنالوگ گلوتامات است، ال - تیانین ممکن است با گلوتامات برای اتصال به گیرنده‌های گلوتامات رقابت کند، در نتیجه سمیت تحرکی گلوتامات را مهار کرده و محافظت عصبی ایجاد می‌کند. ال - گلوتامات باعث ایجاد سمیت عصبی Abeta در سلول‌های تراریخته SH-SY5Y انسانی (جهش سوئدی) شد و ال - تیانین می‌تواند آپوپتوز ناشی از ال - گلوتامات و فعال شدن کیناز N ترمینال C-Jun و کاسپاز-۳ را کاهش دهد. این نتایج نشان می‌دهد که ال - تیانین پتانسیل پیشگیری و درمان بیماری آلزایمر را دارد [۱۲، ۲۵]. در جدول ۱ برخی از مکانیسم‌های اثر پیشنهاد شده برای اثرات ال - تیانین بر عملکرد شناختی آورده شده است.

جدول ۱. برخی از مکانیسم‌های اثر پیشنهاد شده برای اثرات ال - تیانین بر عملکرد شناختی

مکانیسم اثر	منابع
مهار بازجذب گلوتامات	[۱۹]
آنتاگونیست رقابتی با میل ترکیبی کم برای گیرنده گلوتامات	[۱۹]
اثرگذاری بر گیرنده‌های $GABA-A^1$ و ایجاد اثرات محافظتی برای نورون‌ها	[۲۶]
افزایش وضعیت آنتی‌اکسیدانی و فعالیت آنزیم‌های متصل به غشا و کاهش سطح پراکسیداسیون لیپیدی را در نواحی مغزی	[۲۷]
افزایش سطوح سروتونین، دوپامین و GABA مغز	[۲۲]

ال-تیانین می‌تواند از طریق اثرات ضد استرس خود عملکرد شناختی مغز را بهبود دهد.

حوادث پراسترس مکرر به‌وسیله سیستم هورمونی استرس و مواد شیمیایی ایمنی، خلق‌وخو را تغییر داده و موجب نقص شناختی می‌شود [۲۸]. استرس مزمن موجب آسیب عملکردی و ساختاری در نواحی مهمی مثل قشر پره فرونتال و هیپوکامپ می‌شود. قشر پره فرونتال در رفتار، حافظه و یادگیری نقش مهمی داشته و نیز نسبت به

۱. Gamma aminobutyric acid (GABA)-A

استرس مزمن حساس است. در افراد دچار افسردگی بیان سایتوکاین‌ها در قشر پره فرونتال افزایش یافته است و نیز اختلال عملکرد نوروترانسمیترهای مونوآمینو به‌وسیله سایتوکاین‌ها در ایجاد افسردگی نقش دارد. استرس مزمن سیستم ایمنی را فعال کرده و سلول‌های میکروگلی موجب تولید سایتوکاین‌های پیش‌التهابی مثل TNF- α ، اینترلوکین-1 α و اینترلوکین-6 در قشر پره فرونتال و نیز رهائش گلوکوکورتیکوئیدها از سیستم هیپوتالاموس-هیپوفیز - آدرنال می‌شود و این خود موجب افزایش تولید سایتوکاین‌های پیش‌التهابی در نواحی مختلف مغز می‌شود که به نوبه خود ممکن است نهایتاً منجر به تخلیه تریپتوفان و کاهش فراهمی سیناپسی سروتونین و افزایش فعالیت ناقلین بازجذب سروتونین در شرایط افسردگی شود [۲۹].

ال - تیانین پس از جذب توسط بدن انسان می‌تواند به سد خونی مغزی نفوذ کند و ترشح انتقال‌دهنده‌های عصبی در سلول‌های سیستم عصبی مرکزی را تنظیم کند. تجویز ال - تیانین باعث افزایش سطح دوپامین و سروتونین در هیپوفیز و هیپوکامپ می‌شود که منجر به کاهش سطح کورتیزول سرم می‌شود که عملکرد ایمنی را تقویت می‌کند [۱۲].

