



HAL
open science

Homo- et hétérosynaptique spike-timing-dependent plasticity aux synapses cortico- et thalamo-striatales

Alexandre Mendes

► **To cite this version:**

Alexandre Mendes. Homo- et hétérosynaptique spike-timing-dependent plasticity aux synapses cortico- et thalamo-striatales. Neurosciences [q-bio.NC]. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, 2017. Français. NNT : 2017PA066432 . tel-02300839

HAL Id: tel-02300839

<https://theses.hal.science/tel-02300839>

Submitted on 30 Sep 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Thèse de doctorat de l'Université Pierre et Marie Curie

Spécialité *Neurosciences*

Ecole doctorale : Cerveau-Cognition-Comportement (ED3C, ED n°158)

Présentée par **Alexandre MENDES**

pour obtenir le grade de Docteur de l'Université Pierre et Marie Curie

**Homo- et hétérosynaptique spike-timing-dependent plasticity aux
synapses cortico- et thalamo-striatales**

Soutenance le 28 septembre 2017 devant un jury composé de :

Dr Carine BECAMEL	Rapporteur
Dr Alban DE KERCHOVE D'EXAERDE	Rapporteur
Dr Hugues BERRY	Examineur
Dr Mariano CASADO	Examineur
Pr Stéphane CHARPIER	Président du jury
Dr Nicolas MALLET	Examineur
Dr Laurent VENANCE	Directeur de Thèse

A ma famille

Ce travail de thèse a été réalisé dans l'équipe « Dynamique et Physiopathologie des Réseaux neuronaux » au Collège de France et dirigé par le Dr Laurent Venance.

Je tiens à exprimer toute ma gratitude à Laurent Venance. Je le remercie pour sa disponibilité permanente, pour les discussions scientifiques (et non scientifiques... surtout musicales !) que nous avons eues, et pour l'ambiance unique régnant au sein de l'équipe. Durant ces 5 années passées au laboratoire, Laurent a toujours été présent à mes côtés pour me pousser au-delà de ma zone de confort et c'est peu de dire qu'il m'a fait progresser aussi bien scientifiquement qu'humainement.

Je tiens à remercier les membres du jury qui me font l'honneur d'évaluer mes travaux. Je remercie le Dr Carine Becamel, le Dr Hugues Berry, le Dr Mariano Casado, le Pr Stéphane Charpier, le Dr Alban De Kerchove d'Exaerde, et le Dr Nicolas Mallet pour le temps et l'attention qu'ils ont consacré à ce manuscrit de thèse.

Je tiens à remercier tous les membres qui font ou ont fait partie de l'équipe. Merci à Sylvie Perez, pour son aide et son soutien sans faille dans le cadre des manips, mais également dans la vie quotidienne. Grace à Sylvie, mon séjour au laboratoire fut un vrai bonheur, je ne pourrais pas assez exprimer ma gratitude. Merci à Marie Vandecasteele, ma compatriote nanterrienne, pour son aide ô combien précieuse pour la rédaction de cette thèse, pour son expertise et pour sa rigueur scientifique. Merci à Bertrand Degos, pour sa passion et le temps qu'il consacre à la science. Merci au Signore Peppe Gangarossa, pour son enthousiasme, son humanisme et son amour de la science. Merci à Gaëtan Vignoud, pour notre collaboration qui fut un vrai plaisir grâce à son exceptionnelle capacité de raisonnement (j'espère que ses chevilles ne gonfleront pas trop après ces quelques notes...). Merci au 1^{er} secrétaire Willy, pour son dynamisme, sa passion, sa soif de connaissance et son implication au sein du centre (qui est essentielle !). Merci à Asier Aristieta-Arbelaiz, pour sa bienveillance et son dévouement scientifique. Merci à Hao Xu, pour sa gentillesse, son humour et également pour son ouverture d'esprit. Merci à Yihui Cui, pour son dynamisme, son excentricité et la décoration du poste de patch (toujours actuelle). Merci à Mérie Nassar, pour sa volonté de toujours améliorer les conditions expérimentales et pour sa détermination. Merci à Sébastien Valverde, pour son niveau de squash à peu près acceptable, mais surtout pour la rigueur scientifique et la précision dont il fait preuve. Merci à Elodie Fino, pour nos conversations qui ont contribué à l'initiation de mon projet de thèse, pour les groupes de musique qu'elle m'a fait découvrir et pour son soutien indéfectible. Merci à Elodie Perrin, pour sa joie rafraichissante de faire de la science au laboratoire. Merci à Yulia Dembitskaya, pour son français proche de la perfection, mais surtout pour son soutien permanent, sa combativité et sa rigueur scientifique. Merci à Silvana Valtcheva (qui fut ma voisine de patch pendant 4 ans) pour sa force de travail (digne de Stakhanov), le vélo et son amitié précieuse. Je remercie également Anne-Marie Godeheu, Marie-Lou Kemel, Yves Gioanni, Christian Giaume, Arturo Torres et Alessandra Romei.

Je veux remercier Jonathan Touboul, Hugues Berry et Ilya Prokin pour nos collaborations.

Je souhaite remercier le service de gestion du CIRB et le personnel de l'animalerie pour l'aide qu'ils nous fournissent au quotidien.

Je tiens à remercier toutes les personnes qui ont été là pour moi ces 5 dernières années. D'abord un grand merci à Alix, Martin, Nico, Raph, Jen, Bertille, Julien et François-Elie pour leur amitié sans faille depuis le début de la fac (il y a maintenant 8 ans...). Merci à tous les participants des apéros (maintenant proscris) du Collège de France, Elise, Charlène, Nico, Camille, Pierre, Victoria, Reda, Mélanie, Omar, Athanasia, Sarah, Isma, Sonia, Tanguy (que je n'ai pas oublié), Yoann et tous ceux qui pourraient rentrer dans cette liste. Merci également à ma promotion master BIP, Mickaël, Juliette, Clément, Guillaume, Fanny, Sophie, Audrey, Emmanuelle ; avec une mention spéciale pour Céline et Virginie qui ont partagé toutes les étapes de la thèse avec moi. Merci à Matthieu Boukaissi pour sa gentillesse et son soutien. Merci à la famille Yohou (à Nadré « Cheuurie » en priorité), à NO et à la team Chipoteule (Yamina, Sof, Noémy, etc...). Et enfin, un grand merci à Bruno Delord sans qui je n'aurais pas embrassé une carrière scientifique.

Je remercie mes grands-parents, mon père, ma mère, Marie, Barth et Pierre, du fond de mon cœur, pour leur confiance et leur amour.

Pour terminer, *le plus beau merci* à Marlou.

RESUME(ENG)

According to Hebbian postulate, neural circuits tune their synaptic weights depending on patterned firing of action potential on either side of the synapse. Spike-timing-dependent plasticity (STDP) is an experimental implementation of Hebbian plasticity that relies on the precise order and the millisecond timing of the paired activities in pre- and postsynaptic neurons. The striatum, the primary entrance to basal ganglia, integrates excitatory inputs from both cerebral cortex and thalamus whose activities can be concomitant or delayed. Thus, temporal coding of cortical and thalamic information *via* STDP paradigm may be crucial for the role of the striatum in procedural learning. Here, we explored cortico-striatal and thalamo-striatal synaptic plasticity and their interplay through STDP paradigm. The main results described here are:

1. Opposing spike-timing dependent plasticity at cortical and thalamic inputs drive heterosynaptic plasticity in striatum

If the vast majority of the studies focused on cortico-striatal synaptic plasticity, much less is known about thalamo-striatal plasticity rules and their interplay with cortico-striatal plasticity. Here, we explored thalamo-striatal STDP and how thalamo-striatal and cortico-striatal synaptic plasticity interplay.

- a) While bidirectional and anti-Hebbian STDP was observed at cortico-striatal synapses, thalamo-striatal exhibited bidirectional and hebbian STDP. Thus thalamo-striatal and cortico-striatal STDP displayed opposite polarity.
- b) Blockade of GABAergic transmission (with picrotoxin) shifted thalamo-striatal t-LTP into t-LTD.
- c) Both t-LTD and t-LTP at thalamo-striatal synapses are NMDARs mediated.
- d) Thalamo-striatal STDP produced heterosynaptic plasticity at non-stimulated cortico-striatal synapses, and conversely. *Via* this heterosynaptic plasticity, thalamus efficiently shapes the cortico-striatal efficacy changes.

Thus, these findings highlight the major impact of precise timing in cortical and thalamic activity for the memory engram at striatal synapses.

2. Robustness of STDP to spike-timing jitter

Canonical STDP is assessed with deterministic (constant) spike timings and time intervals between successive pairings, thus exhibiting a regularity that strongly differs from the physiological variability. Therefore, the emergence and expression of cortico-striatal or thalamo-striatal STDP from noisy neural activity patterns as expected in *in vivo*-like firing remains unresolved. Here, we used noisy STDP stimulations (where the spike timing and/or the interval between successive pairings were jittered) to focus on cortico-striatal synaptic plasticity robustness.

- a) NMDAR-mediated t-LTP was highly fragile whereas endocannabinoid-plasticity (t-LTD and t-LTP) appeared more robust to jittered STDP.

- b) NMDAR-mediated t-LTP became more robust to strong jittering of the spike timing when the average frequency or the number of pairings was increased.

These results show that endocannabinoid-mediated plasticity is robust to jittered STDP whereas NMDA-mediated plasticity robustness varies with activity frequency. Thus, timing-dependent plasticity robustness relies on coincidence detector involved (NMDAR or endocannabinoid retrograde signaling pathway) and STDP characteristic (frequency, number of pairing and spike-timing variability).

In summary, the results presented in this PhD further extend our knowledge about cortico/thalamo-striatal STDP and striatal synaptic plasticity process.

RESUME(FR)

D'après le postulat de Hebb, les circuits neuronaux ajustent et modifient durablement leurs poids synaptiques en fonction des patrons de décharges de part et d'autre de la synapse. La « spike-timing-dependent plasticity » (STDP) est une règle d'apprentissage synaptique hebbienne dépendante de la séquence temporelle précise (de l'ordre de la milliseconde) des activités appariées des neurones pré- et post-synaptiques. Le striatum, le principal noyau d'entrée des ganglions de la base, reçoit des afférences excitatrices provenant du cortex cérébral et du thalamus dont les activités peuvent être concomitantes ou décalées dans le temps. Ainsi, l'encodage temporel des informations corticales et thalamiques *via* la STDP pourrait être crucial pour l'implication du striatum dans l'apprentissage procédural. Nous avons exploré les plasticités synaptiques cortico- et thalamo-striatales puis leurs interactions à travers le paradigme de la STDP. Les principaux résultats sont :

1. Les « spike-timing-dependent plasticity » opposées cortico-striatales et thalamo-striatales induisent des plasticités hétérosynaptiques.

Si la très grande majorité des études sont consacrées à la plasticité synaptique cortico-striatale, peu ont exploré les règles de plasticité synaptique aux synapses thalamo-striatale et leurs interactions avec la plasticité cortico-striatale. Nous avons étudié la STDP thalamo-striatale et comment les plasticités synaptiques thalamo- et cortico-striatales interagissent.

- a) Alors que STDP cortico-striatale est bidirectionnelle et hebbienne, la STDP thalamo-striatale est, elle, bidirectionnelle et hebbienne. Par conséquent, les STDPs thalamo- et cortico-striatales présentent des polarités opposées.
- b) Le blocage de la transmission GABAergique (par la picrotoxine) transforme la STDP bidirectionnelle hebbienne thalamo-striatale en STDP unidirectionnelle et anti-hebbienne (t-LTD).
- c) La t-LTD et la t-LTP aux synapses thalamo-striatales sont médiées par les NMDARs.
- d) La STDP thalamo-striatale induit de la plasticité hétéro-synaptique aux synapses cortico-striatales non-stimulées, et inversement. Grace à cette plasticité hétéro-

synaptique, le thalamus module les changements d'efficacité synaptique cortico-striataux.

Ces résultats soulignent l'impact majeur du déroulement temporel précis des activités corticales et thalamiques pour l'enregistrement de la mémoire au niveau des synapses striatales.

2. Robustesse de la STDP à la variabilité temporelle de l'appariement

Sous sa forme canonique, La STDP repose sur la répétition d'appariements pré- et post-synaptiques dont la séquence temporelle est fixe, différant fortement de la variabilité physiologique pouvant être observée *in vivo*. Par conséquent, l'émergence et l'expression de STDPs cortico- ou thalamo-striatales basées sur des patterns d'activités neuronales bruitées, tels qu'attendu *in vivo*, restent à évaluer. Nous avons donc utilisé un protocole de STDP irrégulier (pour lequel la séquence temporelle, entre les activités pré- et post-synaptique, varie d'un appariement à l'autre (le jitter)) pour établir la robustesse des plasticités synaptiques cortico-striatales.

- a) Les plasticités dépendantes des endocannabinoïdes (t-LTD et t-LTP) sont plus robustes aux protocoles de STDP bruités que la t-LTP médiée par les NMDARs.
- b) La t-LTP médiée par les NMDARs devient plus robuste au « jitter » quand la fréquence moyenne ou le nombre d'appariements est augmenté.

Ces résultats permettent de mieux comprendre les conditions d'émergence des STDP et montrent que les plasticités dépendantes des endocannabinoïdes sont robustes aux protocoles de STDP bruités alors que la robustesse de la plasticité dépendante des NMDARs varie avec la fréquence de stimulation. Ainsi, la robustesse des plasticités liées à la temporalité des activités pré- et post-synaptiques, repose sur le ou les détecteurs de coïncidences impliqués (les NMDARs ou les voies de signalisation rétrograde endocannabinoïdes) et les caractéristiques de la STDP (la fréquence, le nombre d'appariements et le « jitter »).

Les résultats présentés dans ce manuscrit de thèse permettent d'étendre nos connaissances concernant la STDP cortico/thalamo-striatal et les processus de plasticité synaptique striatale.

SOMMAIRE

REVUE DE LA LITTÉRATURE	1
1. Les ganglions de la base.....	1
1.1. Organisation anatomo-fonctionnelle des ganglions de la base.....	1
1.1.1. <i>Boucles parallèles et convergences</i>	1
1.1.2. <i>Les entrées excitatrices des ganglions de la base.....</i>	5
1.1.3. <i>Le principe de la désinhibition des structures cibles des ganglions de la base.....</i>	5
1.1.4. <i>La neuromodulation des ganglions de la base</i>	6
1.2. Les différents noyaux des ganglions de la base.....	7
1.2.1. <i>Le striatum.....</i>	7
1.2.2. <i>Le noyau sous-thalamique (NST)</i>	7
1.2.3. <i>Le globus pallidus externe (GPe).....</i>	8
1.2.4. <i>La substance noire reticulée (SNr) et le globus pallidus interne (GPi)</i>	8
1.2.5. <i>La substance noire compacte (SNc).....</i>	9
1.3. Exemple de deux physiopathologies affectant les ganglions de la base : la chorée de Huntington et la maladie de Parkinson	10
2. Le striatum dorsal	12
2.1. Caractéristiques anatomo-fonctionnelles du striatum et des populations neuronales le composant.....	12
2.1.1. <i>Territoires et compartiments striataux</i>	12
2.1.2. <i>Les neurones de sortie du striatum</i>	14
2.1.3. <i>Les interneurones GABAergiques</i>	19
2.1.4. <i>Les interneurones cholinergiques</i>	23
2.2. Les afférences striatales	25
2.2.1. <i>Les afférences excitatrices et inhibitrices</i>	25
2.2.2. <i>Les afférences neuromodulatrices.....</i>	25
2.3. Les efférences striatales	27
2.4. Les fonctions du striatum	30
2.4.1. <i>L'apprentissage et mémoire procédurale.....</i>	30
2.4.2. <i>Les bases neuronales de l'apprentissage procédural</i>	31
2.4.3. <i>La transition d'un comportement « dirigé vers un but » vers un comportement « habituel ».....</i>	32
2.4.4. <i>La flexibilité comportementale striatale.....</i>	33
3. Une règle d'apprentissage synaptique hebbienne: La spike-timing-dependent plasticity (STDP).....	35

3.1.	Le principe de base de la STDP : la rétropropagation du potentiel d'action	36
3.2.	Les différentes formes de la STDP	36
3.3.	Les voies de signalisations impliquées dans les STDP	39
3.4.	Le contrôle de la STDP par des neuromodulateurs	43
3.4.1.	<i>Par la dopamine</i>	43
3.4.2.	<i>Par la noradrénaline</i>	45
3.4.3.	<i>Par l'acétylcholine</i>	45
3.5.	La STDP <i>in vivo</i>	46
3.5.1.	<i>Appariement stimulus sensoriel / activité post-synaptique</i>	47
3.5.2.	<i>Plasticité synaptique dépendante de la séquence temporelle de deux stimuli sensoriels</i>	47
3.5.3.	<i>STDP <i>in vivo</i> chez l'homme</i>	48
3.6.	Critiques et limites de la STDP	48
3.7.	Vers une STDP « plus physiologique » : l'input-timing dependent plasticity (ITDP)	50
4.	Les entrées excitatrices du striatum : les afférences cortico- et thalamo-striatales	54
4.1.	Les afférences cortico-striatales	54
4.1.1.	<i>Les circuits cortico-striataux et leurs propriétés de connectivité synaptique</i>	54
4.1.2.	<i>La physiologie des plasticités synaptiques cortico-striatales à long-terme</i>	55
4.1.3.	<i>Hyperactivité de la voie cortico-striatale dans la maladie de Parkinson</i>	60
4.2.	Les afférences thalamo-striatales	61
4.2.1.	<i>Les circuits thalamo-striataux et leurs connectivité synaptique</i>	61
4.2.2.	<i>En amont de la connexion thalamo-striatale</i>	66
4.2.3.	<i>La physiologie des synapses thalamo-striatales</i>	67
4.2.4.	<i>Les rôles du complexe CM/Pf</i>	71
4.2.5.	<i>La dégénérescence du système thalamo-striatal lors de la maladie de Parkinson</i>	74
4.2.6.	<i>Le CM/Pf comme cible thérapeutique</i>	76
	MATERIELS ET METHODES	77
1.	Animaux et conditions d'hébergement	78
2.	Notre modèle expérimental : la tranche de cerveau de rongeur « cortico/thalamo-striatale »	78
3.	Enregistrements électrophysiologiques par la technique de patch-clamp en configuration cellule entière	79
4.	Pharmacologie	80
5.	Protocoles de « spike timing-dependent plasticity » (STDP)	81
5.1.	STDPs cortex-striatum ou thalamus-striatum (protocole en doublet)	82

5.2. STDPs cortex-striatum et thalamus-striatum (protocole en doublet) et mesure des plasticités hétérosynaptiques	83
5.3. STDPs cortex/thalamus/striatum (protocole en triplet) avec des stimulations corticales et thalamiques concomitantes ou quasi- concomitantes.....	84
6. Protocole de « paired-pulse » pour l'étude de la plasticité à court-terme	86
7. Analyse des données électrophysiologiques	86
8. Injection de 6-OHDA dans la SNc de rats et vérification de la lésion	86
RESULTATS	89
Introduction générale.....	90
Article 1: Opposing spike-timing-dependent plasticity at cortical and thalamic input drive heterosynaptic plasticity in the striatum	94
Article 2: Robustness of STDP to spike timing jitter	161
DISCUSSION GENERALE	208
1. Remise en cause de la vision driver-cortical et modulateur-thalamique	209
2. Evaluation de la robustesse des plasticités synaptiques à long-terme induites par la STDP thalamo-striatale	211
3. Quels mécanismes intracellulaires sous-tendent les plasticités hétéro-synaptiques cortico/thalamo-striatales ?.....	212
4. Remodelage des STDPs striatales dans la maladie de Parkinson	214
5. L'« input timing-dependent plasticity » (ITDP).....	215
ANNEXES	217
Annexe 1	218
Annexe 2	223
REFERENCES	229

ABREVIATIONS

2-AG : 2-arachidonoylglycerol

AC : commissure antérieure

AChR : récepteur à l'acétylcholine

AMPA : récepteur AMPA

A_{2A}R : récepteur à l'adénosine A_{2A}

CB1R : récepteur aux endocannabinoïdes de type 1

CL : noyau thalamique central-latéral

CM : noyau thalamique centro-médian

CSt : stimulation corticale

TSt : stimulation thalamique

DAG : Diacylglycerol

DBS : stimulation cérébrale profonde (« deep brain stimulation »)

DGL α - Diacylglycerol lipase α

D₁R : récepteur dopaminergique de type 1

D₂R : récepteur dopaminergique de type 2

Δt : intervalle de temps entre les séquences pré- et post-synaptiques

EPSP : potentiel post-synaptique excitateur (« excitatory postsynaptic potential »)

EPSC : courant post-synaptique excitateur (« excitatory postsynaptic current »)

FSI : interneurons de type « fast-spiking »

GABA_AR : récepteur GABA de type A

GPI et GPe : segments interne et externe du globus pallidus

HFS : stimulation haute-fréquence (« high frequency stimulation »)

HVC : haut centre vocal (analogue du cortex prémoteur chez l'oiseau)

ITDP : « Input-timing-dependent plasticity »

IP3 : inositol triphosphate

K_{AS} : canal potassique à inactivation lente

K_{ir} : canal potassique de rectification entrante

LFS : stimulation basse-fréquence (« low frequency stimulation »)

LMAN : noyau latéral du nidopallium médial (équivalent du cortex préfrontal chez l'oiseau)

t-LTP : potentiation à long-terme

LTD : depression à long-terme

PLTS : Persistent and Low-threshold spiking

mGluRs : récepteurs glutamatergiques métabotropiques

MSNs : neurones de sortie du striatum (« Medium-sized spiny neurons »)

M₁R, M₂R, M₃R, M₄R et M₅R : récepteurs muscariniques à l'acétylcholine de type 1, 2, 3, 4 et 5

nAChR : récepteur nicotinique à l'acétylcholine

NMDAR : récepteur NMDA

NST : noyau sous-thalamique

6-OHDA : 6-hydroxy-dopamine

PA : potentiel d'action

Pf : noyau thalamique parafasciculaire

PKC : Protein kinase C

PLC : Phospholipase C

PLTS : Persistent and Low-threshold spiking

SNc : Substance noire compacte

SNr : Substance noire reticulée

STDP : « Spike-timing-dependent plasticity »

TH : tyrosine hydroxylase

TOCs : troubles obsessionnels compulsifs

TRPV1 : « Transient receptor potential vanilloid-type-1 »

VSCC : canaux calciques sensibles au voltage (« Voltage-sensitive calcium channels »)

vGlut : Transporteur vésiculaire glutamatergique

REVUE DE LA LITTERATURE

1. Les ganglions de la base

Les ganglions de la base sont un ensemble de noyaux sous-corticaux (le striatum, le noyau sous-thalamique, le pallidum, la substance noire réticulée et la substance noire compacte) fortement interconnectés qui occupent une position centrale au sein du cerveau. Ils furent décrits pour la première fois en 1664 par Thomas Willis, un médecin et neuroanatomiste anglais, cofondateur de la *Royal Society* (1662). L'étude de la physiopathologie de diverses pathologies mettant en jeu les ganglions de la base tels que la maladie de Parkinson, la chorée de Huntington, les troubles obsessionnels compulsifs ou les addictions aux drogues d'abus, a permis de mettre en avant le rôle des ganglions de la base dans le contrôle moteur, les comportements dirigés vers un but et l'apprentissage et la mémoire procédurale.

1.1. Organisation anatomo-fonctionnelle des ganglions de la base

1.1.1. Boucles parallèles et convergences

Les ganglions de la base intègrent et traitent les informations provenant de l'ensemble du cortex cérébral et du thalamus, pour les transmettre ensuite au tronc cérébral et aux noyaux thalamiques (ventro-médian, ventro-antérieur, ventro-latéral, dorsal médian et intra-laminaires). En retour, ces noyaux thalamiques envoient des projections aux aires corticales motrices, prémotrices, associatives préfrontales et limbiques, fermant ainsi la boucle cortex – ganglions de la base – thalamus. De façon simplifiée, la relation cortex – ganglions de la base – thalamus est organisée en 3 boucles parallèles (de la plus dorsale à la plus ventrale) :

- La boucle sensori-motrice composée des aires corticales sensori-motrices, du striatum dorso-latéral, du pallidum, de la substance noire et du thalamus ventral (Figure 1).
- La boucle associative composée des aires corticales préfrontales et pariétales, du striatum dorso-médian et du cœur (dénommé « core » en anglais) du noyau accumbens, du pallidum ventral latéral et du thalamus médiodorsal/ventral.

- La boucle limbique composée des aires corticales limbique et infra-limbique, de l'hippocampe et de l'amygdale comme principales entrées. L'écorce (dénommée « shell » en anglais) du noyau accumbens est l'entrée principale des ganglions de la base. La sortie des ganglions de la base est le pallidum ventral latéral et a pour cible de nombreuses structures aminergiques, telles que l'aire tegmentale ventrale et la substance noire compacte.

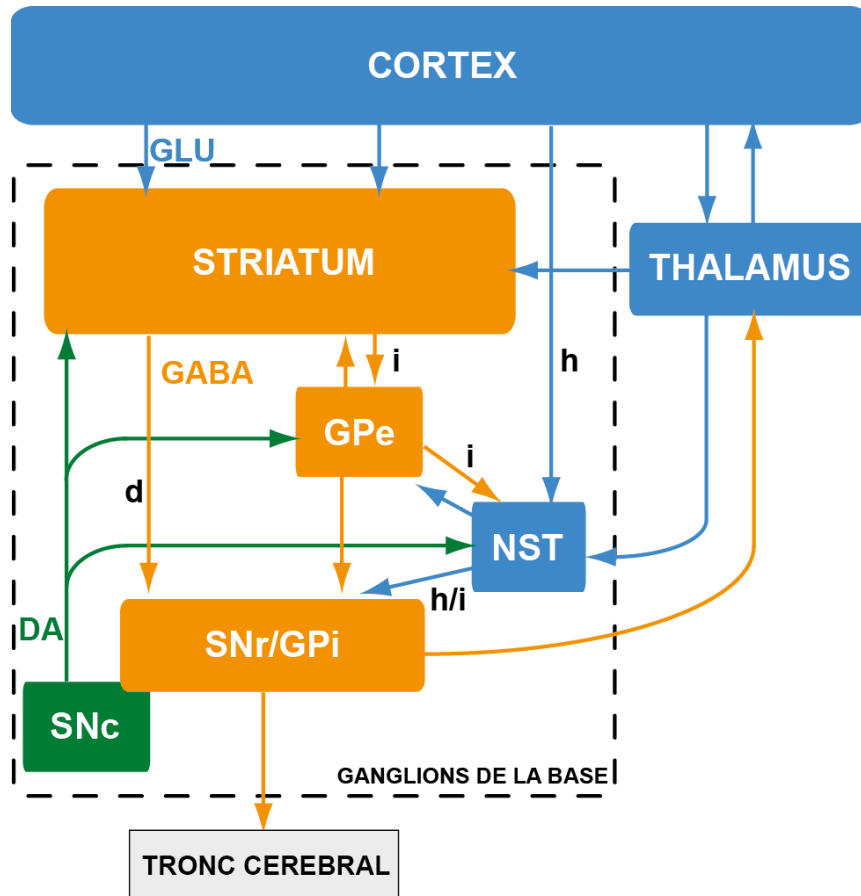


Figure 1 : Schéma classique des ganglions de la base dans la boucle sensori-motrice. Les noyaux des ganglions de la base sont inclus dans un cadre en pointillé. Les neurotransmetteurs utilisent le code couleur suivant : glutamate (en bleu), GABA (en orange) et dopamine (en vert). **GPe** : globus pallidus externe, **GPi** : globus pallidus interne, **SNr** : substance noire réticulée, **SNc** : substance noire compacte, **NST** : noyau sous-thalamique, **d** : voie directe, **i** : voie indirecte, **h** : voie hyper-directe. Schéma adapté de Gerfen, 1992.

Historiquement, le traitement des informations corticales par des circuits parallèles au sein des ganglions de la base a été opposé à une autre hypothèse proposant la convergence des informations (Parent and Hazrati, 1995a) (Figure 2). Cette hypothèse de convergence repose sur des observations anatomiques ; En effet, le volume des noyaux

décroit progressivement entre l'entrée et la sortie des ganglions de la base (le volume des noyaux de sorties, la substance noire réticulée et le segment interne du globus pallidus, étant approximativement dix fois inférieur au principal noyau d'entrée, le striatum dorsal) (Yelnik, 2002). Outre le volume de ces noyaux, le nombre de neurones qu'ils contiennent décroît également au fur et à mesure de leur place dans le chaînage des ganglions de la base (Oorschot, 1996; Percheron and Filion, 1991; Percheron et al., 1984). L'hypothèse des circuits parallèles est basée quant à elle sur des expériences d'électrophysiologie *in vivo* chez le singe (Alexander et al., 1986; Alexander et Crutcher 1990). En effet, à la fin des années 80, ces études dénombraient 5 boucles « démarrant » des cortex moteur, oculomoteur, dorso-latéral préfrontal, latéral orbitofrontal et antérieur cingulaire.

Plus récemment, des travaux ont montré différents niveaux de communications entre les circuits parallèles, réconciliant ainsi les deux vues qui pouvaient apparaître opposées et antagonistes (organisation parallèle ou convergente) de l'organisation des ganglions de la base. Tout d'abord, les différents territoires striataux se recouvrent partiellement malgré l'organisation topographique de la relation cortex – ganglions de la base – thalamus. Si les afférences cortico-striatales denses émanant d'une aire corticale ciblent spécifiquement le territoire striatal correspondant, les afférences cortico-striatales diffuses en provenance de la même aire corticale peuvent cibler des territoires striataux voisins (Haber et al., 2006). Par conséquent, le striatum est le premier niveau d'échange entre les boucles cortex – ganglions de la base – thalamus. Ensuite, il existe un second niveau d'échange entre les boucles sensori-motrices, associatives et limbiques *via* les relations entre le striatum et les deux noyaux dopaminergiques que sont l'aire tegmentale ventrale et la substance noire compacte. En effet, bien que les projections striato-nigrées ou nigro-striatales respectent globalement une ségrégation fonctionnelle (par exemple : les neurones dopaminergiques « limbiques » de l'aire tegmentale ventrale projettent sur le striatum « limbique ») (Haber et al., 2000; Mailly et al., 2001, 2003), les terminaisons de ces projections débordent sur les territoires adjacents. Par conséquent, les boucles striato-nigro-striatales ne sont pas fermées mais forment une spirale mettant progressivement en relation la boucle limbique avec la boucle associative puis la boucle associative avec la boucle sensori-motrice (Haber et al., 2000, 2006).

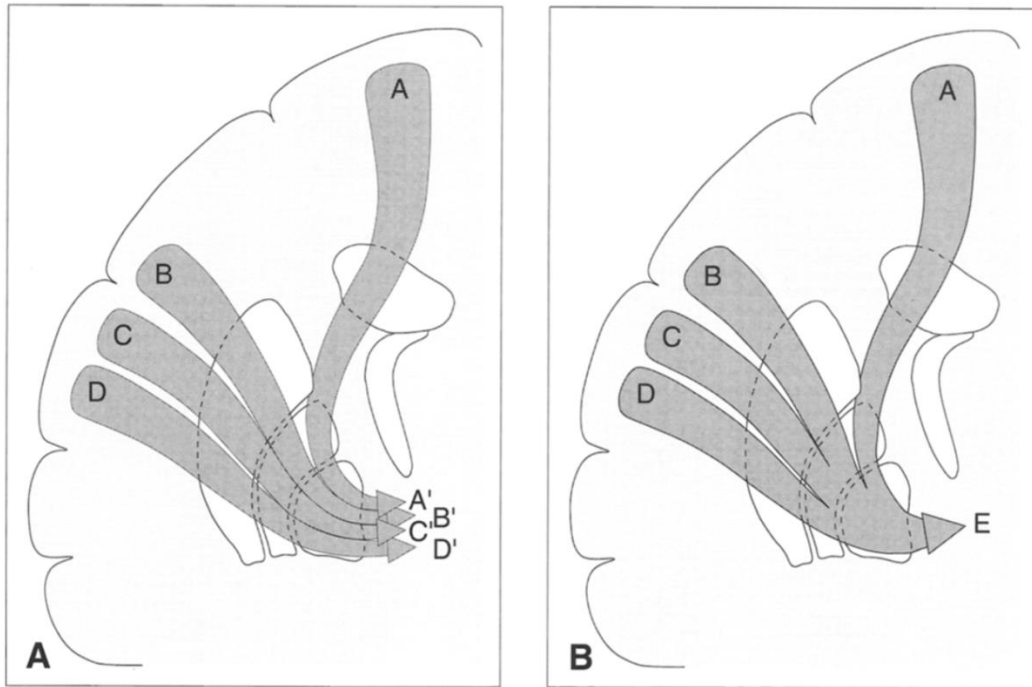


Figure 2 : Deux hypothèses classiques concernant le traitement des informations cortico-striatales par les ganglions de la base : parallèles et convergentes. A, l'hypothèse du traitement « en parallèle » propose que les informations de différentes aires corticales (A, B, C et D) restent ségréguées dans des canaux parallèles au sein des ganglions de la base, jusqu'à leurs sorties (A', B', C' et D'). B, l'hypothèse du traitement « convergent » propose que les informations émanant de toutes les aires corticales (A, B, C et D) convergent dans un canal unique (E) au niveau des ganglions de la base, jusqu'à la sortie (Parent & Hazrati, 1995).

Dans le cadre de ce manuscrit, nous nous intéressons à la boucle sensori-motrice.

Au sein de la boucle sensori-motrice, les ganglions de la base sont composés de (Figure 1):

- Deux noyaux d'entrées : le striatum et le noyau sous-thalamique (NST)
- Deux noyaux de sortie, le globus pallidus interne (GPi) (ou noyau entopédonculaire chez le rongeur) et la substance noire réticulée (SNr)
- Deux noyaux relais, le globus pallidus externe (GPe) et le noyau sous-thalamique (ils ont une double fonction d'entrée et de relais)
- Un noyau neuromodulateur, la substance noire compacte (SNc).

Ces noyaux forment un système d'intégration complexe, capable de recevoir, de traiter et de transmettre des informations corticales et/ou thalamiques, grâce à un jeu de connectivité et à la neuromodulation.

1.1.2. Les entrées excitatrices des ganglions de la base

Le cortex sensori-moteur et les noyaux intralaminaires thalamiques fournissent la très grande majorité des afférences glutamatergiques au striatum, principale porte d'entrée des ganglions de la base (Lacey et al., 2007; Smith et al., 2004) (voir §4.). Le noyau sous-thalamique, l'autre noyau d'entrée des ganglions de la base (secondaire par rapport au striatum en terme de nombre d'afférences corticales et thalamiques reçues), reçoit des afférences excitatrices en provenance des noyaux intralaminaires thalamiques (Sugimoto and Hattori, 1983) et des cortex frontaux et préfrontaux. Dans une moindre mesure, le striatum reçoit également des afférences glutamatergiques en provenance de l'amygdale (Kelley et al., 1982) et du noyau pédonculopontin (Lavoie and Parent, 1994).

1.1.3. Le principe de la désinhibition des structures cibles des ganglions de la base

Les informations corticales et/ou thalamiques détectées comme pertinentes par le striatum sont ensuite transmises aux noyaux de sortie *via* les voies directe (striato-nigrale) et indirecte (striato-pallido-subthalamo-nigrale) des ganglions de la base (Figure 1) (Alexander and Crutcher, 1990; Gerfen, 1992). La voie directe (voir §2.3) exerce une inhibition sur les structures de sortie des ganglions de la base (GPI, SNr). Ces structures exercent, elles-mêmes, une inhibition tonique sur le thalamus (Anderson and Yoshida, 1980; Deniau and Chevalier, 1992; Di Chiara et al., 1979; Lavoie and Parent, 1994) et le tronc cérébral (Anderson and Yoshida, 1980; Graybiel, 1978; Lavoie and Parent, 1994; Parent and Hazrati, 1995a). Par conséquent, l'activation de la voie directe permet la désinhibition des structures cibles des ganglions de la base (Figure 3). Contrairement à la voie directe, la voie indirecte exerce une influence opposée sur les structures de sortie des ganglions de la base (GPI et SNr). En effet, l'activation de cette voie permet l'inhibition du GPe, un noyau relai GABAergique projetant sur le NST. L'activation du GPe entraîne une désinhibition du NST, qui lui, exerce une excitation tonique sur les structures de sorties. Ainsi, l'activation de la voie indirecte entraîne l'inhibition des structures cibles des ganglions de la base. La désinhibition du thalamus et du tronc cérébrale permet l'initiation d'une séquence motrice, par conséquent les voies directe et indirecte seraient respectivement pro-kinétique et anti-kinétique. Cependant de nouveaux éléments ont changé la perception du rôle de ces deux

voies trans-striatales. En effet, une étude associant l'opto-inhibition des voies directe et indirecte pendant une tâche comportementale montre que l'activation simultanée des deux voies est nécessaire pour l'initiation et l'exécution d'une action (Tecuapetla et al., 2016). Selon les auteurs, la voie directe supporte la sélection/initiation d'une séquence motrice alors que la voie indirecte permet l'initiation en inhibant les programmes moteurs compétitifs et en arrêtant les actions précédentes.

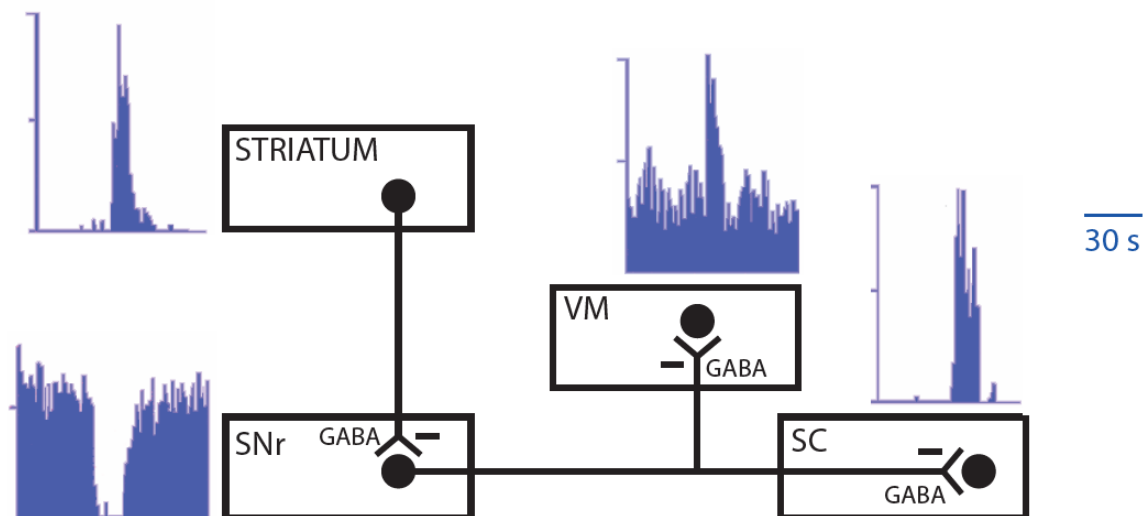


Figure 3 : Principe de la désinhibition des cibles des ganglions de la base. Au repos le striatum est silencieux. La SNr (structure de sortie des ganglions de la base) est, elle, toniquement active et exerce donc une inhibition constante sur le thalamus et le tronc cérébral, dans cette expérience il s'agit respectivement du noyau thalamique ventro-médian et du colliculus supérieur. L'activation spontanée du striatum arrête la décharge tonique de la SNr et lève ainsi l'inhibition imposée au noyau thalamique ventro-médian et au colliculus supérieur (d'après Chevalier et Deniau, 1990).

1.1.4. La neuromodulation des ganglions de la base

La substance noire compacte est composée de neurones dopaminergiques et est le seul noyau neuromodulateur interne des ganglions de la base. Les autres neuromodulateurs ciblant les ganglions de la base proviennent soit d'afférences externes (le raphé, le locus coeruleus ou le noyau pédonculopontin), soit des interneurons cholinergiques striataux (voir §2.1.4.).

1.2. Les différents noyaux des ganglions de la base

1.2.1. Le striatum

Le striatum (détaillé dans §2.) est le principal noyau d'entrée des ganglions de la base. Il reçoit des afférences excitatrices en provenance de l'ensemble de aires anatomo-fonctionnelles du cortex cérébral (Parent and Hazrati, 1995a) et du thalamus (McFarland and Haber, 2000) (voir §4.). Les neurones de sortie du striatum sont des neurones GABAergiques qualifiés classiquement de neurones épineux de taille moyenne (d'où ils tirent leur nom : medium-sized spiny neurons, MSNs). Ces neurones sont silencieux au repos ceci étant en partie lié à un potentiel de membrane très hyperpolarisé, autour de -90 / -80 mV *in vivo* et -80 / -75 mV *ex vivo* (Nisenbaum and Wilson, 1995; Wilson and Kawaguchi, 1996). Ainsi, des activités corticales et/ou thalamiques fortes et synchrones sont nécessaires pour faire décharger les MSNs. Par conséquent, ils sont considérés comme des détecteurs de coïncidence très efficaces, extrayant les informations corticales et thalamiques pertinentes du bruit de fond ambiant pour les transmettre aux autres noyaux des ganglions de la base, qui eux sont tous toniquement actifs. Les informations ainsi relayées par les MSNs empruntent les voies directe/indirecte pour sortir du striatum et mettre en jeu le phénomène de désinhibition des ganglions de la base. Chez le rongeur, les MSNs des voies directe/indirecte sont ségrégués au niveau moléculaire, notamment par l'expression respective des récepteurs dopaminergiques D₁ (D₁R) et D₂ (D₂R) (Gerfen, 1992; Valjent et al., 2009). Cependant cette ségrégation est imparfaite chez d'autres modèles animaux (voir §2.3.).

1.2.2. Le noyau sous-thalamique (NST)

Le NST est le seul noyau glutamatergique interne des ganglions de la base (Parent and Hazrati, 1995b). Deuxième noyau d'entrée, il reçoit des afférences excitatrices en provenance du cortex *via* la voie hyperdirecte (Nambu et al., 2002), et des noyaux intralaminaires du thalamus (Tepper et al., 2007). Dans le cadre de la voie indirecte, il reçoit des afférences inhibitrices provenant du GPe (Alexander and Crutcher, 1990; Joel and Weiner, 1997). Le NST projette ensuite sur les structures de sorties des ganglions de la base

(GPe et SNr), ce qui confère au NST un rôle de relai. Les neurones glutamatergiques du NST ciblent également le striatum, le GPe, la SNc (Bolam et al., 2000; Joel and Weiner, 1997) et le cortex (Degos et al., 2008). Le NST est modulé par les afférences dopaminergiques provenant de la SNc et par les afférences sérotoninergiques en provenance du raphé (Bolam et al., 2000; Joel and Weiner, 1997).

1.2.3. Le globus pallidus externe (GPe)

Le GPe est un noyau relai des ganglions de la base. Il reçoit une forte inhibition GABAergique en provenance du striatum (Oorschot, 1996) dans le cadre de la voie indirecte. Des afférences glutamatergiques en provenance du NST ciblent également le GPe. En retour, les neurones GABAergiques, toniquement actifs, de ce noyau projettent vers les structures de sortie des ganglions de la base (SNr/GPe) et vers le NST. Des études plus récentes ont montré que le GPe projette également aux interneurons striataux GABAergiques de type « fast-spiking » (FSI) (Mastro et al., 2014). Le GPe participe à la génération transitoire d'oscillation dans une gamme de fréquences *beta* (13-30 Hz) *via* la boucle qu'il forme avec les FSI et les MSNs (boucle GPe – FSI – MSN) (Corbit et al., 2016). Ces oscillations *beta* sont amplifiées par une déplétion dopaminergique (Corbit et al., 2016). Sur le plan neuromodulateur, le GPe reçoit des afférences cholinergiques en provenance du noyau pédonculopontin (Eid et al., 2016) et dopaminergiques en provenance de la SNc (Lindvall and Björklund, 1979). De façon intéressante, la déplétion dopaminergique entre une amplification des oscillations générées par la boucle GPe – FSI – MSN. Ces différents éléments indiquent que le GPe pourrait être un acteur clef de la maladie de Parkinson en amplifiant la propagation d'oscillations pathologiques et en altérant le traitement des informations par les ganglions de la base.

1.2.4. La substance noire reticulée (SNr) et le globus pallidus interne (GPe)

La SNr et le GPe (ou noyau entopédonculaire chez les rongeurs) sont les deux noyaux de sortie des ganglions de la base. Ils reçoivent des afférences excitatrices en provenance du NST (*via* les voies hyperdirecte et indirecte) (Smith et al., 1990), et inhibitrices provenant

principalement du striatum (voie directe) et dans une moindre mesure du GPe (Smith and Bolam, 1991). Les neurones de la SNr et du GPi sont GABAergiques et déchargent de manière spontanée (Atherton and Bevan, 2005; Deniau et al., 1978). Par conséquent, ils exercent une inhibition tonique et régulière sur les structures cibles des ganglions de la base : le thalamus et le tronc cérébral. D'un point de vue fonctionnel, la SNr est essentiellement impliquée dans les mouvements des yeux et de la tête (Hikosaka and Wurtz, 1983), alors que le GPi est nécessaire aux mouvements axiaux et aux mouvements des membres (Turner and Anderson, 2005) chez le singe.

1.2.5. La substance noire compacte (SNc)

La SNc est le noyau dopaminergique neuromodulateur des ganglions de base. La SNc reçoit des entrées inhibitrices en provenance du striatum (et plus spécifiquement des striosomes ; voir §2.2.2.), du GP et de la SNr (Bolam and Smith, 1990), et des entrées excitatrices en provenance du NST (Iribe et al., 1999; Kita and Kitai, 1987). La SNc reçoit également des projections neuromodulatrices de structures n'appartenant pas aux ganglions de la base. Parmi celles-ci, nous citerons le noyau pédonculopontin (cholinergique), le locus coeruleus (noradrénergique) ou encore le raphé dorsal (sérotoninergique) (Futami et al., 1995; Gervais and Rouillard, 2000; Paladini and Williams, 2004; Scarnati et al., 1986). Les neurones dopaminergiques de la SNc ciblent principalement le striatum dorsal (Obeso et al., 2008), où la dopamine libérée exerce un effet excitateur sur les MSNs de la voie directe (via les D₁R), un effet inhibiteur sur les MSNs de la voie indirecte (via les D₂R) (Gerfen and Surmeier, 2011). La SNc innerve également le GPe et le NST (Hassani et al., 1997; Lindvall and Björklund, 1979) et module la SNr par libération dendritique de dopamine (Grofova et al., 1982; Mailly et al., 2003). A l'échelle des ganglions de la base, la dopamine est cruciale pour le contrôle fin du mouvement, la planification de l'action et les fonctions cognitives supérieures (Cools, 2011; Do et al., 2012) et son absence est dramatiquement illustrée dans le cadre de la maladie de Parkinson.

1.3. Exemple de deux physiopathologies affectant les ganglions de la base : la chorée de Huntington et la maladie de Parkinson

La maladie de Parkinson et la chorée de Huntington sont deux maladies neurodégénératives affectant très sévèrement les ganglions de la base (Eidelberg and Surmeier, 2011; Graybiel, 2000; Obeso et al., 2008). Elles sont caractérisées, d'après le modèle « classique », par un déséquilibre (opposé) de la balance entre les voies directe/indirecte entraînant ainsi des troubles moteurs (Figure 4) ; il est à noter que dans la chorée de Huntington les MSNs appartenant aux deux voies finissent par dégénérer.

La chorée de Huntington est une pathologie génétique héréditaire (à transmission autosomique dominante) caractérisée, notamment, par des mouvements involontaires de type choréiques. La prévalence de cette maladie rare est 0.005-0.01% des individus en Europe et en Amérique du Nord (Borrell-Pagès et al., 2006) et se déclare généralement entre 35 et 50 ans. L'origine neuronale de cette pathologie provient de la dégénérescence de MSNs (Reiner et al., 1988). Les MSNs appartenant à la voie indirecte dégèrent plus fortement que ceux appartenant à la voie directe (Albin et al., 1989, 1991; Augood et al., 1996; Reiner et al., 1988; Richfield et al., 1995a, 1995b; Sapp et al., 1995). La chorée de Huntington induit ainsi un déséquilibre entre les voies directe/indirecte en faveur de la voie directe. Ainsi, les cibles des ganglions de la base sont désinhibées entraînant l'exécution de programmes moteurs involontaires.

La maladie de Parkinson est une maladie neurodégénérative progressive altérant graduellement la capacité d'exécuter des mouvements volontaires (Obeso et al., 2000). Elle touche 0.3% des individus dans les pays occidentaux et se déclare, en général, entre 45 et 70 ans. D'un point de vue physiopathologique, elle se caractérise par la dégénérescence des neurones de la SNc illustrant ainsi dramatiquement l'importance de la régulation de la dopaminergique au sein des ganglions de la base dans le contrôle moteur et la planification de l'action. Dans le modèle dit classique (Albin et al., 1989), la perte de l'innervation dopaminergique crée un déséquilibre de la régulation des voies trans-striatales directe et indirecte (voir §2.3.). En conséquence, les cibles des ganglions de la base sont inhibées de façon excessive, ce qui favorise la suppression du mouvement (Albin et al., 1989). Ce déficit moteur est accompagné tardivement par d'autres symptômes tels que des troubles

neuropsychiatriques et le déficit d'apprentissage (pour revue voir : Graybiel, 2000). Les entrées corticales et thalamiques au striatum sont également touchées dans la maladie de Parkinson : les règles de plasticité synaptique cortico-striatale sont altérées (pour revue voir : Calabresi et al., 2007; Lovinger, 2010) et les noyaux thalamiques projetant au striatum dégèrent partiellement (Henderson et al., 2000a). La maladie de Parkinson rend compte de façon dramatique du rôle crucial de la régulation dopaminergique pour l'élaboration de programmes moteurs et l'exécution des mouvements.

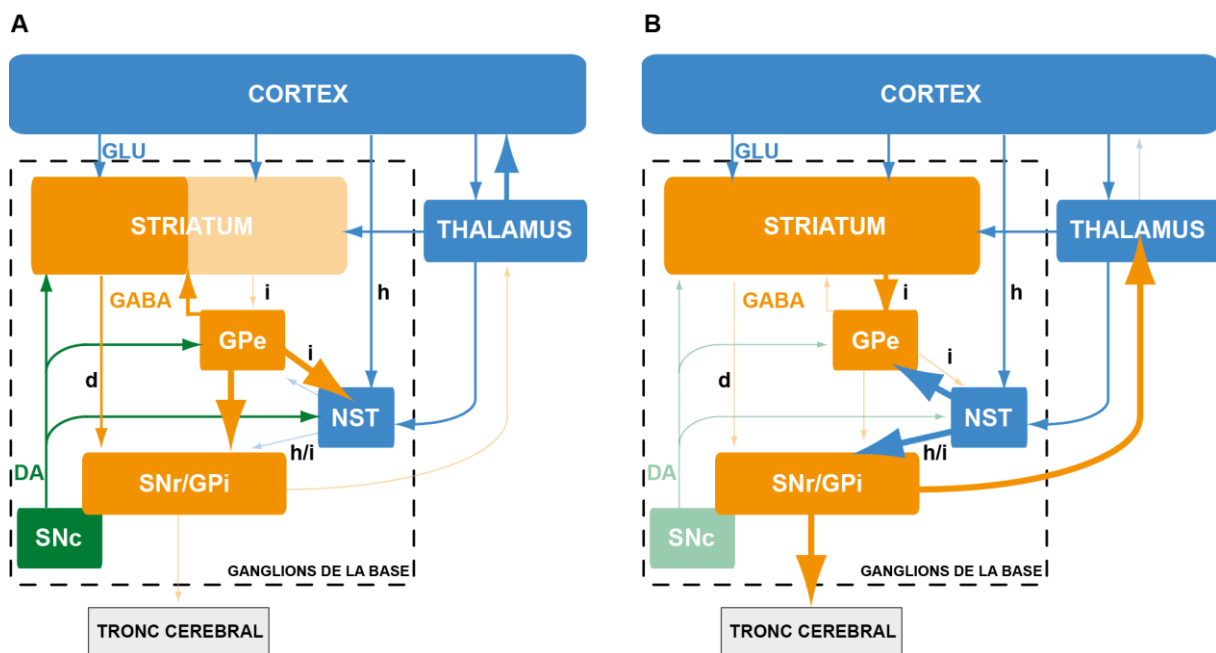


Figure 4 : Les altérations du fonctionnement des ganglions de la base lors de la chorée de Huntington et la maladie de Parkinson. A, La chorée de Huntington est principalement caractérisée par une dégénérescence des MSNs de la voie indirecte, entraînant un déséquilibre en faveur de l'inhibition de la SNr/GPi. Par conséquent, les structures cibles restent désinhibées ce qui provoque l'exécution involontaire de programmes moteurs. B, Lors de la maladie de Parkinson, les neurones dopaminergiques de la SNc et donc leurs afférences dopaminergiques dégèrent. La dopamine ayant des effets différents (voire opposés) sur les MSNs de la voie directe (effet excitateur) et ceux de la voie indirecte (effet inhibiteur), la perte de ces afférences dopaminergiques entraîne un déséquilibre d'activité entre ces deux voies trans-striatales. En effet, l'activité de la voie directe est réduite tandis que celle de la voie indirecte est augmentée, ce qui entraîne une sur-inhibition des cibles des ganglions de la base et par conséquent, l'inhibition de la mise en place de mouvement.

2. Le striatum dorsal

Le striatum dorsal est le principal noyau d'entrée des ganglions de la base (l'autre noyau d'entrée étant le noyau sous-thalamique). Il reçoit des afférences excitatrices en provenance de toutes les aires corticales, des plus limbiques jusqu'aux somato-sensorielles (McGeorge and Faull, 1989) et du thalamus (Berendse and Groenewegen, 1990). Le striatum forme un système complexe d'intégration basé sur les différentes populations neuronales qui le composent et sur sa neuromodulation (Bolam et al., 2000; Lavoie and Parent, 1990; Smith et al., 1994). Le mode de fonctionnement du striatum, silencieux au repos, est le suivant : il agit comme un détecteur de coïncidences qui extrait du bruit de fond les informations corticales et thalamiques considérées comme pertinentes en fonction du contexte, puis les transmet aux autres noyaux des ganglions de la base, qui eux sont toniquement actifs.

2.1. Caractéristiques anatomo-fonctionnelles du striatum et des populations neuronales le composant

2.1.1. Territoires et compartiments striataux

Bien qu'il n'existe pas de frontière anatomique nette, le striatum peut être divisé en une sous-région dorso-médiale et dorso-latérale (Voorn et al., 2004). Cette séparation se base sur les différentes fonctions physiologiques assurées par ces deux régions (voir §2.4.), ainsi que par les afférences qu'elles reçoivent (le striatum dorso-médial reçoit principalement des afférences en provenance des aires corticales préfrontales et pariétales alors que le striatum dorso-latéral reçoit principalement des afférences en provenance des cortex somato-sensoriels).

Une autre hétérogénéité caractéristique du striatum repose sur l'existence de deux compartiments anatomo-fonctionnels formant une mosaïque : la matrice et les striosomes (Figure 5). Cette compartimentation a été mise en évidence pour la première fois grâce à l'immunomarquage de l'enzyme de dégradation de l'acétylcholine, l'acétylcholine estérase. Cette enzyme est fortement exprimée dans l'ensemble du striatum sauf dans certaines zones définies sous le terme de striosomes. Le compartiment riche en acétylcholine estérase

fut quant à lui nommé la matrice (Graybiel et al., 1978). D'autres marqueurs spécifiques de chacun des compartiments furent décrits par la suite, comme la substance P et l'énképhaline respectivement pour la voie directe et la voie indirecte (Gerfen, 1992). En plus de l'acétylcholine estérase, la matrice est également enrichie en somatostatine, en calbindine, en récepteurs aux endocannabinoïdes de type 1 (CB₁R) et en tyrosine hydroxylase (TH) (Crittenden and Graybiel, 2011). Les striosomes sont principalement enrichis en récepteurs μ -opioïdes (Desban et al., 1993; Pert et al., 1976) mais également en D₁R et en récepteurs à l'acétylcholine (AChR) (Crittenden and Graybiel, 2011). Ces compartiments diffèrent également par leurs afférences (voir §2.3.) et par conséquent leurs rôles potentiels.

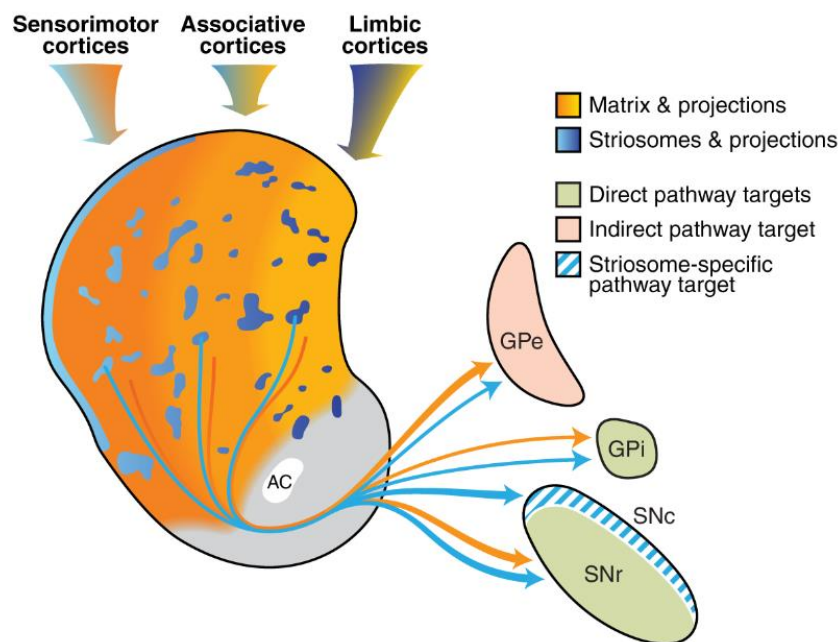


Figure 5 : Schéma de l'organisation des compartiments striaux matrice et striosomes et de leurs participations aux voies directe et indirecte. Les striosomes sont représentés en bleu et la matrice est représentée en orange. Les nuances du striatum médial vers le striatum latéral correspondent aux domaines striaux limbique, associatif et sensorimoteur. Les flèches partant du striatum sont colorées en accord avec les compartiments striaux dont elles sont issues. Le noyau accumbens est représenté en gris. En vert, les structures ciblées par le striatum appartenant à la voie directe (la substance noire réticulée (SNr) et le globus pallidus interne (GPi)) et en rose, les structures ciblées par le striatum appartenant à la voie indirecte (globus pallidus externe (GPe)). Les hachures bleues représentent le territoire de la SNc (substance noire compacte) recevant des afférences striatales en provenance uniquement des striosomes. AC : commissure antérieure. D'après Crittenden and Graybiel.

Sur le plan anatomique, si la matrice occupe la grande majorité du striatum, les striosomes ne représentant que 10-15% du volume striatal (Gerfen, 1992; Graybiel et al., 1978; Johnston et al., 1990; Morigaki and Goto, 2016). Les striosomes forment un réseau de canaux interconnectés imbriqués dans la matrice et principalement localisés dans les parties antérieures et médianes du striatum (Desban et al., 1993). La distribution des deux compartiments dans les territoires fonctionnels du striatum n'est pas uniforme. En effet, le striatum dorso-médial est enrichi en striosomes tandis que le striatum dorso-latéral est quasiment exclusivement matriciel (Donoghue and Herkenham, 1986; Ragsdale and Graybiel, 1990).

Ce doctorat porte principalement sur les plasticités synaptiques des circuits neuronaux cortico-striataux et thalamo-striataux au niveau du striatum dorso-latéral.

2.1.2. Les neurones de sortie du striatum

Les neurones de sortie du striatum, ou MSNs (pour « medium-sized spiny neurons »), constituent la population majoritaire des neurones du striatum. Ils représentent 75-80% des neurones du striatum chez les primates et 90-95% chez les rongeurs (Rymar et al., 2004). Leurs corps cellulaires, de forme arrondie et mesurant entre 10-15 μm , sont les points de départ de 4-5 dendrites primaires qui, après de nombreuses ramifications, sont couverts d'un grand nombre d'épines dendritiques (Wilson and Groves, 1980) (Figure 6A). Ces caractéristiques morphologiques sont à l'origine du nom de MSNs. De plus, l'arborisation dendritiques de chaque MSN est cantonnée exclusivement à un territoire (Kawaguchi et al., 1989) rendant impossible toute communication (via les synapses chimiques et électriques) directe entre deux MSNs de compartiments différents.

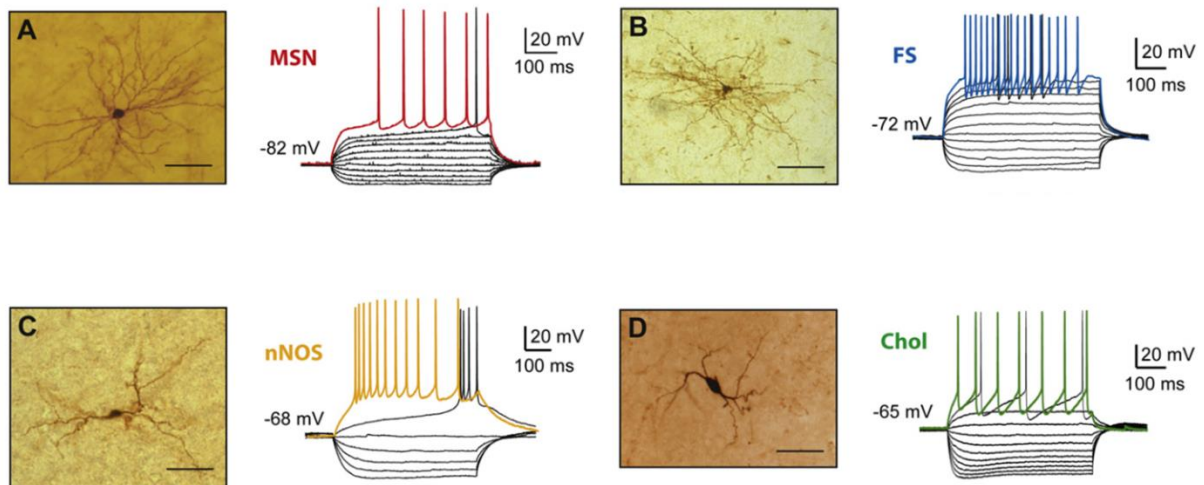


Figure 6 : Les principales sous-populations neuronales du striatum. Pour chaque panel, visualisation de la morphologie neuronale après injection de biocytine (à gauche) et identification des caractéristiques électrophysiologiques en patch-clamp *ex vivo* en configuration « courant-imposé ». (A) exemple d'un MSN ; (B) exemple d'un interneurone GABAergique de type « fast-spiking » (FS) ; (C) exemple d'un interneurone exprimant la NO-synthase (nNOS) ; et (D) exemple d'un interneurone cholinergique (Chol). D'après Fino and Venance, 2011.

Les MSNs sont des neurones GABAergiques (Oertel and Mugnaini, 1984; Ribak et al., 1978) dont les axones projettent principalement vers les structures de sortie des ganglions de la base *via* deux voies trans-striatales, dites directe et indirecte. Chez la souris, les MSNs sont répartis en deux sous-populations, en fonction de la structure sur laquelle ils projettent. Les MSNs dont les afférences projettent à la substance noire réticulée appartiennent à la voie dite directe et expriment spécifiquement le récepteur dopaminergique D₁R. Les MSNs dont les afférences projettent au globus pallidus externe appartiennent à la voie dite indirecte et expriment les D₂R. Ils expriment également des peptides neuroactifs, notamment des opioïdes (les enképhalines et la dynorphine) ou des tachykinines (substance P), qui sont co-libérés avec le GABA. Ces peptides sont exprimés différenciellement dans les MSNs en fonction de leur appartenance à la voie directe ou indirecte. Les MSNs de la voie directe sont enrichis en substance P, en dynorphine et en récepteurs muscariniques à l'acétylcholine M₄R, alors que ceux de la voie indirecte expriment l'enképhaline et les récepteurs à l'adénosine A_{2A} (A_{2A}R) (Calabresi et al., 2014; Gerfen, 1992; Surmeier et al., 1996; Valjent et al., 2009). Il est également à noter que si l'arbre dendritique de l'ensemble de ces neurones s'étend dans une sphère d'environ 300 µm de diamètre, les MSNs

exprimant les D₁R et D₂R diffèrent tout de même dans leurs morphologies somatodendritiques. En effet, ceux exprimant les D₁R sont plus ramifiés que ceux exprimant les D₂R, même si la longueur moyenne des dendrites est la même entre les 2 populations de MSNs (Gertler et al., 2008) (Figure 7A). Indépendamment de l'appartenance aux voies directe et indirecte, les MSNs présentent des collatérales récurrentes (Preston et al., 1980; Somogyi et al., 1981; Wilson and Groves, 1980) qui permettent aux MSNs de communiquer entre eux *via* des synapses chimiques unidirectionnelles ou électriques bidirectionnelles (Czubayko and Plenz, 2002; Plenz, 2003; Venance et al., 2004) ; Les MSNs participent ainsi activement aux circuits d'interactions locales dans le striatum (Plenz et al., 2003). Ces deux types de transmission, chimique et électrique, sont mutuellement exclusifs : deux MSNs couplés chimiquement ne le sont pas électriquement et vice-versa (Venance et al., 2004). Les connexions inter-MSNs sont diffuses et faibles, et ne concernent que quelques neurones voisins (Czubayko and Plenz, 2002; Guzmán et al., 2003; Koos et al., 2004; Planert et al., 2010; Plenz, 2003; Taverna et al., 2004; Tunstall et al., 2002; Venance et al., 2004). Cependant, bien qu'un MSN pré-synaptique ait peu de chance d'affecter l'émission d'un potentiel d'action par le MSN post-synaptique, une synapse MSN-MSN peut exercer un effet puissant sur le traitement dendritique local. Cela pourrait inclure une influence sur la rétro-propagation du potentiel d'action, la dynamique calcique dendritique et aussi les plasticités synaptiques cortico- et thalamo-striatales (Carter and Sabatini, 2004; Kerr and Plenz, 2002, 2004; Plenz, 2003).

Electrophysiologiquement, les MSNs sont caractérisés par un potentiel de repos très hyperpolarisé (inférieur à -75 mV *ex vivo*), une résistance d'entrée relativement faible (50-150 MΩ), une relation courant/voltage rectifiante, un délai important de l'émission du 1^{er} potentiel d'action et une décharge régulière (Kawaguchi et al., 1989; Kita et al., 1984). Les MSNs possèdent des canaux potassiques qui influencent leurs propriétés d'intégration en fonction de leur potentiel de membrane (Kawaguchi et al., 1989; Nisenbaum and Wilson, 1995; Nisenbaum et al., 1994). En effet, les canaux potassiques de rectification entrante (Kir) maintiennent le potentiel de membrane du neurone dans un état très hyperpolarisé et contribuent à la faible résistance d'entrée du neurone à son potentiel de repos (Mahon et al., 2000; Mermelstein et al., 1998). L'hyperpolarisation associée à une conductance membranaire élevée, constitue un frein à la sommation d'entrées excitatrices et donc à

l'émission d'un potentiel d'action. Pour des potentiels plus dépolarisés, les Kir s'inactivent et la résistance d'entrée augmente, rendant ainsi plus réactif le neurone à des entrées synaptiques corticales et/ou thalamiques. Le courant potassique à inactivation lente (K_{AS}), intervient dans le contrôle de la décharge des MSNs. Il s'active vers des potentiels proches du seuil de décharge (autour de -40 mV), et est à l'origine d'une lente rampe de dépolarisation qui retarde donc le déclenchement du potentiel d'action (Kawaguchi et al., 1989; Nisenbaum and Wilson, 1995). Bien que les deux populations de MSNs ont des propriétés électrophysiologiques globalement similaires, les MSNs exprimant les D_2R sont caractérisés par une rhéobase plus basse et sont donc plus excitables que les MSNs exprimant les D_1R (Gertler et al., 2008; Planert et al., 2013) (Figure 7B). *In vivo* chez des rats anesthésiés, les MSNs restent globalement silencieux (en l'absence d'entrées synaptiques puissantes) malgré les fluctuations de leur potentiel membranaire (Wilson and Groves, 1981 ; Mahon et al., 2001). Ces fluctuations reflètent des transitions entre deux niveaux de polarisation de la membrane, un état hyperpolarisé (« down state ») qui correspond au potentiel de repos des neurones et un état plus dépolarisé (« up state »), alternant à une fréquence d'environ 1 Hz (Stern et al., 1998; Wilson and Kawaguchi, 1996). Plus tard, les enregistrements simultanés *in vivo* de l'électroencéphalogramme cortical et l'activité des MSNs ont permis de mettre en parallèle des activités synchrones corticales avec l'activité en états « up and down » des MSNs (Mahon et al., 2001). Il a donc été proposé que cette activité corticale génère les oscillations du potentiel de membrane des MSNs et leur imprime son rythme. Les états « up » et « down » sont fortement modulés par les anesthésiques (Mahon et al., 2001) et dépendent de l'état de vigilance. Chez les rats, ils sont retrouvés dans les phases de sommeil lent mais sont quasiment absents (sous forme rythmique en tout cas) dans les états d'éveil (Mahon et al., 2006).

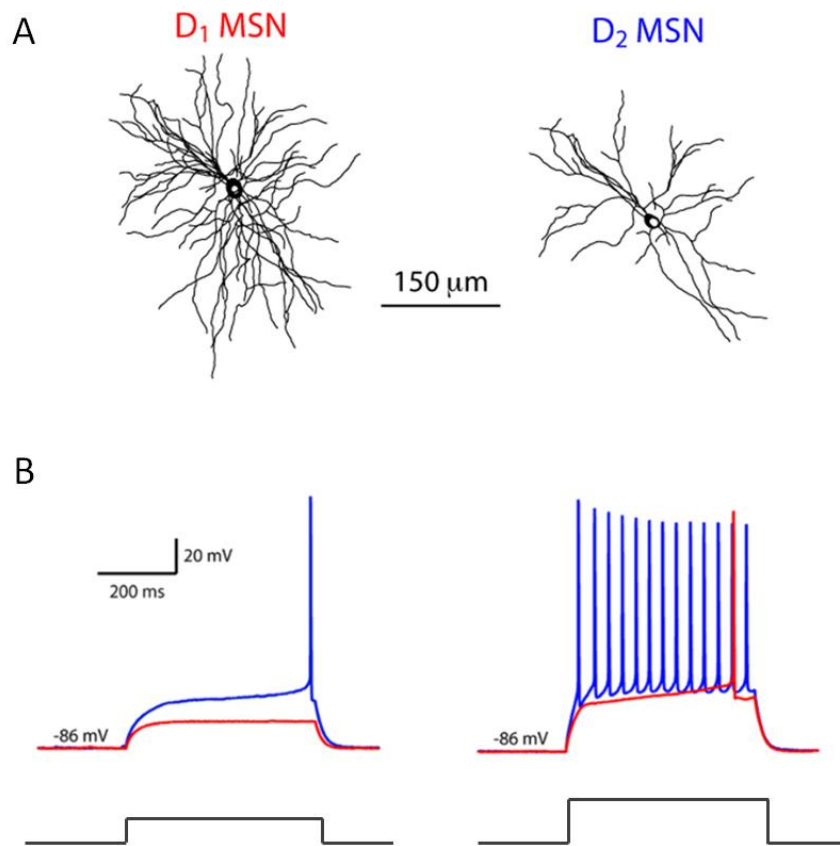


Figure 7 : La morphologie et l'excitabilité diffèrent chez les MSNs des voies directe et indirecte. (A) Reconstruction en 3 D de MSNs de souris marqués à la biocytine ; appartenant soit à la voie directe (à gauche ; D₁R-MSN) soit à la voie indirecte (à droite ; D₂R-MSN). (B) Patrons de décharges des MSNs de la voie directe (en rouge) et de la voie indirecte (en bleu). A gauche l'injection d'un courant de 150 pA permet d'atteindre la rhéobase d'un D₂R-MSN et à droite l'injection d'un courant de 210 pA permet d'atteindre la rhéobase d'un D₁R-MSN. D'après Gertler et al., 2008.

Les propriétés électriques membranaires des MSNs leur confèrent un rôle de filtre, limitant la sommation et la propagation des entrées synaptiques. Ces propriétés membranaires sont déterminantes dans le rôle du striatum dans la détection et l'intégration de l'activité corticale et thalamique. Les MSNs, globalement silencieux au repos, doivent recevoir des entrées excitatrices de fortes amplitudes et corrélées dans le temps pour pouvoir émettre des potentiels d'action (Mahon et al., 2001) et donc relayer les informations corticales et/ou thalamiques aux structures de sorties des ganglions de la base afin de mettre en place un comportement adapté au contexte grâce aux stimuli environnementaux détectés (Figure 8).

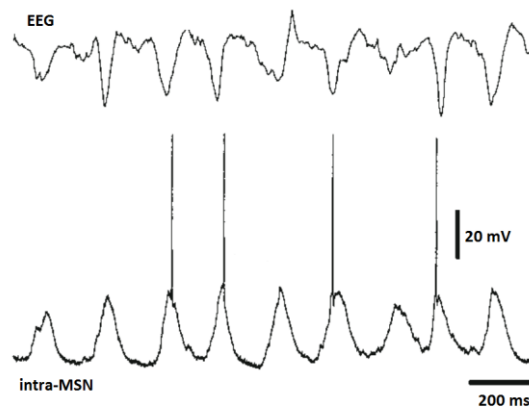


Figure 8 : Extraction des informations corticales par les MSNs. Enregistrements simultanés, *in vivo* chez des rats anesthésiés, de l'activité intracellulaire d'un MSN et d'un électroencéphalogramme (EEG) du cortex moteur orofacial contralatéral. L'activation d'un grand nombre de neurones corticaux dans une fenêtre de temps courte permet de dépolariser les MSNs jusqu'à ce qu'ils atteignent leurs seuils de décharge. D'après Mahon et al., 2001.

2.1.3. Les interneurones GABAergiques

Les interneurones GABAergiques de type « fast-spiking » (FSIs). Les interneurones GABAergiques exprimant la parvalbumine dits « fast-spiking » représentent 1-2% de la population neuronale du striatum dorsal chez les rongeurs (Tepper and Bolam, 2004; Tepper et al., 2004, 2008). Ils sont caractérisés par un corps cellulaire rond d'environ 16 μm de diamètre (Figure 6B). L'arbre dendritique de ces interneurones (environ 500 μm de diamètre) est très ramifié et dépourvu d'épine. Leur axone est quant à lui court et forme une arborisation dense, *via* ses collatérales (l'arborisation axonale s'étend sur un diamètre de 300 à 400 μm), favorisant les contacts locaux (Kawaguchi et al., 1995). Les arborisations dendritiques et axonales des FSIs s'étendent indifféremment dans les territoires matriciels et striosomaux (Fukuda, 2009; Kubota and Kawaguchi, 1993), permettant ainsi de faire un lien entre ces deux compartiments anatomo-fonctionnels (voir §2.1.1.).

Ex vivo, les FSIs ont un potentiel de membrane hyperpolarisé au repos (autour de -70 mV) et une résistance d'entrée de 100-170 M Ω . Les potentiels d'action de ces interneurones ont une durée très courte (environ 1 ms) et sont suivis d'une phase de post-hyperpolarisation de grande amplitude et de très courte durée (3 ms) (Taverna et al., 2007). L'injection somatique d'un courant dépolarisant dans ces interneurones déclenche une

décharge à fréquence élevée (40 Hz en moyenne et pouvant atteindre 200 Hz (Kawaguchi, 1993; Kawaguchi et al., 1995; Taverna et al., 2007)) (Figure 6B). Cette dernière caractéristique est à l'origine de leur appellation électrophysiologique de neurones « fast-spiking ».

Le cortex et le thalamus envoient de puissantes afférences glutamatergiques aux interneurons « fast-spiking » (Mallet et al., 2005; Ramanathan et al., 2002; Sciamanna et al., 2015) (voir §4.). Les interneurons « fast-spiking » sont connectés les uns aux autres par des jonctions gap créant ainsi un réseau dont la décharge pourrait être synchronisée (Koós and Tepper, 1999a; Tepper et al., 2004). Ce réseau GABAergique local est largement modulé par un autre réseau local constitué d'interneurons cholinergiques. En effet, l'acétylcholine a un double effet sur les interneurons GABAergiques : un effet excitateur les dépolarisant *via* l'activation des récepteurs nicotiques somatiques ; et un effet inhibiteur au niveau de terminaisons axonales *via* les récepteurs muscariniques $M_{1/4}$, réduisant ainsi l'inhibition qu'exercent les FSIs sur les MSNs (Koós and Tepper, 2002). Les afférences dopaminergiques ciblant les FSIs striataux ont un double effet excitateur : directe *via* l'activation récepteurs D_1 présent sur ces interneurons (Bracci et al., 2002; Centonze et al., 2003) ; et indirecte, par l'inhibition des afférences GABAergiques ciblant les FSIs *via* l'activation des récepteurs D_2 pré-synaptiques (Bracci et al., 2002). Des connexions des MSNs sur les FSIs n'ont jamais été observées (Koós and Tepper, 1999a; Taverna et al., 2007).

