



Neurotransmisores

Dr. Guillermo Díaz-Araya

Abril 2010

Neurotransmisores

- son sustancias químicas que se utilizan para transmitir, ampliar y modular señales eléctricas entre una neurona y otra célula.
- De acuerdo con las creencias dominantes en la década de 1960, un producto químico puede ser clasificado como un neurotransmisor si reúne las siguientes condiciones.

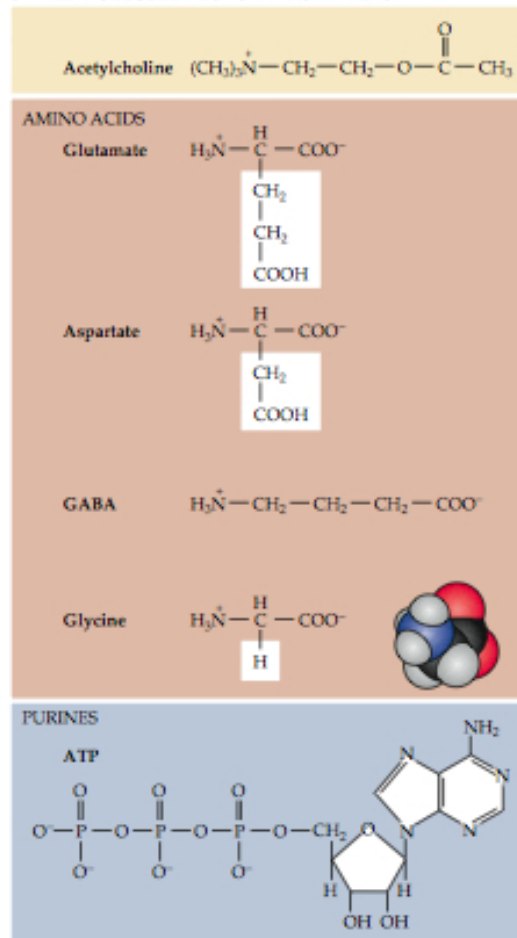
Criterios

- Se sintetiza de forma endógena, es decir, dentro de la neurona presináptica;
- Está disponible en cantidad suficiente en la neurona presináptica para ejercer un efecto en la neurona postsináptica;
- Administrado de manera exógena, debe imitar a la sustancia endógena, y
- debe estar presente un mecanismo bioquímico para la inactivación.

Classes of Neurotransmitters

Amino acids	glutamate, GABA, glycine, aspartate, maybe others
A modified amino acid	acetylcholine
Monoamines (also modified from amino acids)	Indoleamines: serotonin Catecholamines: dopamine, norepinephrine, epinephrine
Peptides (chains of amino acids)	endorphins, substance P, neuropeptide Y, many others
Purines	ATP, adenosine, maybe others
Gases	NO (nitric oxide), maybe others

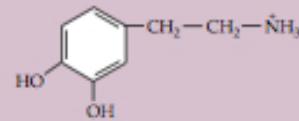
SMALL-MOLECULE NEUROTRANSMITTERS



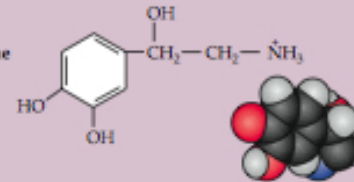
BIOGENIC AMINES

CATECHOLAMINES

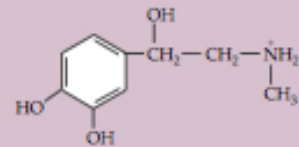
Dopamine



Norepinephrine

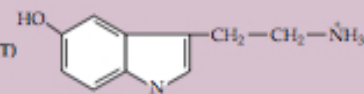


Epinephrine



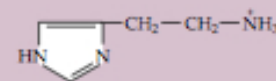
INDOLEAMINE

Serotonin (5-HT)



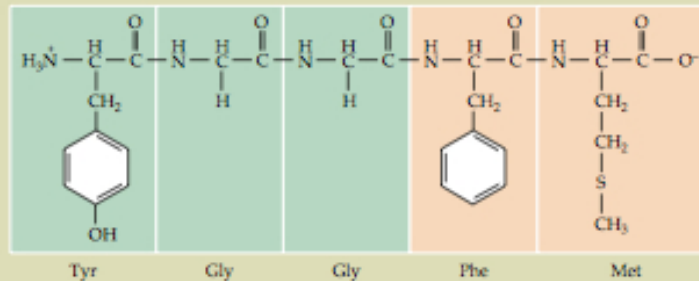
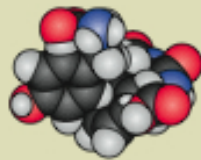
IMIDAZOLEAMINE

Histamine



PEPTIDE NEUROTRANSMITTERS (more than 100 peptides, usually 3–30 amino acids long)

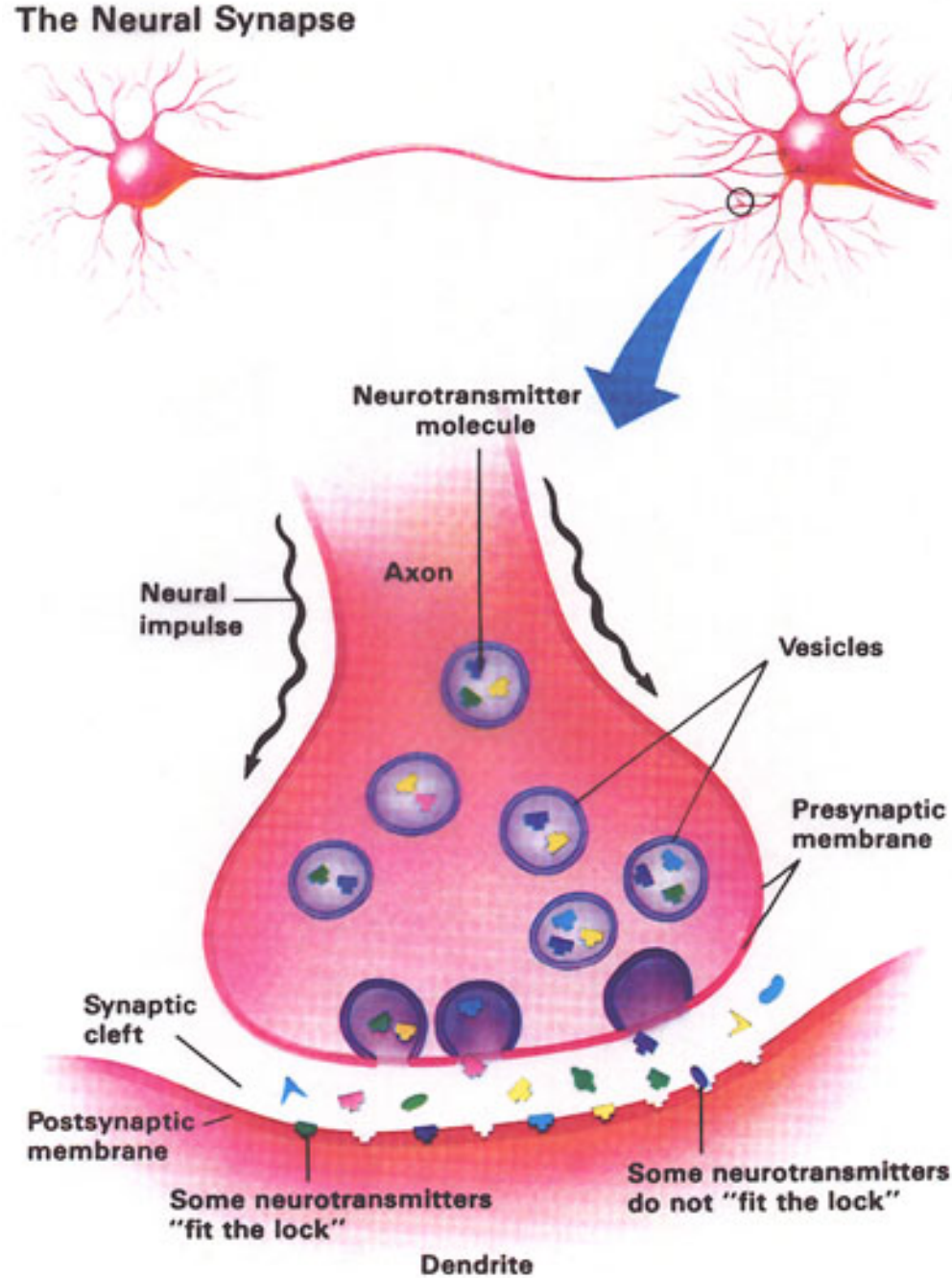
Example: **Methionine enkephalin** (Tyr-Gly-Gly-Phe-Met)



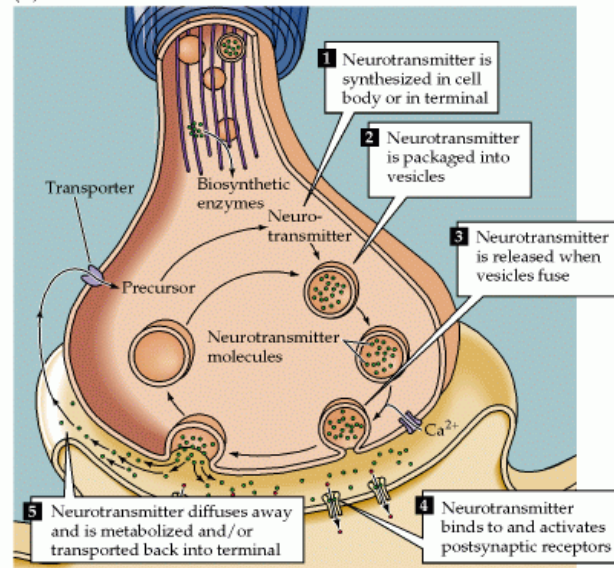
Efectos

- Acetilcolina - el movimiento voluntario de los músculos
- La norepinefrina - vigilia o excitación
- La dopamina - el movimiento voluntario y la excitación emocional
- Serotonina - memoria, las emociones, la vigilia, el sueño y la regulación de la temperatura
- GABA - inhibición de las neuronas motoras
- Glicina - reflejos espinales y comportamiento motor
- Neuromoduladores - dolor sensorial (especialmente transmisión de..).

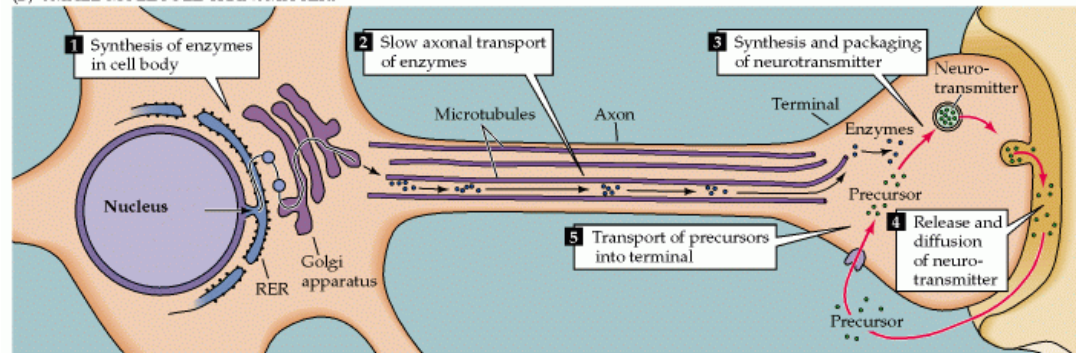
The Neural Synapse



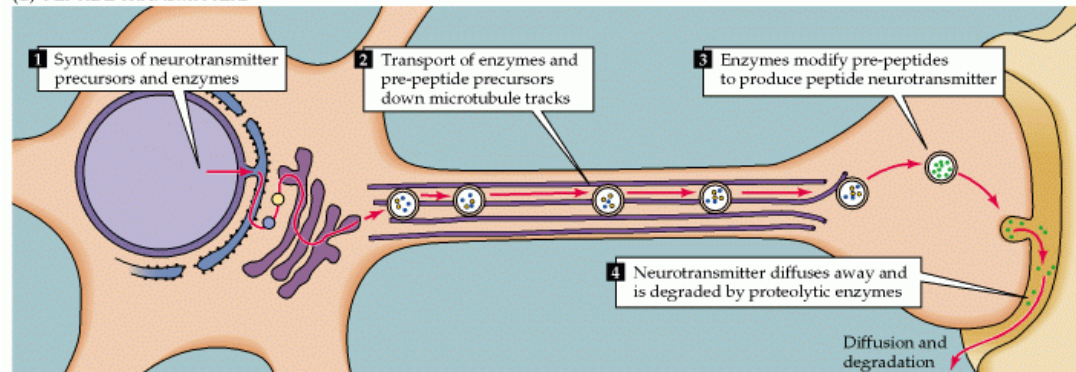
(A) LIFE CYCLE OF NEUROTRANSMITTER



(B) SMALL-MOLECULE TRANSMITTERS



(C) PEPTIDE TRANSMITTERS



Remoción del NT

- de la hendidura sináptica por transportadores de neurotransmisores en un proceso llamado reabsorción (o con frecuencia simplemente «captación»).
- la eliminación de un neurotransmisor es por la digestión de una enzima.
- péptidos neuroactivos a menudo son retirados de la hendidura por la difusión, y, finalmente, degradadas por proteasas.

Some Common Neurotransmitters

	Action	Receptors
Acetylcholine (Ach)	+/-	Nicotinic, Muscarinic
Norepinephrine (NE)	+	$\alpha_1, \alpha_2, \beta_1, \beta_2$
Dopamine (DA)	+/-	D ₁ , D ₂
Glutamate (Glu)	+	NMDA, AMPA
Serotonin (5-HT)	+/-	5-HT ₁ , etc.
GABA	-	GABA ₁ , GABA ₂
Opioids (Enkephalin)	-	μ, δ, κ

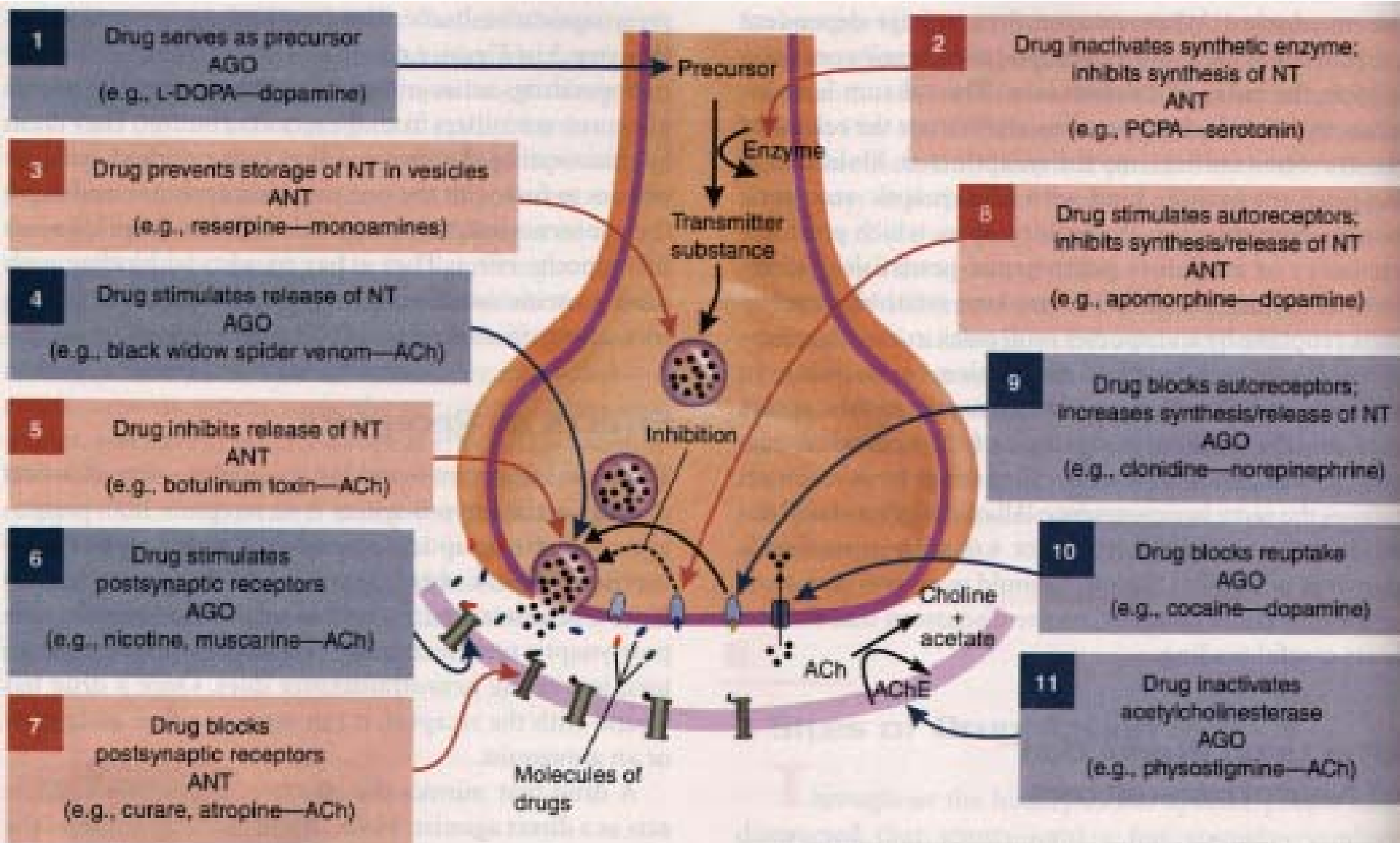
Polypeptides (neuropeptides)