گزارش شده که ال - تیانین در شرایط استرس، موجب بهبود رفتار شده و زوال توان یادگیری تحت استرس اجتماعی را تضعیف کرده و نقصان حافظه را بهبود می‌دهد. ال-تیانین دارای اثرات محافظ عصبی است زیرا نشان داده شده که مرگ سلولی نورون‌ها در ناحیه^۱ Cornu Ammonis هیپوکامپ پس از ایسکمی گذرا را به تأخیر می‌اندازد [۴]. هنگامی که موش‌های مستعد پیری ۱۰ (SAMP10)^۱، که یک سویه حساس به استرس است، با استفاده از قلمروی تحمیلی موش نر، تحت استرس قرار گرفتند، حجم مغز کاهش یافت. با این حال، در موش‌هایی که تیانین (۶ mg/kg)، مصرف کردند، آتروفی مغز حتی تحت شرایط استرس، سرکوب شد. از سوی دیگر، آتروفی مغز به وضوح در سویه موشی که به طور طبیعی پیر شده بود مشاهده نشد. سطح بیان فاکتور رونویسی Npas4

۱. Senescence-accelerated mice prone 10 (SAMP10)

(پروتئین ۴ دمین PAS نوروئی^۱)، که تشکیل و نگهداری سیناپس‌های مهاری در پاسخ به فعالیت سیناپسی تحریکی را تنظیم می‌کند، در هیپوکامپ و قشر جلوی مغز موش‌های تحت استرس SAMP10 کاهش یافت، اما در موش‌هایی که تیانین مصرف کرده بودند افزایش یافت. لیپوکالین ۲ (Lcn2)^۲، که بیان آن در پاسخ به استرس افزایش یافت، در هیپوکامپ و قشر جلوی مغز موش‌های تحت استرس SAMP10 به‌طور قابل توجهی بالا بود، اما در موش‌هایی که تیانین مصرف کردند، این تغییر دیده نشد. این داده‌ها حاکی از آن است که Npas4 و Lcn2 در آتروفی مغز و آسیب‌پذیری در برابر استرس موش‌های SAMP10 نقش دارند و مصرف تیانین از بروز تغییرات در بیان این ژن‌ها جلوگیری می‌کند [۳۰].

گزارش شده که ال - تیانین می‌تواند استرس ذهنی را کم کند و عملکرد حافظه را بهبود دهد و اثرات شبه ضد افسردگی داشته باشد. در رت‌هایی که در معرض آلومینیوم بودند، پیش‌تیمار با دوز ۲۰۰ mg/kg ال - تیانین وضعیت آنتی‌اکسیدانی و فعالیت آنزیم‌های متصل به غشا را افزایش داد و سطح پراکسیداسیون لیپیدی را در نواحی مغزی کم کرد و با آسیب القا شده با آلومینیوم مقابله کرد [۲۷]. ال - تیانین نوروترانسمیترهای سروتونرژیک، دوپامینرژیک و گابا آرژیک در مغز را تعدیل می‌کند [۲] و یک مطالعه نشان داد که در موش‌ها، ال - تیانین نقص حافظه و یادگیری القا شده با اسکوپولامین را کند کرد [۳۱].

در یک مطالعه دیگر گزارش شد که مصرف آب حاوی ۰٫۳ درصد تیانین در دوران بعد از تولد بر پلاستیسیته سیناپسی ناحیه 1 Cornu Ammonis هیپوکامپ در رت‌های جوان دچار استرس اثر داشته و تکالیف بازشناختی را بهبود داد و نیز سطح سرمی کورتیکواسترون آنها را کم کرد [۳۲]. در جای دیگر، مصرف مداوم ال - تیانین در طول دوره استرس مزمن بی‌حرکتی استرس اکسیداتیو در مغز را کم کرد و سطح کورتیکواسترون را کاهش داد و از کاهش محتوای مونوآمینرژیک جلوگیری کرد.

۱. Neuronal PAS domain protein 4

۲. Lipocalin 2 (Lcn2)

همچنین نقص شناختی ناشی از استرس مزمن بی حرکتی را بهبود داد که همگی این‌ها پیشنهاد می‌کنند که ال - تیانین ممکن است برای درمان اختلالات مرتبط با استرس ارزش درمانی داشته باشد [۳۳].

در یک مطالعه دیگر که توسط تامانو و همکاران انجام شد، اثر مصرف تیانین بر نقص تقویت طولانی مدت (LTP)^۱ و حافظه شناختی القا شده با استرس بعد از شیر گرفتن بررسی شد. نتایج آنها نشان داد که در رت‌هایی که دچار استرس غرق شدن بودند، مصرف تیانین با غلظت ۰,۳ درصد در آب آشامیدنی، به مدت سه هفته بعد از دوران از شیر گرفتن، سطح کورتیکواسترون سرمی را کم کرد. آنها نتیجه گرفتند که مصرف تیانین در دوران پس از شیر گرفتن، در برابر آسیب‌های LTP و حافظه بازشناختی القا شده با استرس اثر محافظتی دارد و شاید تعدیل ترشح کورتیکواسترون بعد از مصرف تیانین در اثر محافظتی دخالت دارد [۳۴].