Les FSIs ciblent les MSNs essentiellement au niveau de leur soma et de leurs dendrites proximaux où ils exercent une puissante inhibition de type « feed-forward » (Kreitzer, 2009; Tepper and Bolam, 2004; Tepper et al., 2004, 2010). Les MSNs, appartenant indifféremment à la voie directe ou à la voie indirecte (Planert et al., 2010), sont contactés par 4 à 27 FSIs (Koós and Tepper, 1999a). Un potentiel d'action émis par un seul FSI peut induire un potentiel post-synaptique inhibiteur capable de retarder ou même d'empêcher la décharge du MSN (Koós and Tepper, 1999a; Paille et al., 2013). L'inhibition, des MSNs par ces interneurons, est plus forte que celle des collatérales récurrentes des MSNs (Koos et al., 2004) et est médiée par l'activation des récepteurs ionotropiques $GABA_A$ (Koos et al., 2004). Le GABA peut également activer les récepteurs métabotropiques $GABA_B$ essentiellement localisés sur les terminaisons corticales diminuant la réponse cortico-striatale (Nisenbaum et al., 1992). Les FSIs ont un rôle clef dans le contrôle de la décharge des MSNs *via* la

modulation de leur excitabilité et de leur intégration d'entrées excitatrices. Le fort poids inhibiteur des interneurons sur les MSNs indique que cette inhibition « feed-forward » pourrait augmenter la sélectivité des informations corticales et thalamiques par les MSNs. En effet, ces interneurons GABAergiques, qui reçoivent des connexions monosynaptiques cortico- et thalamo-striatales sont activés peu avant les MSNs (Fino et al., 2008; Mallet et al., 2005). Les FSIs pourraient donc inhiber très efficacement les MSNs recevant des entrées faibles du cortex et du thalamus. De cette façon, la mise en place de canaux fonctionnels parallèles au sein du striatum pourrait être renforcée ainsi que leur rôle dans la transmission des informations cortico- et thalamo-striatales pertinentes.

Dans ce doctorat, une partie des expériences de plasticité thalamo-striatales a été réalisée sur les interneurons « fast-spiking » striataux, d'où ce chapitre qui leurs est consacré.

Les interneurons GABAergiques de type « persistent and low-threshold spiking » (PLTS).

Ces interneurons GABAergiques représentent environ 1-2% des neurones striataux chez le rongeur (Kawaguchi, 1993; Kawaguchi et al., 1995; Rymar et al., 2004). Ils possèdent un corps cellulaire allongé et irrégulier (environ 15 μm de diamètre) duquel part trois ou quatre longs dendrites (30-50 μm), non épineux et beaucoup moins ramifiés que ceux des autres interneurons GABAergiques (Figure 6C). Leur arborisation axonale est particulière car d'une part elle est la moins dense des neurones striataux et d'autre part elle est la plus étendue (certains axones mesurent jusqu'à 1 mm) (Tepper et al., 2010). Les interneurons PLTS peuvent co-exprimer différentes combinaisons de marqueurs tels que la NO-synthase, la somatostatine, la NADPH-diaphorase ou le neuropeptide Y (Gittis and Kreitzer, 2012; Rymar et al., 2004).

Leur signature électrophysiologique se caractérise par l'émission d'un doublet de potentiels d'action à la rhéobase suivi par une décharge persistante dépendante du calcium (Fino and Venance, 2011; Kawaguchi, 1993; Kawaguchi et al., 1995)(Figure 6C). Pour cette raison, ils ont été nommés interneurons PLTS pour « persistent and low-threshold spiking » (PLTS). *Ex vivo*, ces interneurons ont un potentiel de repos relativement dépolarisé (environ -60 mV), une résistance d'entrée forte (>300 M Ω) et un seuil de potentiel d'action bas (Tepper et al., 2010).

Comme les FSIs, les interneurones PLTS sont innervés par des afférences glutamatergiques en provenance du cortex et du thalamus (Kubota and Kawaguchi, 2000; Sidibé and Smith, 1999; Vuillet et al., 1989). Ils contactent en retour les dendrites des MSNs principalement au niveau du cou des épines, formant des synapses inhibitrices de poids relativement faibles (Gittis et al., 2010; Kubota and Kawaguchi, 2000). L'aire des contacts synaptiques de ces interneurones avec leurs cibles est plus petite que celle formée par les FSIs (Kubota and Kawaguchi, 2000).

De par l'agencement anatomique de leurs synapses sur le cou des épines dendritiques des MSNs, les interneurones PLTS pourraient inhiber la transmission de potentiels excitateurs de l'épine vers les dendrites, *via* le GABA. Il a été observé que ces interneurones inhibaient les MSNs (Tepper and Bolam, 2004). D'autre part, le monoxyde d'azote (NO) libéré par ces interneurones augmente le couplage diffusionnel (*via* les synapses électriques) entre MSNs (O'Donnell and Grace, 1996). Cela pourrait contribuer à la synchronisation des décharges d'un groupe de MSNs électriquement couplés et ainsi impacter les transmissions cortico- et thalamo-striatales (Centonze et al., 2003).

Autres types d'interneurones GABAergiques. Au moins quatre autres types d'interneurones GABAergiques sans épine sont décrits dans la littérature. Les interneurones immuno-réactifs pour la calretinine (Kawaguchi et al., 1995) ont une taille moyenne (12-20 μm) et sont dispersés dans la partie caudale du striatum (Bennett and Bolam, 1993). Ces interneurones, représentent 0.8% des neurones striataux chez le rat (Rymar et al., 2004). Les interneurones à calrétinine ont une signature électrophysiologique de type « low-threshold spiking » (Koós and Tepper, 1999a). Ils exercent un contrôle inhibiteur de l'excitabilité des MSNs pouvant retarder ou empêcher les potentiels d'action (Tepper and Bolam, 2004).

Parmi les populations minoritaires il y a notamment : 1) les interneurones qui expriment la TH (Ünal et al., 2011) sans avoir la capacité de relâcher de la dopamine (Tritsch et al., 2016; Xenias et al., 2015) ; 2) les interneurones à Neuropeptide-Y neurogliaform (NPY-NGF) qui transforment l'activité synchrone des interneurones cholinergiques en inhibition des MSNs (Ibáñez-Sandoval et al., 2011) ; et 3) les interneurones à adaptation rapide (FAIs) qui reçoivent de puissantes afférences cholinergiques et sont fortement connectés aux MSNs (Faust et al., 2015).

2.1.4. Les interneurones cholinergiques

Les interneurones cholinergiques sont les seuls neurones non-GABAergiques du striatum dorsal et représentent 0.3-2% des neurones striataux chez les rongeurs (Kawaguchi et al., 1993, 1995; Kreitzer, 2009; Rymar et al., 2004). Leur nature cholinergique fut mise en évidence en se basant sur leur immunoréactivité à la choline acétyltransférase (Bolam et al., 1984). Ils possèdent un corps cellulaire de grande taille (50µm) d'où émergent 3 à 6 dendrites, non épineux et peu ramifiés, formant un arbre dendritique qui peut atteindre 1 mm de diamètre (Kawaguchi et al., 1995) (Figure 6D). L'axone des interneurones cholinergiques est lui, particulièrement long et ramifié (environ 240 µm) (DiFiglia and Carey, 1986; Kawaguchi, 1993; Kawaguchi et al., 1995).

Concernant leurs propriétés électrophysiologiques, les interneurones cholinergiques sont caractérisés, *ex vivo*, par un potentiel de repos dépolarisé (environ -55 mV) et une résistance d'entrée forte (environ 300 MΩ) (Fino et al., 2008; Kawaguchi, 1993). Une autre caractéristique de ces interneurones est la présence d'un sag à l'injection d'un courant hyperpolarisant. Ce sag est sous-tendu par le courant dépolarisant activé par hyperpolarisation (courant I_h). *In vivo*, les interneurones cholinergiques sont toniquement actifs, ce qui leur a valu le nom de « TANS » (ou « tonically active neurons ») (Aosaki et al., 1995; Wilson et al., 1990) (Figure 6D). En effet, ils déchargent spontanément entre 2-10 Hz grâce à l'action combinée des courants sodiques persistants et des courants cationiques activés par hyperpolarisation (I_h) (Bennett et al., 2000). La longue durée des potentiels d'action émis (environ 5 ms) et la longue phase de post-hyperpolarisation déterminent leur faible fréquence de décharge (Aosaki et al., 1995; Kawaguchi, 1993; Wilson et al., 1990).

Les interneurones cholinergiques reçoivent des afférences glutamatergiques en provenance du thalamus (Lapper and Bolam, 1992) et du cortex (Fino et al., 2008; Thomas et al., 2000a). Ils reçoivent également des entrées inhibitrices en provenance des MSNs (Bolam et al., 1986).

Via leur neurotransmetteur l'acétylcholine, ces interneurones agissent principalement sur les récepteurs muscariniques exprimés sur les afférences cortico-striatales et sur les MSNs (Acquas and Chiara, 2002; Hersch et al., 1994; Malenka and Kocsis, 1988). Ces récepteurs sont classés en deux familles : les récepteurs excitateurs (M₁, M₃, M₅), couplés

positivement à la voie de la phospholipase C *beta* et les récepteurs inhibiteurs (M_2 , M_4), couplés négativement à l'adénylate cyclase (Acquas and Chiara, 2002; Yan and Surmeier, 1996). Les MSNs expriment différents récepteurs muscariniques en fonction de leur appartenance à la voie directe ou la voie indirecte : les récepteurs M_1 (excitateurs) sont exprimés par tous les MSNs alors que les récepteurs M_4 (inhibiteurs) sont exprimés par ceux de la voie directe. Par conséquent, les interneurons cholinergiques exerceraient des effets différentiels, activateurs ou inhibiteurs, sur les MSNs en fonction de leur appartenance à la voie directe ou indirecte (Acquas et al., 2002). L'application de muscarine, sur les MSNs entraînant un courant entrant dépendant de l'activation des récepteurs M_1 , semble cependant démontrer que ces récepteurs excitateurs ont un poids plus important (Lin et al., 2004; Perez-Rosello et al., 2005). De plus, les agonistes muscariniques (acétylcholine ou muscarine) permettent d'augmenter l'excitabilité puis le taux de décharge des MSNs (Perez-Rosello et al., 2005). Les interneurons cholinergiques modulent également les afférences corticales ciblant les MSNs *via* les récepteurs muscariniques (probablement M_4) et entraînent une inhibition des entrées corticales (Pakhotin and Bracci, 2007). Contrairement aux MSNs, les FSIs expriment des récepteurs ionotropiques nicotiques à l'acétylcholine. L'activation de ces récepteurs déclenche une dépolarisation et une augmentation de l'excitabilité de ces interneurons (Koós and Tepper, 2002). Pour finir, les interneurons PLTS sont eux modulés par le réseau cholinergique par l'intermédiaire des récepteurs M_1 et M_2 qu'ils expriment (Bernard et al., 1998).

Les interneurons cholinergiques jouent un rôle majeur dans le transfert des informations liées aux phénomènes de récompense. En effet, ils répondent aux stimuli associés à la récompense en stoppant (ou ralentissant) leur décharge concomitamment avec la décharge des neurones dopaminergiques de la SNc (Aosaki et al., 1994; Apicella, 2007; Graybiel et al., 1994; Morris et al., 2004). Il a également été montré que cette réponse n'est pas seulement induite dans le cadre d'un apprentissage mais aussi dès la présentation d'une récompense unique (Apicella et al., 1997). L'arrêt transitoire des interneurons cholinergiques est d'ailleurs plus marqué si la récompense est présentée de manière aléatoire plutôt que dans une tâche apprise au préalable. En plus de relayer les informations extra-striatales liées à la récompense, les interneurons cholinergiques également régulent les interactions intra-striatales. Bien que préférentiellement localisés dans la matrice, ils

étendent leurs dendrites jusque dans les striosomes (Kubota and Kawaguchi, 1993) et joueraient donc un rôle dans le dialogue entre ces deux compartiments (voir §2.1.1.).

2.2. Les afférences striatales

2.2.1. Les afférences excitatrices et inhibitrices

Le striatum dorsal reçoit massivement des afférences glutamatergiques en provenance de l'ensemble du cortex cérébral et de certains noyaux thalamiques intralaminaires (Figure 9). Ces connexions étant centrales dans la thèse, un chapitre leur est entièrement consacré par la suite (voir §4.). Le striatum reçoit des afférences inhibitrices en provenance du GPe. En effet, les neurones GABAergique positifs à la parvalbumine de ce noyau (environ 40% des neurones du GPe) projettent au striatum (Bevan et al., 1998; Mallet et al., 2012; Saunders et al., 2016). Les axones pallido-striataux forment des synapses inhibitrices efficaces sur les interneurons PLTS et les FSIs, mais pas sur les MSNs (Saunders et al., 2016).

2.2.2. Les afférences neuromodulatrices

Les afférences dopaminergiques. Les circuits striataux sont fortement modulés par les afférences dopaminergiques en provenance de la substance noire compacte (Gerfen and Surmeier, 2011; Tritsch and Sabatini, 2012).

Comme les entrées corticales (voir §4.1.), les afférences dopaminergiques ciblent les épines dendritiques des MSNs (Bolam and Smith, 1990; Freund et al., 1984; Smith et al., 1994 ; pour revue voir Smith et al., 2014) (Figure 9), et sont donc idéalement placées pour agir sur la transmission cortico-striatale. Les récepteurs dopaminergiques sont classés en fonction de leurs effets excitateurs (D₁R et D₅R) ou inhibiteurs (D₂R, D₃R et D₄R) (Kebabian and Calne, 1979). Par conséquent, les MSNs de la voie directe exprimant majoritairement D₁R et ceux de la voie indirecte expriment principalement D₂R (Gerfen, 1992) sont différemment régulés par la dopamine. Les transitions entre les états « up » et « down » au niveau des dendrites des MSNs sont également modulées par la signalisation

dopaminergique. La durée des états « up » est allongée par l'activation de D_1R sur les MSNs de la voie directe, alors qu'elle est réduite par l'activation de D_2R sur les MSNs de la voie indirecte (Plotkin et al., 2011). Des études plus récentes suggèrent que les neurones dopaminergiques inhibent monosynaptiquement les MSNs *via* la libération d'un agoniste des récepteurs GABA de type A ($GABA_A R$) (Tritsch and Sabatini, 2012; Tritsch et al., 2014).

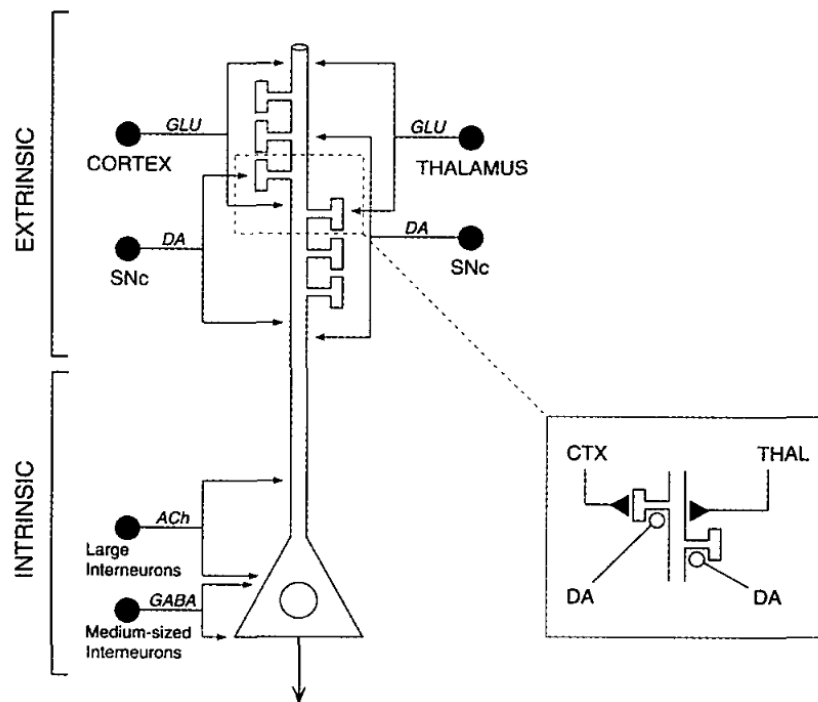


Figure 9 : Représentation schématique des différentes entrées ciblant le striatum. Les MSNs reçoivent des afférences glutamatergiques au niveau de dendrites distales alors qu'ils reçoivent les afférences cholinergiques et GABAergiques au niveau du soma ou des dendrites proximales. A noter que les terminaisons dopaminergiques sont localisées à proximité des épines dendritiques. D'après Parent and Hazrati, 1995.

Les FSIs striataux expriment également les D_1R et D_2R (Centonze et al., 2003). La dopamine a deux effets sur ces interneurons : directe, en les dépolarisant *via* l'activation des D_1R post-synaptiques (donc un effet excitateur) ; et indirecte, en diminuant l'inhibition qu'ils reçoivent des autres interneurons GABAergiques *via* l'activation des D_2R pré-synaptiques (donc un effet plutôt excitateur) (Bracci et al., 2002).

L'activation des D_1R induit une dépolarisation des interneurons cholinergiques (Aosaki et al., 1998). A l'inverse, l'activation des D_2R , très fortement exprimés par ces interneurons, ralentit leur l'activité tonique et réduit donc la libération d'acétylcholine striatale (Bergson et

al., 1995; Morris et al., 2004; Yan and Surmeier, 1997; Yan et al., 1997). La balance dopamine/acétylcholine apparaît comme un élément clé dans la physiologie striatale, spécialement dans le codage d'informations liées à la récompense (Cragg, 2006).

Pour finir, l'activation des D₁R présents à la membrane des interneurons PLTS exprimant la NO-synthase stimule la libération de NO dans le striatum (Sammut et al., 2006).

Les autres afférences neuromodulatrices. En plus du réseau local d'interneurones cholinergiques, d'autres afférences cholinergiques en provenance du noyau pédonculopontin et du tegmentum dorso-latéral ciblent respectivement le striatum dorso-latéral et le striatum dorso-médial (Dautan et al., 2014). Le striatum reçoit également des afférences sérotoninergiques en provenance du raphé dorsal et médian (Lavoie and Parent, 1990).

2.3. Les efférences striatales

Via deux voies trans-striatales, les efférences des MSNs exprimant D₁R ou D₂R ciblent différentes structures de sortie (Figure 10A). Les D₁R-MSNs projettent sur le GPi et la SNr (*via* la voie directe) (Figure 10B). Les D₂R-MSNs ciblent, *via* la voie indirecte, deux noyaux relai des ganglions de la base : le GPe et le NST. Ces noyaux relai projettent ensuite sur le GPi et/ou la SNr, structures de sortie des ganglions de la base (Gerfen, 1992; Gerfen and Surmeier, 2011; Surmeier et al., 1996; Valjent et al., 2009) (Figure 10C). Les souris D₁- et D₂-eGFP, permettent de distinguer les MSNs appartenant à la voie directe ou à la voie indirecte. Ainsi, s'il a été observé que les MSNs sont ségrégués chez la souris en deux populations, soit D₁-eGFP soit D₂-eGFP (Matamalas et al., 2009), chez les rats et les primates, une population significative (respectivement 30 et 90%) de MSNs participent à la fois aux voies directe et indirecte (Kawaguchi et al., 1990; Lévesque and Parent, 2005; Wu et al., 2000 ; pour revue voir Bertran-Gonzalez et al., 2010). Il existe un autre degré de complexité car si les MSNs de la matrice appartiennent aux voies trans-striatales directe et indirecte en proportion égale (Crittenden and Graybiel, 2011; Fujiyama et al., 2015; Graybiel et al., 1978) la majorité des MSNs striosomaux appartiennent à la voie directe ; de plus, les MSNs des striosomes ciblent directement les neurones dopaminergiques de la SNc (Crittenden and Graybiel, 2011;

Fujiyama et al., 2011; Lévesque and Parent, 2005) et le territoire limbique du noyau entopédonculaire (Gerfen, 1985).

La voie directe est formée par les MSNs projetant directement à la SNr/GPi. Cette population de MSNs expriment principalement les D₁R, mais aussi la substance P, la dynorphine (Alexander and Crutcher, 1990; Gerfen, 1992; Valjent et al., 2009), et le récepteur muscarinique à l'acétylcholine M₄ (Valjent et al., 2009). La compartimentation anatomo-fonctionnelle du striatum est conservée jusqu'à la SNr (Deniau et al., 1996) mais également jusqu'au niveau des structures cibles des ganglions de la base. Les différents territoires striataux sont organisés au niveau de la SNr sous forme de lames semi-circulaires, disposées en « pelures d'oignons ». Ainsi, les efférences sensori-motrices striatales forment un ensemble de projections localisé dans la partie dorso-latérale de la SNr, alors que les territoires limbiques se distribuent dorsalement et médialement par rapport à ce territoire sensori-moteur (Deniau et al., 1996). La décharge des MSNs exercent une inhibition directe sur les noyaux SNr/GPi, composés eux-mêmes de neurones GABAergiques à activité spontanée. Par conséquent, l'activation de la voie directe permet de lever l'inhibition tonique que les noyaux SNr/GPi exercent sur les structures cibles des ganglions de la base (Chevalier and Deniau, 1990).

La voie striato-pallidale est la première étape de la voie indirecte et est constituée par les MSNs projetant au GPe. Ces neurones expriment principalement les D₂R, l'enkephaline (Alexander and Crutcher, 1990; Gerfen, 1992; Valjent et al., 2009) et les A_{2A}R (Durieux et al., 2009; Valjent et al., 2009). Les projections du GPe sur le NST constituent la seconde étape de la voie indirecte. Les neurones du GPe sont GABAergiques et toniquement actifs. Ils maintiennent un tonus inhibiteur sur le NST, qui envoie lui des afférences glutamatergiques vers la SNr. L'activation des MSNs de la voie indirecte lève l'inhibition tonique du GPe sur le NST, augmentant ainsi l'excitabilité des noyaux de sorties SNr/GPi. Ces noyaux de sorties exercent une inhibition tonique sur les cibles des ganglions de la base (Maurice et al., 1998) ; l'augmentation de leur excitabilité entraîne un frein du mouvement.

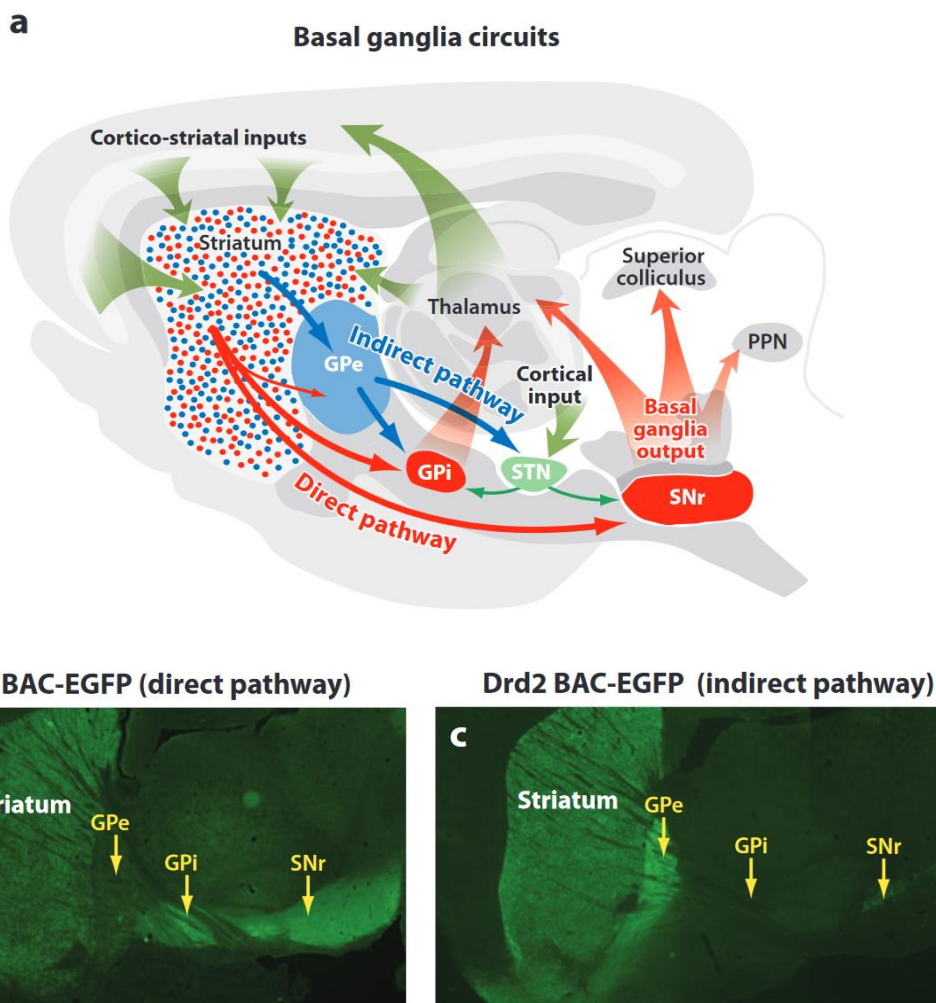


Figure 10 : Mise en évidence des voies trans-striatales directe et indirecte. (a) Le striatum reçoit des entrées excitatrices cortico-striatales et thalamo-striatales. Le globus pallidus interne (GPi) et la substance noire réticulée (SNr), les structures de sortie des ganglions de la base, projettent sur le thalamus, le colliculus supérieur et le noyau pédonculo-pontin (PPN). La voie trans-striatale directe (en rouge) dont les D_1 -MSNs ciblent directement le GPi et la SNr. Les D_2 -MSNs de la voie indirecte (en bleue) projettent au globus pallidus externe (GPe) ; lui-même projetant au noyau sous-thalamique (STN), un noyau glutamatergique ciblant les structures de sortie des ganglions de la base. Les flèches vertes représentent des entrées excitatrices ; les autres flèches représentent par défaut des entrées inhibitrices. (b) Image en fluorescence d'une coupe sagittale de cerveau de souris exprimant la eGFP (enhanced green fluorescent protein) sous la régulation d'un promoteur *Drd1a*. Cette construction met en évidence les projections de D_1 R-MSNs terminant au niveau du GPi et de la SNr. (c) Image en fluorescence d'une coupe sagittale de cerveau de souris *Drd2*-eGFP mettant en évidence les projections de D_2 R-MSNs s'arrêtant au niveau du GPe. D'après Gerfen and Surmeier, 2011.

Les deux voies exercent un contrôle opposé sur les sorties motrices (Albin et al., 1989). L'activation de la voie directe facilite l'exécution des mouvements, tandis que l'activation de la voie indirecte inhibe le mouvement (Kravitz et al., 2012). L'antagonisme fonctionnel entre les voies directe et indirecte permet la sélection d'un mouvement adapté au contexte grâce

à la suppression des mouvements non prévus et en favorisant ceux désirés (Kravitz et al., 2010). Sur le plan pathologique, les altérations motrices engendrées lors de la maladie de Parkinson sont causées par une sur-activation de la voie indirecte, tandis que les désordres hyperkinétiques reflètent eux l'augmentation de l'activité de la voie directe (Kreitzer and Malenka, 2008) (voir §1.3.).

2.4. Les fonctions du striatum

2.4.1. L'apprentissage et mémoire procédurale

Des tâches d'apprentissage de type place/réponse chez les rongeurs ont souligné le rôle des ganglions de la base dans la formation d'automatismes et l'apprentissage de compétences (Packard and McGaugh, 1996). Pour cette tâche, les rats sont entraînés à retrouver de la nourriture dans un des bras d'un labyrinthe en croix signalé par des repères environnementaux. Après apprentissage (effectué de manière légère ou intensive), le labyrinthe en croix est retourné (tout en laissant fixe les indices environnementaux) et la nourriture est placée soit dans le même bras (que celui utilisé pendant l'apprentissage) du labyrinthe en croix soit dans le bras opposé (Figure 11). L'utilisation de la stratégie dite de réponse (virage dans le bras initial, *i.e.* réponse égocentrique) montre que cet apprentissage était inflexible et réponse-spécifique. A contrario, l'utilisation d'une stratégie dite de place (virage dans le bras opposé, *i.e.* réponse allocentrique) montre, qu'en sélectionnant une réponse opposée à celle initialement apprise, les animaux sont encore capables d'incorporer les signaux spatiaux dans leur prise de décision. Après un entraînement léger, la plupart des rats optent pour une stratégie de place pendant le test alors qu'après entraînement intensif ils développent préférentiellement une stratégie de réponse. L'inactivation (soit par lésions soit pharmacologique) du striatum dorsal permet à l'animal de se sortir de la stratégie automatisée de réponse et de pouvoir sélectionner une stratégie de place, et ce même après un apprentissage intensif. L'inactivation de l'hippocampe a lui un effet opposé : la stratégie de réponse devient plus fréquemment utilisée même en début d'apprentissage. Ceci démontre que le striatum dorsal est impliqué dans mise en place d'une stratégie de réponse correspondant à l'apprentissage procédural.

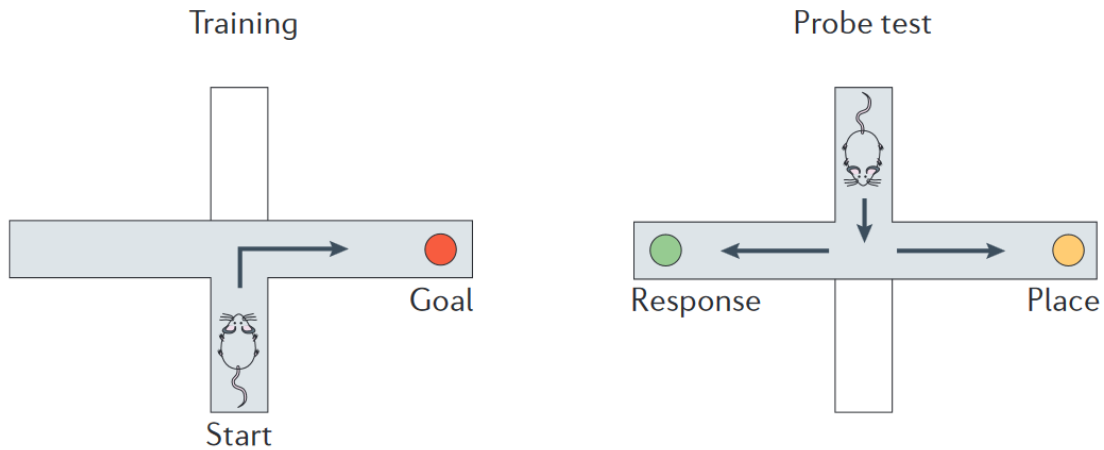


Figure 11 : Illustration d'un protocole d'entraînement pour une tâche de place/réponse dans un labyrinthe en croix. Pour une tâche place/réponse, les rats sont entraînés à explorer un labyrinthe en croix entouré d'indices environnementaux, l'objectif étant de trouver de la nourriture dans un des bras (à gauche ; la nourriture est représentée par le rond rouge). Le type d'apprentissage peut être évalué en retournant le labyrinthe en croix sans déplacer les indices environnementaux. L'animal peut soit choisir le bras correspondant à la localisation de la récompense pendant l'entraînement (stratégie de place ; choix du rond jaune), soit choisir le bras correspondant au virage qu'il effectuait pendant l'entraînement (comportement égocentré) pour récupérer la récompense (stratégie de réponse ; choix du rond vert). Les rats avec le striatum dorsal lésé utilisent préférentiellement une stratégie de place alors qu'ils utilisent majoritairement une stratégie de réponse lors d'une inactivation de l'hippocampe. D'après Yin and Knwolson, 2006.

2.4.2. Les bases neuronales de l'apprentissage procédural

Plus récemment, des enregistrements multicanaux d'un grand nombre de neurones striataux pendant une tâche comportementale, ont permis de mettre en évidence l'implication du striatum dans l'apprentissage procédural au niveau cellulaire. Initialement, la décharge de neurones est très variable tout au long de la tâche (labyrinthe en T); mais après entraînement intensif, la décharge devient de plus en plus stéréotypée, présentant ainsi des patterns moins variables en début et en fin de la tâche comportementale. Ce phénomène cellulaire, connu sous le nom de « segmentation » (chunking), permet l'encodage optimisé de l'immense flux d'informations corticale et thalamique par le striatum (Barnes et al., 2005, 2011; Jin and Costa, 2010).

Dans le striatum dorso-latéral, ces « segments » délimitant la tâche sont extrêmement résistants à la dégradation : ils ne peuvent pas être pleinement bloqués et restent latents et rapidement récupérables (Graybiel and Grafton, 2015; Smith and Graybiel, 2014). Ainsi, après l'apprentissage intensif et répétitif, les séquences comportementales qui étaient initialement dirigées vers un but (ou « goal-directed»), se muent en automatismes rapidement exécutables, fluides et robustes aux changements environnementaux (Barnes et al., 2011; Graybiel, 2008; Graybiel and Grafton, 2015; Jin and Costa, 2010; Jog et al., 1999; Pennartz et al., 2009; Smith and Graybiel, 2014; Tang et al., 2009; Thorn et al., 2010). Le striatum dorso-médial voit son activité neuronale augmenter lors de la période de décision de la tâche et, contrairement au striatum dorso-latéral, diminuer en début et en fin de tâche comportementale. Après apprentissage, l'activité neuronale « période de décision » devient moins intense (Graybiel and Grafton, 2015; Hilario et al., 2012; Smith and Graybiel, 2014; Thorn et al., 2010).

2.4.3. La transition d'un comportement « dirigé vers un but » vers un comportement « habituel »

Des études de lésions striatales associées à des enregistrements *in vivo* ont révélé les différents rôles des sous-régions striatales dans l'apprentissage de compétences (mise en place d'automatismes) et le conditionnement instrumental (Yin et al., 2005a, 2008, 2009 ; pour revues voir Yin and Knowlton 2006; Wickens et al. 2007). Le comportement dirigé vers un but, pendant un conditionnement instrumental, initie une association entre une action spécifique et un résultat (une récompense par exemple). Au début de l'apprentissage, le conditionnement est sujet à la dégradation de la contingence action-résultat ou de la réévaluation du résultat (Balleine and Dickinson, 1998). Après entraînement intensif, la performance se transforme en une habitude insensible à la dégradation (Dayan and Balleine, 2002).

Cette transition, action dirigée vers un but vers une habitude (ou automatisme), pendant l'apprentissage est médiée par la dichotomie fonctionnelle entre le striatum dorso-médial et le striatum dorso-latéral. Le striatum dorso-médial (ou striatum associatif) est impliqué dans les actions dirigées vers un but (Devan and White, 1999; Yin and Knowlton, 2004) ou encore

l'apprentissage de tâches de conditionnement instrumental (Ragozzino et al., 2002; Yin et al., 2005b, 2005a). Une lésion ou l'injection d'antagoniste des récepteurs NMDA (NMDAR) dans le striatum dorso-médial rend les rats insensibles à la dégradation de la réponse induite par une action. Le striatum dorso-latéral joue un rôle crucial dans le contrôle des habitudes et est un composant important de l'apprentissage type « stimulus-réponse » progressif (Graybiel, 1998; Yin and Knowlton, 2004; Yin et al., 2004). Ceci a été montré par des expériences de lésion (Packard and McGaugh, 1996; Yin et al., 2004), de pharmacologie (Gold, 2004) et d'enregistrements électrophysiologiques (Barnes et al., 2005; Jog et al., 1999; Samejima et al., 2005; Schmitzer-Torbert and Redish, 2004). La différence majeure entre les automatismes et les actions dirigées vers un but réside dans leurs réponses face à un changement de l'environnement. Si, les actions dirigées vers un but améliorent ou dévaluent la valeur d'une action en fonction de la valeur de la réponse induite, les automatismes restent stables quelle que soit la valeur de la réponse induite (Rangel et al., 2008).

2.4.4. La flexibilité comportementale striatale

Les actions dirigées vers un but sont cruciales pour faire face aux changements de l'environnement, mais exigent en retour une constante réévaluation du résultat induit pour ainsi faire face à de nouveaux changements environnementaux. L'automatisation des actions récurrentes en habitudes permettrait d'augmenter l'efficacité tout en réduisant le coût énergétique. Un large spectre de routines comportementales peut devenir habituel et stéréotypé *via* l'apprentissage (acquis grâce à des plasticités expériences-dépendantes) (Graybiel, 2008). Les automatismes sont avantageux quand un comportement est répété régulièrement sur une longue période sans changement majeur dans la contingence action-résultat (Dickinson, 1985). La capacité d'inter-changer les deux stratégies, automatisme en action dirigée vers un but, est également nécessaire pour une prise de décision appropriée, par exemple lorsque le contexte change.

Cette flexibilité comportementale est affectée par différentes pathologies incluant l'addiction, les troubles obsessionnels compulsifs (TOCs) et les réponses au stress chronique. Ces altérations résultent du renforcement d'un comportement, le rendant plus compulsif et difficile à perturber. Ce renforcement conduit à une perte de la capacité à inter-changer les

réponses de type action dirigée vers un but et automatisme. Les comportements répétitifs peuvent apparaître comme des symptômes majeurs pour un large éventail de maladies neuropsychiatriques et d'addictions (Graybiel, 2008). Différentes adaptations neuronales, dues à l'addiction par exemple, entraînent une focalisation comportementale sur les stimuli associés à une drogue et une réduction de la réponse aux stimuli non-associés à celle-ci (Everitt and Robbins, 2005; Kalivas and Volkow, 2005). Les comportements et pensées répétitives sont les principales caractéristiques de troubles tels que le syndrome de la Tourette et des TOCs. Le stress imprédictible chronique altère également le passage d'une action dirigée vers un but vers un automatisme chez les rats (Dias-Ferreira et al., 2009) et l'homme (Soares et al., 2012). Ainsi, le stress induit un biais dans les stratégies de prise de décision et promeut un décalage vers les comportements automatiques.

3. Une règle d'apprentissage synaptique hebbienne: La spike-timing-dependent plasticity (STDP)

La spike-timing-dependent plasticity (STDP), bien que théorisée à partir des années 1980, n'a été démontrée expérimentalement qu'à la fin des années 90 (pour revue sur l'historique de la STDP voir Markram et al., 2011). Il s'agit d'une règle d'apprentissage hebbienne ajustant la force de la connectivité entre deux neurones, en se basant sur la séquence temporelle des activités de part et d'autre de la synapse. Il faut signaler ici que le concept de STDP a été, et est toujours, extrêmement utilisé en neurosciences computationnelles (Morrison et al., 2008).

Un siècle plus tôt, un psychologue américain du nom de William James a émis un postulat d'apprentissage associatif : l'activation simultanée de neurones synaptiquement connectés entraîne un changement de la force synaptique (James, 1880). Bien plus tard, dans les années 1930-1940, cette idée d'apprentissage associatif aura une résonance dans le célèbre postulat de Donald Hebb, un physiologiste canadien : « quand une cellule A (pré-synaptique) contribue efficacement à faire décharger une cellule post-synaptique B (post-synaptique) alors, la force synaptique entre A et B augmente » (Sejnowski, 1999). En 1983, les travaux expérimentaux de Levy and Steward (Levy and Steward, 1983) ont montré que la séquence temporelle de l'activation de deux entrées synaptiques (une faible : 8 paires de potentiels post-synaptiques excitateurs (EPSPs) / une forte : des trains de stimulations téaniques) entraîne des modifications synaptiques à long terme. En effet, la séquence que l'on pourrait appeler « faible-forte » induit de la potentiation à long-terme (LTP) et la séquence inverse « forte-faible » induit de la dépression à long-terme (LTD) ; ces plasticités se produisant exclusivement dans une fenêtre temporelle relativement restreinte, ± 20 ms, de l'activation des deux entrées synaptiques (Levy and Steward, 1983). Si cette étude a posé les bases de la STDP, sa démonstration expérimentale « officielle » eu lieu plus d'une dizaine d'années plus tard par plusieurs équipes (Bell et al., 1997; Bi and Poo, 1998; Debanne et al., 1996, 1998; Magee and Johnston, 1997; Markram et al., 1995, 1997; Zhang et al., 1998). Depuis la STDP a été explorée aussi bien *in vitro* qu'*in vivo* et cela dans plus de 20 synapses différentes, pour différentes espèces et pour différentes régions cérébrales. (pour revues voir Dan and Poo, 2006 ; Caporale and Dan, 2008 ; Sjöström et al., 2008 ; Feldman, 2012).

3.1. Le principe de base de la STDP : la rétropropagation du potentiel d'action

La STDP est basée sur le potentiel d'action (PA) émis au niveau du soma du neurone post-synaptique, lequel rétro-propage dans l'arbre dendritique où il va rencontrer un EPSP évoqué par la décharge neurone pré-synaptique. Ce phénomène de rétro-propagation, qui a pu être observé *in vitro* et *in vivo*, dépend des propriétés électrotoniques de l'arbre dendritique (Häusser et al., 2000; Waters et al., 2005). En effet, la transmission du PA est moins efficace dans les dendrites que dans les axones (en raison des différents canaux ioniques exprimés (en particulier de la faible expression de canaux sodiques), de la longueur et des branchements dendritiques) et elle peut être considérablement atténuée tout au long de son trajet dans l'arbre dendritique. D'autre part, la transmission peut également être modulée par les différentes entrées ciblant l'arbre dendritique. Ainsi, l'activation appropriée de entrées excitatrices peut amplifier le PA rétro-propageant (Magee and Johnston, 1997; Stuart and Häusser, 2001) alors que les entrées inhibitrices vont l'atténuer (Lowe, 2002; Tsubokawa and Ross, 1996). De plus, les neuromodulateurs peuvent également altérer la rétro-propagation des PAs ; ils feront l'objet d'un sous-chapitre à la suite (voir §3.4.).

3.2. Les différentes formes de la STDP

La STDP a été explorée dans différentes structures cérébrales, pour différents types neuronaux (neurones de sorties et interneurons) ainsi que dans différentes espèces (du poisson électrique (Bell et al., 1997; Han et al., 2000) jusqu'à l'homme (Testa-Silva et al., 2010)) et elle revêt de nombreuses formes ; ces différentes formes dépendent principalement de l'expression, ou non, de LTP et/ou LTD, de la fenêtre temporelle d'expression de ces plasticités, ainsi que des voies de signalisations impliquées.

La STDP dite « classique » ou causale est appelée hebbienne et est bidirectionnelle; c.-à-d. que la répétition de séquences appariées pré-post (l'élément pré-synaptique est activé avant l'élément post-synaptique ; $\Delta t > 0$) induit de la t-LTP (LTP dépendante de la séquence temporelle, le préfixe « t » codant pour « timing-dependent ») et la séquence post-pré (l'élément post-synaptique est activé avant l'élément pré-synaptique ; $\Delta t < 0$) induit de la t-

LTD (LTD dépendante de la séquence temporelle) (Figure 12). L'induction de ces plasticités a lieu dans une fenêtre temporelle restreinte (généralement jusqu'à 60-100 ms) ; lorsque les activités pré- et post-synaptiques sont trop décorréliées, leurs répétitions n'induisent aucun changement d'efficacité synaptique à long-terme (Bi and Poo, 1998; Markram et al., 1997). Les STDPs hebbiennes ont été observées au niveau des synapses excitatrices ciblant les cellules pyramidales du néocortex (Feldman, 2000; Markram et al., 1997; Nevian and Sakmann, 2006; Sjöström et al., 2001) et de l'hippocampe (Bi and Poo, 1998; Nishiyama et al., 2000; Wittenberg and Wang, 2006) ; mais également au niveau des synapses excitatrices ciblant les neurones auditifs du tronc cérébral (Tzounopoulos et al., 2004) et celles ciblant les interneurons striataux GABAergiques (Fino et al., 2008, 2009a). En règle générale, la fenêtre d'induction de la t-LTD est plus large que celle de la t-LTP (40 vs 25 ms) ; c'est la raison pour laquelle la plupart des STDP sont qualifiées d'asymétriques ; Dans certains cas il peut y avoir une forte prédominance de la t-LTD (Debanne et al., 1998; Feldman, 2000; Froemke et al., 2005; Sjöström et al., 2001).

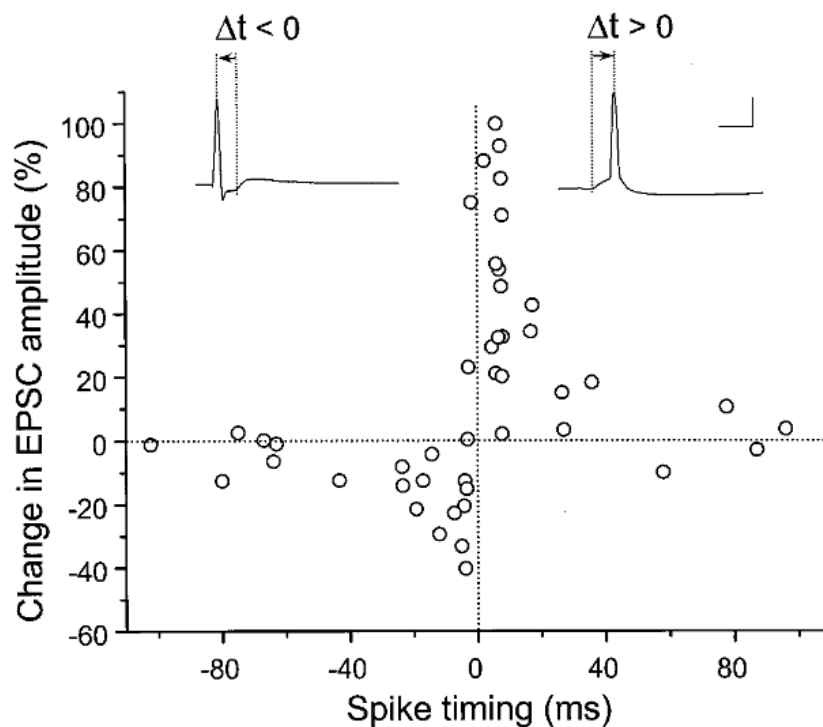


Figure 12 : Orientation « classique » ou hebbienne de la STDP. Pour une séquence post-pré ($-40 < \Delta t_{\text{STDP}} < 0$), l'élément post-synaptique (le potentiel d'action) étant activé avant l'élément pré-synaptique (l'EPSP), les synapses développent une t-LTD. Pour la séquence inverse pré-post ($0 < \Delta t_{\text{STDP}} < +40$ ms), la plasticité synaptique observée est la t-LTP. A noter que la fenêtre d'induction des plasticités est comprise entre $-40 < \Delta t < 40$ ms. D'après Bi & Poo 1998.

En opposition aux STDPs hebbiennes, les STDPs bidirectionnelles anti-hebbiennes montrent de la t-LTP à la suite de répétition de séquence post-pré et de la t-LTD pour les séquences pré-post (Figure 13). Une des premières études sur la STDP reporte d'ailleurs une STDP anti-hebbienne bidirectionnelle au niveau d'une structure équivalente au cervelet chez le poisson électrique (Bell et al., 1997). De plus, ces STDPs bidirectionnelles anti-hebbiennes ont été aussi observées au niveau des synapses cortico-striatales sur les MSNs (Cui et al., 2015; Fino and Venance, 2010; Fino et al., 2005; Paille et al., 2013; Schulz et al., 2010) et sur les interneurons striataux cholinergiques (Fino et al., 2008) ; Une STDP anti-hebbienne a été également reportée au niveau de la synapse entre les afférences de la couche L2/3 et les neurones pyramidaux de la couche L5 du cortex somato-sensoriel (Letzkus et al., 2006).

Cependant, il existe d'autres formes de STDPs anti-hebbiennes qui n'induisent que de la t-LTD et qui sont qualifiées d'unidirectionnelles (Han et al., 2000; Requarth and Sawtell, 2011; Zhao and Tzounopoulos, 2011). Ces STDPs sont généralement asymétriques, avec une prédominance d'occurrence de la t-LTD dans une fenêtre temporelle plus large pour la séquence pré-post. Elles ont notamment été observées au niveau des synapses excitatrices reçues par les interneurons « fast-spiking » du néocortex (Lu et al., 2007), les neurones GABAergiques « cartwheel cells » du noyau cochléaire dorsal (Tzounopoulos et al., 2004) et les cellules étoilées épineuses du cortex somatosensoriel (Egger et al., 1999).

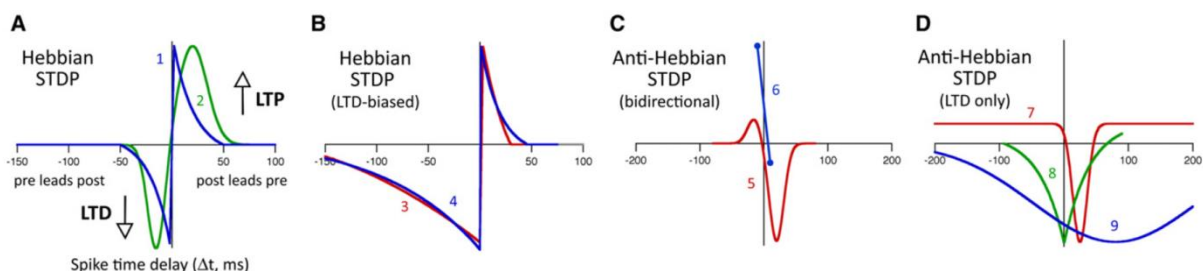


Figure 13 : Exemples illustrant les différentes formes de STDPs. (A) STDPs hebbiennes avec un équilibre entre t-LTD et t-LTP. 1, neurones pyramidaux de la couche cortical 2/3 (les afférences pré-synaptiques projettent aux dendrites proximales) (Froemke et al., 2005). 2, interneurons striataux « fast-spiking » (Fino et al., 2008). (B) STDPs hebbiennes avec prédominance de la t-LTD. 3, neurones pyramidaux de la couche cortical 2/3 (Celikel et al., 2004). 4, neurones pyramidaux de la couche cortical 2/3 (les afférences pré-synaptiques projettent aux dendrites distales) (Froemke et al., 2005). (C) STDPs anti-hebbiennes avec t-LTP et t-LTD. 5, MSNs striataux (Fino et al., 2005). 6, neurones pyramidaux de la couche 5 du cortex somatosensoriel (les afférences pré-synaptiques de la couche 2/3 projettent aux dendrites distales) (Letzkus et al., 2006). (D) STDPs anti-hebbiennes unidirectionnelles orientées vers la t-LTD. 7, équivalent de cellule de Purkinje chez le poisson électrique (recevant des fibres parallèles pré-synaptiquement) (Han et al., 2000). 8, interneurons néocorticaux de type « fast-spiking » (Lu et al., 2007). 9, cellules de Purkinje (Safra and Regehr, 2008). D'après Feldman, 2012.

3.3. Les voies de signalisations impliquées dans les STDP

Comme pour les plasticités à long-terme induites par des protocoles de type stimulations haute (« high frequency stimulation » ou HFS) ou basse fréquence (« low frequency stimulation » ou LFS), l'induction de la STDP semblent être essentiellement gouvernée par des changements de concentrations calciques intra-cellulaires.

Les STDPs hebbiennes dites « classiques » requièrent les NMDAR comme unique détecteur de coïncidences. C'est le cas au niveau des synapses CA3-CA1 de l'hippocampe, de certaines synapses des cellules pyramidales des couches 2/3 du néocortex (Froemke et al., 2005; Nishiyama et al., 2000), et des synapses cortico-striatales des FSIs striataux (Fino et al., 2008). Pour ces exemples, la t-LTP et la t-LTD sont toutes les deux médiées par les NMDAR (Bi and Poo, 1998; Debanne et al., 1998; Magee and Johnston, 1997; Markram et al., 1997; Zhang et al., 1998). Fonctionnellement, la libération de glutamate en provenance du neurone pré-synaptique précédé ou suivi (dans une fenêtre temporelle restreinte comprise entre +/-20 ms) par une dépolarisation post-synaptique permet, la levée du bloc magnésium des NMDAR, puis l'entrée d'un flux calcique dans le neurone post-synaptique (Figure 14). La magnitude et le délai de ce flux dans les épines dendritiques conditionnent l'induction de la plasticité. La t-LTP est induite par des brefs et forts influx calciques ; tandis que les influx calciques plus faibles et de plus longues durées génèrent préférentiellement de la t-LTD (Koester and Sakmann, 1998; Lisman, 1989; Magee and Johnston, 1997; Markram et al., 1997; Schiller et al., 1998) (pour revues voir Feldman, 2012 ; Sjöström and Nelson, 2002)(Figure 15 gauche). Un appariement pré-post induit un signal calcique court et fort. En effet, l'activité pré-synaptique induit un EPSP qui active les canaux calciques sensibles au voltage (ou VSCCs) et/ou inactive les canaux K^+ de type A, créant ainsi une courte fenêtre temporelle dans laquelle les potentiels d'actions rétro-propageants (induits par injection de courant somatique) sont « boostés » (Hoffman et al., 1997; Stuart and Häusser, 2001). La levée du bloc Mg^{2+} des NMDAR, induite par le PA rétro-propageant, entraîne donc un influx calcique maximal quand le glutamate se fixe avant l'émission du PA post-synaptique (Kampa et al., 2004; Sjöström et al., 2008). Les appariements post-pré produisent quant à eux des variations calciques d'amplitudes plus faibles. En effet, le EPSP entrant ne coïncide pas avec le PA rétro-propageant mais plutôt avec la faible dépolarisation le suivant ; cela génère ainsi un influx calcique plus faible (Karmarkar and Buonomano, 2002; Shouval et al., 2002). Des

expériences en imagerie calcique semblent confirmer ces hypothèses en montrant que l'influx calcique *via* les NMDAR et les VSCCs serait plus important avec une séquence pré-post qu'avec une séquence post-pré (Koester and Sakmann, 1998; Nevian and Sakmann, 2004); cependant, cela reste à confirmer avec des techniques plus résolutive (nouvelle génération de microscopes bi-photoniques) que celles employées dans ces études.

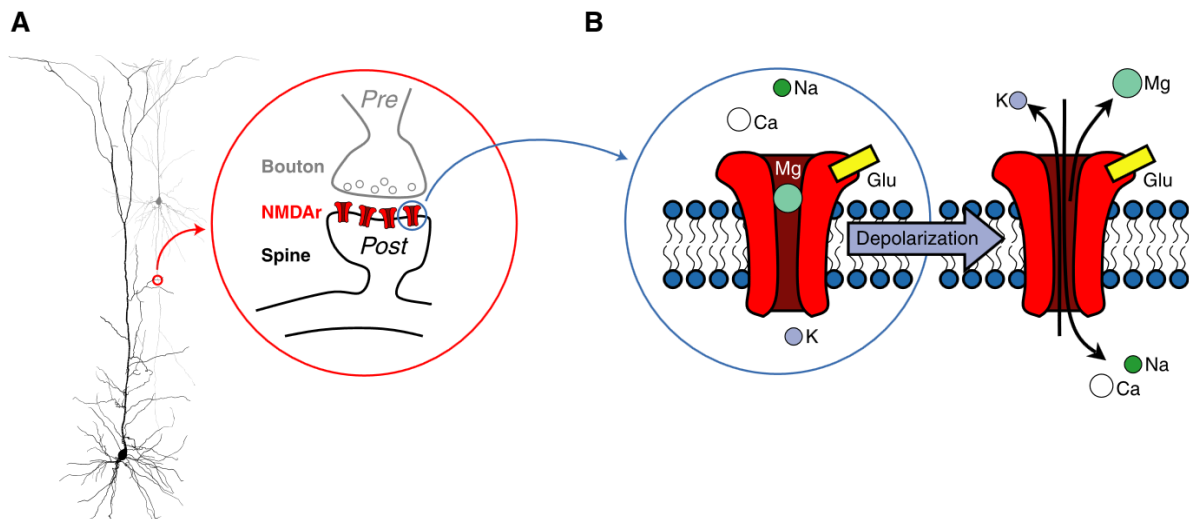


Figure 14 : Illustration de la levée du block magnésium des récepteurs NMDA à la suite d'une dépolarisation. (A) Deux neurones néocorticaux (de la couche corticale L2/3 en gris et de la couche corticale L5 en noire) connectés. La synapse (dans le cercle rouge) est distale par rapport au soma, le lieu de genèse des potentiels d'action. Par conséquent, les potentiels d'action initiés au niveau du soma arriveront atténués au niveau de la synapse et des récepteurs NMDA. (B) Les potentiels d'action rétro-propageants trop atténués ne peuvent pas permettre la levée de l'ion magnésium qui obstrue le pore du canal du récepteur NMDA lié au glutamate (à gauche). Pour une dépolarisation assez forte (à droite), l'obstruction magnésium est levée et un flux cationique entrant permet d'augmenter drastiquement la concentration calcique dans les épines. La dépolarisation induite par le potentiel d'action rétro-propageant est donc un paramètre clef pour l'induction de plasticité synaptique. D'après Sjöström et al., 2010.

Les STDPs hebbiennes « non classiques » (le « non classique » étant d'un point de vue strictement historique) et anti-hebbiennes peuvent aussi impliquer plusieurs détecteurs de coïncidences mettant en jeu des stocks calciques distincts pour la t-LTD et pour la t-LTP. Les VSCCs et les stocks calciques internes du réticulum endoplasmique participant au « calcium-induced calcium-release » (*via* l'IP3 et la PLCbeta) comptent parmi les stocks calciques capables de fournir le calcium nécessaire à l'induction de STDP (Bender et al., 2006; Bi and Poo, 1998; Nishiyama et al., 2000). En raison de leur couplage avec les VSCCs, les récepteurs glutamatergiques métabotropiques (ou mGluR) pourraient jouer un rôle de détecteur de coïncidence dans l'induction de la STDP (Karmarkar and Buonomano, 2002). Des résultats expérimentaux montrent que les t-LTDs induites par une séquence post-pré dans l'hippocampe (Normann et al., 2000) et au niveau des cellules pyramidales des couches corticales II/III (Bender et al., 2006; Nevian and Sakmann, 2006) dépendent des mGluR et non des NMDAR. L'activation coïncidente des mGluR et des VSCCs active en synergie la PLCbeta (qui est *stricto sensu* le détecteur de coïncidence dans cette voie de signalisation), conduisant à la synthèse et la libération de 2-arachidonylglycérol (2-AG), un des principaux endocannabinoïdes (Piomelli et al., 2007), par l'élément post-synaptique. Le 2-AG active de façon rétrograde les CB1Rs pré-synaptiques, ce qui réduit la probabilité de libération de neurotransmetteur par l'élément pré-synaptique (Lovinger and Mathur, 2012) (Figure 15 droite). Au niveau cortical, l'inhibition des CB₁Rs bloque l'induction de la t-LTD, ce qui souligne l'importance de la signalisation endocannabinoïde pour les STDPs hebbiennes « non-classiques » (Bender et al., 2006; Tzounopoulos et al., 2007). Dans le cadre des STDPs anti-hebbiennes, les t-LTDs sont souvent mGluR- ou CB₁R-dépendantes et peuvent s'exprimer pré- ou post-synaptiquement (Feldman, 2012; Lovinger and Mathur, 2012). De façon surprenante, une t-LTP anti-Hebbienne dépendante de la signalisation endocannabinoïde rétrograde et de l'activation post-synaptique de TRPV1 a récemment été observée au niveau de la synapse cortico-striatale (Cui et al., 2015, 2016). Un élément essentiel du mode d'action des endocannabinoïdes est qu'ils sont synthétisés et libérés « sur demande » (ils ne sont pas stockés dans des vésicules), c.-à-d. que cela dépend strictement de l'activité synaptique (pour revues voir Piomelli et al., 2007; Di Marzo, 2008; Alger and Kim, 2011). Le taux et la dynamique d'endocannabinoïdes sont cruciaux puisqu'ils peuvent moduler les propriétés de la STDP anti-hebbienne cortico-striatale. En effet, les taux modérés et prolongés d'endocannabinoïdes induisent de la t-LTD, tandis que les synthèses

d'endocannabinoïdes courtes et fortes induisent de la t-LTP (Cui et al., 2016). Les taux d'endocannabinoïdes libérés dans la fente synaptique varient avec le nombre d'appariements. Ainsi, un faible nombre d'appariements (5-10) induit une t-LTP dépendante des endocannabinoïdes, tandis que la t-LTD dépendante des endocannabinoïdes est induite par un plus grand nombre d'appariements (75-100 ; pour rappel, la STDP « classique » met en jeu une centaine d'appariements) (Cui et al., 2015, 2016). Enfin, le NO, un messager rétrograde de type gazeux, a également été identifié comme un élément pouvant participer à l'induction de t-LTPs notamment au niveau de l'hippocampe et du cortex visuel (pour revue voir Hardingham et al., 2013).

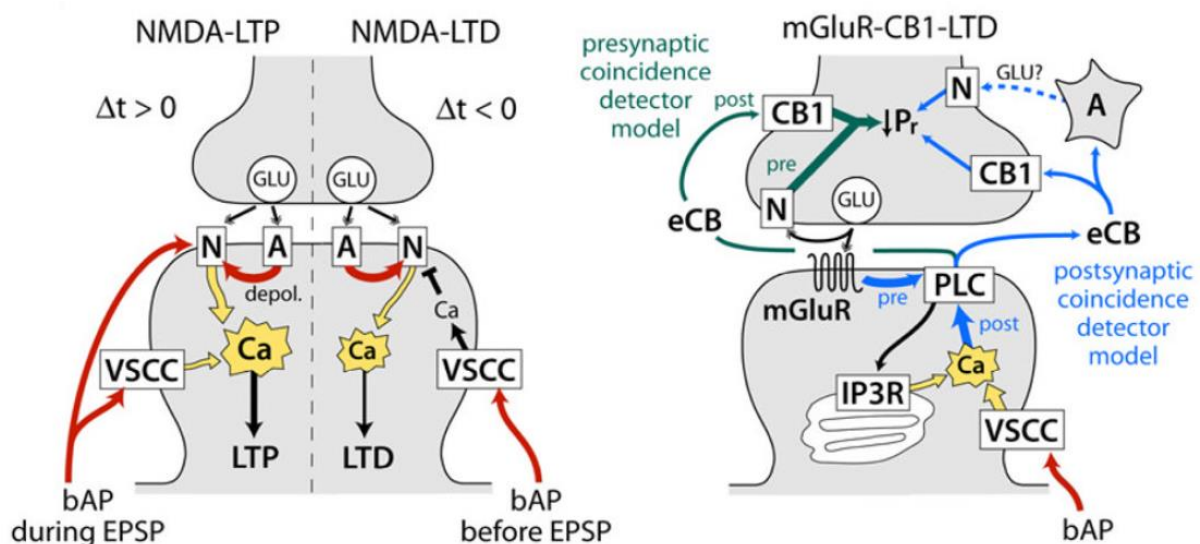


Figure 15 : Comparaison des voies de signalisation biochimiques impliquées dans l'induction d'une STDP hebbienne « classique » (un détecteur de coïncidence unique : le récepteur NMDA; à gauche) ou d'une STDP « non-classique » (plusieurs détecteurs de coïncidence ; à droite). N et A correspondent respectivement aux récepteurs NMDA et AMPA. La dépolarisation induit par le potentiel d'action est représentée par la flèche rouge. Comme leurs noms l'indiquent, la NMDA-LTP et la NMDA-LTD reposent sur le même détecteur de coïncidence situé au niveau de l'élément post-synaptique. Pour la LTD mGluR-CB₁, les détecteurs de coïncidence pré-synaptiques sont représentés en vert alors que les détecteurs de coïncidence post-synaptiques sont représentés en bleu (il s'agit en fait de la PLCbeta). Pr indique la probabilité de libération de neurotransmetteurs. « A » dans la structure grisée correspond à un astrocyte. D'après Feldman, 2012.

3.4. Le contrôle de la STDP par des neuromodulateurs

3.4.1. Par la dopamine :

La STDP, au niveau des synapses des neurones pyramidaux CA1 d'hippocampe en culture primaire, est bidirectionnelle et hebbienne c.-à-d. la répétition de séquences pré-post induit de la t-LTP et la répétition de séquences post-pré induit de la t-LTD (Zhang et al., 2009). L'ajout de dopamine exogène dans le bain induit un élargissement de la fenêtre temporelle de la t-LTP, et transforme cette STDP bidirectionnelle en une STDP unidirectionnelle orientée vers la t-LTP (donc même pour des séquences post-pré). Cela a été confirmé sur des tranches de cerveaux de rongeurs, où l'ajout de dopamine exogène entraîne également une réorientation de la t-LTD en t-LTP (Brzosko et al., 2015). Ces effets sont dépendants de l'activation des D₁R (Zhang et al., 2009) (Figure 16 gauche). A contrario, la réduction du taux en dopamine bloque l'induction de la STDP (Edelmann and Lessmann, 2011) ; L'activation directe des D₁R permet de moduler les propriétés des potentiels d'actions rétro-propageants et de restaurer la t-LTP (Edelmann and Lessmann, 2011). Toujours dans l'hippocampe, l'activation des récepteurs D₁R et D₅R est également requise pour l'induction de la t-LTP aux synapses entre la voie perforante médiale et les cellules du gyrus denté (Yang and Dani, 2014). L'inactivation des courants potassiques I_A par l'activation des D₁R et D₅R rend ces neurones plus excitables. En présence de dopamine l'amplitude du potentiel d'action rétro-propageant est donc augmentée et par conséquent, le seuil d'induction de la t-LTP est réduit (Yang and Dani, 2014).

Dans le striatum, des expériences *in vivo* sur des rats anesthésiés ont montré que le relargage phasique de dopamine est nécessaire pour l'induction de la STDP bidirectionnelle et anti-hebbienne cortico-striatale (Schulz et al., 2010). *In vivo* et *in vitro*, la concentration dopaminergique tonique est relativement faible (de l'ordre du nM) par conséquent la dopamine se lie préférentiellement à D₂R, ayant une meilleure affinité pour la dopamine que D₁R. L'augmentation de la concentration dopaminergique phasique, attribuable à la décharge liée à la récompense des neurones de la SNc, permet l'activation des D₁R (Pawlak and Kerr, 2008; Shen et al., 2008). L'activation des différents types de récepteurs dopaminergiques permet l'émergence des plasticités synaptiques induites par la STDP cortico-striatale (Pawlak and Kerr, 2008; Shen et al., 2008).

Dans le cortex préfrontal, la dopamine permet l'induction de t-LTP (pour une répétition de séquences pré-post) au niveau des synapses cortico-corticales des cellules pyramidales de la couche 5 (Xu and Yao, 2010). Cette t-LTP repose directement sur l'activation des D₁R exprimés par le neurone post-synaptique et indirectement sur les D₂R exprimés sur les interneurones GABAergiques. Les D₂R bloquent l'inhibition issue des interneurones GABAergiques et possèdent donc un rôle permissif à l'égard de la t-LTP alors que les D₁R permettent d'étendre la fenêtre d'induction de la t-LTP (Xu and Yao, 2010). Plus récemment, il a été observé que l'ajout de dopamine exogène permet également l'émergence d'une t-LTP anti-hebbienne (pour une répétition de séquence post-pré) *via* l'activation des D₁R (Ruan et al., 2014).

Dans le noyau latéral de l'amygdale, la t-LTP requiert l'activation des D₂R (Bissière et al., 2003). Comme dans le cortex préfrontal, ces récepteurs sont exprimés sur les interneurones GABAergiques. L'activation des D₂R permet de bloquer la transmission GABAergique entraînant ainsi une désinhibition des cellules de sortie de l'amygdale et par conséquent « autorise » l'induction de la t-LTP (Bissière et al., 2003).

La dopamine apparaît donc comme un neuromodulateur essentiel de l'expression de la STDP mais aussi du contrôle de l'amplitude de la fenêtre temporelle d'induction de celle-ci.

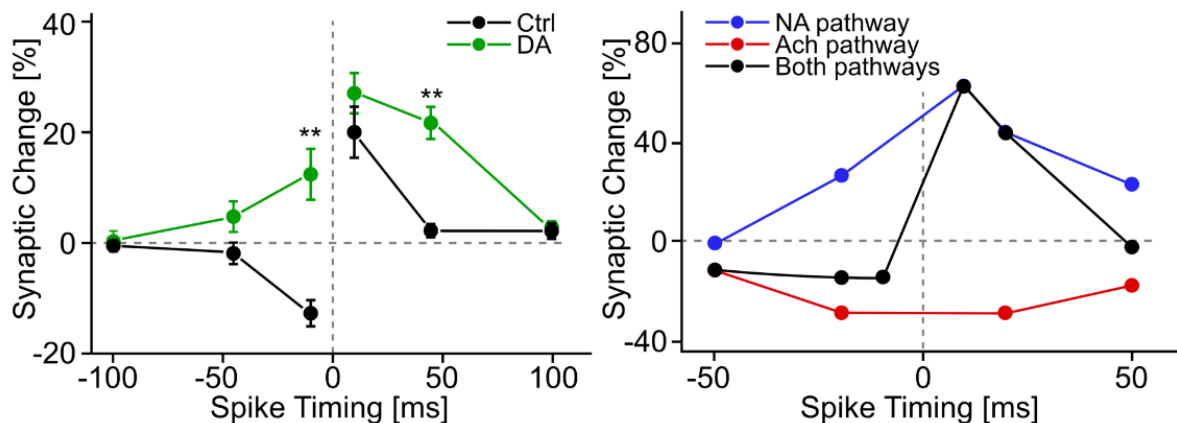


Figure 16 : Exemple de neuromodulation de la STDP. A gauche, sur des cellules d'hippocampe de rat (Zhang et al., 2009), l'ajout de dopamine dans le bain abolit le caractère bidirectionnel de la STDP, en élargissant la fenêtre de la fenêtre d'induction au profit de la t-LTP. A droite, sur des tranches de cortex visuel de rat, la noradrénaline (NA) et l'acétylcholine (Ach) transforment la STDP bidirectionnelle hebbienne en plasticité unidirectionnelle : t-LTP et en t-LTD, respectivement. D'après Frémaux & Gerstner, 2016.

3.4.2. Par la noradrénaline :

L'activation des récepteurs β -adrénergiques permet d'augmenter l'excitabilité des cellules pyramidales CA1 de l'hippocampe et ainsi d'élargir la fenêtre d'induction de la t-LTP hebbienne aux synapses entre ces cellules et les collatérales de Schaffer (Lin et al., 2003).

Chez le criquet, l'octopamine (équivalent de la noradrénaline chez les insectes) transforme la STDP bidirectionnelle et hebbienne en une STDP unidirectionnelle et anti-hebbienne orientée vers la LTD (Cassenaer and Laurent, 2012) aux synapses entre les cellules de Keyton et les neurones du lobe β , deux structures impliquées dans l'apprentissage des odeurs.

L'activation des récepteurs adrénérgiques permet l'émergence d'une STDP bidirectionnelle hebbienne aux synapses cortico-corticale des cellules pyramidales de la couche 2/3 du cortex visuel de rongeur (Guo et al., 2012; Seol et al., 2007) (Figure 16 droite) et de la couche 3 du cortex visuel de singe (Huang et al., 2013). La t-LTD et t-LTP sont respectivement dépendantes des récepteurs adrénérgiques α_1 et β (Guo et al., 2012; Huang et al., 2014; Seol et al., 2007). L'affinité des récepteurs adrénérgiques α_1 pour la noradrénaline est supérieure à celle des récepteurs β . En présence d'une faible concentration de noradrénaline, les récepteurs α_1 sont donc préférentiellement activés et la STDP devient unidirectionnelle orientée vers la LTD (Salgado et al., 2012). De façon intéressante, la STDP induite aux synapses des interneurons GABAergiques de la couche 2/3 du cortex visuel est également hebbienne, bidirectionnelle et dépendante de l'activation des récepteurs adrénérgiques (Huang et al., 2014).

3.4.3. Par l'acétylcholine :

La t-LTD, au niveau des synapses entre la couche 4 et les cellules pyramidales de la couche 2/3 du cortex visuel, est également dépendante des récepteurs cholinergiques muscariniques M_1 (Seol et al., 2007) (Figure 16 droite).

Au niveau des synapses excitatrices des cellules pyramidales du cortex préfrontal, l'ajout de nicotine dans le bain modifie la polarité de la STDP et inverse ainsi la t-LTP hebbienne en

une t-LTD anti-hebbienne (Couey et al., 2007 ; Goriounova and Mansvelder, 2012). Le mécanisme sous-jacent correspond à une augmentation de la transmission GABAergique induite par la dépolarisation d'interneurones exprimant des récepteurs nicotiques à l'acétylcholine (Couey et al., 2007).

Dans l'hippocampe, la STDP au niveau des synapses excitatrices des neurones pyramidaux CA1 est bidirectionnelle et hebbienne (Ahumada et al., 2013; Sugisaki et al., 2016; Takkala and Woodin, 2013). Ces propriétés sont dépendantes de la balance excitation/inhibition largement régulée par les récepteurs muscariniques exprimés indifféremment par les interneurones et les cellules pyramidales (Sugisaki et al., 2016; Takkala and Woodin, 2013). Les récepteurs cholinergiques nicotiques régulent finement l'amplitude des plasticités synaptiques (Sugisaki et al., 2016). De façon intéressante, la répétition de séquences pré- puis post-synaptique génère de la t-LTD (anti-hebbienne) au niveau des synapses inhibitrices (Ahumada et al., 2013). L'induction de la t-LTD au niveau des synapses GABAergiques requiert la co-activation pré-synaptique des récepteurs muscariniques M₂R et des récepteurs cannabinoïdes CB1Rs (Ahumada et al., 2013).

3.5. La STDP *in vivo*

La STDP a été initialement caractérisée *in vitro*, sur des cultures neuronales ou des tranches de cerveaux. Plus récemment, différentes études ont exploré les conséquences fonctionnelles de la STDP *in vivo*. Il y a deux protocoles principaux pour l'induire : 1) *via* la répétition de l'appariement stimulus sensoriel / activité post-synaptique, la STDP est induite par la répétition de stimuli sensoriels appariés avec la décharge d'un neurone (induite par injection d'un courant dépolarisant directement dans le soma) ; ou 2) *via* la répétition de l'appariement de deux stimuli sensoriels, dont la séquence temporelle module le traitement des informations sensorielles en accord avec les caractéristiques de la STDP. Avec une autre approche expérimentale, des expériences de psychophysiques ont montré que l'appariement de stimulations associatives (par exemple, la stimulation électrique d'un nerf périphérique apparié à une stimulation magnétique du cortex moteur primaire) modifie la perception sensorielle, avec une dépendance à la séquence temporelle similaire à celle de la STDP (pour revues voir Shulz & Jacob, 2010; Feldman, 2012; Carson & Kennedy, 2013).

3.5.1. Appariement stimulus sensoriel / activité post-synaptique

Dans le cortex visuel, les champs récepteurs peuvent être modifiés par l'appariement d'une entrée visuelle avec un potentiel d'action émis par une cellule pyramidale. Les courants post-synaptiques excitateurs (EPSCs) évoqués par les stimuli visuels sont potentialisés quand ils précèdent le PA rétro-propageant (dans une fenêtre temporelle de $-50 < \Delta t_{\text{STDP}} < 0$ ms) et déprimés quand ils le suivent ($0 < \Delta t_{\text{STDP}} < 20$ ms) (Meliza and Dan, 2006). Dans le cortex somato-sensoriel chez le rat, la répétition de PAs spontanés précédant des déflexions des vibrisses (équivalent à une séquence post-pré) entraîne une dépression hebbienne des réponses évoquées par la déflexion des vibrisses (utilisée cette fois ci comme tests pulses) (Jacob et al., 2007). Dans un autre registre, une étude a mis en évidence une STDP hebbienne *in vivo* au niveau des synapses entre les cellules de Kenyon (activés par stimulations électriques) et les neurones du lobe β (activés par présentations d'odeurs), deux éléments centraux pour l'apprentissage olfactif chez les criquets (Cassenaer and Laurent, 2012).

3.5.2. Plasticité synaptique dépendante de la séquence temporelle de deux stimuli sensoriels

Chez le chat, il a été observé que deux stimulations visuelles successives différentes, entraînant l'activation en décalé de deux populations neuronales distinctes dans le cortex visuel, peuvent induire une plasticité de type STDP aux synapses entre ces deux populations (Fu et al., 2002; Yao and Dan, 2001).