- Bombesin
- Gastrin releasing peptide (GRP)
- Gastrin
- Cholecystokinin (CCK)

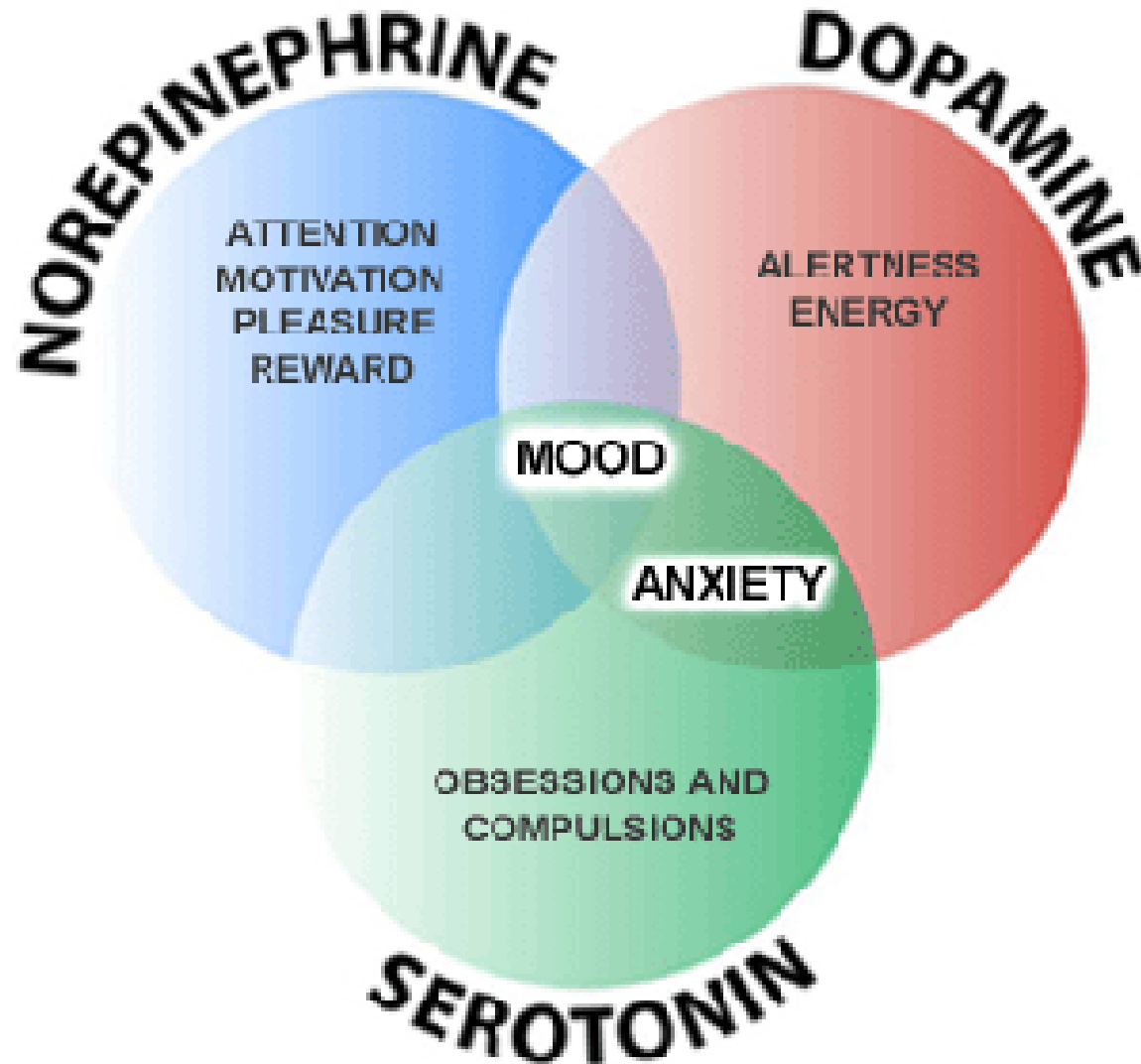
Neurohypophyseals

- Vasopressin
- Oxytocin
- Neurophysin I
- Neurophysin II
- Neuropeptide Y
- Neuropeptide Y (NY)
- Pancreatic polypeptide (PP)
- Peptide YY (PYY)
- Opioids

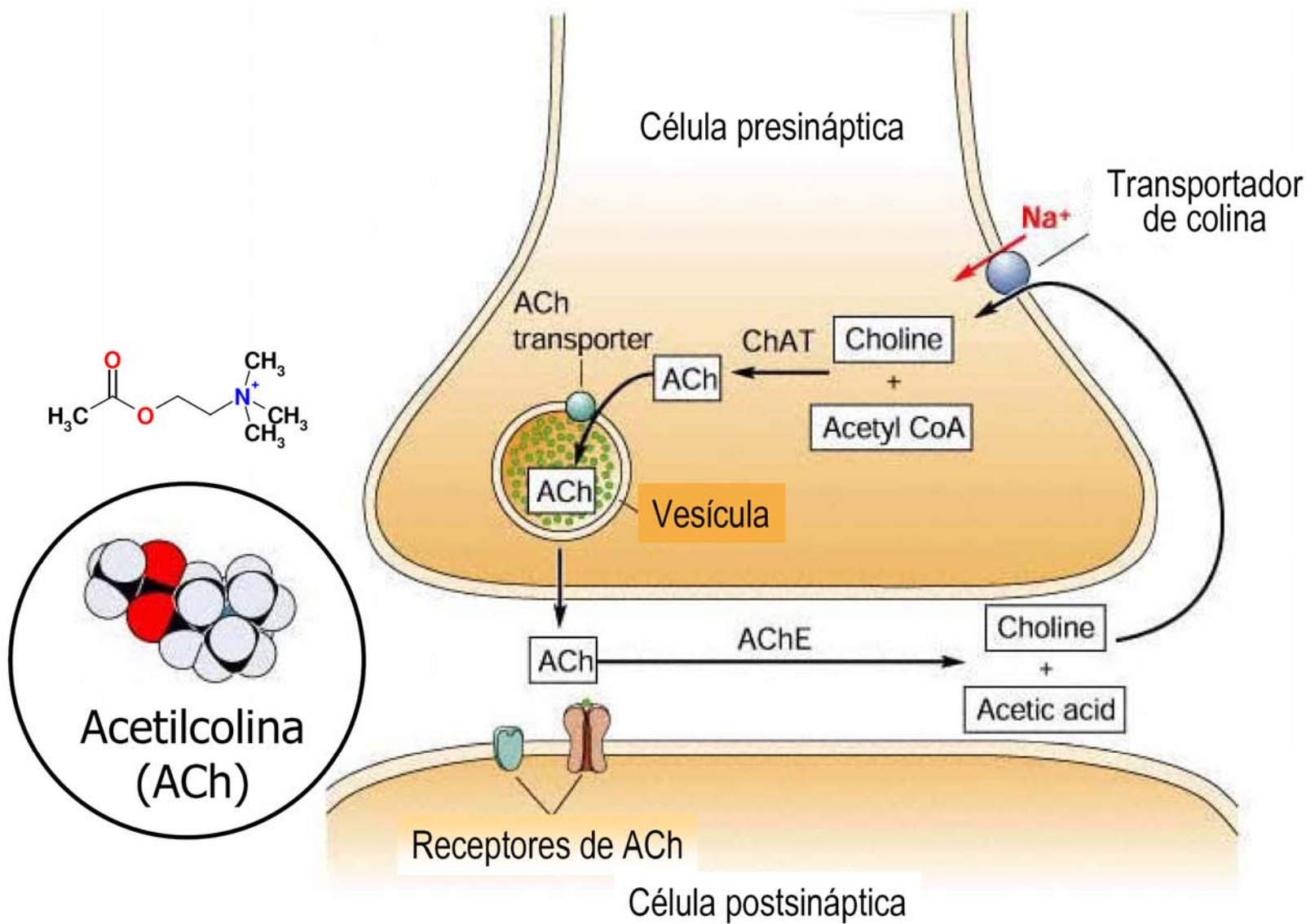
Sitios de modulación farmacológica de los NT

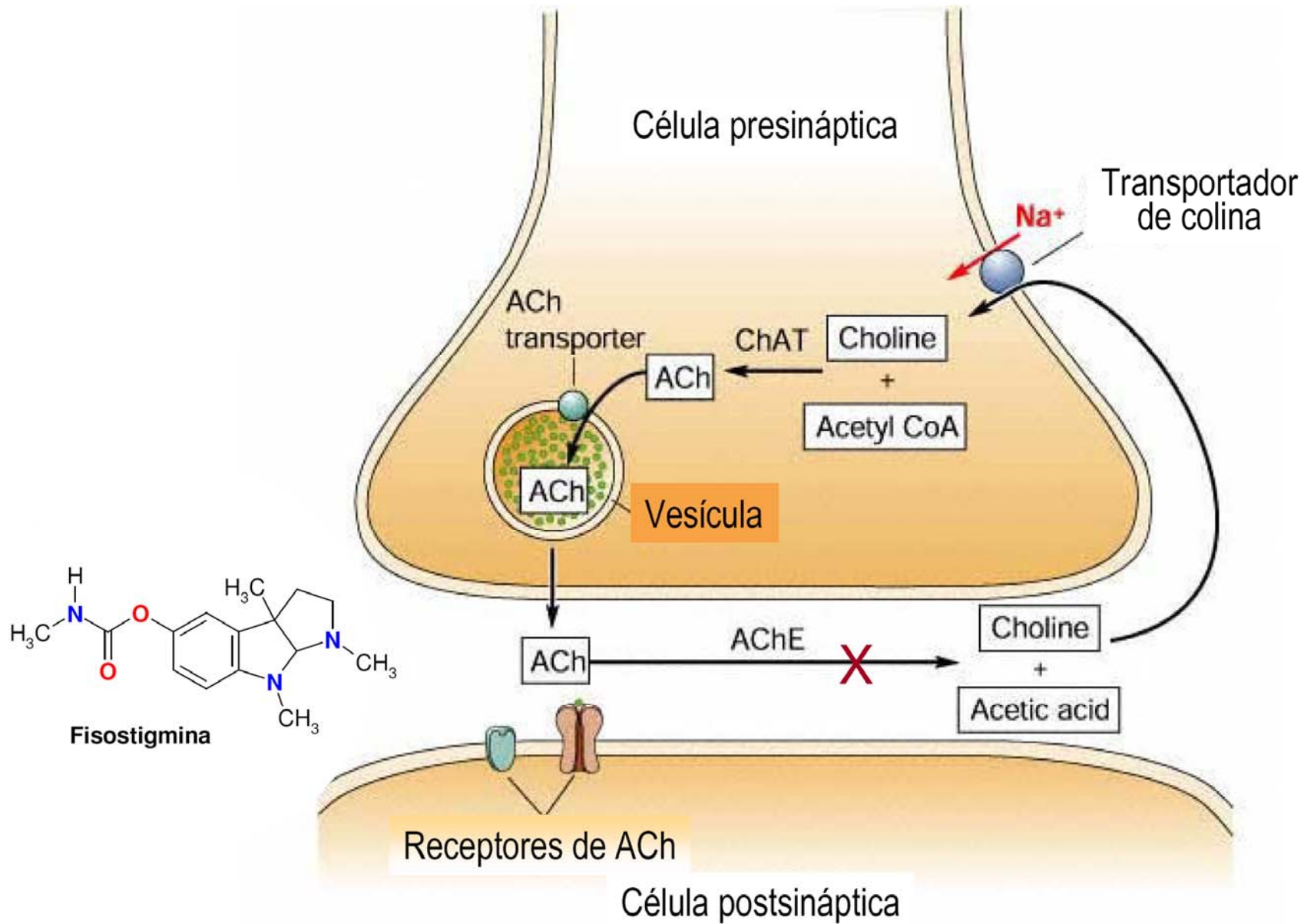


Visión integrada de los NT



Acetil colina





Receptores para acetilcolina

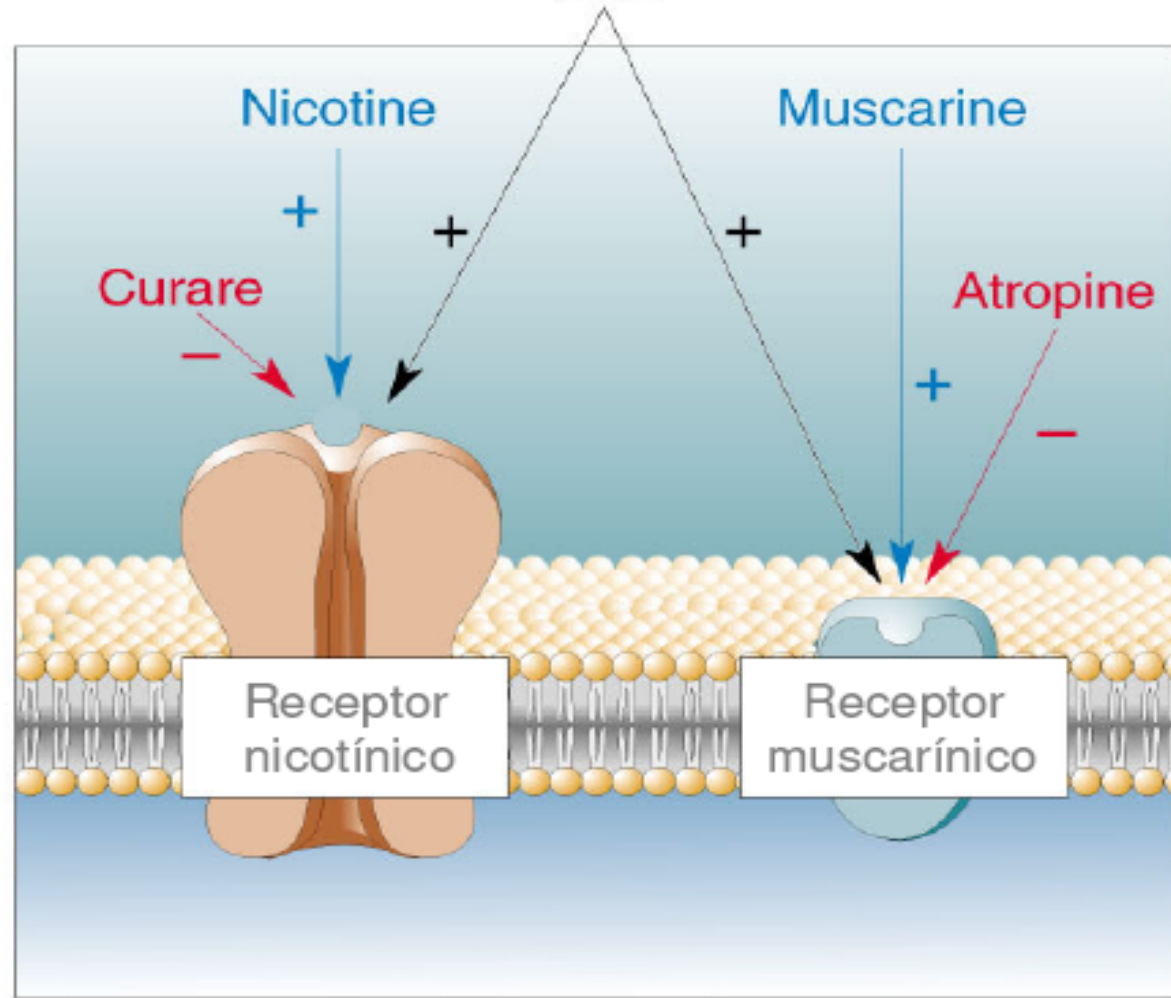
Neurotransmisor:

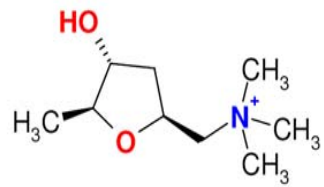
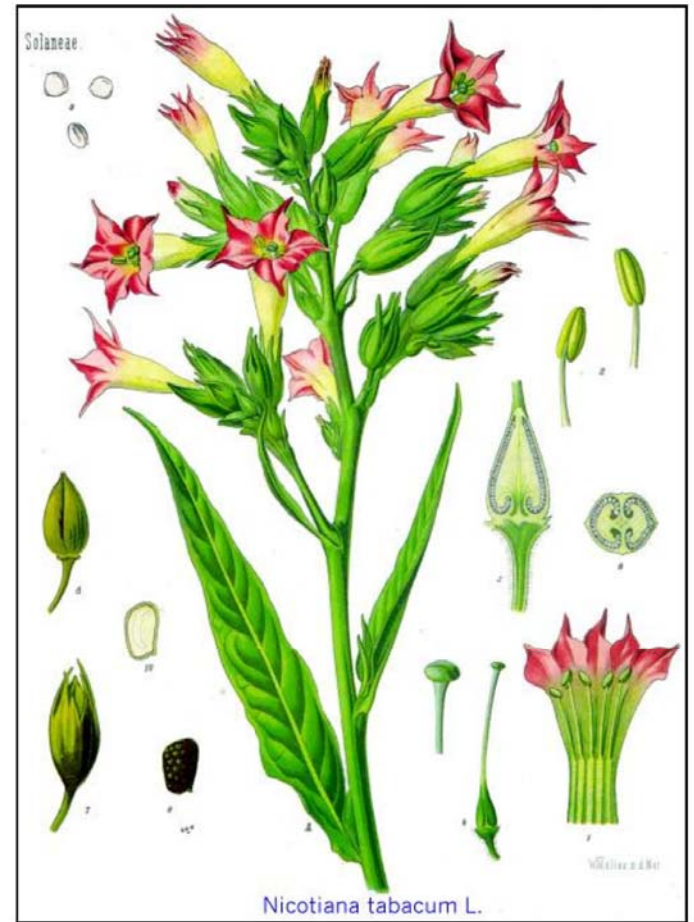
ACh

Agonistas:

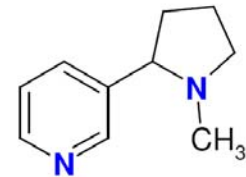
Antagonistas:

Receptores:





Muscarina

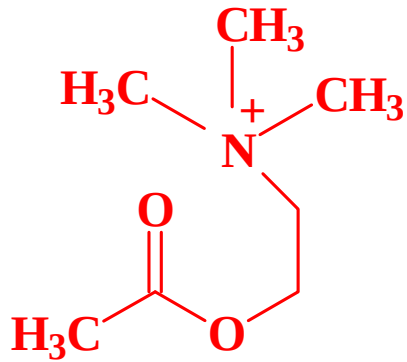


Nicotina

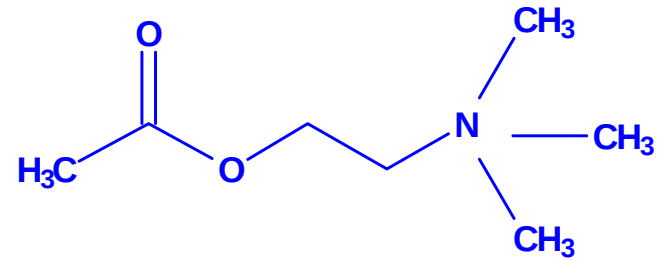
Acetilcolina

- La capacidad de la Ach para adaptarse a ambos receptores puede proceder de su habilidad para asumir conformaciones distintas, una de ellas capaz de adaptarse el receptor muscarínico y otra al nicotínico.
- Por inferencia, podemos asignar una conformación para la unión muscarínica que se parezca a la conformación extendida y otra para la nicotínica parecida a la forma casi cíclica.

