Maastricht University

Role of arginine in endotoxemia : studies in mice with reduced arginine availability

Citation for published version (APA):

Hallemeesch, M. M. (2001). *Role of arginine in endotoxemia : studies in mice with reduced arginine availability*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. https://doi.org/10.26481/dis.20011220mh

Document status and date:
Published: 01/01/2001

DOI:
10.26481/dis.20011220mh

Document Version:
Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

• A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
• The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
• The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

Link to publication

General rights
Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

• Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
• You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
• You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the “Taverne” license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy
If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Download date: 20 Apr. 2024

Samenvatting

Het aminozuur arginine is de enige precursor voor stikstof oxide in het lichaam. De vorming van stikstof oxide uit arginine wordt gemedieerd door het enzym stikstof oxide synthase. Van dit enzym bestaan twee varianten: het constitutieve stikstof oxide synthase, wat verder onder te verdelen is in het endotheliaal stikstof oxide synthase en het neuronaal stikstof oxide synthase, en het induceerbare stikstof oxide synthase. Het constitutieve enzym heeft een belangrijke functie in bijvoorbeeld de bloedvattonus en in zenuwgeleiding. Het induceerbare enzym wordt aangemaakt tijdens sepsis. Doel van de experimenten beschreven in dit proefschrift was om het effect van verminderde aanwezigheid van arginine op de vorming van stikstof oxide door constitutief en induceerbaar stikstof oxide synthase te bepalen.

Het proefschrift bestaat uit drie delen. Eerst wordt een model geïntroduceerd om in verdoofde levende muizen stofwisseling te meten in verschillende organen (darm, lever, nier en spier). Ook wordt in het eerste deel uitgezocht of de metingen in de volgende hoofdstukken van het proefschrift moeten worden gedaan in volbloed of in bloedplasma. In het tweede deel van het proefschrift worden de effecten van het toedienen van bacteriële endotoxinen op de vorming van stikstof oxide en de arginine stofwisseling bestudeerd. Tot slot wordt het effect van een verlaagde arginine spiegel op de vorming van stikstof oxide bestudeerd.

Hoofdstuk 1 van het proefschrift vormt een algemene introductie tot de stofwisseling van arginine. De beschikbaarheid van arginine in cellen wordt bepaald door het transport van arginine over de celmembraan, het gebruik van arginine door arginase en de nieuwvorming van arginine uit citrulline.

In het laboratorium zijn nog niet eerder muizen gebruikt voor dit soort metingen. In hoofdstuk 2 wordt de ontwikkeling van een model om stofwisseling in darm, lever, nier en spier te meten beschreven. Er is aandacht voor stabiele verdoving, de afname van bloed en het meten van bloedflow in muizen. Het blijkt mogelijk om met behulp van dit model aminozuur stofwisseling van aminozuren in organen te meten in muizen. Ook wordt in hoofdstuk 2 bekeken of metingen aan de stofwisseling met behulp van isotopen moeten worden gedaan in volbloed of bloedplasma. Er worden grote fouten gemaakt indien metingen in volbloed worden gedaan en in volgende hoofdstukken van het proefschrift worden de metingen daarom verricht in bloedplasma.

In hoofdstuk 3 is het effect van het geven van bacteriële endotoxinen (een benadering voor sepsis) op het metabolisme van arginine en stikstof oxide bestudeerd. Als endotoxinen worden gegeven neemt de productie van stikstof oxide toe. Ook neemt de nieuwvorming van arginine in de nier toe. In de darm neemt de eiwitsynthese toe en neemt het verbruik van arginine door arginase af. In de lever was er geen significant effect op de eiwitturnover, en was er een duidelijke toename van het verbruik van arginine door arginase. In dit hoofdstuk wordt ook gekeken naar de bijdrage van de verschillende stikstof oxide synthase enzymen aan de vorming van stikstof oxide. Endotheliaal stikstof oxide synthase en neuronaal stikstof oxide synthase dragen beide 50% bij aan de basale vorming van stikstof oxide. Er is geen basale stikstof oxide productie door induceerbaar stikstof oxide synthase. Na het behandelen van muizen met bacteriële endotoxinen, neemt de productie van stikstof oxide toe. Deze toename is volledig toe te schrijven aan induceerbaar stikstof oxide synthase. De vorming van stikstof oxide door constitutief stikstof oxide synthase is zelfs afgenomen.

In hoofdstuk 4 wordt in drie verschillende modellen gekeken naar het effect van verlaagde arginine spiegels in het bloedplasma op de vorming van stikstof oxide. Allereerst is een kortdurende verlaging van de arginine spiegel bereikt door het injecteren van arginase. Hoewel de arginine spiegel daalt met bijna 60%, is er geen effect op de vorming van stikstof oxide door constitutief en/of induceerbaar stikstof oxide synthase. Daarna wordt onderzoek verricht naar het effect van een chronische verlaging van de arginine spiegel. Er worden 2 verschillende genetisch veranderde muizen gebruikt: de ornithine transcarbamylase (OTC)-deficiënte muis, en een transgene muis die levertype arginine tot expressie brengt in de darm. In deze verschillende modellen van verlaging van de arginine spiegel wordt ook een verschillend effect op de vorming van stikstof oxide waargenomen. OTC-deficiënte muizen hebben een 30-40% lagere arginine spiegel dan controle muizen. Dit leidt tot een duidelijke daling van de basale stikstof oxide productie. De verlaagde arginine spiegel kan echter niet de toename in induceerbaar stikstof oxide synthase gemedieerde stikstof oxide productie tijdens endotoxine behandeling verhinderen. In de transgene muis is de arginine spiegel 30% lager dan in een normale (wild type) muis. Het blijkt dat de constitutieve stikstof oxide productie normaal was en dat de stikstof oxide productie door induceerbaar stikstof oxide synthase lager was dan in de controle muis. Er is in dit model geen duidelijk verband tussen de plasma arginine

concentratie en de vorming van stikstof oxide. De samenvatting van dit proefschrift luidt daarom: verlaging van circulerend arginine leidt niet zonder meer tot verlaagde stikstof oxide productie (stelling 1).