

5



Endokrinologi

Sigurd Stefansson og Harald Kryvi

Universitetet i Bergen

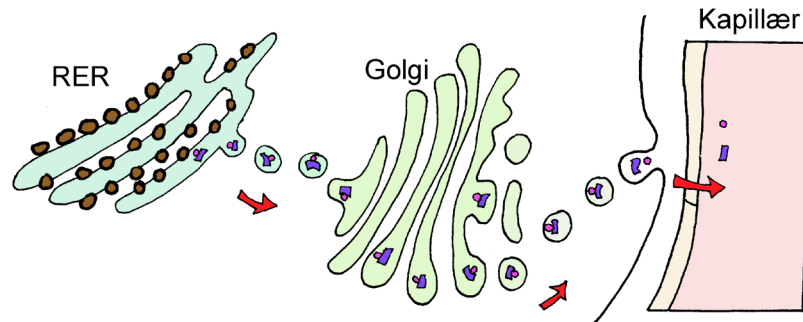
SAMMENDRAG

Det endokrine systemet hos fisk samsvarer i store trekk med systemene i virveldyr generelt, men med en del viktige forskjeller. Hypothalamus kontrollerer aktiviteten i hypofysen gjennom å skille ut «frigjørende» og «hemmende» faktorer som når hypofysen direkte via aksoner som ender i umiddelbar nærhet til celler i hypofysen som har reseptorer for disse faktorene. Hypofysen til laks er organisert med de ulike celletypene lokalisert til spesifikke områder, og består av adeno-hypofysen som igjen er oppdelt i rostral og proksimal pars distalis, pars intermedia, og neurohypofysen. Viktige hormoner fra hypofysen er bl.a. prolaktin, veksthormon, adrenokortikotrop hormon (ACTH), tyroidstimulerende hormon og gonadotropiner. Prolaktin i laks er viktig for osmoregulering, spesielt i ferskvann, og veksthormon har flere viktige funksjoner i bl.a. vekst og osmoregulering. Adrenokortikotrop hormon stimulerer utskillelsen av kortisol; tyroidstimulerende hormon regulerer produksjon og utskilling av tyroidhormoner; og gonadotropinene er viktige i kjønnsmodningen. De endokrine cellene hos laks er lokalisert i spesifikke vev og organer. Leveren spiller en viktig rolle bl.a. for produksjon av insulin-lik vekstfaktor 1 (IGF-1) under påvirkningen av veksthormon, og leveren er viktig for vitellogenese under kjønnsmodning hos hunnfisk. Tyroidfolliklene der tyroksin blir produsert omgir ventralaorta. De viktige hormonene adrenalin og kortisol produseres i spesifikke celler i hodenyren, disse er involvert i metabolismen og stressreaksjoner. Andre viktige hormoner i fisk er arginin vasotocin fra neurohypofysen, stanniokalsin som er sentral i regulering av kalsiumnivåer, pankreashormonene insulin og glukagon, og melatonin som er viktig i oppfattelsen av døgnsyklus og årstid. Et spesielt organ, urofysen, finnes bare i fisk, og skiller ut urotensiner som bl.a. virker på osmoreguleringen.

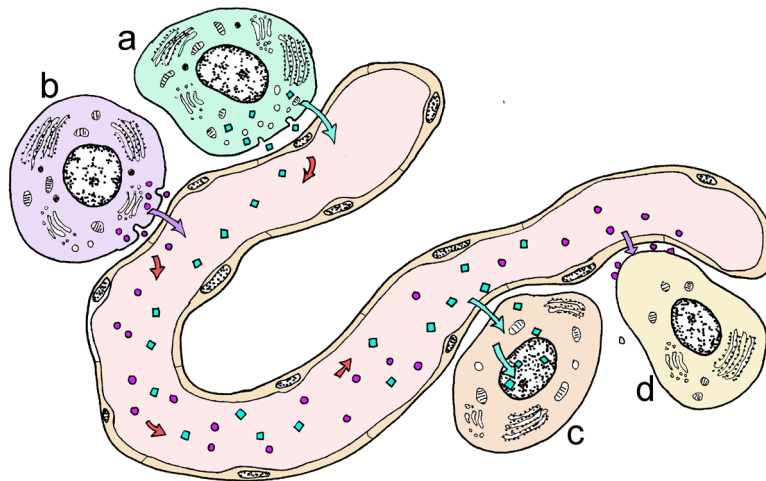
5.1 INTRODUKSJON

Signalisering mellom organer, celler og vev er helt sentralt i en flercellet organisme, og involverer to systemer: nervesystemet og det endokrine systemet, som også i stor grad kommuniserer med hverandre. Nervesystemet er i store trekk dekket i andre kapitler (kapittel 3 Fiskens autonome nervesystem, men se også kapittel 2 Fiskens anatomi og kapittel 18 Stress i fisk), men vi skal her vise eksempler på hvordan de to systemene kommuniserer. I korte trekk responderer nervesystemet raskt, men kortvarig, mens det endokrine systemet er langsommere, og som regel mer langvarig. Prinsipielt består det endokrine systemet av celler og vev/kjertler som syntetiserer og skiller ut hormon (**figur 5.1**), som så transporteres med blodet til målceller som uttrykker en reseptor for hormonet og slik er i stand til å respondere på signalet (**figur 5.2**).

Figur 5.1. Endokrine celler produserer hormoner, som skilles ut til blodet ved eksocytose.



Figur 5.2. Hormoner produseres i endokrine celler (a, b) og transporteres med blodet til målceller som har reseptorer for dette hormonet (c, d).

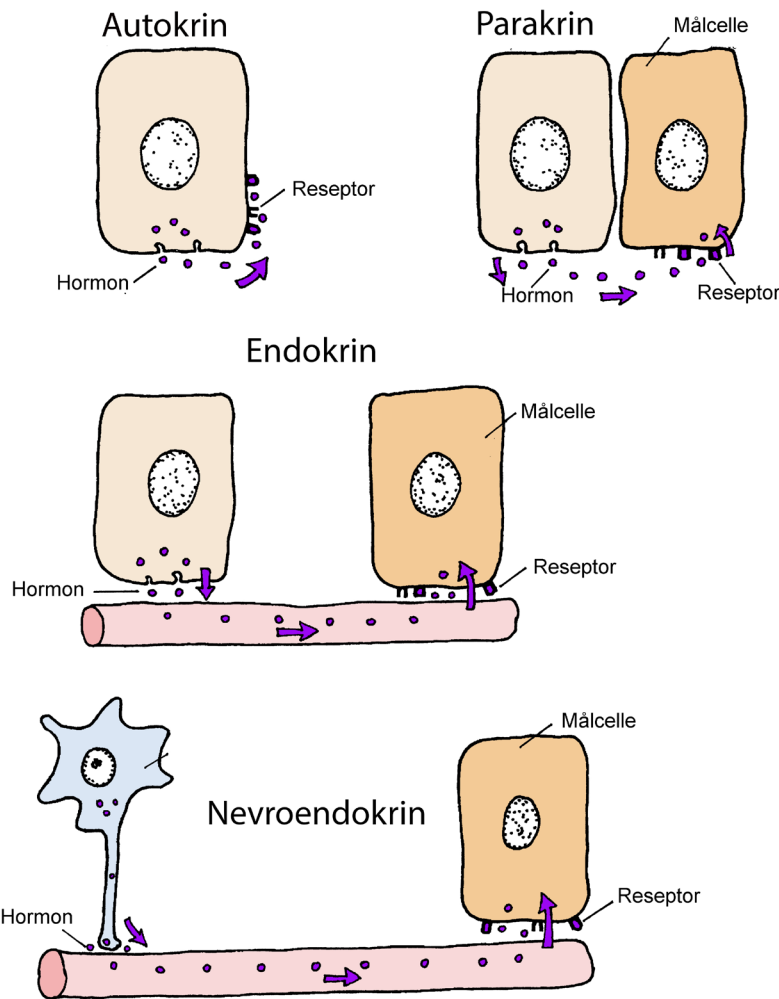


5.2 AUTOKRIN, PARAKRIN, OG ENDOKRIN REGULERING

Vi deler ofte det endokrine systemet i tre deler, avhengig av hvordan hormonet når sin reseptor på eller i målcellen. Det enkleste systemet kaller vi autokrin signalisering. Autokrin signalisering (**figur 5.3**) innebærer at en celle skiller ut et hormon som virker gjennom reseptorer på samme celle. Gjennom en slik autokrin signalisering vil cellen endre funksjon, og de intracellulære reaksjonene i cellen vil kunne aktiveres. Autokrin signalisering er viktig bl.a. i tidlig utvikling og for funksjonen til immunsystemet.

En annen svært viktig mekanisme i kommunikasjonen mellom hormon og reseptor er det parakrine systemet (**figur 5.3**). Parakrin signalisering innebærer at en celle skiller ut et hormon som når en nabocelle gjennom den ekstracellulære væsken, den utøver med andre ord en lokal virkning i samme vev. Vi har mange sentrale prosesser som reguleres parakrint, som vekst og utvikling.

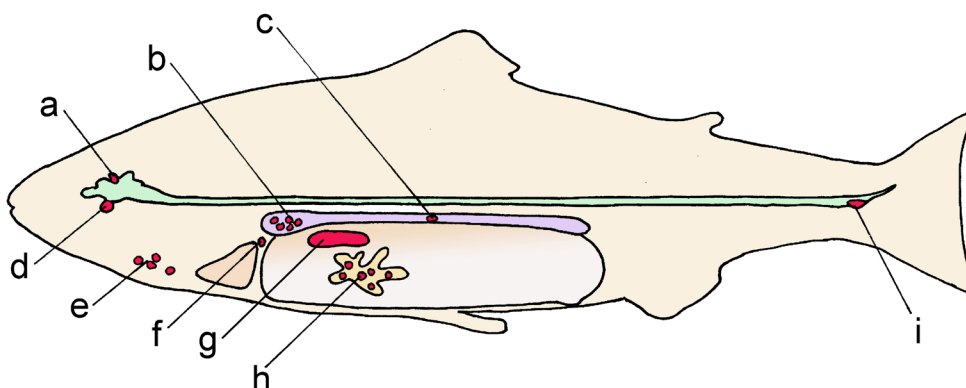
Det endokrine systemet er det mest kjente og representerer på mange måter modellen for hvordan den hormonelle kommunikasjonen skjer i kroppen (**figur 5.3**). I prinsippet skilles et hormon ut av celler/kjertler i en del av kroppen, og fraktes med blodet til andre organer der cellene har reseptorer spesifikke for dette hormonet, i cellemembranen eller inne i cellen, og der hormonet binder til reseptoren og endrer cellens funksjon. På denne måten kan vev kommunisere over lange avstander i kroppen, både spesifikt (reseptoren binder bare til dette spesielle hormonet) og med kraftig virkning (endrer cellens funksjon).



Figur 5.3. Ulike former for hormonell påvirkning. Autokrin: hormonet binder til reseptoren på den hormonproduserende cellen. Parakrin: hormonet virker på celler i nærheten som har reseptorer for hormonet, som transporteres i den ekstracellulære væsken. Endokrin: hormonet transporteres med blodet til målcellen, som har reseptor for dette hormonet. Neuroendokrin: hormonet produseres i nervecelle og transporteres med blodet til målcellen, som har reseptor for dette hormonet.

5.3 HOVEDTYPER AV HORMONER

Benfisk, inkludert laks, har flere endokrine kjertler som produserer og skiller ut en rekke ulike hormoner (figur 5.4). Hormoner har opphav i ulike molekyler (bl.a. steroider, tyroidhormoner, aminer, peptider), og vi skal her kort redegjøre for de viktigste, hvordan de er bygget opp, litt om syntese, og med noen viktige eksempler fra laks. Det er ikke mulig å si at en gruppe er viktigere enn en annen, de er alle helt avgjørende for overlevelse og normal vekst, utvikling og generelle fysiologiske funksjoner i fisken.

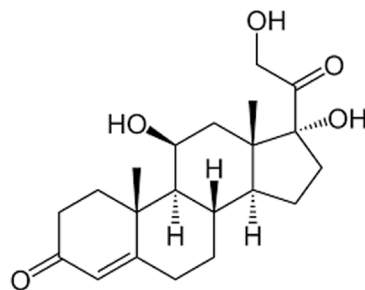


Figur 5.4. Endokrine celler og vev i fisk: a) Epifysen; b) Interrenalceller/suprarenalceller; c) Stanniuslegemene; d) Hypofysen; e) Tyroidfollikler; f) Ultimobranchiallegemer; g) Gonade; h) Endokrin pankreas; i) Urofysen.

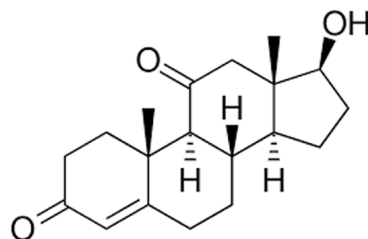
En svært viktig gruppe hormoner som omfatter noen av de fleste sentrale hormonene er peptidhormoner. Peptider er små til mellomstore proteiner, bygget opp av aminosyrer, og de foldes normalt i helt spesifikke tredimensjonale strukturer. Aminosyresekvensen og den tredimensjonale strukturen er avgjørende for at hormonet binder til den riktige reseptoren og utøver sin virkning i kroppen. Peptidhormoner er vannløselige, og binder til reseptorer som sitter i celledmembranen. Eksempler på slike peptidhormoner er veksthormon, prolaktin, insulin og tyroidstimulerende hormon (TSH).