همچنین اثرات ضد استرس ال - تیانین در مصرف یک‌بار در روز یا دو بار در روز آن با دوز ۲۰ میلی‌گرم در روز دیده شده است [۳۵]. مطالعه با استفاده از توموگرافی نشر پوزیترون اسکن (PET)^۲ نشان داده که اثرات ضد اضطرابی آن با افزایش فعالیت هیپوکامپ همراه است [۳۶].

یک مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور مقطعی در افراد بالغ سالم (۹ مرد و ۲۱ زن) اثرات احتمالی تجویز ۴ هفته ال - تیانین روی علائم مربوط به استرس و عملکردهای شناختی را بررسی کرد و نتایج آنها نشان داد که مصرف ۲۰۰ mg/day ممکن است سلامت ذهنی را در جمعیت افراد دارای مشکلات مزمن همراه با استرس و نقص شناختی را بالا ببرد [۳۷]. با این حال در مطالعه آنها، این تیمار، تأثیر معناداری روی شاخص توده بدنی یا داده‌های بیوشیمیایی نداشت و آنان نتیجه گرفتند که این موضوع ممکن است به ایمنی مصرف این ماده در طول ۴ هفته اشاره داشته باشد. به‌رغم تأثیرات روانی، این تیمار سطح کورتیزول و ایمونوگلوبولین A در سرم یا بزاق را تغییر نداد که با

۱. Long-term potentiation (LTP)

۲. Positron Emission Tomography (PET) scan

مطالعات قبلی [۳۸, ۹] که نشان دادند بعد از مصرف ال - تیانین سطح این دو پارامتر کاهش یافته بود، متناقض است. فاکتور تروفیک مشتق از مغز (BDNF)^۱ که عضوی از خانواده نروتروفین‌هاست از طریق فعالسازی TrkB (گیرنده دارای میل ترکیبی بالا برای BDNF در بقای نورون‌ها و پلاستیسیته سیناپسی نقش مهمی دارد [۳۸]). اثرات ضد استرس و اثرات شبه ضد افسردگی ال - تیانین با افزایش بیان BDNF در هیپوکامپ همراه است [۳۷, ۶].

۱. Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF)

ال - تیانین می تواند اثرات مفیدی برای بهبود اختلال بیش‌فعالی نقص توجه (ADHD) داشته باشد.

اختلال بیش‌فعالی نقص توجه^۱ (ADHD) یک بیماری است که به‌وسیله بی‌توجهی بیش از حد، فعالیت بیش از حد یا رفتارهای تکانشی مشخص می‌شود و بر جنبه‌های چندگانه شناختی تأثیر می‌گذارد و در ۹/۴ درصد از کودکان ۲ تا ۱۷ ساله دیده می‌شود. توجه یک عملکرد شناختی است و نشان داده شده که ال - تیانین، توجه را افزایش می‌دهد. این اسید آمینه همانند یک مهارکننده بازجذب گلوتامات عمل می‌کند و همچنین در هیپوکامپ به عنوان یک آنتاگونیست رقابتی مهاری با میل ترکیبی کم برای گیرنده گلوتامات، عمل می‌کند و نیز اثرات محافظت‌کننده عصبی دارد [۳۹].

در یک مطالعه بررسی‌های انجام شده با کمک fMRI در طول زمان‌های ۲۰ دقیقه و ۶۰ دقیقه پس از مصرف ۲۰۰ میلی‌گرم ال - تیانین نشان داد که مصرف این ماده سرگردانی ذهنی^۲ را کاهش داده و پاسخ به محرک‌های عوامل حواس‌پرتی در نواحی مغزی تنظیم‌کننده توجه بصری را کمتر می‌کند. ال - تیانین سطوح گابا را کاهش می‌دهد و ایجاد موجب الگوهای واضحی پاسخ‌های وابسته به سطوح اکسیژنه شدن خون^۳ (BOLD) می‌شود. مصرف ال - تیانین به تنهایی و نیز مصرف ترکیب ال - تیانین و کافئین، موجب واکنش‌های هدفدار سریع‌تری در مقایسه با دارونما شد [۴۰].

