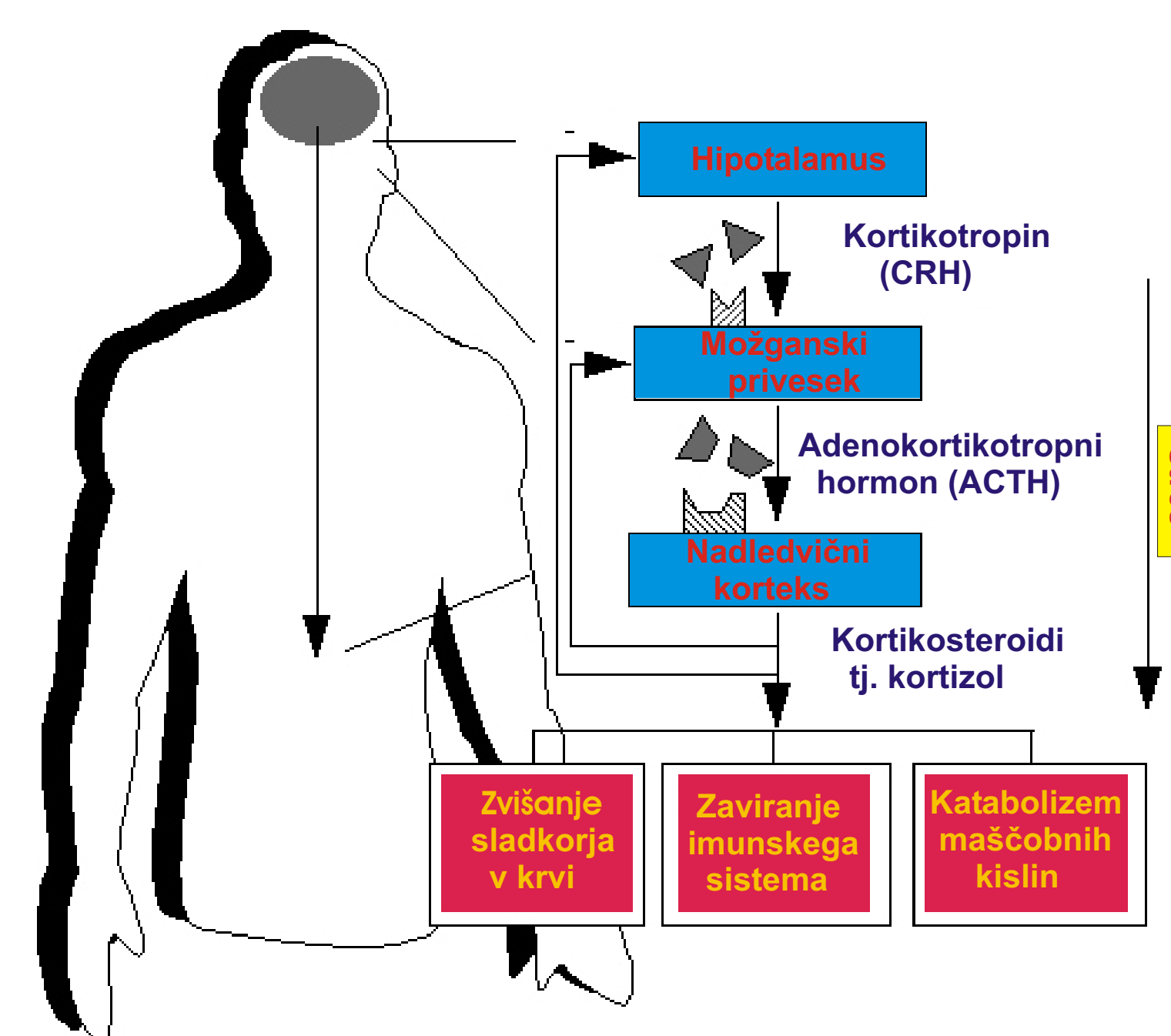


VPLIV STRESA NA MOŽGANE

DRAGANA FILIPOVIĆ

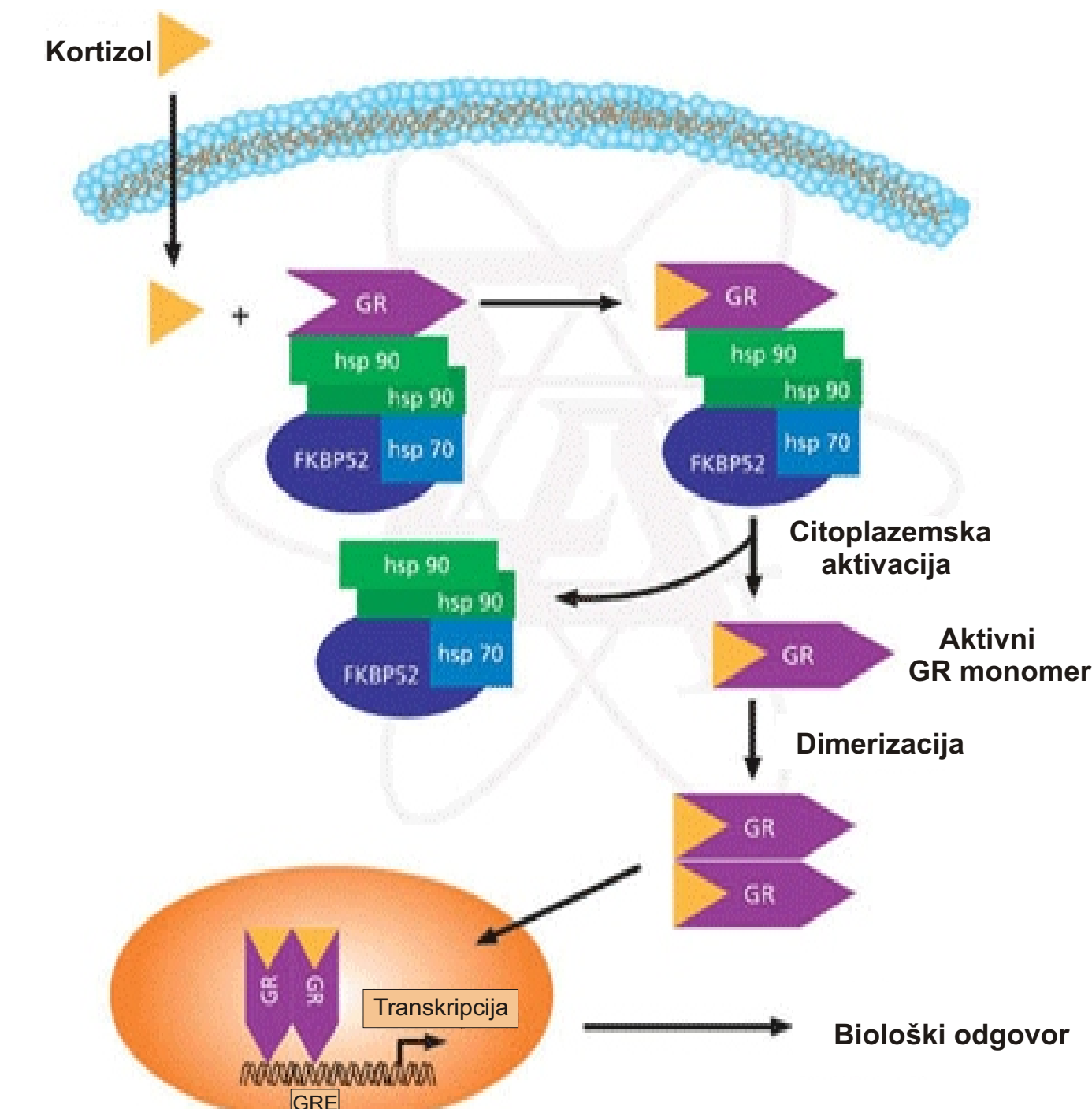
Inštitut za jedrske vede "VINČA", Laboratorij za molekularno biologijo in endokrinologijo, Beograd, Srbija in Črna gora