En annen svært viktig gruppe hormoner er steroidene (**figur 5.5**). Vi kommer tilbake til de viktigste steroidene i fisk litt seinere i kapittelet, men kort oppsummert er alle steroider bygget opp rundt det såkalte steroidkjelettet (felles for alle steroider), og syntetiseres med utgangspunkt i kolesterol. Steroidene er det vi kaller fettløselige hormoner, det vil si at de går gjennom celledmembranen og binder til sin reseptor inne i cellen, ofte inne i cellekjernen. Viktige steroider i laks er f.eks. kortisol, og kjønnssteroidene 11-ketotestosteron og 17-beta østradiol (**figur 5.5**).

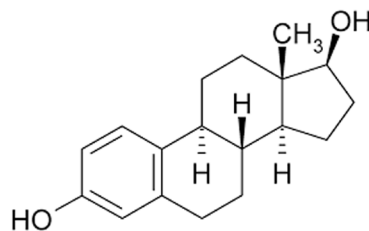
Figur 5.5. Sentrale steroider i fisk. Legg merke til at steroidene har et felles skjelett med ulike grupper bundet til. Alle steroider syntetiseres fra kolesterol. Kortisol er involvert i bl.a. stress, metabolisme og osmoregulering. 11-keto-testosteron og 17-beta-østradiol er kjønns hormoner i hann- og hunnfisk.



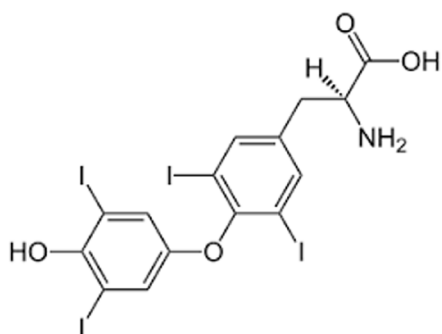
Kortisol



11-keto-testosteron

17- β -østradiol

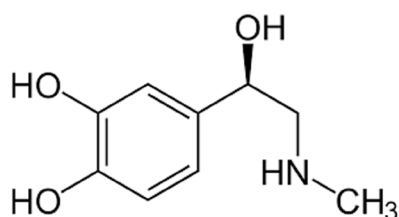
Vi velger å omtale tyroidhormoner spesielt, selv om de på mange måter er varianter av hormoner syntetisert fra aminosyrer (aminer). Thyroidhormonene tyroksin (T4, **figur 5.6**) og triiodotyronin (T3) omtales spesifikt seinere, men vi vil kort nevne at disse hormonene syntetiseres fra aminosyren tyrosin, som blir jodineret (jodatomer festes til aminosyrene) og danner det ferdige hormonet. Thyroidhormonene binder til sin reseptor i cellekjernen. Thyroidhormonene er helt sentrale hormoner i en hel rekke prosesser i fisken, alt fra tidlig utvikling og differensiering av celler og vev, stoffskifte (metabolisme), vekst, atferd, og de virker ofte i samspill med andre hormoner som f.eks. veksthormon, prolaktin og kortisol.



Thyroxin

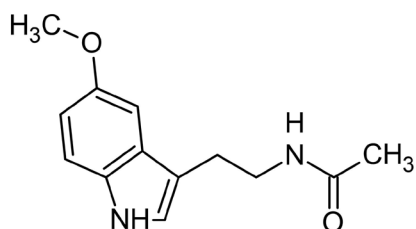
Figur 5.6. Strukturen til thyroxin (T4). T4 har mange viktige funksjoner i fisk, bl.a. i vekst og utvikling. T4 syntetiseres fra aminosyren tyrosin.

Den siste gruppen hormoner vi vil nevne er aminene, hormoner syntetisert fra aminosyrer. Aminene er enten fettløselige eller vannløselige, avhengig av hvilken aminosyre de er syntetisert fra. Viktige aminer er f.eks. adrenalin (**figur 5.7**) som syntetiseres fra aminosyrene fenylalanin og tyrosin, og melatonin (**figur 5.8**) som syntetiseres fra aminosyren tryptofan.



Adrenalin

Figur 5.7. Strukturen til adrenalin. Adrenalin er normalt forbundet med stress. Adrenalin syntetiseres fra aminosyrene fenylalanin og tyrosin.



Melatonin

Figur 5.8. Strukturen til melatonin. Melatonin er et hormon som varierer i plasmanivå med svingninger mellom lys og mørke (døgnet) og årstid.

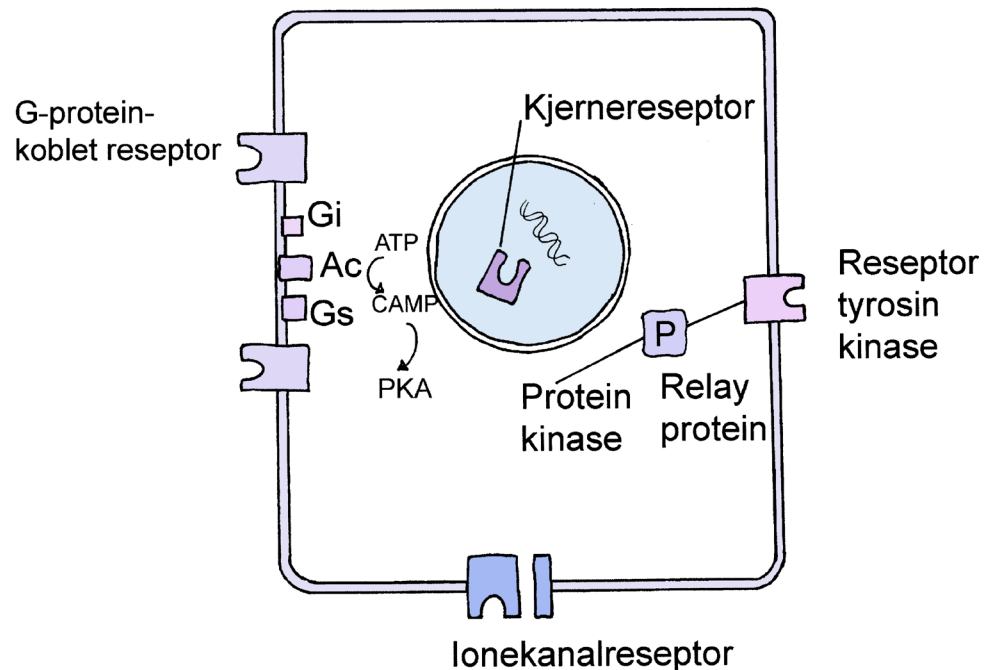
5.4 HORMONRESEPTORER, HOVEDTYPER, KORT OM VIRKEMÅTE

På samme måte som det finnes et stort antall hormoner, finnes det også et minst like stort antall reseptorer. Vi vil her omtale de viktigste typene, og kort om deres oppbygning og funksjon. Noen spesifikke reseptorer vil beskrives mer detaljert ved omtalen av de viktigste hormonene i laks. Som for hormoner er det umulig å rangere betydningen av de ulike reseptortypene, de binder alle helt sentrale hormoner for normal fysiologi.

En svært viktig gruppe reseptorer, som omfatter mange av reseptorene i fisk er de vi kjenner som G-protein koblede reseptorer, GPCR (**figur 5.9**). Disse reseptorene sitter i celledommen og har alltid 7 domener (7 sekvenser/områder av proteinet) som strekker seg gjennom membranen, og et ekstracellulært (på utsiden) og intracellulært (på innsiden) domene. Det er det ekstracellulære domenet som binder til det spesifikke hormonet (ofte kalt ligand) og som skaper en konformasjonsendring i reseptoren, som setter i gang en respons i det intracellulære domenet. Som navnet tilsier, er reseptoren nært koblet til det såkalte G-proteinet på innsiden. G-proteinet kan enten være stimulerende (Gs) eller inhiberende

(Gi). Vi velger her å omtale en stimulerende reseptor (**figur 5.9**). G-proteinet aktiveres ved binding av en ligand på utsiden og frigjøres fra det intracellulære domenet. G-proteinet binder så til enzymet adenylyl syklase (AC) i umiddelbar nærhet til reseptoren. Et aktivert AC stimulerer så omdannelsen av ATP til syklisk AMP (cAMP) som bringer signalet videre innover i cellen. cAMP omtales ofte som en sekundær budbringer («second messenger»), der vi tenker på hormonet som «first messenger». cAMP i sin tur aktiverer protein kinase A (PKA, et enzym) som videre aktiverer andre protein kinaser og til slutt spesifikke enzymer i cellen, slik at nye enzymer aktiveres, og cellens funksjon blir på denne måten endret.

Figur 5.9. Skisse av fire sentrale hormonreseptorer. G-proteinkoblet reseptor, reseptor tyrosin kinase og ionekanalreseptorer er membranreseptorer og binder primært peptidhormoner og hormoner syntetisert fra aminosyrer. Kjernereseptor finnes i kjernen og cytoplasma og binder primært steroider og thyroïdhormoner.



Det finnes også en alternativ intracellulær respons fra G-proteinkoblede reseptorer, som involverer fosfolipase C, inositol trifosfat (IP₃), kalsiumioner, diacylglyserol og protein-kinase C. Kort oppsummert frigjøres IP₃ fra diacylglyserol ved aktivering av fosfolipase C, IP₃ binder i sin tur til ionekanalreseptorer i endoplasmatisk retikulum (ER) og sørger for en frigjøring av Ca²⁺ (ER har høy indre konsentrasjon av Ca²⁺). Til slutt aktiverer den høye konsentrasjonen av Ca²⁺ i cytoplasma protein kinase C, som initierer en intracellulær kaskade som fører til en endring i cellens funksjon.

G-proteinkoblede reseptorer og deres nedstrøms molekyler kan også endre transkripsjonen av spesifikke gen på DNA. Dette skjer ved at sluttproduktet av den intracellulære responsen i cytoplasma transporteres inn i kjernen og fungerer som en transkripsjonsfaktor (cAMP Response Element Binding, CREB) som kontrollerer transkripsjonen av spesifikke gen. Slik kan et hormon som binder til sin reseptor både virke på enzymer i cytoplasma og gjennom kontroll av proteinsyntesen.

En annen helt sentral gruppe reseptorer er de såkalte reseptor tyrosin kinase, RTK (**figur 5.9**). RTK er også membranreseptorer, og det er visse likhetstrekk mellom RTK og GPCR nedstrøms, inne i cellen, men RTK er en helt egen familie av reseptorer. RTK er også en membranreseptor, og vil dimerisere (dvs. at to reseptordeler kommer sammen ved binding av en ligand). En aktivert reseptor vil i sin tur aktivere intracellulære proteiner som ligger i umiddelbar nærhet av reseptoren, såkalte «relay proteiner» («stafettproteiner») som tar aktiveringen videre innover i cellen (**figur 5.9**). Det finnes flere slike relay proteiner, og aktiveringen av spesifikke proteiner bestemmer den videre nedstrøms aktiveringen av intracellulære proteiner (enzymer). Uten å gå i detalj vil vi nevne de to mekanismene Janus Kinase/Signal Transducers and Activators of Transcription (JAK/STAT) og Mitogen Activated Protein kinase (MAP kinase) som aktiveres av proteinet Rat Sarcoma (RAS). Prinsippet for den intracellulære responsen er altså at disse signalveiene fosforylerer nye proteiner i en

intracellulær kaskade, der fosforyleringen til slutt når det endelige enzymet som skal aktiveres. Begge disse mekanismene har som sluttresultat aktivering av spesifikke enzymer i cytoplasma, og virker dermed litt på samme måte som GPCR. På samme måte som for GPCR kan RTK, gjennom aktivering av f.eks. JAK-STAT, fungere som transkripsjonsfaktorer som tar kontroll over cellens proteinsyntese. Vi forstår at den fysiologiske virkningen av en reseptor som binder et hormon er spesifikk og svært viktig for funksjoner til celler, vev og organer.

En tredje gruppe reseptorer er de intracellulære reseptorene, også kalt kjernereseptorer (**figur 5.9**). Som navnet antyder ligger disse reseptorene ikke i cellemembranen, men finnes enten i cytoplasma eller i kjernen, noen kan sitte bundet til DNA og vil aktiveres når den binder en ligand. For at en slik reseptor skal kunne aktiveres må hormonet komme gjennom cellemembranen og binde til reseptoren inne i cellen. Reseptoren kan enten opptre som en monomer (en enkelt reseptor) eller en dimer (to reseptorer som virker sammen). De hormonene som binder til intracellulære reseptorer er som nevnt de vi kaller fettløselige hormoner, steroider, tyroidhormoner og noen aminer. Idet et hormon binder til sin reseptor vil hormon-reseptorkomplekset fungere som en transkripsjonsfaktor og initiere, eller hemme, transkripsjonen, dvs dannelsen av mRNA, og aktiveringen av ribosomer på det endoplasmatiske retikulum (ER) og på dendermed kontrollere viktige deler av proteinsyntesen. Det sier seg selv at dette er viktige endringer i en celleds funksjon, og kjernereseptorer er derfor helt sentrale for normal fysiologi i en organisme.

Til slutt vil vi nevne en fjerde type hormonreseptor, den såkalte ionekanalreseptoren (**figur 5.9**). Som navnet sier består denne reseptortypen av en ionekanal og et bindingssete for hormonet som åpner ionekanalene slik at spesifikke ioner kan strømme gjennom kanalen. Ionekanalreseptorer kan finnes i cellemembranen eller i intracellulære organeller, ofte integrert med ER. Vi velger å omtale mekanismen til en ionekanalreseptor i ER her. Vi kan ta utgangspunkt i en GPCR som virker gjennom fosfolipase C og IP₃. IP₃ vil da kunne binde seg til en ionekanalreseptor på ER og åpne ionekanalene for Ca²⁺ som strømmer fra innsiden av ER (høy konsentrasjon av Ca²⁺) ut i cytoplasma (lav konsentrasjon av Ca²⁺). Ca²⁺ vil på denne måten fungere som en «second messenger» som i sin tur aktiverer enzymer i cytoplasma og derigjennom cellens funksjon.