Configuraciones de la Ach



casi cíclica



extendida

RECEPTORES MUSCARÍNICOS

Subtipos:

M1

M2

M3

M4

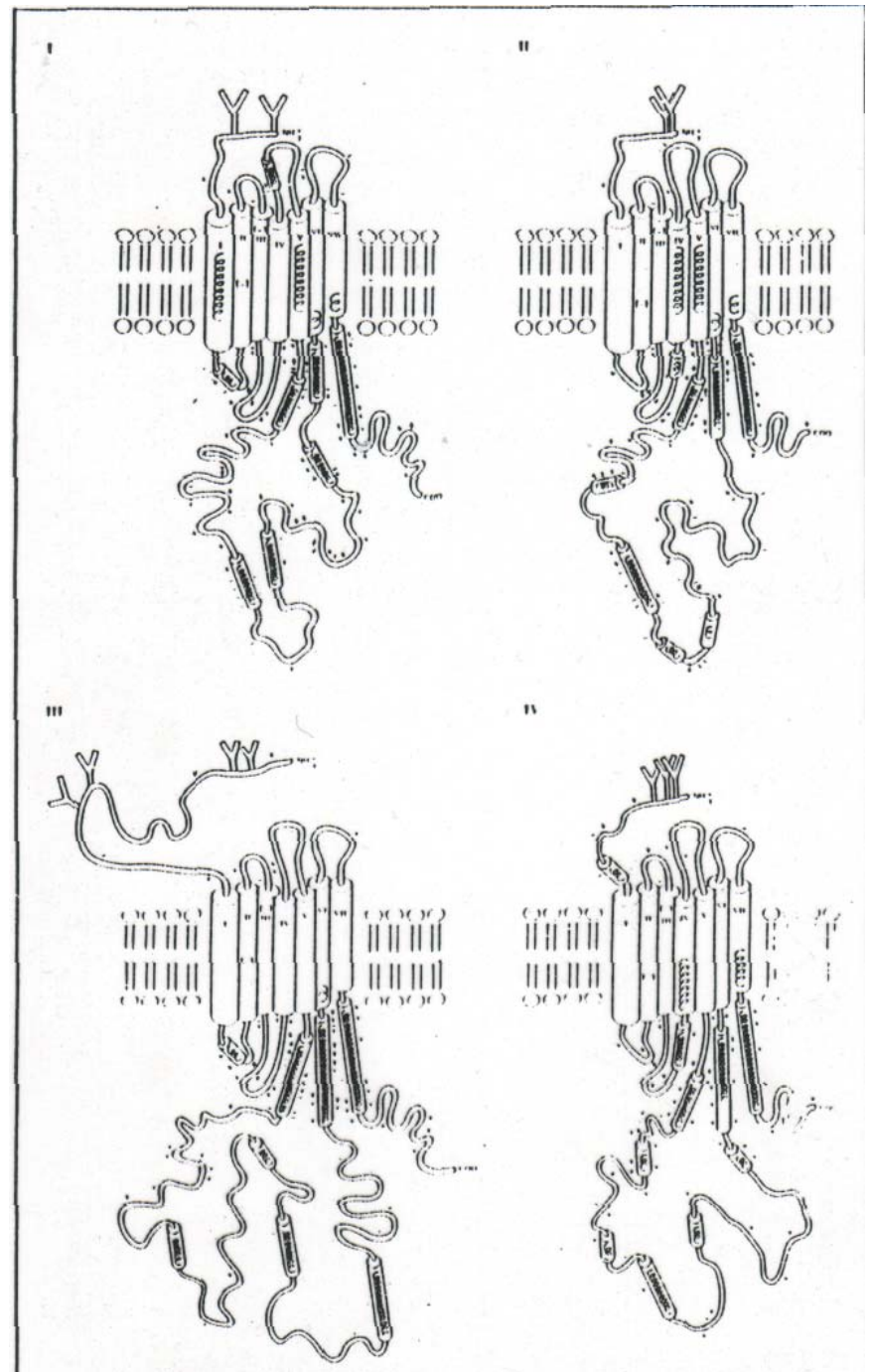
M5

- M1 M3 : efector: fosfolipasa C, IP3, calcio
- M2 : efector: adenilato ciclase, AMPc, potasio

Características:

- Acoplados a proteínas G.

Receptores muscarínicos



M1 : localizado en tejido nervioso

- Acoplado a una proteína Gq, se activa la fosfolipasa C produciéndose IP3 como 2º mensajero que aumenta el Ca intracelular y se produce apertura de canales de Ca y DAG.

M2 : localizado en el corazón.

- Acoplado a proteína Gi (acciones inhibitorias): por la subunidad alfa se inhibe la adenilato ciclasa, disminuye el AMPc. Las subunidades beta y gamma abren canales de K y se produce disminución de frecuencia cardiaca y del impulso cardiaco.

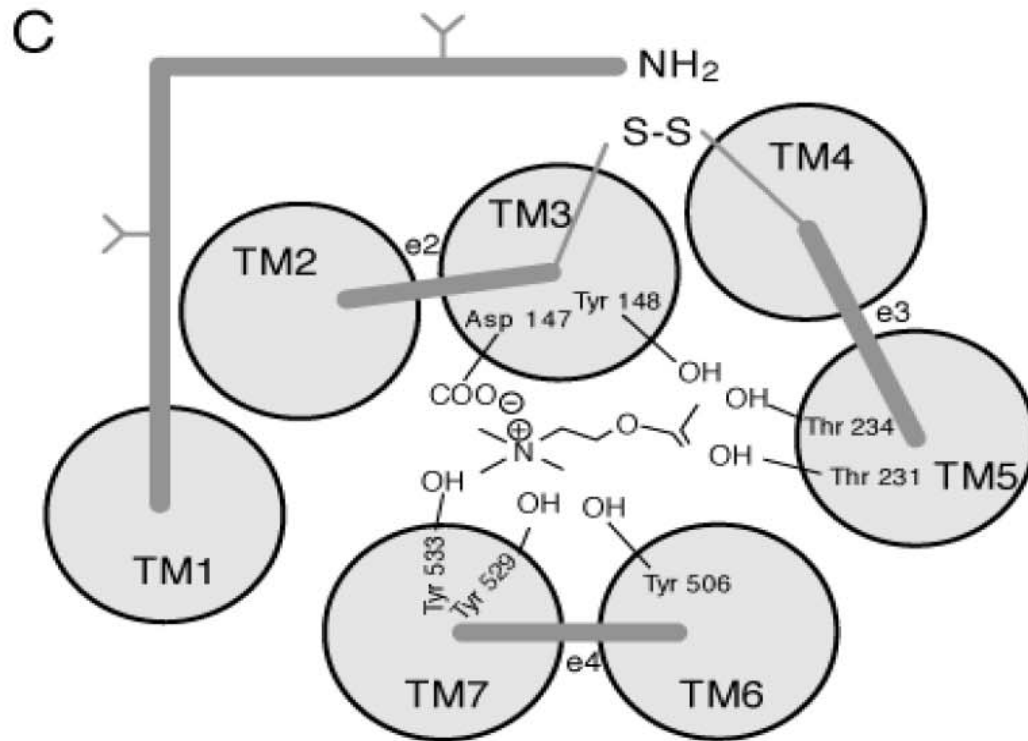
M3 : en el músculo liso y tejido ganglionar.

- El mecanismo de transducción es el mismo que en M1. Estimula la contracción de músculo y secreción glandular
- Si se activan M3 de las células endoteliales que liberan NO (vasodilatador) se produce relajación en lugar de contracción muscular.

Receptores muscarínicos

Acciones:

- Inhibición cardíaca
- Vasodilatación periférica
- Contracción pupila ocular
- Aumento de la salivación y del flujo de las mayoría de las glándulas secretoras
- Contracciones y acción peristáltica de los tractos gastrointestinal y urinario



**Receptor
muscarínico
de ACh**

Receptores nicotínicos

UBICACIÓN

- Musculares(Nm) : en el músculo esquelético
- Neuronal (Nh) : ganglios autónomos y cerebro

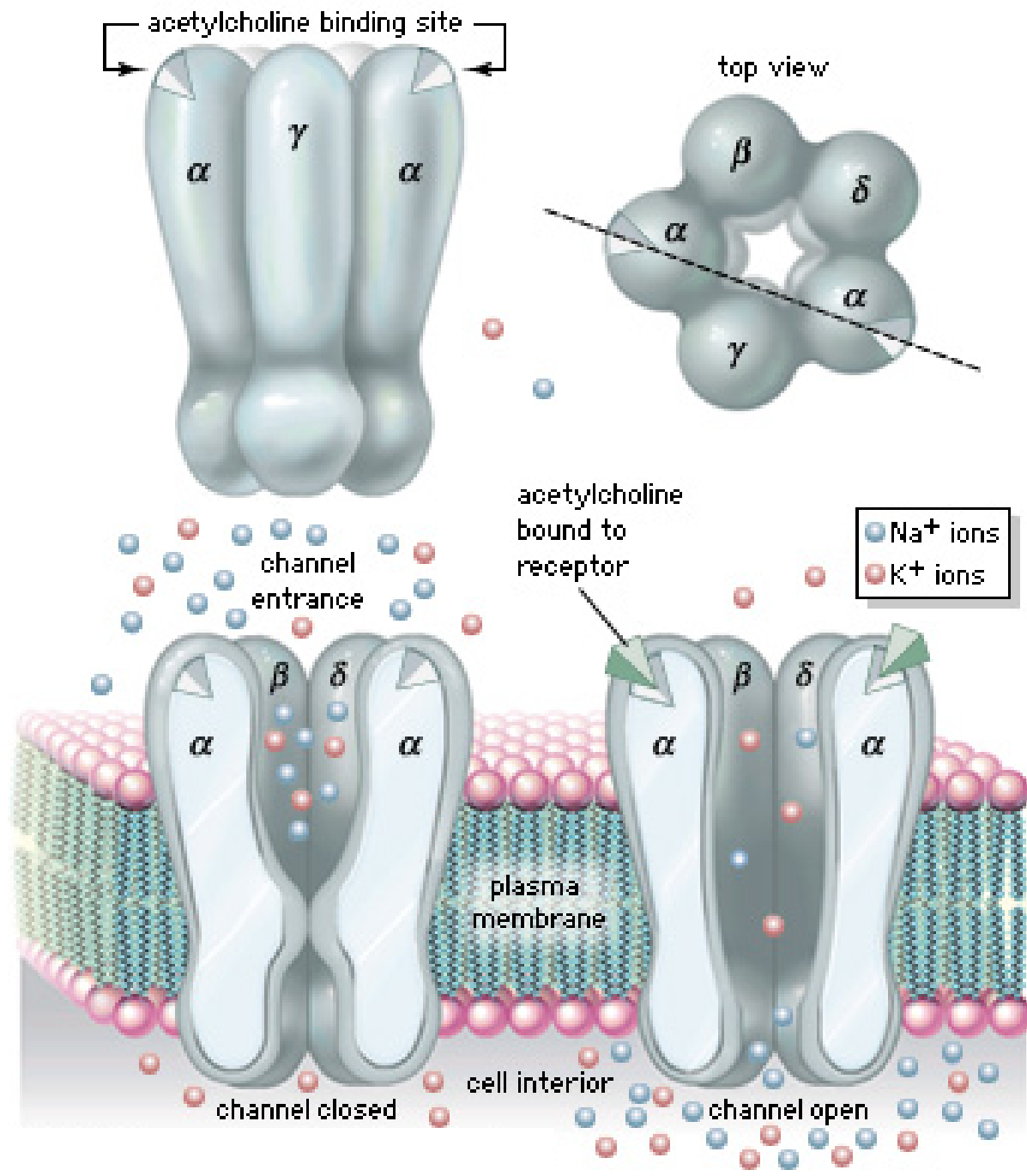
ESTRUCTURA

- Son pentámeros y son canales iónicos regulados por ligando
- La subunidad más importante es la alfa (abre canal y aumenta conductancia)
- Cuando se estimulan los canales se produce un aumento de la conductancia al Na: despolarización y excitación.

ACCIONES:

- estímulo y tono del músculo esquelético

Receptor nicotínico



Receptor de acetilcolina

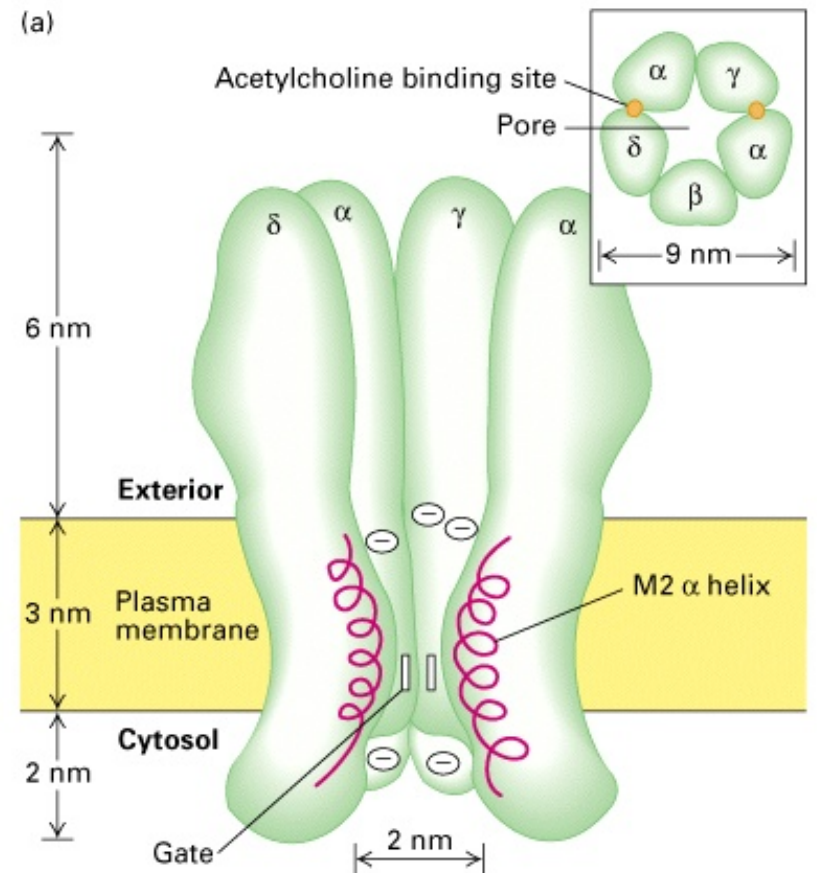
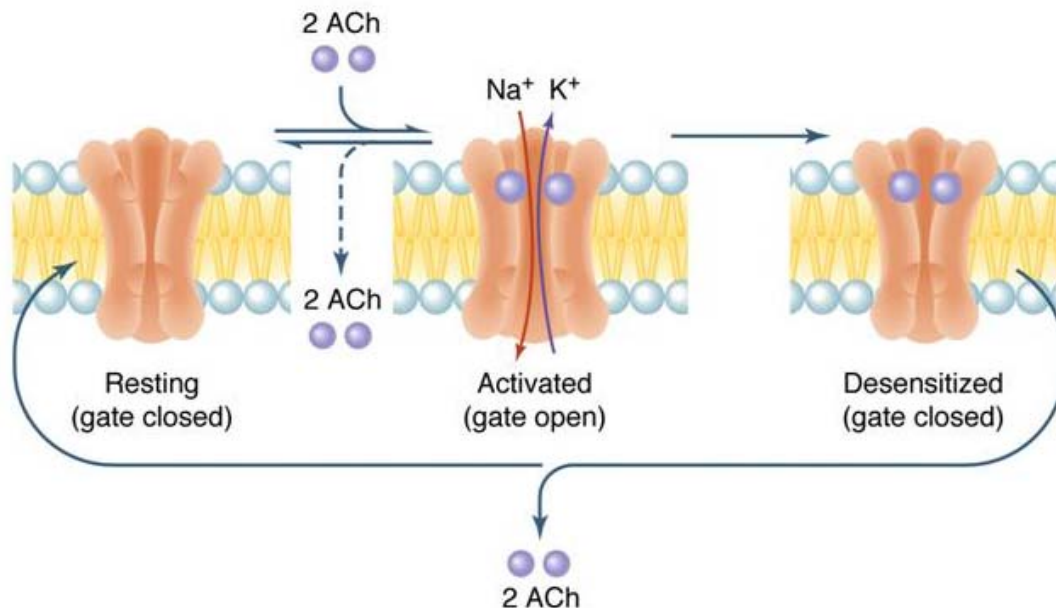
Receptor colinérgico nicotínico (tipo N1)