یک مطالعه اثر ۲۰۰ میلی‌گرم ال - تیانین (Suntheanine®) حل شده در ۱۰۰ میلی‌لیتر آب بر عملکرد توجهی^۴ و پاسخ زمان واکنش^۵ در ۱۸ داوطلب دانشجوی سالم بر آزمون‌های پاسخ شنیداری^۶ و وظیفه توجهی بصری^۱ بررسی کرد و نتایج آن نشان داد

۱. Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)

۲. Mind-wandering

۳. Blood Oxygenation Level Dependent (BOLD) responses

۴. Attention performance

۵. Reaction time response

۶. Audio response tests

که مصرف این اسید آمینه، در ثبت الکتروانسفالوگرافی، فعالیت باندهای آلفا را افزایش داده و ضران قلب را کاهش داده و نمایش توجه بصری را افزایش داد و پاسخ زمان واکنش را در مقایسه با دارونما بهبود داد. آنها نتیجه گرفتند که این ماده اثر قابل توجهی بر عملکرد توجهی و پاسخ زمان واکنش در افراد سالم طبیعی مستعد اضطراب بالا دارد [۴۱]. در انسان‌ها مطالعات الکتروانسفالوگرافی نشان داده که ال - تیانین فعالیت آلفا را تعدیل کرده و در بهبود تکالیف توجهی نقش دارد [۴۲]. فعالیت باند آلفا (۸-۱۴ هرتز) یک جزء کلیدی در فرایندهای توجهی انتخابی است و تیانین ممکن است اثر خاصی روی مدارهای توجه در مغز داشته باشد. فعالیت باند آلفا با وضعیت هوشیاری روانی عمومی یا برانگیختگی همراه است که بدان معناست که تیانین ممکن است بر میزان هوشیاری یا توجه انسان‌ها، تأثیرگذار باشد و ممکن است این ماده، یک ماده طبیعی برای درمان اختلالات توجه باشد [۴۳]. یک مطالعه با هدف بررسی اثر ال - تیانین بر توجه و زمان واکنش در ۱۳ شرکت‌کننده ۴۰ تا ۶۰ ساله انجام شد. شرکت‌کنندگان ۲۰۰ میلی‌گرم ال - تیانین دریافت کردند. شرکت‌کنندگان از طریق پارادایم به نام Go/NoGo Task مورد بررسی قرار گرفتند و به دو صدای مختلف با فرکانس‌های مختلف (۱۰۰۰ هرتز و ۲۰۰۰ هرتز) گوش دادند و بلافاصله با شنیدن صدای مورد نظر روی دکمه "Enter" کلیک کردند. این مطالعه نشان داد که ۳۰ دقیقه پس از مصرف ال - تیانین، توجه افراد به طور معنی‌داری افزایش یافت. با این حال، پاسخ زمان واکنش و تعداد دقت و حذف تفاوت آماری معنی‌داری نشان نداد [۴۴].

نتیجه‌گیری

شواهد ذکر شده در بالا پیشنهاد می‌کنند که مصرف ال - تیانین بر بهبود حافظه، توجه و عملکرد شناختی مغز اثرات مثبتی دارد اما مکانیسم‌های دقیق درگیر در این اثرات هنوز کاملاً شناخته شده نیست و انجام مطالعات بیشتر در این زمینه لازم است. این ماده با دارا بودن اثرات محافظت‌کننده نورونی و آنتی‌اکسیدانی و کاهش‌دهنده استرس ممکن

است برای درمان نقایص شناختی و اختلالات مرتبط با استرس مفید باشد اما آثار درازمدت آن روی سلامت مغز ناشناخته است. علاوه بر این، مطالعات بیشتری برای بررسی اثرات احتمالی ضد اضطرابی، ضد افسردگی یا ضد روان‌پریشی ال - تیانین مورد نیاز است.

