

dinorfina – dynorphin

Authored by
memjavad

December 31, 2025

RECOMMENDED CITATION

memjavad (2025). *dinorfina – dynorphin*. Spanish Psychological Databases. Retrieved from <https://spanish.arabpsychology.com/?p=7991>

Dinorfina

Campos Disciplinarios Primarios: Neurociencia; Farmacología; Endocrinología; Bioquímica.

1. Definición y Clasificación Molecular

La dinorfina representa una familia de péptidos opioides endógenos que se distinguen por su potente afinidad y selectividad por el [receptor opioide kappa](#) (KOR). Dentro del complejo sistema de señalización opioide endógeno, que incluye las encefalinas y las endorfinas, las dinorfinas son únicas debido a su papel predominante en la mediación de efectos aversivos, disforia y respuestas al estrés crónico, contrastando marcadamente con los efectos euforizantes y analgésicos centrales típicamente asociados con los receptores mu (MOR). La **dinorfina A**, el miembro más estudiado y biológicamente activo de esta familia, es un péptido de 17 aminoácidos que se deriva de un precursor polipeptídico más grande, la prodinorfina. Su estructura y función la posicionan como un neuromodulador crucial en regiones cerebrales involucradas en la regulación del dolor, el estado de ánimo y los procesos adictivos, actuando fundamentalmente como un sistema de freno o anti-recompensa en el cerebro.

Desde una perspectiva bioquímica, la familia de las dinorfinas no es unitaria, sino que comprende varias formas biológicamente activas generadas por el procesamiento postraduccional de la prodinorfina. Además de la dinorfina A, que posee la secuencia completa de 17 residuos, existen variantes truncadas con actividad significativa, incluyendo la dinorfina A(1-8), que es el péptido más abundante en el sistema nervioso central, y la dinorfina B (también conocida como rimorfina). Estas variantes comparten un dominio N-terminal común que es esencial para la unión al receptor, pero sus diferentes longitudes peptídicas influyen sutilmente en su potencia, estabilidad metabólica y especificidad de acoplamiento al receptor kappa. Esta diversidad molecular subraya la complejidad de la señalización dinérgica y permite una modulación fina de las respuestas neuronales en distintos circuitos cerebrales, asegurando que la respuesta fisiológica sea apropiada al estímulo y a la localización anatómica de la liberación.

La clasificación de la dinorfina dentro del sistema opioide es fundamental para comprender la neurobiología de la analgesia y la adicción. A diferencia de las endorfinas (que se dirigen principalmente a los receptores MOR) y las encefalinas (que prefieren los receptores delta, DOR), la dinorfina es el ligando endógeno de elección para el KOR. La activación del KOR, mediada por la dinorfina, generalmente resulta en la inhibición de la liberación de neurotransmisores a través de la modulación de canales iónicos y vías de señalización intracelular. Este mecanismo de acción inhibitorio es clave para sus funciones reguladoras, especialmente en la homeostasis del estrés y la respuesta al dolor crónico, donde la sobreactivación del sistema dinorfina/KOR puede conducir a estados de malestar emocional y físico, lo que la convierte en un objetivo terapéutico de gran interés en la psiquiatría.

2. Estructura Química y Biosíntesis

El proceso de producción de dinorfina comienza con el gen *PDYN* (gen de la prodinorfina) en el núcleo celular. Este gen codifica el precursor proteico, la prodinorfina, que es un polipéptido grande compuesto por aproximadamente 256 aminoácidos. La expresión de *PDYN* es altamente regulada y sensible a una variedad de estímulos, incluyendo el estrés agudo y crónico, la actividad neuronal intensa y la exposición a drogas de abuso, lo que refleja el papel adaptativo de la dinorfina en la respuesta del organismo a entornos cambiantes y perturbaciones homeostáticas. Una vez sintetizada, la prodinorfina ingresa al retículo endoplasmático y luego al aparato de Golgi, donde se empaqueta en vesículas secretoras que contienen las enzimas necesarias para su procesamiento.

La maduración de la prodinorfina en péptidos dinorfinicos activos es un ejemplo clásico de procesamiento postraduccional. Las enzimas clave en este proceso son las prohormona convertasas (PC), específicamente PC1/3 y PC2, que actúan cortando el precursor en sitios específicos de aminoácidos dibásicos (típicamente pares de lisina y arginina). Este clivaje secuencial libera la dinorfina A, la dinorfina B y otras formas activas, como la alfa-neoendorfina y la beta-neoendorfina. La eficiencia y la especificidad de estas enzimas de procesamiento pueden variar significativamente según el tipo de célula y las condiciones fisiológicas del entorno neuronal, lo que resulta en diferentes proporciones de los péptidos dinorfinicos liberados en distintas áreas del cerebro, tales como el hipocampo, el hipotálamo y los ganglios basales, permitiendo una adaptación local de la señalización.