Agonistas: nicotina (N1, N2)

fenil-trimetilamonio (N1)

Antagonista: D-tubocurarina (N1)

Inh- irreversible:- bungarotoxina



5 subunidades alrededor de la cavidad central:

2 sitios de unión de ACh

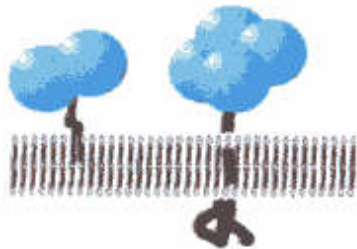
Acetilcolinesterasa (AChE)

B

Intracellular and Secreted AChE forms



Membrane-bound AChE forms

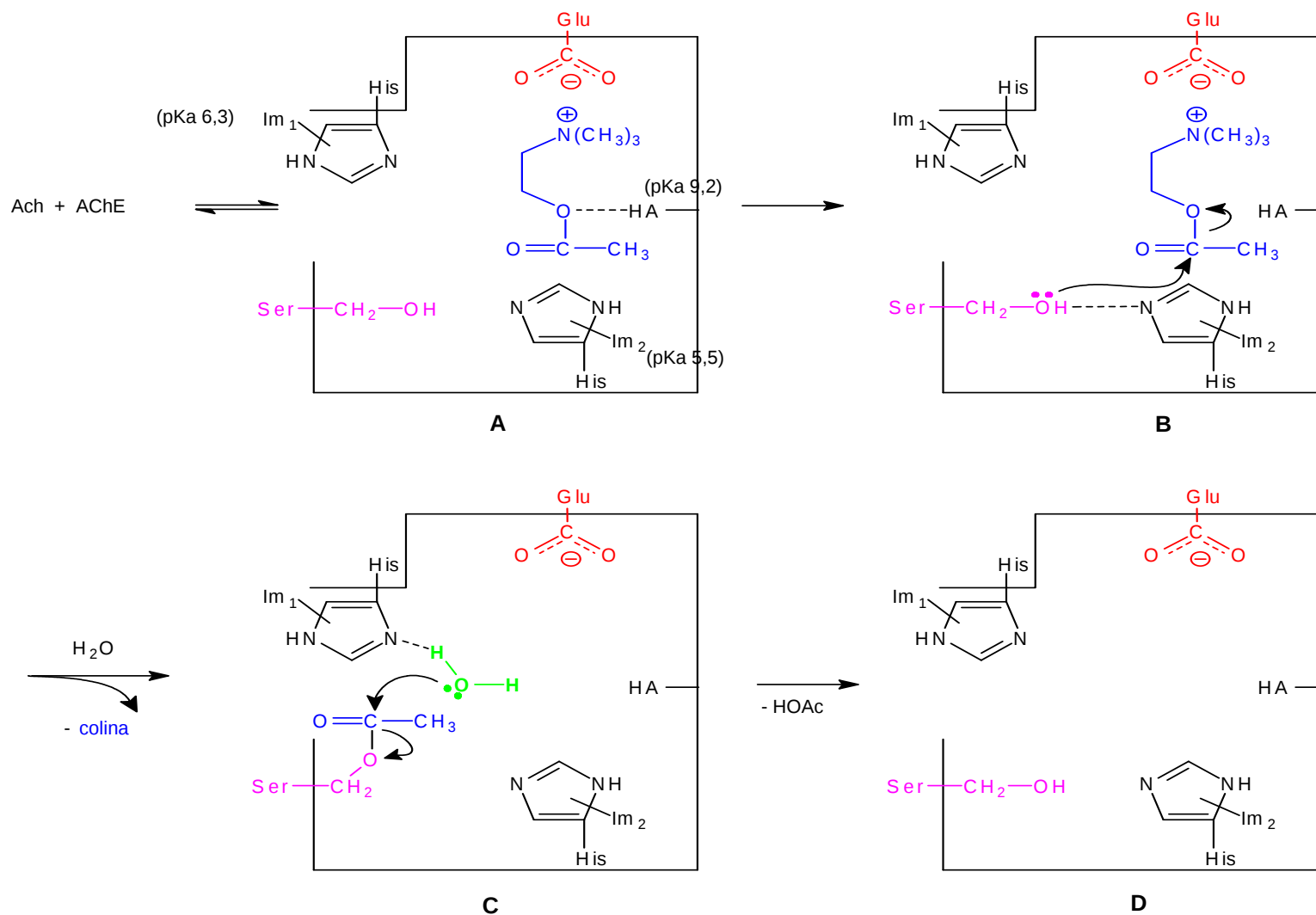


Función: final de la neurotransmisión por ACh

Estructura: múltiples formas oligoméricas con diferentes localizaciones y funciones

Mecanismo catalítico: formación de acil-enzima
Triada catalítica (Glu-His-Ser)

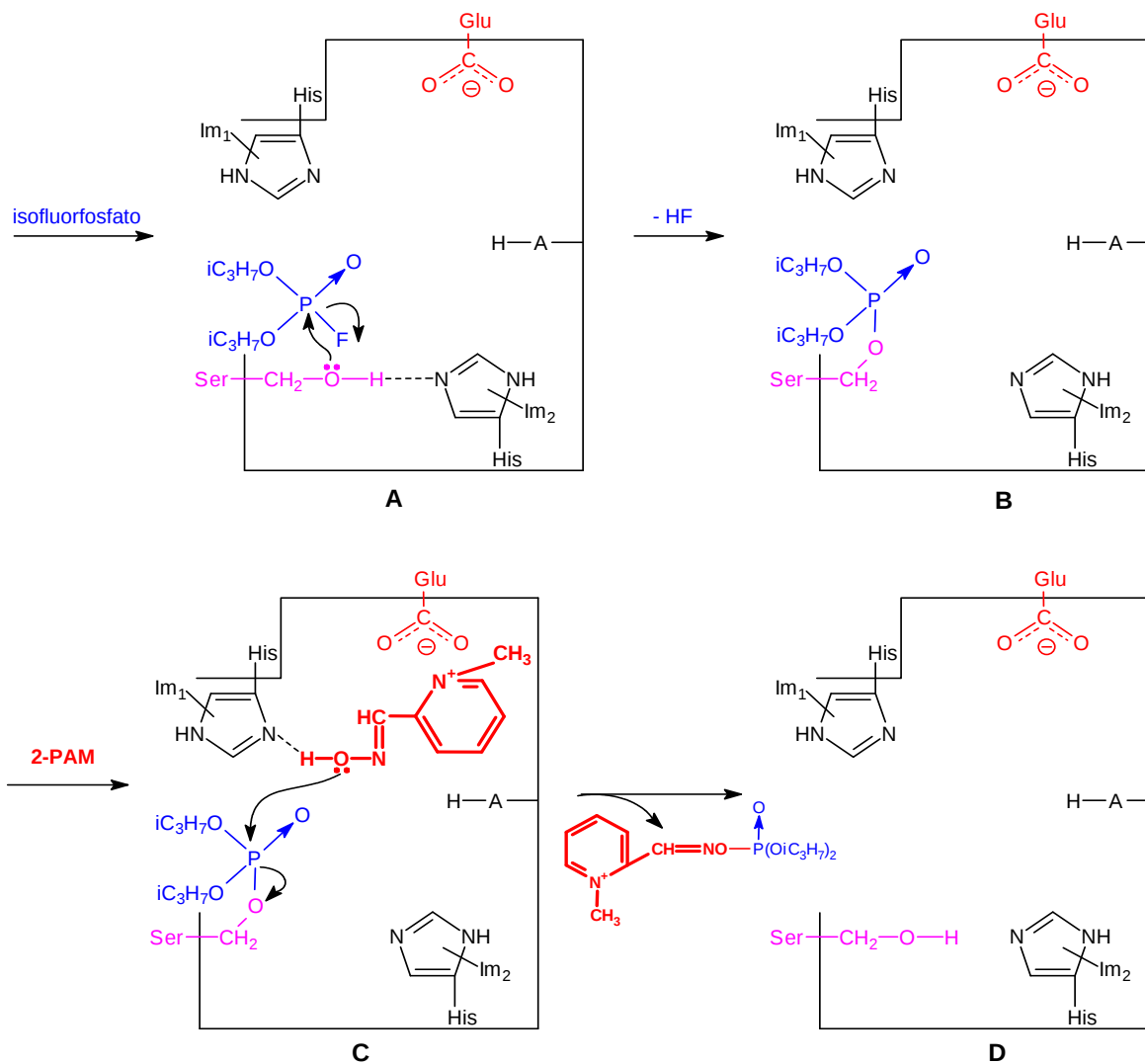
MECANISMO DE HIDRÓLISIS ENZIMÁTICA DE ACETILCOLINA



MECANISMOS DE HIDRÓLISIS ENZIMÁTICA DE ACETILCOLINA

- A. Complejo reversible Ach-AchE
- B. Acetilación del sitio esteárico
- C. Hidrólisis general básica de la enzima acetilada
- D. Enzima libre

Fosforilación y reactivación de la colinesterasa



Continuación...

- **A. Fosforilación del residuo de serina por isofluorfosfato**
- **B. Residuo de serina fosforilado en el sitio esteárico**
- **C. Ataque nucleofílico del 2-PAM al residuo fosforilado**
- **D. Eliminación de 2-PAM fosforilado y regeneración de la enzima**

Alteraciones en la acetilcolinesterasa

Inhibidores de la AChE

Efectos: dependen de la sinapsis (nicotínica, muscarínica o SNC)

Primero potencian y luego bloquean la transmisión sináptica

Agentes terapéuticos

agentes carbamoilantes: Neostigmina

inhibidores reversibles: succinilcolina
edrofonium

Compuestos organofosforados: inhibidores irreversibles de AChE y BuChE

Insecticidas: Paration, Paraoxón, Malatión

Gases nerviosos: gas Sarín, gas mostaza

Agentes terapéuticos de acción colinérgica

- 1.- Agonistas colinérgicos
- 2.- Inhibidores de la acetilcolinesterasa
- 3.- Antagonistas de la acetilcolina
 - Bloqueantes ganglionares
 - Neuromusculares
 - Muscarínicos

Agonistas colinérgicos:

- **Acetilcolina:** actúa sobre receptores nicotínicos y muscarínicos
- **Carbacol:** actúa sobre nicotínicos
- **Betanecol:** sobre muscarínicos
- **Metacolina:** sobre muscarínicos

Agonistas Muscarínicos:

- **Oxotremorina** (agonista selectivo de M1)

Antagonistas Muscarínicos:

- **Pirenzepina** (bloqueo selectivo del receptor M1)
- **AF DX 116** (bloqueo selectivo receptor M2)
- **Hexahidrosiladifenidol** (bloqueo selectivo M3)
- **Atropina** (bloquea M1 M2 M3)

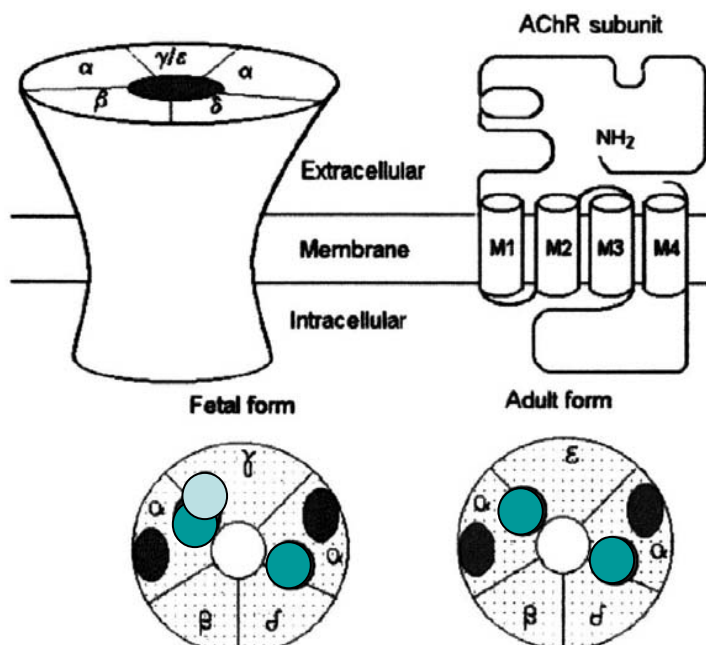
Agonistas Nicotínicos:

- **Feniltrimetilamonio** (muscular)
- **Dimetilfenilpiperazinio** (neuronal)

Antagonistas Nicotínicos:

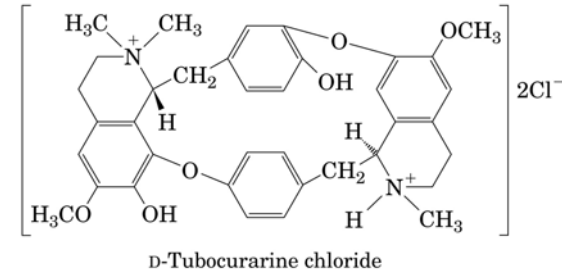
- **Tubocurarina** (muscular)
- **Trimetafan** (neuronal)

Neurotoxinas que bloquean la activación del receptor de acetilcolina



ACh/ α -bungarotoxina. ●
Región inmunogénica principal ●
Sitio fetal específico ●

- **D-tubocurarina**
Alcaloide del curare



- **α -bungarotoxina** de *Bungarus multicinctus*
- **α -neurotoxina** de cobra, serpiente del coral, mambas,...

