

VU Research Portal

Inhibitory interneurons of macaque primary visual cortex

Kooijmans, R.N.

2016

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

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

citation for published version (APA)

Kooijmans, R. N. (2016). *Inhibitory interneurons of macaque primary visual cortex*. [, 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

Samenvatting

Remmende interneuronen spelen een cruciale rol in hersenschorsactiviteit. In dit proefschrift belichtten we de verdeling van sub-eenheden van AMPA- en NMDA-glutamaat-receptoren op verschillende groepen inhibitorische cellen met calcium-bindende eiwitten, toegespitst op gebied V1 in de makaak. Daarnaast leverden we bewijs voor verschillende functionele effecten van AMPA- en NMDA-receptor-blokkers in een complexe visuele taak. Tenslotte legden we een relatie tussen interneuron classificaties in knaagdieren en primaten. Om dit te bereiken gebruikten we diverse anatomische, fysiologische en farmacologische technieken. Belangrijk is dat we gebruik hebben gemaakt van objectieve geautomatiseerde data-analyse methodes voor het verkrijgen van de anatomische gegevens. Het systematisch in kaart brengen van interneuronen heeft tal van nieuwe inzichten opgeleverd, waarmee ook eerdere, tegenstrijdige bevindingen met elkaar in overeenstemming konden worden gebracht.

In **Hoofdstuk II** onderzochten we of de verdeling van calcium-bindende eiwitten (CBPs) in inhibitorische interneuronen vergelijkbaar is in knaagdieren (muizen) en primaten (makaken). Onze resultaten laten zien dat er zowel gelijkenissen als verschillen zijn tussen de twee soorten, met een hogere differentiatie van sub-laag CBP-patroon in makaken. Deze informatie zou bruikbaar kunnen zijn bij het vertalen van uit muizen afkomstige data voor toepassingen in primaten.

In **Hoofdstuk III** analyseerden we het expressie-patroon van AMPA-receptoren in verschillende populaties inhibitorische interneuronen die gedefinieerd worden door de expressie van calcium-bindende eiwitten. We vonden dat er volgens deze criteria twee groepen van remmende interneuronen bestaan: PV-immuunreactieve (PV-IR) cellen, waarin vooral de AMPAR sub-eenheden GluA2 en GluA3 veel voorkomen, en CB-IR- en CR-IR-cellen, die vooral vaak GluA1 en GluA4 bevatten.

In **Hoofdstuk IV** breidden we deze analyse uit naar de NMDA-receptor en zagen we weer een dichotomie tussen PV-IR-cellen enerzijds, en CB-IR- en CR-IR-cellen anderzijds. PV-IR-cellen hebben een relatief lage kans van expressie van alle GluN2 sub-eenheden, en dus van functionele NMDARs, terwijl CB-IR- en CR-IR-cellen een hoge expressie kans hebben van alle GluN2 sub-eenheden. De GluN2-expressie is meestal

beperkt tot het cellichaam van PV-IR-cellen, maar uitgebreider in CB-IR- en CR-IR-neuronen.

In **Hoofdstuk V** demonstreerden we de effecten van AMPA- en NMDA-blokkers in een figuur-achtergrond onderscheidingstaak bij makaken. Voor deze taak is eerder aangetoond dat er verschillende fasen van V1 activiteit zijn die gerelateerd kunnen worden aan voorwaartse (feed-forward) en recurrente verwerkingsprocessen. Het vroege feed-forward signaal is vergelijkbaar voor de figuur en achtergrond condities. Het latere, recurrente verwerkingssignaal is daarentegen versterkt voor de figuur en onderdrukt voor de achtergrond condities. We zagen dat AMPA-blokkers het taak-specifieke feed-forward signaal reduceerde, terwijl NMDA-blokkers zorgden voor een vermindering van recurrente activiteit. De blokker Ifenprodil, welke specifiek is voor de GluN2B sub-eenheid, veroorzaakte een duidelijke vermindering van recurrente activiteit, gekarakteriseerd door een hogere achtergrondactiviteit dan in de controle conditie. Dit effect suggereert dat GluN2B bijdraagt aan een verlaging van lokale remmende activiteit. Ook APV die alle NMDA-receptoren blokkeert verminderde de recurrente activiteit.

In dit proefschrift leverde ik systematisch bewijs voor classificatie van remmende-interneuronen in de hersenschors van makaken. Er is een verband tussen het patroon van receptor expressie en de functionele eigenschappen dat verder gaat dan de morfologische heterogeniteit. Onze data toont aan dat snel actiepotentiaal vurende PV-IR-cellen een hoge kans hebben om de GluA2 en GluA3 AMPAR sub-eenheden tot expressie te brengen. Dit in tegenstelling tot alle GluN2 NMDAR sub-eenheden die slechts een lage expressiekans hebben. In middelsnel actiepotentiaal vurende CB-IR- en CR-IR-cellen daarentegen komen GluA1 en GluA4 AMPAR sub-eenheden en alle GluN2 NMDAR sub-eenheden met hoge waarschijnlijkheid tot expressie. In deze context hebben we ook het effect van glutamaat-receptor-blokkerende middelen vastgesteld in een complexe visuele taak. Hierbij zagen we dat feed-forward verwerking vooral berust op AMPA-receptoren, en terugkerende verwerking voornamelijk op NMDA-receptoren. We vonden ook een specifiek effect van GluN2B op terugkerende remmende activiteit. Aangezien onze data geen verschillen tussen celtypen laten zien in het tot expressie brengen van GluN2B en

andere GluN2 sub-eenheden, wordt dit effect zeer waarschijnlijk veroorzaakt door recurrente projecties op specifieke receptoren. Bovendien vonden we verbanden tussen populaties remmende neuronen in muizen en primaten, welke gepaard gaan met een evolutionaire toename in de complexiteit van hun distributiepatroon. Het identificeren van dergelijke globale regels van neuronale organisatie is een essentiële stap in het begrijpen hoe diversiteit ontstaat, en hoe elementaire cellulaire eigenschappen leiden tot complexe neuronale verwerking.