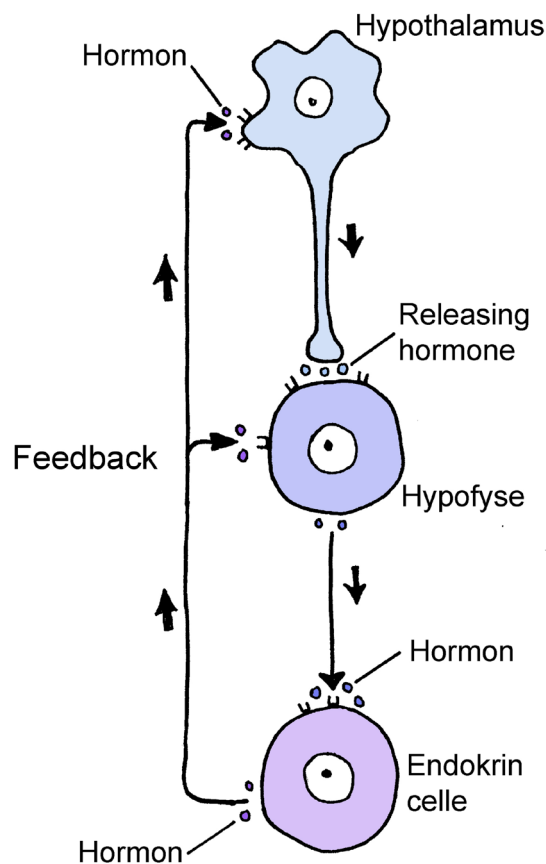
5.5 PRINSIPPENE FOR ENDOKRIN SIGNALISERING, INTRACELLULÆR RESPONS, KASKADE, ENDOKRIN AKSE, FEEDBACK

Over har vi kort beskrevet de ulike virkemåtene til sentrale reseptortyper idet de binder et hormon, og skissert hvordan binding av et hormon kan endre cellens funksjon. Denne reaksjonen blir ytterligere forsterket av det vi kjenner som en intracellulær kaskade. En kaskade brukes her i betydningen en kraftig forsterkning av signalet gjennom flere ledd i den intracellulære omsetningen av signalet igangsatt i det en ligand binder til reseptoren, vanligvis en membranreseptor. I dette eksempelet beskriver vi det som skjer når en G-proteinkoblet reseptor (**figur 5.9**) binder et hormon. Idet membranreseptoren aktiveres vil den aktivere flere G-proteiner som i sin tur aktiverer flere adenylyl syklaser i cellemembranen. AC kan katalysere dannelsen av flere cAMP molekyler. Disse vil aktivere PKA som i sin tur aktiverer flere enzymer som katalyserer dannelsen av nye komponenter i cellen. Vi kan tenke oss at det skjer en forsterkning av signalet (aktivering av flere molekyler) i hvert steg av denne aktiveringskaskaden som til sammen utgjør en intracellulær kaskade av reaksjoner.

Det neste begrepet vi skal ta for oss er en «endokrin akse» (**figur 5.10**). Prinsippet for en endokrin akse er en serie av hormoner med utgangspunkt i hormoner fra spesifikke celler i hypothalamus som aktiverer nedstrøms celler i hypofysen til å produsere og skille ut hormoner, et slags neste ledd i aksen (**figur 5.10**). Hypothalamus er en del av hjernen som kontrollerer funksjonen i hypofysen i forhold til den overordnede integreringen i hjernen av ytre (miljø) og indre (fysiologisk tilstand) faktorer. Hypofysehormonene transporteres så med blodet til sine målceller, og utøver en virkning på disse cellene, et nytt ledd i den endokrine aksen. Disse cellene kan være det endelige målorganet, eller et nytt endokrint organ som igjen skiller ut et nytt hormon som binder til reseptorer i neste ledd av aksen (**figur 5.10**). Hvis hypofysehormonet binder til et nytt endokrint organ som skiller ut et nytt hormon omtaler vi gjerne hypofysehormonet for et «-tropt» hormon, f.eks. adrenokortikotrop hormon som stimulerer utskillelsen av kortisol fra interrenalceller. Til slutt vil signalet

gjennom den endokrine akse nå sin endelige målcelle og utøve den endelige responsen. Et viktig begrep når det gjelder endokrine akser er såkalte «feedback loops» eller feedbackløkker (**figur 5.10**). Feedbackløkker er som regel negative, og innebærer at sluttresultatet virker hemmende på produksjonen av hormonet gjennom å påvirke oppstrøms produksjon og utskilling av de aktuelle hormonene i den endokrine akse. Det finnes flere endokrine akser i fisk. Den såkalte «hjerne-hypofyse-gonade akse» (ofte forkortet BPG akse etter det engelske «brain-pituitary-gonad» akse) er kort skissert seinere og blir grundig beskrevet i kapittelet om reproduksjon. Her skal vi se på to andre akser, HPI-aksen (engelsk «hypothalamus-pituitary-interrenal» akse) og «hypothalamus-hypofyse-tyroid» akse.

Figur 5.10. Prinsippet for en endokrin akse med feedback. Releasing hormoner fra hypothalamus stimulerer hypofysen til å skille ut hormoner som treffer sine målceller, som også kan være en endokrin celle. Hormonet kan virke tilbake på sin egen produksjon gjennom negativ feedback til hypofysen og hypothalamus.

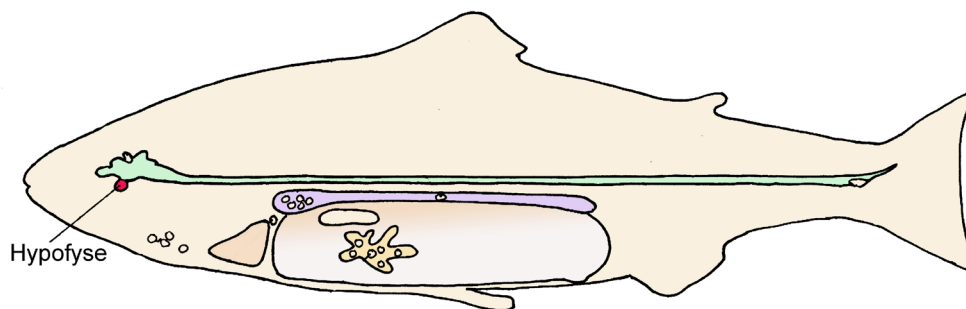


HPI-aksen har sitt utspring i hypothalamus, der spesifikke cellepopulasjoner syntetiserer releasing faktor CRH (corticotropin releasing hormone). Dette transporteres i aksoner ned til målcellene i hypofysen som har reseptorer for dette hormonet. Målcellene i hypofysen har reseptorer for CRH og ligger samlet i den fremre delen av hypofysen. Som svar på CRH-stimuleringen produserer og skiller disse cellene ut adrenokortikotropt hormon (ACTH). ACTH skiller ut i blodet, og transporteres til målcellene i hodenyren, interrenalcellene. Interrenalcellene skiller ut kortisol, et steroid, som transporteres i blodbanen til målorganer i mange vev og organer i kroppen. Fra et komparativt synspunkt tilsvarende disse cellene de kortisolproduserende cellene i binyrebarken i høyerestående vertebrater. Som nevnt over er feedbackløkker (**figur 5.10**) en viktig del av endokrine akser. I dette tilfellet er det kortisol som virker hemmende på produksjonen av hormonet gjennom å påvirke oppstrøms produksjon og utskilling av de aktuelle hormonene i den endokrine akse. I dette tilfellet vil kortisol virke tilbake på produksjonen av CRH i hypothalamus og ACTH i hypofysen, slik reguleres nivået av kortisol i blodet til et ønsket nivå. Vi finner med andre ord reseptorer for kortisol i disse organene, som responderer på økende mengder kortisol i blodet (**figur 5.10**). Slike løkker er viktige så ikke produksjonen av hormon, i dette tilfellet kortisol, løper løpsk, og nivåene blir for høye.

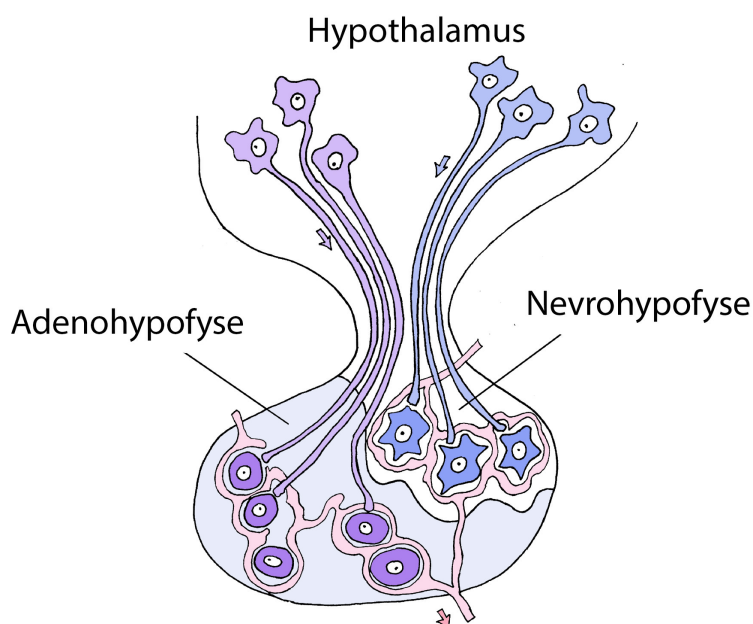
En annen viktig akse er hypothalamus-hypofyse-tyroid aksen. I dette tilfellet produserer hypothalamus TRH, «tyrotropin releasing hormone» som igjen transporteres til målcellene i hypofysen, disse cellene er også organisert i spesifikke deler av hypofysen og har reseptorer for TRH i cellemembranen. Cellene i hypofysen skiller i sin tur ut tyroidstimulerende hormon (TSH) som transporteres i blodbanen. Målcellene for TSH er de tyroidhormonproduserende cellene i tyroidfolliklene, som er lokalisert i den fremre delen av fisken, rundt ventralaorta. Tyroidfolliklene skiller så ut de to hormonene tyroksin, T4, og triiodotyronin, T3, dette vil vi omtale spesifikt siden. T3 og T4 virker tilbake i en feedbackløkke på produksjon og utskillelse av TRH fra hypothalamus og TSH fra hypofysen for å holde riktige nivåer av disse hormonene.

5.6 HYPOFYSEN

Hypofysen til fisk (**figur 5.11, 12, 13**) er organisert og reguleres på en annen måte enn hos høyerestående vertebrater som pattedyr. Der pattedyr har et portåresystem som bringer releasing og inhiberende (inhibiting) faktorer fra hypothalamus har fisk nerveforbindelser mellom cellene i hypothalamus og målcellene i hypofysen (**figur 5.12**). Som nevnt tidligere er dermed kommunikasjonen fra hypothalamus langs aksoner som ender i umiddelbar nærhet til de cellene de regulerer (**figur 5.12**). I flere tilfeller er hormonene som skilles ut fra hypofysen såkalte «-trope» hormoner, dvs. at de påvirker andre endokrine celler og vev, som igjen skiller ut det aktive hormonet i fisken.



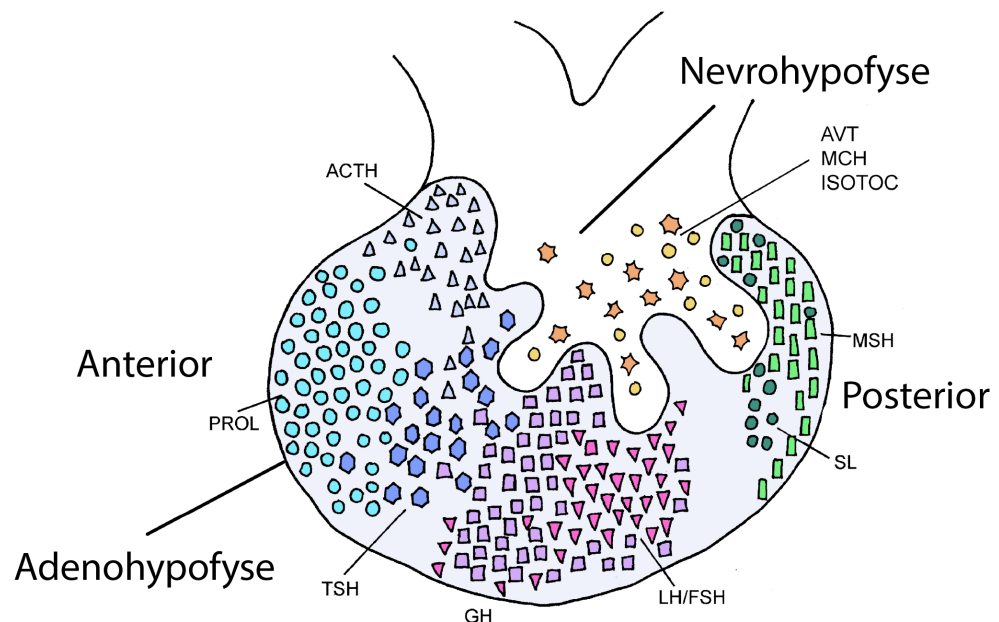
Figur 5.11. Hypofysen er lokalisert like under hjerneavsnittet hypothalamus.



Figur 5.12. Hypofysen i fisk er organisert slik at hormoner fra hypothalamus følger aksoner ned til hypofysen der de treffer sine målceller.