La stimulation quasi-concomitante d'entrées auditives et somato-sensorielles (par la stimulation électrique du noyau trigéminé spinal), projetant au noyau cochléaire dorsal du cochon d'inde, module l'activité induite par le son de façon similaire à la STDP (Koehler and Shore, 2013a). Dans cette structure, la polarité de cette STDP peut être hebbienne ou anti-hebbienne en fonction du territoire du noyau cochléaire (ce noyau présente des champs récepteurs avec des degrés d'inhibition différents) (Koehler and Shore, 2013b, 2013a). Une plasticité similaire peut également être induite en utilisant l'appariement d'une entrée auditive avec une stimulation électrique transcutanée (Wu et al., 2015a). De façon

surprenante, l'orientation de cette plasticité (hebbienne ou anti-hebbienne) est dépendante de la durée du stimulus auditif mais pas de celle de la stimulation transcutanée. De même, l'appariement asynchrone de sons de fréquences différentes conduit également à une plasticité proche de la STDP dans le cortex auditif de furet (Dahmen et al., 2008). Au niveau d'une cellule pyramidale de cortex auditif, l'appariement de sons asynchrones, séparés par un intervalle de temps maximum de 12s, entraîne une modification de la réponse de la cellule à différentes fréquences sonores; la séquence temporelle oriente l'amplitude et le signe de ces changements (c.à.d. en augmentant ou en réduisant l'activité du neurone induit par une fréquence sonore).

3.5.3. STDP in vivo chez l'homme

La plasticité s'apparentant à la STDP a été initialement observée chez l'homme grâce à des stimulations électriques du nerf médian et des stimulations magnétiques trans-crâniennes (TMS) du cortex moteur (Wolters et al., 2003). Les stimulations appariées entre le nerf médian et le cortex sont mesurées grâce à un électromyogramme dans le muscle correspondant. L'activité du muscle est augmentée ou diminuée en fonction de la séquence temporelle d'activation des deux stimulations en accord avec des règles proches de celles d'une STDP hebbienne. Au niveau du cortex somato-sensoriel, quand la TMS précède de quelques millisecondes le potentiel évoqué par le nerf médian, l'amplitude de ce potentiel déprime alors que pour la séquence temporelle inverse, l'amplitude du potentiel évoqué par le nerf médian est potentialisée. Ces résultats reflètent également une STDP hebbienne au niveau des circuits corticaux somato-sensoriels (Litvak et al., 2007; Wolters et al., 2005).

3.6. Critiques et limites de la STDP

Si la STDP est considérée comme une règle hebbienne d'apprentissage synaptique majeure, plusieurs réserves ont été émises quant à son occurrence dans des conditions « naturelles ». La signification physiologique des PAs rétro-propageants et de la séquence temporelle entre celui-ci et l'activité pré-synaptique, deux paramètres essentiels de la STDP, est particulièrement remise en cause pour l'induction de plasticités synaptiques

« physiologiques » au niveau du réseau neuronal (Lisman and Spruston, 2005, 2010; Shouval et al., 2010).

Le patron d'activation classique de la STDP repose sur la séquence temporelle entre un PA rétro-propageant et un EPSP et logiquement, la distance électrotonique impacte largement la mise en place de la STDP (Froemke et al., 2005; Letzkus et al., 2006). En effet, pour un protocole de STDP donné, la localisation des synapses (proximale ou distale) peut moduler l'amplitude, la fenêtre d'induction (Froemke et al., 2005) et même l'orientation des plasticités (Sjöström and Häusser, 2006). *In vivo*, l'activité spontanée et l'inhibition réduisent l'efficacité de la rétro-propagation des potentiels d'action somatiques. Aux synapses les plus distales, ces PAs rétro-propageants peuvent être trop brefs et faibles pour induire une dépolarisation dendritique requise pour l'expression de STDP (Spruston, 2008). L'activation d'autres sources de dépolarisation (e.g. EPSPs activation des récepteurs AMPA (AMPA), PAs dendritiques), fortement dépendante du taux de décharge et de la coopérativité (et peu dépendante de la séquence temporelle des PAs), est alors nécessaire pour pouvoir faire émerger la STDP. Par conséquent, la séquence temporelle d'activation d'entrées excitatrices permettant une dépolarisation dendritique robuste semble bien plus cruciale que la séquence temporelle des PAs rétro-propageants, pour l'induction de plasticité synaptique à long-terme.

D'autres protocoles, permettant l'induction de plasticités synaptiques à long-terme, reposent sur les PAs calciques locaux (au niveau des dendrites) et non sur les PAs sodiques rétro-propageants en provenance du soma. En effet, l'utilisation de tétrodontoxine pour bloquer les potentiels d'actions somatiques n'empêche pas l'induction de plasticité synaptique quand les entrées pré-synaptiques convergentes sont stimulées assez fortement pour évoquer des PAs calciques dendritiques (Golding et al., 2002; Gordon et al., 2006). De façon similaire, il a été montré qu'une séquence potentiel dendritique-EPSP induit une LTD aux synapses des neurones pyramidaux de la couche V (Holthoff et al., 2004). Dans un autre registre, la subthreshold-depolarization dependent plasticity (SDDP) comme règle d'apprentissage synaptique a été testée au laboratoire (Fino et al., 2009b). Il s'agit d'un protocole calqué sur la STDP dans lequel le PA est « supprimé » et remplacé par la seule dépolarisation sous-seuil du neurone post-synaptique (pendant 30 ms pour cette étude). Si comme pour la STDP cortico-striatale, la séquence pré-post de la SDDP cortico-striatal induit

efficacement de la LTD, il est intéressant de constater que la séquence post-pré de la SDDP induit à la fois de la LTD et de la LTP en fonction de l'excitabilité du MSN ; il est à noter que la fenêtre temporelle d'expression des plasticités est plus large que celle observée en STDP (200 ms vs 80 ms). Il semble donc que le PA n'est pas nécessaire pour induire *per se* de la plasticité mais apparaît essentiel pour l'orienter et la restreindre dans une fenêtre temporelle étroite.

Les expériences de « stimulus timing-dependent plasticity » (voir §3.5.), menées chez des animaux et des humains éveillés (Fu et al., 2002; McMahon and Leopold, 2012; Yao and Dan, 2001), suggèrent que l'induction de plasticité synaptiques « physiologiques » repose sur des règles d'apprentissages proche de celles de la STDP.

Si la STDP reste un excellent paradigme expérimental pour explorer la séquence élémentaire de la plasticité hebbienne, elle doit évoluer vers des protocoles plus adaptés à la physiologie des réseaux neuronaux pour mimer des situations « naturalistiques ».

3.7. Vers une STDP « plus physiologique » : l'input-timing dependent plasticity (ITDP)

Les plasticités hebbiennes classiques (dont la STDP) reposent sur la séquence temporelle d'activités pré- et post-synaptiques, dans la mesure où l'activité du neurone post-synaptique est liée à celle du neurone pré-synaptique. En opposition, l'input-timing dependent plasticity (ITDP) dépend de la corrélation temporelle de l'activité de deux entrées pré-synaptiques distinctes, indépendamment de l'activité du neurone post-synaptique (Cho et al., 2012; Dudman et al., 2007). Il existe un nombre très limité d'études utilisant l'ITDP. Historiquement, ces plasticités synaptiques ont été mises en évidence dans l'hippocampe (Dudman et al., 2007) puis dans l'amygdale (Cho et al., 2012).

Dans l'hippocampe, l'activation *quasi* concomitante des synapses de la voie perforée distale-CA1 et des collatérales de Schaffer-CA1, pour un délai précis entre les deux entrées (environ -20 ms), induit une t-LTP au niveau de la synapse « collatérale de Schaffer-CA1 » (Basu et al., 2013; Dudman et al., 2007). De façon intéressante, l'induction de cette ITDP nécessite la désinhibition médiée par les projections inhibitrices en provenance du cortex entorhinal (Basu et al., 2016). *In vivo* et pour d'autres entrées synaptiques (les collatérales

de Schaffer et la voie commissurale) ciblant les cellules pyramidales CA1, il a également été montré que les plasticités synaptiques induites par l'ITDP dépendent de l'anesthésique utilisé et potentiellement de l'état de vigilance (Dong et al., 2008). En effet, pour les rats anesthésiés au pentobarbital, l'ITDP induit uniquement de la t-LTP aux deux entrées alors que pour les rats anesthésiés à l'uréthane, l'ITDP induit de la t-LTP au niveau des synapses Schaffer-CA1 et de la t-LTD au niveau des synapses commissurale-CA1.

Au niveau de l'amygdale, l'activation *quasi*-simultanée et désordonnée (trains de stimulations avec des distributions poissonniennes) des afférences corticales et thalamiques ciblant l'amygdale latérale induit une t-LTP (NMDAR-dépendante) à la synapse entre le cortex et l'amygdale (Humeau et al., 2003). Dans le cadre de l'ITDP thalamo/cortical au niveau de l'amygdale latérale, c-à-d avec un délai précis (de l'ordre de quelques millisecondes) entre l'activité des deux entrées, il a été montré une t-LTP aux synapses thalamiques pour une induction dans une fenêtre temporelle comprise entre -15 et +8 ms ; et de la t-LTP aux synapses corticales avec une fenêtrés d'induction comprise entre $-8 < \Delta t < +30$ ms (Cho et al., 2012) (Figure 17).

Dans le cortex d'oiseau, les neurones du noyau robuste de l'arcopallium (RA) reçoivent des afférences en provenance du HVC (haut centre vocal ; analogue du cortex prémoteur) et du LMAN (noyau latéral du nidopallium médial ; équivalent du cortex préfrontal) ; le circuit ainsi formé est central pour l'apprentissage moteur de nouveaux chants. L'appariement de bouffées de potentiels d'action (basés sur l'activité enregistrée *in vivo*) au niveau des afférences en provenance du HVC et LMAN induit des plasticités opposées aux niveaux des deux entrées (Mehaffey and Doupe, 2015)(Figure 18). Lorsque les bouffées de PAs de l'HVC précèdent celles du LMAN pour un délai compris entre 100 et 150 ms ($-150 < \Delta t < -100$ ms ; Figure 7), le protocole d'ITDP induit de la t-LTP au niveau des synapses de HVC et de la t-LTD au niveau des synapses du LMAN. Tandis que, lorsque les bouffées de PAs de l'HVC précèdent celles du LMAN pour un délai compris entre 0 et 50 ms ($-50 < \Delta t < 0$ ms ; Figure 7), le protocole d'ITDP induit de la t-LTD au niveau des synapses de HVC et de la t-LTP au niveau des synapses du LMAN. Enfin, quand les bouffées de PAs de l'HVC suivent celles du LMAN pour un délai compris entre 100 et 150 ms ($\Delta t > 0$ ms ; Figure 7), le protocole d'ITDP n'induit plus de plasticité.

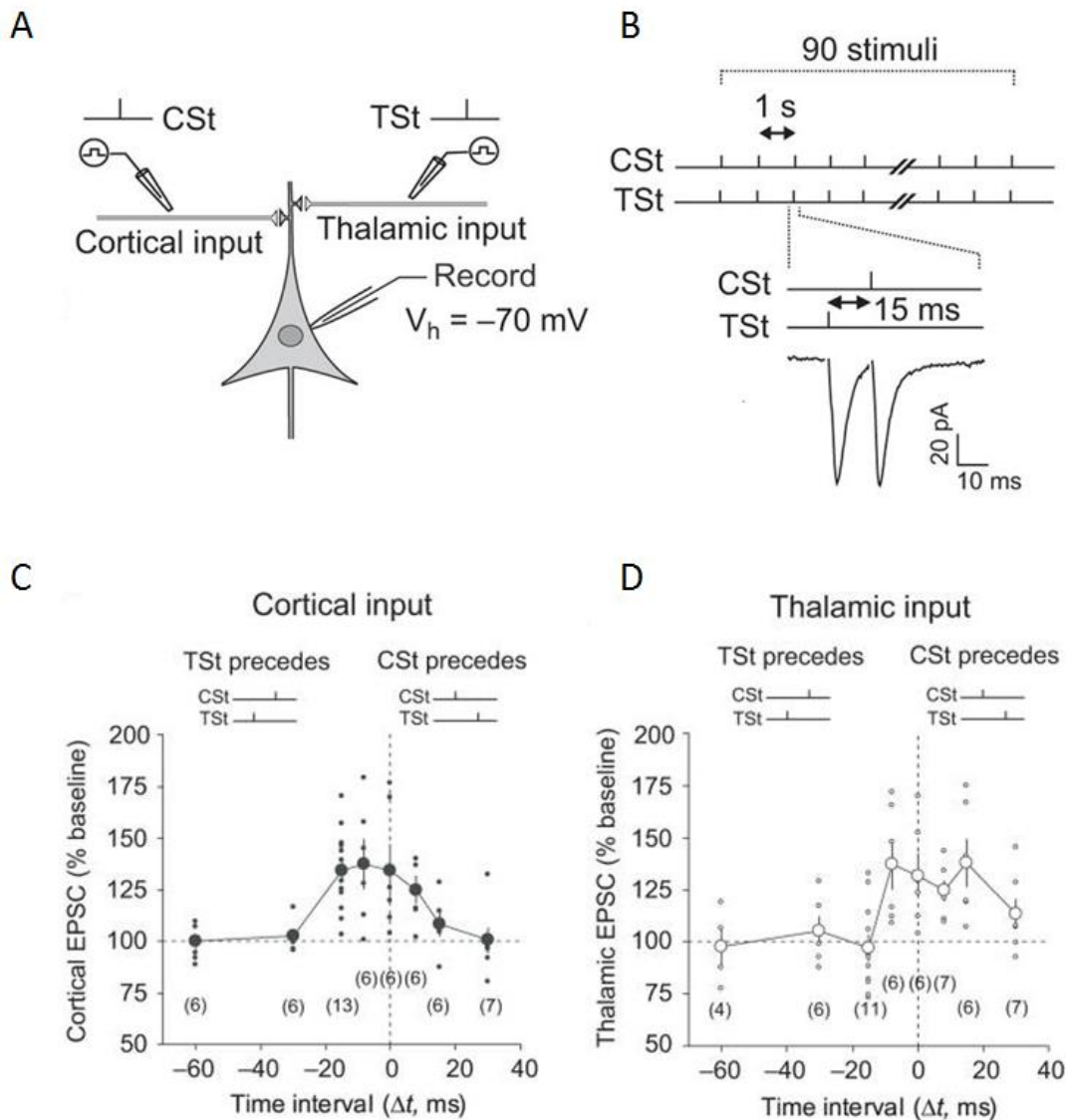


Figure 17 : Input timing-dependent plasticity (ITDP) au niveau des synapses de l'amygdale latérale (LAN) ciblées par le cortex cérébral et le thalamus. (A) Représentation schématique du protocole expérimental avec un neurone de l'amygdale recevant une entrée corticale et une entrée thalamique, potentiellement stimulables (CSt : stimulation corticale – TSt : stimulation thalamique). (B) Protocole d'ITDP avec l'appariement quasi-concomitant de stimulations thalamiques puis corticales ($\Delta t_{\text{ITDP}} = 15$ ms) répété 90 fois à une fréquence de 1 Hz (C) Amplitude normalisée (% de la ligne de base) des EPSCs cortico-LAN mesuré entre 35-40 minutes après le protocole d'ITDP. Quand la stimulation thalamique précède la stimulation corticale (TSt-CSt), $\Delta t_{\text{ITDP}} < 0$ alors que lorsque la stimulation thalamique suit la stimulation corticale (CSt-TSt), $\Delta t_{\text{ITDP}} > 0$. Les valeurs des $\Delta t_{\text{CSt-TSt}}$: +8, +15 et +30 ms ; les valeurs des $\Delta t_{\text{TSt-CSt}}$: 0, -8, -15, -30 et -60 ms. Chaque point représente une expérience individuelle et les ronds représentent la moyenne pour un Δt donné. (D) Amplitude normalisée (% de la ligne de base) des EPSCs thalamo-LAN après le protocole d'ITDP (même modèle expérimental que pour (C)). D'après Cho et al., 2013.

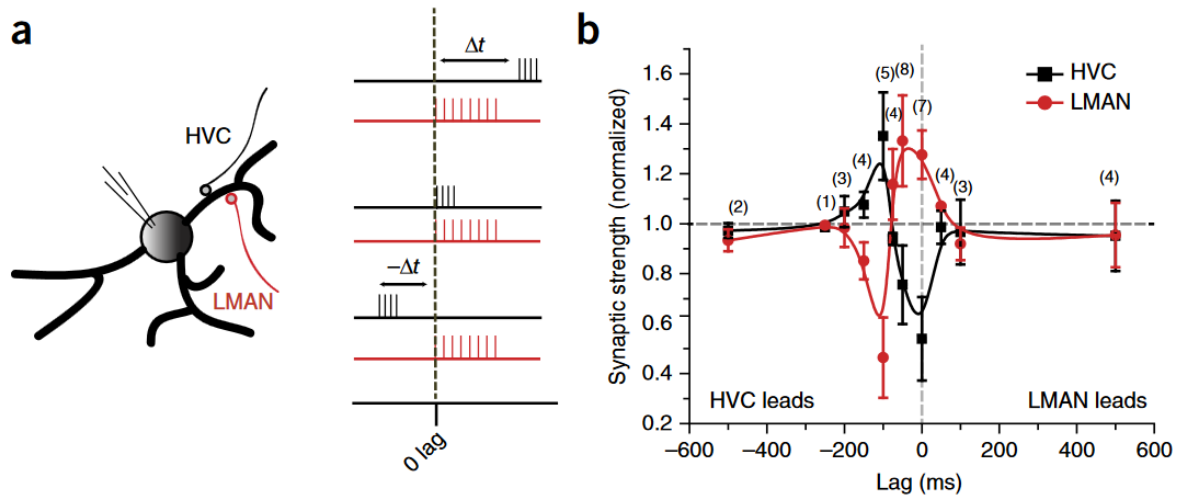


Figure 18 : ITDP basée sur des patterns d'activités observés *in vivo* chez les oiseaux. (A) Protocole expérimental avec à gauche un neurone du noyau robuste de l'arcopallium (RA) recevant des afférences pré-synaptiques du HVC (nom propre ; l'analogue du cortex prémoteur) (en noir) et du noyau latéral du nidopallium médial (LMAN) (en rouge). A droite, illustration de l'appariement de bouffées de PAs « naturalistic » pour des séquences temporelles différentes. $\Delta t_{\text{STDP}} < 0$ ms lorsque les bouffées de PAs du HVC (en noir) précèdent celles du LMAN et $\Delta t_{\text{STDP}} > 0$ ms pour la séquence inverse. (B) Le signe et l'amplitude des plasticités synaptiques au niveau des entrées du LMAN (en rouge) et du HVC (en noir) dépendent de la séquence temporelle des bouffées de PAs. De façon intéressante ces deux plasticités synaptiques sont bidirectionnelles et leurs polarités sont en miroir l'une par rapport à l'autre. D'après Mehaffey & Doupe, 2015.

4. Les entrées excitatrices du striatum : les afférences cortico- et thalamo-striatales

4.1. Les afférences cortico-striatales

Le contingent plus important d'afférences glutamatergiques ciblant le striatum provient de l'ensemble des aires fonctionnelles du cortex cérébral (McGeorge and Faull, 1989; Shepherd, 2013).

4.1.1. Les circuits cortico-striataux et leurs propriétés de connectivité synaptique

Les projections cortico-striatales respectent une organisation anatomo-fonctionnelle. Ainsi, les cortex sensoriels et moteurs envoient des projections au striatum dorso-latéral, alors que le cortex préfrontal et le cortex associatif pariétal projettent vers le striatum dorso-médial (Liljeholm and O'Doherty, 2012; McGeorge and Faull, 1989). Le striatum ventral est quant à lui innervé par des structures plus limbiques tels que le cortex orbito-frontal et le cortex cingulaire antérieur (Brog et al., 1993). Néanmoins, ces projections ne sont pas entièrement ségréguées puisque dans certains cas elles convergent vers le même territoire striatal; c'est notamment la cas pour les afférences provenant des cortex moteurs et somato-sensoriels (Ramanathan et al., 2002; Yeterian and Van Hoesen, 1978).

L'arborisation axonale des afférences cortico-striatales peut être plus ou moins focale et peut donc cibler une zone plus au moins étendue du striatum. En effet, les afférences cortico-striatales ciblant la matrice présentent une arborisation axonale beaucoup plus dense que celles ciblant les striosomes (Kincaid et al., 1998). Malgré ces différences, l'ensemble des projections cortico-striatales contactent les MSNs *via* un faible nombre de boutons synaptiques (entre 1 et 4) (Kincaid et al., 1998) se situant sur les épines dendritiques (Smith and Bolam, 1990; Somogyi et al., 1981); le poids synaptique d'une cellule pyramidale corticale sur un MSN est donc très faible et participe en cela à la propriété de détection de coïncidence opérée par les MSNs. D'un point de vue fonctionnel, les synapses cortico-striatales sont glutamatergiques et leurs activations entraînent une dépolarisation du MSN (McGeorge and Faull, 1989).

Les interneurons striataux reçoivent également des afférences mono-synaptiques cortico-striatales. Contrairement aux MSNs, les interneurons GABAergiques reçoivent une innervation très dense en provenance du cortex (Ramanathan et al., 2002). Une cellule pyramidale corticale peut contacter à la fois un interneurone GABAergique et un MSN (Ramanathan et al., 2002). Les afférences corticales ciblent également les interneurons cholinergiques (Lapper and Bolam, 1992; Reynolds and Wickens, 2004) mais cette innervation reste faible en regard des autres populations neuronales du striatum (Thomas et al., 2000b). Une série d'expériences électrophysiologiques *in vivo* et *in vitro* d'interneurons GABAergiques et cholinergiques ont mis en évidence des EPSPs induit par la stimulation d'afférences corticales pré-synaptiques (Fino et al., 2008, 2009a; Mallet et al., 2005; Reynolds and Wickens, 2004). L'ensemble de ces observations permet de placer ces interneurons, malgré leur nombre réduit, comme de puissant régulateur de l'activité des MSNs.

4.1.2. La physiologie des plasticités synaptiques cortico-striatales à long-terme

Les multiples facettes de la STDP cortico-striatale au niveau des MSNs. Plusieurs études ont récemment permis la caractérisation de la STDP cortico-striatale *in vitro* (Fino et al., 2005; Pawlak and Kerr, 2008; Shen et al., 2008) et *in vivo* (Schulz et al., 2010). Si ces études montrent que la STDP cortico-striatale est bidirectionnelle et fiable (l'occurrence de plasticité synaptique cortico-striatale est de 80%), l'utilisation de conditions expérimentales différentes montrent différentes règles de STDP cortico-striatales. Pour un protocole classique (100 appariements à 1Hz, sans ajout d'antagonistes GABA_AR dans le bain de perfusion), la STDP cortico-striatale est bidirectionnelle et anti-hebbienne (c.-à-d. que la séquence post-pré induit de la t-LTP et la séquence pré-post induit elle de la t-LTD) (voir §4.1.2) (Cui et al., 2016; Fino et al., 2005, 2010; Valtcheva and Venance, 2016) en opposition à celles observées dans d'autres régions cérébrales chez les mammifères (Dan and Poo, 2004, 2006; Markram et al., 1997). Cette caractéristique anti-hebbienne a également été mise en évidence *in vivo* (Schulz et al., 2010). Cependant, sur tranche, en présence d'un bloqueur de la transmission GABA_A et avec une fréquence de stimulation moins forte (0.1 Hz), la séquence post-pré induit de la t-LTD et la séquence pré-post induit de la t-LTP (Paille

et al., 2013; Pawlak and Kerr, 2008; Valtcheva et al., 2017); correspondant à une polarité hebbienne (voir §3.). De façon intéressante, une équipe utilisant un protocole de STDP modifié (appariement de theta-burst à la place de simples stimulations) et en bloquant la transmission GABA_A montre que la t-LTD ne peut pas être induite au niveau des MSNs appartenant à la voie directe (Shen et al., 2008).

Les différences observées entre ces études soulignent l'étendue des mécanismes sous-tendant les règles des multiples STDPs au niveau des MSNs. Par exemple, la t-LTD et la t-LTP, induites par répétition d'appariements à 0.1 Hz, dépendent toutes les deux du même détecteur de coïncidences : le récepteur NMDA associé à l'activation des récepteurs D₁ (Pawlak and Kerr, 2008) (voir §3.). Si la t-LTP induite à 1 Hz nécessite les récepteurs NMDA comme unique détecteur de coïncidences ce n'est pas le cas pour la t-LTD induite à cette fréquence. En effet, cette t-LTD requiert au moins trois détecteurs de coïncidences incluant la PLC β (dont l'activation et elle-même dépendante de mGluR₁, de M₁R et des VSCCs), la DAG lipase α et les stocks calciques dépendant de l'IP3R (Fino et al., 2010; Shen et al., 2008). L'activation coordonnée de la PLC β , de l'IP3R et de la DGL α met en route une signalisation endocannabinoïde rétrograde médiée par le 2-AG et les CB₁R. Enfin, pour la STDP-theta-burst, la t-LTP est dépendante des récepteurs NMDA et de l'activation des récepteurs D1 tandis que la t-LTD dépend de l'activation de mGluR, CB₁R et D₂R (Shen et al., 2008). Ces observations mettent en valeur la richesse et la complexité des mécanismes de plasticité synaptique en réponse à l'activité cortico-striatale.

Si la STDP cortico-striatale peut être déclenchée *via* de multiples protocoles expérimentaux (différentes fréquences, patrons d'activités et/ou nombre d'appariements) et dans différentes conditions expérimentales, plusieurs paramètres sont clefs pour expliquer l'hétérogénéité des plasticités synaptiques observées. Premièrement, le modèle animal utilisé (souris ou rat) est important, surtout dans le cadre de l'analyse des voies directe/indirecte dont la ségrégation est moins importante chez le rat (voir §2.3.). Le deuxième point majeur est la localisation de la stimulation électrique de l'élément pré-synaptique, dans les études précédemment citées il s'agit de stimulation du cortex somato-sensoriel (Fino et al., 2005, 2008, 2010; Paille et al., 2013), du corps calleux (Pawlak and Kerr, 2008) ou du striatum directement (Shen et al., 2008). Troisièmement, la fréquence de

répétitions des appariements varie dans ces études et va de 0.1 Hz (Pawlak and Kerr, 2008), 1 Hz (Fino et al., 2005, 2008, 2010; Paille et al., 2013) et 5 Hz (Shen et al., 2008) ; de plus l'appariement peut inclure soit un PA unique (Fino et al., 2005; Pawlak and Kerr, 2008) soit une bouffée de PAs (de type theta) (Shen et al., 2008). Cependant, dans l'ensemble des études citées précédemment, la transmission GABAergique ressort comme un élément central de la mise en place de la STDP cortico-striatale. Au niveau du striatum, les microcircuits GABAergiques, incluant les interneurons GABAergiques et les collatérales des MSNs, jouent un rôle essentiel dans les interactions locales (Koós and Tepper, 1999a; Tepper et al., 2004; Venance et al., 2004) et dans l'orientation de la polarité de la STDP cortico-striatale (Paille et al., 2013; Valtcheva et al., 2017). En effet, la STDP cortico-striatale devient hebbienne quand la transmission GABA_A est bloquée (Pawlak and Kerr, 2008; Shen et al., 2008) tandis que sans blocage des GABA_AR cette STDP est anti-hebbienne (Cui et al., 2015; Fino et al., 2005, 2010; Valtcheva and Venance, 2016) (Figure 19). Il est à noter que la composante tonique, et non phasique, de la transmission GABAergique est l'élément clef du contrôle de la polarité de la STDP cortico-striatale (Valtcheva et al., 2017). D'ailleurs avant l'apparition de la composante tonique GABAergique à P₁₄ chez les rongeurs (Ade et al., 2008; Kirmse et al., 2008; Santhakumar et al., 2010), la STDP montre une orientation hebbienne (t-LTD unidirectionnelle) à P₇₋₁₀ qui devient bidirectionnelle et anti-hebbienne après P₁₅ chez le rat (Valtcheva et al., 2017).

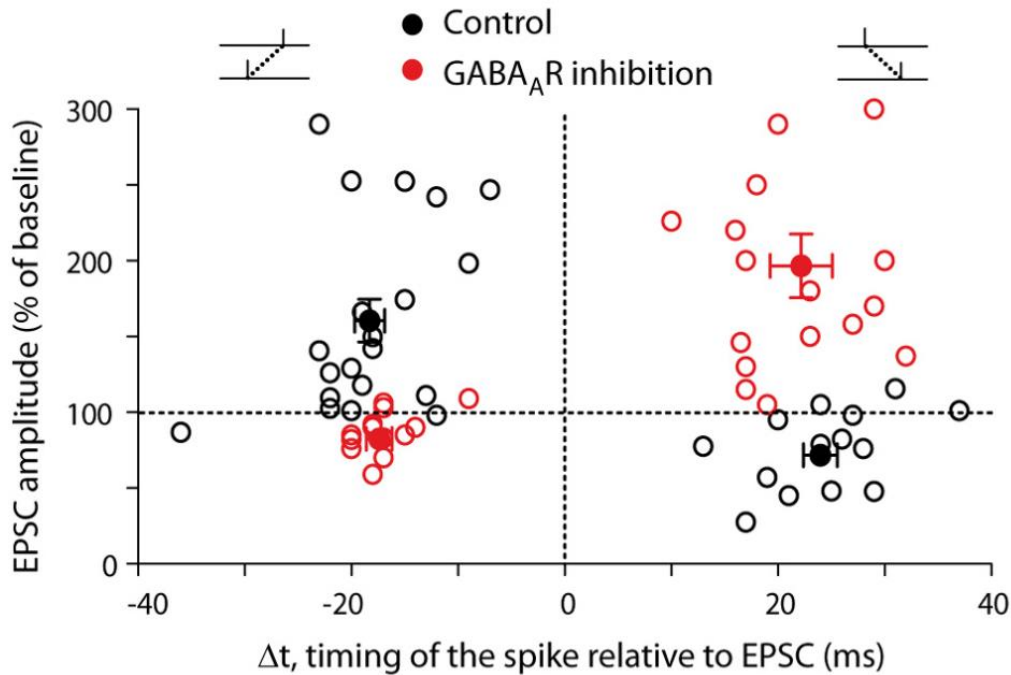


Figure 19 : Le GABA agit comme un commutateur hebbien/anti-hebbien de la STDP cortico-striatale. Graphique récapitulatif montrant que le blocage de la transmission des récepteurs GABA_A (par la bicuculline, la picrotoxine ou la gabazine) inverse la polarité de la STDP. En noir : condition contrôle ; en rouge transmission GABA_A bloquée. Chaque cercle vide représente une expérience individuelle et les cercles pleins représentent la moyenne pour une séquence (post-pré ou pré-post). D'après Paillé et al., 2013.

Les propriétés des STDPs cortico-striatales pour les différentes populations d'interneurones striataux. Comme nous l'avons vu précédemment, la plasticité synaptique cortico-striatale à long-terme a été majoritairement étudiée au niveau des neurones de projections du striatum : les MSNs. Cependant, les interneurones striataux régulent l'excitabilité des MSNs (voir §2.1.) et jouent donc un rôle crucial dans le traitement des informations cortico-striatales. Les premières études portant sur les plasticités synaptiques à long-terme au niveau des interneurones striataux, ont mis en évidence de la LTP après stimulation haute-fréquence dans le corps calleux au niveau des synapses cortico-striatales des interneurones cholinergiques (Bonsi et al., 2004; Suzuki et al., 2001). Plus récemment, la STDP cortico-striatale (100 appariements à 1 Hz) a été explorée au niveau des interneurones cholinergiques, des interneurones GABAergiques de type FS et des interneurones de type PLTS (Fino et al., 2008, 2009a) (Figure 20). Concernant les interneurones cholinergiques, la répétition de séquences post-pré induit aussi bien de la t-LTD que de la t-LTP (avec une

majorité de t-LTP) et les appariements pré-post induisent uniquement de la t-LTD. Une approche pharmacologique a permis de montrer que la t-LTP dépend des NMDAR alors que la t-LTD dépend, elle, des récepteurs mGluR₁ (Fino et al., 2008). Au niveau des FSIs, la répétition de séquences post-pré induit de la t-LTD et la répétition de séquences pré-post induit de la t-LTP ; la STDP cortico-striatale au niveau des FSIs est donc bidirectionnelle et hebbienne. Ces deux plasticités synaptiques à long-terme sont dépendantes des NMDAR (Fino et al., 2008). Pour les interneurones de type PLTS, la STDP est atypique car contrairement à la STDP classique, elle présente une forme asymétrique : la t-LTD est induite par la répétition de séquence post-pré, mais aussi par la répétition de séquence pré-post compris dans une fenêtre temporelle entre 0 et + 30 ms. La t-LTP est, elle, induite par la répétition de séquence pré-post dans une fenêtre temporelle entre + 30 et + 65 ms (Fino et al., 2009a). Les voies de signalisation sous-tendant la STDP chez les interneurones PLTS n'ont, pour l'instant, pas été identifiées.

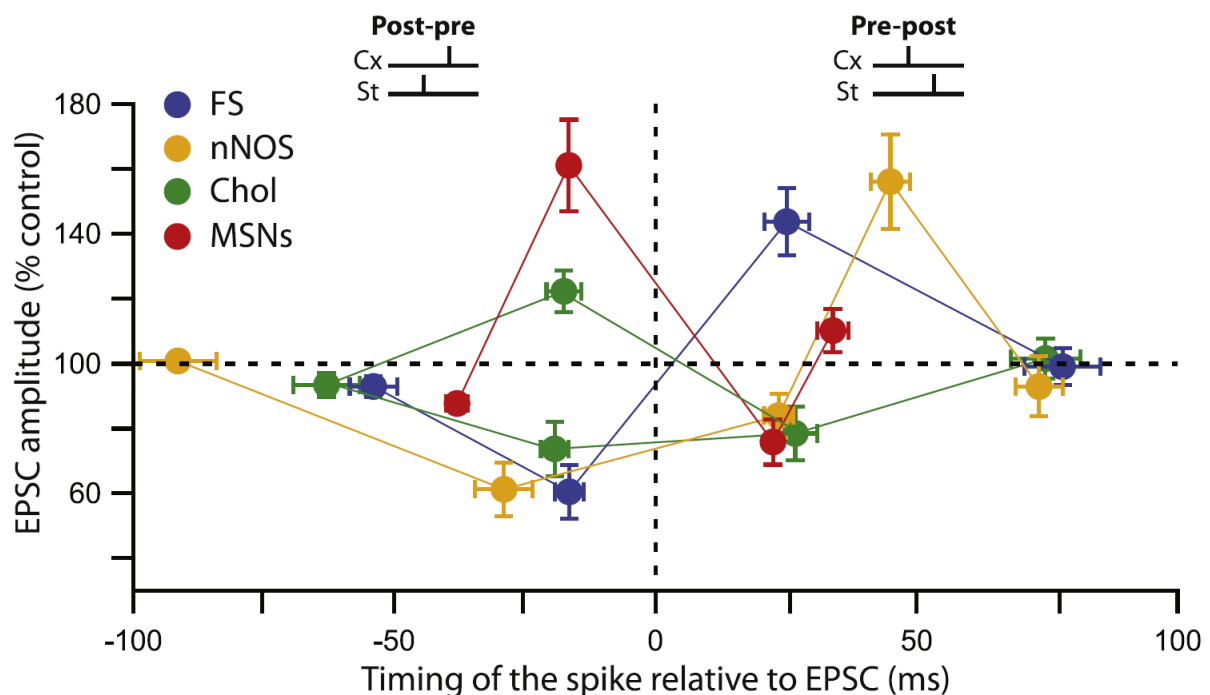


Figure 20 : STDPs cortico-striatales pour les MSNs et les différents types d'interneurones striataux. Les MSNs sont représentés en rouge ; les interneurones GABAergiques de type « fast-spiking » (FS) en bleu ; les interneurones de type « PLTS » en jaune ; et les interneurones cholinergiques (Chol) en vert. D'après Fino & Venance, 2011.

Pour résumer, les interneurons GABAergiques présentent une STDP cortico-striatale hebbienne alors que les MSNs et les interneurons cholinergiques expriment des STDPs anti-hebbiennes. Ces plasticités synaptiques aux polarités multiples pourraient travailler en synergie dans l'optique de traiter les informations corticales (Fino and Venance, 2011). D'après cette hypothèse, les séquences post-pré entraînent une t-LTP au niveau des MSNs, *via* la potentiation directe des synapses cortico-striatales au niveau des MSNs, mais aussi grâce à la réduction du poids inhibiteur provenant des interneurons GABAergiques et l'augmentation de l'excitation en provenance des interneurons cholinergiques (si l'on considère que l'action des interneurons cholinergiques est globalement excitatrice, ce qui reste un raccourci). A contrario, pour la séquence pré-post, la transmission cortico-striatale est réduite pour les MSNs et ce phénomène est amplifié par l'augmentation du poids inhibiteur des interneurons GABAergique et la diminution de l'effet excitateur en provenance des interneurons cholinergiques. Ainsi, les STDPs des différents sous-types neuronaux du striatum travailleraient en synergie pour augmenter ou réduire la sortie striatale. Cette hypothèse reste à démontrer expérimentalement au niveau du réseau neuronal

4.1.3. Hyperactivité de la voie cortico-striatale dans la maladie de Parkinson

La dopamine est un élément central au niveau du striatum car elle régule, notamment, la formation d'épines sur les MSNs (Deutch et al., 2007; Smith et al., 2009a). Chez les animaux modèles de la maladie de Parkinson (rat 6-OHDA, singe MPTP), la chute du taux de dopamine striatale est corrélée à une réduction du nombre d'épines et de la taille de l'arbre dendritique des MSNs (Ingham et al., 1989, 1998; Villalba et al., 2009). Une réduction de la densité en épines striatales de 20-30% a également été observée, *post-mortem*, chez les patients parkinsoniens (Stephens et al., 2005; Zaja-Milatovic et al., 2005). La perte des épines dendritiques des MSNs est proportionnelle à la dénervation dopaminergique et dépendante de la région striatale ; ainsi, le striatum dorsal est beaucoup plus affecté par la perte des épines que le striatum ventral (Villalba et al., 2009).

La transmission au niveau des synapses glutamatergiques cortico-striatales (essentiellement axo-dendritique au niveau des épines) apparait donc comme une des cibles

de la déplétion dopaminergique striatale induite par la maladie de Parkinson (Deutch et al., 2007). Théoriquement, la perte des épines, et donc, la réduction du nombre de ces synapses glutamatergiques devraient entraîner une baisse importante de la transmission glutamatergique chez les animaux « parkinsoniens ». Paradoxalement, des études *in vivo* ont montré un phénomène homéostatique à savoir une augmentation de l'excitabilité des MSNs chez les rongeurs (Chen et al., 2001; Mallet et al., 2006) et les singes « parkinsoniens » (Liang et al., 2008). Au niveau pré-synaptique, le taux striatal de transporteur glutamatergique vGluT1 est supérieur chez les patients parkinsoniens (Kashani et al., 2007). Cette augmentation affecte directement la taille des quanta glutamatergiques libérés (Wilson et al., 2005; Wojcik et al., 2004) et contribue ainsi à une plus forte transmission cortico-striatale (Raju et al., 2008). Au niveau post-synaptique, l'expression des sous-unités du récepteur AMPA est également supérieur chez les singes « parkinsoniens » (Betarbet et al., 2000). De plus, une étude électrophysiologique a mis en évidence une augmentation de la transmission glutamatergique à la synapse cortico-striatale (Calabresi et al., 2007). L'ensemble de ces résultats montrent qu'en plus de la déplétion dopaminergique, la maladie de Parkinson induit également une hyperglutamatergie striatale *via* la dérégulation de la transmission cortico-striatale.

4.2. Les afférences thalamo-striatales

La connexion thalamo-striatale a été mise en évidence, sur le plan anatomique, en 1941 par un couple de neurologues franco-allemand : Cécile et Oskar Vogt. Cependant, la physiologie et les propriétés plastiques de la connexion thalamo-striatales n'ont été explorées que récemment contrairement à la synapse cortico-striatale.

4.2.1. Les circuits thalamo-striataux et leurs connectivité synaptique

Les projections thalamo-striatales en provenance des différents noyaux thalamiques. Les afférences thalamiques ciblant le striatum proviennent majoritairement des noyaux intralaminaires du thalamus (Macchi et al., 1984). Chez le rongeur, ils correspondent

rostralement au noyau central latéral (CL) et caudalement au noyau parafasciculaire (Pf) (Berendse and Groenewegen, 1990; Castle et al., 2005; Smith et al., 2009b).

Dans le cadre de notre étude nous nous sommes intéressés au Pf (ou complexe CM/Pf chez les primates), la principale source de projections thalamo-striatales (Berendse and Groenewegen, 1990; Castle et al., 2005; Deschênes et al., 1996; François et al., 1991; Lacey et al., 2007; McFarland and Haber, 2000; McHaffie et al., 2005; Parent and Parent, 2005; Raju et al., 2006, 2008; Sadikot et al., 1992; Smith and Parent, 1986; Smith et al., 2009b). Ces projections sont organisées topographiquement : la région latérale du Pf cible l'aire latérale du striatum dorsal ; la région médiale projette sur l'aire ventro-médiale du striatum dorsal et l'aire dorso-latérale du striatum ventral (Van der Werf et al., 2002; Vercelli et al., 2003). Chez les primates, le CM (équivalent de la partie latérale du Pf chez les rongeurs) projette vers la région striatale sensorimotrice (ou striatum dorso-latéral), tandis que le Pf (Pf médial chez les rongeurs) cible les régions limbiques et associatives du striatum (Groenewegen and Berendse, 1994). Le Pf projette, dans une moindre mesure, vers le cortex cérébral (Galvan and Smith, 2011; Parent and Parent, 2005; Sadikot et al., 1992), le noyau sous-thalamique (Mengual et al., 1999; Mouroux et al., 1995), le noyau entopédonculaire (Yasukawa et al., 2004) et le noyau réticulaire du thalamus (Van der Werf et al., 2002).

En plus du Pf, d'autres noyaux thalamiques intralaminaires et non-intralaminaires envoient des afférences au striatum. Les noyaux intralaminaires rostraux (centro-latéral, para-central, centro-médial), le noyau medio-dorsal (MD), le pulvinar, le noyau postérieur latéral, et le groupe des noyaux thalamiques moteurs sont également des sources de projections thalamiques vers le striatum dorsal (Alloway et al., 2014; Beckstead, 1984; Groenewegen and Berendse, 1994; Royce, 1978; Smith and Parent, 1986; Smith et al., 2004, 2009b). Contrairement au Pf, ces noyaux ciblent principalement le cortex cérébral et innervent le striatum de façon diffuse (Deschenes et al., 1996; Deschênes et al., 1996; Macchi et al., 1984; Royce, 1983; Smith et al., 2004, 2009b). La topographie de ces projections correspond, comme pour le Pf, à l'organisation fonctionnellement ségréguée du striatum (Berendse and Groenewegen, 1990, 1991; Groenewegen and Berendse, 1994).

L'organisation de la connectivité synaptique thalamo-striatale.

La combinaison de la microscopie électronique et d'études de traçages neuronaux a permis d'obtenir des informations détaillées de l'organisation synaptique thalamo-striatale chez le singe et le rat. Les afférences thalamo-striatales, ainsi étudiées, ont été séparées en deux groupes : 1) celles ne provenant pas du CM/Pf et 2) celles provenant du CM/Pf (Figure 21). Comme les afférences cortico-striatales, les entrées thalamo-striatales ne provenant pas du CM/Pf ciblent essentiellement les épines dendritiques des MSNs chez les rongeurs (Dubé et al., 1988; Kemp and Powell, 1971; Lacey et al., 2007; Raju et al., 2006; Xu et al., 1991) (Tableau 1). En opposition, la majorité des afférences en provenance du complexe CM/Pf (entre 70 et 90% chez le rat et le singe) forment des synapses au niveau des troncs dendritiques des MSNs (Dubé et al., 1988; Lacey et al., 2007; Raju et al., 2006, 2008; Sadikot et al., 1992; Sidibé and Smith, 1996; Smith et al., 1994) (Tableau 1). Il existe également une hétérogénéité de la connectivité puisque, un groupe minoritaire de neurones du CM/Pf cible indifféremment les troncs et les épines dendritiques, alors que deux autres groupes ciblent exclusivement un de ces compartiment (Lacey et al., 2007). Les entrées dopaminergiques sont localisées majoritairement à proximité des synapses axo-épineuses (Arbuthnott and Wickens, 2007; Arbuthnott et al., 2000; Moss and Bolam, 2008; Rice and Cragg, 2008) (voir Xu et al., 2012). Par conséquent, il a été suggéré que la modulation dopaminergique affecterait plus fortement les entrées cortico- et thalamo-striatales ne provenant pas du CM/Pf (Bamford et al., 2004; Smith and Bolam, 1990). Les interneurones GABAergiques parvalbumine-positifs (Rudkin and Sadikot, 1999; Sidibé and Smith, 1999) et les interneurones cholinergiques striataux (Lapper and Bolam, 1992; Meredith and Wouterlood, 1990; Sidibé and Smith, 1999) sont également la cible du complexe CM/Pf.

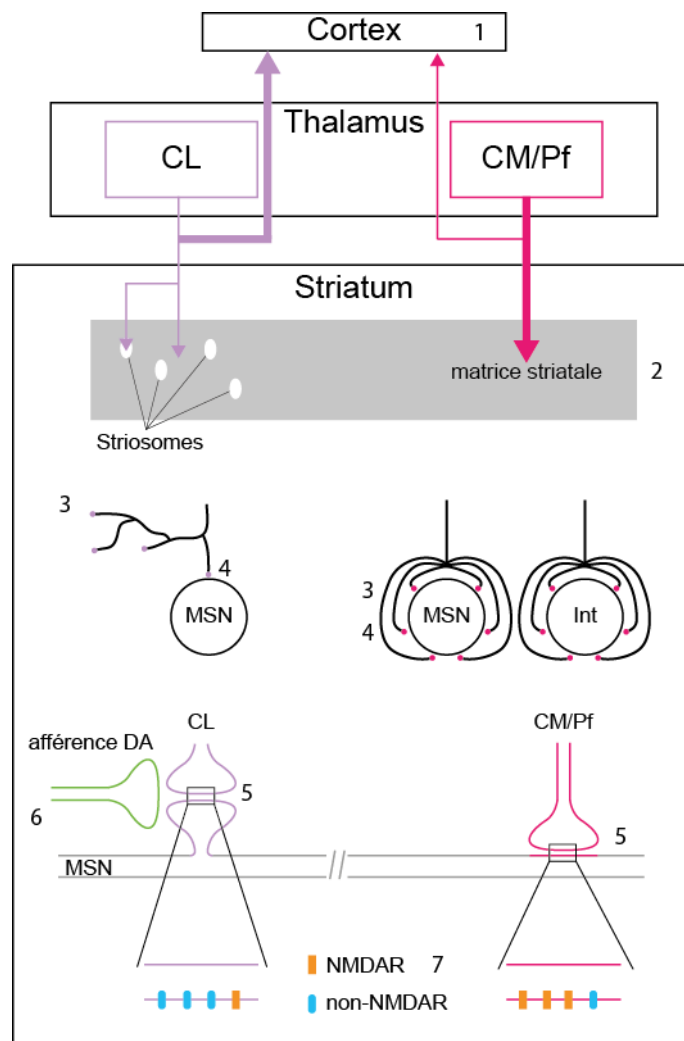


Figure 21 : Résumé des caractéristiques anatomiques, fonctionnelles et pathologiques des afférences thalamo-striatales provenant soit du complexe CM/Pf soit des autres noyaux thalamiques (i.e., non CM/Pf). (1) Le CM/Pf projette préférentiellement au striatum alors que le CL projette préférentiellement au cortex. (2) Le CM/Pf innerve principalement la matrice striatale alors que le CL innerve indifféremment la matrice et les striosomes. (3) Au niveau du striatum, les afférences en provenance du CM/Pf sont denses et focales alors que celle du CL sont diffuses. (4) Le CM/Pf contacte les MSNs et les interneurons (int) alors que CL contacte essentiellement les MSNs (5) les synapses CM/Pf-MSN sont majoritairement axo-dendritiques tandis que les synapses CL-MSN sont presque exclusivement axo-épineuses. (6) Les afférences dopaminergiques convergent au niveau des épines dendritique mais pas au niveau du tronc dendritique. (7) Le ratio NMDA/AMPA est supérieur aux synapses CM/Pf-MSNS qu'aux synapses CL-MSN. D'après Smith et al., 2014.

neurone CL	Nombre de synapses	Cibles post-synaptiques [nombre de synapses (%age total)]		
		Epines dendritiques	Troncs dendritiques	Structures non-classées *
1	19	18 (95)	1 (5)	0
2	18	16 (89)	1 (5.5)	1 (5.5)
3	24	22 (92)	2 (8)	0
4	24	21 (88)	1 (4)	2 (8)

neurone Pf	Nombre de synapses	Cibles post-synaptiques [nombre de synapses (%age total)]		
		Epines dendritiques	Troncs dendritiques	Structures non-classées *
1	30	10 (33)	18 (60)	2 (7)
2	31	0	29 (94)	2 (6)
3	29	28 (97)	1 (3)	0
4	19	0	17 (90)	2 (10)
5	22	1 (5)	17 (77)	4 (18)
6	38	18 (47)	20 (53)	2 (8)

Tableau 1 : Connexions synaptiques entre les afférences thalamo-striatales en provenance des noyaux thalamiques CL et CM/Pf. * les structures non-classées ne correspondent ni à des synapses axo-épineuses ni à des synapses axo-dendritiques. A noter que le contact n'a jamais lieu au niveau du soma. D'après Lacey et al., 2007.

Plus récemment, les transporteurs glutamatergiques vGluT1 et vGluT2 ont été identifiés comme étant des marqueurs sélectifs des afférences cortico-striatales et thalamo-striatales, respectivement. Au niveau des MSNs de rongeur et de primate, 95% des synapses cortico-striatales vGluT1-positives sont axo-épineuses et 5% sont axo-dendritiques (Barroso-Chinea et al., 2008). La distribution des synapses thalamo-striatales exprimant vGluT2 est plus hétérogène puisque, 50 à 65% d'entre elles sont axo-épineuses chez le singe (Raju et al., 2008) ; ce taux monte à 80% chez le rat (Lacey et al., 2007; Raju et al., 2006). Cette hétérogénéité synaptique thalamo-striatale est due au CM/Pf ciblant majoritairement les troncs dendritiques et les autres noyaux thalamiques projetant aux épines dendritiques (Raju et al., 2006). Le CM/Pf projetant essentiellement dans la matrice, il y a également un déséquilibre des ratios synapses vGluT2 positives axo-dendritiques/axo-épineuses entre la matrice (ratio de 45/55) et les striosomes (ratio de 10/90) (Herkenham and Pert, 1981; Raju et al., 2006; Sadikot et al., 1992). A contrario, l'organisation synaptiques des afférences cortico-striatales vGluT1-positives ne diffère pas entre la matrice et les striosomes (Raju et al., 2006).

Cependant, ces résultats basés sur l'utilisation de transporteurs glutamatergiques comme marqueurs spécifiques des afférences cortico- et thalamo-striatales sont à interpréter avec précaution. D'abord, de nombreuses synapses glutamatergiques dans le

striatum n'expriment ni vGluT1 ni vGluT2. Leur proportion est de 25% chez le singe (Raju et al., 2008) et monte à 40% chez les rats (Fujiyama et al., 2004, 2006; Huerta-Ocampo et al., 2014; Kaneko and Fujiyama, 2002; Lacey et al., 2005). Deux hypothèses concernent ces synapses : 1) soit elles expriment très faiblement vGluT1 et/ou vGluT2 ce qui rend leur détection difficile, 2) soit elles expriment un autre transporteur au glutamate vGluT(s) non identifié. Un autre élément à prendre en compte est l'expression des ARNm des différents vGluT. En effet, l'ARNm vGluT2 est exprimé uniquement au niveau des terminaisons thalamo-striatales en provenance des noyaux intralaminaires et de la ligne médiane du thalamus. Les terminaisons provenant des noyaux thalamiques ventraux co-expriment à la fois les ARNm vGluT1 et vGluT2 (Barroso-Chinea et al., 2008).

Impact de la voie thalamo-striatale sur les voies trans-striatales directe et la indirecte.

Les MSNs de la voie directe et indirecte reçoivent une même proportion de projections thalamiques (vGluT2-positives) et corticales (vGluT1-positives) chez le rat (Doig et al., 2010; Lei et al., 2013). Cependant, le nombre total de synapses cortico-striatales est supérieur à celui des synapses thalamo-striatales pour un MSN donné (Huerta-Ocampo et al., 2014). D'un point de vue électrophysiologique, les MSNs des deux voies trans-striatales répondent efficacement aux stimulations thalamo- et cortico-striatales aussi bien *ex vivo* qu'*in vivo* (Ding et al., 2008; Ellender et al., 2011, 2013; Huerta-Ocampo et al., 2014; Kocsis and Kitai, 1977; Vandermaelen and Kitai, 1980).

4.2.2. En amont de la connexion thalamo-striatale

Le CM/Pf est l'un des noyaux thalamiques recevant des projections en provenance du couple GPi/SNr (Tsumori et al., 2002). Outre les structures de sortie des ganglions de la base, le CM/Pf est également ciblé par différentes aires corticales, par des structures sous-corticales et par le cervelet.

En effet, les cortex somato-sensoriels et moteurs envoient des projections au CM (Catsman-Berrevoets and Kuypers, 1978; DeVito and Anderson, 1982; Künzle, 1976, 1978; Kuypers and Lawrence, 1967; Mehler, 1966) alors que les aires oculaires frontales et supplémentaires (Huerta et al., 1986; Leichnetz and Goldberg, 1988) ainsi que les aires

associatives du cortex pariétal (Ipekchyan, 2011) ciblent préférentiellement le Pf, chez le singe. Concernant les structures non-corticales, le colliculus supérieur (Grunberg and Krauthamer, 1992; Redgrave et al., 2010), le cervelet (Ichinohe et al., 2000; Royce et al., 1991), le noyau raphé, le locus coeruleus (Lavoie and Parent, 1991; Royce et al., 1991; Vertes, 1991; Vertes et al., 2010), les formations réticulaires pontine et médullaire (Comans and Snow, 1981; Cornwall and Phillipson, 1988; Hallanger et al., 1987; Newman and Ginsberg, 1994; Royce et al., 1991; Steriade and Glenn, 1982; Vertes and Martin, 1988), le noyau pédonculopontin (Barroso-Chinea et al., 2011; Parent et al., 1988) et la moelle épinière (Nakamura et al., 2006; Peschanski and Besson, 1984) envoient des projections au complexe CM/Pf.

4.2.3. La physiologie des synapses thalamo-striatales

Les études *in vivo*. Vers la fin des années 70, plusieurs équipes ont stimulé électriquement les noyaux thalamiques intralaminaires et observé des EPSPs à faibles latences, au niveau du striatum de chats et de rats sous anesthésie (Kocsis and Kitai, 1977; Vandermaelen and Kitai, 1980). Cette observation a permis de mettre en évidence l'existence d'une connexion thalamo-striatale monosynaptique glutamatergique. Quelques années plus tard, ces neurones striataux répondant au thalamus ont été identifiés comme étant les MSNs (Wilson et al., 1983) ainsi que les interneurones cholinergiques (Wilson et al., 1990). La stimulation électrique des noyaux thalamiques intralaminaires induit également des inhibitions prolongées de ces neurones indiquant que les projections thalamiques forment des contacts polysynaptiques dans le striatum (Wilson et al., 1983, 1990). De façon intéressante, chez le singe éveillé une stimulation unique du complexe CM/Pf ne permet pas d'activer les neurones striataux (Nanda et al., 2009). Dans cette étude, les cellules, assimilées soit à des MSNs soit à des interneurones cholinergiques, répondent uniquement aux stimulations en bouffées (100 Hz pendant une 1 seconde) du CM/Pf. Les MSNs répondent aux bouffées de PAs en augmentant progressivement leur taux de décharge alors que les interneurones cholinergiques adoptent une autre stratégie en modulant finement leurs activités (par une combinaison d'augmentations et de réductions du taux de décharge) (Nanda et al., 2009). Cette modulation fine de l'activité des interneurones cholinergiques est

liée à leurs participations dans des circuits intrastriataux. En effet, des observations anatomiques montrent d'une part que le complexe thalamique CM/Pf contacte les interneurons GABAergiques et cholinergiques (Sidibé and Smith, 1999) et d'autre part que les interneurons cholinergiques reçoivent des entrées inhibitrices en provenance des interneurons GABAergiques mais aussi en provenance des collatérales des MSNs (Gonzales et al., 2013). Ainsi, ces entrées inhibitrices permettraient de régler le taux de décharge des interneurons cholinergiques après l'activation des afférences thalamo-striatales. Cette hypothèse est étayée par le fait que, chez le rat et le singe, la stimulation du CM/Pf entraîne une réduction de la concentration striatale d'acétylcholine ; ce phénomène pouvant être reversé par l'administration d'antagoniste des récepteurs GABA_A (Nanda et al., 2009; Zackheim and Abercrombie, 2005).

Les études *in vitro*. En 2007, Smeal et collaborateurs ont décrit une tranche de cerveau de rat permettant de conserver les axones cortico- et thalamo-striataux en provenance du complexe CM/Pf (Smeal et al., 2007) puis fut adaptée chez la souris l'année suivante (Ding et al., 2008). Ce nouvel outil a permis d'explorer les propriétés biochimiques et fonctionnelles de la synapse thalamo-striatale et de comparer ses propriétés avec celles de la synapse cortico-striatale (Ding et al., 2008; Smeal et al., 2008). Par exemple, cette tranche a mis en évidence que, au niveau de la synapse CM/Pf-MSN, le ratio des récepteurs NMDA /AMPA est supérieur à celui de la synapse cortico-striatale (Ding et al., 2008; Smeal et al., 2008). Cette préparation expérimentale a également mis évidence différentes règles de plasticité synaptique à court-terme chez différents modèles animaux (Ding et al., 2008; Smeal et al., 2007). En effet, Ding et collaborateurs, observent de la dépression au niveau des synapses thalamo-striatales de souris alors que Smeal et collaborateurs, observent eux de la facilitation aux synapses thalamo-striatales de rat.

La limite de la tranche horizontale oblique de cerveau (Ding et al., 2008; Smeal et al., 2007) est la conservation unique des afférences thalamo-striatales en provenance du complexe CM/Pf et la non-préservation des afférences en provenance d'autres noyaux thalamiques. Une étude récente, basée sur l'utilisation de l'optogénétique pour remédier à ce défaut, a mis en évidence les propriétés physiologiques des synapses thalamo-striatales dont les éléments pré-synaptiques proviennent du noyau centro-latéral (CL) et du CM/Pf (Ellender et al., 2013). Les neurones du CL sont « bushy », de par leurs dendrites très

ramifiées et ils montrent des bouffées calciques à bas seuil (sous anesthésique) alors que les neurones du CM/Pf sont longs avec des dendrites très peu ramifiées et ils déchargent rarement sous forme de bouffées de PAs (Lacey et al., 2007). Dans le striatum, les afférences en provenance du CL ciblent les épines dendritiques tandis que les afférences provenant du CM/Pf projettent majoritairement sur les troncs dendritiques. L'opto-stimulation des entrées thalamo-striatales provenant du CL induit une réponse excitatrice de large amplitude, au niveau des MSNs (indifféremment des voies directe/indirecte), médiée par les AMPAR, et une facilitation à court-terme. A contrario, l'opto-stimulation des synapses CM/Pf-MSN induit une réponse excitatrice de faible amplitude médiée par les NMDAR ainsi qu'une dépression à court-terme (Ellender et al., 2013). Concernant la plasticité à long-terme thalamo-striatale, aucune plasticité synaptique n'émerge au niveau de la synapse CL-MSN après un protocole de STDP alors qu'au niveau des synapses CM/Pf-MSN la répétition de séquences post-pré ou de séquence pré-post induisent de la t-LTD, et ce en bloquant les récepteurs GABAergiques (Ellender et al., 2013) (Figure 22). Plus récemment, une autre équipe a utilisé un protocole de STDP optogénétique « en burst » aux synapses CM/Pf-MSN et a également observé pour la séquence post-pré une t-LTD dépendante des NMDAR et indépendante de la signalisation endocannabinoïde (Wu et al., 2015b).

Les propriétés des synapses thalamo-striatales CL-MSN et l'activité en bouffées du CL suggèrent que ces synapses sont idéales pour permettre la dépolarisation des MSNs puis leur décharge (Ellender et al., 2013). Dans un autre rôle, l'activité du CM/Pf et les propriétés de leurs synapses thalamo-striatales suggèrent que ces synapses ont plutôt un rôle de modulateur facilitant les processus dépendant du calcium (Ellender et al., 2013).

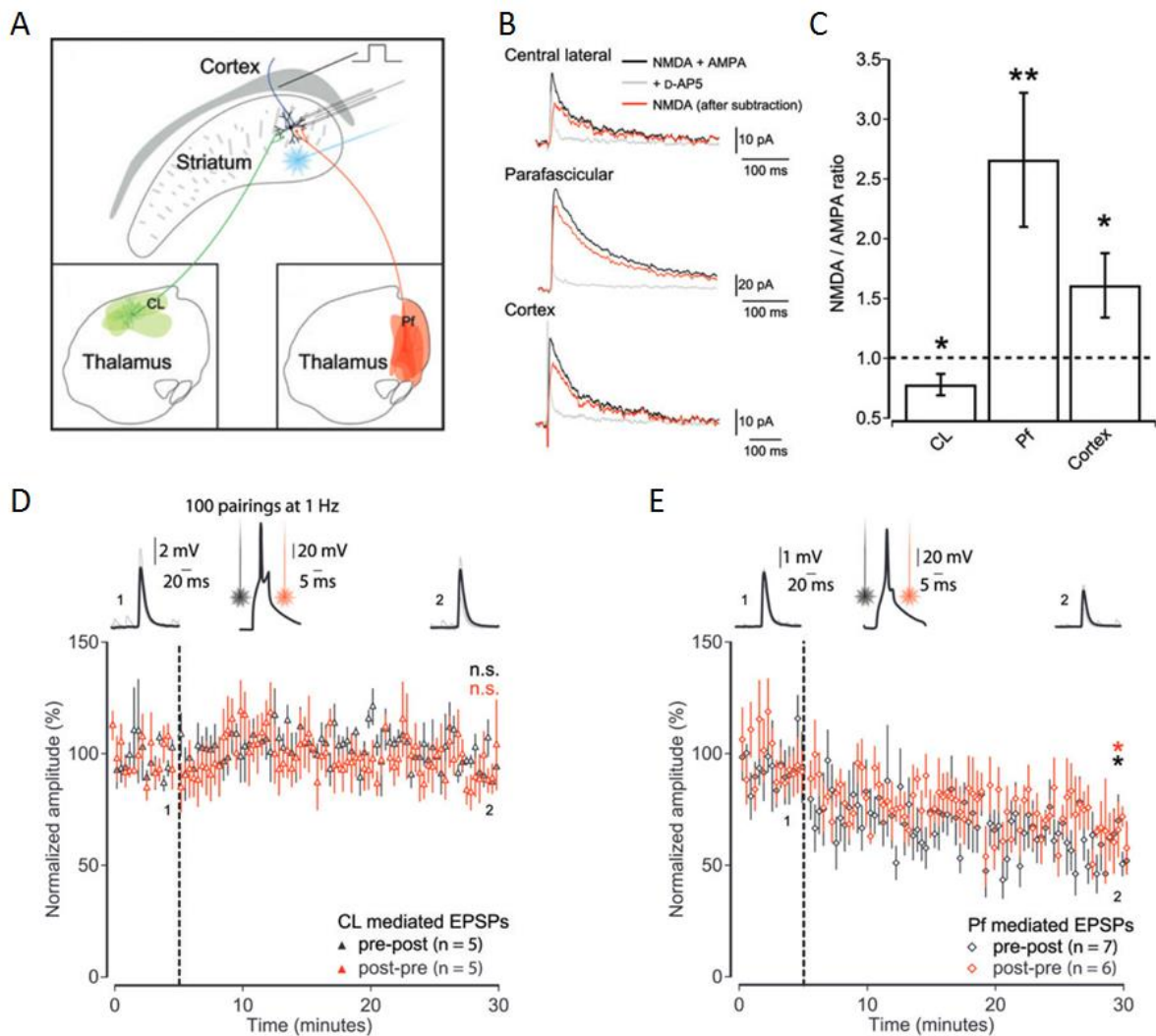


Figure 22 : Propriétés synaptiques des afférences thalamo-striatales en provenance du noyau CL ou du noyau Pf. (A) Schéma du protocole expérimental pour l'opto-activation des afférences provenant du CL ou du Pf, la stimulation électrique du cortex et l'enregistrement de l'activité du MSN grâce à la technique de patch-clamp en configuration cellule entière (B) Exemples d'EPSCs enregistrés au niveau de MSNs maintenus à un potentiel de membrane de +40 mV. Les traces noires correspondent aux courants médiés par les récepteurs NMDA et AMPA. Les traces grises correspondent uniquement aux courants médiés par les récepteurs AMPA en présence d'AP5 (un antagoniste des récepteurs NMDA). Les traces rouges représentent les courants des récepteurs NMDA par soustraction de la trace noire et de la trace grise. (C) Graphique exposant les moyennes des ratios NMDA/AMPA au niveau des synapses thalamo-striatales (CL-MSN, Pf-MSN) et cortico-striatales. (D) et (E) Les protocoles de STDP thalamo-striatale (post-pré en rouge et pré-post en noir) permettent d'induire de la plasticité à long-terme au niveau des synapses Pf-MSN (E) mais pas au niveau des synapses CL-MSN (D). Les graphiques montrent le dérouls des moyennes des amplitudes d'EPSPs normalisées avec 5 minutes de ligne de base (à gauche de la ligne pointillé indiquant le protocole de STDP) puis 25 minutes d'enregistrement (à droite de la ligne en pointillés). La trace numérotée 1 correspond à la moyenne des EPSPs pendant les 5 minutes de ligne de base. La trace numérotée 2 correspond à la moyenne des EPSPs pendant les 5 dernières minutes de l'enregistrement. En haut et au milieu, un potentiel d'action dans un MSN précédé ou suivi par l'opto-activation d'afférences thalamo-striatales. D'après Ellender et al., 2012.

4.2.4. Les rôles du complexe CM/Pf

L'activation du complexe CM/Pf en réponse aux tâches attentionnelles. Bien que le rôle du complexe CM/Pf reste mal connu, plusieurs études ont notamment mis en évidence son implication dans les processus attentionnels et motivationnels.

Des études d'imageries fonctionnelles chez l'humain ont mis en évidence une augmentation de l'activité du complexe CM/Pf durant le traitement de stimuli liés à l'attention (Hulme et al., 2010; Kinomura et al., 1996; Metzger et al., 2010). Bien des années auparavant, plusieurs études, chez le rat, ont décrit le colliculus supérieur comme la principale source d'informations sensorielles projetant au CM/Pf (Grunberg and Krauthamer, 1992; Krauthamer et al., 1992). Sur le plan électrophysiologique, des enregistrements unitaires dans le CM/Pf chez le singe ont montré que les neurones appartenant à ce complexe répondent aux stimuli auditifs, visuels et tactiles (Matsumoto et al., 2001; Minamimoto and Kimura, 2002; Minamimoto et al., 2005). Les 2/3 des neurones du complexe CM/Pf répondent à plusieurs modalités sensorielles et présentent une habituation à la répétition de stimuli. En effet, les stimulations répétées induisent une réponse initiale forte qui décroît progressivement au cours de la répétition. Cette fraction de neurones du CM/Pf est préférentiellement activée par des stimuli sensoriels inattendus (Kimura et al., 2004; Matsumoto et al., 2001; Minamimoto and Kimura, 2002; Minamimoto et al., 2005) qu'ils transmettent ensuite au striatum.

En se basant sur les observations précédentes, Kimura et collaborateurs, ont proposé un modèle selon lequel les neurones du CM/Pf reçoivent à la fois des informations spécifiques en provenance des ganglions de la base et des informations non spécifiques dues à des événements extérieurs inattendus. Les signaux « surprenants » induisent une attention accrue et influencent le traitement des informations par les ganglions de la base (Kimura et al., 2004).

La régulation des interneurones cholinergiques striataux par le CM/Pf. Les stimuli associés à la récompense évoquent une pause de la décharge tonique des interneurones cholinergiques striataux (Goldberg and Reynolds, 2011). Les afférences thalamo-striatales sont perçues comme un acteur clef de ce mécanisme car elles ciblent les interneurones

cholinergiques de façon dense et focale en opposition aux projections cortico-striatales (Lapper and Bolam, 1992; Sidibé and Smith, 1999).

Des expériences récentes ont montré que la lésion du complexe CM/Pf, par injection citotoxique de NMDA, entraîne une réduction du taux de décharge des interneurons cholinergique, altère la sécrétion d'acétylcholine et entraîne un déficit de l'apprentissage dirigé vers un but (Bradfield et al., 2013). D'autres données, *in vivo*, chez le rat montrent que la stimulation du complexe CM/Pf induit une réponse triphasique chez les interneurons cholinergiques du striatum : excitation, pause, rebond (Doig et al., 2014) (Figure 23).

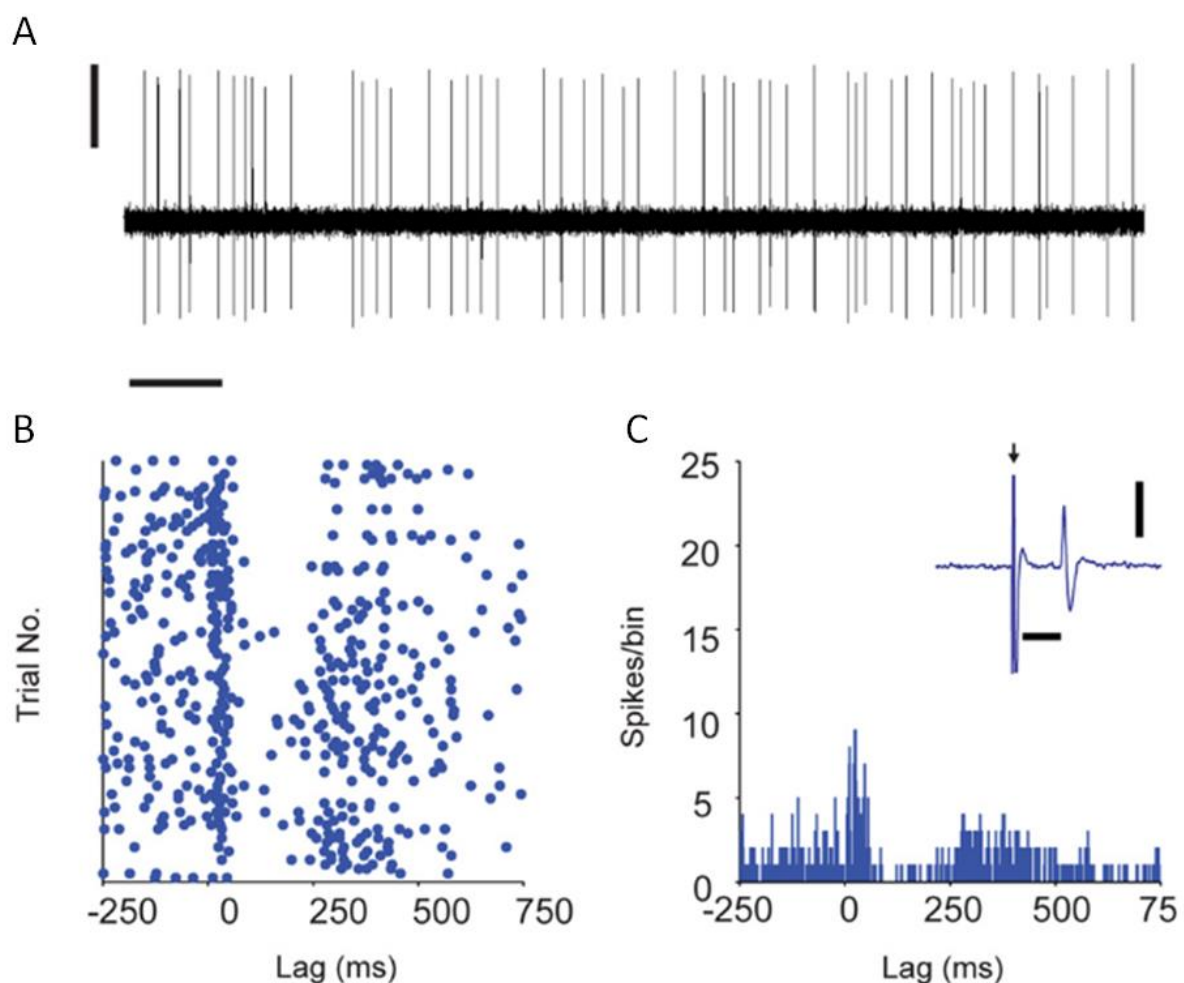


Figure 23 : Activité d'un interneurone cholinergique en réponse à une stimulation du noyau parafasciculaire du thalamus. (A) Enregistrement extracellulaire (« single-unit ») de la décharge toniquement actif d'un interneurone cholinergique dans un rat anesthésié. Bar d'échelle verticale : 1 mV ; bar d'échelle horizontale : 1 s. (B) Raster plot montrant la réponse d'un interneurone cholinergique à une stimulation thalamique (à Lag = 0 ms). (C) Peristimulus time histogram correspondant au raster plot (B). En haut à droite, l'exemple d'un potentiel d'action déclenché par la stimulation thalamique. Bar d'échelle verticale : 1 mV ; bar d'échelle horizontale : 5 ms. D'après Doig et al., 2014.

L'excitation, la première étape de la réponse triphasique des interneurons cholinergiques, est due à l'activation des différents récepteurs glutamatergiques des interneurons cholinergiques qui en retour libèrent de l'acétylcholine. Dans la dizaine de millisecondes qui suivent, l'acétylcholine active les récepteurs nicotiques (nAChR) exprimés par les afférences dopaminergiques (Kosillo et al., 2016) et par les interneurons GABAergiques (Goldberg and Reynolds, 2011). D'une part, les interneurons cholinergiques contrôlent la dynamique dopaminergique dans le striatum (Ding et al., 2010; Exley and Cragg, 2008; Rice and Cragg, 2008; Wilson et al., 1990; Witten et al., 2010; Zhang and Sulzer, 2004; Zhou et al., 2001, 2002). D'autre part, le GABA libéré entraîne en retour une inhibition des MSNs et des interneurons cholinergiques (Koós and Tepper, 2002; Sullivan et al., 2008; Witten et al., 2010; Zhou et al., 2002). Cependant, l'inhibition GABAergique des interneurons cholinergiques n'est pas le mécanisme privilégié pour expliquer le phénomène de « pause » qui suit l'excitation initiale. Le mécanisme le plus plausible repose sur un changement des propriétés membranaires intrinsèques des interneurons cholinergiques après l'activation des D₂R. En effet, l'activation de ces récepteurs induit l'inhibition des courants I_h (permettant aux interneurons cholinergiques d'être toniquement actifs) ce qui entraîne une hyperpolarisation prolongée suivie d'un rebond sur lequel est émis une bouffée de PAs (Deng et al., 2007; Goldberg and Reynolds, 2011; Oswald et al., 2009).

En plus de réguler la concentration de dopamine striatale, l'acétylcholine module l'activité des MSNs *via* différents récepteurs muscariniques. Ainsi, l'activation des M₁R exprimés par les MSNs permet d'augmenter leur excitabilité de façon directe (Goldberg and Reynolds, 2011). L'activation des M₁R induit également la libération d'endocannabinoïdes (*via* l'activation de la PLC β) par les MSNs, ce qui entraîne l'activation des CB₁R exprimés par les terminaisons GABAergiques et donc la réduction de l'inhibition exercée sur les MSNs (Narushima et al., 2007). A contrario, l'activation des M₂R pré-synaptiques réduit la transmission glutamatergique (Akaike et al., 1988; Higley et al., 2009; Malenka and Kocsis, 1988) et GABAergique (Koós and Tepper, 2002; Marchi et al., 1990).

