

# Excitation-contraction coupling in small arteries: role in hypertension

## Citation for published version (APA):

Boonen, H. C. M. (1992). *Excitation-contraction coupling in small arteries: role in hypertension*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Datawyse / Universitaire Pers Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.19921218hb>

## Document status and date:

Published: 01/01/1992

## DOI:

[10.26481/dis.19921218hb](https://doi.org/10.26481/dis.19921218hb)

## 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](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

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

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

# SUMMARY

Total vascular resistance is controlled by the functional and structural regulatory capacity of resistance-sized arteries. Vascular reactivity depends on the function of excitation-contraction coupling mechanisms in the vascular smooth muscle cells and on the structure of the vessel wall. Furthermore, remote (neuro-endocrine) and local (endothelium, metabolic and mechanical factors) systems modulate vascular function acutely and vascular structure chronically. Alterations in the reactivity of resistance arteries may lead to the development and maintenance of high blood pressure. However, the mechanisms responsible for these changes are as yet, unknown.

In the present dissertation we investigated excitation-contraction coupling mechanisms of small artery smooth muscle and evaluated the role of these in the development and maintenance of hypertension. Small arteries are different from large conducting arteries with respect to their susceptibility to calcium antagonists. Heterogenous distribution of  $\alpha_1$ -adrenoceptor subtypes over large and small arteries may contribute to this regional difference (Chapter 3). Furthermore, effects of dihydropyridines in small arteries indicate that during pharmacological stimulation, voltage operated calcium channels (VOC) contribute to a larger extent to the contractile response in small than in large arteries. Observations with dihydropyridine calcium antagonists and agonists on contractile responses induced by high potassium and noradrenaline suggest that the function of VOC may be modulated directly by noradrenaline (Chapter 4).

Effects of  $\alpha_1$ -adrenoceptor activation on calcium channels was found to be mediated by pertussis toxin-sensitive G-proteins. Also  $\alpha_1$ -adrenoceptor mediated release of intracellular calcium was sensitive to pertussis-toxin suggesting a role for G-proteins in the activation of phospholipase-C (PLC) and subsequent generation of inositol triphosphate ( $IP_3$ ) (Chapter 5). Activation of PLC normally leads also to the generation of diacylglycerol which in turn activates protein kinase-C (PKC). Stimulation of this kinase with a phorbol ester and inhibition of the enzyme affected contractile responses to electromechanical stimulation. The data suggest that PKC may affect both the function of VOC and the sensitivity of the contractile apparatus for calcium (Chapter 6).

Distension of small arteries affected the sensitivity and reactivity to potassium, noradrenaline and calcium (Chapter 7). This hypersensitivity can be attributed to effects of distension on smooth muscle membrane potential ( $V_m$ ), intracellular calcium concentrations ( $[Ca^{2+}]_i$ ) and on the sensitivity of the contractile apparatus for calcium (Chapter 8). Effects of distension were comparable to those observed during activation of PKC. The hypersensitivity to extracellular calcium during stimulation with noradrenaline that is observed in small arteries of spontaneously hypertensive rats (SHR) may be explained by an altered modulatory effect of noradrenaline on VOC (Chapter 4).

In the final chapters, we studied the relationship of altered vascular sensitivity to the development and maintenance of hypertension in the SHR. Hypersensitivity to vasoconstrictors in small arteries was readily lost during tissue culture, suggesting that hypersensitivity developed in response to the elevated

blood pressure (Chapter 9). In small arteries of young SHR hyperreactivity to vasoconstrictors, but no hypersensitivity was observed. The alterations could be attributed to increased media mass. Infusion of young normotensive Wistar Kyoto rats with pressor doses of angiotensin II and phenylephrine had differential effects on vascular reactivity and structure. Those observed in rats treated with angiotensin II were comparable to those seen in young SHR. From these we conclude that in SHR, angiotensin II rather than increases in blood pressure or hypersensitivity to vasoconstrictors may account for alterations in structure and hence hyperreactivity of small arteries (Chapter 10).

Taken together, observations presented in this thesis suggest that different means of excitation-contraction coupling in small arteries interdigitate. These mechanisms may interact at common sites such as the activity of PKC and regulation of  $V_m$ , which in turn affect the function of VOC. In spontaneously hypertensive rats the modulatory role of PKC may be altered during the established phase of high blood pressure resulting in hypersensitivity to vasoconstrictors. However, hypersensitivity to vasoconstrictors or calcium are probably not responsible for the development of hypertension. Changes in vascular structure may precede changes in vascular function in the genesis of hypertension.

## SAMENVATTING

De weerstand die het bloed ondervindt in de vaatboom wordt gereguleerd door functionele (spiervernaauwing of verwijding) en structurele eigenschappen (wanddikte, stijfheid) van kleine arteriën (kleine slagaders). De vasculaire reactiviteit (contractiele functie = vernauwende of verwijdende capaciteit) is afhankelijk van de werking van spiercellen in de vaatwand en van de structuur van het vat. Besturingssystemen zoals zenuwen en hormonen of lokale mechanismen zoals het endotheel (cellaag die de binnenkant van het vat bekleedt), metabole (afvalstoffen), of mechanische (druk, rek) factoren kunnen de vasculaire functie en structuur acuut dan wel op de langere termijn reguleren (Fig. 1.1). Veranderingen in de functie van spiercellen in de wand van kleine arteriën zouden kunnen leiden tot een verhoogde bloeddruk. De mechanismen die hiervoor verantwoordelijk kunnen zijn, zijn echter nog vrijwel onbekend.

