

VU Research Portal

Genetic architecture and behavioral analysis of attention and impulsivity

Loos, M.

2012

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

citation for published version (APA)

Loos, M. (2012). *Genetic architecture and behavioral analysis of attention and impulsivity*. [PhD-Thesis - Research and graduation internal, Vrije Universiteit Amsterdam].

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

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

E-mail address:

vuresearchportal.ub@vu.nl

Dankwoord

Ik heb het lang kunnen rekken, maar het lijkt nu echt af te zijn. Van eind 2003 tot en met eind 2009 heb ik mij meer dan 100% kunnen uitleven in de speeltuin die MCN heet. In talloze wetenschappelijke projecten heb ik kennis kunnen maken met een grote verscheidenheid aan onderwerpen en onderzoekstechnieken. Gedurende die tijd heb ik dankzij collega's, vrienden en familie een fantastische tijd gehad.

Op zoek naar een goede stage plek begon dit traject in 2001 tijdens een gesprek met Guus. **Guus**, ik kon toen nog niet vermoeden dat ik een decennium later onveranderd enthousiast op de VU rond zou lopen. Ik ben je dankbaar voor het feit dat je gedurende al die jaren dankzij jouw brede interesse en strategische manoeuvres nieuwe uitdagingen wist te bedenken en realiseren. Daardoor heb ik me in afgelopen jaren in van alles kunnen storten, van hypermoderne proteomics dataset tot en met panels BXD muizen. **Sabine**, ook jou ben ik zeer dankbaar voor je onuitputtelijke wetenschappelijke enthousiasme en energie. Proefschrift overleg sessies met jullie duurden stevast tot ver na reguliere werktijd en leidden altijd tot nieuwe inzichten en experimenten. **Lique**, jij hebt mij tijdens mijn stage 2002–2003 essentiële dierexperimentele technieken bijgebracht die ik tot op de dag van vandaag toepas. **Marcel**, jou enthousiasme voor operante taken is op mij overgeslagen, evenals de XL macro's die daarmee gepaard gingen. **Mieke**, bedankt voor jouw hulp bij de locale toediening ratten studies en de eerste farmacologische experimenten in de muisjes (wat beten ze ons graag!). **Rob** en **Halfdan**, bedankt voor hulp bij experimenten en goede zorg voor dieren. **Ton** en **Taco**, bedankt voor jullie kritische blik op farmacologische interventies en zelfadministratie procedures en de manuscripten die daaruit volgden. **Leontien** bedankt voor jou feedback op dit proefschrift. En tot slot wat betreft de afdeling Anatomy en Neurosciences, **Tommy**, ik heb genoten van het samen nadenken en opzetten van nieuwe operante taken en onze fietstochten. Ik heb veel geleerd van jouw genuanceerde commentaar en scherpe manier van definiëren tijdens het schrijven van gedragspapers. **Oliver**, heel erg bedankt voor jouw hulp, en die van **Anton** en **Rene**, om Bk ruimtes in orde te krijgen zodat ik daar in 2005 muizen experimenten kon voorzetten. Jouw gestructureerde en grondige manier werken zijn een belangrijk voorbeeld voor mij geweest. Het screenen van de eerste BXD muizen was niets geworden zonder de hulp van **Iris**. Logistiek en dierverzorging en waren in goede handen bij **Carool** en **Sara**. In de periode dat ik geen dierproeven kon doen (eind 2005 – eind 2007) door verbouwingen heb ik leuke tijden beleefd achter de PC samen met **Roel**, **Joost** en **Pim** in een poging proteomics data te doorgronden. **Pim**, helaas is het bedrijf PiMaLogis nooit van de grond gekomen, maar de pijplijn gelukkig wel! Het