4.2.5. La dégénérescence du système thalamo-striatal lors de la maladie de Parkinson

L'axe thalamo-striatal est sévèrement affecté par la maladie de Parkinson. En effet, entre 30 et 40 % des neurones du complexe CM/Pf dégénèrent chez les patients parkinsoniens présentant des troubles moteurs (observation *post-mortem*) (Brooks and Halliday, 2009; Halliday, 2009; Heinsen et al., 1996; Henderson et al., 2000a, 2000b, 2005; Xuereb et al., 1991). De façon surprenante, cette dégénérescence n'est pas accompagnée d'une accumulation excessive d' α -synucléine dans le CM/Pf (Brooks and Halliday, 2009). Les études *post-mortem* ont montré que les principales sous-populations neuronales affectées sont les neurones parvalbumines dans le Pf et des neurones (n'exprimant ni la parvalbumine ni la calbindine) dans le CM (Henderson et al., 2000a).

La dégénérescence des afférences thalamo-striatales en provenance du CM/Pf a également été observée dans des modèles animaux de la maladie de Parkinson : le singe MPTP (Villalba et al., 2014) (Figure 24) et le rat 6-OHDA (Aymerich et al., 2006). Chez ces animaux « parkinsoniens », la perte des synapses glutamatergiques a pu être mesurée grâce à vGluT1 (marqueur des afférences corticales) et vGluT2 (marqueur des afférences thalamiques). La déplétion dopaminergique induit une augmentation du ratio vGluT1/vGluT2 (Raju et al., 2008; Villalba and Smith, 2013), suggérant une perte des afférences thalamo-striatales supérieure à celle cortico-striatales. Plus spécifiquement, la majorité des afférences en provenance du CM/Pf, qui ciblent directement les dendrites, dégénère plus fortement que la minorité projetant sur les épines dendritiques. Ces résultats suggèrent un augmentation du ratio des synapses axo-épineuses/axo-dendritiques thalamo-striatales (Raju et al., 2008).

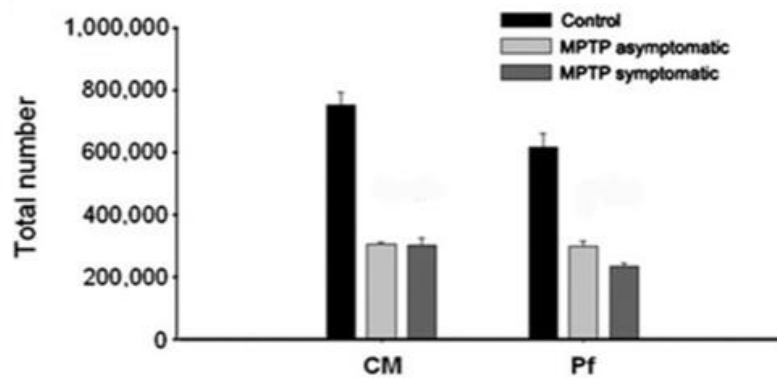
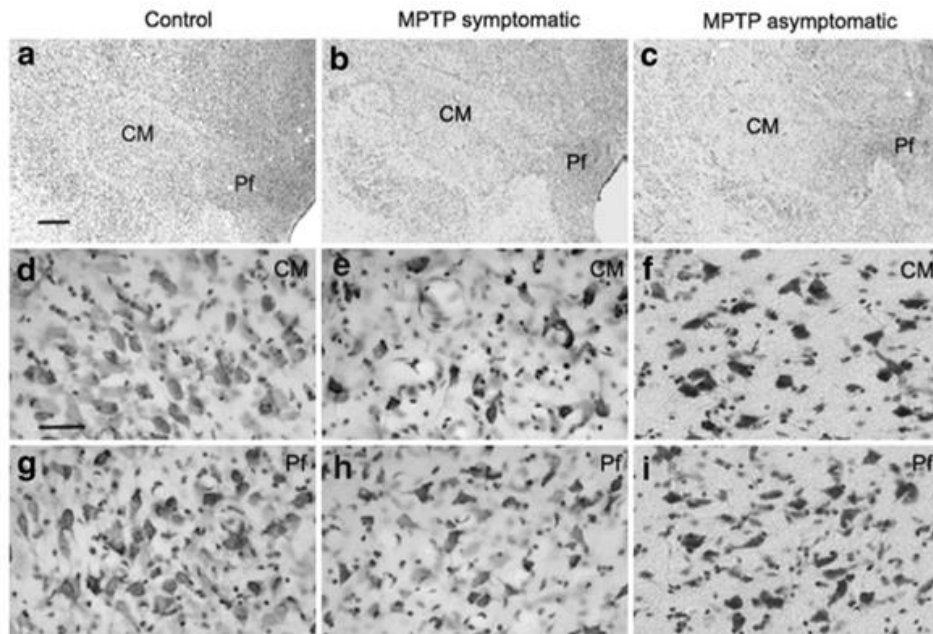


Figure 24 : Dégénérescence du complexe CM/Pf chez le singe MPTP. Marquage histochimique au Nissl sur des sections coronales du complexe CM/Pf dans des conditions contrôles (a, d et g), dans des conditions MPTP « parkinsoniennes » symptomatiques (b, e et h) et dans des conditions MPTP asymptomatiques (c, f et i). Les images haute-résolution (d – i) proviennent du CM ou du Pf (a–c) de chaque groupe. Echelle en a : 1 mm et en d : 50 μ m. En dessous, la perte drastique du nombre de corps cellulaires chez les singes MPTP est résumée dans l’histogramme. D’après Villalba et al., 2014.

4.2.6. Le CM/Pf comme cible thérapeutique

Le complexe CM/Pf a été identifié comme une cible chirurgicale pour le traitement de la douleur, des convulsions ou encore des troubles moteurs. Parmi ces troubles, nous commenterons (ci-dessous) le syndrome de Gilles de la Tourette (un trouble neuropsychiatrique complexe chronique caractérisé par des tics vocaux et moteurs (Ackermans et al., 2011, 2013)), la maladie de Parkinson, ainsi que les approches thérapeutiques développées au niveau du complexe CM/Pf.

Les premières lésions du CM/Pf ont eu lieu dans les années 70 et ont permis de réduire drastiquement la fréquence des tics chez les patients souffrant du syndrome de Gilles de la Tourette (de Divitiis et al., 1977; Hassler and Dieckmann, 1970). De plus, chez le rongeur modèle de la maladie de Parkinson, il a été montré que la lésion du CM/Pf permet d'empêcher les modifications comportementales induites par la déplétion dopaminergique chronique (Kerkerian-Le Goff et al., 2009). Cependant, ces observations, prometteuses, n'ont pas été observées chez les singes traités au MPTP (Lanciego et al., 2008).

Plus récemment, une approche de stimulation cérébrale profonde (« deep brain stimulation », DBS) du CM/Pf a été utilisée pour remplacer les lésions chirurgicales trop risquées. Chez les patients souffrant du syndrome de Gilles de la Tourette, la DBS au niveau du CM/Pf permet de réduire efficacement la fréquence et la sévérité des tics (Ackermans et al., 2011, 2013; Maling et al., 2012; Savica et al., 2012; Servello et al., 2010; Visser-Vandewalle and Kuhn, 2013). Les atteintes psychiatriques associées au syndrome de Gilles de la Tourette, tels que les comportements obsessionnels compulsifs ou l'anxiété, sont également atténués par ce traitement (Krack et al., 2010; Neuner et al., 2009; Sassi et al., 2011). Si la DBS du CM/Pf chez des rongeurs parkinsoniens a des effets bénéfiques sur les symptômes parkinsoniens (Jouve et al., 2010), elle reste peu utilisée chez les patients. Pourtant, elle promet des effets anti-dyskinétiques, la réduction du temps de blocage de la marche (Caparros-Lefebvre et al., 1999; Mazzone et al., 2006) et la réduction des tremblements au repos (Peppe et al., 2008; Stefani et al., 2009) chez l'homme.

MATERIELS ET METHODES

1. Animaux et conditions d'hébergement

Toutes les expériences et protocoles mis en œuvre durant cette thèse ont été réalisés en accord avec le comité local de Bien Etre Animal (Comité d'éthique du Centre Interdisciplinaire de Recherche en Biologie) et de l'Union Européenne (directives 2010/63/EU). Toutes les précautions pour réduire le nombre et le stress des animaux ont été prises pour chaque série d'expériences. Des rats OFA, principalement mâles, P₂₅₋₃₅ (Charles River, L'Arbresle, France) et des souris C57BL/6 (Drd2-EGFP ; généreusement fournis par le Dr Sonia Garel, Laboratoire de Développement et Plasticité du Cerveau, IBENS, ENS, Paris) P₂₁₋₃₀ ont été utilisés pour l'électrophysiologie sur tranche de cerveau. Les animaux ont été hébergés dans un environnement standard avec des cycles lumière/obscurité de 12h. L'eau et la nourriture était disponibles *ad libitum*.

2. Notre modèle expérimental : la tranche de cerveau de rongeur « cortico/thalamo-striatale » :

Nous avons effectué des tranches de cerveaux horizontales-obliques (avec un angle de 20°) ; cette orientation permet de préserver des connexions entre le cortex somato-sensoriel et le striatum dorso-latéral, ainsi qu'entre le noyau parafasciculaire du thalamus et le striatum dorso-latéral (Figure 25). Nous nous sommes très largement inspiré de la préparation décrite par Smeal et collaborateurs (Smeal et al., 2007, 2008) qui utilisent eux un angle de 30°. Les connexions cortico-striatales (entre la couche 5 du cortex somato-sensoriel et le striatum dorsal) et thalamo-striatales (entre le noyau parafasciculaire du thalamus et le striatum dorsal) sont préservées dans le plan horizontal-oblique. Après anesthésie à l'Aerrane isoflurane (Baxter S.A.S., Maurepas, France), les animaux sont décapités et les cerveaux rapidement extrait de la boîte crânienne. Les cerveaux sont ensuite immergés dans une solution extracellulaire maintenue à 4°C dont la composition ionique est proche du liquide céphalo-rachidien ; la composition est en mM : 125 NaCl, 25 glucose, 25 NaHCO₃, 2.5 KCl, 2 CaCl₂, 1.25 NaH₂PO₄, 1 MgCl₂, 1 K-pyruvate maintenue à un pH de 7.3 grâce à un bullage constant par un mélange gazeux O₂/CO₂ (95% / 5%). Les cerveaux sont alors découpés en tranches horizontales-obliques de 350 µm d'épaisseur pour les rats et 300 µm pour les souris grâce à un microtome à lame vibrante (VT1000S, Leica Microsystems,

Nussloch, Allemagne). Immédiatement après leur coupe, les tranches de cerveaux sont transférées dans une chambre dite de repos contenant la solution extracellulaire décrite maintenue à 34°C pendant une heure puis à température ambiante jusqu'à utilisation en électrophysiologie où les enregistrements sont réalisés à 34°C.

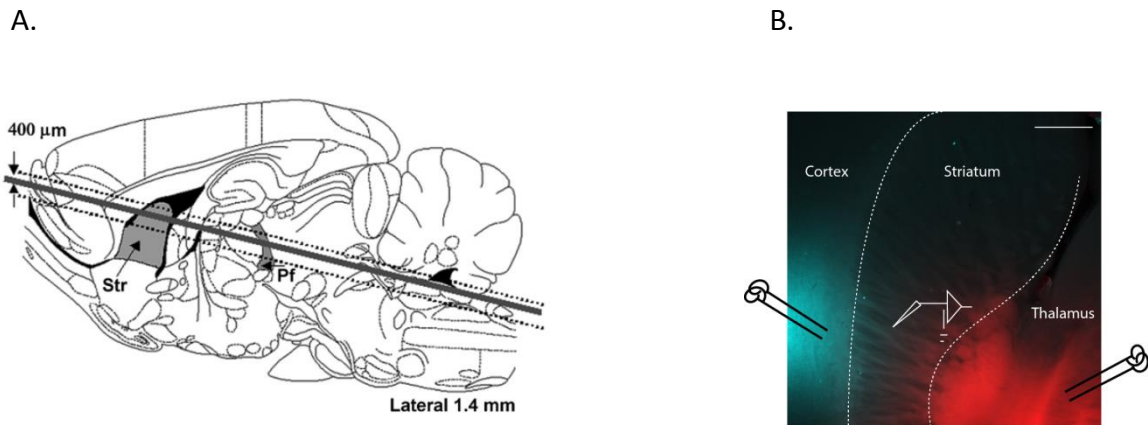


Figure 25 : Préparation expérimentale préservant les afférences cortico-striatales et thalamo-striatales. (A), Schéma sagittal d'un atlas de cerveau de rat (basé sur Paxinos & Watson, 1998) montrant l'angle de coupe oblique de la tranche de cerveau. Le striatum (Str) et le noyau parafasciculaire du thalamus (Pf) sont tous les deux représentés en gris sur ce schéma (panel gauche). La ligne épaisse délimite approximativement l'épaisseur d'une tranche de 400 µm et les lignes pointillées délimitent la zone de coupe des tranches cortico/thalamo-striatales (d'après Smeal et al., 2007). (B), Tranche horizontale oblique. L'injection de DiD et de Dil (ThermoFisher, France), deux colorants lipophiles émettant des signaux fluorescents dans des longueurs d'ondes différentes, mettent respectivement en évidence les afférences cortico-striatales (en bleu) et thalamo-striatales (en rouge). Barre d'échelle : 500 µm (expériences réalisées au laboratoire).

3. Enregistrements électrophysiologiques par la technique de patch-clamp en configuration cellule entière :

Les neurones sont enregistrés grâce à la technique de patch-clamp en configuration cellule entière comme précédemment utilisée et décrite au laboratoire (Fino et al., 2010 ; Paillé et al., 2013 ; Cui et al., 2015, 2016). Pour les enregistrements, les pipettes en borosilicate, dont la résistance est comprise entre 6-8 MΩ (étirées grâce à une étireuse vertical, PIP5, HEKA Elektronik, Lambrecht, Allemagne), contiennent une solution intracellulaire dont la composition en mM est: 105 K-gluconate, 30 KCl, 10 HEPES, 10 phosphocreatine, 4 ATP-Mg, 0.3 GTPNa, 0.3 EGTA (ajusté à pH 7.35 avec KOH). Pendant les enregistrements en patch-clamp, les tranches de cerveaux sont constamment perfusées à 2-

3 mL/min avec la solution extracellulaire dont la composition en mM est: 125 NaCl, 25 glucose, 25 NaHCO₃, 2.5 KCl, 2 CaCl₂, 1.25 NaH₂PO₄, 1 MgCl₂, 1 K-pyruvate maintenue à un pH de 7.3 grâce à un bullage constant par un mélange gazeux O₂/CO₂ (95% / 5%). Les tranches de cerveaux sont maintenues à 34°C grâce à un système de contrôle de température (Bath-Controller V, Luigs&Neuman, Ratingen, Allemagne) pendant les enregistrements en patch-clamp. Les tranches de cerveaux sont visualisées sous un microscope Olympus de type BX51WI (Olympus, Rungis, France) utilisant un objectif 4x/0.13 pour le placement des électrodes de stimulation dans le cortex et le thalamus ainsi que le placement de la pipette d'enregistrement de patch-clamp, et un objectif à immersion de 40x/0.80 pour la localisation précise et le choix des cellules à enregistrer. Une fois la cellule « patchée », le signal est amplifié par un amplificateur EPC10-2 ou EPC10-3 (HEKA Elektronik, Lambrecht, Allemagne). Les enregistrements ont été réalisés en mode courant- et voltage-imposé. En courant-imposé sont filtrés à 2.5 kHz et échantillonnés à 5 kHz et les enregistrements en voltage-imposé sont eux filtrés à 5 kHz et échantillonnés à 10 kHz. L'acquisition des données est réalisée grâce au programme Patchmaster v2x32 (HEKA Elektronik).

4. Pharmacologie:

Les drogues pharmacologiques ont toutes été perfusées dans la solution extracellulaire baignant les tranches au moment de l'enregistrement. L'acide DL-s2-amino-5-phosphonopentanoïque (D-AP5, 50 µM) (Tocris, Ellisville, MO, USA), le 6-cyano-7-nitroquinoxaline-2,3-dione (CNQX, 10 µM) et le (1S,2S)-2-[2-[[3-(1H-Benzimidazol-2-yl)propyl]methylamino]ethyl]-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahydro-1-(1-methylethyl)-2-naphthalenyl methoxyacetoacetate dihydrochloride (Mibefradil dihydrochloride, 20 µM) (Tocris) sont directement dissous dans la solution extracellulaire et perfusés dans le bain. Le N-(piperidin-1-yl)-5-(4-iodophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carboxamide (AM251, 3 µM) (Tocris) et la picrotoxine (PTX, 50 µM) (Sigma-Aldrich, Saint-Louis, MO, USA) sont dissous tout d'abord dans l'éthanol puis ajoutés dans la solution extracellulaire ; la concentration finale d'éthanol était comprise entre 0.01-0.1%.

Dans la plupart des cas (sauf spécification) les enregistrements électrophysiologiques ont été réalisés dans des conditions « natives », i.e. sans application de drogues, et ce afin de laisser les réseaux locaux libres de leur éventuels effets. Ainsi, nous avons observé au laboratoire que l'utilisation d'inhibiteurs de la transmission GABAergiques ionotropiques modifiait la polarité de la plasticité cortico-striatale de type STDP (Paillé et al., 2013 ; Valtcheva et al., 2017).

5. Protocoles de « spike timing-dependent plasticity » (STDP) :

Les stimulations électriques sont déclenchées grâce à des électrode bipolaires (Phymep, Paris, France) placées soit dans la couche 5 du cortex somato-sensoriel (Fino et al., 2005 ; Fino et al., 2010 ; Cui et al., 2015) soit dans les fibres du noyau parafasciculaire projetant au striatum (Smeal et al., 2007). Les stimulations électriques sont monophasiques et en courant constant (ISO-Flex stimulators, AMPI, Jerusalem, Israel). Le courant d'injection est ajusté pour évoquer des EPSCs dont l'amplitude est comprise entre 50 et 200 pA. Durant l'enregistrement précédent le protocole de STDP, des stimuli répétitifs sont appliqués à une fréquence de 0.1 Hz afin d'enregistrer une réponse de base stable d'au moins 10 minutes.

Le protocole de STDP consiste à appairer des stimulations pré- et post-synaptiques (à 1 Hz) séparées par un délai spécifique (Δt_{STDP}) maintenu constant pendant les 100 appariements effectués. Les stimulations pré-synaptiques correspondent à soit des stimulations corticales soit à des stimulations thalamiques, et la stimulation post-synaptique correspond à un potentiel d'action évoqué par un créneau de courant dépolarisant (d'une durée de 30 ms) dans les MSNs ou les interneurons de type fast-spiking (FS). La durée de 30 ms a été choisie pour mimer la cinétique des sommations des EPSPs corticaux et/ou thalamiques conduisant au déclenchement de l'émission d'un potentiel d'action au niveau du MSN ; cette durée est comprise entre 20 et 100 ms environ *in vivo* (Charpier et al., 1999). Le protocole de STDP implique l'appariement de stimulations pré- et post-synaptiques séparées par un intervalle de temps fixe, Δt_{STDP} : un $\Delta t_{\text{STDP}} < 0$ indiquant que la stimulation post-synaptique précède la stimulation pré-synaptique, i.e. un appariement post-pré, et un $\Delta t_{\text{STDP}} > 0$ indiquant que la stimulation pré-synaptique précède la stimulation post-synaptique, i.e. un appariement pré-post, répété 100 fois à 1 Hz. Les neurones sont enregistrés 10

minutes avant le protocole pour établir une « ligne de base » stable et au moins 40 minutes après le protocole de STDP ; le changement d'efficacité synaptique à long-terme a été mesuré durant les 10 dernières minutes d'enregistrement ; ainsi, 60 EPSCs successifs (à 0.1 Hz) sont individuellement mesurés et moyennés. Une variation de plus de 20% de la résistance en série (mesurée toute les 10 s tout au long de l'expérience, grâce à un saut hyperpolarisant de -5 mV pendant 100 ms) conduit à un rejet de l'expérience.

5.1. STDPs cortex-striatum ou thalamus-striatum (protocole en doublet)

Les stimulations électriques sont réalisées soit dans la couche 5 du cortex somato-sensoriel soit dans les fibres du noyau parafasciculaire, et appariée avec un potentiel d'action post-synaptique pour des séquences post-pré ou pré-post (Figure 26). La mesure individuelle de l'amplitude de 60 EPSCs successifs (enregistrés à 0.1 Hz), durant les 10 minutes de « ligne de base » puis leur comparaison avec l'amplitude moyenne des EPSCs durant les 10 dernières minutes de l'enregistrement, nous a permis de comparer les changements d'efficacité synaptique. Pour les expériences de pharmacologie, la drogue est appliquée dans le bain après 10 min de « ligne de base » contrôle. Une nouvelle « ligne de base » est enregistrée avec la drogue pendant 10 min, et ce après une durée de 5 min (pour permettre à la drogue d'être pleinement perfusée). Les drogues restent présentes jusqu'à la fin de l'enregistrement.

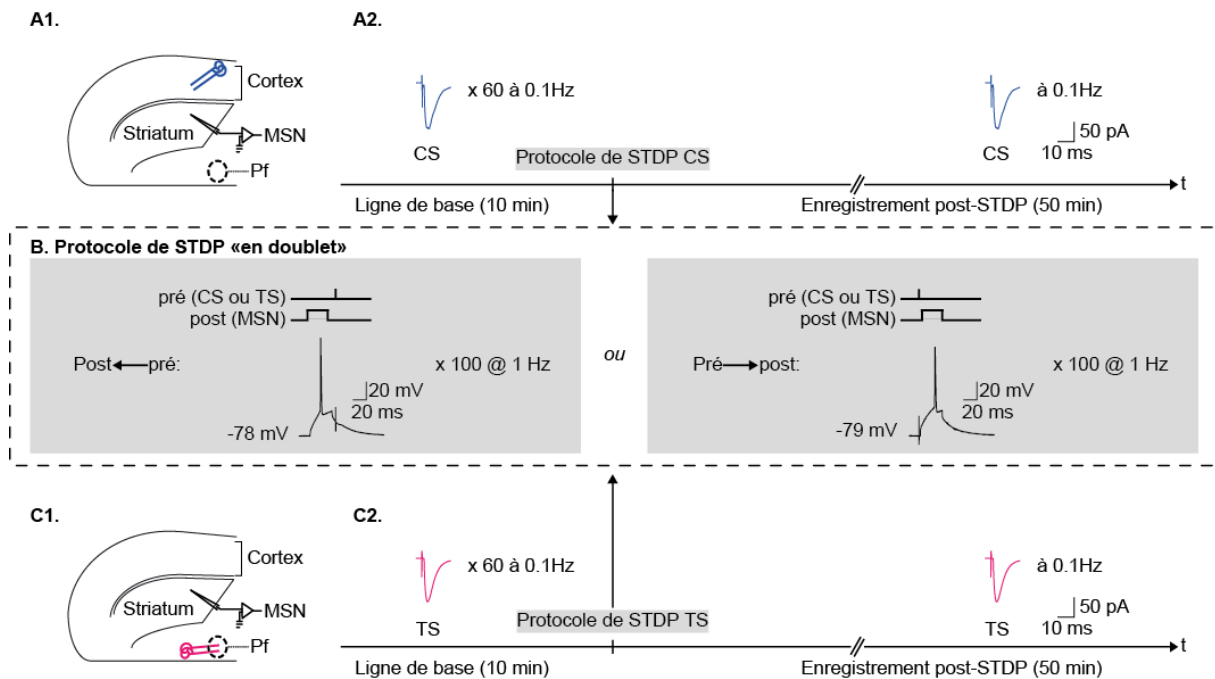


Figure 26 : Protocoles de STDP en double stimulation. (A) La STDP cortico-striatale. (A1) Schéma de la tranche horizontale oblique, avec l'électrode de stimulation (en bleu) au niveau des afférences cortico-striatales. (A2) Les EPSCs cortico-striataux sont déclenchés à une fréquence de 0.1 Hz grâce à des stimulations corticales ; La transmission cortico-striatale est ainsi évaluée avant (pendant 10 minutes) et après (pendant 50 minutes) le protocole de STDP. (B) Protocole de STDP cortico- ou thalamo-striatale pour un appariement dit post-pré (à gauche) et pré-post (à droite). (C) La STDP thalamo-striatale. (C1) Schéma de la tranche horizontale oblique, avec l'électrode de stimulation (en rose) insérée au niveau des afférences thalamo-striatales. (C2) Les EPSCs thalamo-striataux sont déclenchés à une fréquence de 0.1 Hz grâce à des stimulations des fibres thalamiques.

5.2. STDPs cortex-striatum et thalamus-striatum (protocole en doublet) et mesure des plasticités hétérosynaptiques

Lorsque le protocole de STDP est appliqué aux synapses cortico-striatales, la préparation que nous utilisons permet de mesurer aussi les changements d'efficacité synaptiques de la transmission thalamo-striatale en plus de ceux de la transmission cortico-striatale (Figure 27A, B et C). De même, lorsque le protocole de STDP est appliqué aux synapses thalamo-striatales, les enregistrements permettent de mesurer les changements d'efficacité synaptique de la transmission cortico-striatale en plus de ceux de la transmission thalamo-striatale. L'objectif était d'évaluer l'impact des STDPs cortico-striatales et thalamo-striatales sur les transmissions cortico-striatales et thalamo-striatales (Figure 27A, B et C). Aussi bien pour la STDP cortico-striatale que thalamo-striatale, les stimulations tests (avant et après le

protocole de STDP) sont déclenchées de la manière suivante : (1) EPSC cortex → striatum à 0.033 Hz, (2) EPSC thalamus → striatum à 0.033 Hz puis (3) EPSC cortex+thalamus → striatum à 0.033 Hz. La mesure de l'amplitude de 20 EPSCs cortex → striatum, 20 EPSCs thalamus → striatum et 20 EPSCs cortex+thalamus → striatum, durant les 10 minutes de « ligne de base » puis leur comparaison avec l'amplitude moyenne de ces EPSCs durant les 10 dernières minutes de l'enregistrement, nous a permis d'étudier d'éventuelles plasticités hétérosynaptiques lors de STDP cortico-striatales et thalamo-striatales (Figure 27B).

5.3. STDPs cortex/thalamus/striatum (protocole en triplet) avec des stimulations corticales et thalamiques concomitantes ou quasi- concomitantes

Les stimulations électriques sont réalisées dans la couche 5 du cortex somato-sensoriel et dans les fibres du noyau parafasciculaire et appariées avec un potentiel d'action post-synaptique dans le MSN. Les STDPs en triplet, cortex+thalamus(pré) → striatum(post) et striatum(post) ← cortex+thalamus(pré), correspondent à une activation concomitante des stimulations corticales et thalamiques pendant le protocole (Figure 27A, B et D). Quand les stimulations thalamiques et corticales sont temporellement dissociées (de part et d'autre du potentiel d'action post-synaptique), les protocoles que nous avons explorés sont les suivants : cortex(pré) → striatum(post) ← thalamus(pré) et thalamus(pré) → striatum(post) ← cortex(pré) (Figure 27A, B et E). Les stimulations tests sont induites de la façon suivante : (1) EPSC cortex → striatum à 0.033 Hz, (2) EPSC thalamus → striatum à 0.033 Hz puis (3) EPSC cortex+thalamus → striatum à 0.033 Hz. La mesure de l'amplitude de 20 EPSCs cortex → striatum EPSCs, 20 EPSCs thalamus → striatum et 20 EPSCs cortex+thalamus → striatum durant les 10 minutes de « ligne de base » puis leur comparaison avec l'amplitude moyenne des EPSCs durant les 10 dernières minutes de l'enregistrement, nous a permis de comparer les changements d'efficacité synaptique au niveau cortico-striatal et thalamo-striatal (Figure 27B).

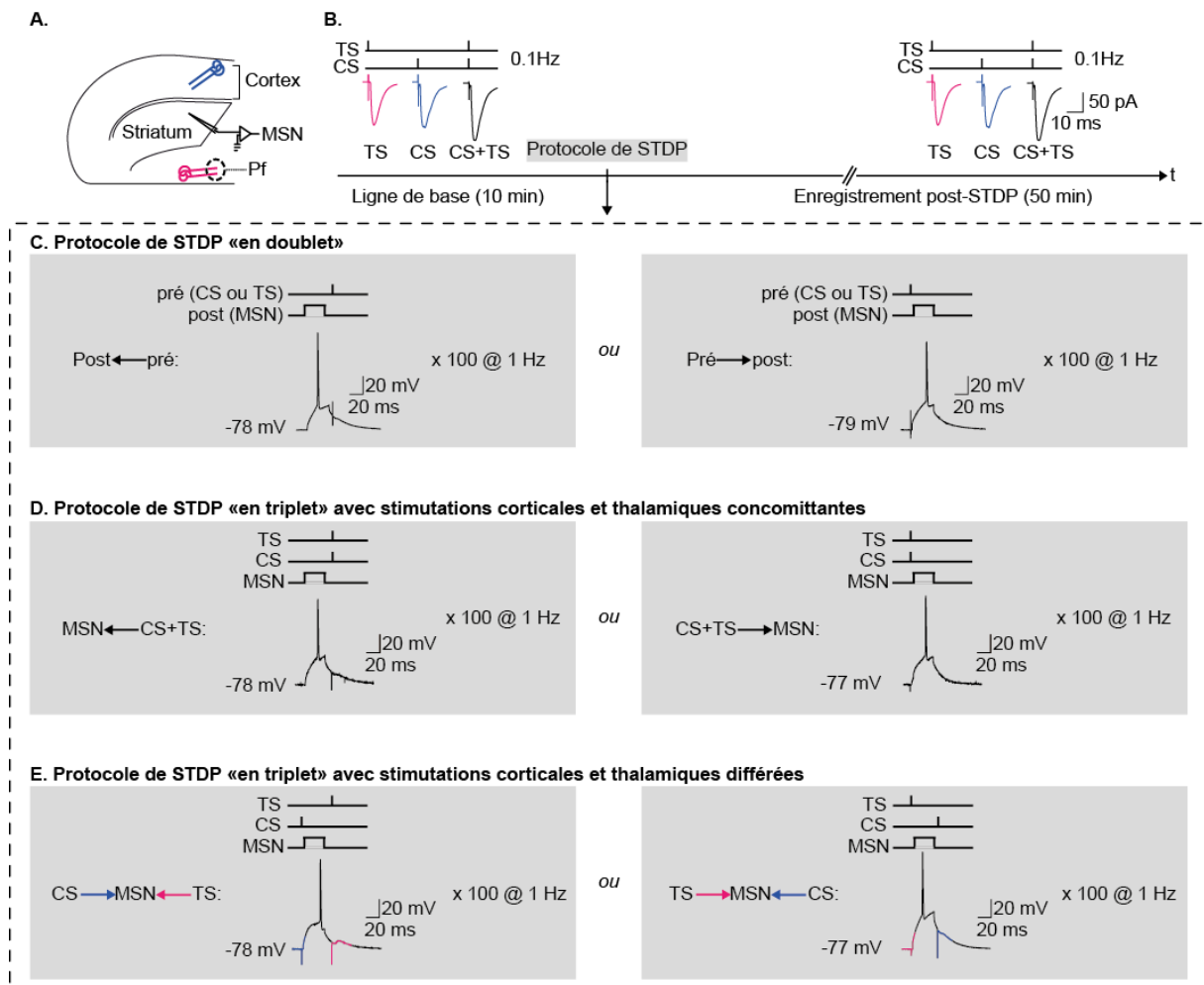


Figure 27 : Protocoles de STDPs associés à l'enregistrement de la transmission cortico-striatale et thalamo-striatale. (A) Schéma de la tranche horizontale oblique, avec l'électrode de stimulation (en bleu) au niveau des afférences cortico-striatales et l'électrode de stimulation (en rose) au niveau des afférences thalamo-striatales. (B) Les transmissions cortico-, thalamo- et cortico/thalamo-striatales sont testées à une fréquence de 0.1 Hz par stimulations corticales et thalamique seules, puis par une stimulation concomitante cortico/thalamo-striatale. (C) Protocole de STDP cortico- ou thalamo-striatale pour un appariement post-pré (à gauche) et pré-post (à droite). (D) Protocole de STDP « en triplet » avec stimulations cortico- ou thalamo-striatales concomitantes. A gauche, la séquence striatum (post) ← cortex+thalamus (pré) et à droite la séquence cortex+thalamus (pré) → striatum(post). (E) Protocole de STDP « en triplet » avec stimulations cortico- ou thalamo-striatales différées. A gauche, la séquence cortex(pré) → striatum(post) ← thalamus(pré) et à droite la séquence thalamus(pré) → striatum(post) ← cortex(pré).

6. Protocole de « paired-pulse » pour l'étude de la plasticité à court-terme

Les expériences dites de « paired-pulse » ou de double-chocs permettent de mesurer la plasticité synaptique à court-terme. Deux stimulations électriques (corticales ou thalamiques), d'intensités égales et décalées dans le temps, permettent d'évaluer la réactivité du MSN en réponse à deux entrées corticales ou thalamiques. Plusieurs intervalles de temps (50, 100, 250, 500 millisecondes et 1, 2 et 10 secondes) ont été choisis pour établir les changements d'efficacité synaptique à court-terme. Ces différentes séquences sont répétées 15 fois à une fréquence de 0.1 Hz.

7. Analyse des données électrophysiologiques

L'analyse off-line des enregistrements est réalisée avec les logiciels Fitmaster (Heka Elektronik) et Igor-Pro 6.0.3 (Wavemetrics, Lake Oswego, OR, USA). Les analyses statistiques sont, elles, effectuées avec Prism 5.02 software (San Diego, CA, USA). Dans toutes les conditions, le « n » réfère à une expérience sur un seul neurone (MSN ou FS) dans une seule tranche de cerveau. Tous les résultats sont exprimés ainsi : moyenne \pm SEM. La signification statistique a été évaluée par des tests de Student appariés, non appariés ou à un seul échantillon, ou des ANOVA lorsque cela était nécessaire, tout en fixant le seuil de significativité (p).

8. Injection de 6-OHDA dans la SNc de rats et vérification de la lésion

Nous avons réalisé des injections unilatérales d'une neurotoxine, la 6-hydroxydopamine (6-OHDA), dans la substance noire *pars compacta* afin d'obtenir un modèle rongeur lésionnel de la maladie de Parkinson (Kelly & Iversen, 1976). Les lésions à la 6-OHDA ont été effectuées comme précédemment décrites au laboratoire (Bosch et al., 2011 ; Degos et al., 2009). Les rats OFA pesant 125-150g (Laboratoires Charles River L'Arbresle, France) ont été anesthésiés avec du pentobarbital de sodium (30 mg/kg en intrapéritonéal ; Ceva Santé Animale, Libourne, France) complété avec des injections de ketamine (27.5 mg/kg en intramusculaire ; Imalgène, Merial, Lyon, France), répétées au besoin. Trente minutes avant l'injection stéréotaxique de 6-OHDA (ou de solution saline (NaCl 0.9% ; B.Braun, Boulogne-

Billancourt, France) chez les animaux sham), tous les animaux reçoivent une injection de désipramine dissoute dans une solution saline (25 mg/kg en intrapéritonéal ; Sigma-Aldrich) pour empêcher un dommage des neurones adrénergiques corticaux qui sont sensibles à la neurotoxine 6-OHDA. La tête des animaux est fixée dans un cadre stéréotaxique (Kopf Instruments, Tujunga, CA, USA). La température de leurs corps est maintenue à 36.5 °C grâce à une couverture homéo-thermique (Harvard Apparatus, Kent, UK). Une craniotomie est réalisée unilatéralement (du côté gauche) à la verticale de la substance noire *pars compacta* (SNc) puis la dure-mère est retirée. Pour obtenir un rat modèle de la maladie de Parkinson, la SNc est lésée par l'injection unilatérale de 6-OHDA (Figure 28). Une injection stéréotaxique unique de 6-OHDA (ou de solution saline pour les animaux sham) est effectuée dans la SNc gauche (coordonnées stéréotaxiques par rapport la ligne interaurale (A) : 3.7 mm, latéralité par rapport à la ligne médiane (L) : 2.1 mm, profondeur par rapport à la surface du cortex (H) : -7.55 mm, d'après Paxinos & Watson, 2007). Avant utilisation, la neurotoxine 6-OHDA (sel hydrochloride ; Sigma) est immédiatement dissoute dans une solution froide de NaCl (0.9% p/v) contenant de l'acide ascorbique (0.01% p/v) pour une concentration final de 2.5 mg/mL. Ensuite 7 µL de cette solution 6-OHDA (ou de solution saline chez les animaux sham) sont injectés à la vitesse de 16 µL/h *via* une canule en acier (0,25 mm de diamètre extérieur) attachée à une micro-seringue Hamilton de 10 µL (Cole-Parmer, London, UK). Ce débit est contrôlé par une pompe électrique (KDS100 ; SH Scientific, Holliston, MA). Un délai de 5 minutes est observé entre le temps d'insertion de la canule dans la substance noire *pars compacta* et le début de l'injection de 6-OHDA. Le retrait lent de la canule est effectué 10 minutes après la fin de l'injection. Les expériences sham et 6-OHDA ont été effectuées sur des animaux d'âges similaires.

La sévérité des lésions 6-OHDA a été évaluée grâce à un immuno-marquage de la tyrosine hydroxylase (TH) striatale ; la TH, une enzyme essentielle dans la synthèse de la dopamine puisqu'elle convertit la L-tyrosine en L-Dopa (précurseur de la dopamine), est un marqueur spécifique des neurones et fibres dopaminergiques. L'immuno-marquage TH a consisté en une incubation initiale des tranches de cerveaux dans du PBS contenant de l'H₂O₂ (0.1 %) et du méthanol (10%) pendant 15 minutes à température ambiante. Ensuite, ces tranches étaient incubées dans une dilution au 500^{ème} d'anticorps anti-TH monoclonaux de souris (MAB318 ; Merk-Millipore) pendant une douzaine d'heures à 4°C. L'anticorps

secondaire, anti-souris de chèvre lié à la biotine (Life Technology-Invitrogen, Villebon-sur-Yvette, France), était ensuite incubé à une dilution au 500^{ème} pendant 2h à température ambiante, puis révélé grâce à un complexe avidine-biotine (ABC Elite standard, PK-4000, Laboratoires Vector, Burlingame, CA, USA). Le logiciel Fiji (ImageJ) a permis de quantifier la dénervation.

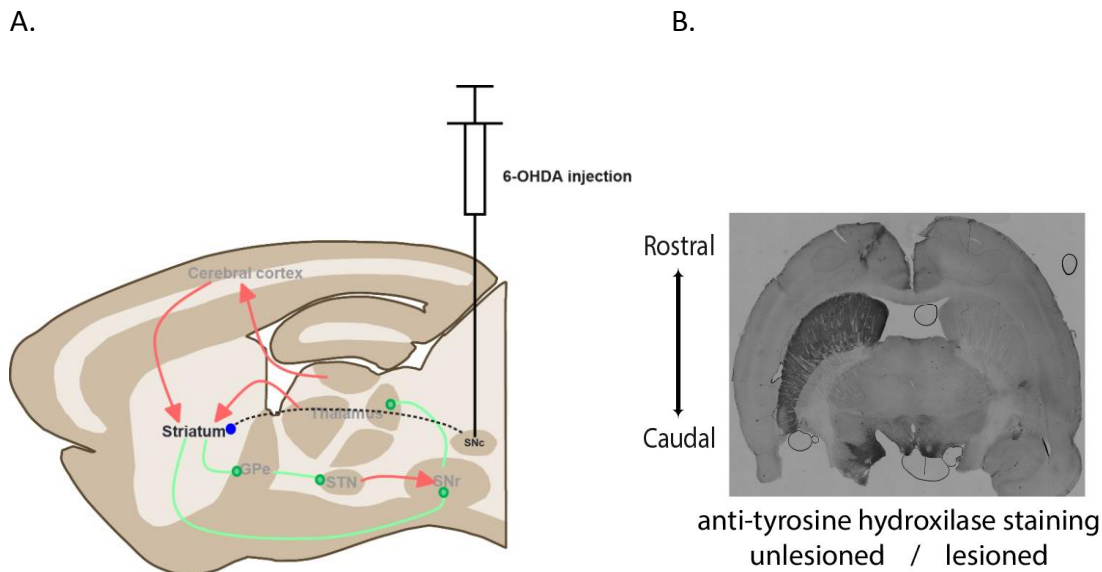


Figure 28 : Rats modèles de la maladie de parkinson. (A) Vue schématique sagittale d'un cerveau de rat. L'injection de 6-OHDA dans la substance noire *pars compacta* entraîne une dénervation dopaminergique au niveau du striatum (trait pointillé bleu). Les flèches rouges indiquent les afférences glutamatergiques et les flèches vertes indiquent les afférences GABAergiques. GPe : globus pallidus externe ; STN : noyau sous-thalamique ; SNr : substance noire réticulée ; et SNc : substance noire compacte. (B) Sur une tranche horizontale oblique, illustration d'une déplétion dopaminergique striatale unilatérale grâce à une immunohistochimie dirigée contre la tyrosine hydroxylase (immunohistochimie réalisée au laboratoire).

RESULTATS

Introduction générale

I. ARTICLE 1

Opposing spike-timing dependent plasticity at cortical and thalamic inputs drive heterosynaptic plasticity in striatum

Mendes A, Perez S, G Vignoud, Touboul J et Venance L (*en préparation*)

Les ganglions de la base sont un ensemble de noyaux sous-corticaux interconnectés et impliqués dans l'apprentissage procédural (Yin and Knowlton, 2006; Redgrave et al., 2010). Le striatum, le principal noyau d'entrée des ganglions de la base, reçoit massivement des afférences glutamatergiques en provenance de l'ensemble du cortex cérébral et du thalamus (Smith et al., 2014). Les informations cortico- et/ou thalamo-striatales détectées comme pertinentes par le striatum, en fonction du contexte environnemental, sont extraites du bruit de fond puis transmises aux structures de sortie des ganglions de la base. Ce rôle de filtre, qu'exerce le striatum, repose sur les propriétés des neurones de sorties (les « medium-sized spiny neurons » ou MSN) qui le composent. En effet, les MSNs agissent comme des détecteurs de coïncidences informations cortico- et/ou thalamo-striatales fortes et corrélées dans le temps pour les extraire du bruit de fond. Au niveau du striatum dorsal, les MSNs reçoivent des afférences du cortex sensorimoteur et des afférences du noyau parafasciculaire du thalamus (Sadikot et al., 1992; Lacey et al., 2007; pour revue voir Smith et al., 2014). Il a été mis en évidence de l'implication directe de la plasticité synaptique à long-terme cortico-striatale dans l'apprentissage procédural (Yin and Knowlton, 2006; Yin et al., 2009; Koralek et al., 2012). Cependant, du côté de l'axe thalamo-striatal les informations restent à ce jour, extrêmement parcellaires.

Question posée:

Notre objectif est d'étudier les processus biologiques régissant la stringence du filtre striatal tels que les phénomènes de plasticités synaptiques. Peu d'études ont été consacrées aux plasticités synaptiques thalamo-striatales à court- et à long-termes (il n'y a que trois articles à ce jour : Ding et al., 2008; Ellender et al., 2012; Wu et al., 2015b) en comparaison à celles consacrées à la plasticité synaptique cortico-striatale (pour un résumé des centaines

d'articles sur le sujet voir les pour revues: Kreitzer and Malenka, 2008; Di Filippo et al., 2009). Cela peut s'expliquer de part la grande complexité des noyaux thalamiques mais aussi de manière plus prosaïque par la difficulté d'avoir une préparation expérimentale « simple » permettant de conserver les afférences thalamiques. Il existe maintenant une telle préparation permettant de préserver à la fois les afférences cortico- et thalamo-striates (Smeal et al., 2007 ; 2008). La caractérisation des plasticités synaptiques thalamo-striatales et de leurs potentielles interactions avec les plasticités synaptiques cortico-striatales est fondamentale pour établir pleinement le fonctionnement et le rôle du striatum dans l'apprentissage procédural.

Principales observations:

Nous avons utilisé une préparation de tranche de cerveau de rat préservant les afférences cortico- et thalamo-striatales (Smeal et al., 2007, 2008) ; ce qui nous a permis de caractériser les plasticités synaptiques à long-termes cortico- et thalamo-striatales. Nous avons étudié la STDP, une règle d'apprentissage synaptique hebbienne, aux synapses cortico-striatales et thalamo-striatales et observé que :

- (1) La STDP cortico-striatale est bidirectionnelle et hebbienne (comme précédemment décrit au laboratoire (Fino et al., 2005 ; 2010 ; Cui et al., 2015 ; Valtcheva et Venance, 2016)) et la STDP thalamo-striatale est bidirectionnelle est hebbienne. Par conséquent les STDPs cortico-striatale et thalamo-striatale présentent des polarités opposées.
- (2) Les règles de STDP thalamo-striatale sont similaires au niveau des neurones appartenant aux voies trans-striatales directe et indirecte.
- (3) La t-LTD thalamo-striatale est dépendante des récepteurs NMDA et des VSCCs et indépendante de la signalisation rétrograde endocannabinoïde. La t-LTP thalamo-striatale est elle aussi dépendante des récepteurs NMDA et des VSCCs.
- (4) Les STDPs cortico/thalamo-striatales induisent des phénomènes de plasticités hétérosynaptiques (dont les règles restent à définir) capables de d'influer sur l'induction des plasticités homosynaptiques.

II. ARTICLE 2

Differential robustness of NMDAR- and endocannabinoid-mediated STDP to spike-timing jitter

Cui Y*, Prokin I*, Mendes A, Berry H⁺ et Venance L⁺ (*soumis*)

(* : *Co-premiers auteurs* ; + : *co-senior auteurs*)

L'apprentissage et la mémoire sont principalement sous-tendus par des changements d'efficacité synaptique durable entre les neurones (Citri and Malenka, 2008 ; Nabavi et al., 2014). Lorsque deux neurones connectés ajustent leurs poids synaptiques en fonction des patterns de décharges de part et d'autre de la synapse, ce changement d'efficacité synaptique est décrit sous le terme de plasticité synaptique hebbienne. La « spike-timing-dependent plasticity » (STDP) est une illustration de plasticité synaptique hebbienne, reposant sur la séquence temporelle des activités pré- et post-synaptiques. Les protocoles de STDP consistent à évoquer, de façon répétée, un potentiel d'action (par injection de courant somatique) post-synaptique, étant précédé ou suivi de quelques millisecondes par une stimulation pré-synaptique (Sjöström et al., 2008 ; Feldmann, 2012). Classiquement dans les études, seule la fenêtre temporelle entre les stimulation pré- et postsynaptique (Δt_{STDP}) est la variable avec laquelle les expérimentateurs « jouent » ; les autres variables de la STDP (nombres et fréquences des stimulations, fenêtres temporelles irrégulières) ne sont que très peu explorées (Sjöström et al., 2001; Froemke et al., 2006 ; Cui et al., 2015 ; Cui et al., 2016).

Question posée:

Les protocoles de STDP sont très largement utilisés sous leur forme canonique, c-a-d avec des paramètres prototypiques (100-150 stimulations à 1 Hz avec des fenêtres temporelles $\Delta t_{\text{STDP}} = \pm 15$ ms). Le but étant généralement d'explorer si une plasticité de type STDP peut s'exprimer à telle ou telle synapse et d'identifier les voies de signalisation mises en jeu. Ainsi, les séquences temporelles entre les activités pré- et post-synaptiques sont prises fixes (ce qui se justifie parfaitement si l'on veut étudier un phénomène homogène), ce qui reflète peu la décharge des neurones *in vivo*. Pour tenter de répondre à la question de l'émergence de la STDP dans un environnement bruité, nous avons utilisé un protocole de STDP irrégulier dans lequel la séquence temporelle, entre les activités pré- et post-

synaptique, varie d'un appariement à l'autre (le jitter). Par la combinaison d'expériences électrophysiologiques de patch-clamp sur tranches de cerveaux et de modélisation mathématiques (modèle biophysique réaliste de la synapse cortico-striatale en collaboration avec Hugues Berry, Inria, Lyon), nous avons exploré l'impact de cette variabilité inter-appariement sur trois formes de STDP que nous avons identifiées au niveau de l'axe cortico-striatale en jouant sur le nombre de stimulations appariées: 1) la t-LTP médiée par les récepteurs NMDA, 2) la t-LTD médiée par les endocannabinoïdes et 3) la t-LTP médiée les endocannabinoïdes (Cui et al., 2015 ; 2016).

Principales observations:

Grace à des protocoles de STDP bruités (incluant un jitter distribué de manière gaussienne, uniforme ou poissonnienne) nous avons observé que :

- (1) Les STDP médiées par les endocannabinoïdes (t-LTD et t-LTP) sont plus résistantes, à la variabilité inter-appariement, que la t-LTP médiée par les récepteurs NMDA.
- (2) Lorsque la fréquence ou le nombre d'appariement augmentent, la t-LTP médiée par les récepteurs NMDA devient plus robuste et peut émerger malgré une forte variabilité de la temporalité des activités pré- et post-synaptiques.

Article 1: Opposing spike-timing-dependent plasticity at cortical and thalamic input drive heterosynaptic plasticity in the striatum

**Opposing spike-timing dependent plasticity at cortical and thalamic inputs drive
heterosynaptic plasticity in striatum**

Alexandre MENDES¹, Sylvie PEREZ¹, Gaetan VIGNOUD², Jonathan TOUBOUL² and
Laurent VENANCE^{1*}

¹Dynamics and Pathophysiology of Neuronal Networks Team, ²Mathematical Neuroscience
Team, Center for Interdisciplinary Research in Biology, College de France, CNRS
UMR7241/INSERM U1050, MemoLife Labex Paris, France

*Correspondence: laurent.venance@college-de-france.fr

Conflict of interest: the authors have no competing financial interest to declare.

Running title: Cortico- and thalamo-striatal heterosynaptic plasticity

Abstract

The striatum, the primary entrance to basal ganglia, integrates excitatory inputs from both cerebral cortex and thalamus whose activities can be concomitant or delayed. The striatum is a major site of memory formation as the acquisition or extinction in the behavioral repertoire has been associated with cortico-striatal synaptic plasticity. If the vast majority of the studies focused on cortical inputs, however much less is known about thalamo-striatal plasticity rules and their interplay with cortico-striatal plasticity. Here, we found bidirectional Hebbian and anti-Hebbian spike-timing-dependent plasticity (STDP) at thalamic and cortical inputs, respectively, driving opposing changes at striatal synapses. We also provide evidences that thalamo-striatal STDP produced heterosynaptic plasticity at non-stimulated cortico-striatal synapses, and conversely. *Via* this heterosynaptic plasticity, thalamus efficiently shapes the cortico-striatal efficacy changes. The existence of opposing STDP at cortico- and thalamo-striatal synapses together with potent heterosynaptic plasticity might contribute to homeostasis of the striatal network. Thus, these findings highlight the major impact of precise timing in cortical and thalamic activity for the memory engram at striatal synapses.

Key words: spike-timing-dependent plasticity, thalamus, striatum, heterosynaptic plasticity

Introduction

Basal ganglia, a set of tightly interconnected subcortical nuclei, participate in the detection of environmental cues and in the selection of appropriate actions based on motivation and reward, thanks to their reciprocal connections to the cerebral cortex, thalamic nuclei and limbic system (Graybiel et al., 1994). Cortex-thalamus-basal ganglia loops are involved in the adaptive control of behavior and are the main substrate for procedural learning (Yin and Knowlton, 2006; Redgrave et al., 2010). The striatum, as the main input nucleus of basal ganglia, receives massive convergent glutamatergic inputs from the whole cerebral cortex from thalamic nuclei, and relay the information toward the internal part of the globus pallidus and the substantia nigra pars reticulata, the output structures of basal ganglia. The striatum is a strategic gate extracting pertinent information and a major site of memory formation. Indeed, the striatal output neurons (the medium-sized spiny neurons, MSNs) act as coincidence detectors of distributed patterns of cortical and thalamic activity and extract pertinent information from background noise at a t time in a given situation, which will give rise to an action in relation with the environment. MSNs from the dorsolateral striatum receive monosynaptic excitatory afferents from the cortex and from the parafascicular (Pf) thalamic nucleus in the rodents (Sadikot et al., 1992; Lacey et al., 2007; reviewed in Smith et al., 2014).

Our aim was to investigate the biological processes at play to set the striatal filter, which allows this proper signal/noise detection. The strength of the striatal filter depends mainly on synaptic efficacy changes. Although cortico- and thalamo-striatal pathways contact equally MSNs, the thalamo-striatal short- and long-term plasticity has been the focus of only a very limited numbers of studies (Ding et al., 2008; Ellender et al., 2012; Wu et al., 2015) whereas the cortico-striatal plasticity has been, and is, extensively investigated (for reviews see : Kreitzer and Malenka, 2008; Di Filippo et al., 2009). Indeed, it has been shown that

corticostriatal long-term plasticity provides a fundamental mechanism for the function of the basal ganglia in action selection and in procedural learning (Yin and Knowlton, 2006; Yin et al., 2009; Koralek et al., 2012). Thus, characterizing thalamo-striatal plasticity repertoire at play and its putative interplay with cortico-striatal plasticity is of crucial importance to fully understand the role of striatum in procedural learning.

Here, we used a brain slice preparation preserving afferents from both the somato-sensory cortex and the Pf (Smeal et al., 2007; 2008) allowing investigating at the single neuron level the cortico- and thalamo-striatal synaptic long-term plasticity. To do so, we investigated the spike-timing-dependent plasticity (STDP), a Hebbian synaptic learning rule that accounting for experience-dependent changes in neural networks, at both cortico- and thalamo-striatal synapses. We observed that the very same canonical STDP paradigm give rise to opposing bidirectional STDP at cortico- and thalamo-striatal synapses: anti-Hebbian and Hebbian, respectively. Signaling pathways underlying cortico- and thalamo-striatal STDP are different together with the control operated by GABA. We also unveiled that thalamo-striatal STDP induced heterosynaptic plasticity at non-stimulated cortico-striatal synapses, and vice versa. *Via* this heterosynaptic plasticity, thalamus efficiently shapes the cortico-striatal efficacy changes. The existence of opposing STDP at cortico- and thalamo-striatal synapses together with potent heterosynaptic plasticity might contribute to homeostasis of the striatal network. Thus, these findings highlight the major impact of precise timing in cortical and thalamic activity for the memory engram at striatal synapses.

Material and Methods

Animals

All experiments were performed in accordance with the guidelines of the local animal welfare committee (Center for Interdisciplinary Research in Biology Ethics Committee) and the EU (directive 2010/63/EU). Every precaution was taken to minimize stress and the number of animals used in each series of experiments. OFA rats P₂₀₋₂₅ (Charles River, L'Arbresle, France) and Drd2-EGFP mice were used for brain slice electrophysiology. Animals were housed in standard 12-hour light/dark cycles and food and water were available *ad libitum*.

Brain slice preparation and whole-cell recordings

Oblique horizontal (20°) brain slices containing the somatosensory cortical area and the corresponding corticostriatal projection field together with thalamo-striatal fibers (from the parafascicular nucleus) were prepared as previously described (Smeal et al., 2007; Smeal et al., 2008). Corticostriatal connections (between somatosensory cortex layer 5 and the dorsal striatum) and thalamostriatal connections (between parafascicular thalamic nucleus and the dorsal striatum) are preserved in the horizontal oblique plane. Horizontal oblique brain slices (330-350 µm-thick for rats, 300 µm-thick for mice) were prepared from rodents with a vibrating blade microtome (VT1000S, Leica Microsystems, Nussloch, Germany). Brains were sliced in an ice-cold cutting solution (125 mM NaCl, 2.5 mM KCl, 25 mM glucose 25 mM NaHCO₃, 1.25 mM NaH₂PO₄, 2 mM CaCl₂, 1 mM MgCl₂, 1 mM pyruvic acid) through which 95% O₂/5% CO₂ was bubbled. The slices were transferred to the same solution at 34°C for one hour and then to room temperature. Whole-cell recordings were performed as previously described (Cui et al., 2016). For whole-cell recordings, borosilicate glass pipettes of 6-8MΩ resistance were filled with (in mM): 122 K-gluconate, 13 KCl, 10 HEPES, 10

phosphocreatine, 4 Mg-ATP, 0.3 Na-GTP, 0.3 EGTA (adjusted to pH 7.35 with KOH). The composition of the extracellular solution was (mM): 125 NaCl, 2.5 KCl, 25 glucose, 25 NaHCO₃, 1.25 NaH₂PO₄, 2 CaCl₂, 1 MgCl₂, 10 μM pyruvic acid through which 95% O₂ and 5% CO₂ was bubbled. Signals were amplified using with EPC10-2 and EPC10-3 amplifiers (HEKA Elektronik, Lambrecht, Germany). All recordings were performed at 34°C, using a temperature control system (Bath-controller V, Luigs & Neumann, Ratingen, Germany) and slices were continuously superfused with extracellular solution, at a rate of 2 ml/min. Slices were visualized under an Olympus BX51WI microscope (Olympus, Rungis, France), with a 4x/0.13 objective for the placement of the stimulating electrode and a 40x/0.80 water-immersion objective for the localization of cells for whole-cell recordings. Current-clamp recordings were filtered at 2.5 kHz and sampled at 5 kHz and voltage-clamp recordings were filtered at 5 kHz and sampled at 10 kHz, with the Patchmaster v2x32 program (HEKA Elektronik).

Homo- and hetero-synaptic spike-timing-dependent plasticity protocols

Electrical stimulations were performed with concentric bipolar electrodes (Phymep, Paris, France) placed in layer 5 of the somatosensory cortex and /or in the parafascicular thalamic nucleus. Electrical stimulations were monophasic, at constant current (ISO-Flex stimulators, AMPI, Jerusalem, Israel). Currents were adjusted to evoke 100-300 pA EPSCs. Repetitive control stimuli were applied at 0.1 Hz.

STDP protocols consisted of pairings of pre- and postsynaptic stimulations (at 1 Hz) separated by a specific time interval (Δt_{STDP}). Presynaptic stimulations corresponded to cortical/thalamic stimulations and the postsynaptic stimulation of an action potential evoked by a depolarizing current step (30 ms duration) in SPNs. The STDP protocol involved pairing pre- and

postsynaptic stimulation with a certain fixed timing interval, Δt_{STDP} ($\Delta t_{\text{STDP}} < 0$ indicating that postsynaptic stimulation preceded presynaptic stimulation, i.e. post-pre pairings, and $\Delta t_{\text{STDP}} > 0$ indicating that presynaptic stimulation preceded postsynaptic stimulation, i.e. pre-post pairings), repeated 100 times at 1 Hz. Recordings on neurons were made over a period of 10 minutes at baseline, and for at least 40 minutes after the STDP protocols; long-term changes in synaptic efficacy were measured for the last 10 minutes. Neuron recordings were made in voltage-clamp mode during baseline and for the 60 minutes of recording after the STDP protocol. Experiments were excluded if input resistance (R_i) varied by more than 20%.

Cortex-striatum and thalamus-striatum STDP (pairing protocol): electrical stimulations were performed either in layer 5 of the somatosensory cortex or in the parafascicular thalamic nucleus, paired with postsynaptic action potential in post-pre or pre-post sequences. We individually measured and averaged 60 successive EPSCs, comparing the last 10 minutes of the recording with the 10-minute baseline recording. Test pulses (before and after STDP pairings) consisted in cortical or thalamic stimulations at 0.1 Hz.

Cortex-striatum and thalamus-striatum STDP (pairing protocol) combined with, respectively, thalamo-striatal and cortico-striatal transmission monitoring: STDP pairing protocol was applied at cortico-striatal synapses while monitoring thalamo-striatal synaptic efficacy changes in addition to cortico-striatal transmission. Conversely, STDP pairing protocol was applied at thalamo-striatal synapses while monitoring cortico-striatal synaptic efficacy changes in addition to thalamo-striatal transmission. The aim was to investigate if cortico-striatal and thalamo-striatal STDP impact on thalamo- and cortico-striatal transmission. Test pulses (before and after STDP pairings) were performed as follow for cortico-striatal STDP: (1) cortex \rightarrow striatum EPSC at 0.033 Hz, (2) thalamus \rightarrow striatum EPSC at 0.033 Hz and then (3) cortex+thalamus \rightarrow striatum EPSC at 0.033 Hz. We individually measured and averaged 20 (cortex \rightarrow striatum EPSCs, 20 thalamus \rightarrow striatum)-EPSCs and 20 (cortex+thalamus \rightarrow

striatum)-EPSC comparing the last 10 minutes of the recording with the 10-minute baseline recording.

Cortex/thalamus/striatum STDP (triplet protocol) with concomitant or delayed cortical and thalamic stimulations: electrical stimulations were performed both in layer 5 of the somatosensory cortex and in the parafascicular thalamic nucleus, paired with postsynaptic action potential in the SPN. The resulting STDP protocols were cortex+thalamus(pre) → striatum(post) and striatum(post) ← cortex+thalamus(pre) triplets when cortical and thalamic stimulations were concomitant. When cortical and thalamic stimulations were temporally dissociated (on either side of the postsynaptic action potential), the resulting protocols were cortex(pre) → striatum(post) ← thalamus(pre) and thalamus(pre) → striatum(post) ← cortex(pre). Test pulses (before and after STDP pairings) were performed as follow: (1) cortex → striatum EPSC at 0.033 Hz, (2) thalamus → striatum EPSC at 0.033 Hz and then (3) cortex+thalamus → striatum EPSC at 0.033 Hz. We individually measured and averaged 20 (cortex → striatum)-EPSCs, 20 (thalamus → striatum)-EPSCs and 20 (cortex+thalamus → striatum)-EPSC comparing the last 10 minutes of the recording with the 10-minute baseline recording.

Chemicals

All chemicals were purchased from Tocris (Ellisville, MO, USA), except for picrotoxin (Sigma). DL-2-amino-5-phosphono-pentanoic acid (D-AP5; 50 μM), (1S,2S)-2-[2-[[3-(1H-benzimidazol-2-yl)propyl]methylamino]ethyl]-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahydro-1-(1-methylethyl)-2-naphthalenyl methoxyacetoacetate dihydrochloride (Mibefradil; 20 μM) and 6-cyano-7-nitroquinoxaline-2,3-dione (CNQX; 10 μM) were dissolved directly in the extracellular solution and bath applied. N-(piperidin-1-yl)-5-(4-iodophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carboxamide (AM251; 3 μM) and picrotoxin (50 μM) were dissolved

in ethanol and added to the external solution, such that the final concentration of ethanol was 0.01-0.1%.

Electrophysiological data analysis

Off-line analysis was performed with Fitmaster (Heka Elektronik), Igor-Pro 6.0.3 (Wavemetrics, Lake Oswego, OR, USA). Statistical analysis was performed with Prism 5.02 software (San Diego, CA, USA). In all cases “n” refers to an experiment on a single neuron from a single slice. All results are expressed as mean \pm SEM. Statistical significance was assessed in one-sample t tests, unpaired t tests, paired t tests or ANOVA as appropriate, using the indicated significance threshold (p).

Mathematical model

Phenomenological model of STDP:

To model the interaction between cortico- and thalamo-striatal plasticity, we develop a calcium-based phenomenological model of STDP building upon the canonical model of Graupner and Brunel (2012). We considered in the model that each type of synapse is constituted of a large number of synaptic subdivisions, each of which having a synaptic efficacy $\rho(t)$ coupled to the calcium concentration $c(t)$ through the stochastic differential equation (1):

$$\tau \frac{d\rho}{dt} = -[\rho(1 - \rho)(\rho_* - \rho)] + \gamma_p(1 - \rho)\theta[c(t) - \theta_p] - \gamma_d\rho\theta[c(t) - \theta_d] + N(t) \quad (1)$$

In this equation, τ denotes the typical time of the synaptic efficacy evolution, which is defined as a bistable system. The cubic nonlinear term (first bracketed term in equation (1)) models that, in the absence of calcic input, the synaptic efficacy can settle in one of two stable states: down state ($\rho = 0$) corresponding to low efficacy, or an up state corresponding to high

efficacy ($\rho = 1$). The parameter ρ_* denotes the switching point between those trajectories eventually converging to the activated state ($\rho > \rho_*$) and those converging to the inactivated state ($\rho < \rho_*$). The second and third terms model respectively potentiation (LTP) and depression (LTD): they respectively contribute to increase or decrease the variation of ρ with intensities denoted, respectively, γ_p and γ_d , and are active only when the calcium concentration $c(t)$ exceeds a specific threshold level, denoted θ_p for the potentiation term and θ_d for the depression. This switch in the dynamics depending on the calcium concentration is formally introduced in the model through the Heaviside step function:

$$\Theta(x) = \begin{cases} 0 & \text{if } x < 0 \\ 1 & \text{otherwise} \end{cases} \quad (2)$$

The term $N(t)$ combines the various random fluctuations and heterogeneity sources of the synaptic efficacy that occur in the plasticity mechanisms (Graupner, 2012). It is assumed to be an activity-dependent Gaussian noise, defined for $\eta(t)$ a Gaussian white noise, as:

$$N(t) = \sigma\sqrt{\tau} \sqrt{\Theta(c(t) - \theta_d) + \Theta(c(t) - \theta_p)} \eta(t) \quad (3)$$

The equation (1) is thus highly dependent on the dynamics of calcium concentration in the post-synaptic compartment $c(t)$.

Plasticity and modifications of the synaptic strengths

The total change in synaptic strength W is computed numerically by considering $N=1000$ different and independent synaptic subdivisions. With this procedure, W was estimated from the proportion U and D of synapses that are potentiated and depressed, respectively. Generally, W is computed as a linear function of the initial synaptic weight and the proportions U and D (Graupner and Brunel, 2012). While this method precisely captures the relative changes of the synaptic weights in response to a stimulation protocol, fitting this model requires to make assumptions on the initial distribution of synaptic weights at the

initial stage of the stimulation. In order to fit the model to experimental data for which we did not have control on the initial state, we chose an alternative model, which can be fitted to data measured making no assumption on the initial state of the synapse. To this end, we assumed that the change in synaptic strength is a sigmoidal function of the ratio of potentiated and depressed compartments given by:

$$W = a + \frac{b}{1 + e^{-s(\frac{U}{D} - d)}}, \quad (4)$$

with $d = \frac{1}{s} \log\left(\frac{LTP-LTD}{LTP-1} - \frac{(LTP-1)e^s}{LTD-1}\right)$, $b = (LTP - LTD)(1 + e^{-sd})$, $a = LTP - b$

where a and b control respectively the minimal and maximal value of the variation of the synaptic weight observed, s controls the sensitivity of the change of the synaptic weight as a function of the ratio $\frac{U}{D}$, and d is an offset parameter fixing the activation of the map. The parameters a , b and d can be estimated from the maximum of potentiation (LTP) and depression (LTD) observed experimentally, to ensure that:

- when $U = 0$ and $V = 1$, the synaptic change is consistent with LTD ($H(0) = LTD$)
- when $U = 1$ and $V = 0$, the synaptic change is consistent with LTP ($H(\infty) = LTP$)
- when $U = V$, there is no synaptic change ($H(1) = 1$).

Cortico- and thalamo-striatal compartments and their interactions:

Following the Graupner and Brunel (2012) model, we assume that the calcium concentrations display an instantaneous rise of amplitude C following a pre- or post-synaptic spike, followed by an exponential decay with typical time τ_{Ca} . We suppose that each compartment has its own post-synaptic calcium trace.

The differences between the cortico-striatal (CS) and thalamo-striatal (TS) compartments are the calcium dynamics, i.e the amplitudes $C_{pre,x}$ and $C_{post,x}$ (with $x = CS$ or TS) in response to a pre- or post-synaptic spike. Moreover, we consider that the calcium jump following a pre-

synaptic spike occurs after a specific delay D that accounts for the relative timing between the reception of a pre-synaptic spike and the latency of the post-synaptic spike (as a relative quantity, D is not necessarily a positive quantity): the delays (D_{CS}, D_{TS}) are chosen differently for each compartment. Finally, we also defined a threshold for depression ($\theta_{d,CS}, \theta_{d,TS}$) for each one. The time constant of the calcium exponential decay was considered identical in both compartments. All other parameters were chosen accordingly to Graupner and Brunel (2012) (see Table 1).

A number of possible mechanisms may couple the different synaptic compartments of a given cell, including calcium diffusion from the spines to the shafts (and conversely), extracellular signals or homeostatic mechanisms. These interactions will result in the fact that a pre-synaptic spike in the x compartment will elicit a signal associated with a calcium trace in the compartment y of the form $C_{pre,x \rightarrow y}$ after a time delay $D_{x \rightarrow y}$ that is taken positive. This choice of model provides a simple way to couple distinct compartments, making the synaptic strength depending also on the other compartment activity, and not necessitating to make explicit the mechanism by which this communication occurs. For example, these terms could be studied investigating the diffusion of calcium from spines to shaft, in which case both the calcium amplitude $C_{pre,x \rightarrow y}$ and the delay can be computed from the estimation of the diffusion coefficient of calcium within this specific geometry.

In detail, if up to time t , the compartment x has received K presynaptic spikes at times ($t_{pre}^k, k = 1 \dots K$), L post-synaptic spikes at times ($t_{post}^l, l = 1 \dots L$) and P heterosynaptic spikes from compartment y reflecting pre-synaptic spikes at times ($t_{pre}^p, p = 1 \dots P$), the calcium concentration in the x compartment is the solution of the differential equations:

$$\tau_{Ca} \frac{dc_{Pre,x}}{dt} = -c_{Pre,x} + C_{Pre,x} \sum_{k=1}^K \delta_{t-t_{pre}^k - D_x} \quad (5)$$

$$\tau_{Ca} \frac{dc_{Post,x}}{dt} = -c_{Post,x} + C_{Post,x} \sum_{l=1}^L \delta_{t-t_{post}^l} \quad (6)$$

$$\tau_{Ca} \frac{dc_{Pre,y \rightarrow x}}{dt} = -c_{Pre,y \rightarrow x} + C_{Pre,y \rightarrow x} \sum_{p=1}^P \delta_{t-t_{Pre}^p - D_{y \rightarrow x}} \quad (7)$$

To model correctly non-linear summation of the two pre-synaptic inputs, we chose to use a quadratic summation which gave the same order of magnitude for the summation of the 2 EPSPs in electrophysiological experiments.

$$c_x(t) = c_{Post,x}(t) + \sqrt{c_{Pre,x}(t)^2 + c_{Pre,y \rightarrow x}(t)^2} \quad (8)$$

Fitting the model to experimental data:

We fitted the calcium amplitudes $C_{pre,x}$, C_{postx} , $C_{pre,y \rightarrow x}$, delays D_x , $D_{y \rightarrow x}$ and the threshold for depression $\theta_{d,x}$ for compartment $x = CS, TS$ using theoretical expressions of the synaptic strength that can be analytically computed [Graupner, 2012] and experimental data. For each compartment, we had two sets of data, the data of STDP in x after a protocol in x and the data of STDP in x after stimulation in $y = TS, CS$. Both compartments were fitted independently. For the homosynaptic cortico-striatal plasticity, we also used data from Fino et al., (2005), Cui et al. (2015) and unpublished data. We also added a fixed number of artificial points at 50 ms and -50 ms to take into account the fact that for large Δt , there is no plasticity (4 points were used for the all the cases except for CS homosynaptic plasticity where we took 10 points due to the huge number of points in this case. Fits were obtained through least squares minimization, using *differential-evolution* algorithm (popsize=60) from *scipy.optimize* Python module to find the parameters of the model that best fit the data. Python 3.5 was used with *Spyder* environment of the *Anaconda* distribution (Anaconda Software Distribution. Computer software. Vers. 2-2.4.0. Continuum Analytics, Nov. 2015. Web. <<https://continuum.io>>). Although the differential evolution algorithm is designed to find global minima, we run 100 times the algorithm of minimization and take the values that led to the lowest quadratic error. We confirmed convergence of the algorithm by analyzing the 10 fits with the lowest error and

checking that they all converged to the same point. We put some constraints for the parameters in the fit that can be seen in Table 1.

Simulations of double stimulation:

Simulations of STDP with both stimuli were realized using $N=1000$ synapses for each compartment. The numerical simulations were coded in Python, using 1st order Euler-Maruyama scheme with a time step of $dt = 10^{-3}$.

The simulations were realized on the Inria Paris-Rocquencourt computation cluster.

The error on the double stimulation data was computed using mean-squared error (MSE) minimization. To take into account the possible variability in experimental Δt , we compared with the model value at $\Delta t \pm 3 \text{ ms}$ and took the minimum. To test our model, we compared with the model version where there is no influence from the CS to the TS synapses and reciprocally.

We choose 3 ms because the experimental data displayed a mean error on Δt (i.e. jitter) of 1.5 ms; Thus, to take into account both the error on the double stimulation data and the error in the fitting that gave the model, we summed both errors to get this range.

RESULTS

Opposing STDP at cortico- and thalamo-striatal synapses: anti-Hebbian *versus* Hebbian

The axons of pyramidal neurons from the somatosensory cortex and those of parafascicular thalamic nucleus projecting to the dorsolateral striatum could be preserved in an oblique (20°C) horizontal brain slice (Smeal et al., 2007; 2008). To confirm this, we performed dye I injection experiment in the layer 5 of the somatosensory cortex or in the parafascicular thalamic nucleus to track the course of cortico- and thalamo-striatal axons. We observed that many labeled cortico- and thalamo-striatal axons were preserved in this brain slice (Fig. 1a1 and 1b1), allowing investigating plasticity at both cortico- and thalamo-striatal synapses. Cortico- and thalamo-striatal STDP were investigated by electrically stimulating in the cortex or/and in the thalamus while recording synaptic responses in SPNs. To activate cortico-striatal synapses, one stimulation electrode was placed in the layer 5 of the somatosensory cortex (Fig. 1a2). Cortical stimulations evoked glutamatergic excitatory postsynaptic currents (EPSCs) (inhibited by CNQX 10 μ M and D-AP5 50 μ M, n=6) (Fig. 1a3). SPNs receive monosynaptic inputs from the cortex as illustrated by EPSC latency SD being inferior to 1 ms (0.33 ± 0.04 ms, n=44 SPNs) (Fig. 1a4). To activate thalamo-striatal synapses, a second stimulation electrode was positioned close to parafascicular thalamic nucleus (Fig. 1b2). Thalamic stimulations evoked EPSCs (inhibited by CNQX and D-AP5, n=6) (Fig. 1b3). Thalamo-striatal transmission was monosynaptic since latency SD was less than 1 ms (0.33 ± 0.03 ms, n=59 SPNs) (Fig. 1b4).

It exist various loops between cortex, basal ganglia and thalamic nuclei (Smith et al., 2014). We ensure that cortico- and thalamo-striatal EPSCs resulted exclusively from cortical and thalamic stimulations, respectively. To do so, we first performed paired patch-clamp recordings of one SPN and one neuron from the parafascicular nucleus while stimulating in the somatosensory cortex (layer 5) (Supplementary Fig. 1a). Under cortical stimulation,

EPSCs were recorded in SPNs (129 ± 55 pA, $n=3$ pairs) and no detectable signal was observed in the thalamic neurons (Supplementary Fig. 1b). Second, we recorded pairs of SPN and cortical pyramidal cell while stimulating in the thalamus (Supplementary Fig. 1c). Under thalamic stimulation, EPSCs were recorded in SPNs (148 ± 46 pA, $n=3$ pairs) and no detectable signal was observed in the pyramidal cells (Supplementary Fig. 1d). These results showed that the oblique horizontal slice preparation (Smeal et al., 2007; 2008) constitutes an appropriate preparation for characterizing STDP at both cortico- and thalamo-striatal synapses and studying their interplay.

We explored the STDP rules at cortico- and thalamo-striatal synapses by performing whole-cell recordings of SPNs. The STDP protocol consisted of the pairing of pre- and postsynaptic stimulation separated by a fixed timing interval, Δt_{STDP} , repeated 100 times at 1 Hz. $\Delta t_{\text{STDP}} < 0$ when the post-synaptic stimulation occurred before the paired pre-synaptic one (post-pre pairings) (Fig. 1c1), whereas $\Delta t_{\text{STDP}} > 0$ when the pre-synaptic stimulation occurred before the post-synaptic one (pre-post pairings) (Fig. 1c2). At cortico-striatal synapses, post-pre pairings ($\Delta t_{\text{STDP}} < 0$) triggered tLTP, whereas pre-post pairings ($0 < \Delta t_{\text{STDP}}$) induced tLTD (Fig. 1d-e and 1h), in agreement with previous reports (Fino et al., 2005; Cui et al., 2016; Valtcheva and Venance, 2016). Note that we previously showed that GABAergic signaling governs STDP polarity and thus operates as a Hebbian/anti-Hebbian switch in the striatum (Paillé et al., 2013; Valtcheva et al., 2017). An example of tLTP induced by post-pre pairings is shown in Figure 1d1; the mean baseline EPSC amplitude was 65 ± 2 pA before pairings and increased by 134% to 87 ± 3 pA 50 minutes after pairings. R_i remained stable over this period. Pre-post pairings induced tLTD, as illustrated in the example in Figure 1e1: the mean baseline EPSC amplitude was 248 ± 6 pA before pairings and decreased by 80% to 198 ± 4 pA 50 minutes after pairings. In summary, post-pre pairings ($-30 < \Delta t_{\text{STDP}} < 0$ ms) induced tLTP (mean EPSC amplitude recorded 50 minutes after protocol induction: $127 \pm 7\%$ of baseline, $p=0.0013$, $n=17$;

12/17 cells displayed tLTP; Fig. 1d2), whereas pre-post pairings ($0 < \Delta t_{\text{STDP}} < +30$ ms) induced tLTD ($69 \pm 6\%$, $p < 0.0001$, $n = 17$; 14/17 cells displayed tLTD; Fig. 1e2), resulting in a bidirectional anti-Hebbian STDP (Fig. 1h).