Debilidad, fatiga, fallo respiratorio, muerte
Bloqueo no despolarizante del AChR
Proteínas básicas de 7-8 kDa, que se unen específicamente a las dos subunidades del AChR, impidiendo la unión de ACh y la apertura del canal

Neurotoxinas que afectan a la liberación de neurotransmisores

- **Toxinas botulínica y tetánica**

Producidas por bacterias anaerobias del género *Clostridium*

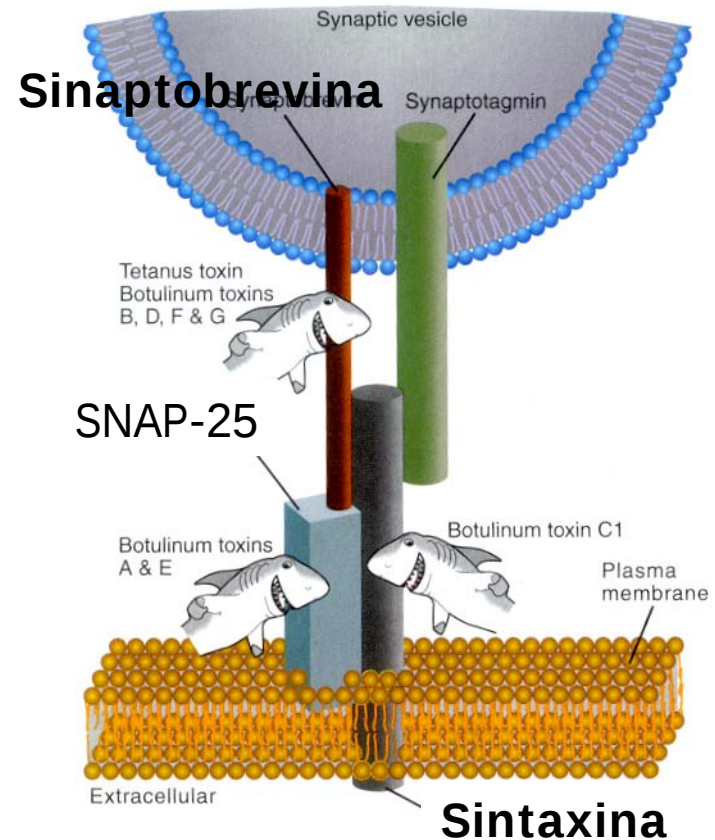
Síntomas: Parálisis muscular flácida

Defecto en la liberación de ACh; mejora tras aumentar la $[Ca^{2+}]$ en el terminal nervioso

Estructura: proteínas (100 kDa / 50 kDa unidos por S-S)

Mecanismo: endoproteasas específicas para proteínas presinápticas que forman parte de la maquinaria de exocitosis de la ACh

Aplicaciones: terapéuticas
cosméticas (Botox)
arma de guerra biológica



Neurotoxinas que afectan a la liberación de neurotransmisores (II)

- **Toxina del veneno de la viuda negra**

Descarga masiva de vesículas presinápticas hasta total desaparición de las mismas

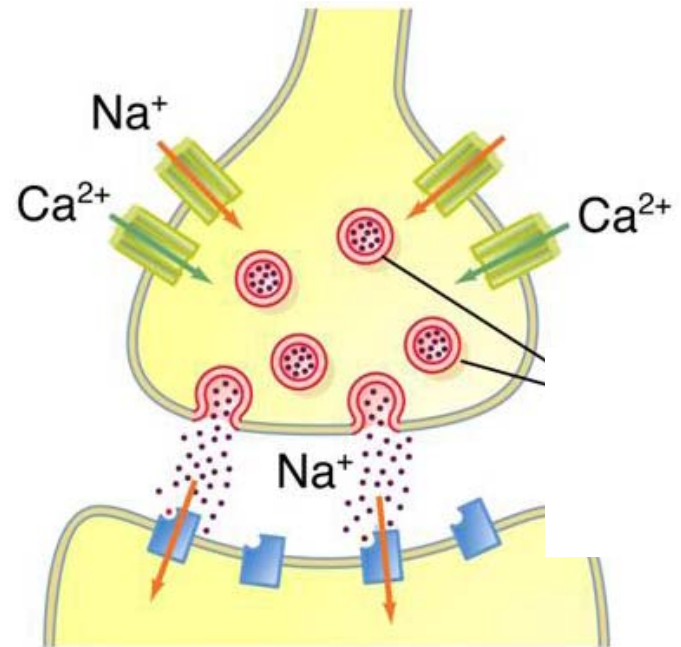
latrotoxina: polipéptido 130 kDa
Ionóforo para Na^+ , K^+ y Ca^{2+}

Mecanismo: interacción con proteínas implicadas en la fusión de vesículas: Neurexina-1 (dep Ca^{2+})
Latrofilina (indep Ca^{2+})

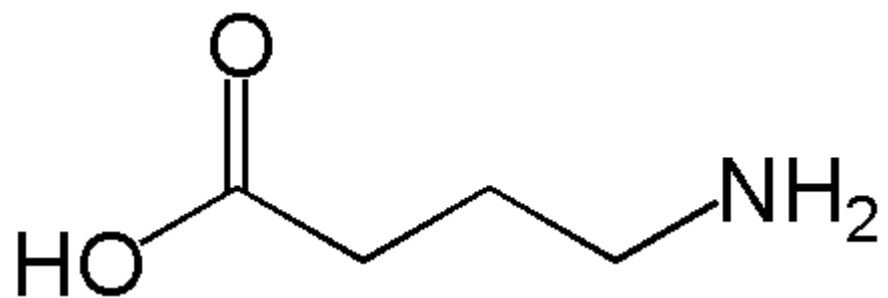
- **-Toxinas de veneno de serpiente**

bungarotoxina proteínas (13,5 kDa / 7 kDa)
de *Bungarus multicinctus*

Mecanismo: Inhibe la liberación de vesículas sinápticas; acción lenta (actividad PLA_2)



GABA

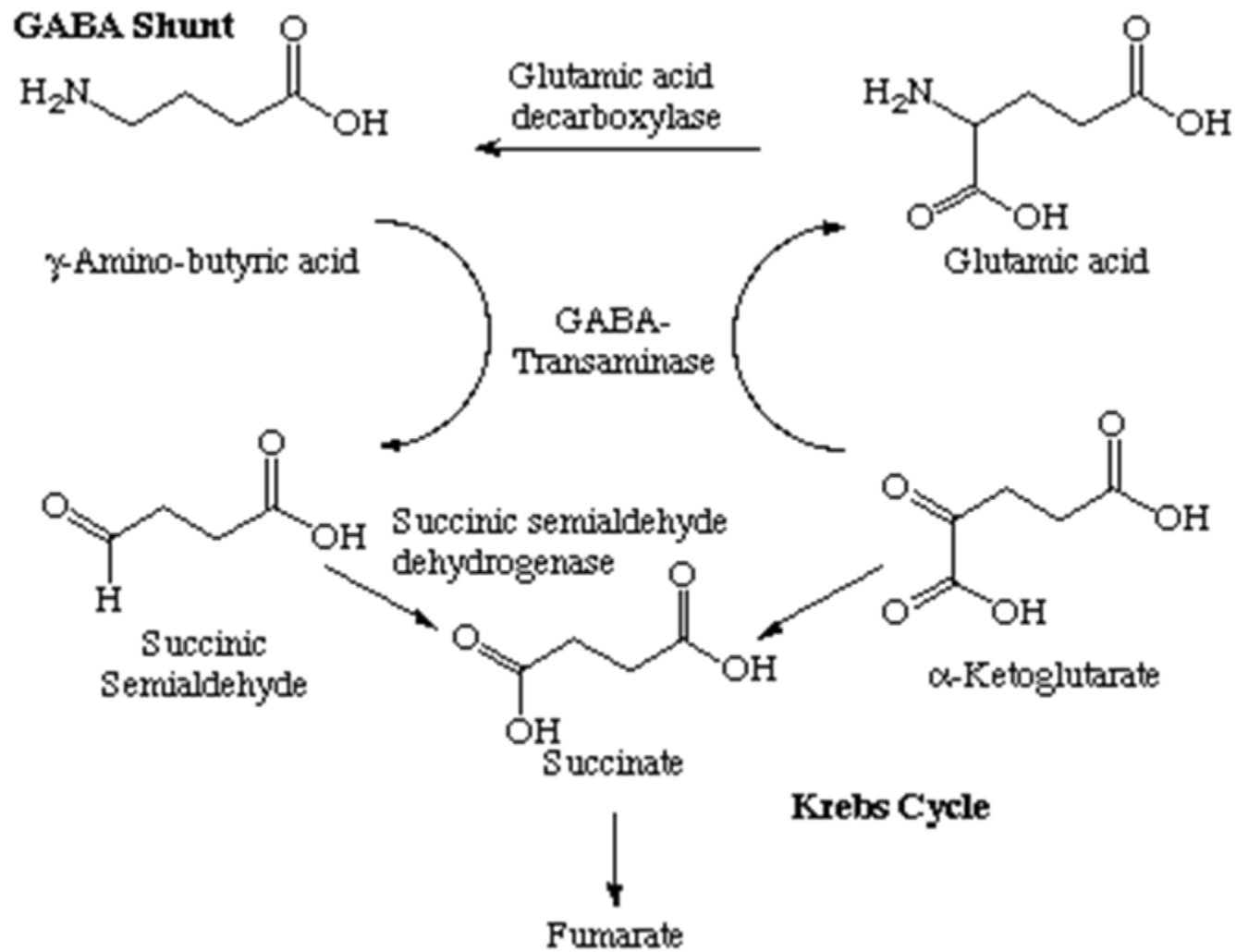


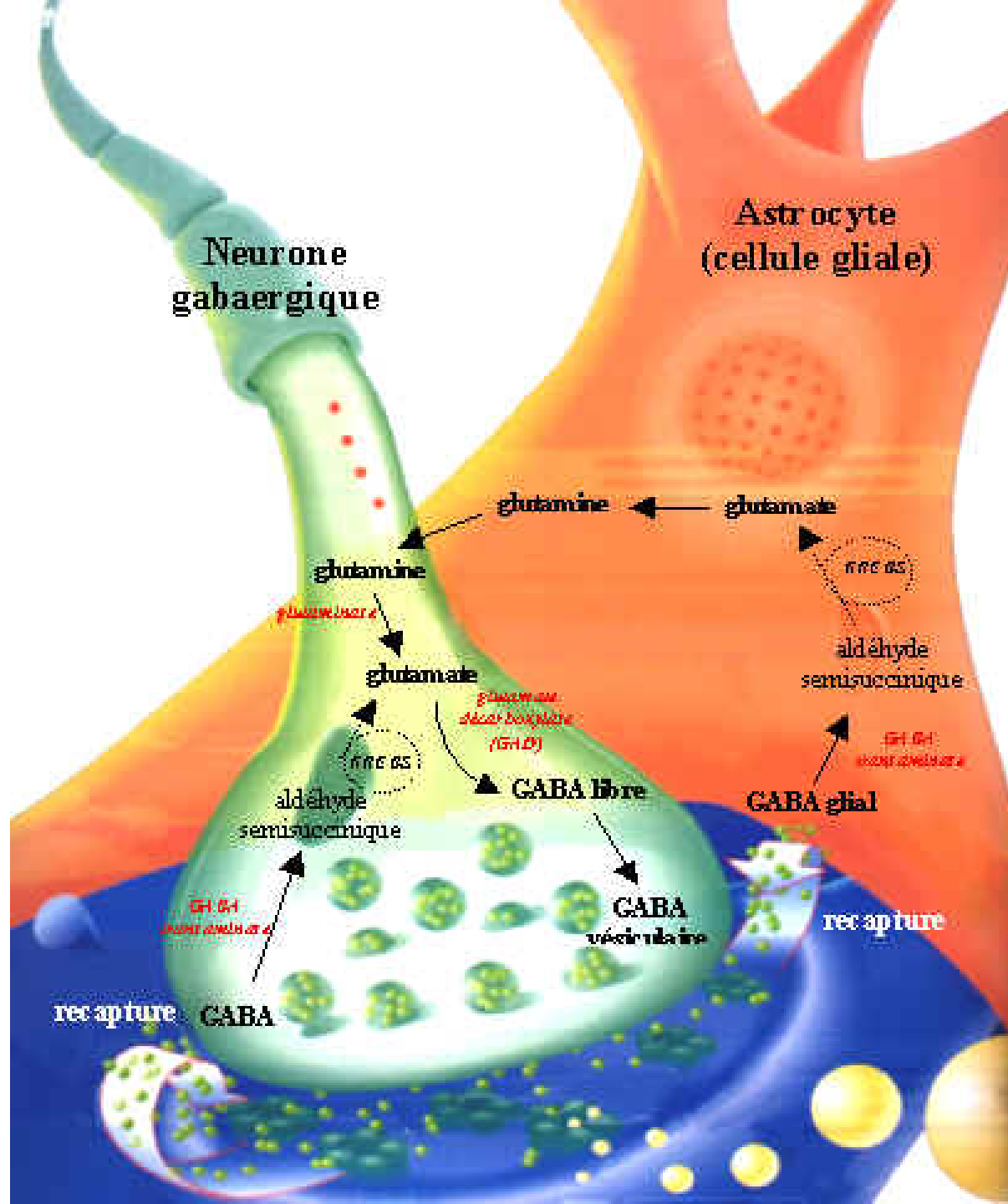
Ácido gama amino butírico

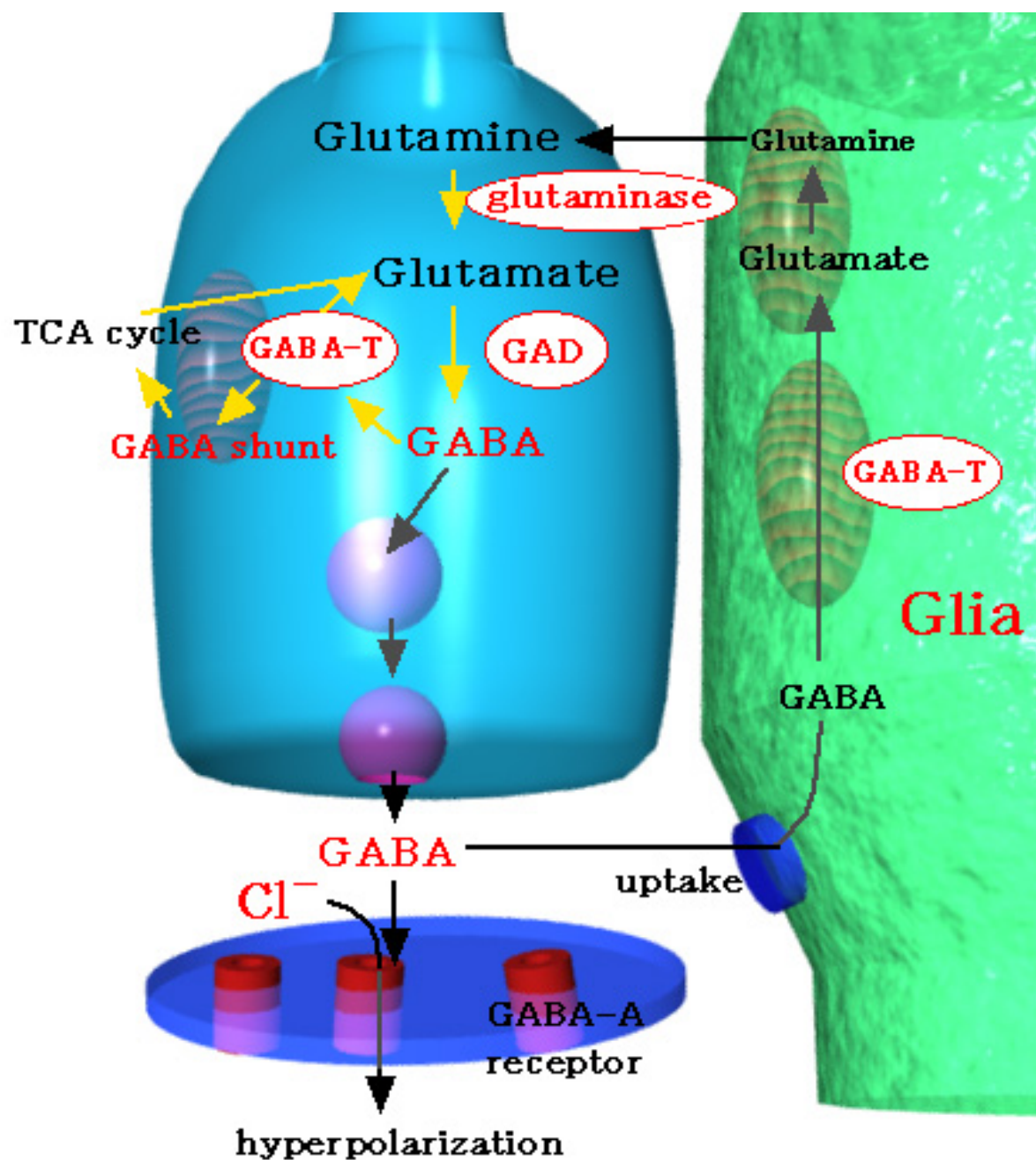
- GABA en las sinapsis inhibitorias actúa en el cerebro.
- GABA actúa mediante su unión a los receptores transmembrana específicos en la membrana plasmática de las dos neuronas pre y postsináptica.
- Esto hace obligatorio la apertura de canales iónicos para permitir el flujo de iones de cloruro con carga negativa en la célula.
- Esto normalmente se traducirá en una variación negativa en el potencial de membrana, causando hiperpolarización

- hipoactividad del sistema GABA está vinculada a la epilepsia, espasticidad, ansiedad, estrés, trastornos del sueño, depresión, adicción, y el dolor.
- hiperactividad del sistema GABAérgico se asocian con la esquizofrenia

