



Universiteit
Leiden
The Netherlands

The Role of Noradrenaline on the Lipid Metabolism of Water- and Air-Breathing Fish Species.

Heeswijk, J.C.F. van

Citation

Heeswijk, J. C. F. van. (2005, September 8). *The Role of Noradrenaline on the Lipid Metabolism of Water- and Air-Breathing Fish Species*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3019>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3019>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Samenvatting

Zowel in zoogdieren als in vissen induceert stress, en dus ook hypoxie, een zogenaamde klassieke stressresponse. De functie van deze fysiologische reactie is om het dier voor te bereiden om om te gaan met de stressor. Een gedeelte van de reactie bestaat uit een sterke toename van de concentratie aan catecholamines, adrenaline en/of noradrenaline. Deze hormonen zorgen voor een optimalisatie van cardiovasculaire en respiratoire functies, en een mobilisatie van energie reserves. Zowel in zoogdieren als in vissen betekent dit dat de hartslag en ademhalingsfrequentie stijgen, en dat de plasma glucose spiegel stijgt om tegemoet te komen aan de verhoogde energie behoefte. Er is echter een fundamenteel verschil tussen zoogdieren en vissen in hoe de plasma vrije vetzuren (FFA) veranderen onder hypoxie. De verhoogde catecholamine spiegels stimuleren de lipolyse sterk in zoogdieren, terwijl door het zuurstoftekort de afbraak via de β -oxidatie geblokkeerd is. Beide processen versterken elkaar en aldus leidt hypoxie tot verhoogde FFA spiegels in zoogdieren. Dergelijke hoge FFA concentraties kunnen echter cel membranen verstoren, wat kan resulteren in lekkage en weefselschade. In zoogdieren komt omgevingshypoxia normaal niet voor. Sommige vissoorten, echter, komen regelmatig in contact met omgevingshypoxie omdat water een relatief arme zuurstofbron is, en omdat de zuurstof concentraties van nature sterk schommelen. Hoewel de catecholamine spiegels in vissen ook verhoogd zijn onder hypoxia, daalt de FFA concentratie snel in hypoxische vissen. Deze onderdrukking van de FFA niveaus wordt specifiek gemedieerd door noradrenaline, en men gelooft dat dit een beschermend mechanisme is tegen vetzuurvergiftiging in vissen.

Omdat het effect van noradrenaline op het vetmetabolisme verschilt tussen zoogdieren en vissen, houdt dit in dat in de evolutie de rol van noradrenaline veranderd is. Wanneer naar hypoxische stress wordt gekeken, is een cruciaal verschil tussen zoogdieren en vissen de manier van ademen, respectievelijk lucht- en waterademhaling. Aldus is de centrale hypothese van dit proefschrift dat het verschil in de rol van noradrenaline tussen vissen en zoogdieren verbonden is met de overgang van water- naar luchtaademhaling. Er zijn echter veel vissoorten die een vorm van luchtaademhaling hebben ontwikkeld. Net als zoogdieren hebben luchtaademhalende vissen toegang tot lucht, wat een constante, hoge concentratie zuurstof bevat. Onze werkhypothese is dan ook dat het onderdrukkend effect van noradrenaline, wat de vis beschermt tegen een vetzuurvergiftiging, overbodig is in luchtaademhalende vissen.

Onze modelvis is de Afrikaanse meerval (*Clarias gariepinus*), één van de bekendste luchtaademhalende vissoorten. Om de rol van noradrenaline in deze soort te kunnen bestuderen,

waren er twee vereisten, welke beschreven staan in hoofdstuk 2. Allereerst werd een geschikte cannulatie techniek geselecteerd voor Afrikaanse meerval. Cannulatie is een bemonsteringstechniek, waarbij de plasma catecholamine concentraties op een basaal niveau blijven, en heeft dus de voorkeur boven klassieke bemonsteringstechnieken, waarvan bekend is dat ze de endogene catecholamine afgifte stimuleren. Wij vonden dat voor Afrikaanse meerval cannulatie van de dorsale aorta succesvoller was dan cannulatie van een kieuwarterie, gebaseerd op een lager bloedverlies en een hoger aantal lopende cannules.