We then investigated the STDP expression at thalamo-striatal synapses and we observed bidirectional Hebbian STDP for post- and presynaptic activities paired within $-30 < \Delta t_{\text{STDP}} < +30$ ms. Indeed, post-pre pairings ($\Delta t_{\text{STDP}} < 0$) induced tLTD, whereas pre-post pairings ($0 < \Delta t_{\text{STDP}}$) induced tLTP (Fig. 1f-g and 1i). An example of the thalamo-striatal tLTD induced by post-pre pairings is illustrated in Figure 1f1: the mean baseline EPSC amplitude was 193 ± 3 pA before pairings and decreased by 70% to 136 ± 3 pA 50 minutes after pairings. Conversely, pre-post pairings induced tLTP, as shown in the example in Figure 1g1: the mean baseline EPSC amplitude was 133 ± 4 pA before pairings and increased by 129%, to 171 ± 5 pA 50 minutes after pairing. Overall, post-pre pairings ($-30 < \Delta t_{\text{STDP}} < 0$ ms) induced tLTD ($77 \pm 3\%$, $p < 0.0001$, $n = 19$; 16/19 cells displayed tLTD; Fig. 1f2), whereas pre-post pairings ($0 < \Delta t_{\text{STDP}} < +30$ ms) induced tLTP ($122 \pm 5\%$, $p = 0.0003$, $n = 17$; 12/17 cells displayed tLTP; Fig. 1g2), resulting in a bidirectional Hebbian STDP (Fig. 1i).

In conclusion, cortico- and thalamo-striatal STDP exhibits opposing polarity: bidirectional anti-Hebbian STDP at cortico-striatal synapses (Fig. 1h) and bidirectional Hebbian at thalamo-striatal synapses (Fig. 1i).

We tested whether the values of RMP, R_i or rheobase recorded during cortico- and thalamo-striatal STDP could account for different STDP outcomes for post-pre and pre-post pairings. There was no significant difference between RMP ($p = 0.3207$), R_i ($p = 0.1702$) or rheobase ($p = 0.3210$) for cortico- and thalamo-striatal recordings (Supplementary Fig. 2). Cortico- and thalamo-striatal EPSCs were glutamatergic (Fig. 1a3-b3) and not significantly affected by GABAergic events. Indeed, blocking GABA_ARs with picrotoxin (50 μ M) did not significantly affect EPSC amplitude at cortico-striatal synapses ($n = 5$, $p = 0.4980$) and at thalamo-striatal

synapses ($n=8$, $p=0.5981$) (Supplementary Fig. 3a1 and 3b1). We then tested for eventual GABAergic contamination for post-STDP pairings PSCs. When picrotoxin was applied 45 minutes after STDP pairings, we did not observe significant changes in EPSC amplitude at cortico-striatal synapses ($n=5$, $p=0.5261$) or at thalamo-striatal synapses ($n=7$, $p=0.5730$) (Supplementary Fig. 3a2 and 3b2). This shows that the estimation of the EPSC amplitude during baseline and after STDP pairings at cortico- and thalamo-striatal synapses was not affected by GABAergic signaling.

Anti-Hebbian cortico-striatal and Hebbian thalamo-striatal STDP occur in both striatopallidal and striatonigral SPNs

Pyramidal cells from cortex layer 5 and projection neurons from the parafascicular thalamic nucleus contact two SPN subpopulations belonging to the direct (striatonigral) or indirect (striatopallido-subthalamo-nigral) trans-striatal pathways (for corticostriatal pathway see Gerfen and Surmeier, 2011; Calabresi et al., 2014; for thalamostriatal pathway see: Sadikot et al., 1992; Lacey et al., 2007; Ding et al., 2008; Smith et al., 2014). We have previously shown that anti-Hebbian corticostriatal STDP could be induced regardless of the neurochemical identity of MSNs (D1R- or D2R-MSNs) (Paillé et al., 2013). We investigated whether Hebbian thalamo-striatal STDP are induced in both striatopallidal and striatonigral SPNs (Fig. 2a). The two SPN subtypes express different dopaminergic receptors (D₁R-like and D₂R-like for the direct and indirect pathways, respectively) allowing us to identify them with transgenic D₂-eGFP mice and to investigate STDP occurrence in D₂⁺ and non-D₂⁺ SPNs (Fig. 2). At thalamo-striatal synapses, we observed bidirectional Hebbian STDP in both striatopallidal and striatonigral SPNs. Post-pre pairings induced tLTD in D₂⁺ SPNs ($70\pm 10\%$, $p=0.0341$, $n=6$; 5/6 cells displayed tLTD) (Fig. 2b1) and in non-D₂⁺ SPNs ($56\pm 12\%$, $p=0.0138$, $n=6$; 5/6 cells displayed tLTD) (Fig. 2c1), whereas pre-post pairings induced tLTP in D₂⁺ SPNs ($128\pm 10\%$,

$p=0.0240$, $n=7$; 4/7 cells displayed tLTP) (Fig. 2b2) and in non- D_2^+ SPNs ($130\pm 10\%$, $p=0.0199$, $n=7$; 5/7 cells displayed tLTP) (Fig. 2c2), resulting in Hebbian STDP (Fig. 2c).

This indicates that anti-Hebbian cortico-striatal STDP as well as Hebbian thalamo-striatal STDP can be induced with a canonical pairing protocol (100 pairings at 1 Hz) in both striatopallidal and striatonigral MSNs in the dorsolateral striatum.

Thalamo-striatal STDP is controlled by GABA_AR-signaling

At cortico-striatal synapses, we have shown that GABA controls the polarity of STDP (Fino et al., 2010; Paillé et al., 2013; Valtcheva et al., 2017), meaning that Hebbian (Pawlak and Kerr, 2008; Shen et al., 2008) or anti-Hebbian (Fino et al., 2005; Schulz et al., 2010; Cui et al., 2016; Valtcheva and Venance, 2016) STDP were observed depending on whether GABA_AR antagonists were applied (Paillé et al., 2013; Valtcheva et al., 2017). In agreement, with these observations, *in vivo* experiments (with intact GABAergic transmission) reported anti-Hebbian STDP at cortico-striatal synapses (Schulz et al., 2010). We thus investigated whether GABA controls the thalamo-striatal STDP, similarly than the cortico-striatal STDP. To do so, we precluded GABA_AR-mediated signaling (with bath-applied 50 μ M picrotoxin, an activity-dependent blocker of GABA_ARs) and explored the induced effects on thalamo-striatal STDP. At thalamo-striatal synapses, bidirectional Hebbian STDP under control conditions (Fig. 1i) was shifted into a unidirectional anti-Hebbian STDP after GABA_ARs blockade (Fig. 3). Indeed, post-pre pairings (Fig. 3a1) without or with GABA_ARs blockade induced in both cases tLTD (without GABA_ARs blockade: $69\pm 5\%$, $p=0.0004$, $n=9$; 8/9 cells displayed tLTD; with GABA_ARs blockade: $85\pm 3\%$, $p=0.0115$, $n=6$; 5/6 cells displayed tLTD; Fig. 3a2). The observed tLTD without or with GABA_ARs blockade were of similar magnitude (one-way ANOVA: $p=0.1589$). Pre-post pairings (Fig. 3b1) without GABA_ARs blockade induced tLTP ($131\pm 9\%$, $p=0.0054$, $n=7$; 6/9 cells displayed tLTP; Fig. 3b2), whereas pre-post

pairings with GABA_ARs blockade induced tLTD ($74\pm 9\%$, $p=0.0297$, $n=7$; 5/7 cells displayed tLTP; Fig. 3b2). Thus, the absence of GABA_AR-signaling affected the expression of thalamo-striatal STDP and shifted it from bidirectional Hebbian STDP to a unidirectional anti-Hebbian STDP.

Thalamo-striatal tLTD and tLTP are NMDAR- and VSCC-mediated

The signaling pathways involved in the cortico-striatal STDP have been previously determined: tLTP is NMDAR-mediated whereas tLTD is endocannabinoid-mediated (Pawlak and Kerr, 2008; Shen et al., 2008; Fino et al., 2010; Evans et al., 2012; Paillé et al., 2013). We thus investigated the receptors involved in the thalamo-striatal 100 pairings STDP.

We first determined whether the post-pre tLTD induced with post-pre pairings (Fig. 4a1) was CB₁R-mediated. Following the bath application of a CB₁R-specific antagonist (AM251; 3 μ M), tLTD was still observed ($70\pm 9\%$, $p=0.0232$, $n=6$; 6/6 cells showed tLTD; Fig. 4a2 and 4a4), indicating that thalamo-striatal tLTD was not CB₁R-mediated. We next investigated the involvement of NMDARs in tLTD for post-pre pairings. The inhibition of NMDARs with D-AP5 (50 μ M) prevented the establishment of tLTD ($99\pm 6\%$, $p=0.9380$, $n=9$; 2/9 cells displayed tLTD; Fig. 4a2 and 4a4), consistent with a previous study (Ellendert et al., 2013). We then examined the involvement of L- and T-type voltage-sensitive calcium channels (VSCCs), which can be activated by the back-propagating action potentials. Bath-applied mibefradil (20 μ M), an antagonist of T-type VSCCs prevented tLTD ($111\pm 7\%$, $p=0.1759$, $n=6$; 1/6 cells displayed tLTD; Fig. 4a3 and 4a4). Concerning the thalamo-striatal tLTP induced with 100 pre-pre pairings (Fig. 4b1), we observed that inhibition of NMDARs with D-AP5 (50 μ M) prevented tLTP ($99\pm 6\%$, $p=0.8834$, $n=9$; 3/9 cells displayed tLTP; Fig. 4b2 and 4b4). Similarly, inhibition of L- and T-type VSCCs with mibefradil (20 μ M) prevented pre-post tLTP ($94\pm 7\%$, $p=0.4442$, $n=6$; 2/6 cells displayed tLTD; Fig. 4b3 and 4b4).

Pharmacological evidence demonstrates that thalamo-striatal tLTP and tLTD are NMDAR- and L- and T-type VSCCs-mediated (Fig. 4a4 and 4b4).

Heterosynaptic plasticity driven by cortico- and thalamo-striatal STDP

Cortical and thalamic inputs contact SPNs (Dubé et al., 1988) onto dendritic spines and shafts, respectively (Smith et al., 2014). We thus investigated here whether heterosynaptic STDP could occur at non-stimulated thalamo-striatal synapses while cortico-striatal synapses were subjected to STDP, and conversely.

We tested the effect of cortico-striatal STDP on both cortico- and thalamo-striatal synapses (Fig. 5). The resulting sequences are post-pre or pre-post pairings (100 post-pre or pre-post pairings at 1 Hz, with $\Delta t_{\text{STDP}} \sim -15$ and $\sim +15$ ms, respectively) for cortico-striatal pathway whereas thalamo-striatal synapses were subjected to the sole post-synaptic stimulation (single action potentials at 1 Hz) (Fig. 5a). Overall, post-pre cortico-striatal pairings induced, as expected, tLTP at cortico-striatal synapses but also mixed plasticity (tLTP and tLTD) at thalamo-striatal synapses, whereas pre-post cortico-striatal pairings induced, as expected, tLTD at cortico-striatal synapses but also tLTD at thalamo-striatal synapses. Indeed, post-pre cortico-striatal pairings induced tLTP at cortico-striatal synapses ($119 \pm 7\%$, $p=0.0179$, $n=11$; 7/11 cells displayed tLTP, 1/11 cells displayed tLTD and 3/11 cells displayed no plasticity; Fig. 5b1, 5b3 and 5b4). Surprisingly, 82% of the thalamo-striatal synapses exhibited significant plasticity. Indeed, although a lack of significant plasticity was found in average at thalamo-striatal synapses ($97 \pm 7\%$, $p=0.6678$, $n=11$; Fig. 5b2), when considering synaptic efficacy changes for each cells, we found that 4/11 cells displayed tLTP, 5/11 cells displayed tLTD and 2/11 cells displayed no plasticity (Fig. 5b3 and 5b4). Despite the significant tLTP observed at cortico-striatal synapses, no significant plasticity was observed when cortico- and thalamo-striatal synapses were tested concomitantly ($91 \pm 9\%$, $p=0.1531$, $n=11$; 5/11 cells

displayed tLTP, 4/11 cells displayed tLTD and 2/11 cells displayed no plasticity; Fig. 5b4). We next tested 100 pre-post cortico-striatal pairings and tLTD was induced at cortico-striatal synapses ($70\pm 9\%$, $p=0.0202$, $n=8$; 6/8 cells displayed tLTD, 1/8 cells displayed tLTP and 1/8 cells displayed no plasticity; Fig. 5c1, 5c3 and 5c4). 88% of the thalamo-striatal synapses exhibited significant plasticity, since tLTD was mainly observed at thalamo-striatal synapses ($73\pm 10\%$, $p=0.0360$, $n=8$) with 7/8 cells displaying tLTD and 1/8 cells displaying tLTP (Fig. 5c2, 5c3 and 5c4). As a result of tLTD at cortico- and thalamo-striatal synapses, when cortico- and thalamo-striatal synapses were tested concomitantly, we observed tLTD ($77\pm 9\%$, $p=0.0462$, $n=8$; 5/8 cells displayed tLTD, 1/8 cells displayed tLTP and 2/8 cells displayed no plasticity; Fig. 5c4).

We next tested the effect of thalamo-striatal STDP on thalamo- and cortico- striatal synapses (Fig. 5d and 5e). The resulting sequences are post-pre or pre-post pairings (100 pairings at 1 Hz, with $\Delta t_{\text{STDP}} \sim -15$ ms or $\sim +15$ ms) for thalamo-striatal pathway and post-only for cortico-striatal synapses. Overall, post-pre and pre-post thalamo-striatal pairings induced, as expected, tLTD and tLTP, respectively, at thalamo-striatal synapses, but also mixed plasticity (tLTP and tLTD) at thalamo-striatal synapses. Indeed, post-pre thalamo-striatal pairings induced tLTD at thalamo-striatal synapses ($77\pm 5\%$, $p=0.0017$, $n=11$; 9/11 cells displayed tLTD and 2/11 cells displayed no plasticity; Fig. 5d2, 5d3 and 5d4). 82% of the cortico-striatal synapses, which were not subjected to the full STDP protocol, exhibited significant plasticity. Indeed, although a lack of significant plasticity was found in average at cortico-striatal synapses ($102\pm 10\%$, $p=0.8104$, $n=11$; Fig. 5d1), when considering synaptic efficacy changes for each cells, we found that 5/11 cells displayed tLTD, 4/11 cells displayed tLTP and 2/11 cells displayed no plasticity (Fig. 5d3 and 5d4). Although potent tLTD was observed at thalamo-striatal synapses, no significant plasticity was observed when cortico- and

thalamo-striatal synapses were tested concomitantly ($95\pm 10\%$, $p=0.4512$, $n=11$; 6/11 cells displayed tLTD, 2/11 cells displayed tLTP and 3/11 cells displayed no plasticity; Fig. 5d4).

We next tested 100 pre-post thalamo-striatal pairings and tLTP was induced at thalamo-striatal synapses ($134\pm 12\%$, $p=0.0159$, $n=10$; 9/10 cells displayed tLTP and 1/10 cells displayed no plasticity; Fig. 5e2, 5e3 and 5e4). 70% of the cortico-striatal synapses exhibited significant plasticity. Indeed, although a lack of significant plasticity was found in average at cortico-striatal synapses ($88\pm 8\%$, $p=0.2512$, $n=10$), when considering synaptic efficacy changes for each cells, we found that 5/10 cells displayed tLTD, 3/10 cells displayed tLTP and 2/10 cells displayed no plasticity (Fig. 5e1, 5e3 and 5e4). Here, a significant tLTP was observed when cortico- and thalamo-striatal synapses were tested concomitantly ($113\pm 4\%$, $p=0.0117$, $n=10$; 6/10 cells displayed tLTP and 1/10 cells displayed tLTD and 3/10 cells displayed no plasticity; Fig. 5e4), reflecting the potent tLTP observed at thalamo-striatal synapses. Interestingly, we found significant correlation between the magnitude of the evoked heterosynaptic plasticity and the ratio of the amplitude of the thalamo- and cortico-striatal EPSP (Supplementary Fig. 4).

Thus, our results indicate that cortico-striatal STDP impact on thalamo-striatal transmission by changing the synaptic efficacy (heterosynaptic plasticity) on a long-term aspect, and conversely.

Triplet-based STDP with concomitant cortico- and thalamo-striatal activation

We took profit of the slice preparation preserving both cortico- and thalamo-striatal synapses to combine cortico and thalamo-striatal STDP and thus explore the interplay between these plasticity. Based on the existence of an heterosynaptic plasticity at cortico- and thalamo-striatal synapses, we investigated the effect of concomitant cortical and thalamic STDP. To do so, we set-up a triplet-based STDP protocol with concomitant cortical and thalamic

stimulations (see Methods and Fig. 6a1-3). The resulting protocols were striatum(post) ← cortex+thalamus(pre) (Fig. 6a2) and cortex+thalamus(pre) → striatum(post) triplets (Fig. 6a3). We monitored before and after the triplet-based STDP protocol the cortico-striatal, the thalamo-striatal as well as the cortico+thalamo-striatal transmissions (Fig. 6a1).

We first tested the effect of striatum(post) ← cortex+thalamus(pre) STDP protocol (100 triplets at 1 Hz, with both cortico- and thalamo-striatal $\Delta t_{\text{STDP}} \sim +15$ ms) (Fig. 6a2). The resulting sequences are post-pre for both cortico- and thalamo-striatal pairings. Overall, following striatum(post) ← cortex+thalamus(pre) triplets, we observed a lack of significant plasticity at cortico-striatal synapses ($94 \pm 18\%$, $p=0.7546$, $n=8$; 4/8 cells displayed tLTD, 3/8 cells displayed tLTP and 1/8 cells displayed no plasticity; Fig. 6b1), tLTD at thalamo-striatal synapses ($72 \pm 11\%$, $p=0.0358$, $n=8$; 7/8 cells displayed tLTD and 1/8 cells displayed tLTP; Fig. 6b2) and no significant plasticity when cortical and thalamic stimulation were applied concomitantly ($98 \pm 26\%$, $p=0.8945$, $n=6$; 2/5 cells displayed tLTD, 3/5 cells displayed tLTP and 1/5 cells displayed no plasticity; Fig. 6b3) (Fig. 6b4 and 6b5). From post-pre pair-based STDP results (Fig. 1d2 and 1f2), after striatum(post) ← cortex+thalamus(pre) STDP expression of tLTP and tLTD are thus expected at cortico- and thalamo-striatal synapses, respectively (Fig. 6b5). However, an overall lack of plasticity at cortico-striatal synapses (instead of the expected tLTP and due to a mixture of tLTP and tLTD) was observed while tLTD was maintained at thalamo-striatal synapses (Fig. (b5).

We then tested the effect of cortex+thalamus(pre) → striatum(post) triplet-based STDP (100 triplets at 1 Hz, with both cortico- and thalamo-striatal $\Delta t_{\text{STDP}} \sim -15$ ms) (Fig. 6a3). The resulting sequences are thus pre-post for both cortico-striatal and thalamo-striatal pairings. Overall, following cortex+thalamus(pre) → striatum(post) triplets, we observed a lack of significant plasticity at cortico-striatal synapses ($100 \pm 12\%$, $p=0.9796$, $n=8$; 4/8 cells displayed tLTD, 3/8 cells displayed tLTP and 1/8 cells displayed no plasticity; Fig. 6c1), at

thalamo-striatal synapses ($95\pm 8\%$, $p=0.5792$, $n=8$; 4/8 cells displayed tLTD, 2/8 cells displayed tLTP and 2/8 cells displayed no plasticity; Fig. 6c2) and at both cortico- and thalamo-striatal synapses when cortical and thalamic stimulations were applied concomitantly ($101\pm 12\%$, $p=0.4881$, $n=7$; 3/7 cells displayed tLTD and 4/7 cells displayed tLTP; Fig. 6c3) (Fig. 6c4 and 6c5). From pre-post pair-based STDP results (Fig. 1e2 and 1g2), after cortex+thalamus(pre) \rightarrow striatum(post) STDP expression of tLTD and tLTP are thus expected at cortico- and thalamo-striatal synapses, respectively (Fig. 6c5). However, an overall lack of plasticity (due to a mixture of tLTP and tLTD) was observed at both cortico- and thalamo-striatal synapses (Fig. 6c5).

Thus, concomitant STDP at cortico- and thalamo-striatal synapses cannot be seen as the juxtaposition of two independent pair-based STDP but as the result of the influence of heterosynaptic plasticities onto homosynaptic STDP (Fig. 6b5 and 6c5).

Triplet-based STDP with temporally dissociated cortico- and thalamo-striatal activation

Cortical and thalamic activity can be delayed, i.e. thalamo-striatal input activity can precede or follow corticostriatal excitation. To mimic these situations, we used a triplet-based STDP paradigm consisting in two presynaptic stimulations, one cortical and one thalamic, applied on either side of the postsynaptic stimulation (see Methods and Fig. 7a1-3). The resulting protocols were cortex(pre) \rightarrow striatum(post) \leftarrow thalamus(pre) (Fig. 7a2) and thalamus(pre) \rightarrow striatum(post) \leftarrow cortex(pre) (Fig. 7a3). We monitored before and after the STDP triplet protocol the cortico-striatal, the thalamo-striatal as well as the cortico+thalamo-striatal transmissions (Fig. 7a1).

We first tested the effect of cortex(pre) \rightarrow striatum(post) \leftarrow thalamus(pre) STDP protocol (100 triplets at 1 Hz, with cortico-striatal $\Delta t_{\text{STDP}} \sim -15$ ms and thalamo-striatal $\Delta t_{\text{STDP}} \sim +15$ ms) (Fig. 7a2). Cortico- and thalamo-striatal synapses were thus subjected to pre-post and post-

pre pairings, respectively. Overall, cortex(pre) → striatum(post) ← thalamus(pre) triplets induced tLTD at cortico-striatal synapses ($72\pm 10\%$, $p=0.0294$, $n=8$; 5/8 cells displayed tLTD, 1/8 cells displayed tLTP and 2/8 cells displayed no plasticity; Fig. 7b1), tLTD at thalamo-striatal synapses ($57\pm 10\%$, $p=0.0043$, $n=8$; 7/8 cells displayed tLTD, and 1/8 cells displayed no plasticity; Fig. 7b2) and tLTD when cortical and thalamic stimulation were applied concomitantly ($68\pm 10\%$, $p=0.0146$, $n=8$; 6/8 cells displayed tLTD, and 2/8 cells displayed no plasticity; Fig. 7b3) (Fig. 7b4 and 7b5). Here, the observed effects (tLTD) after cortex(pre) → striatum(post) ← thalamus(pre) triplet-based STDP (Fig. 7b5) are consistent with those obtained with the pair-based STDPs, pre-post cortico-striatal STDP (Fig. 1e2) and post-pre thalamo-striatal STDP (Fig. 1f2).

We then tested the effect of thalamus(pre) → striatum(post) ← cortex(pre) STDP paradigm (100 triplets at 1 Hz, with thalamo-striatal $\Delta t_{\text{STDP}} \sim -15$ ms and cortico-striatal $\Delta t_{\text{STDP}} \sim +15$ ms) (Fig. 7a3). Cortico- and thalamo-striatal synapses were thus subjected to post-pre and pre-post pairings, respectively. Overall, thalamus(pre) → striatum(post) ← cortex(pre) stimulations failed inducing significant plasticity at cortico-striatal synapses ($100\pm 7\%$, $p=0.9997$, $n=7$; 3/7 cells displayed no plasticity, 2/7 cells displayed tLTP and 2/7 cells displayed tLTD; Fig. 7c1), tLTP at thalamo-striatal synapses ($156\pm 22\%$, $p=0.0402$, $n=7$; 4/7 cells displayed tLTP, 1/7 cells displayed tLTD and 1/7 cells displayed no plasticity; Fig. 7c2) and no plasticity when cortical and thalamic stimulation were concomitant ($122\pm 31\%$, $p=0.5089$, $n=6$; 2/6 cells displayed tLTP and 2/6 cells displayed tLTD and 2/6 cells displayed no plasticity; Fig. 7c3) (Fig. 7c4 and 7c5).

Here, the observed effects (no plasticity at cortico-striatal synapses and tLTP at thalamo-striatal synapses) after cortex(pre) → striatum(post) ← thalamus(pre) triplet-based STDP (Fig. 7b5) are not in line with those obtained with the pair-based STDPs, post-pre cortico-striatal STDP (Fig. 1e2) and pre-post thalamo-striatal STDP (Fig. 1f2).

In conclusion, when thalamic inputs are engaged first they exert a strong influence on subsequent cortical inputs since they prevent expression of plasticity at cortico-striatal synapses.

Interplay between thalamo- and cortico-striatal STDP: a mathematical modeling investigation

We aimed at evaluating further the influence of the heterosynaptic plasticity on the output of a protocol with stimulation from both cortex and thalamus. To do so, we developed a calcium-based phenomenological model of STDP with two compartments corresponding to both cortico- and thalamo-striatal synapses (see Methods and Fig. 8a). In each compartment, a calcium-dependent rule of synaptic plasticity is implemented (Graupner and Brunel, 2012), where the post-synaptic calcium traces triggers either tLTP or tLTD when it reaches some defined threshold, θ_p for tLTP and θ_d for tLTD. In each compartment x , the calcium concentration is defined by three different influxes of calcium: post-synaptic traces with amplitude $C_{Post,x}$, pre-synaptic calcium traces reflecting the activity at the pre-synaptic side of the synapse $C_{Pre,x}$ and a calcium trace that diffuse from the other compartment y pre-synaptic activity $C_{Pre,y \rightarrow x}$ (Fig. 8a). The main hypothesis here is that we suppose that these calcium traces from the non-stimulated synapse $C_{Pre,x \rightarrow y}$ can interact with the post-synaptic calcium ($C_{Post,x}$) trace or the pre-synaptic ($C_{Pre,x}$) trace from the synapse subjected to STDP in order to trigger change in synaptic efficacy ($\rho(t)$): it can lead to LTP or LTD, depending on the $\Delta t_{STDP (TS)}$ and $\Delta t_{STDP (CS)}$. The parameters in each compartment were fitted on the experimental data of homosynaptic STDP (Supplementary Fig. 4a) and the diffusion parameters with the heterosynaptic plasticity (Supplementary Fig. 4b). Then using this model, the change in synaptic efficacy for a double stimulation protocol was numerically simulated.

First, we used the model A, which take into account homosynaptic STDP (implying that only the Δt_{STDP} of the targeted synapse matters, without any interplay between cortico- and thalamo-striatal synapses) and found expected anti-Hebbian and Hebbian STDP at cortico- and thalamo-striatal synapses, respectively (Fig. 8 b1 and 8b2). We also placed in Figure 8a and 8b) the experimental points collected for triplet-based STDP (in Figures 6 and figures 7, for concomitant and delayed triplet-based STDP, respectively). To take into account the experimental variability in Δt_{STDP} (jitter=1.5 ms), the triplet-based STDP experiments were compute using the mean-squared error minimization (see Methods). However, when we plotted our experimental data obtained in triplet-based STDP (concomitant from Figure 6 and delayed from Figure 7) the match with the “homosynaptic” model A was very partial and gave a low r^2 value (Supplementary Table 3); As an example, the model does not account for the great variability observed in striatum(post) \leftarrow cortex+thalamus(pre) STDP configuration (Fig. 8b1). Computation of r^2 indicates a lower error ($r^2=0.743$) for homosynaptic thalamo-striatal STDP than cortico-striatal plasticity ($r^2=0.678$), indicating that thalamo-striatal STDP would influence more strongly cortico-striatal STDP than the opposite.

With the model B, which takes into account the heterosynaptic plasticity, we observed a good match with the experimental data (Fig. 8c1 and c2). Indeed, we found lower error (i.e. a higher r^2) for model B than A ($r^2=0.719$ and $r^2=0.758$, for the heterosynaptic plasticity generated by cortico- and thalamo-striatal STDP, respectively) (Supplementary Table 3). The Ratio of the numerical changes in synaptic efficacies of Model B over Model A as a function of $\Delta t_{\text{STDP}(\text{CS})}$ and $\Delta t_{\text{STDP}(\text{TS})}$ highlight the better accuracy of model B to emulate the experimental data and gives some indication about the impact of the heterosynaptic plasticity (Fig. 8d1 and d2). Indeed, it appears that the thalamo-striatal STDP creates two areas of tLTD in the plasticity map at the corticostriatal synapses for negative $\Delta t_{\text{STDP}(\text{CS})}$ and $\Delta t_{\text{STDP}(\text{TS})}$ but also for $\Delta t_{\text{STDP}(\text{CS})} < 0$ and $0 < \Delta t_{\text{STDP}(\text{TS})} < 20$ ms (Fig. 8c1 and d1); Interestingly, experimental

tLTD falls right into these two predicted pockets of LTD. Cortico-striatal STDP seems to have more limited effects onto thalamo-striatal plasticity at the exception of an area of tLTD: simulations predicted a pocket of LTD created by pre-post cortico-striatal STDP for pre-post thalamo-striatal STDP (Fig. 8c3). Here again, experimental data obtained for concomitant triplet-based STDP for $0 < \Delta t_{\text{STDP}(\text{CS})} < +20$ ms and $0 < \Delta t_{\text{STDP}(\text{TS})} < +20$ ms displayed tLTD as predicted by the model simulation (see blue points in Fig. 8c2).

In conclusion, the model simulation shows in accordance with the experimental data harvested for triplet-based STDP the major influence of the thalamo-striatal STDP onto cortico-striatal plasticity while the reverse situation is more limited.

DISCUSSION

In the present study, we provide novel evidences revealing the existence of both anti-Hebbian and Hebbian at a single post-synaptic SPN depending on the activated afferences. Indeed, we found bidirectional anti-Hebbian and Hebbian at cortico- and thalamo(Pf)-striatal synapses, respectively, in the same *ex vivo* preparation (oblique horizontal brain slices; Smeal et al., 2007; 2008) in native conditions (without inhibitor of GABA-mediated transmission) in the rodent dorsolateral striatum. With canonical STDP protocol (100 pairings at 1 Hz), we found similar plasticity at both SPNs of the direct and indirect pathways. In agreement with previous studies, STDP at thalamo-striatal was underlain by a single coincidence detector, i.e the NMDAR, whereas at cortico-striatal STDP, distinct signaling pathways, NMDAR and endocannabinoids, are involved (Pawlak and Kerr, 2008; Shen et al., 2008; Fino et al., 2010; Ellender et al., 2013; Wu et al., 2015). Heterosynaptic plasticity was observed at both cortico- and thalamo-striatal synapses: when cortico-striatal pathway was subjected to post- and presynaptic STDP pairings, long-term synaptic efficacy changes were observed not only at cortico-striatal synapses but also at thalamo-striatal synapses, and vice versa. The overall effects observed with triplet-based STDP is that when the thalamus is activated concomitantly or slightly before the cortex, it either imposes its plasticity or disrupts cortico-striatal plasticity. This observation was extended with a mathematical model, allowing the identification of plasticity areas where the thalamus influences the cortex.

Classically, long-term plasticity at excitatory synapses is assessed using pharmacological blockade of GABA_AR-mediated transmission to isolate glutamatergic transmission. Our results show that these conditions can affect the physiological expression and polarity of STDP at cortico- and thalamo-striatal synapses. Indeed, at cortico-striatal synapses, Hebbian and anti-Hebbian polarities of STDP have been observed depending on the use (Hebbian STDP) (Pawlak and Kerr, 2008; Shen et al., 2008) or not (anti-Hebbian STDP) (Fino et al.,

2005; Fino et al., 2010; Valtcheva and Venance, 2016) of GABA_AR antagonists (Paillé et al., 2013; Valtcheva et al., 2017). This is in agreement with *in vivo* experiments showing an anti-Hebbian cortico-striatal STDP (Schulz et al., 2010). Here, at thalamo-striatal synapses we observed an effect of the pharmacological blockade of GABA_AR-mediated transmission: the bidirectional Hebbian STDP was shifted to unidirectional anti-Hebbian STDP exhibiting exclusively tLTD for both post-pre and pre-post pairings. This is in accordance with a study reporting thalamo-striatal tLTD for 100 post-pre and pre-post pairings at 1 Hz in presence of blockers of inhibitory GABAergic transmission (GABA_A and GABA_B receptors were inhibited) (Ellender et al., 2013). Effect of GABA onto STDP polarity at cortico-striatal synapses is most likely due to its depolarizing effect in SPNs and a reversion of the calcium influxes *via* NMDAR and VSCC accounting for tLTP and tLTD, respectively (Paillé et al., 2013). The differential effect of GABA at cortico- and thalamo-striatal synapses (full and partial change of polarity at cortico- and thalamo-striatal, respectively) could be due to the different location of cortico- and thalamo-striatal synapses, dendritic spines versus shafts, and thus the different electrical properties of these two compartments (Yuste, 2013). This could be also due to the involved signaling pathways in cortico- and thalamo-striatal STDP. Indeed, at cortico-striatal synapses tLTP and tLTD are NMDAR and endocannabinoid-mediated, respectively (Pawlak and Kerr, 2008; Shen et al., 2008; Fino et al., 2010; Wu et al., 2015), whereas at thalamo-striatal synapses both tLTP and tLTD rely on NMDAR (Ellender et al., 2013; Wu et al., 2015; the present study). Thus GABA operates as a potent Hebbian/anti-Hebbian switch at both cortico- and thalamo-striatal synapses. This suggests that the pathological deregulation of the GABAergic signaling (observed in epilepsy, schizophrenia, fragile X syndrome, autism and depression; Hines et al., 2012) should affect striatal synaptic plasticity at both cortico- and thalamo-striatal synapses and this, in terms of polarity and occurrence, and ultimately may alterate procedural learning.

SPNs of the dorsal striatum can be divided into two main subpopulations based on their projecting sites: the direct (striato-nigral) or indirect (striato-subthalamo-nigral) output pathways (Calabresi et al., 2014). SPNs of the direct and indirect pathways express D1-like and D2-like dopamine receptors, respectively. Cortical and thalamic (from Pf) inputs contact equally both D1- or D2-expressing SPNs (Doig et al., 2010; Lei et al., 2013); it was found that cortico- and thalamo-striatal synapses differ in short-term plasticity (Ding et al., 2008; but see Ellender et al., 2013) but these plasticities were similar in D1- or D2-expressing SPNs (Ding et al., 2008). Differential expression of long-term plasticity (LFS, HFS, theta bursts) has been reported to occur depending on the D1- or D2-expressing SPN population (Di Filippo et al., 2009; Kreitzer and Malenka, 2008). However, using D1- or D2-GFP mice and canonical STDP protocol (100 pairings at 1 Hz), we observed that at both cortico-striatal (Paillé et al., 2013) and thalamo-striatal (the present study) synapses, STDP was similarly expressed regardless of the neurochemical identity of the MSNs (D1R- or D2R-MSNs) in the dorsolateral striatum. These differences between studies (concerning the cortico-striatal plasticity) could be explained by the site of stimulation, cortical versus intrastriatal, as reported for short-term plasticity (see Fig. 3D-F in Ding et al., 2008).

The opposing forms of STDP at cortico- and thalamo-striatal synapses would imply different functions and coding. Here, we report a bidirectional Hebbian STDP at thalamo-striatal synapses, i.e. post-pre pairings induced tLTD whereas pre-post pairings led to tLTP. Conversely, cortico-striatal STDP exhibits an anti-hebbian polarity. Bidirectional Hebbian plasticity is thought to support temporal learning and to create directional connections (Clopath et al., 2010; Feldman, 2012) while anti-Hebbian STDP would erase predictable inputs or keep synapses weak, therefore allowing novel sensory inputs to be better represented (Roberts and Bell, 2000; Sjöström and Häusser, 2006). The striking difference between polarity of cortico- and thalamo-striatal STDP could arise from two electrotonic parameters:

the synaptic location and/or the cortical and thalamic (from Pf) inputs contacting dendritic spines and shafts of SPNs. Concerning the synaptic location, it has been shown at cortical pyramidal cells that depending on the proximal versus distal synapses the temporal window (Kampa et al., 2007) and direction of plastic changes (Froemke et al., 2005; Letzkus et al., 2006; Sjöström and Hausser, 2006) of STDP can differ. However, it appears that cortico- and thalamo-striatal terminals are located roughly all along dendritic (Smith et al., 2014) tree so then in average none of them are more proximal or distal than the other. A striking difference is that 80% of the striatal afferents from Pf establish synapses with dendritic shafts of SPNs (Sadikot et al., 1992; Smith et al., 1994; Raju et al., 2006; Lacey et al., 2007) whereas 95% of cortical terminals contact dendritic spines (Raju et al., 2006; Lacey et al., 2007). The existing electrical compartmentalization between spines and shafts (Grunditz et al., 2008; Bloogood et al., 2009; Yuste, 2013) could account for the opposing polarity of cortico- and thalamo-striatal plasticity. It seems that spines experience similar voltage variations than the shaft during back-propagating action potentials, which may be not the case for incoming EPSPs (Yuste, 2013). First, synaptic EPSP are amplified at the spine head and second, the resistance of the spine neck is dramatically changed upon depolarization (back-propagating action potential in STDP) reaching 1.2 G Ω (Grunditz et al., 2008). Then, one can expect that incoming EPSP at cortico-striatal synapses are not modified (or amplified) in a similar way in a post-pre and pre-post pairings whereas they should not be affected at thalamo-striatal synapses. It has been also observed than after STDP pairings inducing tLTP at layer 5 pyramidal cells, a shortening of the spine neck associated with an increase in the amplitude of the EPSPs (Araya et al., 2014). Similar mechanisms could take place at cortico-striatal synapses but not at thalamo-striatal synapses.

We show in the present study the existence of heterosynaptic plasticity at the same SPN from cortico- to thalamo-striatal synapses, and vice versa (Fig. 5). It remains to identify the nature

of the second messenger (calcium, IP3, ...) and/or the voltage events responsible for these potent heterosynaptic plasticity. Interestingly, our mathematical model was able to reproduce the proper STDP characteristic at cortico- and thalamo-striatal synapses only when taken into account the heterosynaptic plasticity. With triplet-based STDP, we found that concomitant stimulation of cortical and thalamic inputs only allow the expression of thalamo-striatal tLTD (as observed in paired-based STDP) whereas it disrupts the cortico-striatal plasticity (as expected by paired-based cortico-striatal STDP results). Similarly, with triplet-based STDP with delayed cortical and thalamic activation, when thalamic inputs are activated first (thalamus(pre) \rightarrow striatum(post) \leftarrow cortex(pre) STDP paradigm), they have a major influence onto cortico-striatal plasticity induction. Indeed, a mixture of plasticity (tLTP and tLTD) will disrupt the overall expected plasticity at cortico-striatal synapse whereas the expected tLTP is induced at thalamo-striatal synapses. Thus in this case, the expected tLTP at cortico-striatal synapses is precluded by the heterosynaptic plasticity imposed by the thalamo-striatal pathway. Conversely, the observed tLTD following cortex(pre) \rightarrow striatum(post) \leftarrow thalamus(pre) triplet-based STDP are consistent with those obtained with the pair-based STDPs, both of them gave tLTD. Then, it appears that thalamus when activated first or concomitantly with cortex, prevent the induction of an overall plasticity at cortico-striatal by inducing a mixture of tLTP and tLTD. When cortex is activated first (i.e cortex(pre) \rightarrow striatum(post) \leftarrow thalamus(pre) STDP), then cortico-striatal can fully emerge (tLTD). This could be in line with the role of Pf-striatal pathway, which conveys attention-related stimuli and be a key element in behavioral switching and reinforcement (Minamimoto and Kimura, 2002; Smith et al., 2011; Bradfield et al., 2013).

Homosynaptic STDP is by definition associative and input specific. As a consequence, homosynaptic STDP rules imply a weak degree of competition between synapses and an intrinsic positive feedback on synaptic efficacy changes causing unstable runaway dynamics

of synaptic weights and activity (Christiakova et al., 2015). Indeed, as assessed by modeling, tLTP increases the probability of the synapse to fire and thus increases the chance for the neuron to be potentiated, and vice versa for tLTD. This phenomenon would lead to runaway dynamics of the postsynaptic spiking to overexcitability (caused by homosynaptic tLTP) or silencing (caused by homosynaptic tLTD) of the neuron. Heterosynaptic plasticity is a potent candidate (among others such as changes in the excitation-inhibition balance for example) for maintaining homeostasis and prevents runaway dynamics of the neuron (Christiakova et al., 2015). Thus, cortico- and thalamo-striatal heterosynaptic plasticity could prevent thalamo- and cortico-striatal, respectively, from unstable dynamics and fulfill a homeostasis role for these synapses. So then depending on their respective activity, thalamus and cortex would protect each other for saturation of their synaptic weight. In addition, to their opposing forms of plasticity, anti-Hebbian versus Hebbian, the existence of heterosynaptic plasticity between cortico- and thalamo-striatal synapses might provide stability to the striatal network.

Author Contributions: AM and LV conceived and designed the experiments. AM and SP performed the experiments. AM, SP and LV analyzed data. GV and JT conceived and designed the mathematical model. GV, JT and LV wrote the model part. LV supervised the entire study and wrote the manuscript, and all authors have edited and corrected the manuscript.

Competing Financial Interests statement: the authors have no competing financial interests to declare.

Acknowledgments: We thank the members of the LV laboratory, Mariano Casado and Stéphane Charpier for helpful suggestions and critical comments. We thank Sonia Garel (Ecole Normale Supérieure, Paris, France) for kindly providing *Drd2*-eGFP mice.

AM is a Research Fellow of the MRT and the Fondation pour la Recherche Médicale (FRM); GV is a Research Fellow of the Ecole Normale Supérieure (Paris). This work was supported by grants from INSERM, Collège de France, CNRS, INRIA and ANR Dopaciumcity.

References:

- Araya, R., Vogels, T.P., and Yuste, R. (2014). Activity-dependent dendritic spine neck changes are correlated with synaptic strength. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 111, E2895-2904.
- Bloodgood, B.L., Giessel, A.J., and Sabatini, B.L. (2009). Biphasic synaptic Ca influx arising from compartmentalized electrical signals in dendritic spines. *PLoS Biol.* 7, e1000190.
- Bradfield, L.A., Bertran-Gonzalez, J., Chieng, B., and Balleine, B.W. (2013). The Thalamostriatal Pathway and Cholinergic Control of Goal-Directed Action: Interlacing New with Existing Learning in the Striatum. *Neuron* 79, 153–166.
- Calabresi, P., Picconi, B., Tozzi, A., Ghiglieri, V., and Di Filippo, M. (2014). Direct and indirect pathways of basal ganglia: a critical reappraisal. *Nat. Neurosci.* 17, 1022–1030.
- Chistiakova, M., Bannon, N.M., Chen, J.-Y., Bazhenov, M., and Volgushev, M. (2015). Homeostatic role of heterosynaptic plasticity: models and experiments. *Front. Comput. Neurosci.* 9, 89.
- Clopath, C., Büsing, L., Vasilaki, E., and Gerstner, W. (2010). Connectivity reflects coding: a model of voltage-based STDP with homeostasis. *Nat. Neurosci.* 13, 344–352.
- Cui, Y., Prokin, I., Xu, H., Delord, B., Genet, S., Venance, L., and Berry, H. (2016). Endocannabinoid dynamics gate spike-timing dependent depression and potentiation. *ELife* 5.
- Di Filippo, M., Picconi, B., Tantucci, M., Ghiglieri, V., Bagetta, V., Sgobio, C., Tozzi, A., Parnetti, L., and Calabresi, P. (2009). Short-term and long-term plasticity at corticostriatal synapses: implications for learning and memory. *Behav. Brain Res.* 199, 108–118.

- Ding, J., Peterson, J.D., and Surmeier, D.J. (2008). Corticostriatal and Thalamostriatal Synapses Have Distinctive Properties. *J. Neurosci.* 28, 6483–6492.
- Doig, N.M., Moss, J., and Bolam, J.P. (2010). Cortical and Thalamic Innervation of Direct and Indirect Pathway Medium-Sized Spiny Neurons in Mouse Striatum. *J. Neurosci.* 30, 14610–14618.
- Dubé, L., Smith, A.D., and Bolam, J.P. (1988). Identification of synaptic terminals of thalamic or cortical origin in contact with distinct medium-size spiny neurons in the rat neostriatum. *J. Comp. Neurol.* 267, 455–471.
- Ellender, T.J., Harwood, J., Kosillo, P., Capogna, M., and Bolam, J.P. (2013). Heterogeneous properties of central lateral and parafascicular thalamic synapses in the striatum. *J. Physiol.* 591, 257–272.
- Evans, R.C., Morera-Herreras, T., Cui, Y., Du, K., Sheehan, T., Kotaleski, J.H., Venance, L., and Blackwell, K.T. (2012). The Effects of NMDA Subunit Composition on Calcium Influx and Spike Timing-Dependent Plasticity in Striatal Medium Spiny Neurons. *PLoS Comput. Biol.* 8.
- Feldman, D.E. (2012). The Spike-Timing Dependence of Plasticity. *Neuron* 75, 556–571.
- Fino, E., and Venance, L. (2010). Spike-Timing Dependent Plasticity in the Striatum. *Front. Synaptic Neurosci.* 2.
- Fino, E., Glowinski, J., and Venance, L. (2005). Bidirectional activity-dependent plasticity at corticostriatal synapses. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 25, 11279–11287.

- Fino, E., Paille, V., Cui, Y., Morera-Herreras, T., Deniau, J.-M., and Venance, L. (2010). Distinct coincidence detectors govern the corticostriatal spike timing-dependent plasticity. *J. Physiol.* 588, 3045–3062.
- Froemke, R.C., Poo, M., and Dan, Y. (2005). Spike-timing-dependent synaptic plasticity depends on dendritic location. *Nature* 434, 221–225.
- Gerfen, C.R., and Surmeier, D.J. (2011). Modulation of Striatal Projection Systems by Dopamine. *Annu. Rev. Neurosci.* 34, 441–466.
- Graupner, M., and Brunel, N. (2012). Calcium-based plasticity model explains sensitivity of synaptic changes to spike pattern, rate, and dendritic location. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 109, 3991–3996.
- Graybiel, A.M., Aosaki, T., Flaherty, A.W., and Kimura, M. (1994). The basal ganglia and adaptive motor control. *Science* 265, 1826–1831.
- Grunditz, A., Holbro, N., Tian, L., Zuo, Y., and Oertner, T.G. (2008). Spine neck plasticity controls postsynaptic calcium signals through electrical compartmentalization. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 28, 13457–13466.
- Hines, R.M., Davies, P.A., Moss, S.J., and Maguire, J. (2012). Functional regulation of GABAA receptors in nervous system pathologies. *Curr. Opin. Neurobiol.* 22, 552–558.
- Kampa, B.M., Letzkus, J.J., and Stuart, G.J. (2007). Dendritic mechanisms controlling spike-timing-dependent synaptic plasticity. *Trends Neurosci.* 30, 456–463.
- Koralek, A.C., Jin, X., Long, J.D., Costa, R.M., and Carmena, J.M. (2012). Corticostriatal plasticity is necessary for learning intentional neuroprosthetic skills. *Nature* 483, 331–335.

- Kreitzer, A.C., and Malenka, R.C. (2008). Striatal plasticity and basal ganglia circuit function. *Neuron* 60, 543–554.
- Lacey, C.J., Bolam, J.P., and Magill, P.J. (2007). Novel and Distinct Operational Principles of Intralaminar Thalamic Neurons and Their Striatal Projections. *J. Neurosci.* 27, 4374–4384.
- Lei, W., Deng, Y., Liu, B., Mu, S., Guley, N.M., Wong, T., and Reiner, A. (2013). Confocal laser scanning microscopy and ultrastructural study of VGLUT2 thalamic input to striatal projection neurons in rats. *J. Comp. Neurol.* 521, 1354–1377.
- Letzkus, J.J., Kampa, B.M., and Stuart, G.J. (2006). Learning Rules for Spike Timing-Dependent Plasticity Depend on Dendritic Synapse Location. *J. Neurosci.* 26, 10420–10429.
- Minamimoto, T., and Kimura, M. (2002). Participation of the thalamic CM-Pf complex in attentional orienting. *J. Neurophysiol.* 87, 3090–3101.
- Paille, V., Fino, E., Du, K., Morera-Herreras, T., Perez, S., Kotaleski, J.H., and Venance, L. (2013). GABAergic Circuits Control Spike-Timing-Dependent Plasticity. *J. Neurosci.* 33, 9353–9363.
- Pawlak, V., and Kerr, J.N.D. (2008). Dopamine Receptor Activation Is Required for Corticostriatal Spike-Timing-Dependent Plasticity. *J. Neurosci.* 28, 2435–2446.
- Raju, D.V., Shah, D.J., Wright, T.M., Hall, R.A., and Smith, Y. (2006). Differential synaptology of vGluT2-containing thalamostriatal afferents between the patch and matrix compartments in rats. *J. Comp. Neurol.* 499, 231–243.
- Redgrave, P., Coizet, V., Comoli, E., McHaffie, J.G., Leriche, M., Vautrelle, N., Hayes, L.M., and Overton, P. (2010). Interactions between the Midbrain Superior Colliculus and the Basal Ganglia. *Front. Neuroanat.* 4.

Roberts, P.D., and Bell, C.C. (2000). Computational consequences of temporally asymmetric learning rules: II. Sensory image cancellation. *J. Comput. Neurosci.* 9, 67–83.

Sadikot, A.F., Parent, A., Smith, Y., and Bolam, J.P. (1992). Efferent connections of the centromedian and parafascicular thalamic nuclei in the squirrel monkey: a light and electron microscopic study of the thalamostriatal projection in relation to striatal heterogeneity. *J. Comp. Neurol.* 320, 228–242.

Schulz, J.M., Redgrave, P., and Reynolds, J.N.J. (2010). Cortico-Striatal Spike-Timing Dependent Plasticity After Activation of Subcortical Pathways. *Front. Synaptic Neurosci.* 2.

Shen, W., Flajolet, M., Greengard, P., and Surmeier, D.J. (2008). Dichotomous Dopaminergic Control of Striatal Synaptic Plasticity. *Science* 321, 848–851.

Sjöström, P.J., and Häusser, M. (2006). A cooperative switch determines the sign of synaptic plasticity in distal dendrites of neocortical pyramidal neurons. *Neuron* 51, 227–238.

Smeal, R.M., Gaspar, R.C., Keefe, K.A., and Wilcox, K.S. (2007). A rat brain slice preparation for characterizing both thalamostriatal and corticostriatal afferents. *J. Neurosci. Methods* 159, 224–235.

Smeal, R.M., Keefe, K.A., and Wilcox, K.S. (2008). Differences in excitatory transmission between thalamic and cortical afferents to single spiny efferent neurons of rat dorsal striatum. *Eur. J. Neurosci.* 28, 2041–2052.

Smith, Y., Bennett, B.D., Bolam, J.P., Parent, A., and Sadikot, A.F. (1994). Synaptic relationships between dopaminergic afferents and cortical or thalamic input in the sensorimotor territory of the striatum in monkey. *J. Comp. Neurol.* 344, 1–19.

- Smith, Y., Surmeier, D.J., Redgrave, P., and Kimura, M. (2011). Thalamic contributions to Basal Ganglia-related behavioral switching and reinforcement. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 31, 16102–16106.
- Smith, Y., Galvan, A., Ellender, T.J., Doig, N., Villalba, R.M., Huerta-Ocampo, I., Wichmann, T., and Bolam, J.P. (2014). The thalamostriatal system in normal and diseased states. *Front. Syst. Neurosci.* 8.
- Valtcheva, S., and Venance, L. (2016). Astrocytes gate Hebbian synaptic plasticity in the striatum. *Nat. Commun.* 7.
- Valtcheva, S., Paillé, V., Dembitskaya, Y., Perez, S., Gangarossa, G., Fino, E., and Venance, L. (2017). Developmental control of spike-timing-dependent plasticity by tonic GABAergic signaling in striatum. *Neuropharmacology* 121, 261–277.
- Wu, Y.-W., Kim, J.-I., Tawfik, V.L., Lalchandani, R.R., Scherrer, G., and Ding, J.B. (2015). Input- and Cell-Type-Specific Endocannabinoid-Dependent LTD in the Striatum. *Cell Rep.* 10, 75–87.
- Yin, H.H., and Knowlton, B.J. (2006). The role of the basal ganglia in habit formation. *Nat. Rev. Neurosci.* 7, 464–476.
- Yin, H.H., Mulcare, S.P., Hilário, M.R.F., Clouse, E., Holloway, T., Davis, M.I., Hansson, A.C., Lovinger, D.M., and Costa, R.M. (2009). Dynamic reorganization of striatal circuits during the acquisition and consolidation of a skill. *Nat. Neurosci.* 12, 333–341.
- Yuste, R. (2013). Electrical compartmentalization in dendritic spines. *Annu. Rev. Neurosci.* 36, 429–449.

Figure Legends:

Figure 1: Cortico- and thalamo-striatal STDP exhibit opposite polarity: anti-Hebbian versus Hebbian.

(a-b) Experimental set-up and cortico-striatal (a) and thalamo-striatal (b) transmission. (a1 and b1) dye-I injection in the somato-sensory cortex (a1) and parafascicular thalamic nucleus (b1) showing stained cortico- and thalamo-striatal axons within the dorsolateral striatum. (a2-b2) Scheme of the recording and stimulating sites in cortico/thalamo-striatal oblique horizontal slices. (a3-b3) Cortically- (a3) and thalamically- (b3) evoked SPN EPSCs (average of X traces) in control, were fully abolished by inhibition of ionotropic glutamatergic receptors with D-AP5 (50 μ M) and CNQX (10 μ M). (a4-b4) Distribution of EPSC SD latency illustrates monosynaptic cortico- and thalamo-striatal transmission. (c) STDP protocol: a single spike evoked by a depolarizing current step in the recorded striatal SPN was paired with a single cortical (c1) or thalamic (c2) stimulation; this pairing was repeated 100 times at 1 Hz. Δt_{STDP} indicates the time between pre- and postsynaptic stimulations. $\Delta t_{\text{STDP}} < 0$ and $\Delta t_{\text{STDP}} > 0$ refer to post-pre and pre-post pairings, respectively. (d-e) Cortico-striatal STDP (in ACSF without picrotoxin). (d1) Example of tLTP induced by 100 post-pre pairings ($\Delta t_{\text{STDP}} = -14$ ms). Bottom, time course of R_i (baseline: 119 ± 11 M Ω and 40-50 min after pairings: 108 ± 1 M Ω ; change of 9%) and holding current (I_{hold}) for this cell. (d2) Averaged time-courses of tLTP induced by 100 post-pre pairings. (e1) Example of tLTD induced by 100 pre-post pairings ($\Delta t_{\text{STDP}} = +14$ ms). Bottom, time course of R_i (baseline: 54 ± 2 M Ω and 40-50 min after pairings: 61 ± 0.4 M Ω ; change of 12%) and I_{hold} for this cell. (e2) Averaged time-courses of tLTD induced by 100 pre-post pairings. (f-g) Thalamo-striatal STDP (in ACSF without picrotoxin). (f1) Example of tLTD induced by 100 post-pre pairings ($\Delta t_{\text{STDP}} = -17$ ms). Bottom, time course of R_i (baseline: 62 ± 1 M Ω and 40-50 min after pairings: 67 ± 0.3 M Ω ; change of 7%) and holding current (I_{hold}) for this cell. (f2) Averaged time-courses of tLTD induced by

100 post-pre pairings. **(g1)** Example of tLTP induced by 100 pre-post pairings ($\Delta t_{\text{STDP}} = +16$ ms). Bottom, time course of R_i (baseline: $86 \pm 1 \text{ M}\Omega$ and 40-50 min after pairings: $82 \pm 1 \text{ M}\Omega$; change of 5%) and I_{hold} for this cell. **(g2)** Averaged time-courses of tLTD induced by 100 pre-post pairings. **(h-i)** Summary graphs illustrating anti-Hebbian and Hebbian STDP for 100 post-pre and pre-post pairings at cortico- **(h)** and thalamo- **(i)** striatal synapses, respectively. Synaptic strength was determined 45-50 minutes after pairings (empty circles: individual neurons; black circle: average).

Insets correspond to the average EPSC amplitude at baseline (black trace) and at 40-50 min after STDP pairings (grey trace). Error bars represent the SEM. *: $p < 0.05$; **: $p < 0.01$; ***: $p < 0.001$; ns: not significant.

Figure 2: Hebbian thalamo-striatal STDP occur in both striatopallidal and striatonigral SPNs.

(a) STDP protocol with 100 post-pre and pre-post pairings at 1 Hz. **(b)** Thalamo-striatal STDP in striato-pallidal (D2-eGFP positive neurons, $D2^+$) SPNs. Averaged time-course of tLTD **(b1)** and tLTP **(b2)** induced by 100 post-pre and pre-post pairings, respectively. **(b3)** Summary graph illustrating Hebbian STDP at thalamo-striatal synapses, in $D2^+$ SPNs. **(c)** Thalamo-striatal STDP in striato-nigral (D2-eGFP negative neurons, non- $D2^+$) SPNs. Averaged time-course of tLTD **(c1)** and tLTP **(c2)** induced by 100 post-pre and pre-post pairings, respectively. **(c3) (b3)** Summary graph illustrating Hebbian STDP at thalamo-striatal synapses in non- $D2^+$ SPNs.

In b3 and c3: the synaptic strength was determined 45-50 minutes after pairings (empty circles: individual neurons; black circle: average). Insets correspond to the average EPSC amplitude at baseline (black trace) and 40-50 min after STDP pairings (grey trace). Error bars represent the SEM. *: $p < 0.05$; **: $p < 0.01$; ***: $p < 0.001$.

Figure 3: The absence of GABA_AR-signaling promotes unidirectional anti-Hebbian STDP at thalamo-striatal synapses.

(a-b) GABA_AR transmission differentially controls STDP polarity depending on the order of pairings: post-pre (a1) *versus* pre-post (b1). (a2) Averaged time-courses of thalamo-striatal tLTD induced by 100 post-pre pairings with and without GABA_AR transmission (ACSF with picrotoxin, 50 μM). (b2) Averaged time-courses of thalamo-striatal tLTP induced by 100 pre-post pairings with ACSF without picrotoxin and of tLTD with ACSF with picrotoxin. Thus, the absence of GABA_AR-signaling promotes unidirectional anti-Hebbian STDP at thalamo-striatal synapses.

Insets correspond to the average EPSC amplitude at baseline (black trace) and 50-60 min after STDP pairings (grey trace). Bar graphs represent the average of all STDP experiments and each point represents the percentage of change in EPSC amplitude at 40-50 min after STDP pairings in a single STDP experiment. Error bars represent the SEM. *: $p < 0.05$; **: $p < 0.01$; ***: $p < 0.001$.

Figure 4: Thalamo-striatal STDP is NMDAR- and L- and T-type VSCC-mediated.

(a) Thalamo-striatal tLTD induced with 100 post-pre pairings (a1) was not dependent on CB₁R activation, because AM251 (3 μM) failed to prevent tLTD (a2) but was mediated by NMDAR, because tLTD was prevented by the application of D-AP5 (50 μM). (a3) tLTD was L- and T-type VSCC-mediated because mibefradil (20 μM) inhibited tLTD. (b) Thalamo-striatal tLTP induced by 100 pre-post pairings (b1) was dependent on NMDAR and L- and T-type VSCCs activation, because prevented by the application of D-AP5 (b2) or of mibefradil (b3). (a4 and b4) Bar graphs represent the average of all STDP experiments and each point

represents the percentage of change in EPSC amplitude at 40-50 min after STDP pairings in a single STDP experiment for post-pre (**a4**) and pre-post (**b4**) pairings.

Insets correspond to the average EPSC amplitude at baseline (black trace) and 50-60 min after STDP pairings (grey trace). Bar graphs represent the average of all STDP experiments and each point represents the percentage of change in EPSC amplitude at 40-50 min after STDP pairings in a single STDP experiment. Error bars represent the SEM. *: $p < 0.05$; **: $p < 0.01$; ***: $p < 0.001$.

Figure 5: Heterosynaptic plasticity driven by cortico- and thalamo-striatal STDP.

(a) STDP protocol. (a1) Cortical and thalamic inputs were stimulated and cortico-, thalamo- and cortico/thalamo-striatal transmissions were tested at 0.1 Hz by applying single cortical, thalamic or simultaneous cortical and thalamic stimulations. These transmissions were assessed before and after STDP protocol. STDP protocol consisted in cortico- or thalamo-striatal post-pre (a2) or pre-post (a3) pairings. (b) Averaged time-courses of tLTP induced by 100 post-pre pairings at cortico-striatal synapses (b1), while thalamo-striatal synapses did not displayed overall plasticity (b2). (b3) Schematic representation of the cortico- and thalamo-striatal synapses. The stacked bars indicate the respective percentage of occurrence of tLTP, tLTD or the absence of plasticity at cortico- and thalamo-striatal synapses. (b4) Summary graphs illustrating STDP polarity and magnitude for cortico-striatal STDP protocol at cortico-, thalamo- and cortico/thalamo-striatal synapses. Synaptic strength was determined 40-50 minutes after STDP protocol (empty circles: individual neurons; black crosses: average). (c) Averaged time-courses of tLTD induced by 100 post-pre pairings at cortico-striatal synapses (c1), accompanied with tLTD at thalamo-striatal synapses (c2). (c3) The stacked bars indicate the respective percentage of occurrence of tLTP, tLTD or the absence of plasticity at cortico- and thalamo-striatal synapses. (c4) Summary graphs illustrating STDP for cortico-striatal

STDP protocol at cortico-, thalamo- and cortico/thalamo-striatal synapses. **(d)** Averaged time-courses of tLTD induced by 100 post-pre pairings at thalamo-striatal synapses **(d1)**, while cortico-striatal synapses did not displayed overall plasticity **(d2)**. **(d3)** The stacked bars indicate the respective percentage of occurrence of tLTP, tLTD or the absence of plasticity at cortico- and thalamo-striatal synapses. **(c4)** Summary graphs illustrating STDP for thalamo-striatal STDP protocol at thalamo-, cortico- and cortico/thalamo-striatal synapses. **(e)** Averaged time-courses of tLTP induced by 100 post-pre pairings at thalamo-striatal synapses **(e1)**, while cortico-striatal synapses did not displayed overall plasticity **(e2)**. **(e3)** The stacked bars indicate the respective percentage of occurrence of tLTP, tLTD or the absence of plasticity at cortico- and thalamo-striatal synapses. **(e4)** Summary graphs illustrating STDP for thalamo-striatal STDP protocol at thalamo-, cortico- and cortico/thalamo-striatal synapses. Insets correspond to the average EPSC amplitude at baseline (left traces) and 40-50 min after STDP pairings (right traces). Error bars represent the SEM. *: $p < 0.05$; **: $p < 0.01$; ***: $p < 0.001$.

Figure 6: Triplet-based STDP with concomitant cortico- and thalamo-striatal stimulations.

(a) Triplet-based STDP protocol with concomitant presynaptic stimulations. **(a1)** Cortico-, thalamo- and cortico/thalamo-striatal transmissions were tested at 0.1 Hz by applying single cortical, thalamic or simultaneous cortical and thalamic stimulations. These transmissions were assessed before and after STDP protocol. Triplet-based STDP protocol consisted in striatum(post) ← cortex+thalamus(pre) **(a2)** or Cortex+thalamus(pre) → striatum(post) **(a3)** triplets. **(a1)** The STDP protocol striatum(post) ← cortex+thalamus(pre) consisted in a postsynaptic activation of SPN (a single spike evoked by a depolarizing current step) followed by a concomitant cortical and thalamic stimulation (repeated 100 times at 1 Hz). Δt_{STDP}

between SPN and cortical/thalamic stimulation were ~ -15 ms. **(a3)** The STDP protocol cortex+thalamus(pre) \rightarrow striatum(post) consisted in a concomitant cortical and thalamic stimulation followed by a postsynaptic activation of SPN (a single spike evoked by a depolarizing current step) (repeated 100 times at 1 Hz). Δt_{STDP} between cortical/thalamic and SPN stimulation were $\sim +15$ ms.

(b1-5) When striatum(post) \leftarrow cortex+thalamus(pre) STDP protocol was applied, averaged time-courses showing the lack of plasticity at cortico- **(b1)** and thalamo- **(b2)** striatal synapses, and when cortex and thalamus were simultaneously stimulated **(b3)**. **(b4)** Summary graphs illustrating STDP polarity and magnitude for striatum(post) \leftarrow cortex+thalamus(pre) STDP at cortico-, thalamo- and cortico/thalamo-striatal synapses. Synaptic strength was determined 40-50 minutes after STDP triplets (empty circles: individual neurons; black crosses: average). **(b5)** Schematic representation of the cortico- and thalamo-striatal synapses. The stacked bar indicates the respective percentage of occurrence of tLTP, tLTD or the absence of plasticity at cortico- and thalamo-striatal synapses after pair- or triplet-based STDP (pair-based STDP data are taken from Figure 5).

(c1-5) When cortex+thalamus(pre) \rightarrow striatum(post) STDP protocol was applied, averaged time-courses showing the lack of plasticity at cortico- **(c1)** and thalamo- **(c2)** striatal synapses, and when cortex and thalamus were simultaneously stimulated **(c3)**. **(c4)** Summary graphs illustrating STDP for cortex+thalamus(pre) \rightarrow striatum(post) STDP at cortico-, thalamo- and cortico/thalamo-striatal synapses. Synaptic strength was determined 40-50 minutes after STDP protocol (empty circles: individual neurons; black crosses: average). **(c5)** Schematic representation of the cortico- and thalamo-striatal synapses. The stacked bar indicates the respective percentage of occurrence of tLTP, tLTD or the absence of plasticity at cortico- and thalamo-striatal synapses after pair- or triplet-based STDP (pair-based STDP data are taken from Figure 5).

Insets correspond to the average EPSC amplitude at baseline (black trace) and at 50-60 min after STDP pairings (grey trace). Error bars represent the SEM. ns: not significant.

Figure 7: Triplet-based STDP with dissociated cortico- and thalamo-striatal stimulations.

(a) Triplet-based STDP protocol with dissociated presynaptic stimulations. **(a1)** Cortico-, thalamo- and cortico/thalamo-striatal transmissions were tested at 0.1 Hz by applying single cortical, thalamic or simultaneous cortical and thalamic stimulations. These transmissions were assessed before and after STDP protocol. Triplet-based STDP protocol consisted in cortex(pre) → striatum(post) ← thalamus(pre) **(a2)** or thalamus(pre) → striatum(post) ← cortex(pre) **(a3)** triplets. **(a1)** The STDP protocol cortex(pre) → striatum(post) ← thalamus(pre) consisted in a postsynaptic activation of SPN (a single spike evoked by a depolarizing current step) followed by a concomitant cortical and thalamic stimulation (repeated 100 times at 1 Hz). **(a3)** The STDP protocol cortex+thalamus(pre) → striatum(post) consisted in a single cortical stimulation followed by a single spike evoked by a depolarizing current step (30 ms duration) in the recorded SPN, then followed by a single thalamic stimulation; this triplet was repeated 100 times at 1 Hz. Δt_{STDP} between cortical and SPN stimulation and Δt_{STDP} between SPN and thalamic stimulation were chosen to be similar, i. e. ~15 ms.

(b1-b5) Cortex(pre) → striatum(post) ← thalamus(pre) STDP. When cortex(pre) → striatum(post) ← thalamus(pre) STDP was applied, averaged time-courses of tLTD were observed at cortico- **(b1)** and thalamo- **(b2)** striatal synapses, and when cortex and thalamus were simultaneously stimulated **(b3)**. **(b4)** Summary graphs illustrating STDP for cortex(pre) → striatum(post) ← thalamus(pre) STDP protocol at cortico-, thalamo- and cortico/thalamo-striatal synapses. Synaptic strength was determined 40-50 minutes after STDP protocol

(empty circles: individual neurons; black crosses: average). **(b5)** Schematic representation of the cortico- and thalamo-striatal synapses. The stacked bar indicates the respective percentage of occurrence of tLTP, tLTD or the absence of plasticity at cortico- and thalamo-striatal synapses after pair- or triplet-based STDP (pair-based STDP data are taken from Figure 1).

(c1-5) Thalamus(pre) \rightarrow striatum(post) \leftarrow cortex(pre) STDP. When thalamus(pre) \rightarrow striatum(post) \leftarrow cortex(pre) STDP protocol was applied, averaged time-courses of tLTP were observed at cortico- **(c1)** and thalamo- **(c2)** striatal synapses, and when cortex and thalamus were simultaneously stimulated **(c3)**. **(c4)** Summary graphs illustrating STDP for thalamus(pre) \rightarrow striatum(post) \leftarrow cortex(pre) STDP at cortico-, thalamo- and cortico/thalamo-striatal synapses. Synaptic strength was determined 40-50 minutes after STDP (empty circles: individual neurons; black circle: average). **(c5)** Schematic representation of the cortico- and thalamo-striatal synapses. The stacked bar indicates the respective percentage of occurrence of tLTP, tLTD or the absence of plasticity at cortico- and thalamo-striatal synapses after pair- or triplet-based STDP (pair-based STDP data are taken from Figure 1).

Insets correspond to the average EPSC amplitude at baseline (black trace) and at 40-50 min after STDP pairings (grey trace). Error bars represent the SEM. *: $p < 0.05$; **: $p < 0.01$; ns: not significant.

Figure 8: Simulations of triplet-based STDP with concomitant and dissociated cortico- and thalamo-striatal stimulations.

(a) Schematic representation of the two-compartment model with the parameters (fitted with experimental data) specific for each of the compartment; the diffusion process with its associated constants are specified. **(a and b)** numerical change in synaptic efficacy at cortico-striatal (CS) **(a1 and b1)** and thalamo-striatal (TS) **(a2 and b2)** synapses after triplet-based

STDP as a function of $\Delta t_{\text{STDP}(\text{CS})}$ and $\Delta t_{\text{STDP}(\text{TS})}$, for the models A (model without interplay between CS and TS) (a) and B (model with interplay between CS and TS) (b) (see Methods). The colored circles represent experimental collected for Figures 6 and 7; these points were shifted after mean-squared error minimization (with a maximum shift of ± 3 ms). (c) Ratio of the numerical changes in synaptic efficacies of Model B over Model A as a function of $\Delta t_{\text{STDP}(\text{CS})}$ and $\Delta t_{\text{STDP}(\text{TS})}$.

SUPPLEMENTARY FIGURE LEGENDS

Supplementary Figure 1. Cortico- and thalamo-striatal EPSCs resulted exclusively from cortical and thalamic stimulations, respectively.

(a) Scheme of the paired patch-clamp recordings (one SPN and one thalamic neuron from the parafascicular nucleus) and stimulating site (layer 5 of the somatosensory cortex). Characteristic voltage responses of one SPN (top traces) and of one thalamic neuron (bottom traces) to a series of 500 ms current pulses. (b) Under cortical stimulation, EPSCs were recorded in SPN but not in the thalamic neuron. (c) Scheme of the dual patch-clamp recordings (one pyramidal cell and one SPN) and stimulating site (thalamus). Characteristic voltage responses of one pyramidal cell in the layer 5 of the somatosensory cortex (top traces) and of one SPN (bottom traces) to a series of 500 ms current pulses. (d) Under thalamic stimulation, EPSCs were recorded in SPN but not in the pyramidal cell.

Supplementary Figure 2. RMP, Ri or rheobase values of SPNs did not account for STDP outcomes for post-pre and pre-post pairings at cortico- and thalamo-striatal synapses.

The mean value of the RMP (**a**), Ri (**b**) or rheobase (**c**) of SPNs was not significantly different for STDP recorded for post-pre or pre-post pairings and this for cortico- and thalamo-striatal plasticity. Error bars represent the SEM. ns: not significant.

Supplementary Figure 3. Excitatory transmission at cortico- and thalamo-striatal synapses is not affected by GABA_AR inhibition.

(a) Excitatory transmission at cortico-striatal synapses is glutamatergic and is not affected by GABA_AR inhibition. **(a1-a2)** Inhibition of ionotropic GABAergic receptors with picrotoxin (50 μM) did not significantly affect cortico-striatal EPSC amplitude during baseline **(a1)** or 45 min after STDP pairings **(a2)**. **(b)** Excitatory transmission at thalamo-striatal synapses is glutamatergic and is not affected by GABA_AR inhibition. **(b1-b2)** Inhibition of ionotropic GABAergic receptors with picrotoxin did not significantly affect cortico-striatal EPSC amplitude during baseline **(b1)** or 45 min after STDP pairings **(b2)**.

Error bars represent the SEM. ***: $p < 0.001$.

Supplementary Figure 4. Fits of homo- and hetero-synaptic plasticity at cortico- and thalamo-striatal synapses.

(a and b) Analytical fits for the plasticity (blue lines) and experimental synaptic changes in synaptic efficacy (green crosses) represented as a function of Δt_{STDP} for homosynaptic STDP at cortico-striatal **(a1)** and thalamo-striatal **(a2)** synapses, and the associated heterosynaptic plasticity at thalamo-striatal synapses when cortico-striatal synapses were subjected to STDP **(b1)** and at cortico-striatal synapses when thalamo-striatal synapses were subjected to STDP

(b2). Experimental data were taken from our current and previous studies (Fino et al., 2005; 2010; Cui et al., 2015; 2016; unpublished data).