In dit proefschrift zijn mechanismen onderzocht die stimulatie van arteriële spiercellen koppelen met krachtontwikkeling. De veranderingen hierin zouden een rol kunnen spelen in het ontstaan van hoge bloeddruk. Samentrekken (contractie) van spiercellen in de vaatwand komt tot stand wanneer een boodschapper (bijvoorbeeld gegeven door een zenuw) zich vasthecht aan een eiwit (receptor) op de celmembraan. Deze receptor stuurt een tweede signaal in de cel dat uiteindelijk via een keten van enzymen tot contractie leidt (Fig. 1.2 en 1.3<sub>A</sub>). Bij dit proces is calcium essentieel. Wanneer de cel gestimuleerd wordt stroomt calcium de cel binnen door kanalen die op verschillende manieren geopend kunnen worden. De resultaten in hoofdstuk 3 tonen aan dat kleine arteriën verschillen van grote omdat ze veel gevoeliger zijn voor calcium antagonisten die de instroom van calcium belemmeren. De oorzaak hiervoor zou een verschil in verdeling van specifieke receptoren ( $\alpha_1$ -adrenoceptoren) kunnen zijn over grote en kleine vaten. Verder blijkt, uit de resultaten verkregen met blokkers van calciumkanalen (Hoofdstuk 4) dat in kleine vaten verschillende manieren van stimulatie (via een receptor of door verandering van membraan potentiaal = elektrisch spanningsverschil over de celmembraan) niet zo sterk van elkaar gescheiden zijn als werd gedacht. Verschillende calciumkanalen zouden wel eens één en dezelfde kunnen zijn (Hoofdstuk 4).

$\alpha_1$ -Adrenoceptoren blijken gekoppeld te zijn aan zogenaamde G-eiwitten die op hun beurt calcium kanalen kunnen openen of die, uit opslagplaatsen in de cel, calcium kunnen vrijmaken via activatie van een bepaalde enzymketen (Hoofdstuk 5). Een enzym, het fosfolipase-C, breekt een vetsuiker in tweeën. De stoffen die overblijven, inositol trifosfaat en diacylglycerol, zullen op hun beurt calcium in de cel vrijmaken of een volgend enzym activeren, het proteïne kinase-C (PKC) (Fig. 1.3<sub>A</sub>). Resultaten die verkregen zijn met behulp van een activator of een remmer van PKC suggereren dat dit enzym een positief effect zou kunnen hebben zowel op de opening van calciumkanalen als op de calciumgevoeligheid van het contractiel apparaat (verzameling eiwitten verantwoordelijk voor contractie van de cel) (Hoofdstuk 6).

Vergroten van de rek op spiercellen in kleine vaten beïnvloedt de gevoeligheid voor verschillende prikkels (Hoofdstuk 7). Deze verhoogde gevoeligheid voor vaatvernauwers kan veroorzaakt worden door een effect van rek op de membraan potentiaal, de hoeveelheid calcium in de cel of de gevoeligheid van het contractiel apparaat voor calcium (Hoofdstuk 8). Opmerkelijk is dat effecten van rek vergelijkbaar zijn met de effecten na activatie van PKC. De verhoogde gevoeligheid voor calcium tijdens receptorstimulatie met de zenuwboodschapper noradrenaline die waargenomen kunnen worden in kleine arteriën van spontaan hypertensieve ratten (SHR; ratten die spontaan een hoge bloeddruk ontwikkelen) zou verklaard kunnen worden door een effect van noradrenaline op calciumkanalen die ook gevoelig zijn voor veranderingen in membraan potentiaal (Hoofdstuk 4).

In de laatste hoofdstukken staat een onderzoek beschreven naar de relatie tussen veranderingen in de gevoeligheid van vasculaire gladde spiercellen voor verschillende stimuli en het ontstaan en onderhouden van een hoge bloeddruk in de SHR. Wanneer uit de SHR geïsoleerde kleine arteriën in cultuur (weefselkweek) gebracht worden (d.w.z. in de afwezigheid van een verhoogde bloeddruk), dan verdwijnt de toegenomen gevoeligheid voor contractiele stimuli. Dit suggereert dat het verschil in gevoeligheid voor vaatvernauwers in vaten uit normale dieren en dieren met een hoge bloeddruk een gevolg zou kunnen zijn van de verhoogde bloeddruk (hoofdstuk 9). Verhogen van de bloeddruk in ratten met een normale bloeddruk met behulp van verschillende vaatvernauwers heeft verschillende effecten op kleine arteriën. Wanneer angiotensine II (hormoon betrokken o.a. bij bloeddrukregulatie) als bloeddruk-verhogende stof wordt gebruikt, dan treden veranderingen op die vergelijkbaar zijn met die in vaten van jonge SHR. Uit deze resultaten kan geconcludeerd worden dat in de SHR waarschijnlijk angiotensine II, eerder dan een toegenomen bloeddruk of een verandering in de gevoeligheid van kleine arteriën, verantwoordelijk zou kunnen zijn voor structurele veranderingen en als gevolg daarvan veranderingen in de contractiekracht van deze vaten (Hoofdstuk 10).

Kort samengevat suggereren de resultaten die beschreven zijn in dit proefschrift dat verschillende manieren van stimulatie van kleine arteriën leidt tot krachtontwikkeling via mechanismen die elkaar beïnvloeden via de activiteit van PKC of de membraan potentiaal (Fig. 11.3). De laatste beïnvloedt op zijn beurt de potentiaal gevoelige calcium kanalen in de celmembraan. Bij de SHR zou een verandering in de rol van PKC als gevolg van de aanhoudende hoge bloeddruk kunnen leiden tot de waargenomen overgevoeligheid in kleine arteriën. Echter, de overgevoeligheid voor vaatvernauwers of calcium is waarschijnlijk niet verantwoordelijk voor de ontwikkeling van hoge bloeddruk. Vermoedelijk zijn veranderingen in de structuur van kleine arteriën betrokken bij het ontstaan van hoge bloeddruk.