Hypofysen dannes ved at vev vokser opp fra ganetakket og møter nervevev med forbindelse til hypothalamus, slik at hypofysen i hovedsak består av to forskjellige vevstyper/avsnitt. Hypofysen til fisk er organisert med de enkelte celletyper gruppert i spesifikke deler av hypofysen (**figur 5.13**). Hypofysens to hoveddeler er adenohipofysen (den fremre delen av hypofysen, **figur 5.13**) og pars nervosa, neurohypofysen (den bakre delen). Adenohipofysen er igjen oppdelt i rostral og proximal pars distalis og pars intermedia. Som figuren viser er cellene som produserer prolaktin (laktotrope celler), TSH (tyrotrope) og ACTH (kortikotrope celler) lokalisert i den fremre delen av hypofysen (rostral pars distalis, tenk «rostrum» som er den fremre delen/«spydet» f.eks. på en reke). Beveger vi oss bakover kommer vi til proximal pars distalis hvor vi finner cellepopulasjoner som produserer veksthormon (somatotrope celler, vekst hormon, growth hormone, GH), gonadotrope celler som produserer gonadotropinene follikkelstimulerende hormon (FSH) og luteiniserende hormon (LH). Neste avsnitt er pars intermedia, denne delen er mindre studert og forstått, men her ligger celletyper som bl.a. skiller ut somatolaktin (SL) og melanocytstimulerende hormon (MSH). Det bakerste avsnittet er pars nervosa som tar imot (fra hypothalamus) og skiller ut arginin vasotocin (AVT, virker bl.a. på osmoregulering), isotocin (virker også på osmoregulering) og melanin concentrating hormone, MCH, som bl.a. påvirker hudfarge i fisk.

Figur 5.13. Lokalisering av sentrale hormonproduserende celler i hypofysen. ACTH – adreno-kortikotropt hormon; PROL – prolaktin; TSH – tyroidstimulerende hormon; GH – Veksthormon (growth hormone); LH/FSH – Gonadotropiner, luteiniserende hormon og follikkelstimulerende hormon; SL – somatolaktin; MSH – melanocytstimulerende hormon; AVT – arginin vasotocin; MCH – melanocyttkonsentrerende hormon; ISOTOC – isotocin.



5.6.1 Hypofysehormoner (adenohipofysen) og deres virkninger gjennom endokrine akser

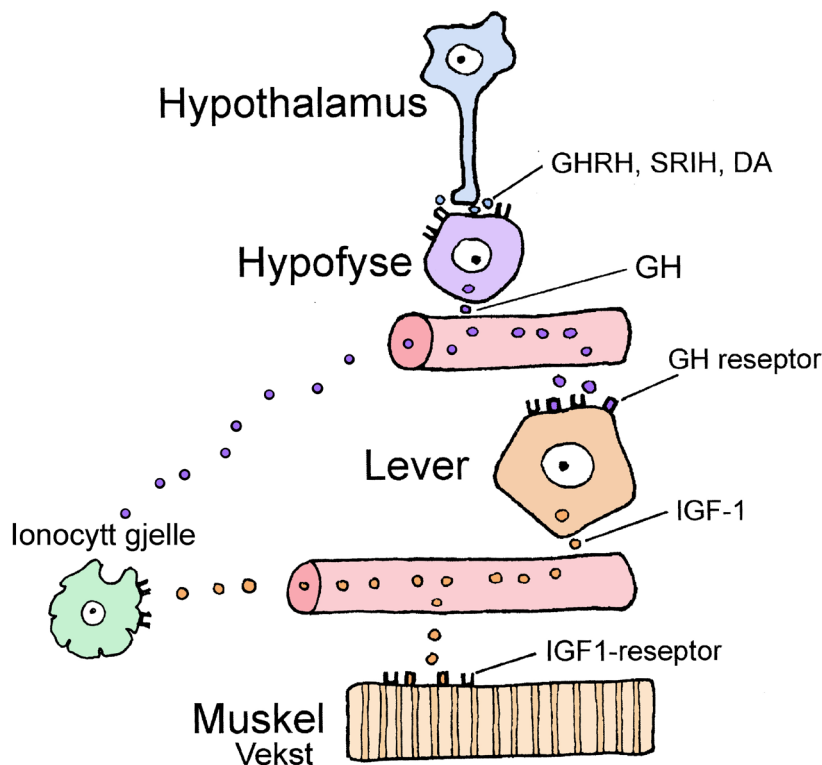
Prolaktin

Prolaktin (forkortet PRL) er det første hypofysehormonet vi vil omtale. PRL er et protein på ca. 200 aminosyrer (på engelsk amino acids, aa). Prolaktin produseres og skilles ut fra de såkalte laktotrope celler i hypofyseavsnittet rostral pars distalis (fremre delen av adenohipofysen, **figur 5.13**). Reguleringen fra hypothalamus (releasing/inhibiting factors) er fortsatt omdiskutert, men det er vist at dopamin virker som en inhiberende faktor på PRL utskilling. PRL er også regulert positivt av TRH, men den dominerende reguleringen av prolaktin er i hovedsak inhiberende. Prolaktin virker gjennom en reseptor tyrosin kinase (RTK), en såkalt Janus kinase (dimerisering av to reseptorer når de binder PRL) som aktiverer «relay proteiner» intracellulært. Som nevnt over virker RTK bl.a. gjennom JAK/STAT proteiner intracellulært. En annen virkemåte er gjennom MAP kinase som aktiveres av proteinet RAS. MAP kinase fosforylerer spesifikke enzymer i cellen som endrer cellens funksjon. Til slutt kan det aktiverte STAT proteinet forflyttes inn i cellekjernen der det virker som en transkripsjonsfaktor.

I fisk er det viktigste målorganet gjellene, der PRL bidrar til osmoregulering, spesielt ved tilpasningen til ferskvann (se **figur 5.15**). PRL bidrar til dannelsen av såkalte «tight junctions» mellom cellene i gjellen, som er karakteristisk for strukturen til gjellen i ferskvann. Nivåene av PRL er alltid høyere i laksefisk tilpasset ferskvann, og synker ved smoltifisering og overføring til sjøvann. En annen sentral funksjon av PRL er tilpasningen til ferskvann gjennom å redusere permeabiliteten for vann i gjellevevet og øke opptaket av Na^+ og Cl^- over gjellene. Funksjonelt øker PRL antallet ferskvannstipe ionocytter (se **figur 5.15**) som bidrar til ioneopptak, og reduserer antall ionocytter som skiller ut ioner typisk for en sjøvannsfisk. Mekanismer som bidrar til ferskvannstilpasningen er reduksjon i antall akvaporeriner, endring av celleforbindelser (tight junctions, se over) og utskilling av mukus. I andre organer, som tarm, nyre og urinblære virker PRL ved å redusere vannpermeabilitet og øke ionereabsorpsjon, gjennom en økning i Na^+ , K^+ -ATPase. Prolaktin har også en rolle i kalsiumregulering der den øker kalsiumopptak over gjellene. Andre hormoner er også involvert i kalsiumopptak og regulering av kalsiumnivåer i blodet, vil nevnes under beskrivelsen av de enkelte hormonene.

Veksthormon/IGF-1

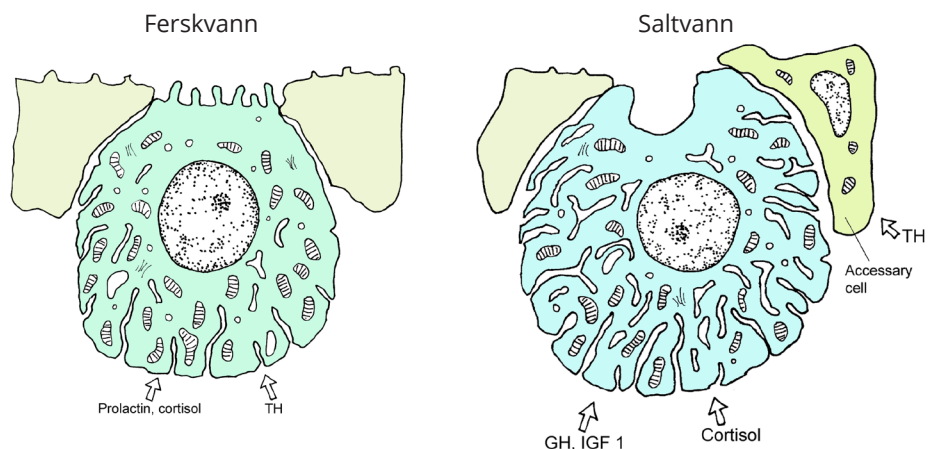
Veksthormon (growth hormone, GH, også kalt somatotropin) er et proteinhormon med ca. 190 aminosyrer som produseres og skilles ut av somatotrope celler i hypofysens proximal pars distalis (**figur 5.13**). Utskillelsen av GH er under kompleks kontroll av hypothalamus (**figur 5.14**) gjennom (positiv regulering) veksthormonfrigjørende hormon (GH releasing hormone, GHRH), dopamin, gonadotropin frigjørende hormon (GnRH), CRH og ghrelin fra fordøyelsessystemet. Negativ regulering (hemming av utskillelsen) involverer somatotropin relase inhibiting factor, SRIH, (også kjent som somatostatin), som forekommer i to former i fisk, bestående av 14 og 25 aa, dessuten serotonin og noradrenalin. GH har en hel rekke funksjoner i fisk. Som navnet antyder er GH sentralt i vekst hos fisk, enten direkte (binder til GH reseptorer i vevet) eller indirekte gjennom produksjonen av insulin-lik vekstfaktor 1 (insulin-lik growth factor 1, IGF-1, et ca. 160 aa langt polypeptid) som i hovedsak produseres i leveren under påvirkning av GH (**figur 5.14**).



Figur 5.14. Hypothalamus-hypofyse-veksthormon/IGF-1 aksen. Frigjørende/hemmende hormoner fra hypothalamus stimulerer/hemmer utskillelsen av veksthormon (growth hormone, GH) fra hypofysen. GH kan igjen virke direkte, f.eks. på ionocytter i gjellen (se **figur 5.15**) eller stimulere produksjonen av IGF-1 (insulin-lik vekstfaktor 1) i lever som så virker på målceller i flere vev, bl.a. muskel.

Målorganene for GH er bl.a. gjelle, skjelett, muskel og lever. Generelt øker GH proteinsyntesen i muskel og reduserer proteinnedbrytningen, som gir en netto økning i størrelse og antall muskelceller. GH virker gjennom en RTK, som i sin tur aktiverer intracellulær MAP kinase/ERK signalvei som stimulerer vekst av bl.a. beinvev. GH kan også stimulere JAK/STAT signalveien, som stimulerer produksjonen av IGF-1, lokalt i vev eller i lever (skilles ut i sirkulasjon, **figur 5.14**). I tillegg til den overordnede virkningen på muskel og skjelettvekst virker GH på en rekke andre prosesser i fisk. GH er vist å ha stor betydning for osmoregulering (**figur 5.15**), bl.a. gjennom differensiering av sjøvannstype ionocytter (lokal produksjon av IGF-1 spiller trolig også en rolle her), stimulering av Na^+, K^+ -ATPase og økt drikkerate, som sammen øker sjøvannstoleransen under smoltifiseringen, ofte i samvirkning med kortisol (**figur 5.15**, se også kapittel 9 lone- og osmo-regulering). Funksjonen til gjellepitelet endrer seg i sjøvann, der epitelet blir mer «lekk», vi får flere «leaky junctions» i motsetning til «tight junctions». GH spiller også en rolle i disse endringene i gjellevevet. Av spesiell betydning under smoltifiseringen er lysperioden, som er sentral i reguleringen av GH nivåene i plasma. Studier har vist at økning i daglengde øker sirkulerende GH nivåer, og at GH på denne måten bidrar til å øke Na^+, K^+ -ATPase aktiviteten under smoltifiseringen. Videre er det vist at tilførsel av GH til laksefisk demper det osmotiske stresset i forbindelse med sjøvannstilpassning. Selv om GH nivået synker igjen i fullt sjøvannstilpasset laksefisk tyder økningen i GH reseptorer og omsetning av GH («clearance») på at GH har en helt sentral funksjon i langtids sjøvannstilpassning. GH transporteres i blodet bundet til GH bindingsproteiner (GHBP), som er en trunkert (avkortet) reseptor. GH virker som nevnt på økt proteinsyntese i muskel og skjelettvev, men har også andre viktige metabolske funksjoner. GH bidrar til å bryte ned fett til frie fettsyrer og glyserol, som begge fungerer som energisubstrat i den oksydative metabolismen. Den nedgangen vi ser i kondisjonsfaktor under smoltifiseringen skyldes i stor grad økningen i GH under denne prosessen. I tillegg til de fysiologiske virkningene av GH kan GH påvirke atferd slik som bl.a. appetitt/sult, beiteatferd, og aggresjon.

Figur 5.15. Differensiering og funksjon av ionocytter (også kalt kloridceller) i gjellen er under hormonell kontroll. Ferskvannscelle til venstre og sjøvannscelle til høyre. TH – tyroidhormoner.



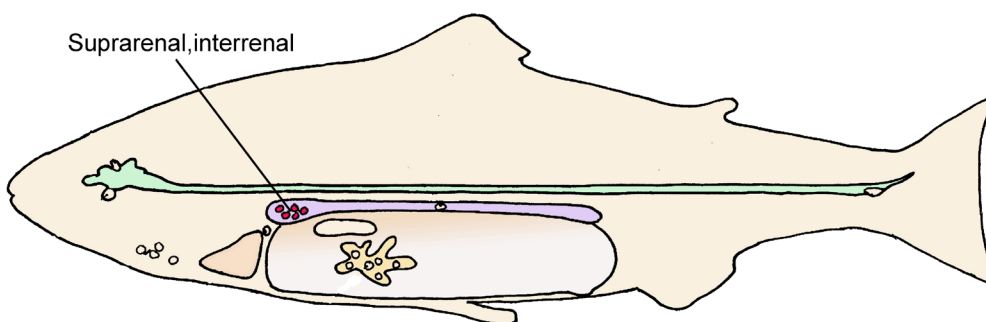
Somatolaktin

Et tredje hormon, beslektet med PRL og GH og som produseres i hypofysen er somatolaktin, SL. SL produseres i hypofysens pars intermedia. Mindre er kjent om virkningen av somatolaktin enn for de to andre hormonene GH og PRL i det som ofte kalles GH/PRL familien. SL er et polypeptid på ca. 210 aminosyrer, og ble først beskrevet i fisk tidlig på 90-tallet. SL har siden blitt påvist i benfisk og bruskfisk, men ikke i andre virveldyr. SL binder til en RTK beslektet med GH og PRL reseptoren. De fysiologiske virkningene av SL er dårligere forstått enn for slektningene GH og PRL. Virkninger som er kjent i fisk har vist at SL er involvert iblant annet kjønnsmodning, smoltifisering i laksefisk, kalsiumregulering, energimobilisering, stress, immunsystemet, syre-baseregulering og fettmetabolisme.