Síntesis







RECEPTORES GABA

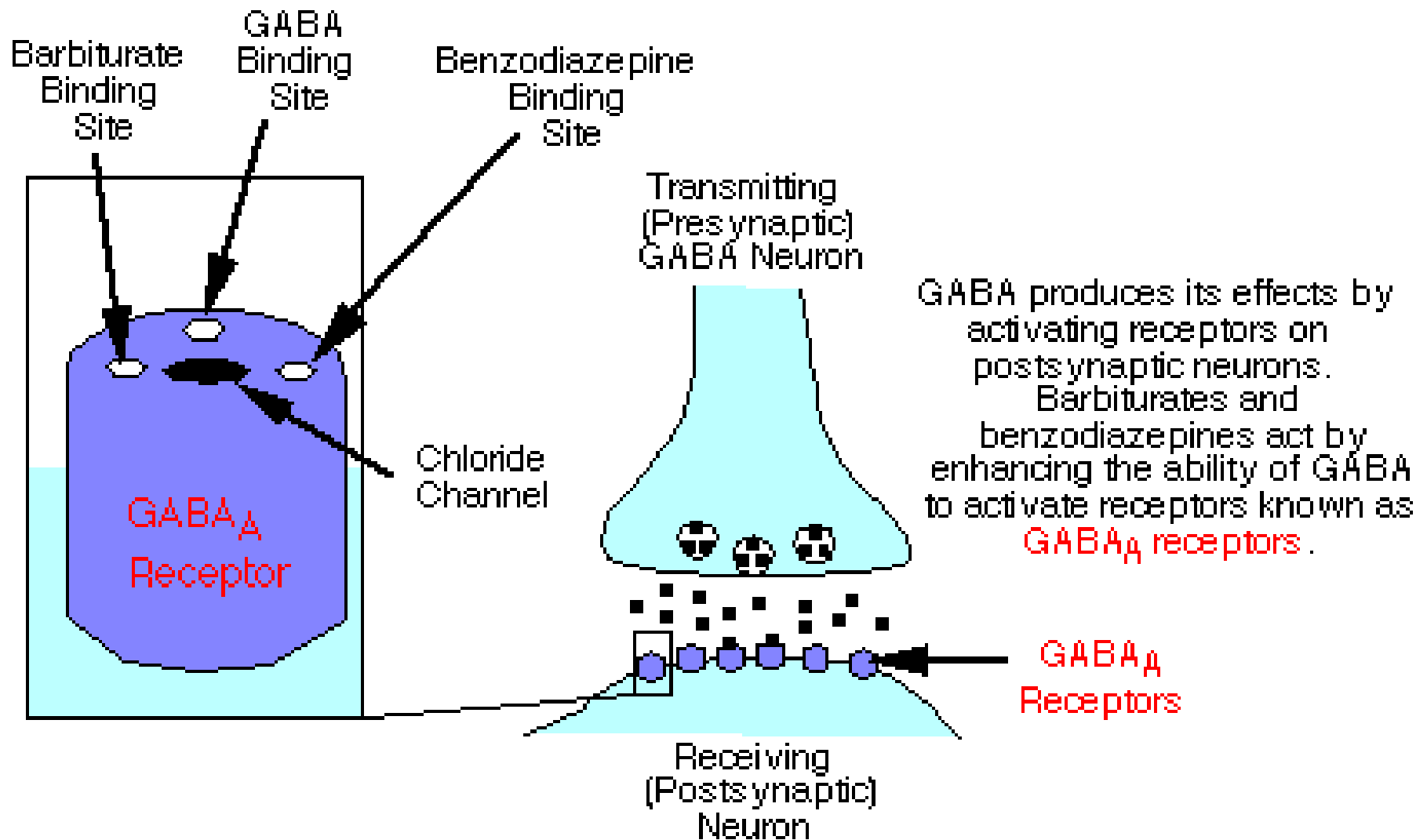
Receptor	GABA-A	GABA-B	GABA-C
Effector	Chloride channel	Gi/o	Chloride channel
Agonists	Muscimol, THIP	THIP	Baclophen
Antgonists	Bicucullin		Saclofen

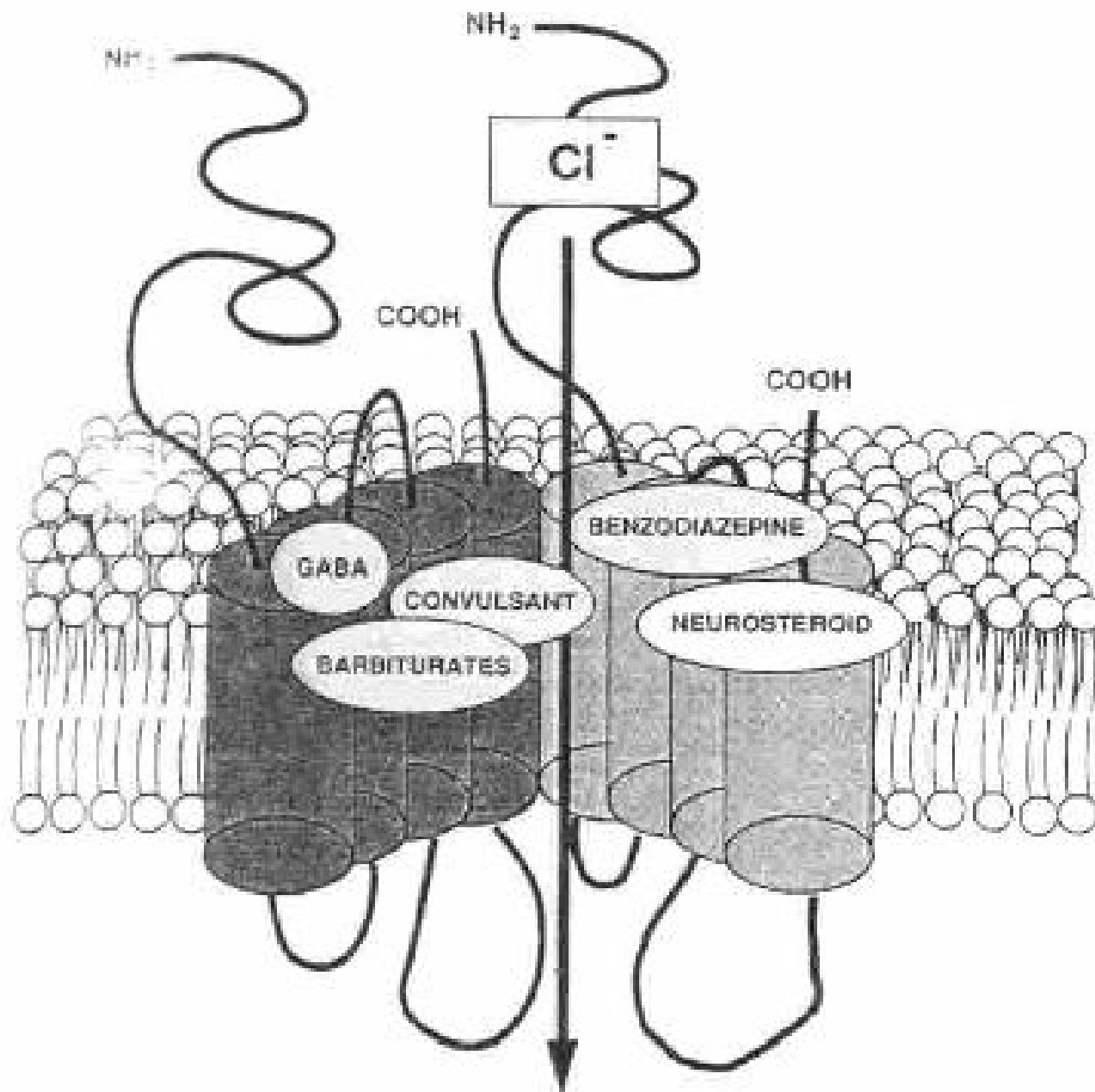
THIP: THIP (4,5,6,7-tetrahydroisoxazolo[5,4-c]pyridin-3-ol)
is a GABAA receptor agonist (hypnotic)

Receptores GABA-A

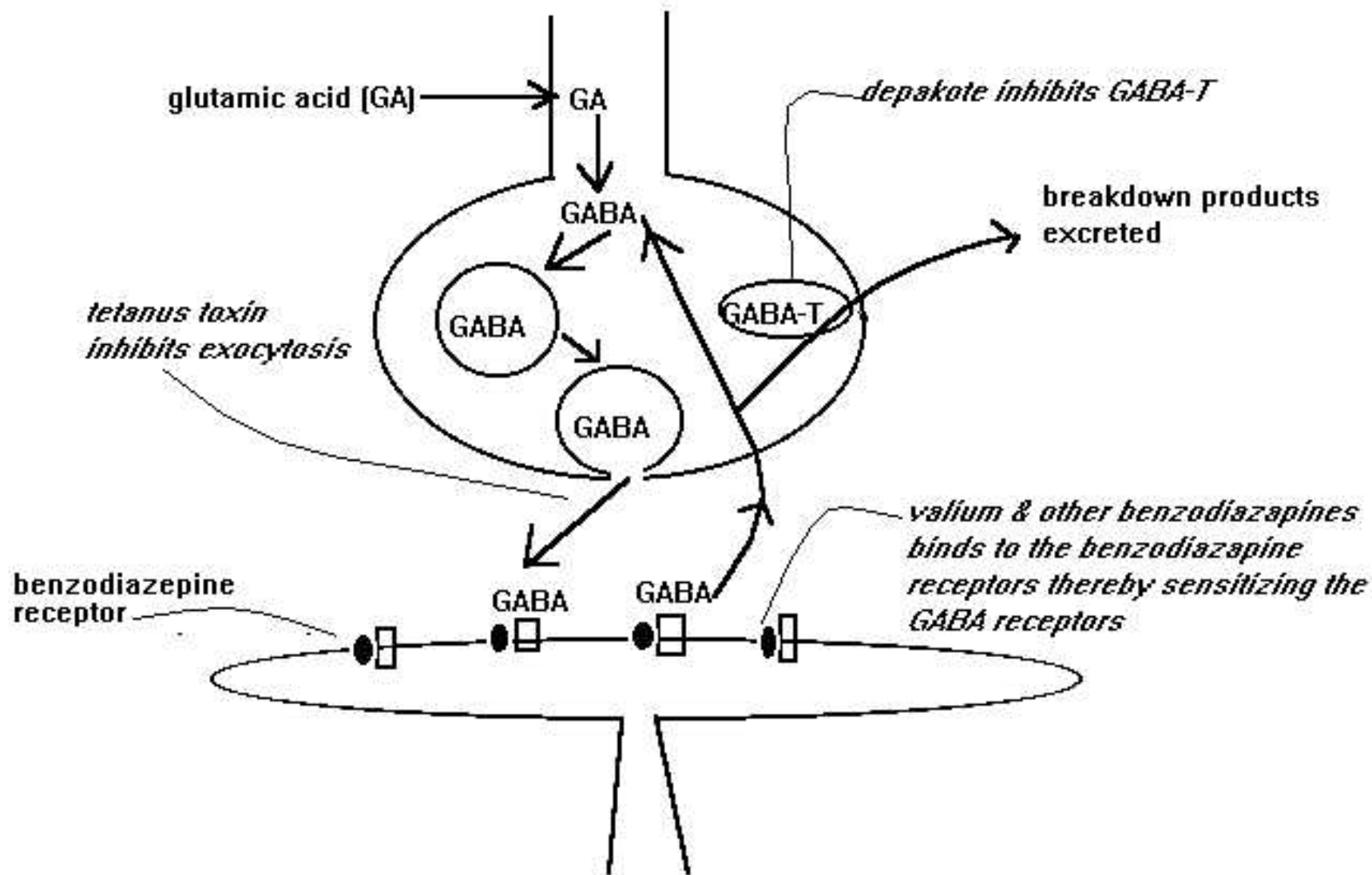
- El receptor GABA_A consta de tres subunidades separadas con un $\alpha 2$, $\beta 2$, γ ; (similar al que presentaban los receptores nicotínicos neuronales).
- El sitio de unión del ligando se encuentra en la interfase entre la una α y las subunidades β

- El sitio de unión de benzodiazepinas se encuentra en la subunidad α (en la interfase entre la α y las subunidades γ).
- Cada subunidad está compuesta por cuatro secuencias hidrofóbicas que atraviesan la membrana, con una gran terminal amino extracelular que contiene el sitio de unión y un carboxilo terminal ubicado dentro de la célula.

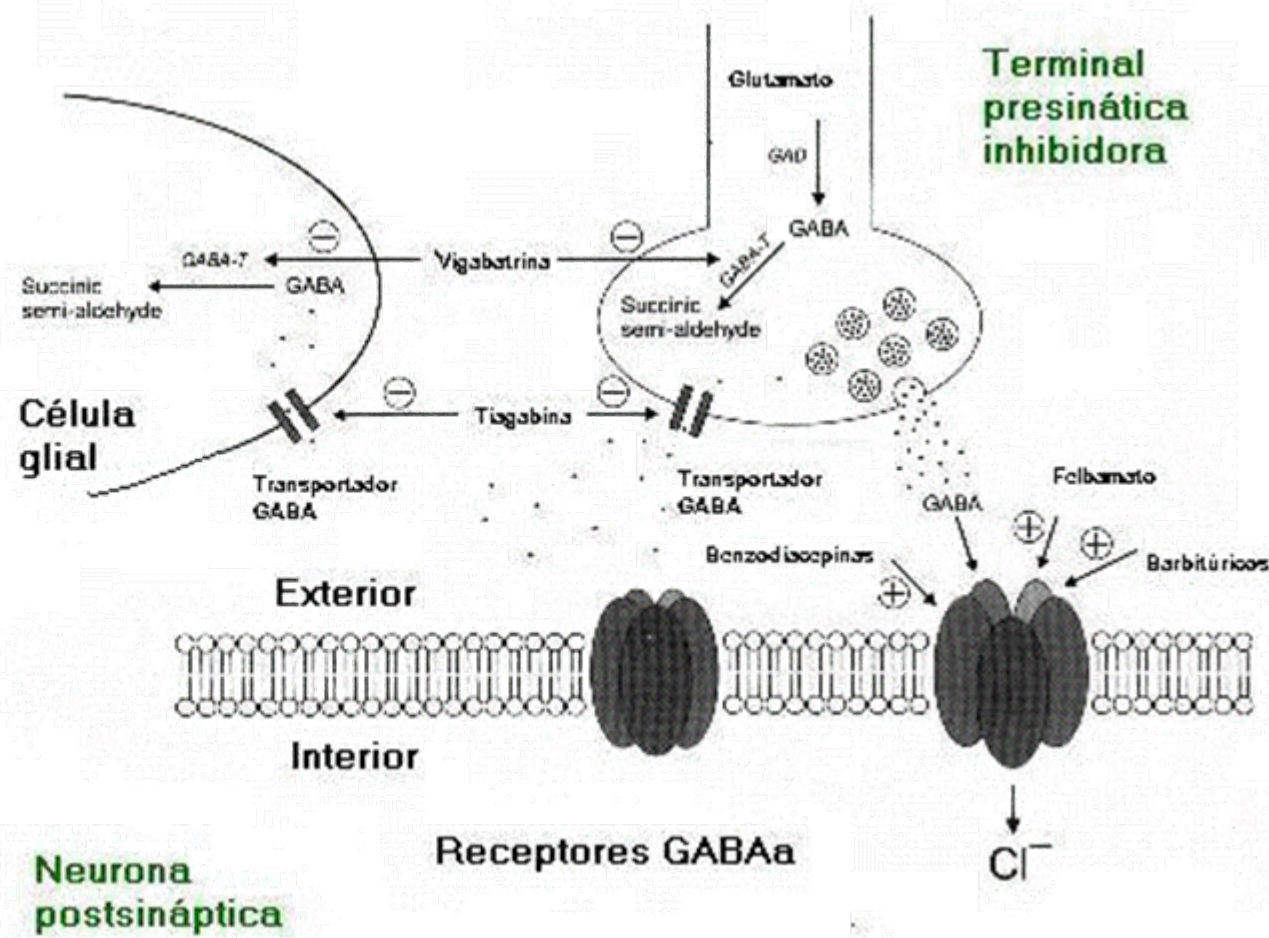




Pharmacology of the GABA Synapse



Esquema de una sinapsis inhibitoria en el sistema nervioso central. Zonas de acción de varios fármacos antiepilépticos. GABA (ácido gamma-aminobutírico; GABA-T (GABA transaminasa); GAD (Descarboxilasa del ácido glutámico).



Farmacología

- Los medicamentos que actúan como agonistas de los receptores GABA (conocido como análogos del GABA o fármacos GABAérgicos) o aumentar la cantidad disponible de GABA suelen tener efectos:
 - relajante
 - contra la ansiedad
 - anti-convulsiva
- Se sabe que muchas de las sustancias causan pérdida de la memoria a corto plazo y amnesia retrógrada.

Drugs modifiers of GABAergic functions

- alcohol (ethanol)
- avermectins — doramectin, selamectin, ivermectin
- barbiturates
- bicucullines
- benzodiazepines
- baclofen
- tramadol
- opiates
- cannabinoids
- carbamazepines
- cyclopyrrolone derivatives — eszopiclone, zopiclone
- fluoroquinolones

- gabazine
- gamma-hydroxybutyrate
- imidazopyridines — zaleplon, zolpidem, zopiclone
- muscimol
- phenytoin
- picrotoxin
- progabide
- propofol
- phenibut
- thujone
- valproate

Los medicamentos que afectan GABA de otras maneras:

- tiagabina - potencia en la inhibición de la absorción por las neuronas y la glía
- vigabatrina - potencia mediante la inhibición de GABA-T, prevenir su degradación
- tetanospasmina - toxina de la bacteria del tétanos primaria, bloquea la liberación del GABA

FÁRMACOS

- Barbitúricos: Fenobarbital y pentobarbital. Actúan sobre el receptor GABA_A, aumentando la inhibición mediada por el neurotransmisor.
 - fenobarbital

Hidantoinas

- Actúan inhibiendo los canales del ion Na^+ .

Benzodiazepinas:

- Aumentan el flujo de iones cloro por apertura del receptor GABA_A . Las más utilizadas: diazepam, clonazepam y también el lorazepam y nitrazepam.

Iminostilbenes:

- Carbamacepina. Actúan inactivando los canales de Na^+ .