SUPPLEMENTARY TABLES:

Supplementary Table 1: Fixed parameters for the STDP model (these parameters were taken mainly from Graupner and Brunel (2012))

Fixed parameters			
τ	150 s	ρ_*	0.5
γ_p	321.808	t_{ca}	0.02 s
θ_p	1.3	<i>slope</i>	0.5
γ_d	200	<i>LTP</i>	2.5
t_{ca}	2.8284	<i>LTD</i>	0.5

Supplementary Table 2: Fitted parameters of the model

Fitted parameters				Bounds	
$C_{Pre,CS}$	2.203	$C_{Pre,TS}$	0.451	0.1	5
$C_{Post,CS}$	0.693	$C_{Post,TS}$	4.483	0.1	5
D_{CS}	-0.008	D_{TS}	0.034	- 0.01	0.04
$\alpha_{TS \rightarrow CS}$	0.665	$\alpha_{CS \rightarrow TS}$	0.246	0.1	5
$D_{TS \rightarrow CS}$	0.015	$D_{CS \rightarrow TS}$	0.016	0	0.02
$\theta_{d,CS}$	0.943	$\theta_{d,TS}$	0.613	0.1	5

Supplementary Table 3: r^2 of independent and interconnected synapses models

$\Delta t \pm 3 \text{ ms}$	CS	TS
Independent synapses	0.691	0.741
Interconnected synapses	0.728	0.745

Figure 1

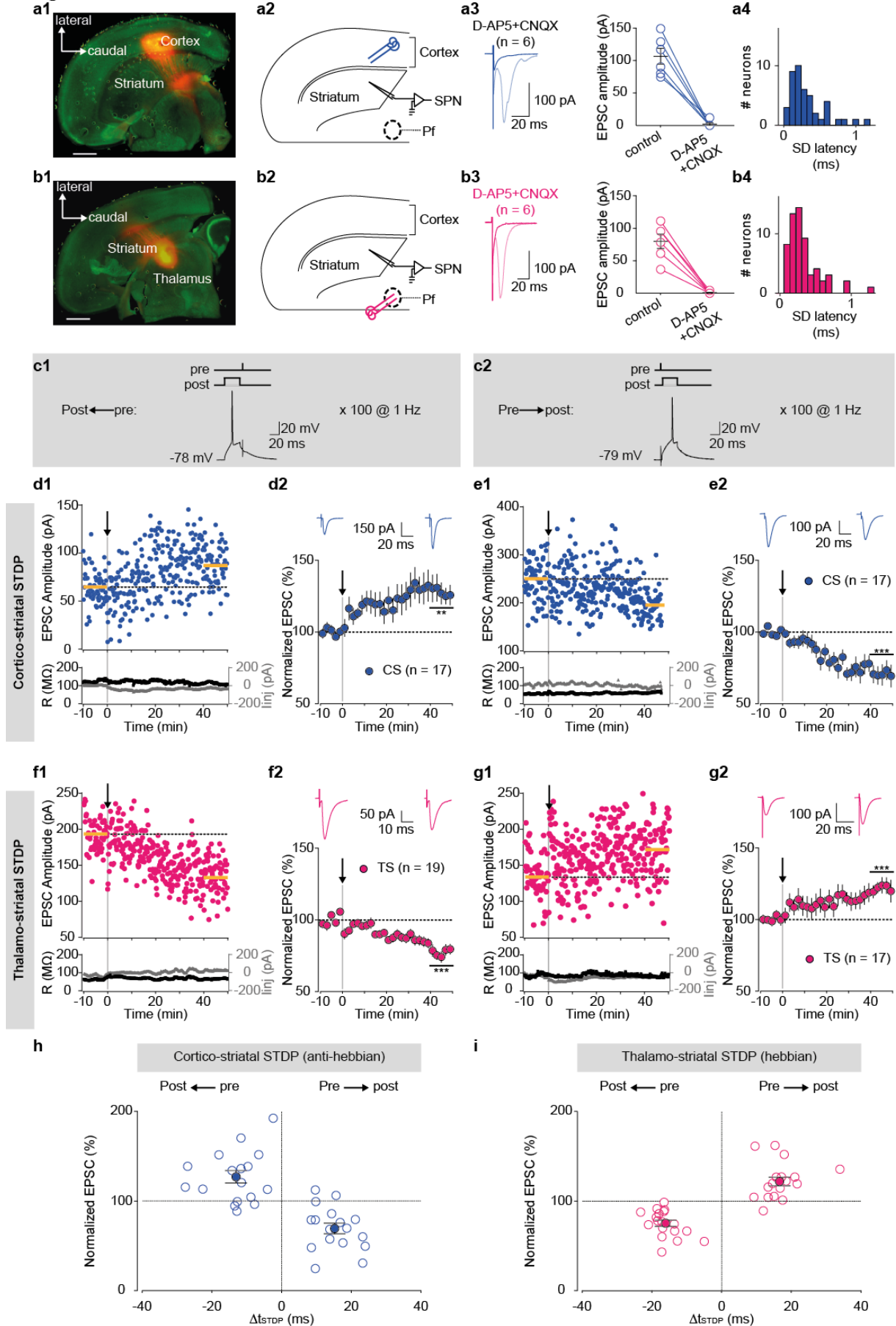


Figure 2

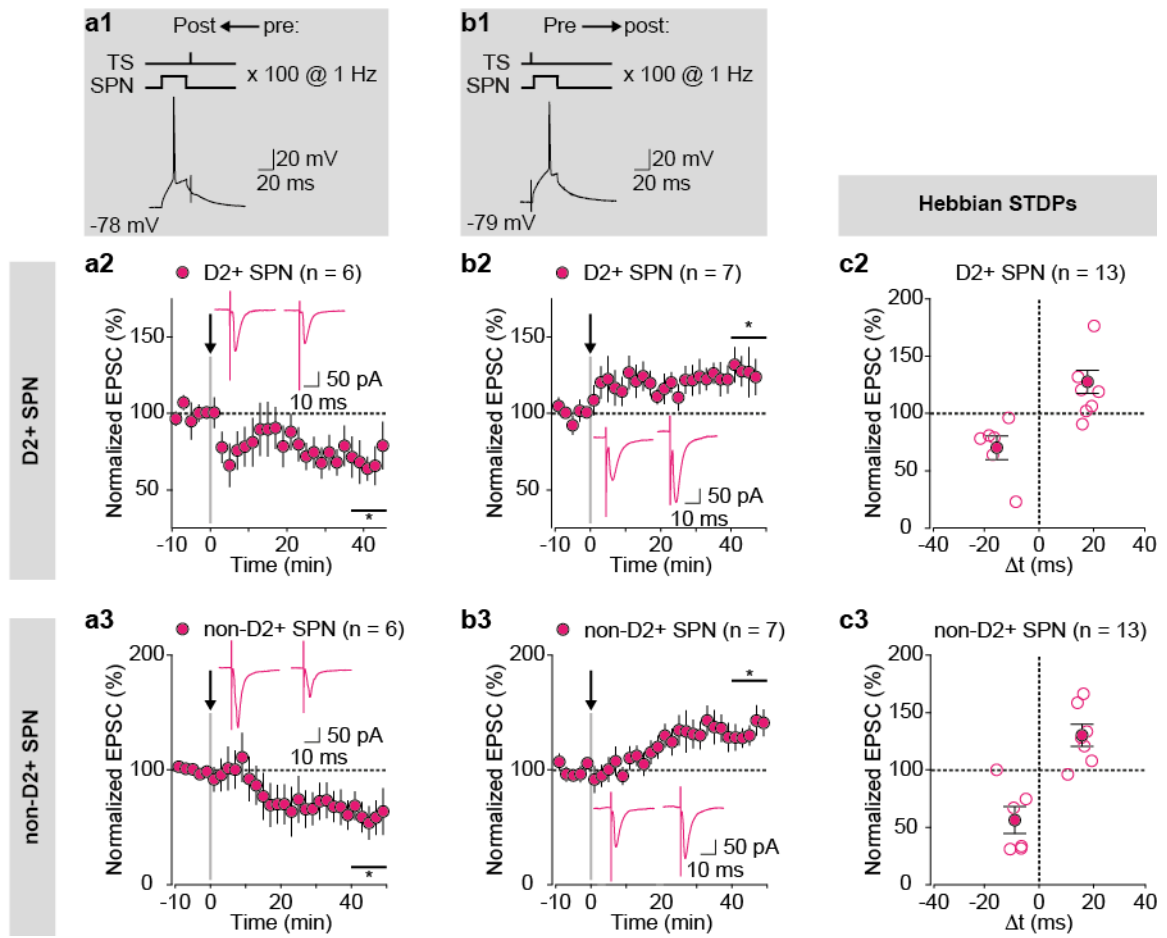


Figure 3

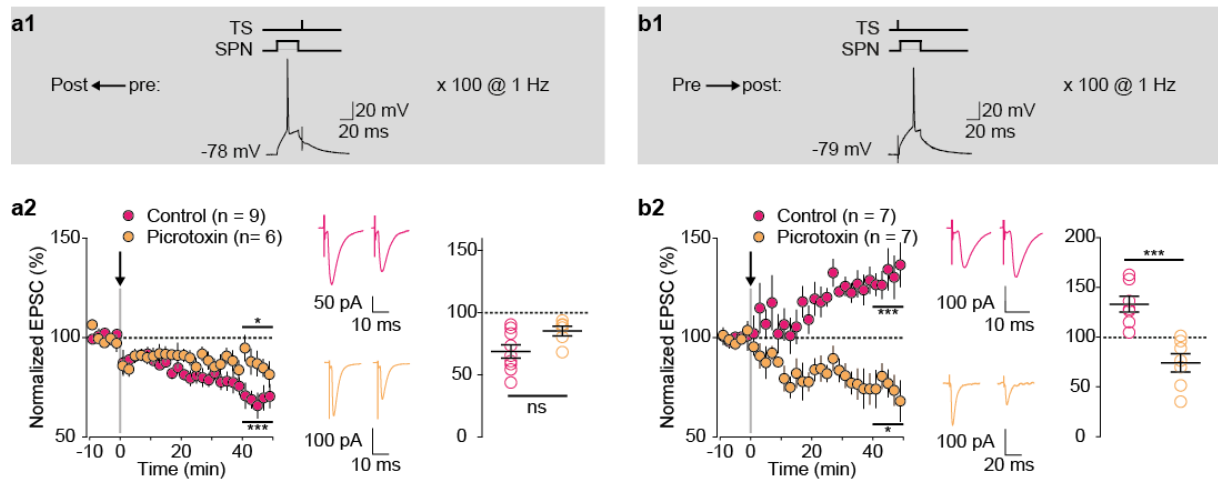


Figure 4

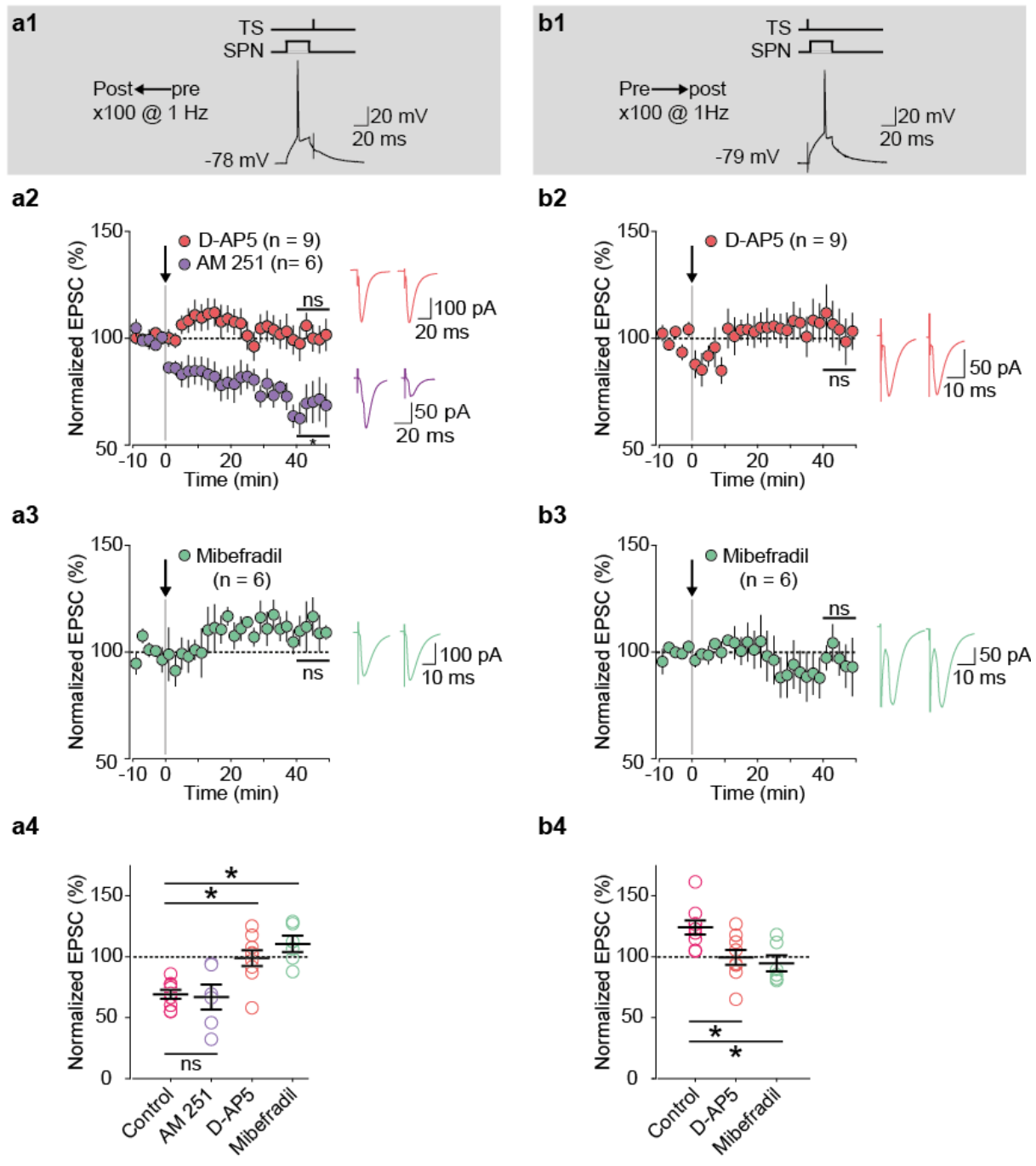


Figure 5

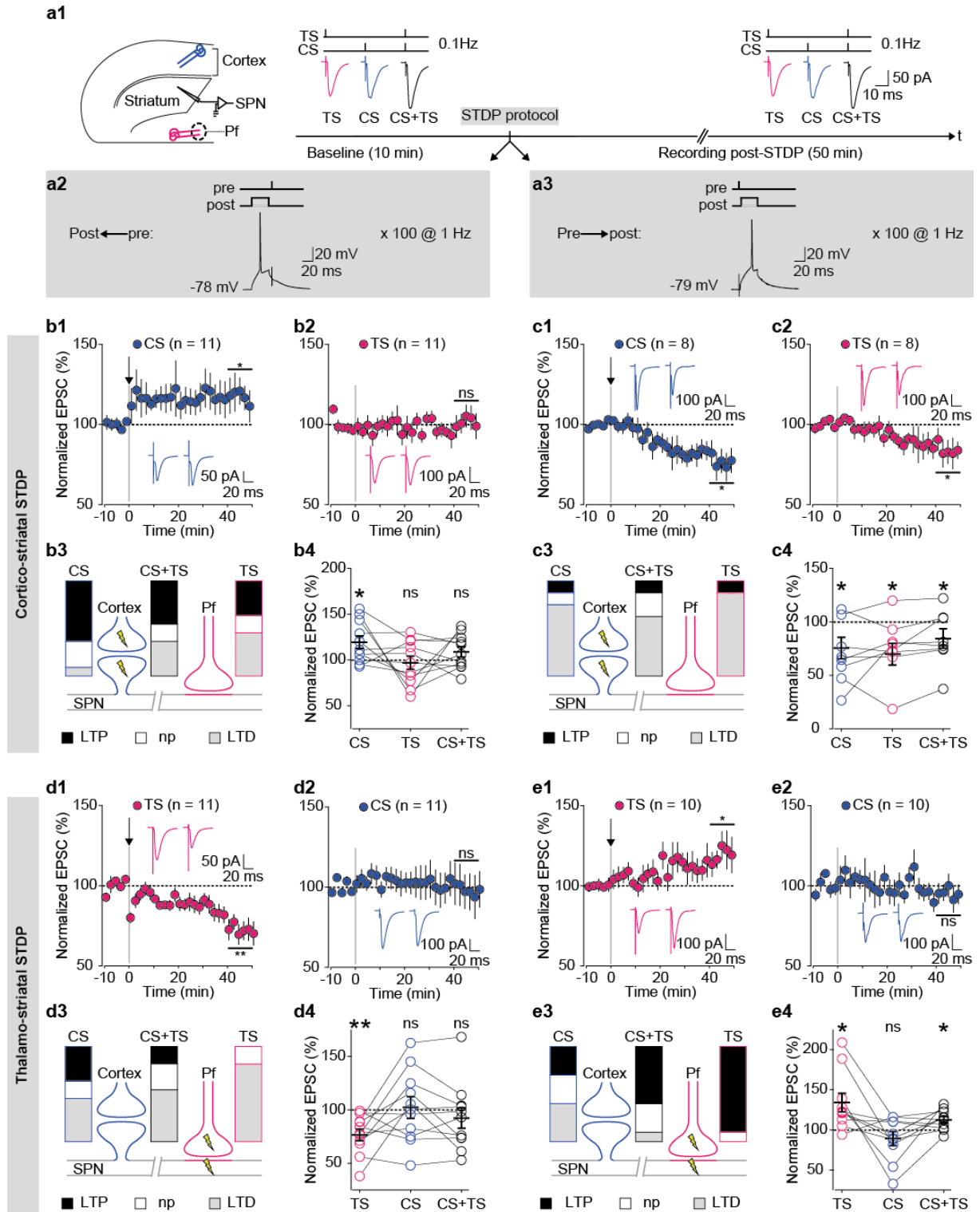
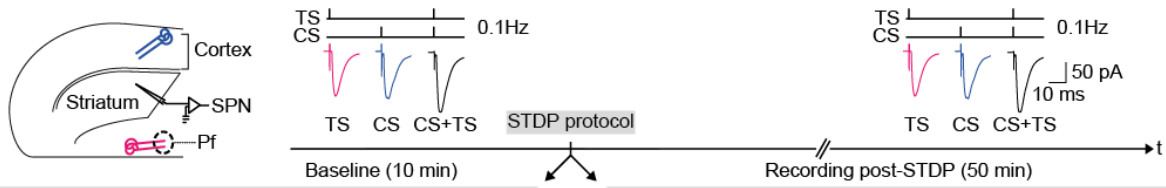
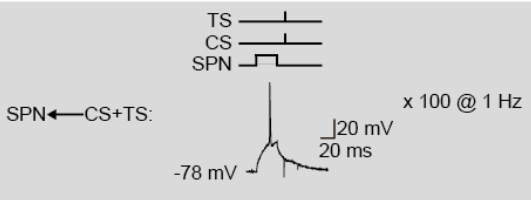


Figure 6

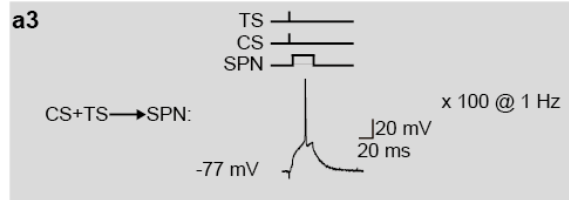
a1



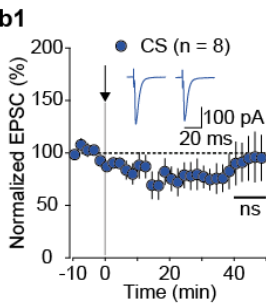
a2



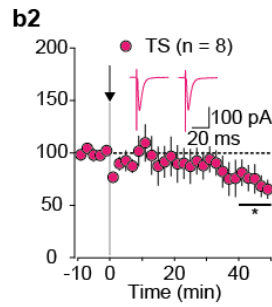
a3



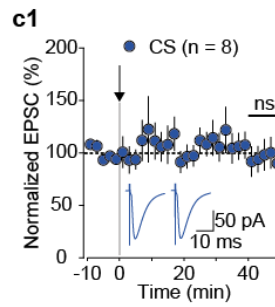
b1



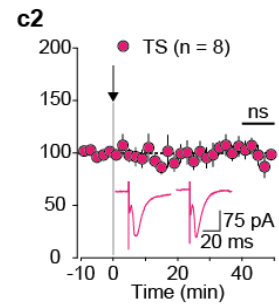
b2



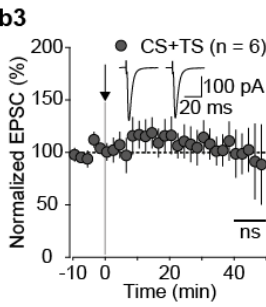
c1



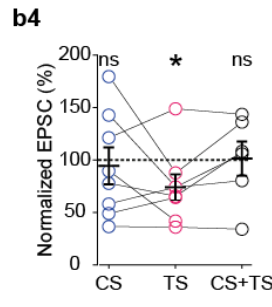
c2



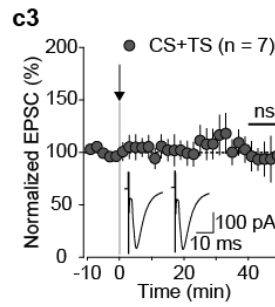
b3



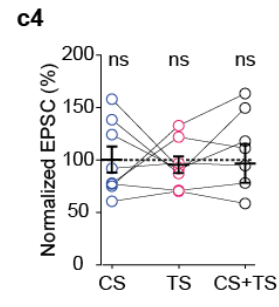
b4



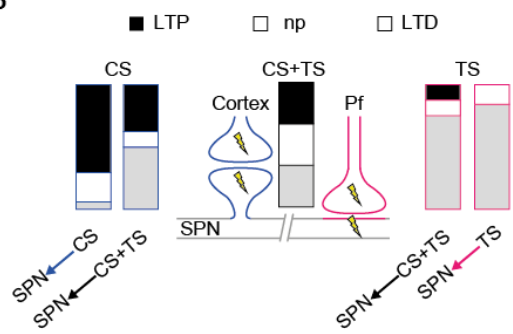
c3



c4



b5



c5

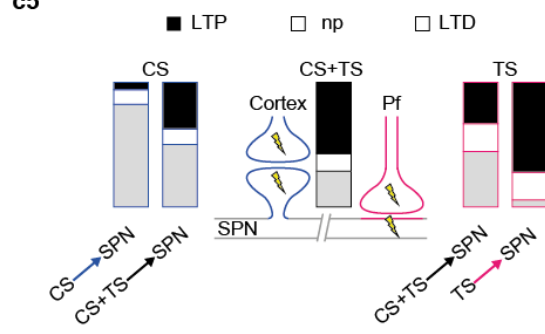


Figure 7

a1

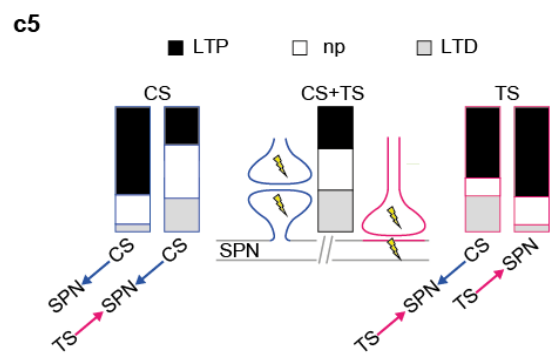
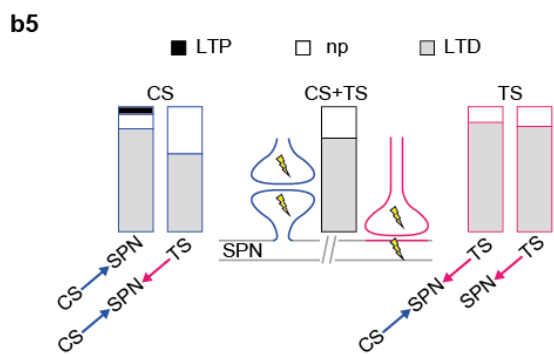
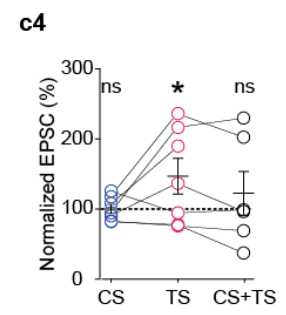
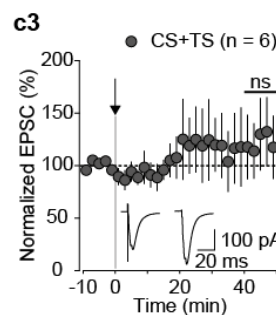
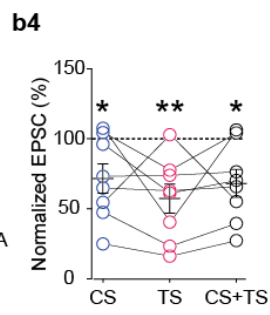
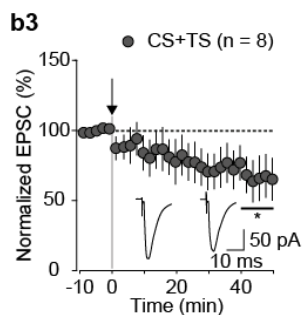
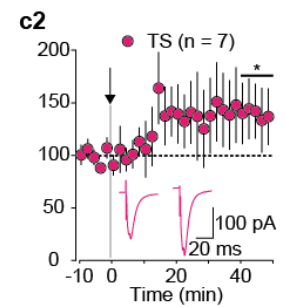
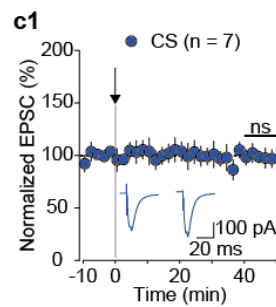
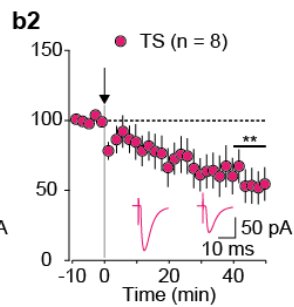
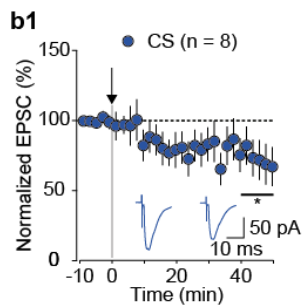
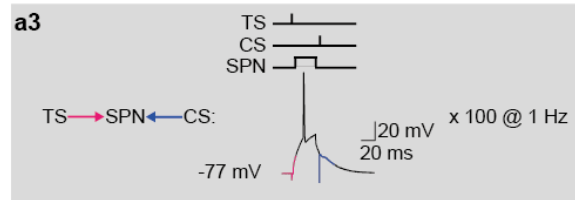
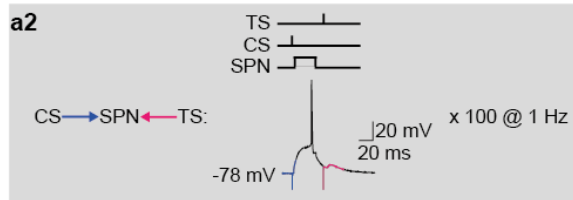
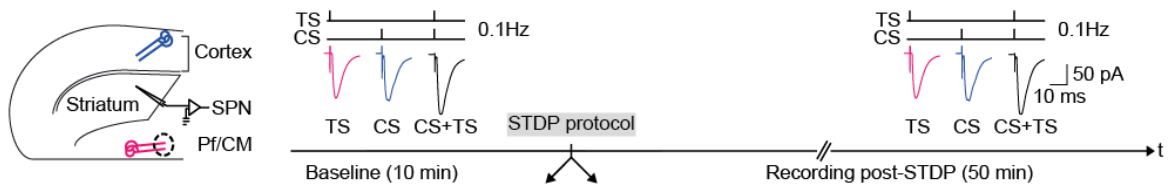


Figure 8

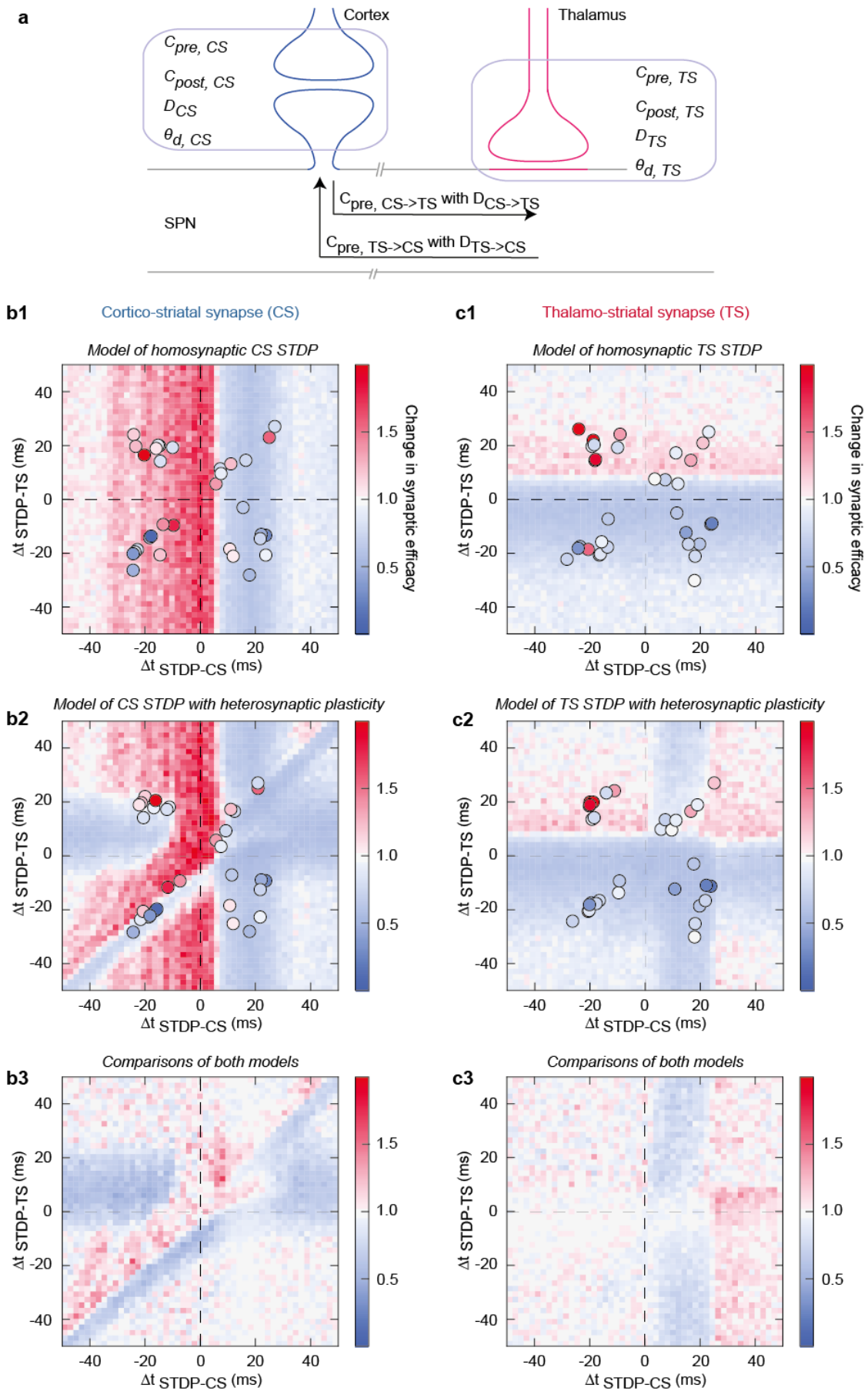
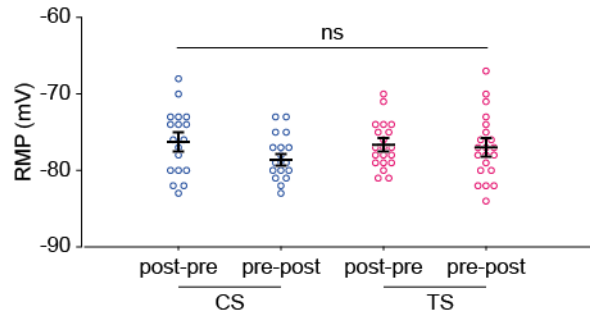
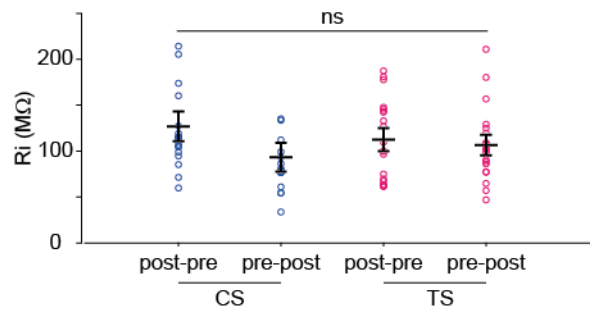


Figure S1

a



b



c

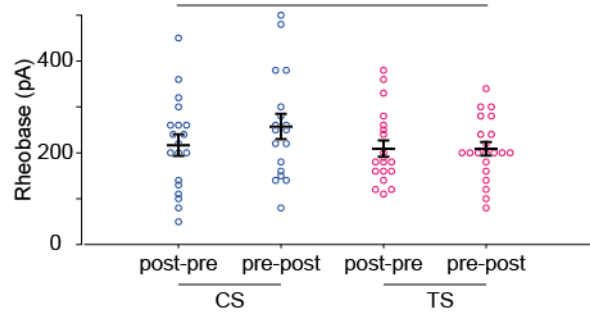


Figure S2

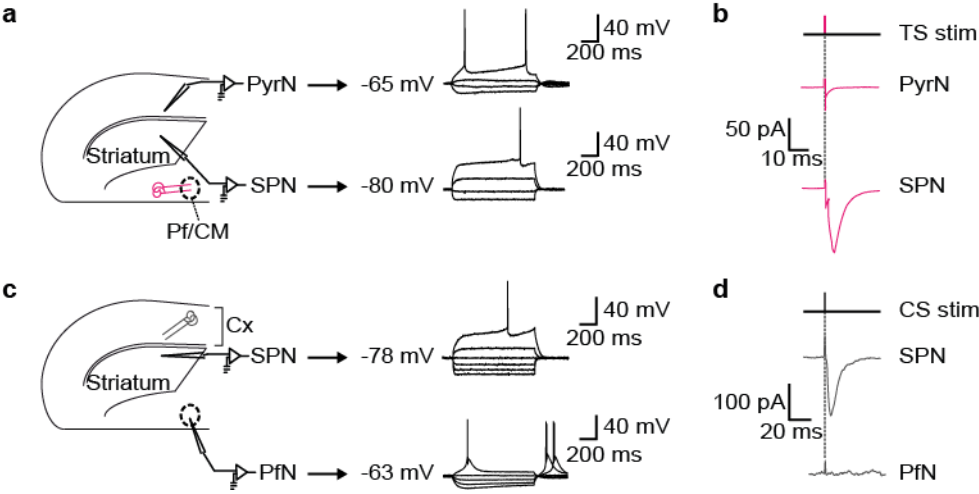


Figure S3

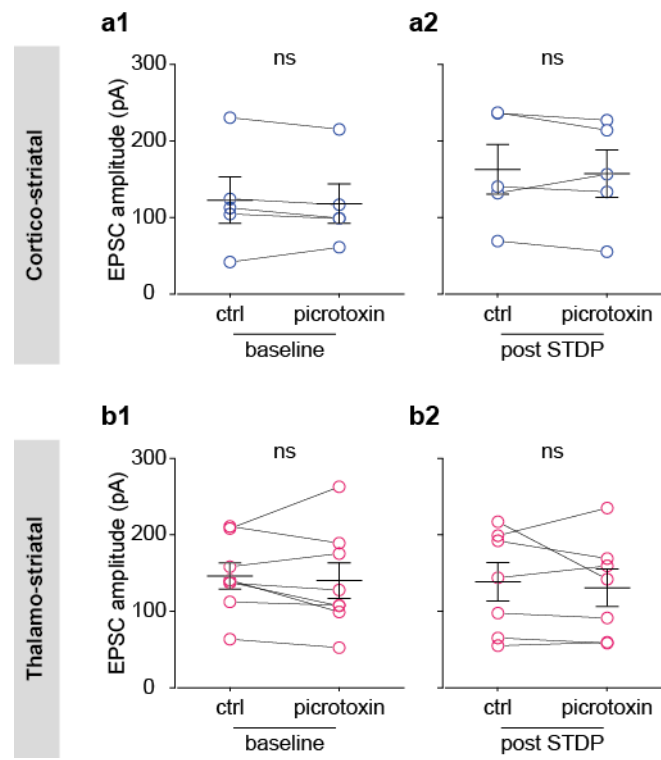
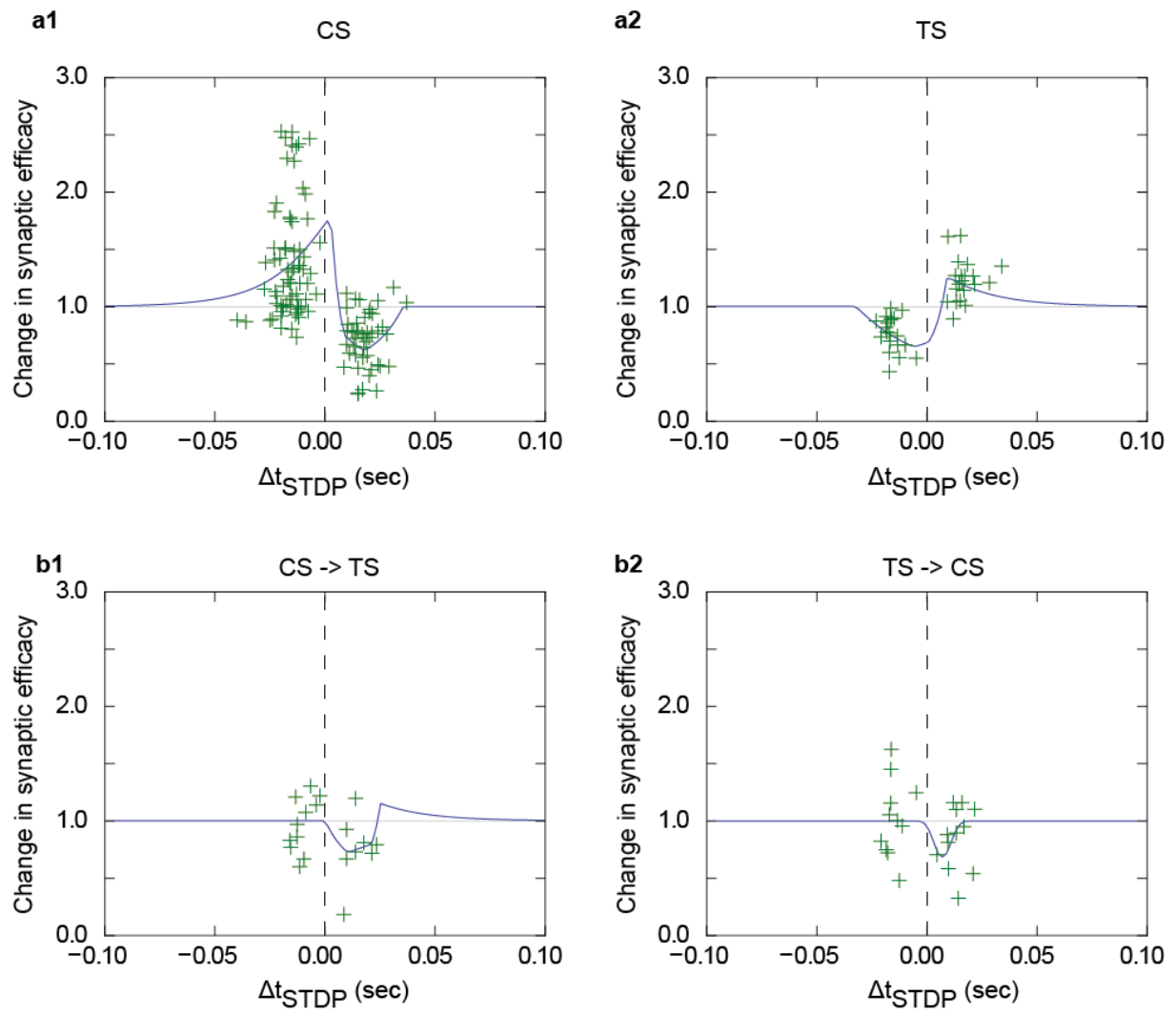


Figure S4



Article 2: Robustness of STDP to spike timing jitter

Robustness of STDP to spike timing jitter

Yihui CUI^{1,#}, Ilya PROKIN^{2,3,#}, Alexandre MENDES¹, Hugues BERRY^{2,3,‡}

and Laurent VENANCE^{1, ‡,*}

¹Dynamics and Pathophysiology of Neuronal Networks Team, Center for Interdisciplinary Research in Biology (CIRB), College de France, CNRS, INSERM, PSL Research University, Paris, France.

²INRIA, Villeurbanne, France

³University of Lyon, LIRIS UMR5205, Villeurbanne, France

#: co-first authors

‡: co-senior authors

*Correspondence: laurent.venance@college-de-france.fr

Conflict of interest: the authors have no competing financial interest to declare.

Running title: Robustness of STDP to jitter

ABSTRACT

In Hebbian plasticity, neural circuits adjust their synaptic weights depending on patterned firing of action potential on either side of the synapse. Spike timing-dependent plasticity (STDP) is an experimental implementation of Hebbian plasticity that relies on the precise order and the millisecond timing of the paired activities in pre- and postsynaptic neurons. In recent years, STDP has attracted considerable attention in computational and experimental neurosciences. However, canonical STDP is assessed with deterministic (constant) spike timings and time intervals between successive pairings, thus exhibiting a regularity that strongly differs from the biological variability. Hence, the emergence and expression of STDP from noisy neural activity patterns as expected in *in vivo*-like firing remains unresolved. Here, we used noisy STDP stimulations where the spike timing and/or the interval between successive pairings were jittered. We explored with a combination of experimental neurophysiology and mathematical modeling, the impact of jittering on three distinct forms of STDP at corticostriatal synapses: NMDAR-mediated tLTP, endocannabinoid-mediated tLTD and endocannabinoid-mediated tLTP. As the main result, we found a differential sensitivity to jittered spike timing: NMDAR-tLTP was highly fragile whereas endocannabinoid-plasticity (tLTD and tLTP) appeared more resistant. Moreover, when the average frequency or the number of pairings was increased, NMDAR-tLTP became more robust and could be expressed despite strong jittering of the spike timing. Taken together, our results identify endocannabinoid-mediated plasticity as a robust form of STDP while the sensitivity to jitter of NMDAR-tLTP varies with activity frequency. This provides new insights into the mechanisms at play during the different phases of learning and memory and the emergence of Hebbian plasticity in *in vivo*-like firing.

INTRODUCTION

Learning and memory are mainly underlain by long-term synaptic efficacy changes between neurons [1,2] that can be assessed with a synaptic Hebbian paradigm such as spike timing-dependent plasticity (STDP). In STDP, the occurrence of timing-dependent-long-term potentiation (tLTP) or -depression (tLTD) relies on the precise (milliseconds) relative timing of paired pre- and postsynaptic action potentials [3,4]. Since its discovery, STDP has been attracting a lot of interest in computational and experimental neuroscience because it relies on spike correlation and has emerged as a candidate mechanism for experience-dependent changes in the neural circuit, including map plasticity [4,5,6]. STDP depends on 1) the relative timing between pre- and postsynaptic spikes (Δt_{STDP}) [4], 2) the number of paired spikes (N_{pairings}) [7,8,9] and 3) the frequency of the paired spikes (F_{pairings}) [7,10].

STDP is classically investigated experimentally using regular repetitions of the same spike timing and fixed intervals between successive paired stimulations. A typical experimental protocol consists in pairing pre- and postsynaptic stimulations with a fixed Δt_{STDP} (ranging from -30 to +30 ms for plasticity induction). The pairings are then repeated between 15 and 200 times with a constant time interval between successive pairings (typically between 0.1 and 5 Hz). The impact on STDP of the frequency [7,10,11] and number [7,8,9,11] of pairings has been demonstrated. However, in those studies, the spike timing and the time interval between successive pairings were deterministic.

Regular stimulation paradigm produces patterns of activity that are likely to differ from the variability expected in *in vivo*-like firing. A recent theoretical study has started to explore more naturalistic stimulations [12]. However, whether STDP emergence and maintenance is robust against biological variability remains to be investigated. To address this question, it is important to fully take into account that various forms of STDP exist, that involve distinct

intracellular signal transduction pathways, i.e. NMDAR-, mGluR- or endocannabinoid-mediated STDP [4,13]. It is thus expected that those various STDP forms might exhibit different robustness to spike train variability.

In the present paper, we evoke STDP with noisy spike timings Δt_{STDP} and analyze the impact of this jittering of the spike timing on the expression of three forms of STDP, both in electrophysiological recordings and in a mathematical model of the underlying signaling pathways. We explore STDP at corticostriatal synapses between cortical pyramidal neurons (somatosensory cortex layer 5) and medium-sized spiny neurons (MSNs) of the striatum. Corticostriatal STDP has been shown to exhibit three forms of STDP depending on N_{pairings} : an NMDAR-mediated tLTP and an endocannabinoid-mediated tLTD for $N_{\text{pairings}} \sim 100$ pairings [14,15,16,17] and an endocannabinoid (eCB)-mediated tLTP STDP for $N_{\text{pairings}} \sim 5-10$ [8,9].

Combining electrophysiological experiments with the mathematical model, we show that those three STDP forms are not equal with respect to jittering of the spike timing and the pairing frequency: at low frequency (1Hz), eCB-mediated plasticity (eCB-tLTD and eCB-tLTP) appears robust to jittering whereas NMDAR-tLTP is very fragile, disappearing with even small jitter. However, increasing the number of pairings or the average frequency greatly improves NMDAR-tLTP robustness. Our results further suggest that the robustness of NMDAR-tLTP to jitter is also strengthened by the irregularity of the spike-train stimulations. Taken together, our results show that the robustness of STDP depends both on the STDP form under consideration and on the properties of the stimulations (number of pairings, frequency and variability), thus suggesting that the emergence and expression of STDP forms *in vivo* depends on the characteristics of the pre- and postsynaptic inputs.

METHODS

Animals and brain slice preparation

OFA rats P₂₃₋₃₂ (Charles River, L'Arbresle, France) were used for brain slice electrophysiology. All experiments were performed in accordance with the guidelines of the local animal welfare committee (Center for Interdisciplinary Research in Biology Ethics Committee) and the EU (directive 2010/63/EU). Every precaution was taken to minimize stress and the number of animals used in each series of experiments. Animals were housed in standard 12-hour light/dark cycles and food and water were available *ad libitum*.

Horizontal brain slices containing the somatosensory cortical area and the corresponding corticostriatal projection field were prepared as previously described [18]. Corticostriatal connections (between somatosensory cortex layer 5 and the dorsal striatum) are preserved in the horizontal plane. Brain slices (330 μm -thick) were prepared with a vibrating blade microtome (VT1200S, Leica Microsystems, Nussloch, Germany). Brains were sliced in an ice-cold cutting solution (125 mM NaCl, 2.5 mM KCl, 25 mM glucose 25 mM NaHCO₃, 1.25 mM NaH₂PO₄, 2 mM CaCl₂, 1 mM MgCl₂, 1 mM pyruvic acid) through which 95% O₂/5% CO₂ was bubbled. The slices were transferred to the same solution at 34°C for one hour and then to room temperature.

Patch-clamp recordings

Patch-clamp recordings were performed as previously described [9,17]. Briefly, for whole-cell recordings in borosilicate glass pipettes of 5-7 M Ω resistance were filled with (in mM): 122 K-gluconate, 13 KCl, 10 HEPES, 10 phosphocreatine, 4 Mg-ATP, 0.3 Na-GTP, 0.3 EGTA (adjusted to pH 7.35 with KOH). The composition of the extracellular solution was (mM): 125 NaCl, 2.5 KCl, 25 glucose, 25 NaHCO₃, 1.25 NaH₂PO₄, 2 CaCl₂, 1 MgCl₂, 10 μM

pyruvic acid bubbled with 95% O₂ and 5% CO₂. Signals were amplified using with EPC9-2 and EPC10-2 amplifiers (HEKA Elektronik, Lambrecht, Germany). All recordings were performed at 34°C, using a temperature control system (Bath-controller V, Luigs&Neumann, Ratingen, Germany) and slices were continuously superfused with extracellular solution, at a rate of 2 ml/min. Slices were visualized under an Olympus BX51WI microscope (Olympus, Rungis, France), with a 4x/0.13 objective for the placement of the stimulating electrode and a 40x/0.80 water-immersion objective for the localization of cells for whole-cell recordings. Current-clamp recordings were filtered at 2.5 kHz and sampled at 5 kHz and voltage-clamp recordings were filtered at 5 kHz and sampled at 10 kHz, with the Patchmaster v2x32 program (HEKA Elektronik).

Spike timing-dependent plasticity protocols: regular and jittered patterns

Electrical stimulations were performed with a concentric bipolar electrode (Phymep, Paris, France) placed in layer 5 of the somatosensory cortex. Electrical stimulations were monophasic, at constant current (ISO-Flex stimulator, AMPI, Jerusalem, Israel). Cortical stimulations evoked glutamatergic excitatory postsynaptic currents (EPSCs) (inhibited by CNQX 10 μM and D-AP5 50 μM, n=6) and not significantly affected by GABAergic events; Indeed, blocking GABA_ARs with picrotoxin (50 μM) did not significantly affect EPSC amplitude at corticostriatal synapses (123±31 pA before and 118±26 pA after picrotoxin, $p=0.500$, n=5). Repetitive control stimuli were applied at 0.1 Hz. Currents were adjusted to evoke 50-200 pA EPSCs. STDP protocols consisted of pairings of pre- and postsynaptic stimulations (at 1 Hz) separated by a specific time interval (Δt_{STDP}). The paired stimulations were applied at 1Hz throughout the study except in Figure 6a1 and 6a2 in which 3 Hz stimulations were tested. Presynaptic stimulations corresponded to cortical stimulations and

the postsynaptic stimulation of an action potential evoked by a depolarizing current step (30 ms duration) in MSNs. $\Delta t_{\text{STDP}} < 0$ ms for post-pre pairings, and $\Delta t_{\text{STDP}} > 0$ ms for pre-post pairings. Recordings on neurons were made over a period of 10 minutes at baseline, and for at least 60 minutes after the STDP protocols. We individually measured and averaged the amplitude of 60 successive EPSCs from both baseline and 45-55 minutes after STDP protocol, in which the latter was normalized by the former to calculate long-term synaptic efficacy changes. Neuron recordings were made in voltage-clamp mode during baseline and for the 60 minutes of recording after the STDP protocol, and in current-clamp mode during STDP protocol. Experiments were excluded if input resistance (Ri), measured every 10 sec all along the experiment, varied by more than 20%. After recording of 10 min control baseline, drugs were applied in the bath. A new baseline with drugs was recorded after a time lapse of 10 min (to allow the drug to be fully perfused) for 10 min before the STDP protocol. Drugs were present until the end of the recording. All chemicals were purchased from Tocris (Ellisville, MO, USA), except for picrotoxin (Sigma). DL-2-amino-5-phosphono-pentanoic acid (D-AP5; 50 μM) and 6-cyano-7-nitroquinoxaline-2,3-dione (CNQX; 10 μM) were dissolved directly in the extracellular solution and bath applied. N-(piperidin-1-yl)-5-(4-iodophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carboxamide (AM251; 3 μM) and picrotoxin (50 μM) were dissolved in ethanol and added to the external solution, such that the final concentration of ethanol was 0.01-0.1%.

For the jittered Δt_{STDP} patterns, we used the following algorithm (cf Rule 2, below): the time for each presynaptic stimulation was deterministically set by the pairing frequency: $t_{\text{pre}_i} = t_0 + \frac{i}{F_{\text{pairings}}}$ where t_0 is a constant, usually set to $(2F_{\text{pairings}})^{-1}$. The postsynaptic times were then chosen randomly according to $t_{\text{post}_i} = t_{\text{pre}_i} + m_{\Delta t} + \xi_{\Delta t, i}$ where $m_{\Delta t}$ is the average spike timing and $\xi_{\Delta t}$ is a Gaussian random variable with mean 0 and variance $\sigma_{\Delta t}^2$.

Electrophysiological data analysis

Off-line analysis was performed with Fitmaster (Heka Elektronik) and Igor-Pro 6.0.3 (Wavemetrics, Lake Oswego, OR, USA). Statistical analysis was performed with Prism 5.02 software (San Diego, CA, USA). In all cases “n” refers to an experiment on a single cell from a single slice. All results are expressed as mean \pm SEM in the text and as mean \pm SD in the figures. Statistical significance was assessed in unpaired t tests, one way Anova, or in one-sample t tests, as appropriate, using the indicated significance threshold (p).

Mathematical model

Jittered STDP rules. A STDP rule specifies the inter-pairing interval $IPI_i = t_{pre_{i+1}} - t_{pre_i}$ and the spike timing $\Delta t_{STDP_i} = t_{post_i} - t_{pre_i} + \delta$. Here, t_{pre_i} and t_{post_i} are the times at which the i^{th} pre- and postsynaptic stimulations, respectively, are delivered, and δ is the time elapsed between the onset of the postsynaptic step current and the action potential it triggers (around 3 ms in MSNs). In the present study, we introduce stochasticity of the spike timing by adding a random jitter $\xi_{\Delta t}$ to the spike timing: $\Delta t_{STDP} = m_{\Delta t} + \xi_{\Delta t}$, where $m_{\Delta t}$ is the average spike timing and $\xi_{\Delta t}$ is a random variable whose distribution is given by the STDP rule. Here, we explored five STDP rules:

1) *Rule 0* consisted of the canonical STDP with no jittering, i.e. $IPI_i = \frac{1}{F_{\text{pairings}}}$ and $\xi_{\Delta t} = 0$.

2) *Rule 1* consisted of deterministic IPIs and uniformly distributed spike timings (Figure 2A1), i.e. $IPI_i = \frac{1}{F_{\text{pairings}}}, \forall i$, where F_{pairings} is the pairing frequency and the probability distribution function of the jitter is given by

$$P(\xi_{\Delta t}) = \begin{cases} \frac{1}{2\sigma_{\Delta t}} & \text{if } |\xi_{\Delta t}| < \sigma_{\Delta t}, \\ 0 & \text{otherwise} \end{cases} \quad (1)$$

In eq. (1), $\sigma_{\Delta t}$ defines the maximal jitter amplitude i.e. the level of noise in the rule. To simulate *Rule 1*, we first set each presynaptic stimulation time using $t_{\text{pre}_i} = \frac{i}{F_{\text{pairings}}}$.

Postsynaptic times were then fixed by $t_{\text{post}_i} = t_{\text{pre}_i} + m_{\Delta t} + \xi_{\Delta t,i} - \delta$.

3) *Rule 2* (Fig. 2C1) shared the same definition as Rule 1, except that the jitter followed a normal distribution with zero mean and variance $\sigma_{\Delta t}^2$: $P(\xi_{\Delta t}) = \mathcal{N}(0, \sigma_{\Delta t}^2)$.

4) For *Rule 3* (Fig. 2D1), we used a triangle distribution of the jitter by adding uniformly

distributed jitter to both presynaptic and postsynaptic times. We set $t_{\text{pre}_i} = \frac{i}{F_{\text{pairings}}} + \zeta_{\text{pre},i}$

and $t_{\text{post}_i} = \frac{i}{F_{\text{pairings}}} + m_{\Delta t} + \zeta_{\text{post},i} - \delta$, where ζ_{pre} and ζ_{post} are i.i.d. random variables with

the uniform distribution of eq. (1). The resulting spike timing is $\Delta t_{\text{STDP}} = m_{\Delta t} + \xi_{\Delta t}$ where

$\xi_{\Delta t} = \zeta_{\text{post}} - \zeta_{\text{pre}}$ has a triangular distribution. Note that in this case, one still has $\text{IPI}_i \approx$

$\frac{1}{F_{\text{pairings}}} \forall i$ as long as $2|m_{\Delta t}|F_{\text{pairings}} \ll 1$, which can safely be assumed here since we used

$|m_{\Delta t}| < 50$ ms and $F_{\text{pairings}} < 2$ Hz.

5) *Rule 4* includes both a stochastic spike timing and stochastic IPIs (Fig. 2E1). We first

sampled N_{pairings} IPIs according to an exponential distribution with rate λ and refractory

period τ_r : $P(\text{IPI}) = \Theta(\text{IPI} - \tau_r)\lambda \exp(-\lambda(\text{IPI} - \tau_r))$, where $\Theta(x)$ is the Heaviside function

$\Theta(x)=1$ if $x \geq 0$; 0 otherwise. The spike trains thus defined are Poisson process. We then

used these IPIs to fix the stimulation times, adding a triangularly distributed jitter as in Rule 3

above: $t_{\text{pre}_i} = \sum_{j<i} \text{IPI}_j + \zeta_{\text{pre},i}$ and $t_{\text{post}_i} = \sum_{j<i} \text{IPI}_j + m_{\Delta t} + \zeta_{\text{post},i} - \delta$. To keep the

average stimulation frequency at $1/F_{\text{pairings}}$, we constrained the value of the rate λ as

$$\lambda = \left(1/F_{\text{pairings}} - \tau_r\right)^{-1}.$$

Stimulations. We modeled glutamate concentration in the synaptic cleft, $G(t)$, as a train of exponentially-decaying impulses triggered by presynaptic stimuli at time t_{pre_i} :

$$G(t) = G_0 + G_{\max} \sum_i \exp\left(-\frac{t-t_{pre_i}}{\tau_G}\right) \Theta(t - t_{pre_i}) \quad (2)$$

where G_{\max} and G_0 are maximal and baseline glutamate concentrations and τ_G is the glutamate clearance rate. We modeled the electrical response to these stimulations in a postsynaptic element considered as a single isopotential compartment with AMPAR, NMDAR, VSCC and TRPV1 conductances

$$C_m dV/dt = -g_L(V - V_L) - I_{\text{AMPA}}(V, G(t)) - I_{\text{NMDA}}(V, G(t)) - I_{\text{VSCC}}(V) - I_{\text{TRPV1}}(V, AEA) - I_{\text{action}}(t) \quad (3)$$

where V is membrane potential; g_L and V_L are leak conductance and reversal potential respectively; I_{AMPA} , I_{NMDA} , I_{VSCC} and I_{TRPV1} are currents through AMPAR, NMDAR, L-type VSCC (v1.3) and TRPV1 respectively and AEA stands for anandamide (see below). I_{action} is the action current resulting from the postsynaptic stimulation (backpropagating action potential on top of a 30 ms depolarization). For the exact analytical expressions of these currents, see [9].

Biochemical signaling. We modeled the kinetics of the biochemical pathways activated by the above electrical stimulations using the model of Cui et al., 2016 [9]. We give below a quick overview of this model and refer to [9] for the details.

Free cytosolic calcium is one of the main signaling actors in the model. To model its dynamics, we assumed it can be transferred from/to two main sources: (i) extracellular calcium, via the plasma membrane channels of eq. (5) above and (ii) the endoplasmic reticulum (ER), via the IP3-dependent Calcium-Induced Calcium Release (CICR) system. Hence, the concentration of free cytosolic calcium C was computed according to

$$T_C(C) \frac{dC}{dt} = J_{IP_3R} - J_{SERCA} + J_{leak} + J_{NMDAR} + J_{VSCC} + J_{TRPV1} - \frac{C - C_b}{\tau_{C_b}} \quad (4)$$

where J_{IP_3R} , J_{SERCA} , J_{leak} are fluxes from and to the ER in the CICR system (see [9]), $J_{NMDAR} + J_{VSCC} + J_{TRPV1}$ are the calcium fluxes from the plasma membrane channels (eq. 3), computed as $J_x = \xi_x \cdot I_x$ where the ξ_x are constants, $x \in \{NMDAR, VSCC, TRPV1\}$. C_b is the basal cytosolic calcium level resulting from equilibration with calcium diffusion out of the cell and τ_{C_b} is the corresponding time scale; T_x is a time scaling factor resulting from the presence of endogenous calcium buffers.

In the model, the calcium transients generated by eq. (4) activated a network of biochemical pathways that collectively set the synaptic weight. Hence, in this model, the synaptic weight is entirely fixed by the underlying biochemical signaling network [9]. More precisely, we assumed that the total synaptic weight is the product of a pre- and a postsynaptic contribution $W_{total} = W_{pre} W_{post}$. Postsynaptic plasticity in the model was based on the activation by calcium of calmodulin and CaMKII and the regulation of this system by PKA, calcineurin and protein phosphatase 1 (PP1) [19,20]. The model of Cui et al, 2016 [9] for this subsection is based on the model proposed in Graupner & Brunel, 2007 [21]. We followed those models by assuming that postsynaptic plasticity is directly proportional to the calcium-dependent activation of CaMKII and set:

$$W_{post} = 1 + 3.5 \frac{CaMKII^*}{CaMKII_{max}^*} \quad (5)$$

where $CaMKII^*$ and $CaMKII_{max}^*$ are the current concentration of activate (phosphorylated) CaMKII and its maximum value.

Our model also accounts for the biochemical pathways leading to the production of the endocannabinoids 2-Arachidonoylglycerol (2-AG) and AEA, and their subsequent activation

of cannabinoid receptors type 1, CB₁R. Again, we refer to Ref [9] for further details. The endocannabinoids 2-AG and AEA are retrograde signaling molecules that are produced in the postsynaptic neuron and diffuse to the presynaptic cell, where they activate CB₁R [22,23,24]. We modeled CB₁R activation by 2-AG and AEA using a simple three-state kinetic model (open, desensitized, inactivated), from which the open fraction x_{CB1R} was used to compute CB₁R activation as

$$y_{CB1R} = k_{CB1R}x_{CB1R} + C_1 \quad (6)$$

where C_1 is a constant that accounts for the modulation of presynaptic plasticity by other pathways and k_{CB1R} quantifies the strength of CB₁R activation on presynaptic plasticity. In our model, CB₁R activation (y_{CB1R}) controls the presynaptic weight W_{pre} according to the following rule: W_{pre} decreases for intermediate values of y_{CB1R} , i.e. when y_{CB1R} is comprised between two tLTD thresholds ($\theta_{LTD}^{start} < y_{CB1R} < \theta_{LTD}^{stop}$) whereas W_{pre} increases when y_{CB1R} is larger than a tLTP threshold ($y_{CB1R} > \theta_{LTP}^{start}$). Following Cui et al., 2016, we implemented this rule as

$$\Omega(y_{CB1R}) = \begin{cases} 1 - A_{LTD} & \text{if } \theta_{LTD}^{start} < y_{CB1R} < \theta_{LTD}^{stop} \\ 1 + A_{LTP} & \text{if } \theta_{LTP}^{start} < y_{CB1R} \\ 1 & \text{otherwise} \end{cases} \quad (7)$$

and

$$dW_{pre}/dt = (\Omega(y_{CB1R}) - W_{pre})/\tau_{W_{pre}} \quad (8)$$

Here Ω determines the change of presynaptic plasticity, with a time scale $\tau_{W_{pre}}$ set to yield rapid changes of W_{pre} for large y_{CB1R} values and very slow changes at very low y_{CB1R} [9]. To account for experimental observation that the presynaptic weight ranges from about 50 to 300%, W_{pre} was clipped to 3.0 (hard bound).

Model implementation and numerics. The model was solved numerically using the LSODA solver from the ODEPACK fortran77 library with absolute and relative tolerances both equal to 10^{-7} . Initial conditions were set to the steady-state of each variable in the absence of stimulation. Numerical integration proceeded until the synaptic weights reach stable values (typically observed around $t \approx 5$ min after the end of the stimulation protocol). We used the final values of the pre- and postsynaptic weights to compute the total synaptic weight change due to the stimulations. Importantly, with the exception of the stimulation protocols, we have used the exact same parameter set as in [9]. The current study employs stochastic simulations since the stimulation protocol is stochastic (while the rest of the model is deterministic). The results we present are thus averages over N_{trials} realizations. N_{trials} was varied from 30 to 500 depending on the smoothness of the averaged curves and values of standard error of mean (sem), but $N_{\text{trials}}=50$ in most of the simulations. The computer code of the model is available online from <https://github.com/iprokin/Cx-Str-STDP> and <https://senselab.med.yale.edu/modeldb/ShowModel.cshtml?model=187605>.

RESULTS

Corticostriatal synapses exhibit a bidirectional STDP in which NMDAR-tLTP, eCB-tLTD [14,15,16,17,18,25] or eCB-tLTP [8,9] are induced depending on the number of pairings (N_{pairings}) and the spike timing (Δt_{STDP}). While STDP is classically investigated using fixed Δt_{STDP} , we examine here the effect of noisy Δt_{STDP} which is more likely to happen in *in vivo*-like firing. Throughout the present article, we note $\Delta t_{\text{STDP}} < 0$ when the postsynaptic stimulation occurred before the paired presynaptic one (post-pre pairings), whereas $\Delta t_{\text{STDP}} > 0$ when the presynaptic stimulation occurred before the postsynaptic one (pre-post pairings) (Fig. 1A).

NMDAR- and eCB-mediated STDP

Using the canonical paradigm for STDP, i.e. 100 pairings at 1 Hz we observed bidirectional STDP in MSNs for post- and presynaptic activities paired within $-30 < \Delta t_{\text{STDP}} < +30$ ms: 100 post-pre pairings induced tLTP whereas 100 pre-post pairings induced tLTD. An example of the tLTP induced by 100 post-pre pairings with fixed Δt_{STDP} (Fig. 1B) is illustrated in Figure 1C1; the mean baseline EPSC amplitude was 95 ± 3 pA before pairings, and increased by 77% to 168 ± 6 pA 45 minutes after pairings. R_i remained stable over this period. During an STDP experiment, the value of Δt_{STDP} slightly varies from one pairing to the other. This low jitter can be written formally as $\Delta t_{\text{STDP}} = m_{\Delta t} + \xi_{\Delta t}$, where $m_{\Delta t}$ is the average spike timing and $\xi_{\Delta t}$ is a random variable with mean 0 and variance $\sigma_{\Delta t}^2$. In the STDP example of Fig. 1B and 1C1, $m_{\Delta t} = -9$ ms with a low jitter ($\sigma_{\Delta t} = 2.6$ ms) along pairings. Overall, 100 post-pre pairings induced tLTP (mean EPSC amplitude recorded 60 min after protocol induction: $149 \pm 13\%$ of baseline, $p = 0.0028$, $n = 13$; 11 of 13 cells displayed tLTP) (Fig. 1C2). $\sigma_{\Delta t}$ was in average 1.4 ± 0.2 ms (Fig. 1C3). This tLTP was NMDAR-mediated since prevented with D-AP5 (50 μM), a NMDAR antagonist, ($88 \pm 12\%$, $p = 0.375$, $n = 5$; 1/5 showed tLTP) (Fig. 1C2).

Conversely, pre-post pairings induced tLTD, as shown in the example in Figure 1D1: the mean baseline EPSC amplitude, 206 ± 4 pA, had decreased by 25%, to 154 ± 8 pA, 45 minutes after pairing. Overall, 100 pre-post pairings induced tLTD ($78 \pm 6\%$, $p=0.0047$, $n=12$; 9/12 cells displayed tLTD) (Fig. 1D2). $\sigma_{\Delta t}$ was in average 1.5 ± 0.2 ms (Fig. 1D3). This tLTD was CB₁R-mediated since prevented with AM251 ($3 \mu\text{M}$), a CB₁R specific inhibitor ($99 \pm 2\%$, $p=0.816$, $n=5$; 0/5 showed tLTD) (Fig. 1D2). Using the canonical paradigm for STDP, we thus find a anti-Hebbian polarity for corticostriatal STDP. We previously showed that GABA operates as a Hebbian/anti-Hebbian switch at corticostriatal synapses [17,26] because corticostriatal STDP polarity depends on the presence of GABA_A receptor antagonists (*in vitro* Hebbian STDP, [14,15]) or not (*in vitro* anti-Hebbian STDP, [8,16,18]; *in vivo* anti-Hebbian STDP [25]). We thus recorded STDP in the absence of GABA_AR antagonist to preserve the anti-Hebbian polarity as observed *in vivo* [25].

Besides this bidirectional STDP (NMDAR-tLTP and eCB-tLTD) induced for 100 pairings, we recently reported that low numbers of pairings ($N_{\text{pairings}} = 5-15$) induce an eCB-tLTP, dependent on the activation of CB₁R [8,9]. Figure 1E1 shows an example of tLTP induced by 10 post-pre pairings where the mean baseline EPSC amplitude was 159 ± 3 pA before pairings and has increased by 54% to 245 ± 5 pA 45 minutes after pairings. Overall, 10 post-pre STDP pairings induced tLTP ($143 \pm 9\%$, $p=0.0005$, $n=16$; 14 cells out of 16 resulted in tLTP), which was prevented with AM251 ($3 \mu\text{M}$) ($76 \pm 10\%$, $p=0.080$, $n=4$; 0/4 showed tLTP) (Fig. 1E2) as recently reported [8]. $\sigma_{\Delta t}$ for 10 post-pre pairings STDP was 1.7 ± 0.2 ms ($n=16$) (Fig. 1E3). Note that there was no significant difference between $\sigma_{\Delta t}$ measured for NMDAR-tLTP, eCB-tLTD and eCB-tLTP (one way Anova, $p=0.570$).

To help interpret our experimental results, we have used a mathematical model of the signaling pathways implicated in corticostriatal STDP, including NMDAR-dependent and

CB₁R-dependent plasticity [8,14,15,16]. The model and its match to experimental data are described in details in [9] (see Methods). Figure 1F2 shows the value of the total synaptic weight W_{total} predicted by the model with various N_{pairings} and Δt_{STDP} in control conditions. In agreement with the experimental data, with small $\xi_{\Delta t}$ (3 ms), the model features three main plasticity regions. Short pre-post pairings ($\Delta t_{\text{STDP}} > 0$) give rise to tLTD with smoothly increasing amplitude when N_{pairings} increases. For short post-pre pairings ($\Delta t_{\text{STDP}} < 0$), the model exhibits two plasticity regions with similar amplitude: a first tLTP region is observed for low numbers of pairings ($3 < N_{\text{pairings}} < 25$) while a second tLTP region is expressed only when $N_{\text{pairings}} > 50$. Blocking the NMDAR-CaMKII pathway in the model (Fig. 1F3), suppresses the second tLTP region ($\Delta t_{\text{STDP}} < 0$; $N_{\text{pairings}} > 50$) whereas blocking CB₁R activation (Fig. 1F4) prevents the expression of tLTD ($\Delta t_{\text{STDP}} > 0$; $N_{\text{pairings}} > 15$) and of the first tLTP ($\Delta t_{\text{STDP}} < 0$; $3 < N_{\text{pairings}} < 25$). Therefore, the model emulates both CB₁R-dependent tLTD and tLTP, in agreement with the eCB-tLTD and eCB-tLTP illustrated in the experimental data of Figure 1D and 1E, respectively. The model also faithfully emulates the appearance of NMDAR-tLTP for $N_{\text{pairings}} > 50$.

Predicting the effects of jittered STDP with a mathematical model

The small jitter observed in the above experiments was the result of biological variety inherent to the experimental setup. Our next goal was to extend this study to larger jitters ($3 < \sigma_{\Delta t} < 10$ ms) that we controlled experimentally. We first preserved determinism for the interval between two consecutive pairings (Inter-Pairing Interval, IPI) and used the same definition as above for jittered Δt_{STDP} (see Methods): $\Delta t_{\text{STDP}} = m_{\Delta t} + \xi_{\Delta t}$, where $\xi_{\Delta t}$ is a random variable with zero mean and $m_{\Delta t}$ is the expected value of the spike timing Δt_{STDP}

over the N_{pairings} . In the following, we adjusted the probability distribution function and the variance of $\xi_{\Delta t}$ to perform a parametric exploration of the impact of jitter.

In Figure 2, the jitter $\xi_{\Delta t}$ was sampled with a uniform distribution in $[-\sigma_{\Delta t}, +\sigma_{\Delta t}]$ (Fig. 2A1). With $\sigma_{\Delta t} = 0$, i.e. with no added noise, the mathematical model reproduces the same results as Figure 1C above, exhibiting eCB-tLTD for $m_{\Delta t} > 0$ and large enough N_{pairings} , and eCB-tLTP / NMDAR-tLTP for $m_{\Delta t} < 0$ and low / large values of N_{pairings} , respectively (Fig. 2B1).

STDP in the model was globally not robust to jitter, since the three forms of plasticity vanished when $\sigma_{\Delta t}$ was large enough (Fig. 2A2). However, the model delivered the prediction that the three forms of plasticity are not equally susceptible to jitter. In particular, NMDAR-tLTP is predicted to be very fragile when subjected to $\sigma_{\Delta t}$: its amplitude starts to decrease as soon as $\sigma_{\Delta t} > 2$ ms and completely vanishes for $\sigma_{\Delta t} > 4$ ms (Fig. 2A2 and 2B2). In contrast, STDP-tLTP is much less sensitive: eCB-tLTP is still present for jitters as large as 7-8 ms and eCB-tLTD still expressed with $\sigma_{\Delta t} = 10$ ms (Fig. 2B3).

We then evaluated the validity of this prediction when the probability distribution function of the jitter changes. Figure 2 illustrates the results we obtained with deterministic IPI but Gaussian (Fig. 2C) or triangular (Fig. 2D) distributions of $\sigma_{\Delta t}$ (see Methods). In both cases, the profiles of the robustness curves (Fig. 2C2 and 2D2) are almost identical to each other and similar to the robustness curves obtained with an uniform distribution (Fig. 2A2). In Figure 2E, we combined a triangular distribution for $\sigma_{\Delta t}$ with random IPIs, i.e. in this case, stochasticity is applied not only to the timing between the two stimulations of a given pairing, but also to the time interval between two consecutive pairings: IPI distribution was Poisson with refractory period τ_r and rate λ (see Methods). Despite this increased stochasticity, we found that STDP-tLTD is again more robust, tolerating jitters up to 6-7 ms (eCB-tLTP) or 10 ms (eCB-tLTD) whereas NMDAR-tLTP is fragile, vanishing for $\sigma_{\Delta t} > 4$ ms (Fig. 2E2).

Therefore, according to our model, the observation that eCB-STDP is more robust to jitter than NMDAR-tLTP should be a generic property of the response of the signaling pathways (NMDAR- *versus* eCB-mediated plasticity) to noisy paired stimulations and should not be crucially dependent on the probability distribution function of the noise.

Differential effect of jitter onto NMDAR- and eCB-mediated plasticity

Based on the above model predictions, we next investigated experimentally the sensitivity to jitter of NMDAR-tLTP induced by 100 post-pre pairings (Fig. 3A), using the distribution of Δt_{STDP} and IPI shown in the Figure 2C1. As aforementioned, NMDAR-tLTP can be induced with a $\sigma_{\Delta t} < 3$ ms (Fig. 1C3). Increasing $\sigma_{\Delta t}$ to 3-10 ms was sufficient to obliterate tLTP for 100 post-pre pairings. As exemplified (Fig. 3B and C1), 100 post-pre pairings with $\sigma_{\Delta t} = 7.9$ ms and centered on $m_{\Delta t} = -18$ ms failed to induce significant plasticity (the mean baseline EPSC amplitude, 194 ± 3 pA, did not show significant change one hour after pairing, 186 ± 4 pA). Overall, we did not observe tLTP expression for $\sigma_{\Delta t} > 3$ ms ($92 \pm 2\%$, $p=0.560$, $n=7$; 0/7 showed tLTP) (Fig. 3C2 and C3) in agreement with the model prediction (Fig. 2C2). Therefore, with deterministic IPI=1sec, NMDAR-tLTP appeared indeed fragile to jittering.

We then similarly investigated the robustness of the eCB-tLTD to the jitter of Δt_{STDP} . We observed potent tLTD even with large values of $\sigma_{\Delta t}$. Indeed, as shown in Figure 3D1, 100 pre-post pairings with $\sigma_{\Delta t} = 7.0$ ms centered on $m_{\Delta t} = +18$ ms induced a large tLTD: the mean baseline EPSC amplitude, 160 ± 3 pA, had decreased by 50%, to 81 ± 5 pA, 45 minutes after pairing. Overall, we observed that tLTD was still induced for 100 pre-post pairings with $3 < \sigma_{\Delta t} < 10$ ms ($70 \pm 7\%$, $p=0.002$, $n=16$; 15/16 showed tLTD) (Fig. 3D2 and D3). The mean value of tLTD, observed for $3 < \sigma_{\Delta t} < 10$ ms, was not significantly different from the one observed in control, i.e. for $0 < \sigma_{\Delta t} < 3$ ms ($p=0.400$). Therefore, as predicted by our

mathematical model, the experiments show that eCB-tLTD appears very robust to the jitter of Δt_{STDP} , since eCB-tLTD resists to the largest $\sigma_{\Delta t}$ values used in this study.

Finally, we investigated the robustness of the eCB-tLTP to the jitter of Δt_{STDP} and observed potent tLTP even with large values of jitter, i.e. up to $\sigma_{\Delta t} \sim 8$ ms. An example of tLTP induced by 10 post-pre pairings with $\sigma_{\Delta t} = 6.4$ ms centered on $m_{\Delta t} = -21$ ms is illustrated in Figure 3E1: the mean baseline EPSC amplitude was 113 ± 2 pA before pairings, and increased by 115% to 243 ± 6 pA one hour after pairings. In summary, tLTP could be induced even for $\sigma_{\Delta t} = 8$ ms ($165 \pm 9\%$, $p=0.0007$, $n=10$; 8/10 showed tLTP) (Fig. 3E2 and E3); the mean value of tLTP was not significantly differently than the one observed in control ($p=0.166$). Therefore, eCB-tLTP appears to be robust to the jitter of Δt_{STDP} for $\sigma_{\Delta t}$ up to 8 ms, in quantitative agreement with our model predictions (Fig. 2).

In conclusion, whereas NMDAR-mediated tLTP is very fragile against the jitter of Δt_{STDP} , eCB-mediated plasticity (eCB-tLTD as well as eCB-tLTP to a lesser degree) exhibits a large robustness for the temporal imprecision of Δt_{STDP} .

Model-based analysis of the effects of jittering

The above experimental results provide us with a validation our mathematical model. We next used this validated model as a tool to investigate the molecular mechanisms behind these differences of robustness.