Adrenokortikotrop hormon, HPI aksen, kortisol

Som nevnt over er en av de sentrale endokrine aksene i fisk den såkalte hypothalamus-hypofyse-interrenalaksen (HPI aksen, **figurene 5.16, 5.17**). For stressregulering se også kapittel 18 Stress i fisk. Kortikotropin frigjørende hormon, (corticotropin releasing hormone, CRH) (**figur 5.17**), skilles ut fra nevroner i hypothalamus og treffer sine målceller i hypo-

fysen, som svarer med å skille ut adrenokortikotrop hormon, ACTH, et peptid som består av ca. 39 aminosyrer. Som nevnt ovenfor antyder navnet at dette er et «-trompt» hormon, det virker altså på endokrine celler et annet sted i kroppen. Når det gjelder laks vil dette være interrenalcellene i hodenyren, som produserer og skiller ut kortisol (**figur 5.17**). ACTH-produserende celler finner vi i rostral pars distalis, altså i den fremre delen av hypofysen (se **figur 5.13**). ACTH produseres ikke direkte, men via et prehormon som kalles proopiomelanocortin (POMC), som gir opphav til flere hormoner som skiller ut fra hypofysen, bl.a. også MSH og β -endorfin. ACTH «klippes» av POMC og skiller ut i sirkulasjon og treffer sine målceller i interrenalvevet i hodenyren (**figur 5.16**), der de binder til en G-proteinkoblet reseptor og setter i gang en intracellulær kaskade. Sluttresultatet av denne stimuleringen av interrenalcellene er utskillingen av kortisol (se **figur 5.5**), et steroid som så går i sirkulasjon og treffer sine målorganer i andre deler av kroppen. Som alle steroider syntetiseres kortisol med utgangspunkt i kolesterol.



Figur 5.16. Lokalisering av endokrine celler i hodenyren. Interrenalcellene produserer kortisol, suprarenalcellene produserer adrenalin.

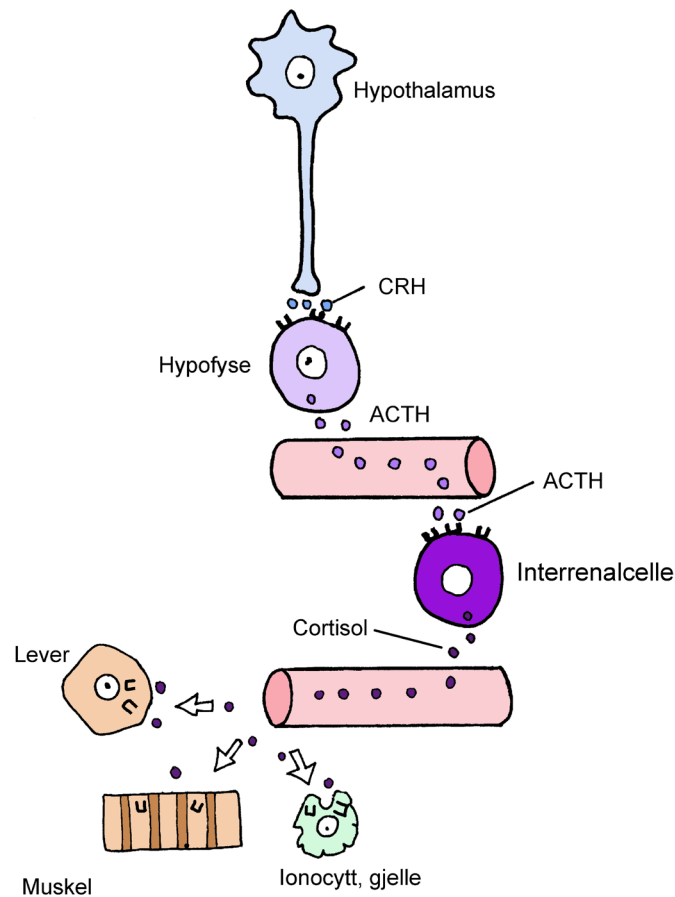
Kortisol er et hormon med svært mange funksjoner i fisk. Den klassiske rollen til kortisol er som en del av stressaksen i fisk. Gjennom HPI aksens (**figur 5.17**) utskilles kortisol i sirkulasjonen og virker på mange organer som lever, muskel og gjelle. Kortisol virker i denne sammenhengen katabolsk ved at det mobiliserer energi fra aminosyrer ved å bryte ned muskelvev, lipider fra fettdepoter i lever og muskel, og glykogen fra muskel og lever.

I tillegg virker på kortisol på osmoreguleringskapasiteten i gjellene (se **figur 5.15**), både under stress, men også som vi skal se siden under hvile og i forbindelse med store endringer i laksens livssyklus (smoltifisering). Som et steroid binder kortisol til intracellulære reseptorer (kjernereseptorer) og utøver sin funksjon ved å virke som en transkripsjonsfaktor. Sluttresultatet av energimobiliseringen er at det genereres energi som fisken kan bruke til aktivitet. Under stress gjelder situasjonen «fight or flight», og kortisol bidrar her med energi til disse prosessene. En negativ konsekvens av stress er at kortisol hemmer viktige deler av immunforsvaret. Mange immunceller har reseptorer for kortisol, og kortisol spiller en viktig rolle under utviklingen og reguleringen av immunforsvaret, men altså, under stress virker kortisol negativt på viktige deler av dette systemet. Hvis vi ser litt mer på kortisol sine funksjoner under en normaltilstand vil vi se at kortisol spiller viktige roller under normal utvikling og fysiologi, spesielt knyttet til osmoreguleringsevne både i ferskvann og sjøvann, gjerne i synergi med andre hormoner (se **figur 5.15**). Vi har nevnt litt om PRL og GH over, og litt om deres rolle i osmoreguleringen, bl.a. i forbindelse med smoltifiseringen hos laks. Vi vil også komme tilbake til det under når vi diskuterer virkningen av tyroidhormoner. Her vil vi kort nevne at kortisol samvirker med GH og IGF-1 og tyroidhormoner i sjøvann når det gjelder stimulering av Na^+ , K^+ -ATPase og utviklingen av en marin fenotype ionocytter i gjellene (se **figur 5.15**). Sammen fører dette til en bedret osmoreguleringsevne i sjøvann. Også i ferskvann spiller kortisol en rolle, her hovedsakelig i samvirkning med PRL og tyroidhormoner. Sammen virker disse hormonene gjennom å opprettholde en ferskvannsfenotype gjelle med bl.a. tight junctions, ferskvannstype ionocytter og en Na^+ , K^+ -ATPase aktivitet tilpasset livet i ferskvann.

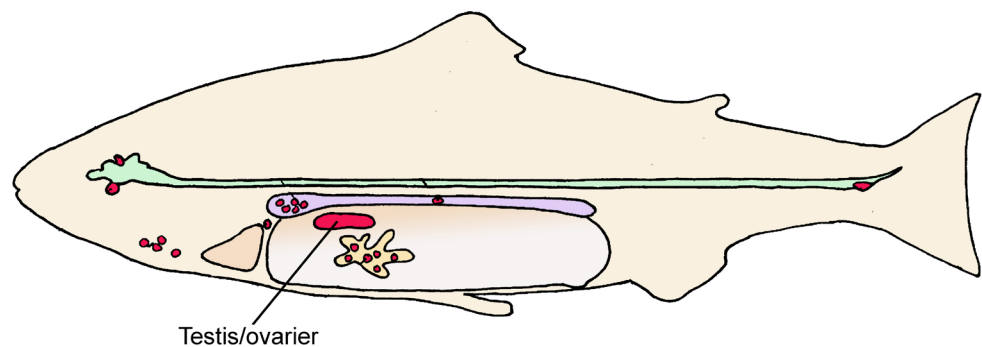
Kjønns hormoner, hjerne-hypofyse-gonadeaksen

En av de mest studerte endokrine aksene i fisk (og i virveldyr generelt) er hjerne-hypofyse-gonadeaksen (BPG-aksen, **figurene 5.18, 5.19**). For grundigere studier om regulering av kjønnsmodning, se kapittel 17 Reproduksjon i fisk.

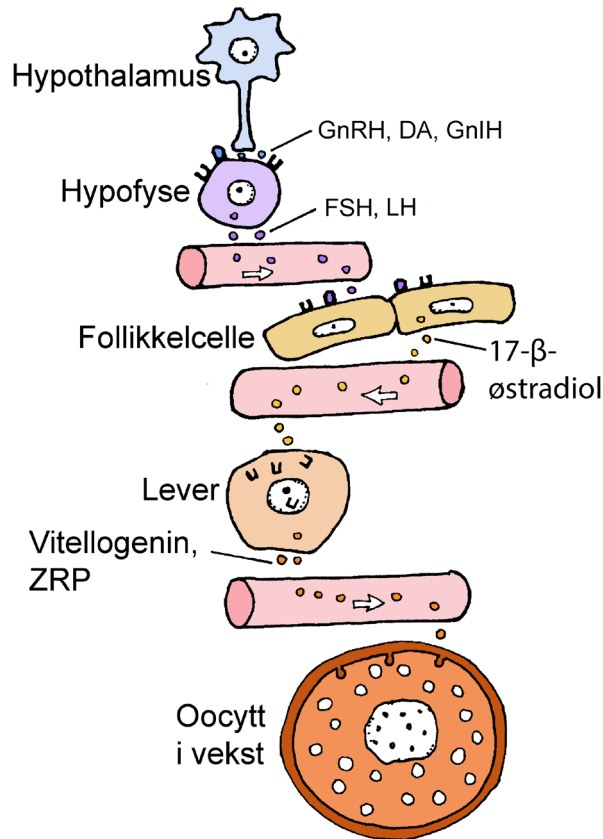
Figur 5.17. Hypotalamus-hypofyse-interrenalaksen i fisk. Hypotalamus skiller ut kortikotropin frigjørende hormon (corticotropin releasing hormone, CRH) som stimulerer produksjonen av ACTH. ACTH stimulerer utskillelsen av kortisol fra interrenalcellene (se **figur 5.5**). Kortisol har mange virkninger i fisk, bl.a. stimulering av osmoregulering i gjeller (se **figur 5.15**) og frigjøring av energi fra lever og muskel i forbindelse med stress.



Figur 5.18. Lokalisering av gonader (testis og ovarier) i fisk.



Den hormonelle kontrollen av reproduksjonen begynner med at hjernen integrerer signaler fra kroppen som energistatus og fra omgivelsene, som lysperiode/sesong og temperatur. Disse signalene vil bestemme om fisken skal starte kjønnsmodningen (pubertet). En rekke hormoner som regulerer de gonadotrope cellene i hypofysen skilles så ut fra hypothalamus. Blant de viktigste er gonadotropin frigjørende hormon (gonadotropin releasing hormone, GnRH), dopamin (DA) og gonadotropin hemmende hormon (gonadotropin inhibiting hormone, GnIH) (**figur 5.19**). Avhengig av nivåer av bl.a. disse hormonene responderer de gonadotrope cellene i hypofysens proximal pars distalis med å skille ut gonadotropinene follikkelstimulerende hormon, FSH og luteiniserende hormon, LH (**figur 5.19**). FSH og LH er proteiner og består begge av to subenheter, a og b, der a er felles med thyroïdstimulerende hormon, TSH. Nivåene av FSH øker normalt i plasma i de tidlige fasene

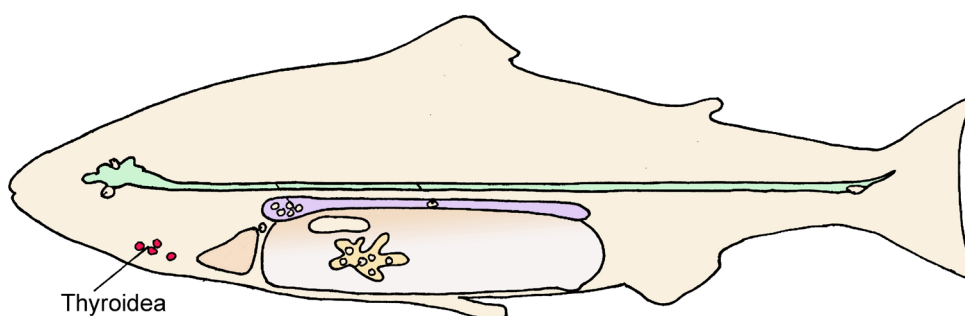


Figur 5.19. Hjerne-hypofyse-gonadeaksen i hunnfisk. Hypothalamus skiller ut releasing/inhibiting hormoner som regulerer hypofysens utskilling av gonadotropiner (follikkelstimulerende hormon, FSH og luteiniserende hormon, LH). Gonadotropinene har målceller i follikkelen som omgir den utviklende oocytten. Follikkelcellene produserer steroidet 17-betaestradiol (se **figur 5.5**), som transporteres med blodet til leveren der det stimulerer produksjonen av vitellogenin som er utgangspunktet for oppbygging av oocytten.

av kjønnsmodningen, mens LH øker i de siste fasene forbindelse med spermiering i hannene og sluttmodning av oocytterne og ovulering i hunnene. FSH og LH har sine målceller i gonadene, i hunnene follikkelcellene som omgir den utviklende oocytten, kjent som Theca og Granulosaceller, og i hannene Leydig og Sertoliceller. Under stimulering av FSH vil Theca og Granulosacellene i hunnfisken syntetisere steroidet 17β-østradiol (**figur 5.19**, se også **figur 5.5**) som skiller ut og finner sin reseptor i leveren, som svarer med å syntetisere og skille ut vitellogenin, som er byggesteinene i den voksende oocytten i gonadene (**figur 5.19**). I hannene syntetiserer Leydig og Sertolicellene det hannlige kjønnssteroidet 11-keto-testosteron (se **figur 5.5**). I tillegg til den primære oppgaven med å bygge opp gonadene har steroidene i begge kjønn andre målorganer som hud, muskel og skjelett som alle endrer seg i større eller mindre grad ifm. kjønnsmodningen i laksen.