Een tweede vereiste was om vast te stellen of er in Afrikaanse meerval een fluctuatie van metabolieten over de dag was. Metaboliet fluctuaties over de dag zijn normaal in vertebraten en dergelijke fluctuaties zorgen voor grote veranderingen in metabolische parameters. Daarom zijn deze essentieel voor de evaluatie van metabolische experimenten, maar ze worden gewoonlijk niet meegenomen. In Afrikaanse meerval, gecannuleerd in de dorsale aorta, was er een duidelijke fluctuatie over de dag van de twee belangrijkste metabolieten in het bloed, FFA en glucose. Vergeleken met de beginwaarde om 8.30 's-morgens, daalden de plasma FFA spiegels met ongeveer 50% binnen 2 uur. Minimum waarden van 0.26 ± 0.04 mM werden bereikt om 12.30. De FFA concentratie herstelde zich tot de beginwaarde binnen de volgende 3 uur. De fluctuatie in plasma glucose was vergelijkbaar, maar er was een fase verschuiving van 2 uur. Het meest verbazingwekkende echter was de bijna volledige afwezigheid van glucose in het plasma van Afrikaanse meerval om 14.30 's-middags (0.05 ± 0.03 mM), een fenomeen wat nog niet eerder is beschreven bij vissen. Dit was de eerste studie die gebruik maakte van gecannuleerde vissen om metaboliet fluctuaties over de dag te bestuderen. Cannulatie lijkt zeer geschikt te zijn voor dergelijke experimenten omdat het meerdere bemonsteringen binnen een individu toestaat. Daardoor is het mogelijk om snelle veranderingen in het bloedbeeld te achterhalen.

Hoewel veel vissoorten luchtademhaling hebben ontwikkeld, is het energie metabolisme onder hypoxie nooit goed bestudeerd in luchtademhalende vissen. In het algemeen reageren luchtademhalende vissen op lage zuurstofspanningen in het water met een verhoogde opname van zuurstof uit de lucht. Omdat plasma lactaat concentraties laag blijven, kan worden aangenomen dat de zuurstofopname uit de lucht door deze vissen voldoende is om een volledig aëroob metabolisme te ondersteunen, zelfs bij lage zuurstofspanningen in het water. Er zijn tegenstrijdige vermeldingen in de literatuur over of Afrikaanse meerval een facultatieve of obligate luchtademhaler is. Echter volgens ons is zuurstof uit de lucht waarschijnlijk een voorname bron van zuurstof voor deze soort. Onze hypothese is dan ook dat zonder toegang tot zuurstof uit de lucht, zijnde asfyxie, Afrikaanse meerval hypoxisch wordt.

In hoofdstuk 3 hebben we de metabolische respons gevolgd van Afrikaanse meerval, gecannuleerd in de dorsale aorta, in reactie op een 8-uur lange asfyxie periode. Er was een duidelijke, niet passerende piek in het plasma lactaat gehalte in asphyxische Afrikaanse meerval, zoals waargenomen in veel vissoorten onder hypoxie. Dit duidt er duidelijk op dat Afrikaanse meerval niet voldoende zuurstof uit het water kon halen. Dus, normaal luchtverzadigd water induceerde functionele hypoxie in de luchtademhalende Afrikaanse meerval, wanneer de toegang tot lucht werd ontzegd. De plasma glucose spiegels veranderden niet gedurende hypoxie, maar de FFA spiegels daalden significant door de asfyxie met een gelijktijdige stijging in de plasma noradrenaline niveaus. Het plasma adrenaline niveau bleef echter op een basaal niveau. Deze resultaten suggereren dan ook dat noradrenaline in de luchtademhalende Afrikaanse meerval een onderdrukkend effect heeft op de plasma FFA spiegels vergelijkbaar met waterademhalende vissoorten.

