

Generalidades

- ⇒ Tan sólo el 1-2 % de la serotonina presente en el organismo está contenida en el SNC o actúa como NT. De hecho, la mayor parte de las funciones que cumple no tiene nada que ver con ello.
- ⇒ Por ejemplo, actúa como regulador del estado de contracción de la musculatura lisa de los vasos sanguíneos. En torno al 8 % de la serotonina está contenida en el interior de plaquetas. Cuando se produce una hemorragia, las plaquetas liberan serotonina y el vaso se obstruye, gracias a lo cual se evita la pérdida de sangre.

Distribución y funciones

- ⇒ Las neuronas serotoninérgicas son poco abundantes en el SNC. Sin embargo, sus funciones son muy variadas, ya que pueden ser efectoras, sensoriales o reguladoras. Este hecho se debe, entre otras cosas, a que las neuronas serotoninérgicas están muy ramificadas, por lo que llevan a cabo gran cantidad de sinapsis.
- ⇒ Entre las funciones concretas más relevantes que desempeñan estas neuronas, encontramos muchas relacionadas con el control de la conducta, del sueño o actividades vegetativas.
- ⇒ La serotonina interviene en mecanismos de control del correcto estado de ánimo (eutimia) Debido a este hecho, la serotonina es un factor de vital importancia en farmacología psicotrópica (un psicotrópico es aquel fármaco que permite modificar la conducta) Por ejemplo, una conocida droga, el LSD (Diamina del Ácido Lisérgico), al actuar sobre ciertos receptores de serotonina produce las denominadas imágenes psicodélicas, lo que supone una distorsión de las funciones cerebrales complejas, en las que la serotonina toma parte.
- ⇒ También interviene en el filtro de las sensaciones (filtramos las sensaciones que no forman parte de la tarea a la que nos entregamos de modo que, al desecharlas, focalizamos nuestra atención sobre un solo elemento), por lo que está relacionada con la concentración
- ⇒ La serotonina produce una activación del tono general del encéfalo, por lo que se dice que es un estimulador basal y general de todas las neuronas del SNC. Interviene por ello en el mantenimiento del estado de vigilia (nos hace permanecer despiertos)
- ⇒ Tiene otras funciones relacionadas con la actividad vegetativa del sujeto. Actividades vegetativas son aquellas que son básicas para la supervivencia, como la función cardíaca, la respiración... También es considerada como básica y se ve influida por este sistema la actividad sexual y la ingesta de alimentos. Estas funciones están reguladas por el hipotálamo, en el que abundan las neuronas serotoninérgicas. Debido a este hecho, la serotonina influye en la secreción hormonal (mediante el eje hipotálamo-hipofisiario) Por medio de la influencia ejercida sobre el hipotálamo, la serotonina induce una cierta periodicidad a las funciones vegetativas, de modo que alteraciones del sueño pueden producir errores en la regulación térmica (entre otros ejemplos)

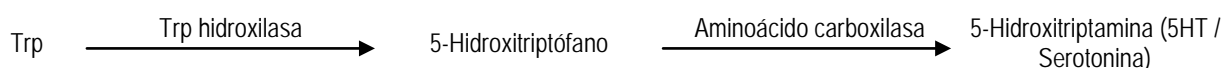
⇒ Neuronas serotoninérgicas

- ⇒ Las neuronas serotoninérgicas tienen una actividad nerviosa con patrones de descarga muy lentos.
- ⇒ **PATRÓN DE DESCARGA LENTO:** la neurona produce pocos potenciales de acción por unidad de tiempo. Suele estar en torno a 1 o 2 $V_{acción}$ / segundo.
- ⇒ Esto es debido a que el $V_{acción}$ de estas neuronas se establece en base a canales de Na^+ y Ca^{2+} , por lo que la repolarización es lenta y los periodos refractarios se alargan, disminuyendo así la frecuencia de impulsos.

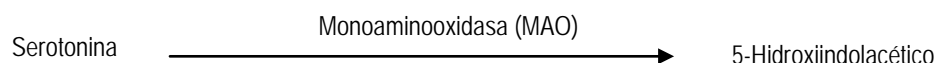
⇒

Síntesis y catabolismo

- ⇒ La serotonina se sintetiza a partir del aminoácido triptófano (Trp), que se adquiere en gran medida por medio de la dieta. Está contenido en gran cantidad en los hidratos de carbono, especialmente en el pan. Se cree por ello que regímenes alimenticios que suprimen la ingesta de pan producen alteraciones del sueño.