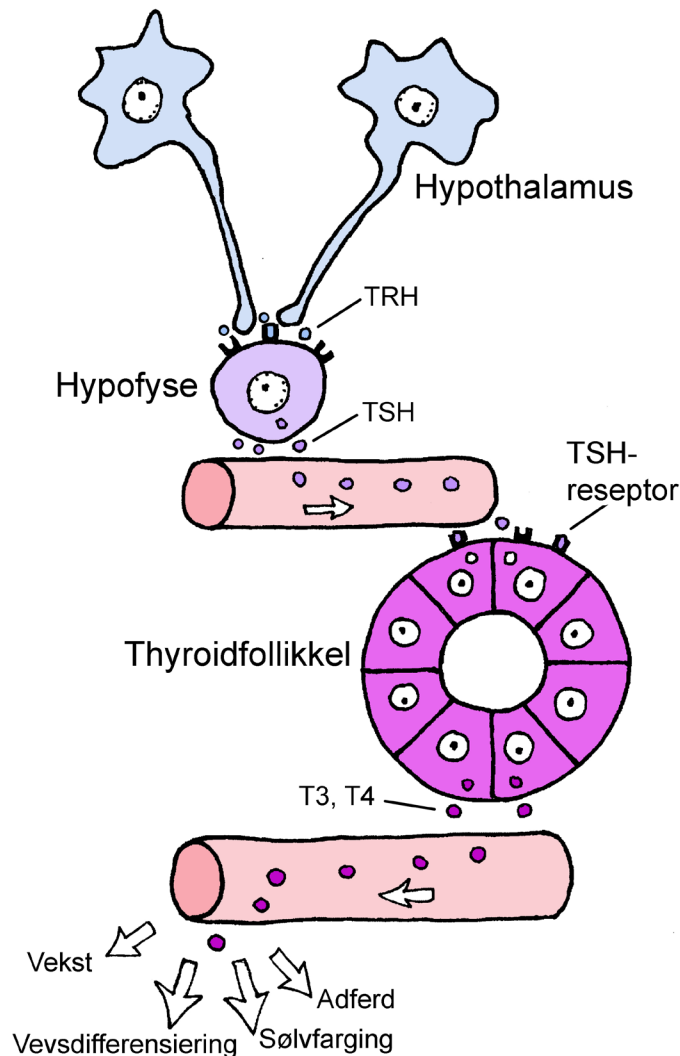
Tyroidstimulerende hormon, hjerne-hypofyse-tyroidaksen

En helt sentral endokrin akse, en vi har nevnt flere ganger, er hypothalamus-hypofyse-tyroidaksen (**figurene 5.20, 5.21**).



Figur 5.20. Lokalisering av tyroidfollikler i fisk. Tyroidhormoner har mange viktige funksjoner i fisk, bl.a. i vekst og utvikling.

Figur 5.21. Hypotalamus-hypofyse-tyroidaksen i fisk. Hypotalamus skiller ut tyrotropin-releasing hormone, TRH som stimulerer hypofysen til å skille ut tyroid-stimulerende hormon, TSH, som transporteres med blodet til tyroidfolliklene. Tyroidfolliklene produserer og skiller ut tyroidhormonene T3 og T4 som går i sirkulasjon. Tyroidhormonene har mange virkemåter i laks.



Også denne aksen har sitt utspring i hypothalamus der nerveceller strekker sine aksoner ned til hypofysen og regulerer aktiviteten til tyrotrope celler som skiller ut tyroidstimulerende hormon (**figur 5.21**, TSH). Fra hypothalamus transporteres og skilles ut flere hormoner som har både stimulerende og inhiberende effekt på tyrotropene i hypofysen. Mest studert er det såkalte tyrotropin releasing hormone, TRH (**figur 5.21**). Dette er et lite peptid på tre aminosyrer, og det treffer sine TSH produserende celler gjennom en G-proteinkoblet reseptor i rostral pars distalis (fremre hypofyselapp). Dette generelle bildet er likevel ikke direkte overførbart til alle fiskearter, og reguleringen av TSH utskillelse er mer kompleks. Også CRH fra hjernen er vist å ha positiv virkning på utskillelsen av TSH. Negativ regulering av TSH-utskillelse skjer etter det en vet bl.a. gjennom SRIH som er nevnt over i forbindelse med regulering av GH og dopamin som inngår i flere endokrine akser, bl.a. GH og BPG aksen.

Målcellene for disse releasing og inhibiting faktorene fra hypothalamus er TSH produserende celler i rostral pars distalis (se **figur 5.13**). TSH er et protein som består av to subenheter, en alfa på ca. 90 aa, og en beta på ca. 120 aa. Alfa subenheten er felles med gonadotropinene FSH og LH, noe som tyder på et felles opphav for disse hormonene. Det er beta subenheten som gir disse hormonene deres karakteristiske virkning på fiskens fysiologi. TSH skilles så ut fra de tyrotrope cellene i hypofysen og når målcellene gjennom G-proteinkoblede reseptorer i fiskens vev. I motsetning til i pattedyr, er tyroidproduserende celler i fisk ikke organisert i et spesifikt organ, men finnes som frittstående cellepopulasjoner (follikler) rundt ventralaorta (**figur 5.20**). Under stimulering av TSH vil folliklene svare med å øke produksjonen av tyroidhormonene (**figur 5.21**) tyroksin, T4, og triiodotyronin, T3.

Forkortelsene T4 og T3 sier hvor mange jodatomer som er knyttet til strukturen i hormonet (se **figur 5.6**). T4 kan også omdannes til T3 perifert i fiskens vev. Det er T3 som er har den høyeste fysiologiske aktiviteten. Synteseveien av T3 og T4 er kompleks og omfatter både cellelaget og colloidavsnittet i tyroidfolliklene (**figur 5.21**). Jodatomer tas inn i cellelaget, bindes til proteinet tyroglobulin i kolloid, hvor det gjennomgår syntese med flere jodatomer bundet til proteinet før det igjen transporteres inn i cellelaget der hormonene spaltes av og skilles ut til sirkulasjon. Tyroidhormonene er syntetisert fra aminosyren tyrosin, der to aminosyrer kobles sammen og hver ring binder ett eller to jodatomer.

Tyroidhormoner fraktes i blodet bundet til bindingsproteiner og transporteres over cellemembranen og binder hovedsakelig til kjernereseptor (se **figur 5.9**), enten enkeltvis, eller vanligere, aktivering av to reseptorer (dimer) og virker som en transkripsjonsfaktor. Tyroidhormoner kan også ha ikke-genomiske virkninger i cellen. Tyroidhormonene har en betydelig og variert rekke av funksjoner i fiskens fysiologi, som vi delvis kjenner fra andre virveldyr. Generelt kan vi si at tyroidhormonene er involvert i de fleste utviklingsprosesser der fisken går gjennom større endringer i bl.a. fysiologi, utseende, atferd, levevis og habitat (**figur 5.21**). T3 og T4 er sentrale når det gjelder vekst og utvikling. Tyroidhormonene øker generelt metabolismen, og stimulerer til hurtigere vekst og utvikling. Tyroidhormonene er sentrale når det gjelder utvikling og differensiering av celler og vev i fisken. I dyr som gjennomgår en metamorfose, f.eks. flatfisk, spiller tyroidhormonene en viktig rolle når det gjelder forvandlingen fra en rund, normalt svømmende larve til en flat, bunnlevende juvenil med øynene på samme side. Også hos laks, som ikke metamorfoserer i ordets rette betydning, men går gjennom smoltifiseringen, er tyroidhormonene involvert (**figur 5.21**). Det er vist at smolten endrer atferd (**figur 5.21**) under påvirkning av tyroidhormoner, fra å svømme motstrøms som parr til å svømme medstrøms og danne stimer som smolt. Videre er sølvfargingen i skinnet til smolten i stor grad styrt av den økningen i T3 og T4 en ser hos smolt, og som har sitt opphav i endret proteinmetabolisme (**figur 5.21**). Utvikling av osmoreguleringsevnen i forbindelse med smoltifisering hos laksen, er påvirket av T3 og T4 som samvirker med bl.a. GH, kortisol og PRL i endring fra en FV reguleringsevne til en sjøvannsfenotype (se **figur 5.15**). Nettopp dette er karakteristisk for tyroidhormonene, de samvirker ofte med andre hormoner, og forsterker virkningen av disse, i stimuleringen av utviklingsprosesser.

Andre hypofysehormoner

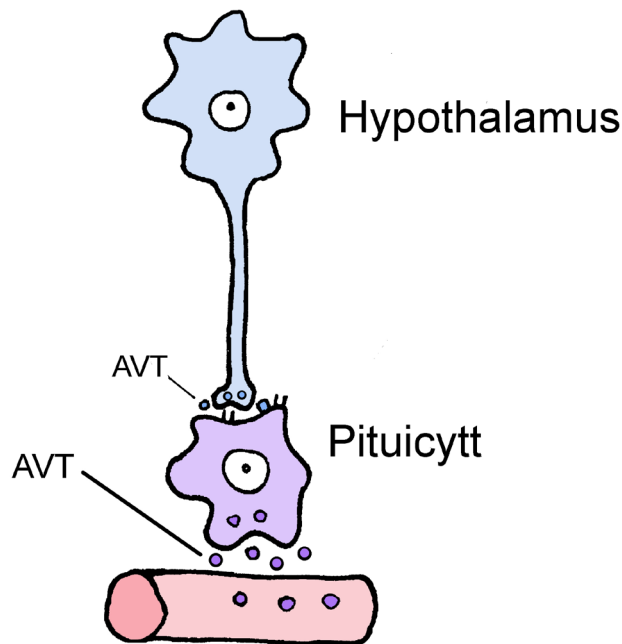
POMC (se om ACTH over) er også utgangspunktet for andre hypofysehormoner som α -MSH (se **figur 5.13**), som skilles ut fra celler i pars intermedia og er av betydning i stressresponsen i fisk. Nivåene av α -MSH øker under stress, og er ansvarlige for den mørke pigmenteringen av huden (aktivering av melanoforer) en ofte observerer i stresset fisk. α -MSH er et komplekst peptid av melanocortinfamilien, og binder til G-PCR reseptor og virker intracellulært gjennom cAMP.

5.6.2 Hormoner fra nevrohypofysen

Arginin vasotocin

Som nevnt under avsnittet om hypofysen innledningsvis skiller nevrohypofysen ut arginin vasotocin (AVT) som produseres i hypothalamus og fraktes i aksoner ned til nevrohypofysen (**figur 5.22**, se også **figur 5.13**).

Figur 5.22. Aksen for produksjon av arginin-vasotocin, AVT. AVT produseres i nerveceller som har aksoner ned i hypofysen der det skilles ut i blodet.



AVT er et lite peptid på 9 aminosyrer (nonapeptid) og binder til en G-proteinkoblet reseptor i målorganene. Studier i ulike dyregrupper tyder på at hormonet og reseptoren er svært opprinnelige, at reseptoren har blitt konservert gjennom mange millioner av års evolusjon, og at den er utgangspunktet for andre reseptorer for nonapeptider, som isotocin. AVT påvirker mange sider ved fiskens fysiologi og atferd, bl.a. fysiologiske døgn- og årstids-svingninger, respons på stress, metabolisme, reproduksjon, kardiovaskulær funksjon og osmoregulering. AVT og isotocin kan virke som neurotransmittorer i CNS, men de har også virkninger som hormoner i det endokrine systemet. Det er vist i laksefisk at AVT nevroner har forbindelse med GnRH nevroner og slik kan bidra til å regulere reproduksjonsatferd. AVT uttrykk i hypothalamus endrer seg også under gytevandring i laksefisk. Videre er det kjent fra laksefisk at AVT varierer med melatonin, og har en viktig rolle i døgn- og årstids-svingninger i fiskens fysiologi, slik det er kjent fra pattedyr. AVT spiller også en viktig rolle i stressresponsen i fisk. AVT nevroner innnervierer kortikotrope celler i hypofysen (se **figur 5.13**) og bidrar slik til å regulere ACTH utskillelse og dermed kortisolutskillelse fra interrenalceller (se **figur 5.17**). AVT og CRH virker synergistisk på ACTH utskillelse og dermed reguleringen av HPI-aksen i laksefisk. AVT kan også ha direkte virkning på metabolismen gjennom regulering av glykogenmetabolisme i lever hos laksefisk. Uten at vi kan gå i detalj her kan vi oppsummere at AVT synes å ha en viktig rolle i osmoreguleringen i fisk, der AVT bidrar til å redusere vannutskillingen og øke ioneutskillingen, og dermed ione/vannbalansen i FV/SV, som respons på endringer i AVT utskillelse og reseptoruttrykk. Både nyre og gjelle er involvert i disse prosessene.