opzetten van de productie van viruspartikels in die periode was nooit gelukt zonder hulp **William** en mensen uit de groep van **Joost Verhage**, **Erich** en **Ruben** in het bijzonder. **Yvonne**, jij begon ook in 2001 bij MCN, bedankt voor je hulp in het moleculaire lab, tot op de dag van vandaag, met kloneringen, kleuringen, virus productie en niet te vergeten het organiseren van borrels en feesten. Bedankt dat je mijn paranimf wilt zijn! **Rolinka**, dankzij jouw nuchtere houding en rechttoe rechtaan aanpak waren we ruim vóór de officiële oplevering al met proeven in het MouseHouse begonnen en als vliegende keep heb je veel experimenten ondersteund. **Jorn**, bedankt dat jij, eerst als supergemotiveerde stagestudent en vervolgens als vaste kracht, de basis hebt gelegd voor grote 5-CSRTT datasets. **Christiaan**, **Bert** en andere mensen van het UPC bedankt voor de fok van BXD lijnen. **Ruud**, jij raakte op een later stadium betrokken bij het werk beschreven in dit proefschrift, bedankt voor de goede verzorging van de muizen en jouw bijdrage aan de experimenten die uit mijn proefschrift volgden. Zonder de hulp van stage studenten **Thomas**, **Antonia**, **Joost**, **Youssef**, **Gert Jan**, **Jorn**, **Chavely**, **Brenda**, **Martha**, **Sanne** en **Stefan** zou het onderzoek nog een paar jaar langer geduurd hebben, dank jullie wel! In mijn begin AIO jaren heb ik waardevolle tips gehad van **Floor**, **Eisuke**, **Edwin**, **Volker** en vooral kamergenoot **Michiel** die met nietsontziende ironie het leven als AIO kon relativeren. **Michel** en **Désirée**, bedankt voor de super gezellige avonden die meestal begonnen in stelling en eindigden in de binnenstad. AIO kamer maatjes **Harold** en **Danielle**, ook jullie bedankt voor discussies en ontspanning tijdens koffiepauzes, fietsen en hardlopen. **Brigitte**, bedankt voor hulp met de papierwinkel die gepaard gaat met promoveren. Dankzij **Sophie** heb ik de wereld van multivariate statistiek beter leren. Dit proefschrift is mede tot stand gekomen dankzij de kritische inbreng van, samenwerking met, en goede werksfeer gecreëerd door: **Andrea**, **Annemieke**, **Arjen**, **Bart**, **Bastijn**, **Eva**, **Evelyn**, **Jan**, **Jeroen**, **Jochem**, **Joost**, **Ka Wan**, **Loek**, **Marion**, **Mark**, **Marlène**, **Matthijs**, **Nelleke**, **Ning**, **Nutabi**, **Patricia**, **Peter**, **Pieter**, **Priyanka**, **Remco**, **René**, **Robbie**, **Ronald**, **Tariq** en andere CNCR en Sylics collega's.

Vrienden uit Wageningen en Roosendaal zorgden voor ontspanning tijdens feesten, kampeerweekenden en sport evenementen. **Bart** en **Erik**, met jullie kon ik onderzoekssuccessen en strubbelingen delen en dankzij mijn paranimf rol tijdens jullie promotie kon ik wennen aan het idee zelf ook ooit klaar te zijn. Erik, fijn dat je op 10 mei mijn paranimf wilt zijn! **David** en **Pim**, als ik jullie zie, altijd een goed gesprek. **Paul**, altijd in voor een nieuwe uitdaging, waar gaan we skiën?

Elles, **Bjorn**, **Claudia**, **Joyce** en **Sascha**, bedankt voor jullie interesse, steun en gezelligheid gedurende al deze jaren. **Sander**, vriend, fietsmaatje en ingenieur met goede tips voor programmeren en data analyse, wat ben ik blij dat jij mijn broer bent! Dan mijn **ouders**, lieve pa en ma, jullie staan aan de basis van alles, hebben mij alle kans gegeven me te ontwikkelen. Bedankt dat jullie tot op de dag van vandaag als één blok achter me staan, wat ik ook doe. **Femke** en **Casper**, fijn

dat jullie de uitknop van mijn computer feilloos weten te vinden, wetenschap heeft extra kleur gekregen sinds jullie er zijn. Lieve **Ilse**, mijn reismaatje onderweg naar later, in het begin was jij mijn telefonische hulplijn, daarna mijn thuis, mijn dagelijkse steun en toeverlaat. Zonder jou was dit boekje nog lang niet af gekomen. Schatje, bedankt voor je begrip tijdens weekenden en avonden waarop mijn computer belangrijker leek, er zijn samen nog zoveel avonturen te beleven!