Es crucial notar que la secuencia N-terminal de la dinorfina A contiene el motivo Tyr-Gly-Gly-Phe, que es la estructura central compartida por todos los péptidos opioides endógenos y es fundamental para la actividad opioide. Sin embargo, lo que confiere a la dinorfina su selectividad casi exclusiva por el KOR es la secuencia extendida de aminoácidos en el C-terminal, particularmente la presencia de residuos básicos que interactúan de manera única con los bolsillos de unión del receptor kappa. Esta característica estructural es la base de su farmacología distintiva, permitiéndole ligarse al KOR con una afinidad que es órdenes de magnitud superior a la de otros receptores opioides. Además, la dinorfina es notablemente menos estable metabólicamente que otros péptidos opioides, siendo rápidamente degradada por peptidasas extracelulares, lo que sugiere que su acción biológica es típicamente local y de corta duración, aunque su liberación repetida puede generar efectos acumulativos a largo plazo.

3. Farmacología y Mecanismo de Acción

El principal objetivo farmacológico de la dinorfina es el [receptor opioide kappa](#) (KOR), un receptor acoplado a proteína G inhibitoria (Gi/o). Tras la unión de la dinorfina al KOR, se desencadena una cascada de señalización intracelular que resulta primariamente en la inhibición de la adenilato

ciclase, lo que disminuye los niveles intracelulares del segundo mensajero AMP cíclico (cAMP). Esta reducción en cAMP conduce a la disminución de la actividad de la proteína quinasa A (PKA), afectando múltiples procesos de fosforilación y expresión génica. Más significativamente, la activación del KOR promueve la apertura de los canales de potasio rectificadores de entrada acoplados a proteína G (GIRK) y la inhibición de los canales de calcio dependientes de voltaje de tipo N y P/Q.

El efecto neto de esta señalización iónica es una hiperpolarización de la membrana neuronal, lo que reduce drásticamente la excitabilidad de la célula y, por lo tanto, disminuye la liberación de neurotransmisores en la terminal presináptica. Este mecanismo de acción es fundamental para la función de la dinorfina como un freno endógeno en la neurotransmisión, especialmente en circuitos críticos para la regulación del estado de ánimo y la recompensa. En estructuras como el núcleo accumbens (NAc) o el área tegmental ventral (VTA), la liberación de dinorfina y la activación de KOR pueden contrarrestar la liberación de dopamina, un neurotransmisor crucial para la motivación y el placer. Esta modulación negativa es la base de los efectos aversivos y la disforia que caracterizan la activación del sistema dinorfina/KOR, especialmente en contextos de estrés o abstinencia de sustancias adictivas.

Es importante destacar que la dinorfina puede mostrar un fenómeno conocido como agonismo sesgado o funcionalmente selectivo en el KOR. A diferencia de los agonistas del receptor mu (como la morfina), que a menudo promueven la internalización rápida y completa de su receptor, la señalización del KOR mediada por la dinorfina puede favorecer selectivamente ciertas vías intracelulares, como la activación de la beta-arrestina 2, mientras se disocia de otras vías. Este sesgo de señalización es de gran interés farmacológico, ya que se cree que la activación de la beta-arrestina 2 puede estar asociada con los efectos pro-depresivos y pro-ansiolíticos de la dinorfina, mientras que la señalización a través de la proteína G podría mediar algunos efectos analgésicos. La comprensión de este sesgo es crucial para el desarrollo de nuevos fármacos que puedan bloquear los efectos disforizantes de la dinorfina sin interferir con la analgesia espinal.

4. Funciones Fisiológicas Clave

La dinorfina desempeña un papel central y a menudo paradójico en la nocicepción. Si bien la activación del KOR generalmente produce analgesia a nivel espinal, lo que sugiere un mecanismo protector, la liberación de dinorfina a nivel supraspinal, especialmente en el contexto de dolor crónico o inflamatorio, puede contribuir a la hiperalgesia y al desarrollo de la sensibilización central. En el sistema nervioso periférico, la dinorfina liberada por neuronas sensoriales primarias puede modular la transmisión de señales dolorosas. No obstante, su contribución más significativa a la fisiología del dolor reside en su fuerte interacción con el estrés: bajo condiciones de estrés crónico o intenso, la liberación de dinorfina aumenta dramáticamente, lo que se ha postulado como un mecanismo endógeno de adaptación que, a largo plazo, puede contribuir a la

sensibilización al dolor y a la comorbilidad psiquiátrica asociada, como la depresión.