In hoofdstuk 4 was er een alternatieve aanpak om de rol van noradrenaline in Afrikaanse meerval te verduidelijken. Noradrenaline werd via de canule geïnfuseerd, welke ook diende voor bloedbemonstering. Omdat eerdere studies hadden laten zien dat het effect van noradrenaline gemedieerd werd door stimulatie van β -adrenoceptoren, infuseerden we ook de non-selectieve β -agonist isoproterenol. Verder werd het subtype adrenoceptor, welke de respons medieerde, vastgesteld door de isoproterenol infusie te combineren met injectie van selectieve antagonisten voor de β_1 - en β_2 -adrenoceptoren, namelijk atenolol en ICI 118,551. Zowel noradrenaline als isoproterenol zorgden voor een verwachte stijging in glucose concentratie. Isoproterenol gecombineerd met hetzij een β_1 - hetzij een β_2 -antagonist leidden tot hogere glucose concentraties dan isoproterenol alleen. Op het eerste gezicht lijkt dit tegenstrijdig. Een mogelijke verklaring is dat er stimulerende β -adrenoceptoren op de lever zijn, die verschillen van het β_1 - en β_2 -subtype. Het houdt ook in dat de β_1 - en β_2 -adrenoceptoren een reductie in plasma glucose medieerde. Er zijn twee mogelijkheden. Allereerst, inhiberende β_1 - en β_2 -adrenoceptoren kunnen aanwezig zijn op de lever van Afrikaanse meerval. Zover wij weten, zijn dergelijke inhiberende β -receptoren echter nog nooit beschreven in de literatuur. Een tweede mogelijkheid wordt ondersteund door de literatuur, namelijk een $\beta_{1,2}$ -adrenoceptor gemedieerd stimulatie van de insuline afgifte door de pancreas. Insuline is een bekend hypoglycemisch hormoon in vissen. De waargenomen plasma glucose concentratie na β -adrenerge stimulatie is dan het resultaat van een toename door directe stimulatie van de hepatische glucoseafgifte en een daling gemedieerd door insuline, afgegeven door de pancreas na stimulatie van $\beta_{1,2}$ -adrenoceptoren. In het geval van de infusie van alleen isoproterenol is er een toename van de hepatische glucoseafgifte maar het effect op de plasma

glucose spiegels wordt onderdrukt door de gelijktijdige stijging van de plasma insuline niveaus. Wanneer β -blockers werden geïnjecteerd, dan zou de hepatische glucoseafgifte gelijk blijven, maar de onderdrukking door insuline zou minder zijn. Dit resulteerde in een sterkere toename in glucose spiegels wanneer $\beta_{1,2}$ -adrenoceptoren werden geblokkeerd dan wanneer alleen isoproterenol werd geïnfuseerd.

Noradrenaline en isoproterenol hadden vergelijkbare onderdrukkende effecten op de plasma FFA spiegels in de Afrikaanse meerval, wat suggereert dat dit in deze soort, net als in andere soorten, een voornamelijk β -adrenoceptor gemedieerd proces is. Wanneer de isoproterenol infusie vooraf gegaan werd door een β_1 -antagonist, dan was de daling in plasma FFA niveaus identiek als wanneer alleen isoproterenol werd geïnfuseerd, wat aangeeft dat β_1 -adrenoceptoren geen belangrijke rol hadden. Injectie van een β_2 -antagonist, aan de andere kant, vertraagde significant de daling in plasma FFA spiegels. Deze rechtsverschuiving in de tijd-effect curve wijst erop dat de daling in plasma FFA spiegels in de Afrikaanse meerval werd gemedieerd door β_2 -adrenoceptoren. De resultaten gepresenteerd in hoofdstuk 4 demonstreren duidelijk dat, net als in waterademhalende vissen, noradrenaline de plasma FFA spiegels onderdrukt in Afrikaanse meerval door stimulatie van β -adrenoceptoren.

Een eerdere studie heeft laten zien dat de door noradrenaline gemedieerde daling in de plasma FFA spiegels in tilapia verklaard kon worden door een gereduceerde FFA afgifte door het vetweefsel. Omdat alleen FFA concentraties werden gemeten, was de enige mogelijke conclusie dat de FFA afgifte geblokkeerd werd door noradrenaline. Helaas kon niet worden vastgesteld of dit kwam een verminderde lipolyse of een verhoogde reesterificatie. Gehydrolyseerde FFA kunnen gereesterificeerd worden tot triglyceriden op voorwaarde dat glucose aanwezig is; glycerol aan de andere kant kan niet hergebruikt worden door een afwezigheid van glycerokinase in adipocyten, en daarom reflecteert de glycerol afgifte direct de lipolyse. In vetweefsel van zoogdieren vinden lipolyse en verestering gelijktijdig plaats, wat resulteert in triglyceride/FFA cycling, wat ervoor zorgt dat de ratio's tussen FFA en glycerol afgifte lager is dan de theoretische waarde van 3. In hoofdstuk 5 onderzochten we of β_2 -adrenoceptor stimulatie de lipolyse verminderde in geïsoleerde adipocyten van de luchtademhalende Afrikaanse meerval. Adipocyten werden geïsoleerd uit het mesenterisch vetweefsel van Afrikaanse meerval en geïncubeerd met de non-selectieve β -agonist, isoproterenol, gecombineerd met de selectieve β_1 - of β_2 -antagonisten, atenolol en ICI 118,551. In een basale conditie werd 33% van de gehydrolyseerde FFA gerecycled, resulterend in een ratio FFA:glycerol van 2.2 in adipocyten van Afrikaanse meerval. Om reesterificatie mogelijk te maken gebruikten adipocyten van de