Curriculum Vitae

Maarten Loos werd geboren op 25 december 1977 in Roosendaal. Na het behalen van het VWO diploma aan het Norbertus Lyceum te Roosendaal in 1996 begon hij in hetzelfde jaar met een studie Bioprocestechnologie aan de toenmalige Landbouw Universiteit Wageningen. Na het behalen van de propedeuse (*cum laude*) was hij gedurende een jaar bestuurslid van de sportstichting van de universiteit. Tijdens zijn eerste afstudeervak onderzocht hij de effecten van chronische stress op de hypofyse van varkens aan de leerstoelgroep Fysiologie van mens en Dier in Wageningen onder begeleiding van Dr. E. van der Beek. In zijn twee afstudeervak onderzocht hij het effect van voedsel deprivatie op gen expressie in twee muizenlijnen aan de afdeling Moleculaire en Cellulaire Neurobiologie van de Vrije Universiteit Amsterdam onder begeleiding van Dr. A.B. Smit. Tijdens zijn stage in het lab van Dr. L.M. Coolen aan de University of Cincinnati, Ohio in de Verenigde Staten bestudeerde hij de rol van de mediale prefrontale cortex in seksueel gedrag van mannelijke ratten. In 2003 studeerde hij als ingenieur af aan Wageningen Universiteit. Van 2003 tot en met 2009 deed Maarten zijn promotie onderzoek onder begeleiding van Prof. A.B. Smit, Dr. S. Spijker en Dr. T. Pattij aan de genetische basis van impulsiviteit en aandacht in ratten en muizen. De resultaten van dat onderzoek zijn beschreven in dit proefschrift. Van 2010 tot en met 2011 combineerde hij academisch onderzoek aan de afdeling Moleculaire en Cellulaire Neurobiologie van de Vrije Universiteit Amsterdam met onderzoek binnen het bedrijf Sylics (handelsnaam van Synaptologics B.V). Sinds 2012 werkt Maarten full time als scientific officer van Sylics.

Peer-reviewed publications

- Islinger, M., Luers, G. H., Li, K. W., Loos, M., & Volkl, A. 2007. Rat liver peroxisomes after fibrate treatment. A survey using quantitative mass spectrometry. **J Biol Chem**, 282(32): 23055-23069.
- Li, K. W., Miller, S., Klychnikov, O., Loos, M., Stahl-Zeng, J., Spijker, S., Mayford, M., & Smit, A. B. 2007. Quantitative proteomics and protein network analysis of hippocampal synapses of CaMKIIalpha mutant mice. **J Proteome Res**, 6(8): 3127-3133.
- Pattij, T., Janssen, M. C., Loos, M., Smit, A. B., Schoffelmeer, A. N., & van Gaalen, M. M. 2007. Strain specificity and cholinergic modulation of visuospatial attention in three inbred mouse strains. **Genes Brain Behav**, 6(6): 579-587.
- Loos, M., van der Sluis, S., Bochdanovits, Z., van Zutphen, I. J., Pattij, T., Stiedl, O., Smit, A. B., & Spijker, S. 2009. Activity and impulsive action are controlled by different genetic and environmental factors. **Genes Brain Behav**, 8(8): 817-828.
- Rajcevic, U., Petersen, K., Knol, J. C., Loos, M., Bougnaud, S., Klychnikov, O., Li, K. W., Pham, T. V., Wang, J., Miletic, H., Peng, Z., Bjerkvig, R., Jimenez, C. R., & Niclou, S. P. 2009. iTRAQ-based proteomics profiling reveals increased metabolic activity and cellular cross-talk in angiogenic compared with invasive glioblastoma phenotype. **Mol Cell Proteomics**, 8(11): 2595-2612.
- Davis, J. F., Loos, M., Di Sebastiano, A. R., Brown, J. L., Lehman, M. N., & Coolen, L. M. 2010. Lesions of the medial prefrontal cortex cause maladaptive sexual behavior in male rats. **Biol Psychiatry**, 67(12): 1199-1204.
- Islinger, M., Li, K. W., Loos, M., Liebler, S., Angermuller, S., Eckerskorn, C., Weber, G., Abdolzade, A., & Volkl, A. 2010. Peroxisomes from the heavy mitochondrial fraction: isolation by zonal free flow electrophoresis and quantitative mass spectrometrical characterization. **J Proteome Res**, 9(1): 113-124.
- Klychnikov, O. I., Li, K. W., Sidorov, I. A., Loos, M., Spijker, S., Broos, L. A., Frants, R. R., Ferrari, M. D., Mayboroda, O. A., Deelder, A. M., Smit, A. B., & van den Maagdenberg, A. M. 2010. Quantitative cortical synapse proteomics of a transgenic migraine mouse model with mutated Ca(V)2.1 calcium channels. **Proteomics**, 10(13): 2531-2535.
- Loos, M., Pattij, T., Janssen, M. C., Counotte, D. S., Schoffelmeer, A. N., Smit, A. B., Spijker, S., & van Gaalen, M. M. 2010a. Dopamine Receptor