Valproato sódico:

- Mecanismo de inactivación de canales de sodio de forma igual que la hidantoínas y carbamacepina. In vitro aumenta la síntesis de GABA. Bloquea la GABA transaminasa y por lo tanto eleva los niveles de GABA

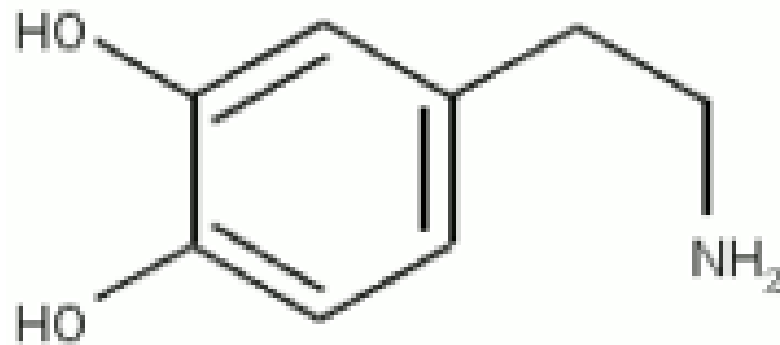
Otros fármacos relacionados con el GABA:

- nuevos fármacos antiepilépticos. Progabide y γ -vinil-GABA (vigabatrin), lamotrigine, acetazolamida, topiramato, tiagabine, gabapentin y felbamato

fármaco	Efectos GABA	Efecto iones	Efecto glutamato
Fenobarbital, primidona	Eflujo Cl	-	-
Fenitoína	-	Bloq Na	-
Clonazepam, diazepam, lorazepam	Eflujo Cl	-	-
Valproato	-	Bloq Na	Síntesis glutamato
carbamazepina	-	Bloq Na y Ca	-
Topiramato	Lib GABA	Bloq Na	Bloq AMPA y Kainato
lamotrigina	-	Bloq Na	-
felbamato	-	Bloq Na	Activa NMDA bloq Glicina
gabapentina	Lib GABA	-	-



Dopamina



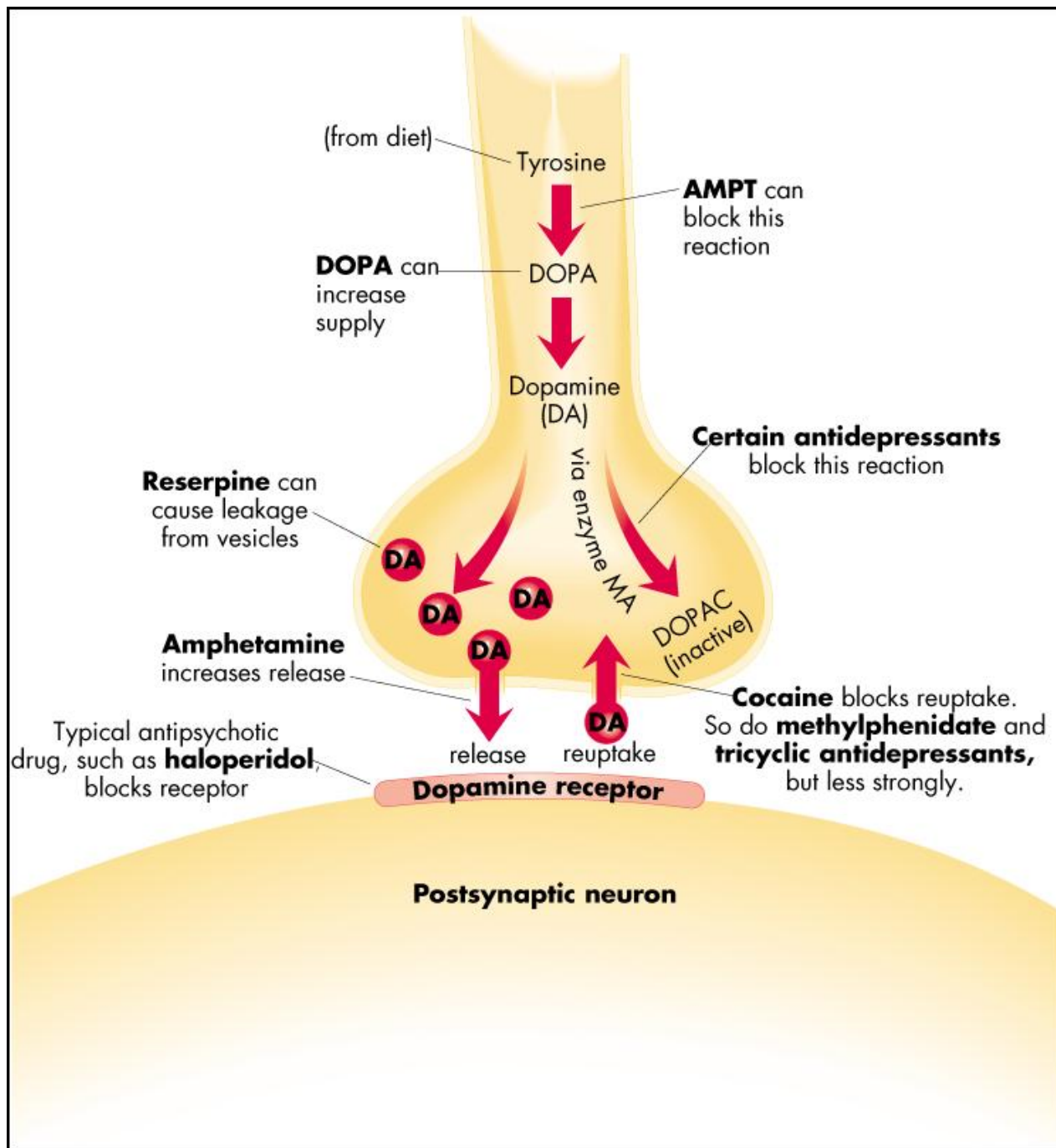
Dopamina

- es una catecolamina que cumple funciones de neurotransmisor en el sistema nervioso central.
- Como fármaco, actúa como simpaticomimético (emulando la acción del sistema nervioso simpático) produciendo efectos adversos como taquicardia o hipertensión arterial.
- La dopamina en los ganglios basales tiene una función fundamental para el control de los movimientos por parte de nuestro cerebro.
- La destrucción de las neuronas que producen dopamina en esta zona es la causa de la enfermedad de Parkinson.

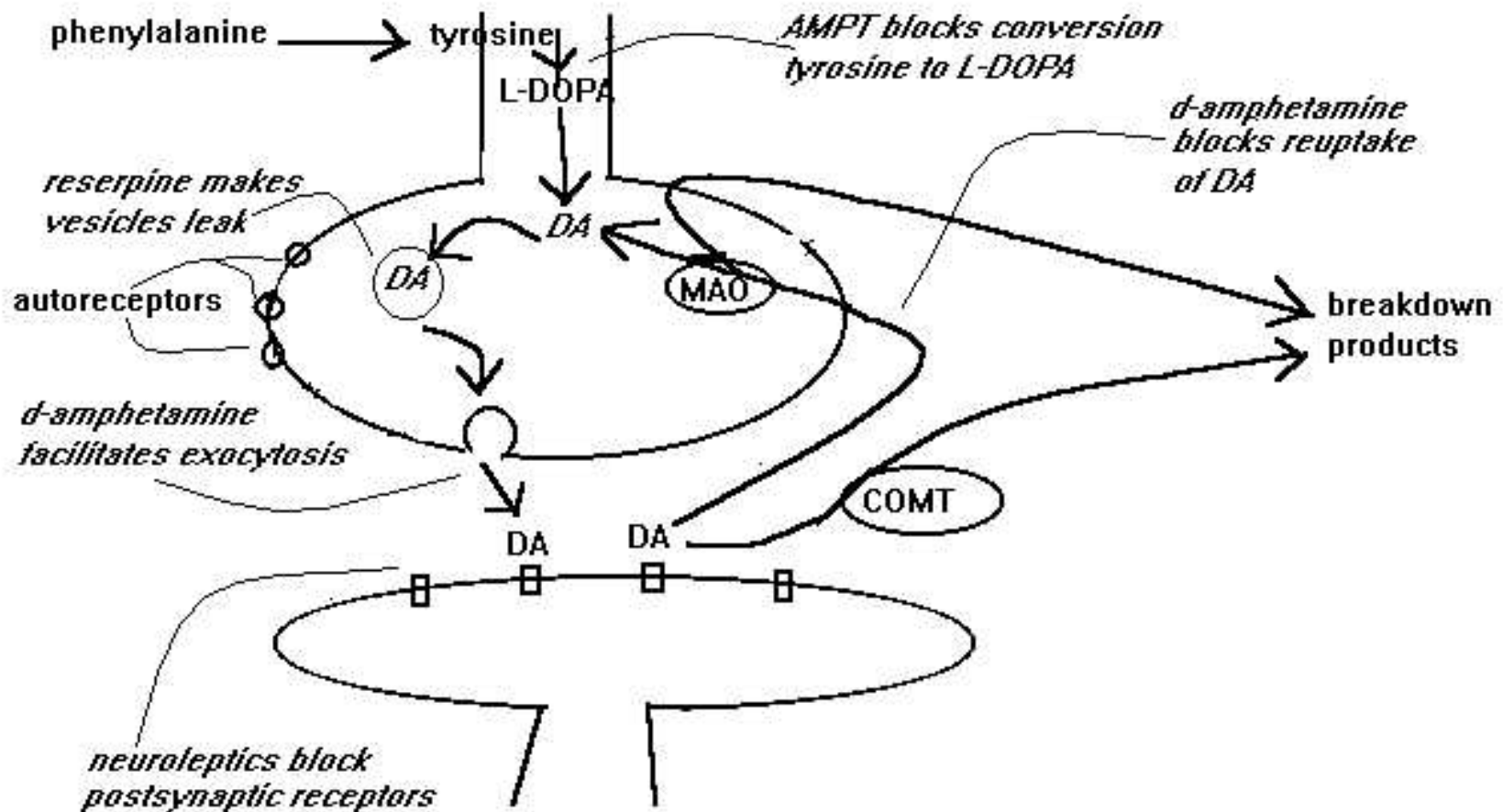
Dopamina como Neurotransmisor

- Este neurotransmisor cerebral se relaciona con las funciones motrices, las emociones y los sentimientos de placer.
- Controla el sistema retiniano y los sistemas encargados de activar los centros responsables de la actividad motora, así como los de regular ciertas secreciones hormonales, de mandar información a células del mesoencéfalo que conectan con el **cortex frontal** y con distintas estructuras del sistema **límbico**. Estos dos últimos sistemas tienen una función muy importante en la vida emocional de las personas y su mal funcionamiento es característico en algunos tipos de **psicosis**.
- La dopamina aumenta la presión arterial. A dosis bajas aumenta el filtrado glomerular y la excreción de sodio. Es precursor de la adrenalina y de la noradrenalina, y además es compuesto intermediario en el metabolismo de las tiroxinas.

- Inhibe la producción de prolactina en la lactancia, al final de la lactancia, con las separaciones entre las tomas y la secreción de dopamina se provoca la interrupción de la leche.
- La dopamina, en personas con enfermedad de Parkinson, aparece al 50 % de los niveles normales y produce rigidez muscular y falta de coordinación motora. En esta enfermedad, las neuronas productoras de dopamina van degenerando lentamente, y aunque se desconocen las causas de esta degeneración neuronal, algunos casos parecen estar muy relacionados con la toxicidad de ciertos compuestos químicos, como los pesticidas.
- Por el contrario, la esquizofrenia se asocia con un aumento excesivo en los niveles de dicho neurotransmisor.



Pharmacology of the Dopaminergic Synapse



Receptores de dopamine

- receptores metabotrópicos acoplados a proteínas G, que ocupan un lugar destacado en los vertebrados el sistema nervioso central (SNC).
- papel en muchos procesos:
 - el control de la motivación
 - Aprendizaje
 - el movimiento motor fino
 - modulación de la señalización neuroendocrina.

- La señalización anormal del receptor de dopamina y la función nerviosa dopaminérgica está implicada en diversos trastornos neuropsiquiátricos.
- Así, los receptores de la dopamina son objetivos comunes de la farmacología neurológica:
 - Los antipsicóticos son antagonistas de los receptores de dopamina a menudo, mientras que
 - psicoestimulantes son típicamente agonistas indirectos de los receptores dopaminérgicos

Subtipos de receptores de la dopamina

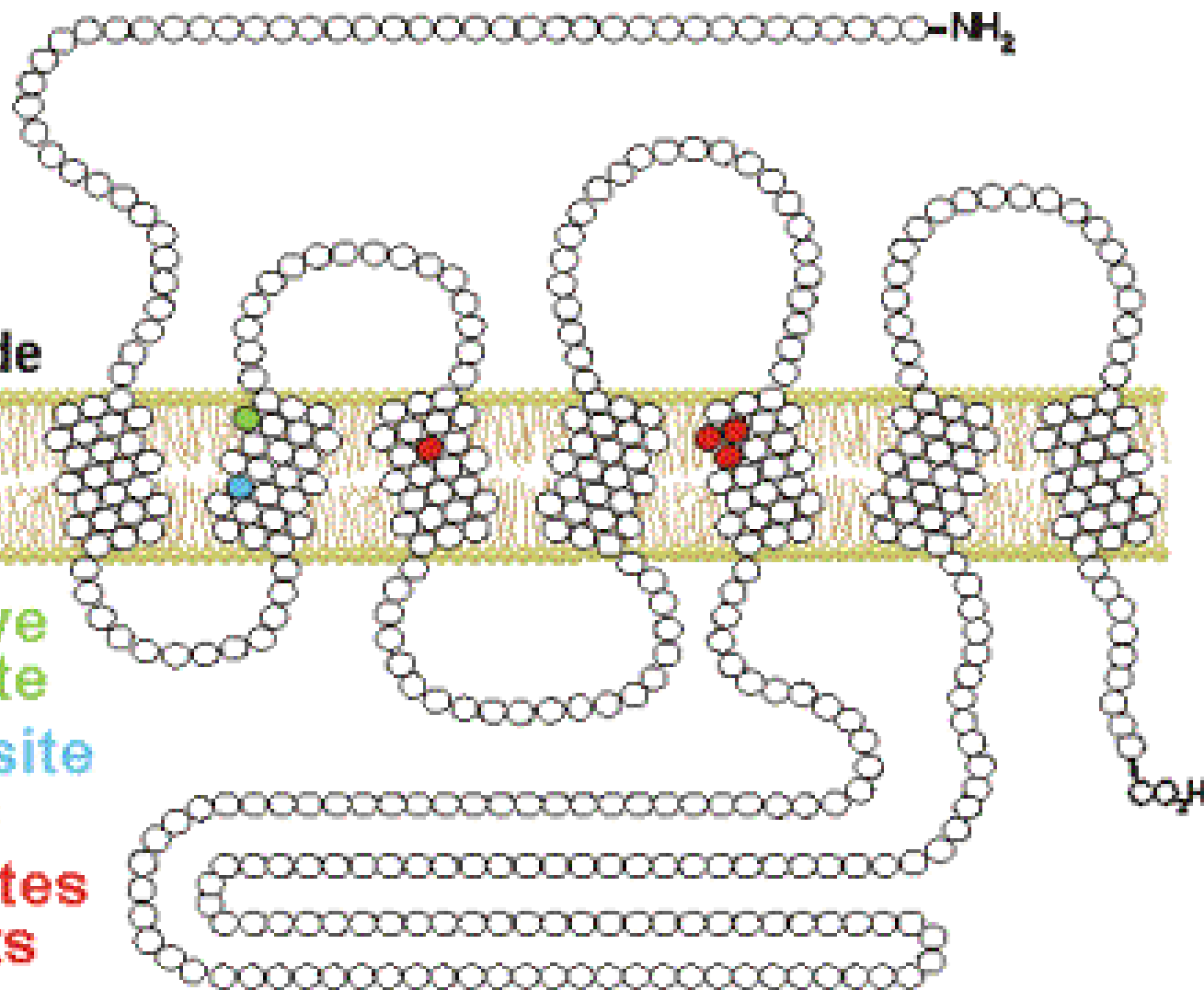
- D1, D2, D3, D4 y D5
- Receptores D1 y D5 son miembros de la familia tipo D1 (D1-like)
- mientras que el D2, D3 y D4 receptores son miembros de la familia tipo D2 (D2-like).
- También hay alguna evidencia que sugiere la existencia de posibles receptores D6 y D7 de la dopamina

Receptor	Mecanismo de Acción
D1	Aumenta el AMP Cíclico
D2	Disminuye el AMP Cíclico
D3	Disminuye el AMP Cíclico
D4	Disminuye el AMP Cíclico
D5	Aumenta el AMP Cíclico

Extracellular Side

**lipid
bilayer**

- D4-selective docking site
- Allosteric site for sodium
- Docking sites for agonists