We have shown in a previous study that eCB-tLTP is expressed when the amount of eCBs produced is large enough that the fraction of activated CB_1R , $y_{\text{CB}_1\text{R}}$, overcomes a threshold $\theta_{\text{LTP}}^{\text{start}}$ [9]. In the absence of added noise, $\sigma_{\Delta t} = 0$, our experimental data shows that as few as 5 pairings at 1Hz and $\Delta t_{\text{STDP}} = -15$ ms are enough to trigger eCB-tLTP [8]. Accordingly, our

model produces large amounts of eCBs in the first 5-10 pre-post pairings so that y_{CB1R} reaches $\theta_{\text{LTP}}^{\text{start}}$ after as few as 5 pairings (Fig. 4A1, purple). When $\sigma_{\Delta t} = 5$ ms jitter is added to $m_{\Delta t} = -15$ ms, some of the pairings fail to deliver y_{CB1R} transients of maximal amplitude (Fig. 4A2). But for $\sigma_{\Delta t} < 7-8$ ms, a number of y_{CB1R} transients still have sufficient amplitude to overcome $\theta_{\text{LTP}}^{\text{start}}$, which is enough to trigger eCB-tLTP (Fig. 4A2). When $\sigma_{\Delta t}$ is large, though (e.g. 10 ms), the y_{CB1R} transients fail to reach the LTP zone and eCB-tLTP is not expressed (Fig. 4A3). In electrophysiology experiments without added jitter, eCB-tLTD progressively accumulates when N_{pairings} increases and starts to be significant for $N_{\text{pairings}} > 25$ [8]. In the model with $m_{\Delta t} = +20$ ms and $\sigma_{\Delta t} = 0$, the y_{CB1R} transients remain in the LTD area for the most part of the STDP pairings (Fig. 4A3 light green). To account for the progressive accumulation of eCB-tLTP with N_{pairings} , each transient in the model contributes a small decrease of the synaptic weight. Even with large amounts of jitter (see e.g. $\sigma_{\Delta t} = 5$ or 10 ms in Figure 4A2-3) y_{CB1R} transients remain mostly inside LTD area so eCB-tLTD remains expressed even with large jitter.

The fragility of NMDAR-tLTP is predicted to be frequency-dependent

Experimentally, NMDAR-tLTP ($m_{\Delta t} = -15$ ms and $\sigma_{\Delta t} = 0$) is observed at $F_{\text{pairings}} = 1$ Hz when $N_{\text{pairings}} > 50$, beyond which its amplitude does not depend much on N_{pairings} [9]. To account for this feature, the steady-state concentration of activated CaMKII, that sets W_{post} in the model, is bistable: 45 min after the stimulation, CaMKII is either almost fully inactivated ("no plasticity" state) or almost fully activated ("LTP" state) [9,21]. When the frequency of post-pre pairings ($-30 < \Delta t_{\text{STDP}} < 0$ ms) is large enough (i.e. $F_{\text{pairings}} \geq 1$ Hz), the IPI is smaller than the decay time of the CaMKII activation transient triggered by each post-pre pairings (Fig. 4B1). As a result, in the absence of added noise ($\sigma_{\Delta t} = 0$), the CaMKII activation

transients progressively build up on top of each other. The accumulated CaMKII activation overcomes the threshold (separatrix) between the "no plasticity" and the "LTP" states only for $N_{\text{pairings}} > 50$ (Fig. 4B1, purple) (see [9]). In the presence of jitter (e.g. $\sigma_{\Delta t} = 5$ ms in Fig. 4B2 or 10 ms in Fig. 4B3), many of the IPIs are either too long or too short to trigger maximal amplitude transients of activated CaMKII. As a result, CaMKII activation never reaches the separatrix. The trajectories remain in the basin of attraction of the "no plasticity" state and tLTP is not expressed, thus explaining the fragility of NMDAR-tLTP with respect to jittering (at 1 Hz).

A major indication from the above analysis is the importance of the IPI frequency for the robustness of NMDAR-tLTP to jitter. Indeed, with smaller IPI (/larger pairing frequencies), the stimulations would be more efficient to bring CaMKII activation transients above the LTP threshold compared to the 1 sec (/1Hz) of Fig. 4B1. Figure 5 compares the robustness to jitter of the model for deterministic IPI with $F_{\text{pairings}} = 1$ Hz (Fig. 5A) and 1.05 Hz (Fig. 5B). The size of the green area that locates eCB-tLTD on Figure 5A2-B2 is not much altered by the increase of the pairing frequency. Likewise, the size of the purple area that locates eCB-tLTP in Figure 5A1-B1 does not vary much when the frequency is increased. However, the size of the purple area locating NMDAR-tLTP increases drastically with frequency: whereas it stops around $\sigma_{\Delta t} = 4$ ms for $F_{\text{pairings}} = 1$ Hz (Fig. 5A2), it extends beyond $\sigma_{\Delta t} = 10$ ms when F_{pairings} is increased (Fig. 5B2). Therefore, our model predicts that NMDAR-tLTP should become more robust to jitter at larger frequencies, whereas eCB-tLTP and eCB-tLTD are not significantly changed.

Note that for the sake of simplicity, our model neglects several of the nontrivial frequency-dependencies that are known to exist *in vivo* (e.g. glutamate release, binding and uptake or receptor activations). The result is a shift between the pairing frequency in the mathematical model and in the experiments that manifests through the fact that the system output of the model for $F_{\text{pairings}} = 1.05$ Hz corresponds to the results obtained in experiments with $F_{\text{pairings}} \approx 3$

Hz [9]. Therefore, in the experiments, we expect to see a change of robustness pattern similar to Figure 5B, around $F_{\text{pairings}}=3$ Hz rather than 1.05 Hz.

Increasing frequency and N_{pairings} stabilized NMDAR-tLTP against jitter

We next tested experimentally whether an increase from 1 to 3 Hz of STDP pairings would protect the NMDAR-tLTP against jitter, as predicted by the model. In these conditions, we observed tLTP even with large jitters. Indeed, as shown in Figure 6A1, 100 post-pre pairings at 3 Hz with $\sigma_{\Delta t} = 9$ ms and centered on $m_{\Delta t} = -22$ ms induced tLTP: the mean baseline EPSC amplitude, 194 ± 4 pA, had increased by 212%, to 606 ± 7 pA, 45 min after pairings. Overall, we observed a significant tLTP for 100 post-pre pairings applied at 3 Hz with $4 < \sigma_{\Delta t} < 9$ ms ($173 \pm 3\%$, $p=0.02$, $n=10$; 6/10 showed tLTP) (Fig. 6A2 and A3); the mean value of tLTP was not significantly different from the one observed with stimulation-related $\sigma_{\Delta t} < 3$ ms ($p=0.520$). When we plotted the plasticity magnitude against $\sigma_{\Delta t}$ for 100 post-pre pairings at 3 Hz, we observed that tLTP was still induced even for $\sigma_{\Delta t} = 9$ ms (Fig. 6A3). The NMDAR-mediated tLTP thus acquires certain robustness to the jitter of Δt_{STDP} with increasing frequency of pairings.

We next investigated whether a higher N_{pairings} would secure the expression of NMDAR-tLTP even with $\sigma_{\Delta t} > 3$ ms (Fig. 6B). When we doubled N_{pairings} we did not observe expression of tLTP. Indeed, 200 post-pre pairings ($-30 < m_{\Delta t} < 0$ ms with $3 < \sigma_{\Delta t} < 10$ ms) did not induce significant plasticity ($112 \pm 9\%$, $p=0.236$, $n=6$; 2/6 cells displayed tLTP; Fig. 6B3); Nevertheless, it should be noted that with 200 pairings and with $\sigma_{\Delta t} > 3$ ms, tLTP were detected in two cases out of 6 trials whereas with 100 post-pairings a complete lack of tLTP was observed ($n=7$ cells). We thus increased the N_{pairings} up to 250-300. In these conditions, tLTP were reliably observed with $\sigma_{\Delta t} > 3$ ms. Figure 6B1 shows an example of tLTP induced

by 250 pairings with $\sigma_{\Delta t} = 5$ ms and centered on -20 ms where the mean baseline EPSC amplitude was 126 ± 3 pA before pairings and was increased by 57% to 198 ± 4 pA one hour after pairings. Overall, 250-300 post-pre STDP pairings ($-30 < m_{\Delta t} < 0$ ms with $3 < \sigma_{\Delta t} < 10$ ms) induced tLTP ($174 \pm 10\%$, $p = 0.0003$, $n = 7$; 7 cells out of 7 resulted in tLTP; Fig. 6B2 and B3); the mean value of tLTP was not significantly different than tLTP induced with 100 post-pre pairings at $\xi_{\Delta t} < 3$ ms ($p = 0.1952$).

From spike timing- to frequency-dependent plasticity

We next tested with our mathematical model whether the robustness of STDP to jitter of the spike timing depends on the regularity of the spike train. In Figure 2E, we combined a triangular distribution for $\sigma_{\Delta t}$ and Poisson-distributed IPIs with a constant and relatively large refractory period τ_r (see Methods). However, when τ_r decreases, short IPIs are more frequently sampled and the train of presynaptic stimulation becomes more irregular. Therefore, through variations of the refractory period τ_r , the presynaptic stimulation can be progressively switched from very irregular to very regular spike trains.

Figure 7 shows model predictions for the alteration of the robustness curves when τ_r varies. With high refractory period, ie. when $\tau_r \approx F_{\text{pairings}}$, the pairings are very regular, so one recovers the robustness curves of Figure 2E, with eCB-STDP more robust than NMDAR-tLTP. However, when τ_r is 70% of F_{pairings} , the robustness of both eCB-tLTP and NMDAR-tLTP increases and both exhibit similar robustness. With even smaller values of τ_r , NMDAR-tLTP becomes more robust than eCB-tLTP. Moreover, the canonical eCB-tLTD ($F_{\text{pairings}} = 1$ Hz, $m_{\Delta t} = +20$ ms, $N_{\text{pairings}} = 100$) progressively stops triggering LTD when τ_r decreases, even inducing LTP for very low τ_r . Hence, when the presynaptic spike train is

progressively switched from very regular to very irregular spike trains, two main changes occur: (i) the three plasticity forms become increasingly robust to jittering. At the limit of very irregular spike trains, jittering hardly affects plasticity amplitudes; (ii) eCB-tLTD is progressively changed to LTP, so that very irregular paired stimulations with $F_{\text{pairings}}=1\text{Hz}$ only produce LTP whatever the sign of the spike timing.

DISCUSSION

In the present paper, we have introduced jittered STDP rules as noisy variants of STDP rules. In jittered STDP, both the spike timing, i.e. the delay between a pre- and paired postsynaptic stimulation (or vice-versa), and the pairing frequency become random variables. Our mathematical model of the signaling pathways that underlie STDP predicted that the expression of STDP is robust to some amount of jittering of the spike timing. However, STDP eventually disappears in the model when the amplitude of the jitter becomes very large i.e. when its standard deviation $\sigma_{\Delta t} > 3$ ms for NMDAR-mediated plasticity and $\sigma_{\Delta t} > 10$ ms for endocannabinoid-mediated plasticity. We tested this prediction experimentally by single neurons recordings with patch-clamp and by applying jittered STDP to corticostriatal synapses between somatosensory cortex layer 5 and the dorsal striatum, on rat horizontal brain slices. Indeed, at these synapses a variety of STDP forms have been described, that involve at least two signaling pathways, NMDAR and endocannabinoids [8,9,14,15,16,18]. Our electrophysiological experiments confirmed the predictions of the model, both qualitatively and quantitatively. Therefore, in a noisy neural network, STDP is expected to resist low to moderate variability but quickly vanish upon higher noise. However, the magnitude of variability that STDP can tolerate varies strongly depending on the average pairing frequency and on the STDP form, i.e. NMDAR-tLTP, eCB-tLTP or eCB-tLTD.

Indeed, at 1Hz pairing frequency, we show that eCB-dependent plasticity (eCB-tLTD and eCB-tLTP) is from far more robust than NMDAR-dependent tLTP. However, we found that this robustness depends on the pairing frequency and the number of pairings. Indeed, increasing the average pairing frequency to 3 Hz greatly improved the robustness of NMDAR-tLTP. We observed a similar improvement of the robustness of NMDAR-tLTP to jitter when the number of pairings increased more than two folds. These results have wide-ranging implications for the expression of those STDP forms in *in vivo*-like firing. They

indicate that eCB-STDP could be more likely responsible for learning at low activity frequency than NMDAR-STDP. NMDAR-STDP could however take part in learning for larger frequencies or when the same spike timing recurs a very large number of times. It also implies that in synapses where NMDAR is the main coincident detector for tLTD or tLTP [16,27,28,29,30,31,32], a high degree of precision of the spike timing, and/or an increased number of frequency of pairings, are required for the emergence of the NMDAR-mediated plasticity. This can be viewed as a mechanism preventing the occurrence of spurious plasticity for too noisy neural network activity. At synapses in which NMDAR and endocannabinoids are both involved in STDP expression [8,9,15,33,34,35,36] and in which eCB-LTP can occur, as it is the case in the striatum [8,9] or the hippocampus [37,38], the emergence of STDP would be possible even in noisy conditions and could thus serve subsequently as a priming for the subsequent expression of NMDAR-tLTP.

Another contribution of the present study is the exploration of the robustness of STDP when noise affects not only the spike timing but also the inter-pairing interval (IPI), i.e. the delay between two successive pairings. In the absence of jitter of the spike timing, our model predicts that IPI irregularity tends to consolidate tLTP at the expense of tLTD. This prediction that irregular IPIs strengthen tLTP when the spike timing is constant confirms the result obtained independently and with different mathematical models by [12] (see their Fig. 3). When IPIs are regular, adding jitter of the spike timing in our model progressively suppresses STDP. However, with more irregular IPIs our model predicts that the three STDP forms should exhibit larger robustness to noise. Therefore our result suggests that jittering of the spike timing has larger impact on STDP when the IPIs are regular, but that jittering has much less consequence with very irregular IPIs. Experimental testing of this model prediction requires a dedicated experimental study but would greatly improve our understanding of the induction and maintenance of STDP in *in vivo*-like firing.

In brain slice electrophysiological recordings, it is hardly possible to fully explore every possible parameter ranges of STDP. Therefore, in the experiments we have fixed the distribution function of the spike timing jitter to a Normal distribution (i.e. Fig. 2C1). However, our results still hold with other distributions of the jitter. We have explored several other distributions in our mathematical model (uniform, triangular, with or without jitter of the interval between pairings) and consistently obtained the same results for all these distributions. This strongly suggests that our main result, *i.e.* the differential robustness of STDP forms to jitter, with eCB-STDP being more robust than NMDAR-tLTP, does not depend on the distribution function of the jitter.

The present paper focuses on the corticostriatal synapse and its associated anti-Hebbian STDP, where tLTP is obtained with negative (post-pre) pairings whereas positive (pre-post) pairings give rise to tLTD. At corticostriatal synapses, we have shown that GABA controls the polarity of STDP [16,17,26], meaning that Hebbian [14,15] or anti-Hebbian [9,18,25,39] STDP were observed depending on whether GABA_ARs antagonists were applied [17,26]. In the cortex or the hippocampus, STDP is most often Hebbian: tLTP is expressed for positive spike timings and tLTD for negative ones [3,4,13]. Despite the fact that the shape of the dependence of STDP on (regular) spike timing presents a striking variety [5], the underlying signaling pathways are conserved [4,13]. One interpretation of the existence of this variety given the conservation of the underlying signaling pathways is that modulating the expression levels of (part of) the signaling molecules of those pathways may be enough to change the shape of STDP. For instance, modulating GABA signaling can switch STDP from Hebbian to anti-Hebbian in the striatum [17,26]. Likewise, modulating glutamate uptake has very strong effects on the shape of STDP [39]. The shape of the dependence of STDP on spike timing is also strongly altered by neuromodulatory signaling pathways, including dopamine [14,15,25,40,41], acetylcholine [42,43,44] and noradrenaline [41,44,45]. A major conclusion

from our present work is that the robustness of STDP to jitter strongly depends on the underlying signaling pathways. For instance, the robustness of NMDAR-tLTP in our model is strongly dependent on the amplitude of the activated CaMKII transients triggered by each post-pre pairings or on alterations of the ratio between the decay time of these transients and the IPIs. The robustness of STDP to jitter could be similarly controlled by quantitative variations in the underlying pathways. Such variations are expected to occur between two neuron subtypes or brain regions but also as a result of the activation of a neuromodulatory pathway. Therefore, our work suggests that the expression of STDP in *in vivo*-like firing might appear or disappear as a result of modulations of its robustness to jitter, depending on the properties of the incoming patterns but also the brain region and, more transiently, on the activation of neuromodulatory pathways.

Figure Legends

Figure 1: NMDAR- and eCB-mediated STDP

(a) STDP protocol: a single spike evoked by a depolarizing current step in the recorded striatal MSN was paired with a single cortical stimulation; this pairing was repeated 10 or 100 (N_{pairings}) times at 1 Hz. Δt_{STDP} indicates the time between pre- and postsynaptic stimulations. $\Delta t_{\text{STDP}} < 0$ and $\Delta t_{\text{STDP}} > 0$ refer to post-pre and pre-post pairings, respectively. (b) Example of 5 successive pairings (#4-8) (taken from the experiment illustrated in C1) exhibiting relatively fixed values of Δt_{STDP} (#4: -8.0, #5: -7.8, #6: -7.4, #7: -8.8 and #8: -8.0 ms); these pairings are indicated with the grey frame within the 100 pairings. Plotting the successive Δt_{STDP} illustrates the low value of their variance $\sigma_{\Delta t}$ (2.6 ms).

(c) Cortico-striatal NMDAR-mediated t-LTP. (c1) Example of tLTP induced by 100 post-pre pairings. The statistics of Δt_{STDP} were $m_{\Delta t} = -9$ ms (mean) and $\sigma_{\Delta t} = 2.6$ ms (s.d.). Upper panel, time course of R_i (baseline: 172 ± 2 M Ω and 50-60 min after pairings: 170 ± 3 M Ω ; change of 1%) and holding current (I_{hold}) for this cell. Inset: distribution of Δt_{STDP} for each of the 100 pairings. (c2) Averaged time-courses of tLTP induced by 100 post-pre pairings; this tLTP was mediated by NMDAR, because tLTP was prevented by the application of D-AP5 (50 μM). (c3) Relationship between the STDP magnitude and the STDP jitter for each of the recorded neurons (n=13).

(d) Cortico-striatal eCB-mediated t-LTD. (d1) Example of tLTD induced by 100 pre-post pairings ($m_{\Delta t} = +21$ ms with $\sigma_{\Delta t} = 2.1$ ms). Upper panel, time course of R_i (baseline: 195 ± 1 M Ω and 50-60 min after pairings: 196 ± 2 M Ω ; change $< 1\%$) and I_{hold} for this cell. Inset: distribution of Δt_{STDP} for the 100 pairings. (d2) Averaged time-courses of tLTD induced by 100 pre-post pairings; this tLTD was dependent on CB₁R activation, because AM251 (3 μM)

prevented tLTD. **(d3)** Relationship between the STDP magnitude and the jitter for each of the recorded neurons (n=12).

(e) Cortico-striatal eCB-mediated tLTP. **(e1)** Example of tLTP induced by 10 post-pre pairings ($m_{\Delta t}=-18$ ms with $\sigma_{\Delta t}=2.8$ ms). Upper panel, time course of R_i (baseline: 205 ± 1 M Ω and 50-60 min after pairings: 178 ± 2 M Ω ; change of 13%) and I_{hold} for this cell. Inset: distribution of Δt_{STDP} for each of the 10 pairings. **(e2)** Averaged time-courses of tLTP induced by 10 post-pre pairings; this tLTP was dependent on CB₁R activation, because AM251 prevented tLTD. **(e3)** Relationship between the STDP magnitude and the jitter for each of the recorded neurons (n=16).

(c1-d1-e1) Insets correspond to the average EPSC amplitude at baseline (black trace) and at 40-50 min after STDP pairings (grey trace). **(e2-e2)** Error bars represent the SEM.

(f) Predictions of the mathematical model in the absence of added jitter. The model expresses the biochemical pathways schematized in **(f1)**: presynaptically released glutamate activates mGluR and NMDAR receptors. The latter gives rise to a transient of free cytosolic Ca, whereas the former generates endocannabinoid 2-AG and triggers calcium-induced calcium release (CICR), thus contributing to the Ca transient, together with VSCC and TRPV1 receptors. Free cytosolic calcium in turns activates the CaMKII/PKA/Calcineurin system and boosts 2-AG generation, thus increasing the activation of CB₁R. In the model, the presynaptic weight is set directly by CB₁R activation, whereas the postsynaptic weight is proportional to the fraction of activated CaMKII. See the *Material and Methods* section and Cui et al., 2016 for details. **(f2)** Changes of the total synaptic weight in the model in control conditions after paired stimulations with various Δt_{STDP} and N_{pairings} . The change in total synaptic weight, computed as the product of the pre- and postsynaptic weights, is given by the colorbar (green for tLTD, purple for tLTP). **(f3)** Removing the NMDAR/CaMKII/PKA/Calcineurin signaling from the model suppresses the tLTP observed for $\Delta t_{\text{STDP}} > 0$ and $N_{\text{pairings}} > 50$ in control

conditions. The model thus reproduces NMDAR-tLTP. **(f4)** Conversely, removing CB₁R from the model suppresses both the tLTP observed for $\Delta t_{\text{STDP}} > 0$ and $N_{\text{pairings}} > 20$ and the tLTD observed for $\Delta t_{\text{STDP}} < 0$. The model thus accounts for the experimental observations of eCB-tLTP and eCB-tLTD.

Figure 2: The mathematical model predicts that NMDAR-tLTP is less robust to jitter than eCB-tLTP and eCB-tLTD.

(a) Using a jittered STDP rule combining uniformly-distributed jitter of the spike timing with deterministic Inter-Pairing Intervals (IPIs) at 1 Hz **(a1)**, the amplitudes of the three plasticities of the model decrease with increasing jitter amplitudes $\sigma_{\Delta t}$ **(a2)**. eCB-tLTP (purple full line) was triggered with 10 pairings of average spike timing $m_{\Delta t} = -15$ ms and eCB-tLTD (green full line) with 100 pairings of average spike timing $m_{\Delta t} = +20$ ms. NMDAR-tLTP (purple dashed line) corresponded to 100 pairings of $m_{\Delta t} = -15$ ms. eCB-tLTD is weakly affected by the jitter whereas eCB-tLTP degrades at a faster rate. NMDAR-tLTP is less robust. Full and dashed lines show averages and light swaths show ± 1 sem. **(b)** Evolution of the three plasticity domains for $\sigma_{\Delta t} = 0$ **(b1)**, 5 **(b2)** and 10 ms **(b3)** for the STDP rule of **(a)**. Note the persistence of the eCB-tLTD domain (green box) while eCB-tLTP (purple box) and NMDAR-tLTP domain (purple dashed box) disappeared for 5 and 10 ms, respectively. **(c-e)** Similar results are obtained with other jitter distributions, including Gaussian-distributed jitter **(c)** and triangularly-distributed jitter **(d)**. We also considered a combination of triangularly-distributed jitter with random IPIs distributed according to an exponential distribution with refractory period $\tau_r = 0.95$ s (see *Methods*) in **(e)**. The plots of the amplitude of the 3 plasticities for increasing jitter amplitude $\sigma_{\Delta t}$ **(c2, d2, e2)** show similar profiles and are similar to panel **(a2)**, indicating that the model predictions are not qualitatively modified by the probability distribution function of the jitter.

Figure 3: Differential effect of jitter onto NMDAR- and eCB-mediated plasticity

(a) STDP protocol; Δt_{STDP} indicates the time between pre- and postsynaptic stimulations. $\Delta t_{\text{STDP}} < 0$ and $\Delta t_{\text{STDP}} > 0$ refer to post-pre and pre-post pairings, respectively. (b) Example of 5 successive pairings (#5-9) (taken from the experiment illustrated in c1) exhibiting jittered values of Δt_{STDP} (#5: -10.3, #6: -15.2, #7: -30.5, #8: -20.7 and #9: -17.3 ms); these pairings are indicated with the grey frame within the 100 pairings displaying jittered Δt_{STDP} . The distribution of the successive Δt_{STDP} illustrate their standard deviation $\sigma_{\Delta t} = 7.9$ ms.

(c) NMDAR-mediated t-LTP is prevented with $\sigma_{\Delta t} > 3$ ms. (c1) Example of the absence of plasticity after 100 post-pre pairings with $m_{\Delta t} = -18$ ms and $\sigma_{\Delta t} = 7.9$ ms. Upper panel, time course of Ri (baseline: 198 ± 2 M Ω and 50-60 min after pairings: 194 ± 2 M Ω ; change of 2%) and holding current (I_{hold}) for this cell. Inset: distribution of Δt_{STDP} for the 100 pairings. (c2) Averaged time-courses of the absence of plasticity after 100 post-pre pairings with $3 < \sigma_{\Delta t} < 10$ ms. (c3) Relationship between the STDP magnitude and the jitter for each of the recorded neurons (n=20).

(d) eCB-mediated t-LTD is not affected by $3 < \sigma_{\Delta t} < 10$ ms. (d1) Example of tLTD induced by 100 pre-post pairings with $m_{\Delta t} = +18$ ms and $\sigma_{\Delta t} = 7.1$ ms. Upper panel, time course of Ri (baseline: 112 ± 1 M Ω and 50-60 min after pairings: 118 ± 1 M Ω ; change of 5%) and I_{hold} for this cell. Inset: distribution of Δt_{STDP} for the 100 pairings. (d2) Averaged time-courses of tLTD induced by 100 pre-post pairings with $3 < \sigma_{\Delta t} < 10$ ms. (d3) Relationship between the STDP magnitude and the jitter for each of the recorded neurons (n=28).

(e) eCB-mediated tLTP is not affected by $3 < \sigma_{\Delta t} < 10$ ms. (e1) Example of tLTP induced by 10 post-pre pairings with $m_{\Delta t} = -21$ ms and $\sigma_{\Delta t} = 6.4$ ms. Upper panel, time course of Ri (baseline: 185 ± 1 M Ω and 50-60 min after pairings: 197 ± 2 M Ω ; change of 6%) and I_{hold} for this cell. Inset: distribution of Δt_{STDP} for the 10 pairings. (e2) Averaged time-courses of tLTP induced by 10

post-pre pairings with $3 < \sigma_{\Delta t} < 10$ ms. **(e3)** Relationship between the STDP magnitude and the jitter for each of the recorded neurons ($n=26$).

Insets correspond to the average EPSC amplitude at baseline (black trace) and at 40-50 min after STDP pairings (grey trace). Error bars represent the SEM.

Figure 4: The mathematical model provides an explanation for the differential robustness of plasticity.

Model-predicted time-courses of **(a)** y_{CB1R} activation and **(b)** the concentration of active CaMKII during a protocol with jitter amplitude $\sigma_{\Delta t} = 0$ **(a1-b1)**, 5 **(a2-b2)** or 10 **(a3-b3)** ms. The STDP rule was the same as Figure 2a1 i.e. uniformly-distributed jitter of the spike timing and deterministic IPIs at 1 Hz. eCB-tLTP **(a, purple full line)** and NMDAR-tLTP **(b, purple dashed line)** were triggered with average spike timing $m_{\Delta t} = -15$ ms and eCB-tLTD **(a, green full line)** with $m_{\Delta t} = +20$ ms. In **(a)** the shaded boxes locate the areas where y_{CB1R} triggers eCB-tLTP or eCB-tLTD. Those areas are defined by the thresholds θ_{LTP}^{start} and $(\theta_{LTD}^{start}, \theta_{LTD}^{stop})$, respectively (see *Materials and Methods*). For $m_{\Delta t} = -15$ ms (purple), increasing jitter amplitudes progressively hinders the build up of the y_{CB1R} transients. y_{CB1R} still reaches the LTP area for 5-25 pairings with $\sigma_{\Delta t} = 0$ **(a1)** and 5 ms **(a2)** thus triggering eCB-tLTP but fails to do so for $\sigma_{\Delta t} = 10$ ms **(a3)**. Conversely, eCB-tLTD is robust to jitter because y_{CB1R} remains in the LTD region for most of the pairings with $m_{\Delta t} = +20$ ms (green), for all tested jitter amplitudes. In **(b)**, with $m_{\Delta t} = -15$ ms (purple) the switch from the low activation to the high activation state of CaMKII is obtained in the absence of jittering $\sigma_{\Delta t} = 0$ ms **(b1)**. The progressive build up of activated CaMKII is very efficiently suppressed as soon as $\sigma_{\Delta t} = 5$ ms **(b1)** thus effectively suppressing NMDAR-tLTP.

Figure 5: The model predicts a change of robustness pattern when frequency is increased.

(a) Summary of the robustness of the model plasticity at 1 Hz. The jittered STDP rule combined uniformly-distributed jitter of the spike timing and deterministic IPIs at 1 Hz. Two-dimensional maps show alterations of the plasticities obtained with 10 (a1) or 100 (a2) pairings, when the average spike timing $m_{\Delta t}$ and the jitter amplitude $\sigma_{\Delta t}$ are changed. The locations of the plasticity blotches are indicated with horizontal lines: full purple for eCB-tLTP, full green for eCB-tLTD and dashed purple for NMDAR-tLTP. The length of each of these blotches along the y-axis reflects their robustness to jitter. (a3) A cross-section along the dashed and full horizontal lines of (a1-a2) illustrates the robustness of the three plasticities.

(b) Robustness of the model with larger frequency (1.05 Hz) and same jittered STDP rule as in (a). Note that there exists a distortion between the pairing frequency in the mathematical model and in the experiments. Here, the behavior of the model for $F_{\text{pairings}}=1.05\text{Hz}$ corresponds to experimental results with $F_{\text{pairings}} \approx 3\text{Hz}$ (Cui et al, 2016). The two-dimensional maps for 10 (b1) or 100 (b2) pairings as well as the cross-sections (b3) predicts that for frequencies larger than 1Hz, the robustness pattern changes, with NMDAR-tLTP becoming more robust.

Figure 6: Increasing frequency and N_{pairings} stabilized NMDAR-tLTP against jitter

(a) 100 post-pre pairings at 3 Hz induced a tLTP which is not affected by $3 < \sigma_{\Delta t} < 10$ ms. (a1) Example of tLTP induced by 100 post-pre pairings at 3 Hz with $m_{\Delta t} = -22$ ms and $\sigma_{\Delta t} = 9$ ms. Bottom, time course of R_i (baseline: 123 ± 1 M Ω and 50-60 min after pairings: 138 ± 1 M Ω ; change of 12%) and I_{hold} for this cell. Inset: distribution of Δt_{STDP} for the 100 pairings. (a2) Averaged time-courses of tLTP induced by 100 post-pre pairings at 3 Hz with $3 < \sigma_{\Delta t} < 10$ ms.

(a3) Relationship between the STDP magnitude and the jitter for each of the recorded neurons

after 100 pairings at 1 Hz (n=7; blue circles) or at 3 Hz (n=10; red circles). **(b)** 250-300 post-pre pairings induced tLTP which is not affected by $3 < \sigma_{\Delta t} < 10$ ms. **(b1)** Example of tLTP induced by 250 post-pre pairings with $m_{\Delta t} = -20$ ms and $\sigma_{\Delta t} = 5$ ms. Bottom, time course of R_i (baseline: 65 ± 1 M Ω and 50-60 min after pairings: 65 ± 2 M Ω ; change $< 1\%$) and I_{hold} for this cell. Inset: distribution of Δt_{STDP} for the 250 pairings. **(b2)** Averaged time-courses of tLTP induced by 250-300 post-pre pairings with $3 < \sigma_{\Delta t} < 10$ ms. **(b3)** Relationship between the STDP magnitude and the jitter for each of the recorded neurons after 100 (n=7; blue circles), 200 (n=6; black circles) or 250-300 (n=7; red circles) post-pre pairings.

Insets correspond to the average EPSC amplitude at baseline (black trace) and at 40-50 min after STDP pairings (grey trace). Error bars represent the SEM.

Figure 7: Plasticity robustness depends on the regularity of the presynaptic spike train.

The figure shows the robustness of the model plasticity (eCB-tLTP with purple, eCB-tLTD with green and NMDAR-tLTP with dashed purple) with the jittered STDP rule of figure 2E1, i.e. exponentially-distributed IPIs with refractory period τ_r and triangularly-distributed jitter $\xi_{\Delta t}$. From the right-hand side to the left-hand side of the figure, the refractory period τ_r is gradually decreased. When $\tau_r \rightarrow 1/F_{\text{pairings}}$ where $F_{\text{pairings}} = 1$ Hz is the average pairings frequency, one gets regular presynaptic spike trains, similar to classical STDP protocols. In this case (see e.g. $\tau_r = 0.95/F_{\text{pairings}}$), the robustness pattern is similar to the previous observations at 1 Hz: eCB-STDP is very robust, whereas NMDAR-tLTP is fragile. However, when $\tau_r \rightarrow 0$, the presynaptic spike train becomes very irregular. In this case, the robustness patterns changes totally, with NMDAR-LTP becoming the most robust, and eCB-tLTD turning into a LTP. Hence, irregular presynaptic spike trains are predicted to produce very robust LTP at the expense of LTD.

REFERENCES

1. Citri A, Malenka RC. (2008) Synaptic plasticity: multiple forms, functions, and mechanisms. *Neuropsychopharmacol* 33:18-41.
2. Nabavi S, Fox R, Proulx CD, Lin JY, Tsien RY, Malinow R. (2014) Engineering a memory with LTD and LTP. *Nature*. 511:348–352.
3. Sjöström PJ, Turrigiano GG, Nelson SB. (2001) Rate, timing, and cooperativity jointly determine cortical synaptic plasticity. *Neuron*. 32(6): 1149-1164.
4. Feldman DE. (2012) The spike-timing dependence of plasticity. *Neuron* 75:556-571.
5. Abbott LF, Nelson SB. (2000) Synaptic plasticity: taming the beast. *Nature Neurosci* 3, 1178 – 1183.
6. Morrison A, Diesmann M, Gerstner W. (2008) Phenomenological models of synaptic plasticity based on spike timing. *Biol Cybern* 98:459-478.
7. Froemke RC, Tsay IA, Raad M, Long JD, Dan Y. (2006) Contribution of individual spikes in burst-induced long-term synaptic modification. *J Neurophysiol* 95:1620–1629.
8. Cui Y, Paillé V, Xu H, Genet S, Delord B, Fino E, Berry H, Venance L. (2015) Endocannabinoids mediate bidirectional striatal spike-timing-dependent plasticity *J Physiol* 593:2833–2849.
9. Cui Y, Prokin I, Xu H, Delord B, Genet S, Venance L, Berry H. (2016) Endocannabinoid dynamics gate spike-timing dependent depression and potentiation. *eLife* 5:1–32.
10. Sjöström PJ, Turrigiano GG, Nelson SB (2001). Rate, timing, and cooperativity jointly determine cortical synaptic plasticity. *Neuron*. 32:1149-1164.
11. Wittenberg GM1, Wang SS. (2006) Malleability of spike-timing-dependent plasticity at the CA3-CA1 synapse *J Neurosci* 26:6610-6617.
12. Graupner M, Wallisch P, Ostojic S (2016). Natural Firing Patterns Imply Low Sensitivity of Synaptic Plasticity to Spike Timing Compared with Firing Rate. *J Neurosci*. 36:11238-11258.
13. Caporale N, Dan Y. (2008) Spike timing-dependent plasticity: a Hebbian learning rule; *Annu Rev Neurosci* 31:25-46.
14. Pawlak V, Kerr JN. (2008) Dopamine receptor activation is required for corticostriatal spike-timing-dependent plasticity. *J Neurosci* 28: 2435-2446.
15. Shen W, Flajolet M, Greengard P, Surmeier DJ. (2008) Dichotomous dopaminergic control of striatal synaptic plasticity. *Science* 321: 848-851.

16. Fino E, Paille V, Cui Y, Morera-Herreras T, Deniau J, Venance L. (2010) Distinct coincidence detectors govern the corticostriatal spike timing dependent plasticity. *J Physiol* 588:3045-3062.
17. Paillé V, Fino E, Du K, Morera Herreras T, Perez S, Hellgren Kotaleski J, Venance L. (2013). GABAergic circuits control spike-timing-dependent plasticity. *J Neurosci* 33:9353-9363.
18. Fino E, Glowinski J, Venance L. (2005) Bidirectional activity-dependent plasticity at corticostriatal synapses. *J Neurosci* 25:11279-11287.
19. Lindskog M, Kim M, Wikström MA, Blackwell KT, Kotaleski JH. (2006) Transient calcium and dopamine increase PKA activity and DARPP-32 phosphorylation. *PLoS Comput Biol*. 2:e119.
20. Fernandez EI, Schiappa R, Girault JA, Le Novère N. (2006) DARPP-32 is a robust integrator of dopamine and glutamate signals. *PLoS Comput Biol*. 2:e176.
21. Graupner M, Brunel N. (2007) STDP in a bistable synapse model based on CaMKII and associated signaling pathways. *PLoS Comput Biol* 3:e221.
22. Piomelli D, Astarita G, Rapaka R (2007) A neuroscientist's guide to lipidomics. *Nature Rev Neurosci* 8:743–754.
23. Kano M, Ohno-Shosaku T, Hashimotodani Y, Uchigashima M, Watanabe M. (2009) Endocannabinoid-mediated control of synaptic transmission, *Physiol Rev* 89:309–380.
24. Alger BE, Kim J. (2011) Supply and demand for endocannabinoids. *Trends Neurosci* 34:304–315.
25. Schulz JM, Redgrave P, Reynolds JN. (2010) Cortico-striatal spike-timing dependent plasticity after activation of subcortical pathways. *Front Synapt Neurosci* 2:23.
26. Valtcheva S, Paille V, Dembitskaya Y, Perez S, Gangarossa G, Fino E, Venance L (2017) Developmental control of spike-timing-dependent plasticity by tonic GABAergic signaling in striatum. *Neuropharmacol S0028-3908:30153-3*.
27. Magee, J.C., and Johnston, D. (1997). A synaptically controlled, associative signal for Hebbian plasticity in hippocampal neurons. *Science* 275:209–213.
28. Markram, H., Lübke, J., Frotscher, M., and Sakmann, B. (1997). Regulation of Synaptic Efficacy by Coincidence of Postsynaptic APs and EPSPs. *Science* 275:213–215.
29. Bi, G., and Poo, M. (1998). Synaptic Modifications in Cultured Hippocampal Neurons: Dependence on Spike Timing, Synaptic Strength, and Postsynaptic Cell Type. *J. Neurosci.* 18:10464–10472.

30. Zhang, L.I., Tao, H.W., Holt, C.E., Harris, W.A., and Poo, M. (1998). A critical window for cooperation and competition among developing retinotectal synapses. *Nature* 395:37–44.
31. Nishiyama, M., Hong, K., Mikoshiba, K., Poo, M., and Kato, K. (2000). Calcium stores regulate the polarity and input specificity of synaptic modification. *Nature* 408:584–588.
32. Froemke, R.C., Poo, M., and Dan, Y. (2005). Spike-timing-dependent synaptic plasticity depends on dendritic location. *Nature* 434:221–225.
33. Bender, V.A., Bender, K.J., Brasier, D.J., and Feldman, D.E. (2006). Two Coincidence Detectors for Spike Timing-Dependent Plasticity in Somatosensory Cortex. *J. Neurosci* 26:4166.
34. Tzounopoulos, T., Rubio, M.E., Keen, J.E., and Trussell, L.O. (2007). Coactivation of Pre- and Postsynaptic Signaling Mechanisms Determines Cell-Specific Spike-Timing-Dependent Plasticity. *Neuron* 54:291–301.
35. Sjöström, P.J., Turrigiano, G.G., and Nelson, S.B. (2003). Neocortical LTD via Coincident Activation of Presynaptic NMDA and Cannabinoid Receptors. *Neuron* 39:641–654.
36. Nevian, T., and Sakmann, B. (2006). Spine Ca²⁺ Signaling in Spike-Timing-Dependent Plasticity. *J. Neurosci.* 26:11001–11013.
37. Xu JY, Zhang J, Chen C. 2012. Long-lasting potentiation of hippocampal synaptic transmission by direct cortical input is mediated via endocannabinoids. *J Physiol* 590:2305-2315.
38. Wang W, Jia Y, Pham DT, Palmer LC, Jung KM, Cox CD, Rumbaugh G et al. (2017). Atypical Endocannabinoid Signaling Initiates a New Form of Memory-Related Plasticity at a Cortical Input to Hippocampus. *Cereb Cortex.* 17:1-14.
39. Valtcheva S, Venance L. (2016) Astrocytes gate Hebbian synaptic plasticity in the striatum. *Nat Commun.* 7:13845.
40. Jędrzejewska-Szmek J, Damodaran S, Dorman DB, Blackwell KT. (2017) Calcium dynamics predict direction of synaptic plasticity in striatal spiny projection neurons. *Eur J Neurosci.* 45:1044-1056.
41. Zhang, J.-C., Lau, P.-M., and Bi, G.-Q. (2009). Gain in sensitivity and loss in temporal contrast of STDP by dopaminergic modulation at hippocampal synapses. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 106:13028.
42. Ahumada, J., de Sevilla, D.F., Couve, A., Buño, W., and Fuenzalida, M. (2013). Long-term depression of inhibitory synaptic transmission induced by spike-timing dependent

plasticity requires coactivation of endocannabinoid and muscarinic receptors. *Hippocampus* 23:1439–1452.

43. Couey, J.J., Meredith, R.M., Spijker, S., Poorthuis, R.B., Smit, A.B., Brussaard, A.B., and Mansvelder, H.D. (2007). Distributed Network Actions by Nicotine Increase the Threshold for Spike-Timing-Dependent Plasticity in Prefrontal Cortex. *Neuron* 54:73–87.
44. Seol, G.H., Ziburkus, J., Huang, S., Song, L., Kim, I.T., Takamiya, K., Huganir, R.L., Lee, H.-K., and Kirkwood, A. (2007). Neuromodulators Control the Polarity of Spike-Timing-Dependent Synaptic Plasticity. *Neuron* 55:919.
45. Guo, Y., Huang, S., Pasquale, R. de, McGehrin, K., Lee, H.-K., Zhao, K., and Kirkwood, A. (2012). Dark exposure extends the integration window for spike-timing dependent plasticity. *J. Neurosci* 32:15027

Figure 1

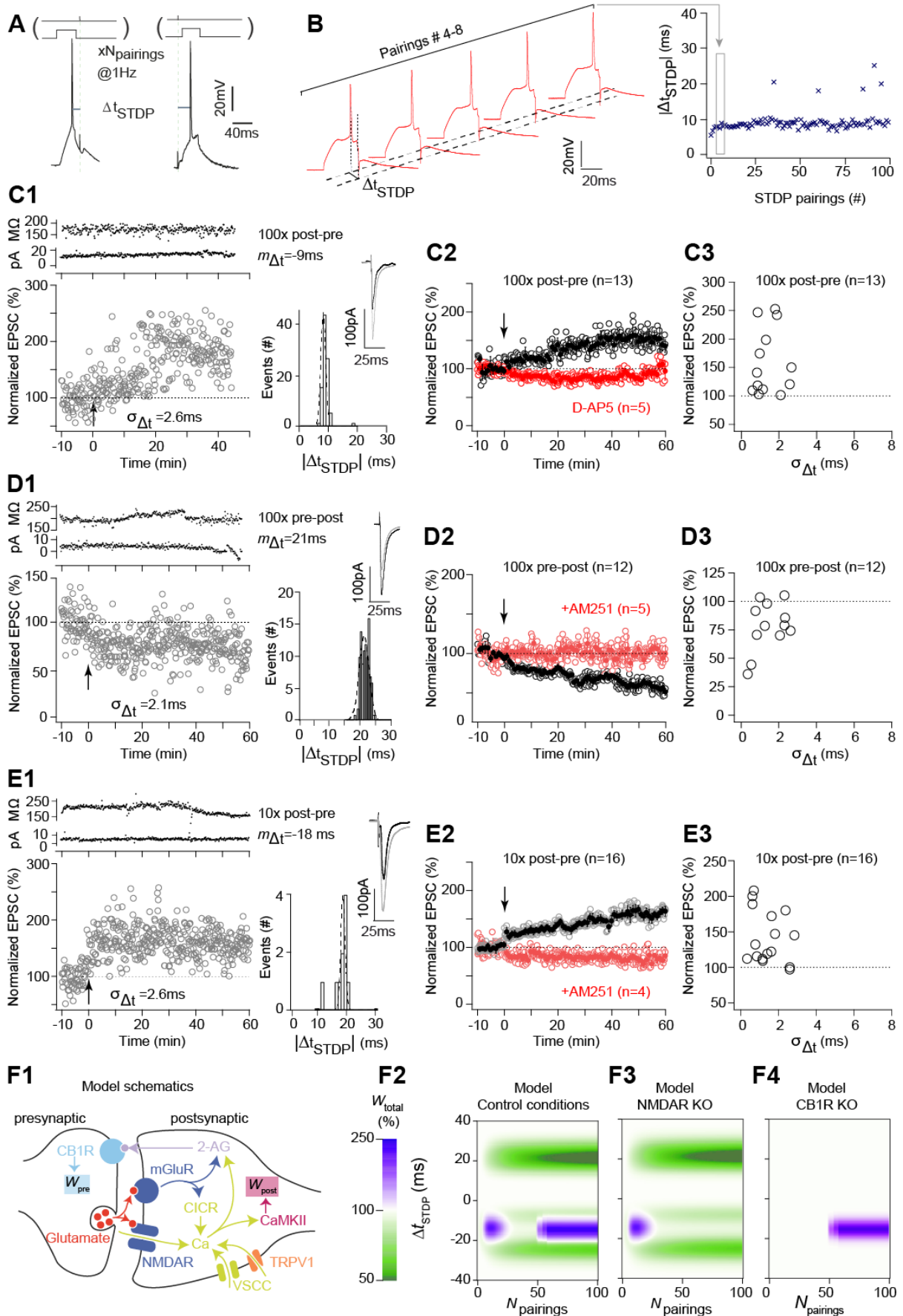


Figure 2

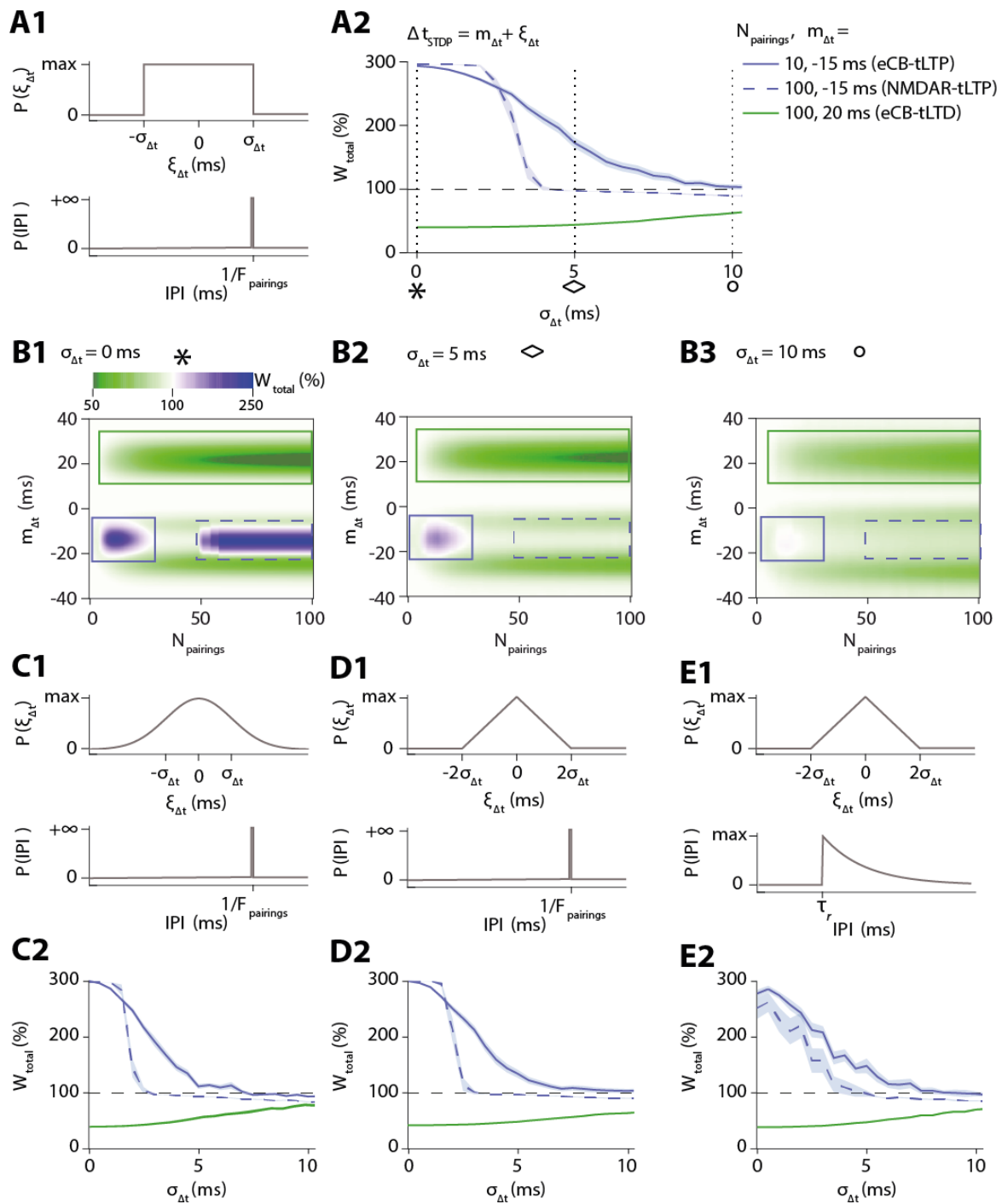


Figure 3

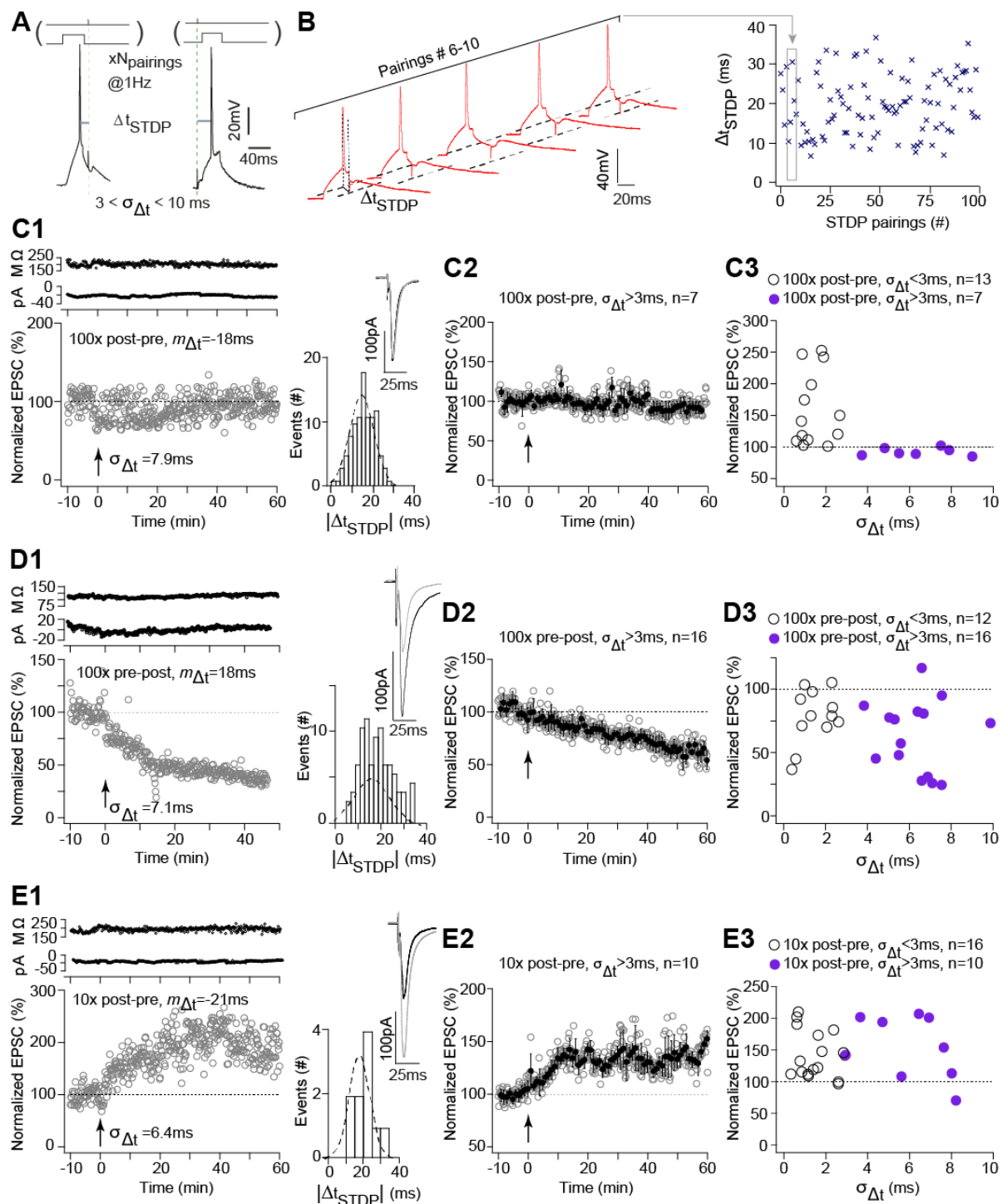


Figure 4

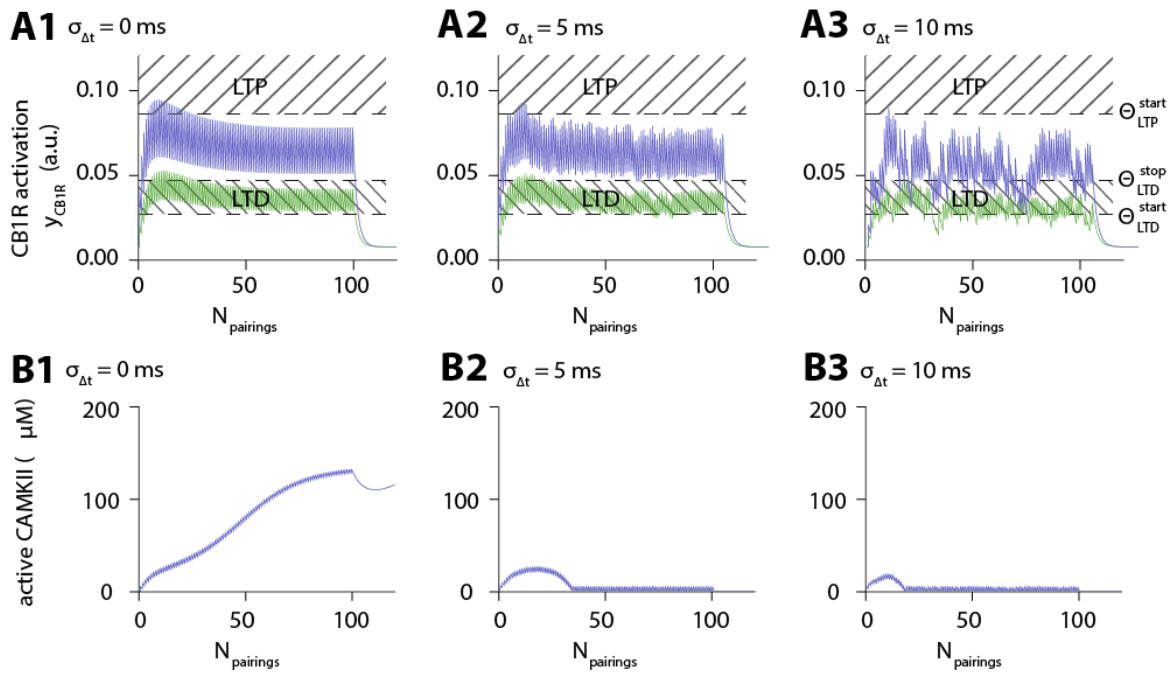


Figure 5

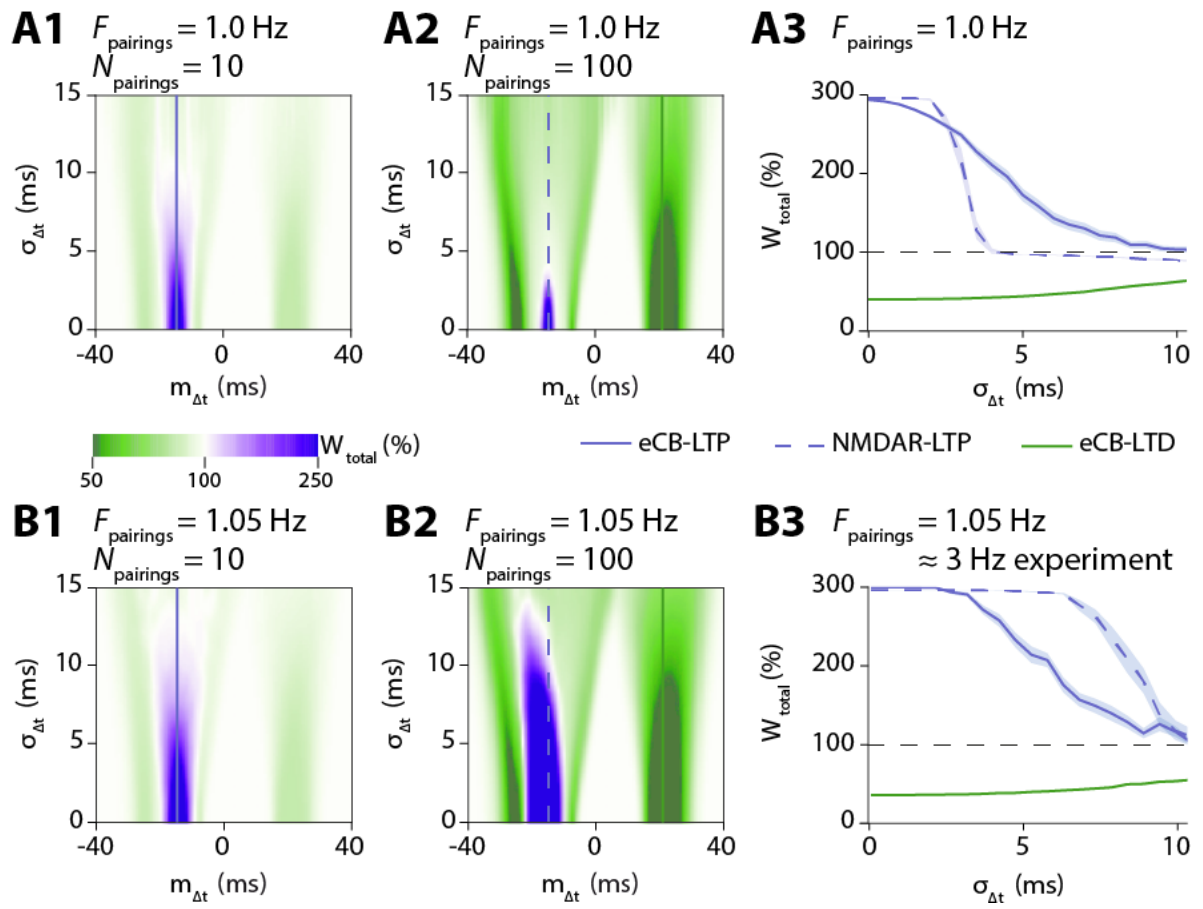


Figure 6

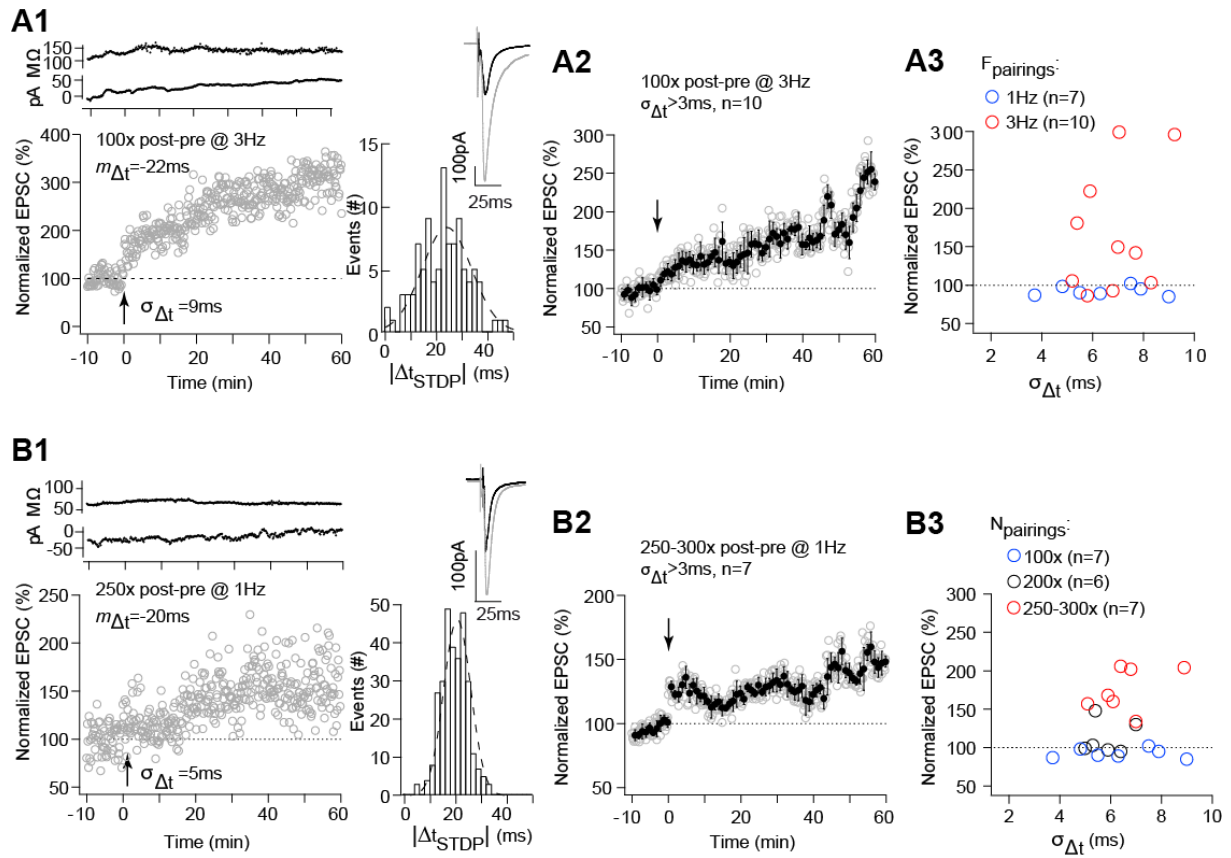
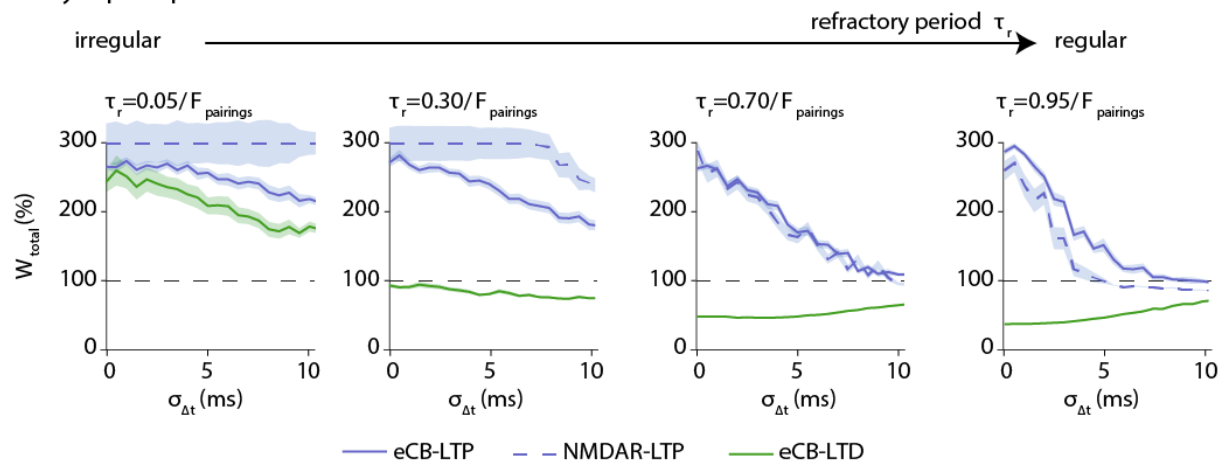


Figure 7

Presynaptic spike trains



DISCUSSION GENERALE

La mise en place d'apprentissages procéduraux (formation d'automatismes) est accompagnée par des phénomènes de plasticité synaptique au niveau du striatum dorsal (Koralek et al., 2012; Yin et al., 2009). Nous avons étudiés comment l'activité des afférences cortico-striatales et thalamo-striatales (les deux grandes entrées glutamatergiques excitatrices projetant au striatum) peut induire de la plasticité synaptique de type STDP, une règle d'apprentissage synaptique hebbienne, au niveau du striatum (voir §3.). Dans ce manuscrit, nous avons montré que les STDPs cortico-striatale et thalamo-striatale sont toutes deux bidirectionnelles mais présentent des polarités opposées (respectivement anti-hebbienne et hebbienne), ainsi que des phénomènes de plasticités hétéro-synaptiques réciproques entre ces deux synapses (cf Résultats – Article 1). Dans un second temps, la question de la robustesse des plasticités synaptiques cortico-striatales à long-terme, et donc de leurs conditions d'émergence, a été évaluée par l'augmentation de la variabilité temporelle (jitter) entre les activités pré- et post-synaptiques (cf Résultats – Article 2). Cependant plusieurs éléments clefs manquent encore pour établir une image globale du traitement des informations corticales et thalamiques par le striatum ; pour cela, il faudrait 1) déterminer la robustesse de la STDP thalamo-striatale (NMDAR-tLTD et -tLTP) (comme nous l'avons fait pour la STDP cortico-striatale dans l'article N°2; 2) Identifier les différents acteurs et les différents mécanismes sous-tendant les plasticités hétéro-synaptiques induites par les protocoles de STDP cortico-striatale et thalamo-striatale ; 3) Définir les différences de propriétés synaptiques pouvant expliquer la polarité opposée des STDPs cortico-striatale et la thalamo-striatale et enfin 4) comprendre l'avantage fonctionnelle de STDP de polarités opposées dans le traitement des informations (stockage et rappel) par le striatum.

1. Remise en cause de la vision driver-cortical et modulateur-thalamique

D'une façon globale, les afférences excitatrices peuvent assurer deux rôles : soit un rôle de « driver » soit un rôle de « modulateur » (Bosch-Bouju et al., 2013; Lee and Sherman, 2010). Les afférences dites « driver » sont capables d'imposer (conduire au sens propre) la décharge du neurone ciblée alors que les afférences « modulatrices » influent sur le neurone cible sans provoquer sa décharge (mais la module efficacement). Les structures « driver » présentent des caractéristiques anatomiques et physiologiques qui leurs sont

propres. Par conséquent toutes les afférences qui ne remplissent pas les critères « driver » sont considérées comme « modulatrices » par défaut. Ainsi, sur le plan anatomique, les projections « driver » ciblent les dendrites proximales de façon focale. Sur le plan physiologique, les projections « drivers » doivent remplir trois critères : 1) les afférences sont glutamatergiques pour permettre la dépolarisation du neurone post-synaptique, préférentiellement jusqu'à sa décharge; 2) le glutamate agit *via* des récepteurs ionotropiques dans l'optique d'agir rapidement sur les conductances membranaires post-synaptiques ; et 3) la probabilité de libération de glutamate au niveau des afférences « driver » est forte (la plasticité à court-terme montre de la dépression).

Il est classiquement admis que le cortex est le principal « driver » du striatum mais également les ganglions de la base car des enregistrements *in vivo* montrent que le cortex imprime son rythme au niveau du potentiel de membrane des MSNs (Mahon et al., 2001) (voir §2.1.2.) et que le noyau thalamique CM/Pf est un modulateur de l'axe cortico-striatal (Huerta-Ocampo et al., 2014). Cependant plusieurs éléments remettent en cause la classification stricte cortex (driver) et CM/Pf (modulateur).

D'abord, la stimulation *in vitro* des afférences en provenance du complexe thalamique CM/Pf peut entraîner la décharge d'un MSN ce qui est admis comme étant propre aux afférences dites « driver ». De plus, les neurones du CM/Pf innervent les MSNs densément et de manière focale (Parent and Parent, 2005) et la transmission thalamo-striatale est médiée par des récepteurs glutamatergiques ionotropiques (NMDARs et AMPARs) (Smeal et al., 2007, 2008 ; Ding et al., 2008 ; voir résultats de l'article N°1, Figure 1 b3). Enfin, chez la souris, les synapses thalamo-striatales montrent de la dépression à court-terme en réponse aux doubles stimulations (« paired pulses ») traduisant une forte probabilité de libération de glutamate par l'élément présynaptique (Ding et al., 2008). Ces observations montrent clairement que le rôle complexe CM/Pf ne peut se limiter à la seule modulation de l'axe cortico-striatal.

Si on examine de plus près les propriétés de l'axe cortico-striatale, on peut considérer que le cortex quant à lui, ne répond pas à tous les critères des « drivers » ce qui, d'après la définition driver/modulateur, le classerait par défaut dans la catégorie modulateur. Tout d'abord, chez la souris, les synapses cortico-striatales montrent de la facilitation en réponse aux doubles chocs traduisant une faible probabilité de libération de glutamate par l'élément

pré-synaptique (Ding et al., 2008). Ensuite, la stimulation des afférences cortico-striatales ne se limitent pas à l'activation de récepteurs glutamatergiques ionotropiques puisque les récepteurs métabotropiques post-synaptiques mGluR₅ sont également activés (Cui et al., 2015; Kreitzer and Malenka, 2005; Sung et al., 2001; Uchigashima et al., 2007). De plus, une étude récente a montré que l'activation des récepteurs aux endocannabinoïdes CB₁R au niveau de la synapse cortico-striatale entraîne une LTD au niveau de la synapse thalamo-striatale (Wu et al., 2015b); ce qui montre que le cortex est capable de moduler l'axe thalamo-striatale.

L'ensemble de ces éléments tend à montrer que la vision driver (cortex)/ modulateur (thalamus) semble trop caricatural. L'émergence de plasticités homo-synaptiques et hétéro-synaptiques aux synapses cortico-striatales et thalamo-striatales (voir résultats présentés dans l'article N°1) souligne le double rôle driver/modulateur qu'exerce aussi bien le cortex que le thalamus.

2. Evaluation de la robustesse des plasticités synaptiques à long-terme induites par la STDP thalamo-striatale

Pour la STDP cortico-striatale (« non classique » et anti-hebbienne; voir §4.1.2.), les plasticités synaptiques à long-terme dépendantes de la signalisation rétrograde endocannabinoïde sont beaucoup plus robustes, à la variabilité temporelle (donc au bruit) entre les activités pré-synaptique et post-synaptique, que celles dépendantes des récepteurs NMDA (cf Résultats – Article 2). Contrairement aux plasticités cortico-striatales, la t-LTD et la t-LTP thalamo-striatales dépendent toutes les deux du récepteur NMDA (dans le cadre d'une STDP hebbienne classique à un seul détecteur de coïncidence voir (§3.3.). Ces éléments soulèvent une question centrale que nous testerons: est-ce que les NMDAR-tLTD et NMDAR-tLTP thalamo-striatales sont aussi peu robustes à la variabilité temporelle que la NMDAR-tLTP cortico-striatale? Cela signifierait ainsi que les plasticités hebbiennes thalamo-striatales auraient plus de mal à s'établir dans un contexte bruité.

D'un point de vue fonctionnelle, si la robustesse des NMDAR-tLTD et NMDAR-tLTP thalamo-striatale est équivalente à celle de la NMDAR-tLTP cortico-striatale, cela pourrait signifier que le striatum possède trois traitements possibles des informations

cortico/thalamiques. Un traitement « endocannabinoïde seul » quand la séquence temporelle des activités cortico-striatales est moins « fiable » ou régulière, un traitement « endocannabinoïde ou NMDAR » quand ces séquences temporelles sont plus régulières et un traitement « NMDAR seul » lorsque la séquence temporelle des activités thalamo-striatales devient « fiable ». Pour des séquences thalamo-striatales temporellement « moins fiable » les plasticités dépendantes des NMDAR ne pourraient pas émerger. L'ensemble de ce raisonnement ne prend pas en compte les phénomènes de plasticité hétéro-synaptique réciproque entre la synapse cortico-striatale et la synapse thalamo-striatale. Cela pourra être testé par un modèle mathématique (croisant les deux modèles des articles 1 et 2).

3. Quels mécanismes intracellulaires sous-tendent les plasticités hétéro-synaptiques cortico/thalamo-striatales ?

Plusieurs mécanismes peuvent être à l'origine de la plasticité hétéro-synaptique *réciproque* cortico/thalamo-striatale.

Dans le cadre d'études portant sur les plasticités induites par HFS, le calcium intracellulaire est un acteur clef pour l'induction de plasticités hétéro-synaptiques (Arani et al., 2013; Bright and Brickley, 2008; Han and Heinemann, 2013; Lee et al., 2012; Nugent et al., 2007). Comme pour les plasticités homo-synaptiques, le calcium proviendrait des canaux calciques voltage-dépendant, dont l'activation est provoquée par les bouffées de potentiels d'action rétro-propageants (Miyakawa et al., 1992; Petrozzino and Connor, 1994; Schiller et al., 1995, 1998; Yuste and Denk, 1995), et/ou des stocks internes (Berridge, 1998; Fagni et al., 2000; Nakamura et al., 1999). Ainsi, les variations calciques dans les dendrites « non-actifs » dépendraient des propriétés de la rétro-propagation, du nombre et de la fréquence des PAs (Golding et al., 2002; Larkum et al., 1999; Lisman and Spruston, 2005; Spruston et al., 1995) mais également de la distance par rapport au site de la plasticité homo-synaptique (Royer and Paré, 2003).

Le monoxyde d'azote (NO) pourrait être un acteur potentiel de la plasticité hétéro-synaptique cortico/thalamo-striatale. En effet, le NO est un messenger impliqué dans la mise en place de plasticité hétéro-synaptique local au niveau de l'amygdale (Lange et al., 2012),

de l'aire tegmentale ventrale (Nugent et al., 2007), du cervelet et de l'hippocampe (E M Schuman and Madison, 1994). Le mode de fonctionnement pourrait être le suivant : les synapses activées produisent du NO qui diffuse aux autres synapses non-activées (Hardingham et al., 2013). La limite de ce candidat réside, au niveau de CA1, dans sa participation à l'induction de plasticité uniquement à la suite d'un protocole avec des activations soutenues (Phillips et al., 2008). Par conséquent, il reste à savoir si les propriétés de diffusion du NO sont les mêmes dans le striatum et si les protocoles de STDPs cortico-striatale et thalamo-striatale sont assez « puissants » pour assurer une libération suffisante de NO.

L'activation des récepteurs glutamatergiques mGluR₁ permet la production, la libération et l'action rétrograde des endocannabinoïdes. Plusieurs études ont montré que les endocannabinoïdes peuvent induire de la LTD hétéro-synaptique au niveau des synapses inhibitrices de l'amygdale baso-latérale (Marsicano et al., 2002) et de l'hippocampe (Chevalyere and Castillo, 2003). Deux mécanismes de plasticité hétéro-synaptique dépendante de la signalisation rétrograde ont été observés : 1) *via* l'activation directe des CB₁Rs, au niveau des synapses inactives, par les endocannabinoïdes produits à la synapse active (Yasuda et al., 2008) ou 2) *via* l'activation des mGluR_{1/5}, au niveau des synapses inactives, par le glutamate libéré à la synapse active (Chevalyere and Castillo, 2003; Yang and Calakos, 2013). Bien que la libération d'endocannabinoïdes au niveau de la synapse cortico-striatale entraîne une dépression de la transmission thalamo-striatale, les mécanismes de cette plasticité hétéro-synaptique restent mal compris puisque les terminaisons thalamiques expriment peu ou pas de CB₁Rs (Wu et al., 2015b). Enfin, d'autres études ont mis en évidence des LTD hétéro-synaptiques médiées par la libération d'ATP et d'adénosine en provenance soit des neurones (Lovatt et al., 2012), soit des astrocytes (Chen et al., 2013; Pascual et al., 2005; Serrano et al., 2006; Zhang et al., 2003).