Isotocin

Isotocin som skilles ut fra neurohypofysen er også et peptid på 9 aminosyrer og er beslektet med AVT, men de to produseres i ulike celler i hypothalamus. Reseptoren for isotocin er også en G-PCR, og den er påvist i en rekke vev også utenom CNS som hypofyse, gonade, tarm, lever, gjelle og nyre. Virkningene av isotocin er ofte beskrevet i sammenheng med AVT, og de to nonapeptidene er ofte betraktet som et par av hormoner med mange av de samme virkningene. Den mest kjente virkningen av isotocin er på osmoregulering.

Melanin konsentrerende hormon

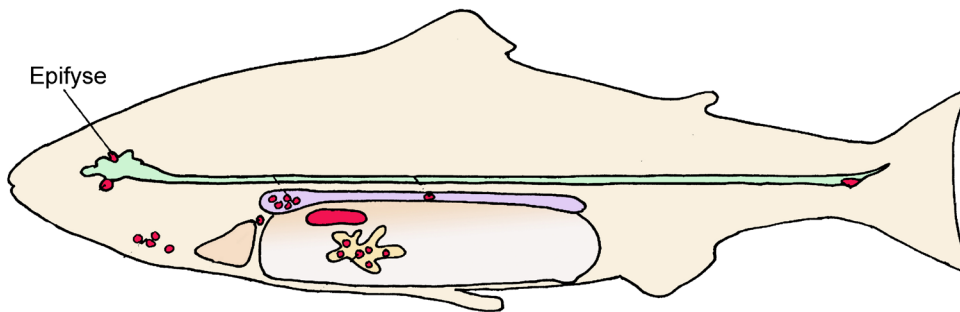
MCH (melanin concentrating hormone), er et peptid (i laksefisk 17 aminosyrer) som produseres i hypothalamus og sendes gjennom aksoner til neurohypofysen hvor det lagres og kan skilles ut (se **figur 5.13**). MCH binder til G-PCR perifert og påvirker bl.a. skinnfargen i fisk, som blir lysere under påvirkning av MCH. MCH og MSH er på denne måten antagonist når det gjelder pigmentering av skinnen i fisk. MCH er også et orexogenisk hormon (øker førintaket) og har forbindelser til en rekke hjerneavsnitt, igjen i motsetning til MSH som er et anorektisk hormon. Som en konsekvens av at MCH øker førintaket er det vist at for enkelte arter fisk som holdes i lyse kar, øker førintak og vekst som en konsekvens av økte nivåer av MCH for å tilpasse seg de lyse omgivelsene. Hvorvidt dette også gjelder laksefisk,

gjenstår å dokumentere. MCH er involvert i flere endokrine akser i fisk, bl.a. reduserer MCH utskilling av MSH, stimulerer somatolactin utskillelse fra pars intermedia og hemmer utskilling av ACTH fra hypofysens rostral pars distalis (se **figur 5.13**).

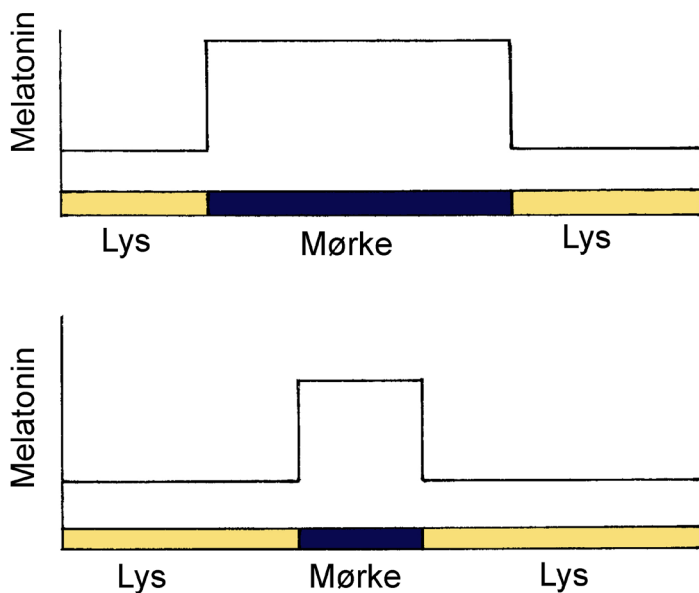
Andre hormoner

Melatonin

Melatonin er kjent som «mørkehormonet» (**figur 5.8**) og produseres i pinealorganet (epifysen) i laksen (**figur 5.23**) i den mørke delen av døgnet (**figur 5.24**).



Figur 5.23. Epifysen (pinealorganet) er lokalisert på dorsalsiden av hjernen i fisk.



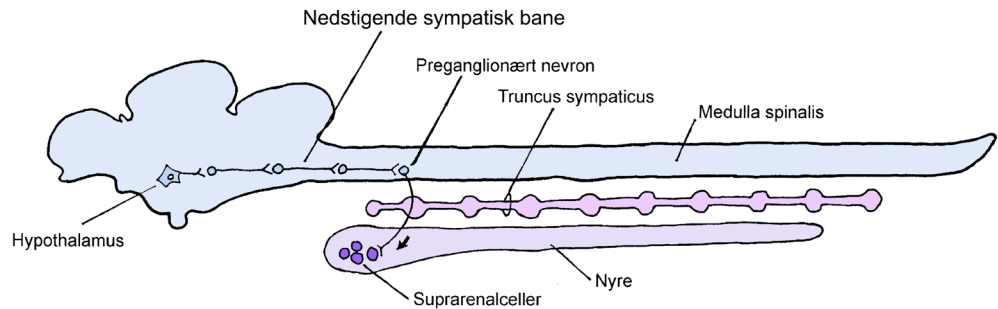
Figur 5.24. Epifysen skiller ut melatonin (se **figur 5.8**) i mørke. Variasjonene i melatonin er en måte endringer i dag/natt og årstid kan oppfattes av fisk.

Melatonin er et amin med utgangspunkt i aminosyren tryptofan. I laks er pinealorganet lysfølsomt og signaliserer lys/mørke til de melatoninproduserende cellene (pinealocytter). Pinealorganet er forbundet med hjernen gjennom en tynn nerveforbindelse. Melatonin fungerer dermed både som en neurotransmitter ved at pinealocytter har forbindelse med nerveceller i pinealorganet, som igjen har forbindelse med andre hjerneavsnitt. Melatonin fungerer også som et hormon, og reseptorer for melatonin finnes i en rekke hjerneavsnitt, og i særlig grad i hypothalamus. Melatonin omdannes fra hormonet serotonin i pinealorganet i mørke, og signaliserer dermed daglengden til en rekke avsnitt i sentralnervesystemet. Reseptorer (G-PCR) for melatonin finnes også i en rekke vev i fisken, og mange organer er dermed direkte utsatt for svingningene i melatonin gjennom døgnet. Hos laks følger produksjonen av melatonin nøyaktig svingningene i lys/mørke og gjennom svingninger i melatonin gjennom dag/natt (døgnrytmer) og årstid (**figur 5.24**) får dermed laksen signaler om sesongmessige endringer i fysiologien, bl.a. smoltifisering om våren og kjønnsmodning om høsten. Ikke alt er forstått når det gjelder mekanismene for hvordan melatonin signaliserer døgn og årstidsendringer i fisk, men omfattende forskning tyder på at melatonin spiller en sentral rolle i de fysiologiske tilpasningene til døgn og årstid.

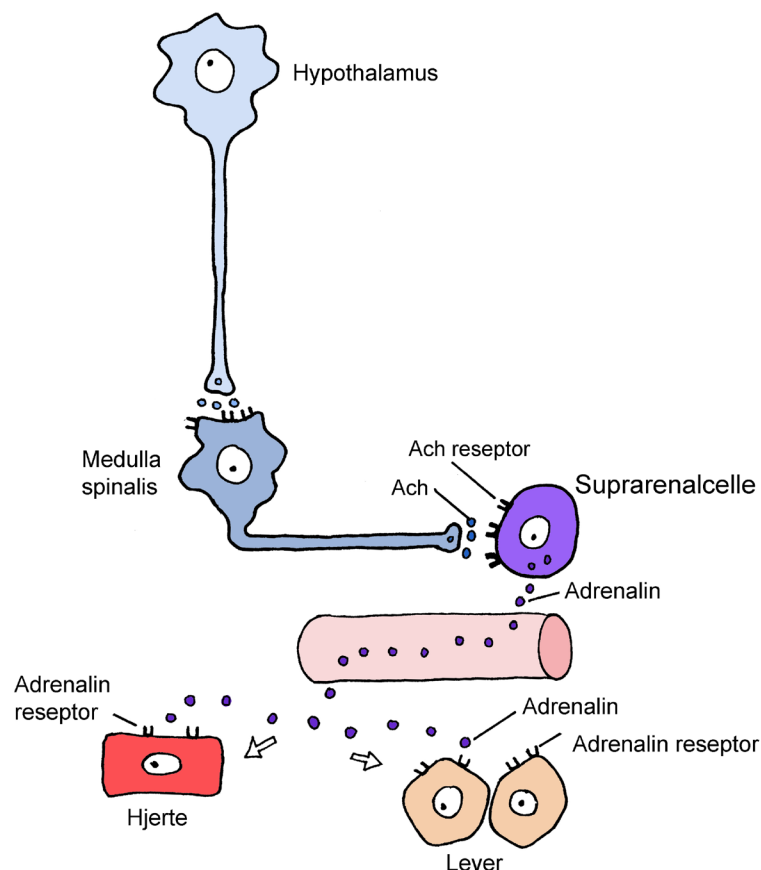
Adrenalin

Adrenalin (se **figur 5.7**) og noradrenalin er sentrale hormoner når det gjelder energimobilisering og oksygenopptak under stress i fisk. De to hormonene er aminer med utgangspunkt i aminosyrene fenylalanin og tyrosin og syntetiseres i de katekolaminproduserende suprarenalcellene (eller kromaffincellene) i hodenyren (**figurene 5.25, 5.26**). Se også kapittel 8.

Figur 5.25. Kontroll av suprarenalcellene er forskjellig fra alle andre endokrine celler. Fra hypothalamus går nedstigende bane som ender i medulla spinalis, på det som kalles preganglionære sympatiske nevrone. Disse nevrone sender akson gjennom truncus sympathicus, og aksonene ender på suprarenalcellene.



Figur 5.26. Skjema over suprarenalcellenes forbindelser. Hypothalamus sender akson til medulla spinalis, og derfra sendes nytt akson til suprarenalcellene, som sekreterer adrenalin, som sendes i blodet og influerer en rekke celletyper, bl. a hjerte, lever og glatt muskulatur (se **figur 5.7**). Adrenalin frigjør bl.a. energi fra glykogen i lever og muskel, og virker stimulerende på hjertet som øker hjertets minuttvolum (cardiac output).

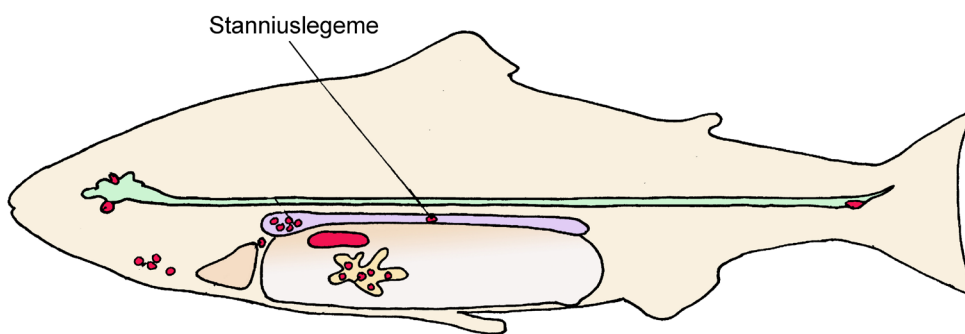


Vi omtaler her betydningen av adrenalin, men de to katekolaminene har mange felles virkninger. Utskillelsen av adrenalin er under nervøs regulering fra den sympatiske delen av det autonome nervesystemet som innnervierer suprarenalcellene i hodenyren (**figur 5.25**). Det finnes ulike former av adrenalinreseptoren (α og β , G-PCR) som finnes i de fleste vev, og hormonene virker dermed på en rekke målorganer (**figur 5.26**), men forskjellig i forhold til hvilket vev, og hvilken type reseptor som aktiveres. I laks er adrenalin hovedsakelig forbundet med energimobilisering og økning i metabolismen under stress, samt økning av hjertets minuttvolum (**figur 5.26**). Adrenalin mobiliserer lagre av glukose i muskel og lever og bidrar til nedbrytningen av glykogen til glukose og muliggjør dermed økt energimetabolisme under stress (**figur 5.26**). I tillegg øker adrenalin oksygenopptaket i gjellene

gjennom endringer i funksjonen i gjellevevet. Under stress vil adrenalin øke den respiratoriske overflaten (arealet) til sekundærlamellene i gjellene, og dermed bidra til at fisken kan ta opp mer oksygen fra vannet. På den annen side vil tilførsel av blod til indre organer som fordøyelsessystemet reduseres, slik at energi og oksygen prioriteres til muskler under en «fight or flight» respons. Nedbrytningen av adrenalin skjer også raskt, og etter et akutt stress vil nivåene være tilbake til normalt etter noen minutter.