منابع

1. Arvanitakis Z, Shah RC, Bennett DA: **Diagnosis and management of dementia.** *Jama* 2019, **322**:1589-1599.
2. Ide K, Yamada H, Takuma N, Park M, Wakamiya N, Nakase J, Ukawa Y, Sagesaka YM: **Green tea consumption affects cognitive dysfunction in the elderly: a pilot study.** *Nutrients* 2014, **6**:4032-4042.
3. Ninomiya T: **Japanese legacy cohort studies: the Hisayama Study.** *Journal of epidemiology* 2018, **28**: 444-451.
4. Baba Y, Inagaki S, Nakagawa S, Kaneko T, Kobayashi M, Takihara T: **Effects of l-theanine on cognitive function in middle-aged and older subjects: a randomized placebo-controlled study.** *Journal of medicinal food* 2021, **24**: 333-341.
5. Kim TI, Lee YK, Park SG, Choi IS, Ban JO, Park HK, Nam S-Y, Yun YW, Han SB, Oh KW: **l-Theanine, an amino acid in green tea, attenuates - amyloid-induced cognitive dysfunction and neurotoxicity: reduction in oxidative damage and inactivation of ERK/p38 kinase and NF- B pathways.** *Free Radical Biology and Medicine* 2009, **47**: 1601-1610.
6. Wakabayashi C, Numakawa T, Ninomiya M, Chiba S, Kunugi H: **Behavioral and molecular evidence for psychotropic effects in L-theanine.** *Psychopharmacology* 2012, **219**: 1099-1109.
7. Li M-Y, Liu H-Y, Wu D-T, Kanaan A, Geng F, Li H-B, Gunaratne A, Li H, Gan R-Y: **L-theanine: A unique functional amino acid in tea (Camellia sinensis L.) with multiple health benefits and food applications.** *Frontiers in Nutrition* 2022, **9**: 853846.
8. Kim S, Jo K, Hong K-B, Han SH, Suh HJ: **GABA and l-theanine mixture decreases sleep latency and improves NREM sleep.** *Pharmaceutical biology* 2019, **57**: 64-72.
9. Kimura K, Ozeki M, Juneja LR, Ohira H: **L-Theanine reduces psychological and physiological stress responses.** *Biological psychology* 2007, **74**: 39-45.
10. Yan Q, Tong H, Tang S, Tan Z, Han X, Zhou C: **L-theanine administration modulates the absorption of dietary nutrients and expression of transporters and receptors in the intestinal mucosa of rats.** *BioMed research international* 2017, **2017**.
11. Zhang Y, Jia X, Chen X, Liu Y, Zhao Z, Hao J, Wu R, Feng H, Ren X: **L-theanine and Neumentix mixture improves sleep quality and modulates brain neurotransmitter levels in mice.** *Annals of Palliative Medicine* 2021,

- 10:** 4572-4581.
12. Chen S, Kang J, Zhu H, Wang K, Han Z, Wang L, Liu J, Wu Y, He P, Tu Y: **L-Theanine and Immunity: A Review.** *Molecules* 2023, **28**:3846.
 13. Foxe JJ, Morie KP, Laud PJ, Rowson MJ, De Bruin EA, Kelly SP: **Assessing the effects of caffeine and theanine on the maintenance of vigilance during a sustained attention task.** *Neuropharmacology* 2012, **62**: 2320-2327.
 14. Kahathuduwa CN, Dassanayake TL, Amarakoon AT, Weerasinghe VS: **Acute effects of theanine, caffeine and theanine-caffeine combination on attention.** *Nutritional neuroscience* 2017, **20**:369-377.
 15. Kimura R, Murata T: **Influence of alkylamides of glutamic acid and related compounds on the central nervous system. I. Central depressant effect of theanine.** *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* 1971, **19**:1257-1261.
 16. Lee SY, Lee JW, Lee H, Yoo HS, Yun YP, Oh KW, Ha TY, Hong JT: **Inhibitory effect of green tea extract on β -amyloid-induced PC12 cell death by inhibition of the activation of NF- κ B and ERK/p38 MAP kinase pathway through antioxidant mechanisms.** *Molecular brain research* 2005, **140**:45-54.
 17. Butterfield DA, Lauderback CM: **Lipid peroxidation and protein oxidation in Alzheimer's disease brain: potential causes and consequences involving amyloid β -peptide-associated free radical oxidative stress.** *Free Radical Biology and Medicine* 2002, **32**: 1050-1060.
 18. Montiel T, Quiroz-Baez R, Massieu L, Arias C: **Role of oxidative stress on β -amyloid neurotoxicity elicited during impairment of energy metabolism in the hippocampus: protection by antioxidants.** *Experimental neurology* 2006, **200**:496-508.
 19. Kakuda T, Nozawa A, Sugimoto A, Niino H: **Inhibition by theanine of binding of [3H] AMPA, [3H] kainate, and [3H] MDL 105,519 to glutamate receptors.** *Bioscience, biotechnology, and biochemistry* 2002, **66**:2683-2686.
 20. Nozawa A: **Theanine, a glutamate analog, stimulates NMDA-receptors but suppresses excitatory effect of caffeine in cortical neurons.** In *Society for Neuroscience's 25th Annual Meeting, San Diego*. 1995
 21. Yamada T, Terashima T, Honma H, Nagata S, Okubo T, Juneja LR, Yokogoshi H: **Effects of theanine, a unique amino acid in tea leaves, on memory in a rat behavioral test.** *Bioscience, biotechnology, and biochemistry* 2008:0804070853-0804070853.
 22. Nathan PJ, Lu K, Gray M, Oliver C: **The neuropharmacology of L-theanine (N-ethyl-L-glutamine) a possible neuroprotective and cognitive enhancing agent.** *Journal of Herbal Pharmacotherapy* 2006, **6**:21-30.
 23. Kakuda T, Yanase H, Utsunomiya K, Nozawa A, Unno T, Kataoka K: **Protective effect of β -glutamylethylamide (theanine) on ischemic delayed neuronal death in gerbils.** *Neuroscience letters* 2000, **289**:189-192.