En el ámbito de la regulación emocional y el estado de ánimo, la dinorfina es reconocida como un potente mediador de la aversión, la disforia y la ansiedad. Este efecto se debe principalmente a su acción inhibitoria sobre el circuito de recompensa dopaminérgico mesolímbico, que abarca el VTA y el NAc. En situaciones de estrés o abstinencia de sustancias, la liberación excesiva de dinorfina en el NAc actúa como un mecanismo anti-recompensa, disminuyendo la liberación de dopamina y, consecuentemente, reduciendo la motivación y la capacidad de experimentar placer (anhedonia). Este mecanismo es fundamental para la comprensión de los trastornos depresivos y de ansiedad asociados al estrés crónico, donde la hiperactividad del sistema dinorfina/KOR se considera un marcador clave de la patología afectiva y un objetivo farmacológico primario.

Además de sus funciones en el dolor y el estado de ánimo, la dinorfina también modula la neuroendocrinología y la homeostasis sistémica. Se encuentra abundantemente en el hipotálamo, particularmente en los núcleos supraóptico y paraventricular, donde participa en la regulación de la secreción de vasopresina (hormona antidiurética) y oxitocina, influyendo directamente en el equilibrio hídrico y electrolítico, así como en los comportamientos sociales. También se ha implicado en la respuesta neuroinmune, modulando la inflamación y la función de las células inmunitarias en sitios de lesión o infección. Su amplia distribución y sus múltiples interacciones con otros sistemas de neurotransmisores, incluyendo el glutamato, el GABA y la sustancia P, confirman su rol como un neuromodulador pleiotrópico, esencial para la adaptación fisiológica a desafíos internos y externos, manteniendo la alostasis.

5. Implicaciones en la Patofisiología

La disfunción del sistema dinorfina/KOR está profundamente implicada en la patogénesis de varios trastornos neuropsiquiátricos y neurológicos, siendo la adicción y la depresión los más destacados. En el contexto de la adicción a drogas (como la cocaína, los opioides y el alcohol), la exposición crónica y la abstinencia subsecuente inducen una sobreexpresión compensatoria y liberación masiva de dinorfina en las áreas de recompensa. Esta liberación excesiva de dinorfina, al inhibir la señalización dopaminérgica, contribuye a la espiral negativa de la adicción, caracterizada por la disforia, la ansiedad y la incapacidad de sentir placer durante la abstinencia, lo que impulsa el comportamiento de búsqueda compulsiva de la droga para aliviar el malestar (refuerzo negativo).

En los trastornos del estado de ánimo, existe una fuerte evidencia que vincula la hiperactividad del sistema dinorfina/KOR con la etiología de la depresión mayor resistente al tratamiento y los trastornos de ansiedad generalizada. Numerosos estudios preclínicos y datos clínicos sugieren que la elevación crónica de la dinorfina, impulsada por el estrés ambiental y social, perpetúa un estado de anhedonia y desesperanza al suprimir la actividad dopaminérgica. El desarrollo de

antagonistas selectivos del KOR se ha convertido en una estrategia terapéutica de vanguardia para estos trastornos, buscando revertir los efectos aversivos y pro-depresivos mediados por el exceso de dinorfina sin generar los riesgos de dependencia o euforia asociados con los tratamientos opioides clásicos.

Otras patologías donde la dinorfina juega un papel significativo incluyen la epilepsia y las lesiones cerebrales traumáticas. La dinorfina es un potente anticonvulsivante endógeno, y su liberación en el hipocampo durante eventos epilépticos puede actuar limitando la extensión de las crisis, lo que representa un mecanismo neuroprotector. Sin embargo, en el contexto de la isquemia o el trauma, la dinorfina puede actuar como una excitotoxina indirecta. Aunque la dinorfina en sí misma no es intrínsecamente excitotóxica, los fragmentos peptídicos liberados durante su degradación metabólica pueden interactuar con los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) del glutamato, potenciando la señalización excitatoria y contribuyendo al daño neuronal secundario y a la muerte celular, un fenómeno conocido como neurotoxicidad mediada por dinorfina, que complica su papel en la neuroprotección.