Stanniokalsin

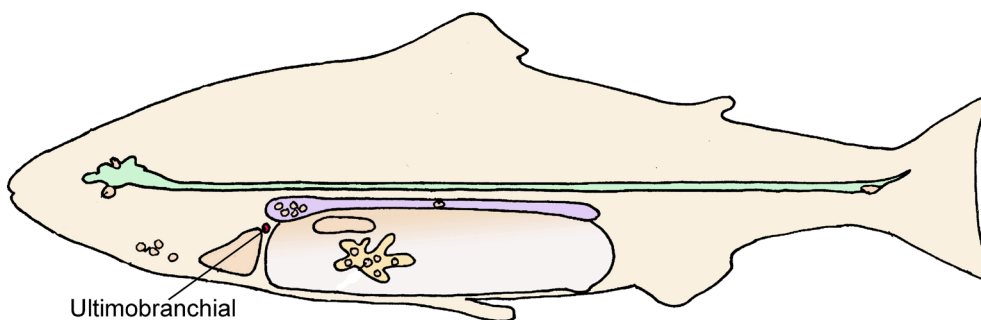
Stanniuslegemene er spesielle endokrine organer som bare finnes i teleoster (**figur 5.27**). I disse cellene produseres hormonet stanniokalsin, STC, et glykoprotein som finnes i fisken som en dimer, altså to molekyler forbundet med hverandre. Hvert molekyl består av ca. 180 aminosyrer. I laks, som i de fleste benfisk er stanniokalsin et helt sentralt hormon når det gjelder kalsiumreguleringen. Sammen med kalsitonin (se under) hemmer stanniokalsin opptaket av kalsium over tarm og gjelle, og bidrar slik til å holde kalsiumnivåene i plasma innenfor strengt regulerte grenser. Utskillelsen av STC øker som respons på økte nivåer av kalsium i blodet. Som vi har vært inne på tidligere bidrar andre hormoner, bl.a. PRL, til at opptaket av kalsium og dermed nivåene av kalsium i plasma øker. Kalsiumnivåene er dermed under en dobbel regulering (positiv og negativ) som sikrer stabile nivåer av dette viktige mineralet i celler, vev og plasma. Reseptoren for STC er nylig vist å være av typen RTK.



Figur 5.27. Lokalisering av Stanniuslegemene i fisk. Stanniokalsin er et viktig hormon i reguleringen av kalsium i blodet.

Kalsitonin

Som nevnt over samvirker stanniokalsin med kalsitonin i reguleringen av kalsium i fisken. Kalsitonin produseres i ultimobranchiallegemer i fisken, også laks (**figur 5.28**). Kalsitonin er et 32 aminosyrer peptid og binder til G-PCR. Betydningen av kalsitonin er fortsatt bare delvis kjent, det er vist at kalsitonin spiller en rolle når det gjelder kalsiumreguleringen. I forbindelse med en kraftig økning i plasma kalsium under matinntak øker nivåene av kalsitonin og reduserer dermed nivåene av kalsium i plasma, men resultatene fra forsøk er ikke entydige. I tillegg til en effekt på kalsiumregulering er det vist i fisk at nivåene av kalsitonin endrer seg under kjønnsmodningen og det er derfor ting som tyder på at kalsitonin også har en rolle når det gjelder kjønnsmodning i fisk. Plasmanivåene av kalsium øker gjennom vitellogenese i fisk, og sammenhengen mellom kalsium og vitellogenin representerer en mulig virkning av kalsium under kjønnsmodningen.

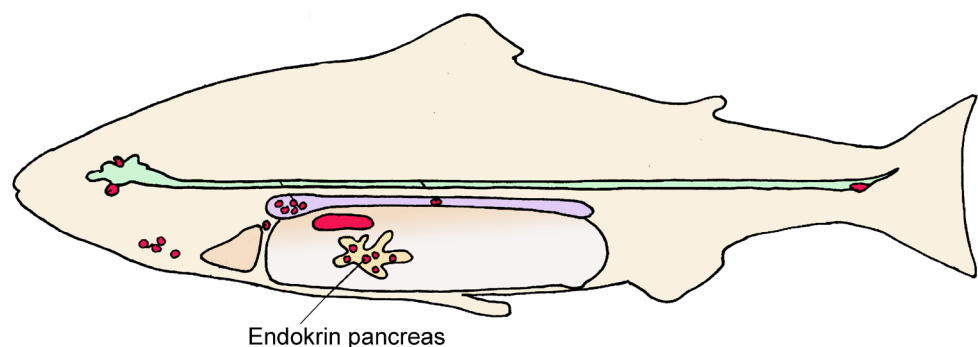


Figur 5.28. Lokalisering av ultimobranchiallegemene i fisk. Kalsitonin bidrar i reguleringen av kalsium i blodet.

Pankreashormoner, insulin, glukagon, somatostatin

Pankreas i fisk (**figur 5.29**) har både eksokrin og endokrin funksjon, og vi skal her først og fremst omtale den endokrine rollen til pankreas. I fisk, som i andre vertebrater, skiller pankreas ut de sentrale hormonene insulin, glukagon og SRIH (somatostatin) som vil bli omtalt her. Den endokrine pankreas består av såkalte «små øyer» (islets) kjent som Langerhans øyer, fordelt i den eksokrine pankreas. Insulin, glukagon og somatostatin produseres i spesifikke cellepopulasjoner i den endokrine pankreas. Insulin i laksefisk består av ca. 50 aminosyrer, fordelt på to kjeder, alfakjeden med ca. 20 aminosyrer, og betakjeden som består av ca. 30 aa. Glukagon er et annet helt sentralt hormon, som i laksefisk består av 29 aminosyrer. I tillegg produserer pankreas de to formene av somatostatin vi har nevnt over i forbindelse med GH utskilling, somatostatin 14 og 25. Vi skal spesielt merke oss at pankreas er med å regulere utskillingen av GH fra hypofysen gjennom utskilling av somatostatin. Utskillelsen av somatostatin stimuleres av glukose og visse aminosyrer, bl.a. arginin. Insulin i laksefisk har mange likhetstrekk med insulin i andre virveldyr, selv om det er variasjon i enkelte aminosyrer. Glukagon er tilsvarende konserverert mellom virveldyr, men også her forekommer substitusjoner av enkelte aminosyrer.

Figur 5.29. Lokalisering av den endokrine pankreas i fisk. Den endokrine pankreas skiller bl.a. ut insulin, glukagon og somatostatin som er viktige hormoner bl.a. i regulering av blodglukose.



Insulin produseres i det som kalles β -celler, og virker gjennom RTK reseptorer i målceller. En av hovedfunksjonene til insulin i laksefisk er deponering av glukose i bl.a. lever og muskel. Utskillelsen av insulin stimuleres av bl.a. glukose og aminosyrer, der effekten av aminosyrer er sterkest, spesielt arginin, lysin og alanin. Laksefisk, som karnivore arter, kan sies å være relativt glukose intolerant, dvs. at de regulerer blodglukose dårligere enn det vi finner i eksempelvis pattedyr. På den annen side stimuleres syntesen av insulin effektivt gjennom inntak av aminosyrer fra nedbrytning av proteiner. Den anabole funksjonen til insulin er, i tillegg til deponering av glukose, opptak av aminosyrer og proteinsyntese i muskel og lever, hemming av glukoneogenese og glykogenednbrytning i lever, og opptak og lipidsyntese i lever. Insulin virker synergistisk med IGF-1 og GH i stimuleringen av vekst i fisk. Av spesiell relevans for laksefisk er nedgangen i insulin i forbindelse med smoltifiseringen. Reduserte nivåer av insulin vil bidra til nedbrytning av glykogen og lipider. Det er denne katabolske tilstanden vi observerer i smolt, og som ofte vil lede til nedgang i kondisjonsfaktor.

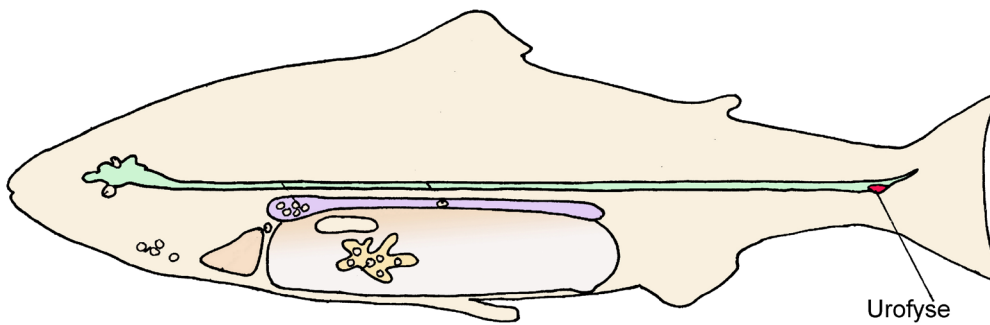
Glukagon er på mange måter antagonist (motsatt virkning) til insulin. Glukagon virker gjennom G-PCR reseptorer. Glukagon vil stimulere nedbrytning av glykogen, glukoneogenese og lipolyse, alle prosesser som mobiliserer energi fra energilagere i muskel og lever og bidrar til en økning i plasmaglukose. Studier der en har blokkert virkningen av glukagon har resultert i glykogenakkumulering i leveren på visse årstider (f.eks. seinsommer) som man ville forvente i fravær av glukagon.

Somatostatin (14 og 25) binder til G-PCR og virker motsatt av insulin, ved at den stimulerer lipidmobilisering og glykogenednbrytning i fisk. Somatostatin kan virke direkte, ved å stimulere aktiviteten til lipaser og glykogenednbrytende enzymer, og indirekte gjennom å hemme insulinutskilling. Somatostatin vil, som nevnt over også hemme utskilling av GH, og reduserer på den måten den anabole effekten av GH.

Urofysen, urotensiner

Urofysen er et organ vi bare finner i benfisk, og kunnskapen om dette organet er begrenset. Urofysen ligger i haleroten til fisken (**figur 5.30**), inne i ryggmargen. Urofysen har visse

likhetstrekk med hypofysen, derav navnet. Nervesceller ligger i tett kontakt med kjertelvev, og regulerer utskillelsen av spesifikke hormoner fra urofysen. Urofysen skiller ut fire hormoner, kalt urotensin I – IV. Funksjonen til urotensinene er bare delvis forstått, men det er vist at urotensin I og II bl.a. har osmoregulatoriske funksjoner i fisk. Urotensiner kan også påvirke hypofysens utskilling av hormoner, og representerer en måte hypofysenes funksjon reguleres ut over reguleringen som kommer fra hypothalamus.



Figur 5.30. Lokalisering av urofysen i fisk. Urofysen skiller ut fire urotensiner, virkningen av disse er bare delvis beskrevet, det er kjent at urotensin I og II bl.a. har osmoregulatoriske funksjoner i fisk.

Leptin

Oppdagelsen av leptin i pattedyr på midten av 1990-tallet representerte et viktig steg i forståelsen av hvordan kroppen signaliserer til sentralnervesystemet om bl.a. energistatus. I pattedyr blir leptin først og fremst skilt ut fra fettvev, så dyr med store depoter av fett vil ha høye nivåer av leptin i blodet. Slik kan dyret respondere på energistatus bl.a. i forbindelse med pubertet og igangsetting av kjønnsmodning. Det skulle gå ca. 10 år (2005) før leptin ble beskrevet i fisk for første gang. En av årsakene til dette var de store forskjellene i aminosyresammensetningen av leptin i pattedyr og fisk. Til tross for disse forskjellene er den tertiære (romlige) strukturen til leptin i pattedyr og fisk svært lik. I korte trekk er leptin et proteinhormon som binder til en RTK i membranen til målcellene, og igangsetter en intracellulær respons gjennom JAK/STAT signalveien. I laks som har vært gjennom flere genomdupliseringer finnes det flere leptinvarianter, og tilsvarende flere reseptorvarianter. I laks består leptin av ca. 170-175 aminosyrer. Leptin i laksefisk spiller sannsynligvis viktige roller i vekst og utvikling, og signaliserer energistatus. De funksjonelle forskjellene mellom leptin og reseptortypene er ennå ikke fullt ut forstått, men forsøk støtter lipostathypotesen, ved at leptin reduserer veksten gjennom redusert forinntak. Andre studier har pekt på leptin som en regulator av plasma glukose (glukostathypotesen). I motsetning til pattedyr synes leptin i fisk å være mer knyttet til glukosenivåer, og ikke til lipidnivåer. Utskillelsen av leptin skjer i hovedsak fra leveren i fisk, i motsetning til pattedyr der produksjon og utskilling skjer i fettvev. På samme måte som i pattedyr er leptin i fisk et anorektisk hormon som vil redusere appetitt og forinntak.

5.10 ANBEFALT LITTERATUR

Björnsson BT, Stefansson SO and McCormick SD. 2011. Environmental endocrinology of salmon smoltification. *Gen Comp Endocrinol*, 170, 290. [Doi.org/10.1016/j.ygcen.2010.07.003](https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2010.07.003)

Dufour S and Rousseau K, 2021. Endocrinology: An Evolutionary Perspective on neuroendocrine Axes in Teleosts. In: Currie S, Evans DH (eds:) *The Physiology of Fishes*, vol. 5. CRC Press, Boca Raton, FL, USA. ISBN 978-0-367-47755-4

Stefansson SO, Haugland M, Björnsson BT, McCormick SD, Holm M, Ebbesson LOE, Holst JC and Nilsen TO. 2012. Growth, osmoregulation and endocrine changes in wild Atlantic salmon post-smolts during marine migration. *Aquaculture*, 362, 127. [Doi.org/10.1016/j.aquaculture.2011.07.002](https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2011.07.002)

Takei Y and Loretz Ca. 2006. Endocrinology. In: Evans DH, Claiborne JB (eds:) *The Physiology of Fishes*, vol. 3. CRC Press, Boca Raton, FL, USA. ISBN 0-8493-2022-4

ILLUSTRASJONER OG FIGURER

Samtlige illustrasjoner og figurer er av Harald Kryvi. Copyrightrettigheter og eierskap beholdes uten avkortning.