24. De Felice M, Renard J, Hudson R, Szkudlarek HJ, Pereira BJ, Schmid S, Rushlow WJ, Laviolette SR: **L-theanine prevents long-term affective and cognitive side effects of adolescent Δ^9 -tetrahydrocannabinol exposure and blocks associated molecular and neuronal abnormalities in the mesocorticolimbic circuitry.** *Journal of Neuroscience* 2021, **41**:739-750.
25. Di X, Yan J, Zhao Y, Zhang J, Shi Z, Chang Y, Zhao B: **L-theanine protects the APP (Swedish mutation) transgenic SH-SY5Y cell against glutamate-induced excitotoxicity via inhibition of the NMDA receptor pathway.** *Neuroscience* 2010, **168**: 778-786.
26. Egashira N, Hayakawa K, Osajima M, Mishima K, Iwasaki K, Oishi R, Fujiwara M: **Involvement of GABAA receptors in the neuroprotective effect of theanine on focal cerebral ischemia in mice.** *Journal of pharmacological sciences* 2007, **105**:211-214.
27. Sumathi T, Shobana C, Thangarajeswari M, Usha R: **Protective effect of L-theanine against aluminium induced neurotoxicity in cerebral cortex, hippocampus and cerebellum of rat brain—histopathological, and biochemical approach.** *Drug and chemical toxicology* 2015, **38**:22-31.
28. Miller AH, Raison CL: **The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target.** *Nature reviews immunology* 2016, **16**:22-34.
29. Chandrasekhar BV, Elango P, Maheswari SU, Rajukumar D: **A focus on the effect of L-theanine on improving depression and cognition in C57BL/J male mice subjected for chronic stress induced neuroinflammation.** *Biomedical and Pharmacology Journal* 2017, **10**:1015-1027.
30. Unno K, Sumiyoshi A, Konishi T, Hayashi M, Taguchi K, Muguruma Y, Inoue K, Iguchi K, Nonaka H, Kawashima R: **Theanine, the main amino acid in tea, prevents stress-induced brain atrophy by modifying early stress responses.** *Nutrients* 2020, **12**:174.
31. Kim HK, Kim M, Kim S, Kim M, Chung JH: **Effects of green tea polyphenol on cognitive and acetylcholinesterase activities.** *Bioscience, biotechnology, and biochemistry* 2004, **68**:1977-1979.
32. Takeda A, Tamano H, Suzuki M, Sakamoto K, Oku N, Yokogoshi H: **Unique induction of CA1 LTP components after intake of theanine, an amino acid in tea leaves and its effect on stress response.** *Cellular and molecular neurobiology* 2012, **32**:41-48.
33. Tian X, Sun L, Gou L, Ling X, Feng Y, Wang L, Yin X, Liu Y: **Protective effect of l-theanine on chronic restraint stress-induced cognitive impairments in mice.** *Brain research* 2013, **1503**:24-32.
34. Tamano H, Fukura K, Suzuki M, Sakamoto K, Yokogoshi H, Takeda A: **Preventive effect of theanine intake on stress-induced impairments of hippocampal long-term potentiation and recognition memory.** *Brain*