Živi organizmi so neprestano izpostavljeni neugodnim dražljajem iz zunanega okolja, ki so fizikalni (visoka temperatura, nizka temperatura, hrup, gneča, izolacija, lakota), psihični (strah, socialni konflikti), biološki (bakterije, virusi). Ti dražljaji, ki lahko ogrozijo stalnost notranjega okolja organizma (homeostazo) in povzročijo, da se organizem brani pred vplivi stresa, se imenujejo stresni dejavniki. Fiziološki odgovor organizma na stres se sproži z aktiviranjem osi hipotalamus-možganski privesek-nadledvična žleza (angl. hipotalamus-pituitary adrenal, HPA), pri tem se izločajo stresni hormoni glukokortikoidi (angl. glucocorticoids hormone, GCs) iz nadledvične žleze, tj. kortizol (**Slika 1**). Jakost aktiviranja HPA osi je odvisna od vrste, jakosti ter trajanja vpliva stresa.



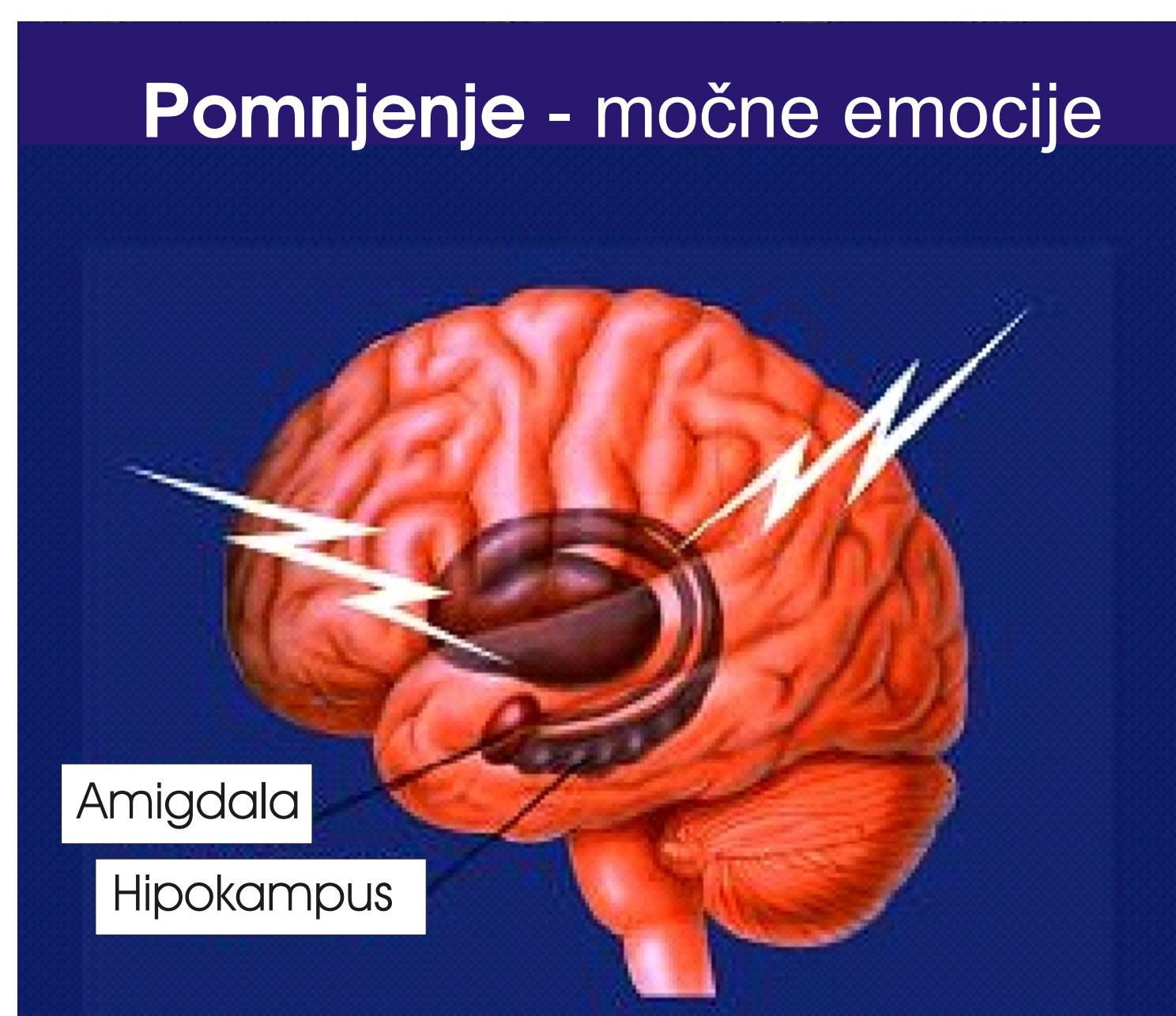
Slika 1. Vpliv stresa na aktivacijo hipotalamus-možganski privesek-nadledvična osi (HPA) ter njegov učinek na procese v celici.