- D1/D5 Gene Expression in the Medial Prefrontal Cortex Predicts Impulsive Choice in Rats. **Cereb Cortex**, 20(5): 1064-1070.
- Loos, M., Staal, J., Schoffelmeer, A. N., Smit, A. B., Spijker, S., & Pattij, T. 2010b. Inhibitory control and response latency differences between C57BL/6J and DBA/2J mice in a Go/No-Go and 5-choice serial reaction time task and strain-specific responsivity to amphetamine. **Behav Brain Res**, 214(2): 216-224.
- Van den Oever, M. C., Lubbers, B. R., Goriounova, N. A., Li, K. W., Van der Schors, R. C., Loos, M., Riga, D., Wiskerke, J., Binnekade, R., Stegeman, M., Schoffelmeer, A. N., Mansvelder, H. D., Smit, A. B., De Vries, T. J., & Spijker, S. 2010. Extracellular matrix plasticity and GABAergic inhibition of prefrontal cortex pyramidal cells facilitates relapse to heroin seeking. **Neuropsychopharmacology**, 35(10): 2120-2133.
- Counotte, D. S., Goriounova, N. A., Li, K. W., Loos, M., van der Schors, R. C., Schettters, D., Schoffelmeer, A. N., Smit, A. B., Mansvelder, H. D., Pattij, T., & Spijker, S. 2011. Lasting synaptic changes underlie attention deficits caused by nicotine exposure during adolescence. **Nat Neurosci**, 14(4): 417-419.
- Dahlhaus, M., Wan Li, K., van der Schors, R. C., Saiepour, M. H., van Nierop, P., Heimel, J. A., Hermans, J. M., Loos, M., Smit, A. B., & Levelt, C. N. 2011. The synaptic proteome during development and plasticity of the mouse visual cortex. **Mol Cell Proteomics**, 10(5): M110 005413.
- Guillem, K., Bloem, B., Poorthuis, R. B., Loos, M., Smit, A. B., Maskos, U., Spijker, S., & Mansvelder, H. D. 2011. Nicotinic acetylcholine receptor beta2 subunits in the medial prefrontal cortex control attention. **Science**, 333(6044): 888-891.
- Jansen, R., Timmerman, J., Loos, M., Spijker, S., van Ooyen, A., Brussaard, A. B., Mansvelder, H. D., Smit, A. B., de Gunst, M., Linkenkaer-Hansen, K., & The Neuro-Bsik Mouse Phenomics, C. 2011. Novel Candidate Genes Associated with Hippocampal Oscillations. **PLoS One**, 6(10): e26586.
- Klemmer, P., Meredith, R. M., Holmgren, C. D., Klychnikov, O. I., Stahl-Zeng, J., Loos, M., van der Schors, R. C., Wortel, J., de Wit, H., Spijker, S., Rotaru, D. C., Mansvelder, H. D., Smit, A. B., & Li, K. W. 2011. Proteomics, ultrastructure, and physiology of hippocampal synapses in a fragile x syndrome mouse model reveal presynaptic phenotype. **J Biol Chem**, 286(29): 25495-25504.
- Loos, M., Staal, J., Pattij, T., Smit, A. B., & Spijker, S. 2011. Independent genetic loci for sensorimotor gating and attentional performance in BXD recombinant inbred strains. **Genes Brain Behav**, In Press.