6. Desarrollo Histórico y Descubrimiento

El descubrimiento de la dinorfina se produjo a finales de la década de 1970 y principios de la década de 1980, marcando un hito en la comprensión del sistema opioide endógeno. Este hallazgo fue posterior a la identificación de los receptores opioides y los primeros péptidos opioides endógenos, las encefalinas y las beta-endorfinas. La evidencia de que existían al menos tres subtipos de receptores opioides (μ , δ y κ) motivó la intensa búsqueda de ligandos endógenos específicos para el receptor κ , que hasta entonces carecía de un ligando conocido.

En 1979, el equipo de investigación liderado por Avram Goldstein en la Universidad de Stanford fue fundamental en este proceso. Utilizando extractos de la hipófisis porcina y ensayos de unión a receptores, lograron aislar y caracterizar el péptido que denominaron "dinorfina". El nombre fue derivado de la palabra griega "dynamis", que significa "poder" o "fuerza", debido a su notable potencia farmacológica como agonista del receptor κ . La **dinorfina A(1-13)** fue la primera secuencia peptídica identificada, y pronto se reconoció su afinidad excepcionalmente alta por el receptor κ , distinguiéndola claramente de las beta-endorfinas y las encefalinas y estableciendo la existencia de un tercer sistema opioide endógeno crucial.

Posteriormente, la clonación y secuenciación del gen *PDYN* y del receptor KOR confirmaron la existencia de un sistema de señalización dinorfina- κ bien definido y anatómicamente distribuido. Este avance molecular permitió a los investigadores mapear la distribución de la dinorfina en el cerebro y comenzar a desentrañar sus funciones específicas en la modulación del dolor y el comportamiento. El reconocimiento de que el sistema dinorfina/KOR no solo era

responsable de una forma de analgesia espinal, sino también de la mediación de estados emocionales negativos, transformó la comprensión de cómo el cerebro maneja el estrés y la recompensa, sentando las bases para las investigaciones contemporáneas en el campo de la adicción y la psiquiatría.

7. Investigaciones Actuales y Potencial Terapéutico

Las investigaciones contemporáneas sobre la dinorfina se centran intensamente en la manipulación selectiva del sistema dinorfina/KOR para el tratamiento de trastornos psiquiátricos complejos. Dado que la sobreactivación de KOR por la dinorfina se asocia consistentemente con disforia, estrés y anhedonia, el desarrollo de antagonistas de KOR que bloqueen la acción de la dinorfina representa una de las avenidas más prometedoras en el desarrollo de fármacos antidepresivos y ansiolíticos de próxima generación. Estos compuestos buscan ofrecer una alternativa a los tratamientos serotoninérgicos y noradrenérgicos tradicionales, enfocándose directamente en la reversión del estado de anti-recompensa que se cree que subyace a la depresión resistente y la recaída en la adicción.

Un área clave de estudio es la interacción compleja entre el sistema dinorfina y el sistema excitatorio del glutamato, especialmente en el contexto de la neurotoxicidad y la plasticidad sináptica. Los investigadores están explorando cómo la dinorfina y sus metabolitos pueden modular los receptores NMDA y AMPA, lo que tiene implicaciones directas para el desarrollo de tratamientos para la epilepsia o la lesión cerebral traumática. El desafío consiste en diseñar moléculas que puedan aprovechar los efectos protectores o anticonvulsivantes de la dinorfina, que se derivan de la inhibición neuronal, sin inducir los efectos secundarios aversivos y pro-disfóricos asociados a la activación sistémica del KOR en el circuito de recompensa.

Finalmente, la investigación actual también aborda el papel de la dinorfina en la modulación de la inflamación y el dolor crónico neuropático. Se está investigando si la inhibición de la liberación de dinorfina o el bloqueo de KOR en neuronas periféricas o células inmunitarias puede aliviar el dolor crónico que es resistente a los opioides μ . La dinorfina, por lo tanto, no es solo un objetivo farmacológico para los trastornos del estado de ánimo, sino también una pieza fundamental en la comprensión de la neurobiología del dolor persistente, abriendo la puerta a terapias que mitiguen los efectos secundarios negativos de los opioides tradicionales al ofrecer una vía de señalización distinta y más localizada para el manejo del dolor.

Further Reading

[Dinorfina \(Wikipedia\)](#)

[The Dynorphin/Kappa Opioid Receptor System: An Overview of the Current State of Knowledge
Opioid Peptides - StatPearls](#)