Glukokortikoidni hormoni delujejo preko aktivacije intracelularnega glukokortikoidnega receptorja (GR) (**Slika 2**).



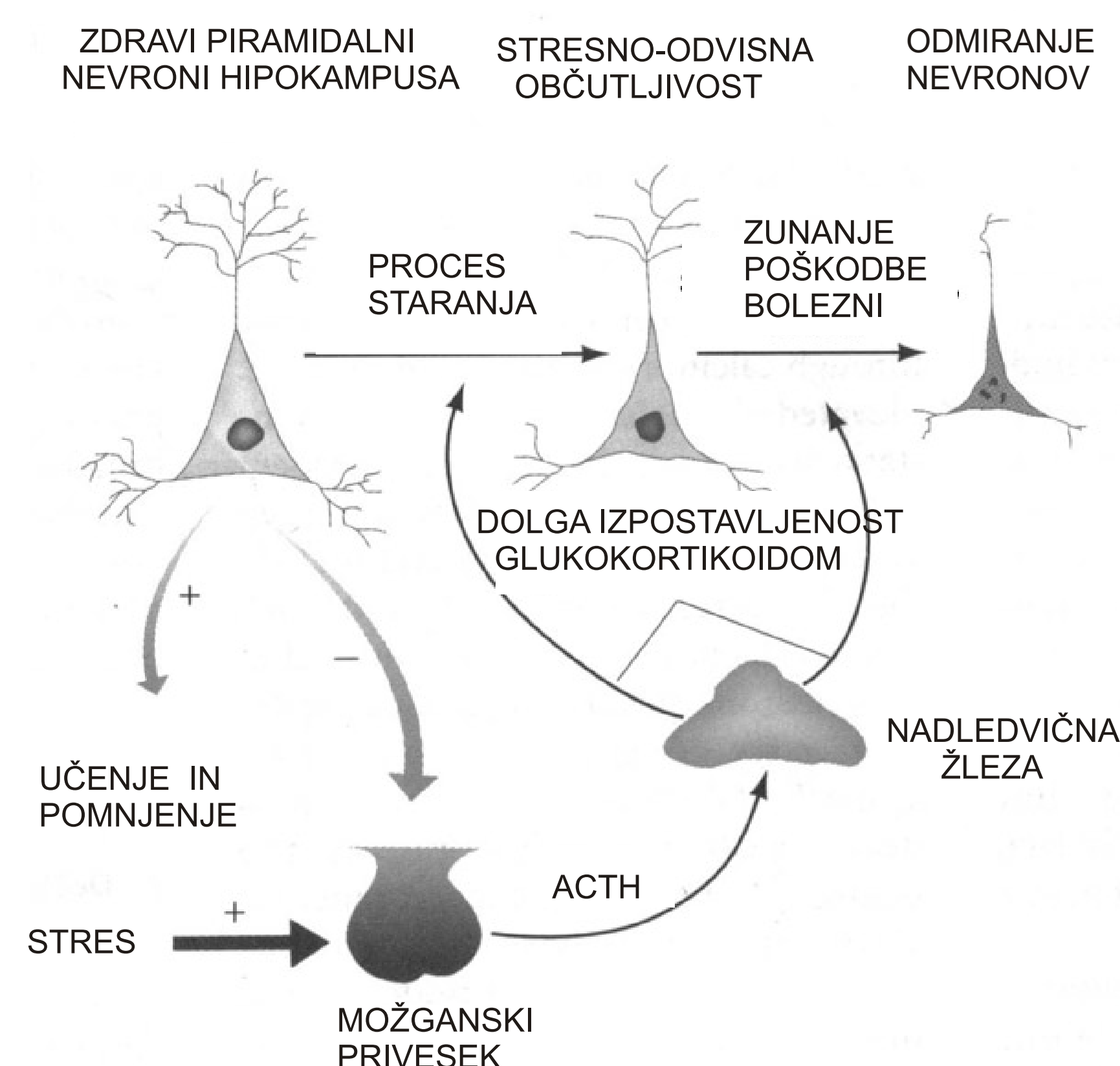
Slika 2. Molekularni mehanizem delovanja glukokortikoidov. GR, ki veže hormon tvori DNK ne vezavni kompleks. V tem kompleksu so na DNK vezavno mesto vezani HSP (90,70, imunofilini). Z disociacijo kompleksa se sprosti DNA vezavno mesto. Nastane aktivni hemodimerni kompleks ki prehaja v jedro in uravnava gensko transkripcijo.