Afrikaanse meerval naar alle waarschijnlijkheid glucose uit het medium voor de vorming van glycerol-3-fosfaat. Stimulatie van β -adrenoceptoren medeerde een inhibitie van zowel de glycerol als de FFA afgifte, wat voor de eerste keer aantoont dat in vissen adipocyten, catecholamines direct de lipolyse remmen in plaats van de reesterificatie verhogen en dat dus hormone-sensitive lipase (HSL) aanwezig is in vissen adipocyten. De FFA-cycling snelheid bleef relatief constant na β -adrenerge stimulatie, wat erop wijst dat lipolyse en reesterificatie in gelijke mate werden verminderd. Waarschijnlijk kwam de verlaagde reesterificatie door een verminderde intracellulaire beschikbaarheid van FFA. De pD_2 -waarde voor de FFA afgifte, welke de affiniteit van de receptoren reflecteert, was 8.71 in Afrikaanse meerval. Dit is aanzienlijk hoger dan in tilapia, (pD_2 -waarde van 7.77), welke op hetzelfde niveau ligt van de hoogste waarden voor zoogdieren adipocyten. Dit verschil in β -adrenoceptor affiniteit tussen zoogdieren en vissen illustreert de vitale rol van adrenerge inhibitie van de lipolyse in vissen. De belangrijkste adrenoceptor die de daling in de lipolytische snelheid medeerde, was de β_2 -adrenoceptor, zoals volgt uit de duidelijke rechtsverschuiving in de dosis-response curve, en uit de daling van de pD_2 -waarde van 8.71 naar 7.41. Een ondergeschikte rol van de β_1 -adrenoceptor kan echter niet uitgesloten worden aangezien de pD_2 -waarde verschoof naar 8.16.

Omdat tot nu toe alleen de lipolyse in geïsoleerde adipocyten van twee tropische vissoorten (tilapia en Afrikaanse meerval) is bestudeerd, was het eerste doel in hoofdstuk 6 om vergelijkende data te verkrijgen over de lipolytische snelheid in adipocyten van twee vissoorten met een andere ecologische achtergrond: de koud, zoetwater Regenboog forel (*Oncorhynchus mykiss*) en de warm, zeewater Zeebrasem (*Sparus aurata*). Om reesterificatie tot een minimum te beperken, werd er geen glucose aan het medium toegevoegd. Adipocyten van Afrikaanse meerval werden wederom geïsoleerd voor het vergelijk met voorgaande experimenten. De ratio FFA:glycerol afgifte in forel en meerval adipocyten was hoger dan 3, respectievelijk 5.0 ± 0.8 en 7.1 ± 3.4 . Dit betekent dat minder glycerol dan FFA afgegeven werd en dat dus partiële glyceriden ophoopten. In zoogdieren zijn twee enzymen betrokken bij de afbraak van triglyceride: HSL hydrolyseert triglyceriden tot di- en vervolgens monoglyceriden, welke verder gehydrolyseerd worden door monoglyceride lipase tot glycerol. Als hetzelfde tweevoudige enzymatische afbraak systeem aanwezig is in vissen, dan was monoglyceride lipase de snelheid beperkende stap in forel en meerval adipocyten. Na stimulatie door noradrenaline was de ratio FFA:glycerol, geproduceerd door adipocyten van meerval, significant verlaagd van 7.1 tot 3.0. Met het oog op het tweevoudige enzymatische afbraak, betekent dit de HSL activiteit verlaagd was en gelijk of lager was dan de monoglyceride lipase activiteit. In Zeebrasem adipocyten was