- ⇒ La enzima Aminoácido carboxilasa recibe un nombre tan genérico debido a su baja especificidad. Es capaz de descarboxilar a un gran número de aminoácidos.
- ⇒ La ruta de degradación sigue el siguiente esquema:



- ⇒ La MAO es diana terapéutica de muchos fármacos. Si se bloquea la MAO no se degrada serotonina, por lo que se acumula en la hendidura sináptica. La familia de fármacos IMAOs (Inhibidores de la MonoAminoOxidasa) van encaminados a la consecución de este hecho.
- ⇒ El 5-Hidroxiindolacético se puede medir en orina para comprobar el consumo de IMAOs.
- ⇒ La MAO es una enzima citosólica, por lo que la degradación de serotonina es intracelular. Debido a la presencia de MAO en el citosol, la serotonina recién sintetizada debe introducirse inmediatamente en vesículas (labor que es llevada a cabo por un transportado específico) para no ser degradada prematuramente.
- ⇒ Existen 2 tipos de MAO:
 - ⇒ MAO A: presente en las células gliales. Su actividad es más elevada (degrada más rápidamente la serotonina)
 - ⇒ MAO B: de actividad más lenta. Se encuentra en las neuronas serotoninérgicas.
- ⇒ Tanto las células de la glía como las neuronas serotoninérgicas poseen transportadores que les permiten captar la serotonina vertida a la hendidura sináptica. En el caso de las neuronas serotoninérgicas se trata de un receptor presináptico (la misma neurona que secreta el NT lo recapta de la sinapsis, lo que permite funciones de regulación) Existe un grupo de fármacos que actúan impidiendo esta recaptación. Se trata de los ISRS (Inhibidor Selectivo de la Recaptación de Serotonina) Su mecanismo es distinto, pero el efecto es el mismo que en los IMAO, produce una elevación en la concentración de serotonina en la sinapsis.
- ⇒ Debido a la distribución de las MAO, la degradación se lleva a cabo sobre todo en las células gliales. Hoy día se piensa que muchos problemas psiquiátricos puedan tener su base en malfunciones de estas células gliales.

Melatonina

- ⇒ Durante el proceso de síntesis, la serotonina puede actuar como precursor de la síntesis de una hormona denominada Melatonina, que se sintetiza en la glándula pineal (en el SNC, sobre los tubérculos cuadrigéminos) Esta glándula posee una vía de señalización conectada con la retina. En otros animales, como los lacértidos, la glándula pineal está simplemente situada bajo la piel. Gracias a esta vía de señalización, la glándula pineal "sabe" cuando es de día y cuando de noche. Mediante este mecanismo la glándula pineal regula el ritmo vigilia/sueño. Por este motivo, la Melatonina es la encargada de regir el organismo y marcarle ese ritmo.
- ⇒ Puesto que la serotonina es el precursor de la Melatonina, errores en la concentración de serotonina afectan a la producción de Melatonina.

Receptores de serotonina

- ⇒ Existen 7 familias de receptores de serotonina. Todos son metabotropos salvo el 5HT₃.

| Receptor | Efecto | Comentarios |
|---------------------|--|----------------------------------|
| 5HT ₁ | [-] Adenilato ciclasa → [↓] AMPc | |
| - 5HT _{1A} | Abre canales de K ⁺ secundariamente | Autorreceptores |
| - 5HT _{1B} | | |
| 5HT ₂ | [+] (IP ₃ / DG) | |
| 5HT ₃ | | Receptor ionotropo |
| 5HT ₄ | [+] Adenilato ciclasa → [↑] AMPc | Su función no está muy clara aún |
| 5HT ₅ | | |
| 5HT ₆ | | |
| 5HT ₇ | | |

Histamina

- ⇒ Es una sustancia cuyas funciones mayoritarias no son las de NT. Actúa generalmente como un autacoide (Hormona de acción local: se trata de una sustancia que es liberada a la sangre para actuar sobre células próximas a la secretora)
- ⇒ Entre las funciones que cumple encontramos:
 - ⇒ Eleva la permeabilidad vascular, se produce la extravasación de líquidos y se da el edema (procesos inflamatorios)
 - ⇒ Favorece la hiperemia al aumentar el calibre de los vasos.
 - ⇒ Regula la contracción del músculo liso.
 - ⇒ Regula secreciones de tipo exocrino, por lo que es relevante en procesos de digestión (favorece el vertido de los jugos digestivos)

- ⇒ Como NT es muy importante en invertebrados. No obstante, en seres humanos no lo es tanto. Los receptores se denominan H₁ y H₂ y son sobre todo periféricos. En el SNC toma parte en procesos de regulación del sueño (debido a ello, los antihistamínicos producen somnolencia) También interviene en vías de señalización de sensaciones gustativas y olfatorias y en secreciones gástricas.
- ⇒ La histamina se sintetiza a partir del aminoácido histidina (Hys), a partir de la cual se sintetiza también se sintetiza la carnosina, que también interviene en la sensación olfatoria y gustativa.