Del strukture človeških možganov, ki ima najvišjo koncentracijo GR je hipokampus (**Slika 3**), ki je vključen v regulacijo spomina in močnih emocij. Stres lahko povzroči poškodbe v strukturi in funkciji hipokampusa. Po drugi strani lahko hipokampus prepreči vpliv stresa z mehanizmom negativne glukokortikoidne povratne zanke.



Slika 3. Prikaz hipokampusa

Vlogo neuroendokrinih dejavnikov pri funkcionalnih spremembah možganov, odvisnih od stresa, so razložili v poznih 70 letih s t.i. glukokortikoidno kaskadno hipotezo stresa (Sapolsky et al, 1986), **Slika 4**.



V osnovni hipotezi tudi kronično izpostavljanje glukokortikoidom na osnovnem nivoju privede do zmanjšanja kortikosteroidnih receptorjev v hipokampusu. Poškodba hipokampalnih nevronov zmanjšuje občutljivost HPA osi na negativno povratno zanko cirkularnih glukokortikoidov, kar poslabša in podaljša stresni odgovor, zvisuje nivoje adenokortikotropnega hormona in glukokortikoidov v cirkulaciji. Progresivna rast nivoja glukokortikoidov povzroči naprej destrukcijo hipokampalnih nevronov in zmanjša število kortikosteroidnih receptorjev, pri čemer nastaja kaskadni proces, ki povzroča motnje v funkciji možganov.

Kronična aktivacija katabolnih procesov, ki so posledica dolgotrajnega stresa, povečuje nastajanje oksidantov, ki okvarijo celični metabolizem. Podatki kažejo, da sta adaptacija na stres in homeostatsko ravnovesje posledica ravnovesja med oksidanti in antioksidanti, med ekscitatornimi in inhibitornimi neurotransmiterji, med stresnimi in antistresnimi hormoni in sta direktno odvisna od interakcije the substanc (**Slika 5**).