de ratio tussen FFA en glycerol ongeveer 3, wat erop wijst dat de vetafbraak volledig was. Er werden grote verschillen gevonden in de basale lipolytische snelheid tussen de 3 soorten in deze studie. Na temperatuur correctie was de basale FFA afgifte door meerval adipocyten (~1100 nmol/ml/uur) ongeveer 2 keer hoger dan de afgifte door forel adipocyten (~500 nmol/ml/uur), maar een geweldige 25 keer hoger dan de afgifte door Zeebrasem adipocyten (~40 nmol/ml/uur). Mogelijke verklaringen voor deze verschillen in lipolytische snelheid zijn te vinden in de voedingsstatus en/of leeftijd van de dieren. De extreem lage lipolytische snelheid in de Zeebrasem was verrassend. In veel zeewater soorten functioneert de lever als het belangrijkste opslagorgaan van triglyceriden, wat een dominant rol van de lever suggereert over het vetweefsel in mariene vissoorten. Een tweede doel in hoofdstuk 6 was om het effect te bestuderen van de catecholamines (adrenaline, noradrenaline en isoproterenol) op de lipolyse van adipocyten van forel, Zeebrasem en Afrikaanse meerval. In adipocyten van forel en meerval verlaagden zowel adrenaline als noradrenaline de lipolyse. Hoewel adrenaline een β -agonist is zoals noradrenaline, is het verrassend dat adrenaline de lipolyse kon verlagen. Eerdere *in vivo* experimenten met karper hadden namelijk aangetoond dat alleen noradrenaline de FFA spiegels verlaagden maar dat adrenaline daarentegen de FFA spiegels verhoogde; waarschijnlijk medeerde stimulerende β -adrenoceptoren op de lever een verhoogde hepatische FFA afgifte. In tegenstelling tot de zoetwater forel en meerval, leidde adrenerge stimulatie van Zeebrasem adipocyten niet tot inhibitie van de lipolyse, wat erop wijst dat er geen functioneel HSL aanwezig was. Er moet dus een andere triglyceride lipase aanwezig zijn in Zeebrasem adipocyten of HSL was in een conditie waarin zijn activiteit niet beïnvloed kon worden door hormonen. Omdat de lipolytische snelheid in de adipocyten van deze soort echter extreem laag was, had een reductie van de lipolyse waarschijnlijk fysiologisch ook geen relevant effect op plasma FFA spiegels. Zoals eerder gesteld is de lever een belangrijkere locatie voor vetmobilisatie en daarmee ook een meer waarschijnlijk aangrijpingspunt voor adrenerge stimulatie in de Zeebrasem.

In hoofdstuk 6 werd aangetoond dat adrenaline net als noradrenaline de lipolyse reduceerde in adipocyten van twee zoetwater vissen, namelijk forel en Afrikaanse meerval. Echter, *in vivo* stimuleerde adrenaline plasma FFA spiegels in karper. Deze ogenschijnlijke tegengestelde effecten van adrenaline kunnen verklaard worden door allereerst aan te nemen dat adrenaline de lipolyse in de lever stimuleert. Ten tweede, omdat noradrenaline dezelfde receptoren als adrenaline kan activeren, moet er een duidelijk verschil in affiniteit bestaan tussen de β -adrenoceptoren in vissen, zoals bekend is voor zoogdieren adrenoceptoren. Door dit verschil in receptor affiniteit stimuleren adrenaline en noradrenaline verschillende β -adrenoceptoren binnen