BLOQUEO DE RECEPTORES Y ACCIONES FARMACOLOGICAS

D1: Corteza Cerebral



Acatisia

D2: Ganglios de la base



Reac. Extrapiramidales

**D3: SIST. MESOLIMBICO
MESOCORTICAL**



**ACCION
ANTIPSICOTICA**

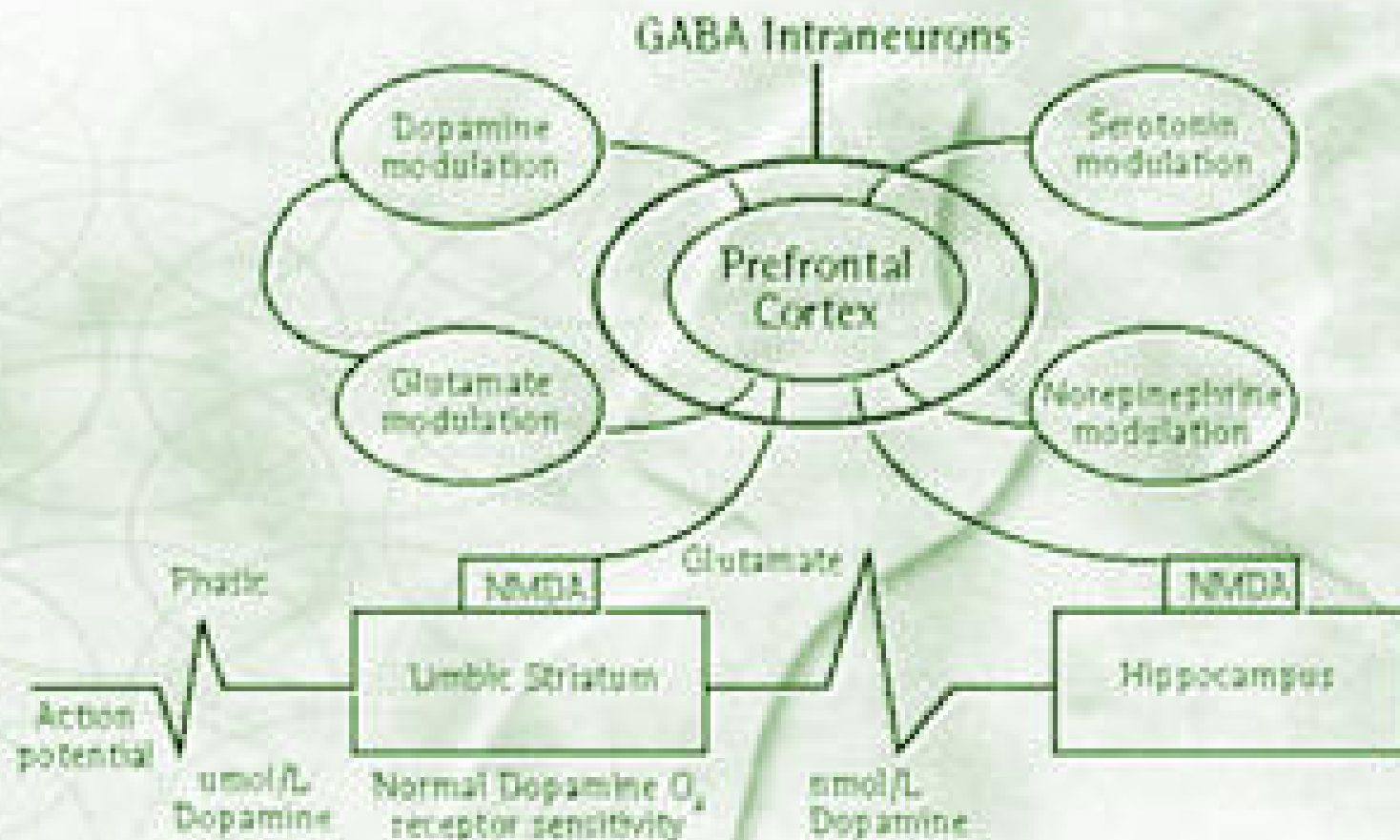
D2: Z.Q.G. Bulbo



Acción Antiemética



INTEGRATIVE MODEL FOR SCHIZOPHRENIA



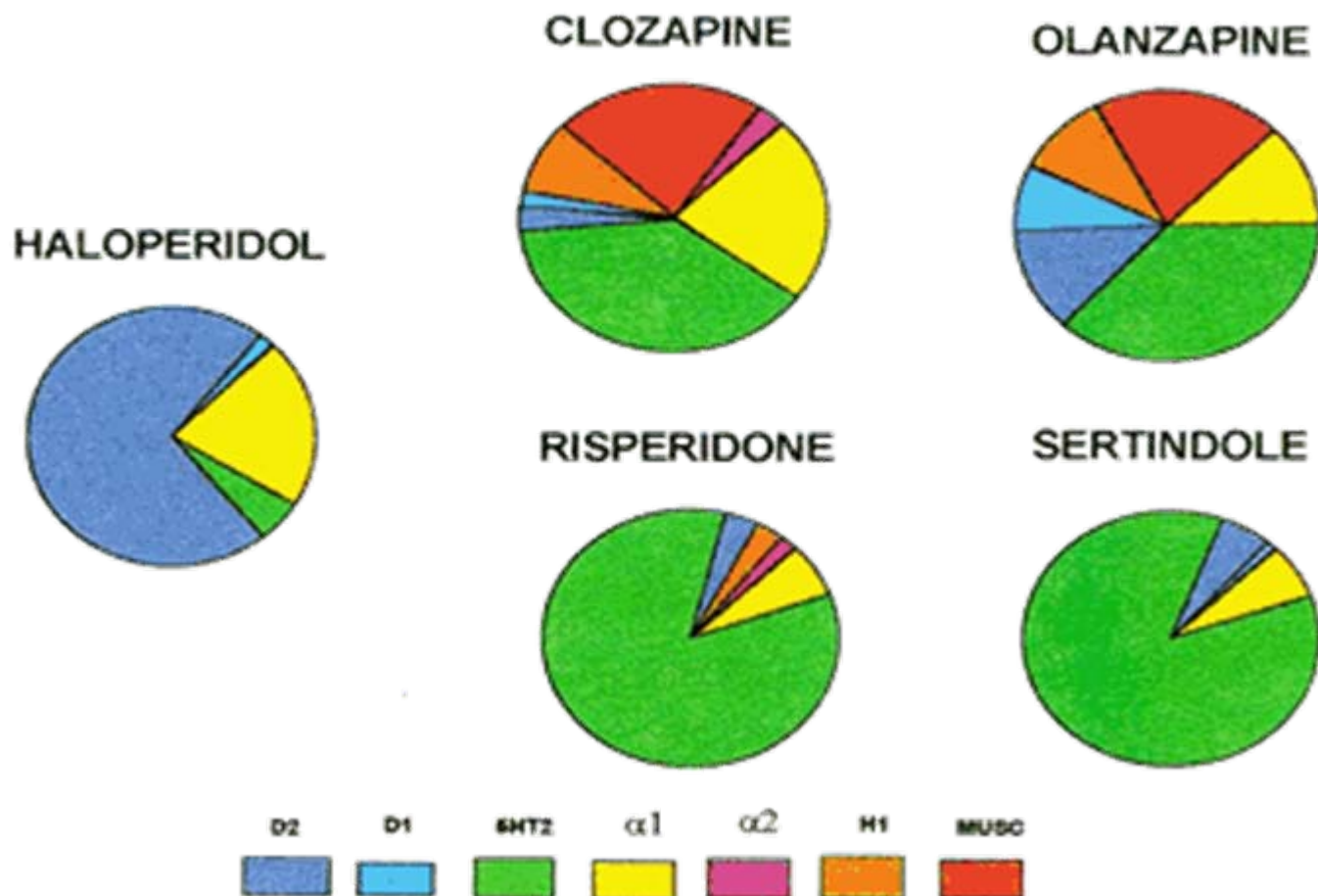
Adapted from Enchevsky L, Lacombe S. Can J Psychiatry 1993; 38(Suppl 3): S80-S88

Table 1 Relative neurotransmitter receptor affinities for antipsychotics at therapeutic doses (adapted from Miyamoto *et al*¹ and modified)

<i>Receptor</i>	<i>Cloza- pine</i>	<i>Risperi- done</i>	<i>Olanza- pine</i>	<i>Quetia- pine</i>	<i>Ziprasi- done</i>	<i>Sertin- dole</i>	<i>Sulpi- ride</i>	<i>Amisul- pride</i>	<i>Zote- pine</i>	<i>Aripipra- zole</i>	<i>Halope- ridol</i>
D ₁	+	+	++	–	+	++	–	–	+	–	+
D ₂	+	+++	++	+	+++	+++	++++	++++	++	++++	++++
D ₃	+	++	+	–	++	++	++	++	++	++	+++
D ₄	++	–	++	–	++	+	–	–	+	+	+++
5-HT _{1A}	–	–	–	–	+++				++	++	–
5-HT _{1D}	–	+	–	–	+++					+	–
5-HT _{2A}	+++	++++	+++	++	++++	++++	–	–	+++	+++	+
5-HT _{2C}	++	++	++	–	++++	++	–	–	++	+	–
5-HT ₆	++	–	++	–	+				++	+	–
5-HT ₇	++	+++	–	–	++				++	++	–
α ₁	+++	+++	++	+++	++	++	–	–	++	+	+++
α ₂	+	++	+	–	–	+	–	–	++	+	–
H ₁	+++	–	+++	++	–	+	–	–	++	+	–
m ₁	++++	–	+++	++	–	–	–	–	+	–	–
DA	++		++							–	
transporter											
NA	+		++		++				++	–	
transporter											
5-HT					++					–	
transporter											

– = minimal to none; + = low; ++ = moderate; +++ = high; ++++ = very high.

Tasas de ocupación relativa de receptores: Haloperidol y antipsicóticos atípicos





Movimiento

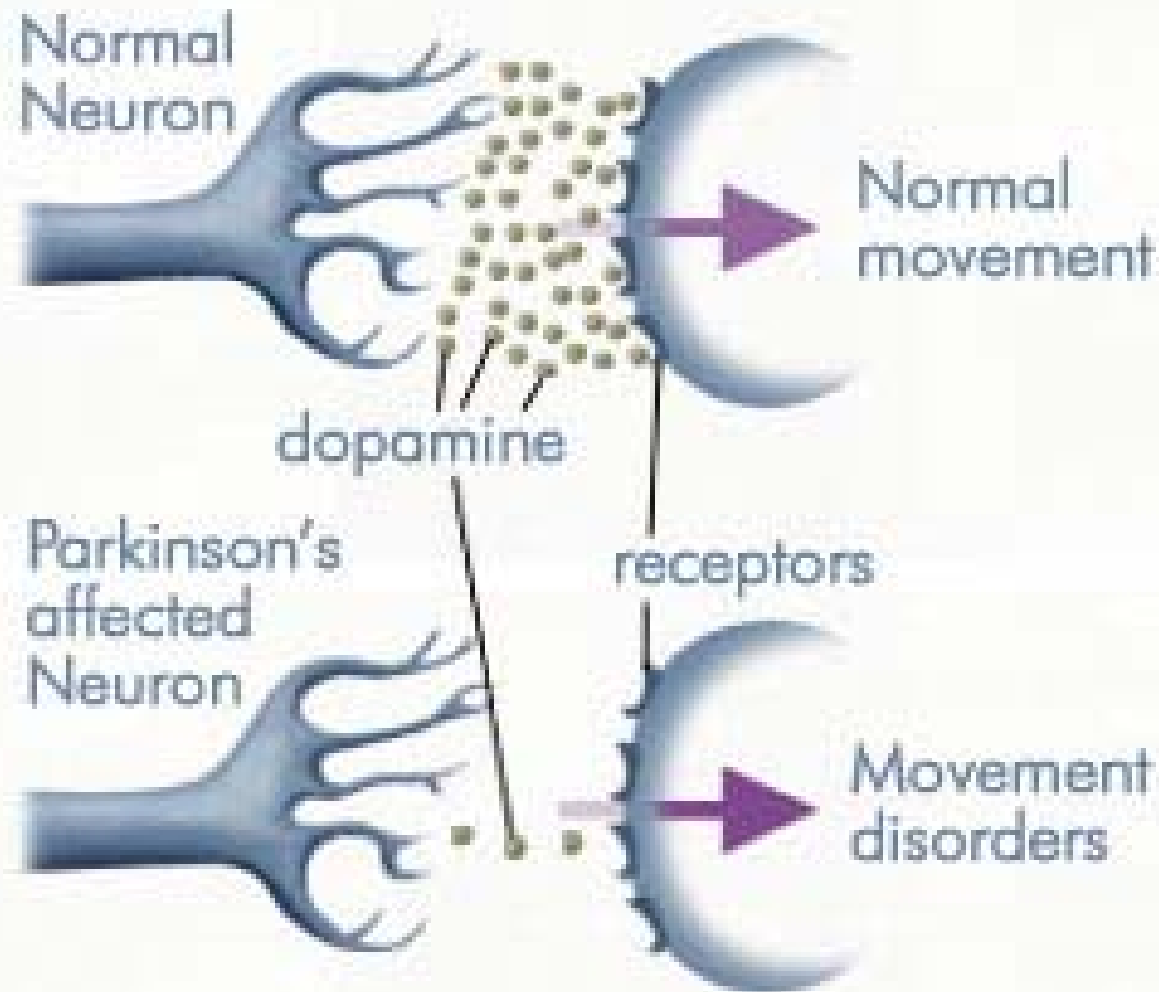
- A través de los receptores de dopamina D1, D2, D3, D4 y D5, la dopamina reduce la contracción muscular.
- La escasez de dopamina, en particular la muerte de las neuronas dopaminérgicas de la vía nigroestriatal, puede causar la enfermedad de Parkinson, en la que una persona pierde la capacidad de ejecutar movimientos suaves y controlados.

La motivación y el placer

- La dopamina es comúnmente asociada con el sistema de placer del cerebro, proporcionando sensación de disfrute y refuerzo para motivar una persona proactivamente para realizar ciertas actividades.
- La dopamina es liberada (particularmente en áreas como el núcleo accumbens y el estriado) de manera natural controla experiencias gratificantes como la comida, el sexo

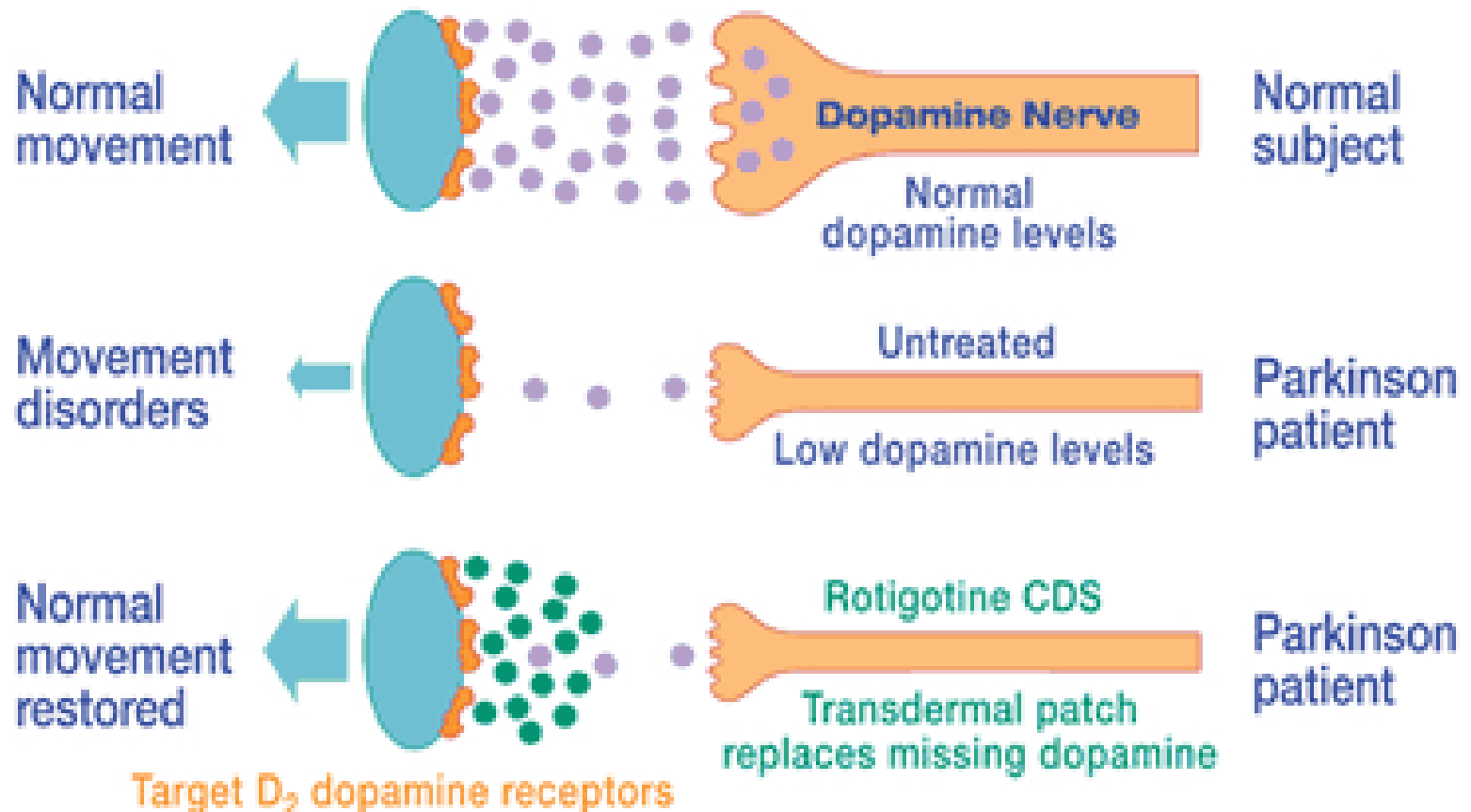
- uso de ciertos medicamentos y estímulos neutros que se asocian con ellos (la cocaína y las anfetaminas), que parecen conllevar directa o indirectamente al aumento de la dopamina en estas áreas, y en relación a las teorías neurobiológicas de la adicción química, argumentando que estas vías dopaminérgicas están patológicamente alteradas en las personas adictas

Dopamine levels in a normal and a Parkinson's affected neuron.



Anti-Parkinson Therapy

Parkinson's Disease - Loss of Brain Dopamine



Levodopa