de normale fysiologische concentratie range; noradrenaline stimuleert vooral β_2 -adrenoceptoren en adrenaline vooral β_1 -adrenoceptoren. In hoofdstuk 7 is daarom de adrenerge controle over de FFA afgifte bestudeerd in hepatocyten van Regenboog forel, welke hetzij normaal gevoerd waren hetzij gehongerd gedurende 3 weken. Geïsoleerde hepatocyten werden geïncubeerd met adrenaline, noradrenaline of isoproterenol. Om de betrokken adrenoceptor te identificeren werden isoproterenol incubaties gecombineerd met atenolol of ICI 118,551. Zoals gehypothetiseerd, werd de FFA afgifte door forellen hepatocyten gestimuleerd door alle drie de catecholamines bij concentraties van 10^{-5} en 10^{-6} M, afhankelijk van de voedingsstatus. Dergelijke hoge plasma catecholamine concentraties worden echter zelden bereikt *in vivo*, wat twijfel wekt over de fysiologische relevantie. Noradrenaline concentraties kunnen echter lokaal de micromolair range bereiken door overstroming van adrenerge zenuwuiteinden. In de lever van zoogdieren kan directe innervatie de hepatische glucoseafgifte stimuleren; het is echter niet bekend of de lever van vissen ook direct geïnnerveerd is. Voor de glucoseafgifte werd een duidelijk dosis-response curve gevonden voor alle drie de catecholamines. De adrenoceptor die de glucoseafgifte medieerde was de β_2 -adrenoceptor. De affiniteit van de β_2 -adrenoceptor voor isoproterenol en adrenaline (pD_2 -waardes van 8.3 en 7.9) was duidelijk hoger dan voor noradrenaline (pD_2 -waarde van 6.5). Tegengestelde effecten van adrenaline en noradrenaline kunnen dus verklaard worden met verschillen in receptor affiniteit zoals we hypothetiseerden. De afgifte van glucose en FFA door forellen hepatocyten werd sterk onderdrukt door hongering wat wijst op een verminderde algemene energie behoefte. De ratio tussen glucose en FFA afgifte nam af van 15.4 tot 4.3 door hongering. Opmerkelijk genoeg was de mobilisatie van FFA na adrenerge stimulatie constant gebleven na een hongering van 3 weken: in hepatocyten van gehongerde vissen was de mobilisatie capaciteit $3.5 \text{ nmol}/10^6 \text{ cellen/uur}$, wat overeenkomt met de $3.4 \text{ nmol}/10^6 \text{ cellen/uur}$ voor hepatocyten van gevoerde vissen. Deze data demonstreren voor de eerste keer dat door hongering FFA aan belang winnen in het energie metabolisme van de lever. De gevoeligheid van het adrenerge signaal transductie systeem in forellen hepatocyten was verhoogd door hongering. Deze verhoogde gevoeligheid werd teruggevonden in een verhoogde pD_2 -waarde van 8.3 naar 8.9 na een hongering van 3 weken.

De belangrijkste conclusie van dit proefschrift is dat de rol van noradrenaline in de luchtademhalende Afrikaanse meerval gelijk is aan zijn rol in andere waterademhalende vissoorten, namelijk een onderdrukking van de plasma FFA spiegels door inhibitie van de lipolyse in het vetweefsel. Blijkbaar is de evolutie van luchtademhaling in de meerval lijn niet geassocieerd met veranderingen in de adrenerge controle van het vetmetabolisme zoals we

hypothetiseerden. We hebben aangetoond dat omgevingshypoxie een potentiële stress situatie is voor Afrikaanse meerval in zijn natuurlijke omgeving, namelijk onderdompeling zonder toegang tot zuurstof uit de lucht. Obligate luchtademhalers zoals volwassen longvissen (*Protopterus* spp.) daarentegen zijn absoluut afhankelijk van zuurstof uit de lucht en kunnen alleen overleven wanneer luchtademhaling mogelijk is. Aldus is omgevingshypoxie, zelfs alleen als het onderdompeling betekent zoals bij Afrikaanse meerval, per definitie geen fysiologisch relevante situatie voor de longvis, wat deze soort een interessante modelvis maakt om onze hypothese te testen. Luchtademhaling bij vissen heeft zich op verschillende momenten ontwikkeld. Over de evolutie van luchtademhaling werd aanvankelijk gedacht dat het een manier was om omgevingshypoxie te overleven. Echter sommige auteurs hebben gesuggereerd dat luchtademhaling tot doel heeft om het activiteitsniveau te handhaven wanneer de zuurstof concentraties in het water laag zijn. Daarom hoeft de belangrijkste drijvende kracht achter de evolutie van luchtademhaling niet noodzakelijkerwijs het overleven van hypoxie te zijn maar eerder het omgaan met hypoxie door de normale activiteitsniveaus te handhaven. Omdat over de onderdrukkende rol van noradrenaline op plasma FFA spiegels gehypothetiseerd is dat het een overlevingsmechanisme tijdens hypoxie is, is een dergelijke alternatieve drijvende kracht achter de evolutie van luchtademhaling in overeenstemming met onze ontdekking dat noradrenaline de plasma FFA spiegels in de luchtademhalende Afrikaanse meerval onderdrukt net zoals in ander waterademhalende vissen.