Ainsi, la plasticité hétéro-synaptique cortico/thalamo-striatale dépendrait de facteurs libérés par la plasticité homo-synaptique, tels que des messagers intracellulaires ou extracellulaires (incluant les signaux rétrogrades). Parmi l'ensemble des candidats cités ci-dessus, le calcium intracellulaire est le facteur potentiel majeur de la plasticité hétéro-synaptique cortico/thalamo-striatale. Par conséquent, dans les MSNs, nous testerons cette

hypothèse en analysant les variations calciques induits par les stimulations corticales et thalamiques au niveau des dendrites des MSNs grâce à la microscopie bi-photonique.

4. Remodelage des STDPs striatales dans la maladie de Parkinson

Les afférences thalamo-striatales du complexe CM/Pf dégénèrent massivement chez les patients parkinsoniens (Brooks and Halliday, 2009; Halliday, 2009; Henderson et al., 2000a, 2000b, 2005) ; cet effet est retrouvé chez les animaux modèles de la maladie de Parkinson : le singe MPTP (Villalba et al., 2014) (Figure 24) et le rat 6-OHDA (Aymerich et al., 2006). De façon intéressante, les afférences thalamo-striatales ciblant les épines des MSNs dégénèrent moins fortement que celles ciblant le tronc des dendrites (Raju et al., 2008). Ce changement de connectivité thalamo-striatale est accompagné d'une modification des règles de la STDP thalamo-striatale, passant d'une polarité hebbienne à une polarité anti-hebbienne (cf Résultats complémentaires) chez les rats modèles « parkinsoniens ».

Cette observation soulève la question suivante : est-ce que la polarité des STDPs au niveau des MSNs dépend du compartiment ciblé ; l'épine étant le lieu de STDPs anti-hebbiennes et le tronc dendritique étant le lieu de STDPs hebbiennes ?

Pour tester cette hypothèse, nous devons d'abord exclure que l'absence de dopamine, à elle seule, pourrait inverser la polarité de la STDP thalamo-striatale. Pour cela, nous utiliserons le SCH23390 et le sulpiride pour bloquer respectivement l'activation des récepteurs dopaminergiques D_1 et D_2 . A noter que, les afférences dopaminergiques ciblent essentiellement les épines dendritiques au niveau des MSNs, par conséquent les synapses axo-dendritiques (dont la majorité des synapses CM/Pf) reçoivent à priori moins de dopamine que les synapses axo-épineuses.

La STDP étant largement médiée par des variations transitoires calciques, nous devons établir les propriétés calciques des synapses thalamo-striatales et cortico-striatales. Pour cela, nous analyserons les cinétiques calciques, tout au long des 100 appariements à 1 Hz, au niveau des épines et des troncs dendritiques grâce à la microscopie bi-photonique, puis nous identifierons les synapses cortico-striatales et thalamo-striatales via les marqueurs vGluT1 et vGluT2, respectivement (voir §4.2.1.). Chez les animaux sains, l'accès à ces données

permettra d'établir les « signatures » des entrées calciques au niveau des MSNs en fonction des entrées présynaptiques et des compartiments ciblés. En condition de déplétion dopaminergique chronique (rats 6-OHDA), nous pourrions observer le changement de ratio des synapses thalamo-striatales axo-épineuses/axo-dendritiques, comparer les éventuels changements des cinétiques calciques au niveau des synapses cortico-striatales et thalamo-striatales, puis tester la corrélation entre le compartiment ciblé et la polarité de la STDP. Si cette corrélation est vérifiée, il sera intéressant de déterminer les différentes voies de signalisation régissant les dynamiques calciques des épines et des troncs dendritiques.

Sur le plan physiopathologique, Nous testerons les effets du principal traitement de la maladie de Parkinson, la L-DOPA, sur des rats 6-OHDA et sham pour observer si ce traitement permet de rétablir une STDP thalamo-striatale physiologique c-a-d bidirectionnelle et Hebbienne.

5. L'« input timing-dependent plasticity » (ITDP)

Pour conclure, l'utilisation de protocoles dit d'« input timing-dependent plasticity » (ITDP) permettrait d'étudier les interactions entre les plasticités synaptiques cortico- et thalamo-striatales d'une manière plus physiologique. En effet, l'ITDP est basée sur la stimulation de deux entrées physiologiques (Cho et al., 2012; Dudman et al., 2007) (en l'occurrence ici le cortex et le thalamus), sans injecter de courant somatique pour activer la cellule post-synaptique (contrairement à la STDP ; voir §3.). Les activations cortico- et thalamo-striatales pouvant donner lieu à des activités sous- ou supra-liminaires au niveau des MSNs, il existe donc quatre grandes combinaisons de stimulations corticales et thalamiques à étudier : «sous-sous», «supra-supra», « sous-supra » et « supra-sous ». Ces protocoles, applicables aux MSNs et aux interneurons striataux, permettront d'établir les règles d'ITDP (différentes des celles de la STDP ?) aux synapses cortico- et thalamo-striatales mais également les fenêtres d'inductions de ces plasticités. Dans un deuxième temps, il sera crucial de déterminer si l'ITDP repose sur les mêmes détecteurs de coïncidences que la STDP (NMDAR, et signalisation rétrograde endocannabinoïde ; voir §3.3.). Pour cela nous utiliserons une approche pharmacologique pour établir les voies de signalisations sous-

tendant les plasticités synaptiques cortico- et thalamo-striatales induites par les différents protocoles d'ITDP.

Ensuite, dans l'optique de respecter les conditions les plus physiologiques possibles, l'étude de l'ITDP *in vivo* (sur souris éveillées) permettra de respecter l'intégralité des réseaux neuronaux et les grands systèmes neuromodulateurs possiblement impliqués dans les plasticités synaptiques cortico- et thalamo-striatales. Dans un deuxième temps, La modulation des différents réseaux striataux grâce l'optogénétique (opto-stimulation ou -inhibition) permettra de contrôler finement et d'évaluer les effets des neuromodulateurs telle que la dopamine (souris DAT-cre ::ChR2 ou::Arch3) et/ou de neurotransmetteurs tel que le GABA (souris Parv-cre ::ChR2 ou::Arch3, et som-cre :: ::ChR2 ou Arch3) sur les plasticités synaptiques cortico- et thalamo-striatales induites par l'ITDP (toutes ces lignées sont disponibles au laboratoire).

Ces différentes études expérimentales permettront d'établir de manière robuste les règles de l'ITDP cortico/ thalamo-striatale, sa contribution dans le codage d'apprentissages procéduraux ainsi que sa régulation par la dopamine et les réseaux locaux GABAergiques.

ANNEXES

Annexe 1

Altération de la STDP thalamo-striatale chez un modèle rongeur de la maladie de parkinson (rats 6OHDA)

Mendes A*, Perez S, Degos B et Venance L

Le striatum reçoit une innervation dense en provenance des neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale et de la substance noire compacte (SNc). La dopamine joue un rôle crucial dans les comportements dirigés vers un but et l'apprentissage par renforcement, lesquels sont particulièrement affectés chez les patients souffrants de la maladie de Parkinson (Surmeier et al., 2014), une maladie neurodégénérative caractérisée par la dégénérescence de la SNc. La dopamine est nécessaire pour l'induction de la plasticité synaptique cortico-striatale. Le cortex cérébral représente une des principale source d'innervation glutamatergique du striatum et les neurones de sortie du striatum (les MSNs pour « medium-sized spiny neurons ») (Shen et al., 2008; Surmeier et al., 2014). L'impact de la dopamine, sur la relation entre le thalamus (l'autre source d'innervation glutamatergique du striatum) et le striatum, est, lui, beaucoup moins étudié. Ce manque d'information concernant la voie thalamo-striatale peut s'expliquer par une observation, à savoir la distance entre les entrées dopaminergiques et les afférences thalamo-striatales. En effet, les noyaux centro-médian et parafasciculaire (complexe CM/Pf; noyaux thalamiques fournissant le plus d'afférences thalamo-striatales) ciblent principalement les troncs dendritiques (Lacey et al., 2007) alors que les afférences dopaminergiques ciblent les épines dendritiques (Smith et al., 2014). Cela laisse penser à priori, que la régulation dopaminergique des afférences thalamo-striatales serait moins puissante que celle s'exerçant sur les terminaisons cortico-striatales. Cependant, il ne peut être exclu que la dopamine diffuse jusqu'aux synapses thalamo-striatales et en modulent la transmission. De plus, chez les patients parkinsoniens le noyau CM/Pf dégénère massivement (Halliday, 2009; Henderson et al., 2000a, 2000b) indiquant un lien fort entre la maladie de Parkinson et l'axe thalamo-striatale, et potentiellement la plasticité synaptique thalamo-striatale.

Pour explorer cette hypothèse, nous avons utilisé un protocole de « spike-timing-dependent plasticity », une règle d'apprentissage synaptique hebbienne, chez des rats modèles de la maladie de Parkinson dont la SNc est unilatéralement lésée par injection de 6-hydroxy-

dopamine (rats 6-OHDA). Nous avons observé que chez les animaux 6-OHDA la STDP thalamo-striatale est bidirectionnelle et anti-hebbienne (la répétition de séquences post-pré induit de la potentiation à long-terme dépendante de la temporalité de l'appariement (t-LTP) et que la répétition de séquences pré-post induit de la dépression à long-terme dépendante de la temporalité de l'appariement (t-LTD)), soit l'inverse de la STDP thalamo-striatale chez des animaux sham (bidirectionnelle et hebbienne. Cela implique que la déplétion dopaminergique chronique striatale entraîne une ré-orientation de la polarité de la STDP thalamo-striatale.

RESULTATS PRELIMINAIRES :

Pour tester l'impact d'une déplétion dopaminergique chronique sur les propriétés de la STDP thalamo-striatale, nous avons utilisé un rat modèle de la maladie de Parkinson pour lequel la transmission dopaminergique est fortement diminuée. Nous avons utilisé la 6-OHDA, une neurotoxine qui entraîne la dégénérescence des neurones dopaminergiques ; elle est associée avec la désipramine pour protéger les neurones noradrénergiques (voir le chapitre Méthodes). Nous avons réalisé des lésions unilatérales de la SNc grâce à l'injection d'un volume de 7 μ L de 6OHDA (2.5 mg/ml) (Fig. annexe 1c) ; Afin d'évaluer l'efficacité de la lésion neurotoxique, nous avons réalisé systématiquement après chaque expériences d'électrophysiologie, des immunohistochimies sur chaque animal utilisé (voir Méthodes). Le marquage de la tyrosine hydroxylase (enzyme impliquée dans la synthèse de la dopamine) striatale est réduit de 85 \pm 6% ($p < 0.0001$, $n=10$), deux semaines après les injections de 6OHDA réalisées sur des rats de P₅₀₋₆₀. Nous avons également opéré des animaux sham pour lesquels l'injection de 6OHDA est remplacée par une injection de solution saline, afin d'avoir le contrôle correspondant.

Nous avons tout d'abord vérifié que la STDP thalamo-striatale était effectivement hebbienne et bidirectionnelle chez les animaux sham, comme c'est le cas chez des animaux contrôles (voir Article N°1). En effet, la répétition de 100 appariements post-pré à 1 Hz (Fig. annexe 1a1) induit de la t-LTD (79 \pm 7%, $p=0.0441$, $n=5$; 4/5 neurones montrent une t-LTD; Fig. annexe 1a2) ; la répétition de 100 appariements pré-post à 1 Hz (Fig. annexe 1b1) induit quant à elle de la t-LTP (141 \pm 16%, $p=0.0473$, $n=6$; 4/6 neurones montrent une t-LTP; Fig. annexe 1b2).

Chez les rats dont une SNc a été lésée via l'injection de 6-OHDA, la répétition de 100 appariements post-pré à 1 Hz induit de la t-LTP ($186\pm 35\%$, $p=0.0038$, $n=5$; 5/5 neurones montrent une t-LTP; Fig. annexe 1a2); la répétition de 100 appariements pré-post à 1 Hz induit de la t-LTD ($79\pm 5\%$, $p=0.0027$, $n=5$; 5/5 neurones montrent une t-LTD; Fig. annexe 1b2). Par conséquent, la STDP thalamo-striatale chez les rats « parkinsoniens » est toujours bidirectionnelle mais est devenue anti-hebbienne; cette STDP présente donc une polarité inversée par rapport à celle observée chez les animaux sham (Fig. annexe 1d).

Ces résultats préliminaires sont particulièrement surprenants car au niveau de l'axe cortico-striatal, une déplétion de dopamine réalisée dans les mêmes conditions prévient toute induction de plasticité (Mathur and Lovinger, 2012; Surmeier et al., 2014). En conclusion, au lieu d'observer une absence de plasticité comme attendue d'après les résultats obtenus au niveau de l'axe cortico-striatale nous observons une STDP thalamo-striatale bidirectionnelle mais de polarité inversée (Fig. annexe 1d). Les effets du principal traitement de la maladie de Parkinson, la L-DOPA, sur la STDP thalamo-striatale anti-hebbienne des rats 6-OHDA et hebbienne des rats sham restent à évaluer. Notamment, pour observer si ce traitement permet de rétablir une STDP thalamo-striatale « physiologique » hebbienne.

REFERENCES:

- Halliday, G.M. (2009). Thalamic changes in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 15 Suppl 3, S152-155.
- Henderson, J.M., Carpenter, K., Cartwright, H., and Halliday, G.M. (2000a). Degeneration of the centred median-parafascicular complex in Parkinson's disease. *Ann. Neurol.* 47, 345–352.
- Henderson, J.M., Carpenter, K., Cartwright, H., and Halliday, G.M. (2000b). Loss of thalamic intralaminar nuclei in progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease: clinical and therapeutic implications. *Brain J. Neurol.* 123 (Pt 7), 1410–1421.
- Lacey, C.J., Bolam, J.P., and Magill, P.J. (2007). Novel and Distinct Operational Principles of Intralaminar Thalamic Neurons and Their Striatal Projections. *J. Neurosci.* 27, 4374–4384.
- Mathur, B.N., and Lovinger, D.M. (2012). Endocannabinoid–Dopamine Interactions in Striatal Synaptic Plasticity. *Front. Pharmacol.* 3.

Shen, W., Flajolet, M., Greengard, P., and Surmeier, D.J. (2008). Dichotomous Dopaminergic Control of Striatal Synaptic Plasticity. *Science* 321, 848–851.

Smith, Y., Galvan, A., Ellender, T.J., Doig, N., Villalba, R.M., Huerta-Ocampo, I., Wichmann, T., and Bolam, J.P. (2014). The thalamostriatal system in normal and diseased states. *Front. Syst. Neurosci.* 8.

Surmeier, D.J., Graves, S.M., and Shen, W. (2014). Dopaminergic modulation of striatal networks in health and Parkinson's disease. *Curr. Opin. Neurobiol.* 29, 109–117.

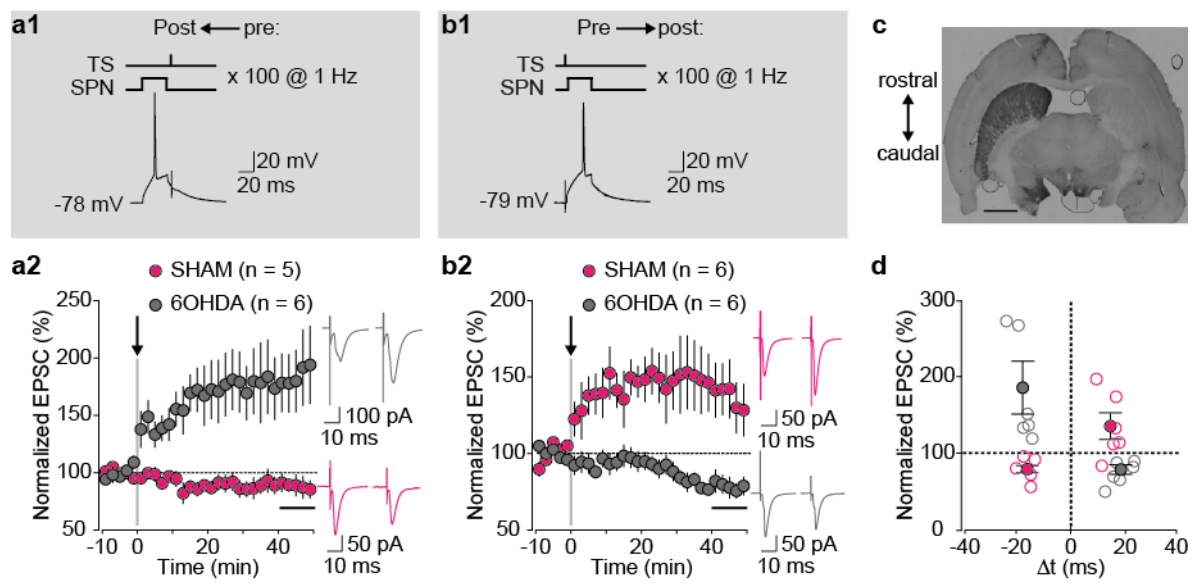
LEGENDES :

Figure annexe 1 : La STDP thalamo-striatale est bidirectionnelle et hebbienne chez les rats 6-OHDA.

(a-b) La déplétion dopaminergique striatale entraîne une inversion de la polarité de la STDP thalamo-striatale dépendante de la séquence temporelle des appariements : post-pré (a1) versus pré-post (b1). (a2) Décours temporel moyen, pour la répétition de 100 appariements post-pré à 1 Hz, de la t-LTD thalamo-striatale chez les animaux sham et de la t-LTP thalamo-striatale chez les animaux lésés à la 6-OHDA. (b2) Décours temporel moyen, pour la répétition de 100 appariements pré-post à 1 Hz, de la t-LTP thalamo-striatale chez les animaux sham et de la t-LTD thalamo-striatale chez les animaux lésés à la 6-OHDA. (c) L'injection unilatérale de 6-OHDA dans la SNc entraîne une dégénérescence des neurones dopaminergiques de la SNc et une perte de leurs afférences striatales ; illustrée par un immunomarquage de la tyrosine hydroxylase sur une tranche oblique de cerveau de rat. Barre d'échelle : 2.5 mm. (d) Graphique récapitulatif illustrant la STDP thalamo-striatale hebbienne chez les rats sham et anti-hebbienne chez les rats 6OHDA. La force synaptique est déterminée 40-50 minutes après le protocole de STDP (cercles vides : neurones individuels ; cercle noir : moyenne). Ainsi, la STDP thalamo-striatale chez les rats 6-OHDA est bidirectionnelle et anti-hebbienne et présente une polarité inversée par rapport à celle observée chez des animaux sham (bidirectionnelle et hebbienne).

Les inserts correspondent à la moyenne des amplitudes des EPSCs pendant la ligne de base (trace en pointillée noire) et 40-50 min après le protocole de STDP (trace grise verticale). Les barres d'erreurs représentent les SEM. *: $p < 0.05$; **: $p < 0.01$; ***: $p < 0.001$.

Figure annexe 1



Annexe 2

Spike-timing dependent plasticity thalamo-striatale au niveau des interneurones GABAergiques de type « fast-spiking »

MENDES A et VENANCE L

Le noyau d'entrée des ganglions de la base, le striatum, comprend deux populations de neurones GABAergiques: les neurones de sorties du striatum (MSNs pour « medium-sized spiny neurons ») et les interneurones striataux GABAergiques. En se basant sur des critères électrophysiologiques, au moins deux classes d'interneurones ont été décrites : (1) les interneurones GABAergiques de type « fast-spiking » (FS ; et exprimant la parvalbumine) et (2) les interneurones GABAergiques de type « persistent and low-threshold spiking » (PLTS) (Kawaguchi, 1993).

Les propriétés de filtre des informations corticales et thalamiques des MSNs reposent sur leur l'excitabilité (les MSNs sont très hyperpolarisés de base) (Mahon et al., 2000; Mermelstein et al., 1998). Par conséquent, la régulation de l'excitabilité des MSNs par les interneurones GABAergiques est déterminante pour le traitement des informations corticales et thalamiques par les ganglions de la base. Les interneurones GABAergiques FS exercent un poids inhibiteur fort au niveau des MSNs (Kita, 1996; Koós and Tepper, 1999b; Plenz and Kitai, 1998). Les afférences cortico-striatales (Bennett and Bolam, 1994; Mallet et al., 2005; Ramanathan et al., 2002) et thalamo-striatales (Sciamanna et al., 2015), contactent de manière mono-synaptique les interneurones striataux FS, qui vont alors exercer une inhibition de type « feed-forward » sur les MSNs, ce qui permet d'augmenter la sélectivité des informations corticales et thalamiques par les MSNs. Si, au niveau des interneurones striataux FS, la plasticité synaptique à long-terme cortico-striatale a été étudiée (Fino and Venance, 2011; Fino et al., 2008), aucune étude ne mentionne la plasticité synaptique à long-terme au niveau thalamo-striatal. Nous avons étudié cette plasticité synaptique thalamo-striatale au niveau des interneurones striataux FS grâce à la spike-timing-dependent plasticity (STDP), une règle d'apprentissage synaptique hebbienne basée sur la séquence temporelle des activités pré- et post-synaptiques. Contrairement à la STDP thalamo-striatale au niveau des MSNs (bidirectionnelle et hebbienne ; c.-à-d. que la répétition de séquence post-pré induit de la dépression à long-terme dépendante de la temporalité de l'appariement (t-LTD) et que la

répétition de séquence pré-post induit de la potentiation à long-terme dépendante de la temporalité de l'appariement (t-LTP) ; voir Article N°1), la STDP thalamo-striatale au niveau des interneurones GABAergiques FS est bidirectionnelle et anti-hebbienne (la répétition de séquence post-pré induit de la t-LTP et que la répétition de séquence pré-post induit de la t-LTD). Si la t-LTP thalamo-striatale au niveau des interneurones FS est dépendante des récepteurs NMDA (NMDAR), les mécanismes sous-tendant la t-LTD ne sont actuellement pas connus.

RESULTATS PRELIMINAIRES :

Nous avons exploré les règles de la STDP thalamo-striatale au niveau des interneurones striataux GABAergiques de type « fast-spiking » grâce à la même tranche horizontale oblique que celle utilisée dans l'article N°1 et décrite originellement par Smeal et collaborateurs (Smeal et al., 2007, 2008). Les interneurones GABAergiques de type « fast-spiking » (n= 25) ont été identifiés électrophysiologiquement grâce à leurs propriétés caractéristiques : un taux de décharge très élevé, des potentiels d'actions très fins (de l'ordre d'1 ms) présentant une brève phase d'after-hyperpolarisation de très grande amplitude. Le protocole de STDP consistait en un appariement des stimulations pré- et post-synaptique séparées par un délai fixe, Δt_{STDP} , répétées 100 fois à une fréquence de 1 Hz ; $\Delta t_{STDP} < 0$ quand la stimulation post-synaptique précède la stimulation pré-synaptique appariée (séquence post-pré) (Fig. annexe 2a1), alors que $\Delta t_{STDP} > 0$ quand la stimulation post-synaptique suit la stimulation pré-synaptique appariée (séquence pré-post) (Fig. annexe 2b1). Aux synapses thalamo-striatales des interneurones GABAergique fast-spiking, nous observons une STDP bidirectionnelle et anti-hebbienne pour une fenêtre temporelle d'induction comprise entre $-30 < \Delta t_{STDP} < +30$ ms. En effet, l'appariement post-pré ($\Delta t_{STDP} < 0$) induit de la t-LTP ($146 \pm 11\%$, $p=0.0038$, $n=8$; 6/8 neurones montrent de la t-LTP; Fig. annexe 2a2), alors que l'appariement pré-post ($\Delta t_{STDP} > 0$) induit de la t-LTD ($75 \pm 5\%$, $p=0.0026$, $n=7$; 5/7 neurones montrent de la t-LTD; Fig. annexe 2b2). Pour conclure, il est intéressant de noter qu'au niveau des interneurones « fast-spiking », la STDP cortico-striatale est hebbienne (Fino and Venance, 2011; Fino et al., 2008) alors que la STDP thalamo-striatale est quant à elle anti-hebbienne (Fig. annexe 2c). Par conséquent, les STDPs cortico- et thalamo-striatales chez les interneurones « fast-spiking » présentent des polarités en miroir de celles des STDPs chez les MSNs. En effet, au niveau de la voie cortico-striatale les MSNs et les interneurones GABAergiques de type « fast-spiking » montrent des

STDP anti-hebienne et hebbienne, respectivement, alors qu'au niveau de la voie thalamo-striatale les MSNs et les interneurons GABAergiques de type « fast-spiking » montrent des STDP hebbienne et anti-hebbienne, respectivement.

Les voies de signalisation impliquées dans la STDP hebbienne cortico-striatale au niveau des interneurons « fast-spiking » ont été identifiées : il s'agit en fait d'une voie unique de signalisation puisque la t-LTD et la t-LTP sont toutes les deux médiées par les NMDAR (Fino et al., 2008). Nous avons exploré les récepteurs impliqués, au niveau des interneurons « fast-spiking », dans la STDP anti-hebbienne thalamo-striatale. Nous avons donc testé si la t-LTD et la t-LTP au niveau thalamo-striatal étaient, elles aussi, médiées par les NMDAR. Nos résultats préliminaires montrent que l'inhibition des NMDAR par le D-AP5 (50 μ M) empêche l'établissement de la t-LTP normalement induit par 100 appariements post-pre (103 \pm 9%, $p=0.7658$, $n=5$; 4/5 neurones ne montrent pas de plasticité; Fig. annexe 2a2) ; pour la t-LTD normalement induit par 100 appariements pre-post les résultats, celle-ci est statistiquement empêchée suite à une inhibition des NMDAR, cependant les résultats demandent à être confirmés (86 \pm 6%, $p=0.1027$, $n=5$; 3/5 neurones montrent de la t-LTD; Fig. annexe 2b2). Ces observations nécessitent d'être affinées en augmentant le nombre d'expériences pour chaque condition et en particulier pour les appariements pré-post.

REFERENCES:

- Bennett, B.D., and Bolam, J.P. (1994). Synaptic input and output of parvalbumin-immunoreactive neurons in the neostriatum of the rat. *Neuroscience* 62, 707–719.
- Fino, E., and Venance, L. (2011). Spike-timing dependent plasticity in striatal interneurons. *Neuropharmacology* 60, 780–788.
- Fino, E., Deniau, J.-M., and Venance, L. (2008). Cell-specific spike-timing-dependent plasticity in GABAergic and cholinergic interneurons in corticostriatal rat brain slices. *J. Physiol.* 586, 265.
- Kawaguchi, Y. (1993). Physiological, morphological, and histochemical characterization of three classes of interneurons in rat neostriatum. *J. Neurosci.* 13, 4908–4923.

- Kita, H. (1996). Glutamatergic and GABAergic postsynaptic responses of striatal spiny neurons to intrastriatal and cortical stimulation recorded in slice preparations. *Neuroscience* 70, 925–940.
- Koós, T., and Tepper, J.M. (1999). Inhibitory control of neostriatal projection neurons by GABAergic interneurons. *Nat. Neurosci.* 2, 467–472.
- Mahon, S., Deniau, J.M., Charpier, S., and Delord, B. (2000). Role of a striatal slowly inactivating potassium current in short-term facilitation of corticostriatal inputs: a computer simulation study. *Learn. Mem. Cold Spring Harb. N* 7, 357–362.
- Mallet, N., Moine, C.L., Charpier, S., and Gonon, F. (2005). Feedforward Inhibition of Projection Neurons by Fast-Spiking GABA Interneurons in the Rat Striatum In Vivo. *J. Neurosci.* 25, 3857–3869.
- Mermelstein, P.G., Song, W.-J., Tkatch, T., Yan, Z., and Surmeier, D.J. (1998). Inwardly Rectifying Potassium (IRK) Currents Are Correlated with IRK Subunit Expression in Rat Nucleus Accumbens Medium Spiny Neurons. *J. Neurosci.* 18, 6650–6661.
- Plenz, D., and Kitai, S.T. (1998). Up and down states in striatal medium spiny neurons simultaneously recorded with spontaneous activity in fast-spiking interneurons studied in cortex-striatum-substantia nigra organotypic cultures. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 18, 266–283.
- Ramanathan, S., Hanley, J.J., Deniau, J.-M., and Bolam, J.P. (2002). Synaptic Convergence of Motor and Somatosensory Cortical Afferents onto GABAergic Interneurons in the Rat Striatum. *J. Neurosci.* 22, 8158–8169.
- Sciamanna, G., Ponterio, G., Mandolesi, G., Bonsi, P., and Pisani, A. (2015). Optogenetic stimulation reveals distinct modulatory properties of thalamostriatal vs corticostriatal glutamatergic inputs to fast-spiking interneurons. *Sci. Rep.* 5.
- Smeal, R.M., Gaspar, R.C., Keefe, K.A., and Wilcox, K.S. (2007). A rat brain slice preparation for characterizing both thalamostriatal and corticostriatal afferents. *J. Neurosci. Methods* 159, 224–235.

Smeal, R.M., Keefe, K.A., and Wilcox, K.S. (2008). Differences in excitatory transmission between thalamic and cortical afferents to single spiny efferent neurons of rat dorsal striatum. *Eur. J. Neurosci.* 28, 2041–2052.

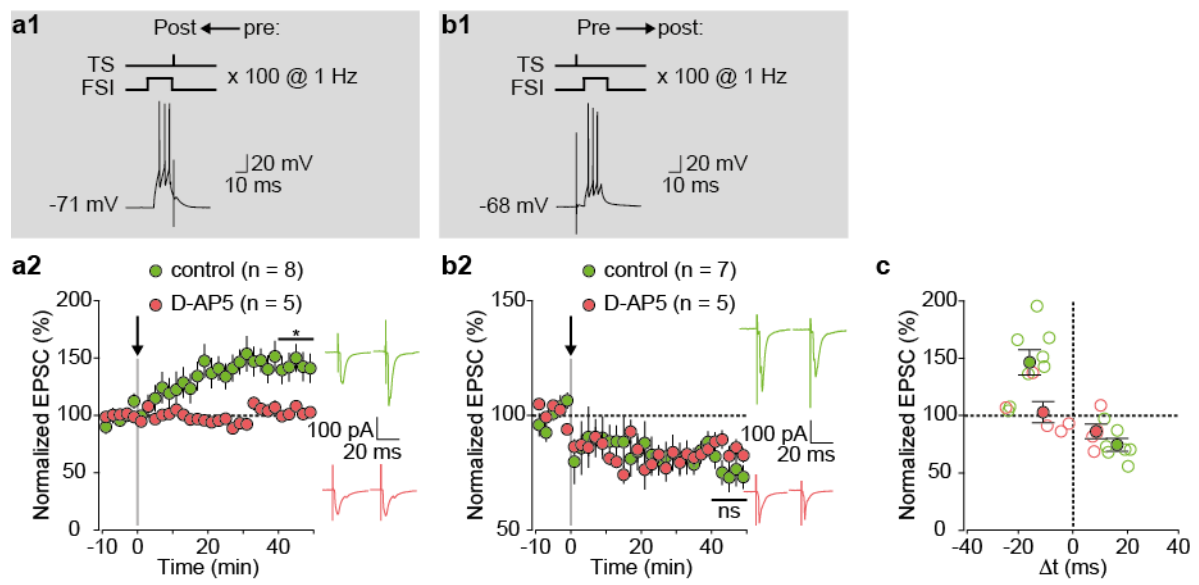
LEGENDES :

Figure annexe 2 : Les interneurons striataux « fast-spiking » montrent une STDP thalamo-striatale bidirectionnelle et anti-hebbienne.

(a-b) La STDP thalamo-striatale au niveau des interneurons FS est dépendante de la séquence temporelle des appariements : post-pré (a1) *versus* pré-post (b1). (a2) Décours temporel moyen, pour la répétition de 100 appariements post-pré à 1 Hz, de la t-LTP thalamo-striatale inhibée par un antagoniste des récepteurs NMDA (D-AP5). (b2) Décours temporel moyen, pour la répétition de 100 appariements pré-post à 1 Hz, de la t-LTD thalamo-striatale non inhibée par un antagoniste des NMDAR (D-AP5). (c) Graphique récapitulatif illustrant la STDP thalamo-striatale anti-hebbienne (avec une t-LTP NMDAR dépendante) au niveau des interneurons striataux FS. La force synaptique est déterminée 40-50 minutes après le protocole de STDP (cercles vides : neurones individuels ; cercles pleins noirs : moyenne). Ainsi, la STDP thalamo-striatale au niveau des interneurons striataux FS est bidirectionnelle et anti-hebbienne et présente une polarité inversée par rapport à celle observée au niveau des MSNs (bidirectionnelle et hebbienne).

Les inserts correspondent à la moyenne des amplitudes des EPSCs pendant la ligne de base (trace en pointillée noire) et 40-50 min après le protocole de STDP (trace grise verticale). Les barres d'erreurs représentent les SEM. *: $p < 0.05$; **: $p < 0.01$; ***: $p < 0.001$.

Figure annexe 2



REFERENCES

A

Ackermans, L., Duits, A., van der Linden, C., Tijssen, M., Schruers, K., Temel, Y., Kleijer, M., Nederveen, P., Bruggeman, R., Tromp, S., et al. (2011). Double-blind clinical trial of thalamic stimulation in patients with Tourette syndrome. *Brain J. Neurol.* 134, 832–844.

Ackermans, L., Neuner, I., Temel, Y., Duits, A., Kuhn, J., and Visser-Vandewalle, V. (2013). Thalamic deep brain stimulation for Tourette syndrome. *Behav. Neurol.* 27, 133–138.

Acquas, E., and Chiara, G.D. (2002). Dopamine — Acetylcholine Interactions. In *Dopamine in the CNS II*, (Springer, Berlin, Heidelberg), pp. 85–115.

Acquas, E., Tanda, G., and Di Chiara, G. (2002). Differential Effects of Caffeine on Dopamine and Acetylcholine Transmission in Brain Areas of Drug-naïve and Caffeine-pretreated Rats. *Neuropsychopharmacology* 27, 182–193.

Ade, K.K., Janssen, M.J., Ortinski, P.I., and Vicini, S. (2008). Differential tonic GABA conductances in striatal medium spiny neurons. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 28, 1185–1197.

Ahumada, J., de Sevilla, D.F., Couve, A., Buño, W., and Fuenzalida, M. (2013). Long-term depression of inhibitory synaptic transmission induced by spike-timing dependent plasticity requires coactivation of endocannabinoid and muscarinic receptors. *Hippocampus* 23, 1439–1452.

Akaike, A., Sasa, M., and Takaori, S. (1988). Muscarinic inhibition as a dominant role in cholinergic regulation of transmission in the caudate nucleus. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 246, 1129–1136.

Albin, R.L., Young, A.B., and Penney, J.B. (1989). The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci.* 12, 366–375.

Albin, R.L., Qin, Y., Young, A.B., Penney, J.B., and Chesselet, M.F. (1991). Preproenkephalin messenger RNA-containing neurons in striatum of patients with symptomatic and presymptomatic Huntington's disease: an in situ hybridization study. *Ann. Neurol.* 30, 542–549.

Alexander, G.E., and Crutcher, M.D. (1990). Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends Neurosci.* 13, 266–271.

Alger, B.E., and Kim, J. (2011). Supply and demand for endocannabinoids. *Trends Neurosci.* 34, 304–315.

- Alloway, K.D., Smith, J.B., and Watson, G.D.R. (2014). Thalamostriatal projections from the medial posterior and parafascicular nuclei have distinct topographic and physiologic properties. *J. Neurophysiol.* 111, 36–50.
- Anderson, M.E., and Yoshida, M. (1980). Axonal branching patterns and location of nigrothalamic and nigrocollicular neurons in the cat. *J. Neurophysiol.* 43, 883–895.
- Aosaki, T., Graybiel, A.M., and Kimura, M. (1994). Effect of the nigrostriatal dopamine system on acquired neural responses in the striatum of behaving monkeys. *Science* 265, 412–415.
- Aosaki, T., Kimura, M., and Graybiel, A.M. (1995). Temporal and spatial characteristics of tonically active neurons of the primate striatum. *J. Neurophysiol.* 73, 1234–1252.
- Aosaki, T., Kiuchi, K., and Kawaguchi, Y. (1998). Dopamine D1-Like Receptor Activation Excites Rat Striatal Large Spiny Neurons In Vitro. *J. Neurosci.* 18, 5180–5190.
- Apicella, P. (2007). Leading tonically active neurons of the striatum from reward detection to context recognition. *Trends Neurosci.* 30, 299–306.
- Apicella, P., Legallet, E., and Trouche, E. (1997). Responses of tonically discharging neurons in the monkey striatum to primary rewards delivered during different behavioral states. *Exp. Brain Res.* 116, 456–466.
- Arami, M.K., Sohya, K., Sarihi, A., Jiang, B., Yanagawa, Y., and Tsumoto, T. (2013). Reciprocal Homosynaptic and heterosynaptic long-term plasticity of corticogeniculate projection neurons in layer VI of the mouse visual cortex. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 33, 7787–7798.
- Arbuthnott, G.W., and Wickens, J. (2007). Space, time and dopamine. *Trends Neurosci.* 30, 62–69.
- Arbuthnott, G.W., Ingham, C.A., and Wickens, J.R. (2000). Dopamine and synaptic plasticity in the neostriatum. *J. Anat.* 196 (Pt 4), 587–596.
- Atherton, J.F., and Bevan, M.D. (2005). Ionic Mechanisms Underlying Autonomous Action Potential Generation in the Somata and Dendrites of GABAergic Substantia Nigra Pars Reticulata Neurons In Vitro. *J. Neurosci.* 25, 8272–8281.
- Augood, S.J., Faull, R.L.M., Love, D.R., and Emson, P.C. (1996). Reduction in enkephalin and substance P messenger RNA in the striatum of early grade Huntington's disease: A detailed cellular in situ hybridization study. *Neuroscience* 72, 1023–1036.
- Aymerich, M.S., Barroso-Chinea, P., Pérez-Manso, M., Muñoz-Patiño, A.M., Moreno-Igoa, M., González-Hernández, T., and Lanciego, J.L. (2006). Consequences of unilateral nigrostriatal denervation on the thalamostriatal pathway in rats. *Eur. J. Neurosci.* 23, 2099–2108.

B

- Balleine, B.W., and Dickinson, A. (1998). Goal-directed instrumental action: contingency and incentive learning and their cortical substrates. *Neuropharmacology* 37, 407–419.
- Bamford, N.S., Zhang, H., Schmitz, Y., Wu, N.-P., Cepeda, C., Levine, M.S., Schmauss, C., Zakharenko, S.S., Zablow, L., and Sulzer, D. (2004). Heterosynaptic Dopamine Neurotransmission Selects Sets of Corticostriatal Terminals. *Neuron* 42, 653–663.
- Barnes, T.D., Kubota, Y., Hu, D., Jin, D.Z., and Graybiel, A.M. (2005). Activity of striatal neurons reflects dynamic encoding and recoding of procedural memories. *Nature* 437, 1158–1161.
- Barnes, T.D., Mao, J.-B., Hu, D., Kubota, Y., Dreyer, A.A., Stamoulis, C., Brown, E.N., and Graybiel, A.M. (2011). Advance cueing produces enhanced action-boundary patterns of spike activity in the sensorimotor striatum. *J. Neurophysiol.* 105, 1861–1878.
- Barroso-Chinea, P., Castle, M., Aymerich, M.S., and Lanciego, J.L. (2008). Expression of vesicular glutamate transporters 1 and 2 in the cells of origin of the rat thalamostriatal pathway. *J. Chem. Neuroanat.* 35, 101–107.
- Barroso-Chinea, P., Rico, A.J., Conte-Perales, L., Gómez-Bautista, V., Luquin, N., Sierra, S., Roda, E., and Lanciego, J.L. (2011). Glutamatergic and cholinergic pedunculo-pontine neurons innervate the thalamic parafascicular nucleus in rats: changes following experimental parkinsonism. *Brain Struct. Funct.* 216, 319–330.
- Basu, J., Srinivas, K.V., Cheung, S.K., Taniguchi, H., Huang, Z.J., and Siegelbaum, S.A. (2013). A Cortico-Hippocampal Learning Rule Shapes Inhibitory Microcircuit Activity to Enhance Hippocampal Information Flow. *Neuron* 79, 1208–1221.
- Basu, J., Zaremba, J.D., Cheung, S.K., Hitti, F.L., Zemelman, B.V., Losonczy, A., and Siegelbaum, S.A. (2016). Gating of hippocampal activity, plasticity, and memory by entorhinal cortex long-range inhibition. *Science* 351, aaa5694.
- Beckstead, R.M. (1984). The thalamostriatal projection in the cat. *J. Comp. Neurol.* 223, 313–346.
- Bell, C.C., Han, V.Z., Sugawara, Y., and Grant, K. (1997). Synaptic plasticity in a cerebellum-like structure depends on temporal order. *Nature* 387, 278–281.
- Bender, V.A., Bender, K.J., Brasier, D.J., and Feldman, D.E. (2006). Two Coincidence Detectors for Spike Timing-Dependent Plasticity in Somatosensory Cortex. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 26, 4166.

- Bennett, B.D., and Bolam, J.P. (1993). Characterization of calretinin-immunoreactive structures in the striatum of the rat. *Brain Res.* 609, 137–148.
- Bennett, B.D., and Bolam, J.P. (1994). Synaptic input and output of parvalbumin-immunoreactive neurons in the neostriatum of the rat. *Neuroscience* 62, 707–719.
- Bennett, B.D., Callaway, J.C., and Wilson, C.J. (2000). Intrinsic Membrane Properties Underlying Spontaneous Tonic Firing in Neostriatal Cholinergic Interneurons. *J. Neurosci.* 20, 8493–8503.
- Berendse, H.W., and Groenewegen, H.J. (1990). Organization of the thalamostriatal projections in the rat, with special emphasis on the ventral striatum. *J. Comp. Neurol.* 299, 187–228.
- Berendse, H.W., and Groenewegen, H.J. (1991). Restricted cortical termination fields of the midline and intralaminar thalamic nuclei in the rat. *Neuroscience* 42, 73–102.
- Bergson, C., Mrzljak, L., Smiley, J.F., Pappy, M., Levenson, R., and Goldman-Rakic, P.S. (1995). Regional, cellular, and subcellular variations in the distribution of D1 and D5 dopamine receptors in primate brain. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 15, 7821–7836.
- Bernard, V., Laribi, O., Levey, A.I., and Bloch, B. (1998). Subcellular Redistribution of m2 Muscarinic Acetylcholine Receptors in Striatal Interneurons In Vivo after Acute Cholinergic Stimulation. *J. Neurosci.* 18, 10207–10218.
- Berridge, M.J. (1998). Neuronal calcium signaling. *Neuron* 21, 13–26.
- Bertran-Gonzalez, J., Hervé, D., Girault, J.-A., and Valjent, E. (2010). What is the Degree of Segregation between Striatonigral and Striatopallidal Projections? *Front. Neuroanat.* 4.
- Betarbet, R., Porter, R.H., and Greenamyre, J.T. (2000). GluR1 glutamate receptor subunit is regulated differentially in the primate basal ganglia following nigrostriatal dopamine denervation. *J. Neurochem.* 74, 1166–1174.
- Bevan, M.D., Booth, P.A.C., Eaton, S.A., and Bolam, J.P. (1998). Selective Innervation of Neostriatal Interneurons by a Subclass of Neuron in the Globus Pallidus of the Rat. *J. Neurosci.* 18, 9438–9452.
- Bi, G., and Poo, M. (1998). Synaptic Modifications in Cultured Hippocampal Neurons: Dependence on Spike Timing, Synaptic Strength, and Postsynaptic Cell Type. *J. Neurosci.* 18, 10464–10472.
- Bissière, S., Humeau, Y., and Lüthi, A. (2003). Dopamine gates LTP induction in lateral amygdala by suppressing feedforward inhibition. *Nat. Neurosci.* 6, 587–592.

Bolam, J.P., and Smith, Y. (1990). The GABA and substance P input to dopaminergic neurones in the substantia nigra of the rat. *Brain Res.* 529, 57–78.

Bolam, J.P., Wainer, B.H., and Smith, A.D. (1984). Characterization of cholinergic neurons in the rat neostriatum. A combination of choline acetyltransferase immunocytochemistry, Golgi-impregnation and electron microscopy. *Neuroscience* 12, 711–718.

Bolam, J.P., Ingham, C.A., Izzo, P.N., Levey, A.I., Rye, D.B., Smith, A.D., and Wainer, B.H. (1986). Substance P-Containing terminals in synaptic contact with cholinergic neurons in the neostriatum and basal forebrain: a double immunocytochemical study in the rat. *Brain Res.* 397, 279–289.

Bolam, J.P., Hanley, J.J., Booth, P. a. C., and Bevan, M.D. (2000). Synaptic organisation of the basal ganglia. *J. Anat.* 196, 527–542.

Bonsi, P., De Persis, C., Calabresi, P., Bernardi, G., and Pisani, A. (2004). Coordinate high-frequency pattern of stimulation and calcium levels control the induction of LTP in striatal cholinergic interneurons. *Learn. Mem. Cold Spring Harb.* N 11, 755–760.

Borrell-Pagès, M., Zala, D., Humbert, S., and Saudou, F. (2006). Huntington's disease: from huntingtin function and dysfunction to therapeutic strategies. *Cell. Mol. Life Sci. CMLS* 63, 2642–2660.

Bosch, C., Degos, B., Deniau, J.-M., and Venance, L. (2011). Subthalamic nucleus high-frequency stimulation generates a concomitant synaptic excitation–inhibition in substantia nigra pars reticulata. *J. Physiol.* 589, 4189–4207.

Bosch-Bouju, C., Hyland, B.I., and Parr-Brownlie, L.C. (2013). Motor thalamus integration of cortical, cerebellar and basal ganglia information: implications for normal and parkinsonian conditions. *Front. Comput. Neurosci.* 7.

Bracci, E., Centonze, D., Bernardi, G., and Calabresi, P. (2002). Dopamine Excites Fast-Spiking Interneurons in the Striatum. *J. Neurophysiol.* 87, 2190–2194.

Bradfield, L.A., Bertran-Gonzalez, J., Chieng, B., and Balleine, B.W. (2013). The Thalamostriatal Pathway and Cholinergic Control of Goal-Directed Action: Interlacing New with Existing Learning in the Striatum. *Neuron* 79, 153–166.

Bright, D.P., and Brickley, S.G. (2008). Acting locally but sensing globally: impact of GABAergic synaptic plasticity on phasic and tonic inhibition in the thalamus. *J. Physiol.* 586, 5091–5099.

Brog, J.S., Salyapongse, A., Deutch, A.Y., and Zahm, D.S. (1993). The patterns of afferent innervation of the core and shell in the “accumbens” part of the rat ventral striatum: immunohistochemical detection of retrogradely transported fluoro-gold. *J. Comp. Neurol.* 338, 255–278.

Brooks, D., and Halliday, G.M. (2009). Intralaminar nuclei of the thalamus in Lewy body diseases. *Brain Res. Bull.* 78, 97–104.

Brzosko, Z., Schultz, W., and Paulsen, O. (2015). Retroactive modulation of spike timing-dependent plasticity by dopamine. *ELife* 4.

C

Calabresi, P., Galletti, F., Saggese, E., Ghiglieri, V., and Picconi, B. (2007). Neuronal networks and synaptic plasticity in Parkinson's disease: beyond motor deficits. *Parkinsonism Relat. Disord.* 13, S259–S262.

Calabresi, P., Picconi, B., Tozzi, A., Ghiglieri, V., and Di Filippo, M. (2014). Direct and indirect pathways of basal ganglia: a critical reappraisal. *Nat. Neurosci.* 17, 1022–1030.

Caparros-Lefebvre, D., Blond, S., Feltin, M.P., Pollak, P., and Benabid, A.L. (1999). Improvement of levodopa induced dyskinesias by thalamic deep brain stimulation is related to slight variation in electrode placement: possible involvement of the centre median and parafascicularis complex. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 67, 308–314.

Caporale, N., and Dan, Y. (2008). Spike timing-dependent plasticity: a Hebbian learning rule. *Annu. Rev. Neurosci.* 31, 25–46.

Carson, R.G., and Kennedy, N.C. (2013). Modulation of human corticospinal excitability by paired associative stimulation. *Front. Hum. Neurosci.* 7.

Carter, A.G., and Sabatini, B.L. (2004). State-dependent calcium signaling in dendritic spines of striatal medium spiny neurons. *Neuron* 44, 483–493.

Cassenaer, S., and Laurent, G. (2012). Conditional modulation of spike-timing-dependent plasticity for olfactory learning. *Nature* 482, 47–52.

Castle, M., Aymerich, M.S., Sanchez-Escobar, C., Gonzalo, N., Obeso, J.A., and Lanciego, J.L. (2005). Thalamic innervation of the direct and indirect basal ganglia pathways in the rat: Ipsi- and contralateral projections. *J. Comp. Neurol.* 483, 143–153.

Catsman-Berrevoets, C.E., and Kuypers, H.G. (1978). Differential laminar distribution of corticothalamic neurons projecting to the VL and the center median. An HRP study in the cynomolgus monkey. *Brain Res.* 154, 359–365.

Celikel, T., Szostak, V.A., and Feldman, D.E. (2004). Modulation of spike timing by sensory deprivation during induction of cortical map plasticity. *Nat. Neurosci.* 7, 534–541.

Centonze, D., Grande, C., Usiello, A., Gubellini, P., Erbs, E., Martín, A.B., Pisani, A., Tognazzi, N., Bernardi, G., Moratalla, R., et al. (2003). Receptor Subtypes Involved in the Presynaptic and Postsynaptic Actions of Dopamine on Striatal Interneurons. *J. Neurosci.* 23, 6245–6254.

Charpier, S., Mahon, S., and Deniau, J.-M. (1999). In vivo induction of striatal long-term potentiation by low-frequency stimulation of the cerebral cortex. *Neuroscience* 91, 1209–1222.

Chen, J., Tan, Z., Zeng, L., Zhang, X., He, Y., Gao, W., Wu, X., Li, Y., Bu, B., Wang, W., et al. (2013). Heterosynaptic long-term depression mediated by ATP released from astrocytes. *Glia* 61, 178–191.

Chen, M.T., Morales, M., Woodward, D.J., Hoffer, B.J., and Janak, P.H. (2001). In vivo extracellular recording of striatal neurons in the awake rat following unilateral 6-hydroxydopamine lesions. *Exp. Neurol.* 171, 72–83.

Chevalyere, V., and Castillo, P.E. (2003). Heterosynaptic LTD of hippocampal GABAergic synapses: a novel role of endocannabinoids in regulating excitability. *Neuron* 38, 461–472.

Chevalier, G., and Deniau, J.M. (1990). Disinhibition as a basic process in the expression of striatal functions. *Trends Neurosci.* 13, 277–280.

Cho, J.-H., Bayazitov, I.T., Meloni, E.G., Myers, K.M., Carlezon, W.A., Jr, Zakharenko, S.S., and Bolshakov, V.Y. (2012). Coactivation of Thalamic and Cortical Pathways Induces Input Timing-Dependent Plasticity in Amygdala. *Nat. Neurosci.* 15, 113.

Citri, A., and Malenka, R.C. (2008). Synaptic plasticity: multiple forms, functions, and mechanisms. *Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol.* 33, 18–41.

Comans, P.E., and Snow, P.J. (1981). Ascending projections to nucleus parafascicularis of the cat. *Brain Res.* 230, 337–341.

Cools, R. (2011). Dopaminergic control of the striatum for high-level cognition. *Curr. Opin. Neurobiol.* 21, 402–407.

Corbit, V.L., Whalen, T.C., Zitelli, K.T., Crilly, S.Y., Rubin, J.E., and Gittis, A.H. (2016). Pallidostriatal Projections Promote β Oscillations in a Dopamine-Depleted Biophysical Network Model. *J. Neurosci.* 36, 5556.

Cornwall, J., and Phillipson, O.T. (1988). Afferent projections to the parafascicular thalamic nucleus of the rat, as shown by the retrograde transport of wheat germ agglutinin. *Brain Res. Bull.* 20, 139–150.

Couey, J.J., Meredith, R.M., Spijker, S., Poorthuis, R.B., Smit, A.B., Brussaard, A.B., and Mansvelder, H.D. (2007). Distributed Network Actions by Nicotine Increase the Threshold for Spike-Timing-Dependent Plasticity in Prefrontal Cortex. *Neuron* 54, 73–87.

Cragg, S.J. (2006). Meaningful silences: how dopamine listens to the ACh pause. *Trends Neurosci.* 29, 125–131.

Crittenden, J.R., and Graybiel, A.M. (2011). Basal Ganglia Disorders Associated with Imbalances in the Striatal Striosome and Matrix Compartments. *Front. Neuroanat.* 5.

Cui, Y., Paillé, V., Xu, H., Genet, S., Delord, B., Fino, E., Berry, H., and Venance, L. (2015). Endocannabinoids mediate bidirectional striatal spike-timing-dependent plasticity. *J. Physiol.* 593, 2833–2849.

Cui, Y., Prokin, I., Xu, H., Delord, B., Genet, S., Venance, L., and Berry, H. (2016). Endocannabinoid dynamics gate spike-timing dependent depression and potentiation. *ELife* 5.

Czubayko, U., and Plenz, D. (2002). Fast synaptic transmission between striatal spiny projection neurons. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 99, 15764–15769.

D

Dahmen, J.C., Hartley, D.E.H., and King, A.J. (2008). Stimulus-Timing-Dependent Plasticity of Cortical Frequency Representation. *J. Neurosci.* 28, 13629–13639.

Dan, Y., and Poo, M.-M. (2004). Spike timing-dependent plasticity of neural circuits. *Neuron* 44, 23–30.

Dan, Y., and Poo, M.-M. (2006). Spike timing-dependent plasticity: from synapse to perception. *Physiol. Rev.* 86, 1033–1048.

Dautan, D., Huerta-Ocampo, I., Witten, I.B., Deisseroth, K., Bolam, J.P., Gerdjikov, T., and Mena-Segovia, J. (2014). A major external source of cholinergic innervation of the striatum and nucleus accumbens originates in the brainstem. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 34, 4509–4518.

Dayan, P., and Balleine, B.W. (2002). Reward, motivation, and reinforcement learning. *Neuron* 36, 285–298.

Debanne, D., Gähwiler, B.H., and Thompson, S.M. (1996). Cooperative interactions in the induction of long-term potentiation and depression of synaptic excitation between hippocampal CA3-CA1 cell pairs in vitro. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 93, 11225–11230.

- Debanne, D., Gähwiler, B.H., and Thompson, S.M. (1998). Long-term synaptic plasticity between pairs of individual CA3 pyramidal cells in rat hippocampal slice cultures. *J. Physiol.* 507, 237.
- Degos, B., Deniau, J.-M., Chavez, M., and Maurice, N. (2009). Chronic but not Acute Dopaminergic Transmission Interruption Promotes a Progressive Increase in Cortical Beta Frequency Synchronization: Relationships to Vigilance State and Akinesia. *Cereb. Cortex* 19, 1616–1630.
- Degos, B., Deniau, J.-M., Le Cam, J., Maily, P., and Maurice, N. (2008). Evidence for a direct subthalamo-cortical loop circuit in the rat. *Eur. J. Neurosci.* 27, 2599–2610.
- Deng, P., Zhang, Y., and Xu, Z.C. (2007). Involvement of lh in Dopamine Modulation of Tonic Firing in Striatal Cholinergic Interneurons. *J. Neurosci.* 27, 3148–3156.
- Deniau, J.M., and Chevalier, G. (1992). The lamellar organization of the rat substantia nigra pars reticulata: Distribution of projection neurons. *Neuroscience* 46, 361–377.
- Deniau, J.M., Hammond, C., Ritzk, A., and Feger, J. (1978). Electrophysiological properties of identified output neurons of the rat substantia nigra (pars compacta and pars reticulata): evidences for the existence of branched neurons. *Exp. Brain Res.* 32, 409–422.
- Deniau, J.M., Menetrey, A., and Charpier, S. (1996). The lamellar organization of the rat substantia nigra pars reticulata: segregated patterns of striatal afferents and relationship to the topography of corticostriatal projections. *Neuroscience* 73, 761–781.
- Desban, M., Kemel, M.L., Glowinski, J., and Gauchy, C. (1993). Spatial organization of patch and matrix compartments in the rat striatum. *Neuroscience* 57, 661–671.
- Deschênes, M., Bourassa, J., Doan, V.D., and Parent, A. (1996). A single-cell study of the axonal projections arising from the posterior intralaminar thalamic nuclei in the rat. *Eur. J. Neurosci.* 8, 329–343.
- Deschenes, M., Bourassa, J., and Parent, A. (1996). Striatal and cortical projections of single neurons from the central lateral thalamic nucleus in the rat. *Neuroscience* 72, 679–687.
- Deutch, A.Y., Colbran, R.J., and Winder, D.J. (2007). Striatal plasticity and medium spiny neuron dendritic remodeling in parkinsonism. *Parkinsonism Relat. Disord.* 13 Suppl 3, S251-258.
- Devan, B.D., and White, N.M. (1999). Parallel information processing in the dorsal striatum: relation to hippocampal function. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 19, 2789–2798.
- DeVito, J.L., and Anderson, M.E. (1982). An autoradiographic study of efferent connections of the globus pallidus in *Macaca mulatta*. *Exp. Brain Res.* 46, 107–117.

- Dias-Ferreira, E., Sousa, J.C., Melo, I., Morgado, P., Mesquita, A.R., Cerqueira, J.J., Costa, R.M., and Sousa, N. (2009). Chronic stress causes frontostriatal reorganization and affects decision-making. *Science* 325, 621–625.
- Dickinson, A. (1985). Animal intelligence - Actions and habits: the development of behavioural autonomy. *Phil Trans R Soc Lond B* 308, 67–78.
- Ding, J., Peterson, J.D., and Surmeier, D.J. (2008). Corticostriatal and Thalamostriatal Synapses Have Distinctive Properties. *J. Neurosci.* 28, 6483–6492.
- Ding, J.B., Guzman, J.N., Peterson, J.D., Goldberg, J.A., and Surmeier, D.J. (2010). Thalamic Gating of Corticostriatal Signaling by Cholinergic Interneurons. *Neuron* 67, 294–307.
- Di Chiara, G., Porceddu, M.L., Morelli, M., Mulas, M.L., and Gessa, G.L. (1979). Evidence for a GABAergic projection from the substantia nigra to the ventromedial thalamus and to the superior colliculus of the rat. *Brain Res.* 176, 273–284.
- Di Figlia, M., and Carey, J. (1986). Large neurons in the primate neostriatum examined with the combined Golgi-electron microscopic method. *J. Comp. Neurol.* 244, 36–52.
- Di Filippo, M., Picconi, B., Tantucci, M., Ghiglieri, V., Bagetta, V., Sgobio, C., Tozzi, A., Parnetti, L., and Calabresi, P. (2009). Short-term and long-term plasticity at corticostriatal synapses: implications for learning and memory. *Behav. Brain Res.* 199, 108–118.
- Di Marzo, V. (2008). Targeting the endocannabinoid system: to enhance or reduce? *Nat. Rev. Drug Discov.* 7, 438–455.
- de Divitiis, E., D’Errico, A., and Cerillo, A. (1977). Stereotactic surgery in Gilles de la Tourette syndrome. *Acta Neurochir. (Wien)* 73.
- Do, J., Kim, J.-I., Bakes, J., Lee, K., and Kaang, B.-K. (2012). Functional roles of neurotransmitters and neuromodulators in the dorsal striatum. *Learn. Mem. Cold Spring Harb.* N 20, 21–28.
- Doig, N.M., Moss, J., and Bolam, J.P. (2010). Cortical and Thalamic Innervation of Direct and Indirect Pathway Medium-Sized Spiny Neurons in Mouse Striatum. *J. Neurosci.* 30, 14610–14618.
- Doig, N.M., Magill, P.J., Apicella, P., Bolam, J.P., and Sharott, A. (2014). Cortical and Thalamic Excitation Mediate the Multiphasic Responses of Striatal Cholinergic Interneurons to Motivationally Salient Stimuli. *J. Neurosci.* 34, 3101–3117.
- Dong, Z., Han, H., Cao, J., Zhang, X., and Xu, L. (2008). Coincident Activity of Converging Pathways Enables Simultaneous Long-Term Potentiation and Long-Term Depression in Hippocampal CA1 Network In Vivo. *PLoS ONE* 3.

Donoghue, J.P., and Herkenham, M. (1986). Neostriatal projections from individual cortical fields conform to histochemically distinct striatal compartments in the rat. *Brain Res.* 365, 397–403.

Dubé, L., Smith, A.D., and Bolam, J.P. (1988). Identification of synaptic terminals of thalamic or cortical origin in contact with distinct medium-size spiny neurons in the rat neostriatum. *J. Comp. Neurol.* 267, 455–471.

Dudman, J.T., Tsay, D., and Siegelbaum, S.A. (2007). A novel role for synaptic inputs at distal dendrites: instructive signals for hippocampal long-term plasticity. *Neuron* 56, 866.

Durieux, P.F., Bearzatto, B., Guiducci, S., Buch, T., Waisman, A., Zoli, M., Schiffmann, S.N., and de Kerchove d'Exaerde, A. (2009). D2R striatopallidal neurons inhibit both locomotor and drug reward processes. *Nat. Neurosci.* 12, 393–395.

E

E M Schuman, and Madison, and D.V. (1994). Nitric Oxide and Synaptic Function. *Annu. Rev. Neurosci.* 17, 153–183.

Edelmann, E., and Lessmann, V. (2011). Dopamine Modulates Spike Timing-Dependent Plasticity and Action Potential Properties in CA1 Pyramidal Neurons of Acute Rat Hippocampal Slices. *Front. Synaptic Neurosci.* 3.

Egger, V., Feldmeyer, D., and Sakmann, B. (1999). Coincidence detection and changes of synaptic efficacy in spiny stellate neurons in rat barrel cortex. *Nat. Neurosci.* 2, 1098–1105.

Eid, L., Parent, A., and Parent, M. (2016). Asynaptic feature and heterogeneous distribution of the cholinergic innervation of the globus pallidus in primates. *Brain Struct. Funct.* 221, 1139–1155.

Eidelberg, D., and Surmeier, D.J. (2011). Brain networks in Huntington disease. *J. Clin. Invest.* 121, 484.

Ellender, T.J., Huerta-Ocampo, I., Deisseroth, K., Capogna, M., and Bolam, J.P. (2011). Differential Modulation of Excitatory and Inhibitory Striatal Synaptic Transmission by Histamine. *J. Neurosci.* 31, 15340–15351.

Ellender, T.J., Harwood, J., Kosillo, P., Capogna, M., and Bolam, J.P. (2013). Heterogeneous properties of central lateral and parafascicular thalamic synapses in the striatum. *J. Physiol.* 591, 257–272.

Everitt, B.J., and Robbins, T.W. (2005). Neural systems of reinforcement for drug addiction: from actions to habits to compulsion. *Nat. Neurosci.* 8, 1481–1489.

Exley, R., and Cragg, S.J. (2008). Presynaptic nicotinic receptors: a dynamic and diverse cholinergic filter of striatal dopamine neurotransmission. *Br. J. Pharmacol.* 153 Suppl 1, S283-297.

Fagni, L., Chavis, P., Ango, F., and Bockaert, J. (2000). Complex interactions between mGluRs, intracellular Ca²⁺ stores and ion channels in neurons. *Trends Neurosci.* 23, 80–88.

F

Faust, T.W., Assous, M., Shah, F., Tepper, J.M., and Koós, T. (2015). Novel Fast Adapting Interneurons Mediate Cholinergic-Induced Fast GABA_A IPSCs In Striatal Spiny Neurons. *Eur. J. Neurosci.* 42, 1764.

Feldman, D.E. (2000). Timing-based LTP and LTD at vertical inputs to layer II/III pyramidal cells in rat barrel cortex. *Neuron* 27, 45–56.

Feldman, D.E. (2012). The Spike-Timing Dependence of Plasticity. *Neuron* 75, 556–571.

Fino, E., and Venance, L. (2010). Spike-Timing Dependent Plasticity in the Striatum. *Front. Synaptic Neurosci.* 2.

Fino, E., and Venance, L. (2011). Spike-timing dependent plasticity in striatal interneurons. *Neuropharmacology* 60, 780–788.

Fino, E., Glowinski, J., and Venance, L. (2005). Bidirectional activity-dependent plasticity at corticostriatal synapses. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 25, 11279–11287.

Fino, E., Deniau, J.-M., and Venance, L. (2008). Cell-specific spike-timing-dependent plasticity in GABAergic and cholinergic interneurons in corticostriatal rat brain slices. *J. Physiol.* 586, 265.

Fino, E., Paille, V., Deniau, J.-M., and Venance, L. (2009a). Asymmetric spike-timing dependent plasticity of striatal nitric oxide-synthase interneurons. *Neuroscience* 160, 744–754.

Fino, E., Deniau, J.-M., and Venance, L. (2009b). Brief subthreshold events can act as Hebbian signals for long-term plasticity. *PLoS One* 4, e6557.

Fino, E., Paille, V., Cui, Y., Morera-Herreras, T., Deniau, J.-M., and Venance, L. (2010). Distinct coincidence detectors govern the corticostriatal spike timing-dependent plasticity. *J. Physiol.* 588, 3045–3062.

François, C., Percheron, G., Parent, A., Sadikot, A.F., Fenelon, G., and Yelnik, J. (1991). Topography of the projection from the central complex of the thalamus to the sensorimotor striatal territory in monkeys. *J. Comp. Neurol.* 305, 17–34.

Freund, T.F., Powell, J.F., and Smith, A.D. (1984). Tyrosine hydroxylase-immunoreactive boutons in synaptic contact with identified striatonigral neurons, with particular reference to dendritic spines. *Neuroscience* 13, 1189–1215.

Froemke, R.C., Poo, M., and Dan, Y. (2005). Spike-timing-dependent synaptic plasticity depends on dendritic location. *Nature* 434, 221–225.

Froemke, R.C., Tsay, I.A., Raad, M., Long, J.D., and Dan, Y. (2006). Contribution of individual spikes in burst-induced long-term synaptic modification. *J. Neurophysiol.* 95, 1620–1629.

Fu, Y.-X., Djupsund, K., Gao, H., Hayden, B., Shen, K., and Dan, Y. (2002). Temporal Specificity in the Cortical Plasticity of Visual Space Representation. *Science* 296, 1999–2003.

Fujiyama, F., Kuramoto, E., Okamoto, K., Hioki, H., Furuta, T., Zhou, L., Nomura, S., and Kaneko, T. (2004). Presynaptic localization of an AMPA-type glutamate receptor in corticostriatal and thalamostriatal axon terminals. *Eur. J. Neurosci.* 20, 3322–3330.

Fujiyama, F., Unzai, T., Nakamura, K., Nomura, S., and Kaneko, T. (2006). Difference in organization of corticostriatal and thalamostriatal synapses between patch and matrix compartments of rat neostriatum. *Eur. J. Neurosci.* 24, 2813–2824.

Fujiyama, F., Sohn, J., Nakano, T., Furuta, T., Nakamura, K.C., Matsuda, W., and Kaneko, T. (2011). Exclusive and common targets of neostriatofugal projections of rat striosome neurons: a single neuron-tracing study using a viral vector. *Eur. J. Neurosci.* 33, 668–677.

Fujiyama, F., Takahashi, S., and Karube, F. (2015). Morphological elucidation of basal ganglia circuits contributing reward prediction. *Front. Neurosci.* 9.

Fukuda, T. (2009). Network Architecture of Gap Junction-Coupled Neuronal Linkage in the Striatum. *J. Neurosci.* 29, 1235–1243.

Futami, T., Takakusaki, K., and Kitai, S.T. (1995). Glutamatergic and cholinergic inputs from the pedunculo-pontine tegmental nucleus to dopamine neurons in the substantia nigra pars compacta. *Neurosci. Res.* 21, 331–342.

G

Galvan, A., and Smith, Y. (2011). The primate thalamostriatal systems: Anatomical organization, functional roles and possible involvement in Parkinson's disease. *Basal Ganglia* 1, 179.

Gerfen, C.R. (1985). The neostriatal mosaic. I. compartmental organization of projections from the striatum to the substantia nigra in the rat. *J. Comp. Neurol.* 236, 454–476.

- Gerfen, C.R. (1992). The neostriatal mosaic: multiple levels of compartmental organization. *Trends Neurosci.* 15, 133–139.
- Gerfen, C.R., and Surmeier, D.J. (2011). Modulation of Striatal Projection Systems by Dopamine. *Annu. Rev. Neurosci.* 34, 441–466.
- Gertler, T.S., Chan, C.S., and Surmeier, D.J. (2008). Dichotomous Anatomical Properties of Adult Striatal Medium Spiny Neurons. *J. Neurosci.* 28, 10814–10824.
- Gervais, J., and Rouillard, C. (2000). Dorsal raphe stimulation differentially modulates dopaminergic neurons in the ventral tegmental area and substantia nigra. *Synap. N. Y. N* 35, 281–291.
- Gittis, A.H., and Kreitzer, A.C. (2012). Striatal Microcircuitry and Movement Disorders. *Trends Neurosci.* 35, 557.
- Gittis, A.H., Nelson, A.B., Thwin, M.T., Palop, J.J., and Kreitzer, A.C. (2010). Distinct roles of GABAergic interneurons in the regulation of striatal output pathways. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 30, 2223–2234.
- Gold, P.E. (2004). Coordination of multiple memory systems. *Neurobiol. Learn. Mem.* 82, 230–242.
- Goldberg, J.A., and Reynolds, J.N.J. (2011). Spontaneous firing and evoked pauses in the tonically active cholinergic interneurons of the striatum. *Neuroscience* 198, 27–43.
- Golding, N.L., Staff, N.P., and Spruston, N. (2002). Dendritic spikes as a mechanism for cooperative long-term potentiation. *Nature* 418, 326–331.
- Gonzales, K.K., Pare, J.-F., Wichmann, T., and Smith, Y. (2013). GABAergic inputs from direct and indirect striatal projection neurons onto cholinergic interneurons in the primate putamen. *J. Comp. Neurol.* 521, 2502–2522.
- Gordon, U., Polsky, A., and Schiller, J. (2006). Plasticity Compartments in Basal Dendrites of Neocortical Pyramidal Neurons. *J. Neurosci.* 26, 12717–12726.
- Goriounova, N.A., and Mansvelder, H.D. (2012). Nicotine Exposure during Adolescence Leads to Short- and Long-Term Changes in Spike Timing-Dependent Plasticity in Rat Prefrontal Cortex. *J. Neurosci.* 32, 10484–10493.
- Graybiel, A.M. (1978). Organization of the nigrotectal connection: an experimental tracer study in the cat. *Brain Res.* 143, 339–348.
- Graybiel, A.M. (1998). The basal ganglia and chunking of action repertoires. *Neurobiol. Learn. Mem.* 70, 119–136.
- Graybiel, A.M. (2000). The basal ganglia. *Curr. Biol.* 10, R509–R511.

Graybiel, A.M. (2008). Habits, Rituals, and the Evaluative Brain. *Annu. Rev. Neurosci.* 31, 359–387.

Graybiel, A.M., and Grafton, S.T. (2015). The Striatum: Where Skills and Habits Meet. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 7, a021691.

Graybiel, A.M., Ragsdale, C.W., and Jr (1978). Histochemically distinct compartments in the striatum of human, monkeys, and cat demonstrated by acetylthiocholinesterase staining. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 75, 5723.

Graybiel, A.M., Aosaki, T., Flaherty, A.W., and Kimura, M. (1994). The basal ganglia and adaptive motor control. *Science* 265, 1826–1831.

Groenewegen, H.J., and Berendse, H.W. (1994). The specificity of the “nonspecific” midline and intralaminar thalamic nuclei. *Trends Neurosci.* 17, 52–57.

Grofova, I., Deniau, J.M., and Kitai, S.T. (1982). Morphology of the substantia nigra pars reticulata projection neurons intracellularly labeled with HRP. *J. Comp. Neurol.* 208, 352–368.

Grunberg, B.S., and Krauthamer, G.M. (1992). Sensory responses of intralaminar thalamic neurons activated by the superior colliculus. *Exp. Brain Res.* 88, 541–550.

Guo, Y., Huang, S., Pasquale, R. de, McGehrin, K., Lee, H.-K., Zhao, K., and Kirkwood, A. (2012). DARK EXPOSURE EXTENDS THE INTEGRATION WINDOW FOR SPIKE-TIMING DEPENDENT PLASTICITY. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 32, 15027.

Guzmán, J.N., Hernández, A., Galarraga, E., Tapia, D., Laville, A., Vergara, R., Aceves, J., and Bargas, J. (2003). Dopaminergic Modulation of Axon Collaterals Interconnecting Spiny Neurons of the Rat Striatum. *J. Neurosci.* 23, 8931–8940.

H

Haber, S.N., Fudge, J.L., and McFarland, N.R. (2000). Striatonigrostriatal Pathways in Primates Form an Ascending Spiral from the Shell to the Dorsolateral Striatum. *J. Neurosci.* 20, 2369–2382.

Haber, S.N., Kim, K.-S., Maily, P., and Calzavara, R. (2006). Reward-Related Cortical Inputs Define a Large Striatal Region in Primates That Interface with Associative Cortical Connections, Providing a Substrate for Incentive-Based Learning. *J. Neurosci.* 26, 8368–8376.

Hallanger, A.E., Levey, A.I., Lee, H.J., Rye, D.B., and Wainer, B.H. (1987). The origins of cholinergic and other subcortical afferents to the thalamus in the rat. *J. Comp. Neurol.* 262, 105–124.

- Halliday, G.M. (2009). Thalamic changes in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 15 Suppl 3, S152-155.
- Han, E.B., and Heinemann, S.F. (2013). Distal dendritic inputs control neuronal activity by heterosynaptic potentiation of proximal inputs. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 33, 1314–1325.
- Han, V.Z., Grant, K., and Bell, C.C. (2000). Reversible Associative Depression and Nonassociative Potentiation at a Parallel Fiber Synapse. *Neuron* 27, 611–622.
- Hardingham, N., Dachtler, J., and Fox, K. (2013). The role of nitric oxide in pre-synaptic plasticity and homeostasis. *Front. Cell. Neurosci.* 7.
- Hassani, O.K., François, C., Yelnik, J., and Féger, J. (1997). Evidence for a dopaminergic innervation of the subthalamic nucleus in the rat. *Brain Res.* 749, 88–94.
- Hassler, R., and Dieckmann, G. (1970). [Stereotaxic treatment of tics and inarticulate cries or coprolalia considered as motor obsessional phenomena in Gilles de la Tourette's disease]. *Rev. Neurol. (Paris)* 123, 89–100.
- Häusser, M., Spruston, N., and Stuart, G.J. (2000). Diversity and dynamics of dendritic signaling. *Science* 290, 739–744.
- Heinsen, H., Rüb, U., Gangnus, D., Jungkunz, G., Bauer, M., Ulmar, G., Bethke, B., Schüler, M., Böcker, F., Eisenmenger, W., et al. (1996). Nerve cell loss in the thalamic centromedian-parafascicular complex in patients with Huntington's disease. *Acta Neuropathol. (Berl.)* 91, 161–168.
- Henderson, J.M., Carpenter, K., Cartwright, H., and Halliday, G.M. (2000a). Degeneration of the centred median-parafascicular complex in Parkinson's disease. *Ann. Neurol.* 47, 345–352.
- Henderson, J.M., Carpenter, K., Cartwright, H., and Halliday, G.M. (2000b). Loss of thalamic intralaminar nuclei in progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease: clinical and therapeutic implications. *Brain J. Neurol.* 123 (Pt 7), 1410–1421.
- Henderson, J.M., Schleimer, S.B., Allbutt, H., Dabholkar, V., Abela, D., Jovic, J., and Quinlivan, M. (2005). Behavioural effects of parafascicular thalamic lesions in an animal model of parkinsonism. *Behav. Brain Res.* 162, 222–232.
- Herkenham, M., and Pert, C.B. (1981). Mosaic distribution of opiate receptors, parafascicular projections and acetylcholinesterase in rat striatum. *Nature* 291, 415–418.
- Hersch, S.M., Gutekunst, C.A., Rees, H.D., Heilman, C.J., and Levey, A.I. (1994). Distribution of m1-m4 muscarinic receptor proteins in the rat striatum: light and electron microscopic immunocytochemistry using subtype-specific antibodies. *J. Neurosci.* 14, 3351–3363.

Higley, M.J., Soler-Llavina, G.J., and Sabatini, B.L. (2009). Cholinergic modulation of multivesicular release regulates striatal synaptic potency and integration. *Nat. Neurosci.* 12, 1121–1128.

Hikosaka, O., and Wurtz, R.H. (1983). Visual and oculomotor functions of monkey substantia nigra pars reticulata. IV. Relation of substantia nigra to superior colliculus. *J. Neurophysiol.* 49, 1285–1301.

Hilario, M., Holloway, T., Jin, X., and Costa, R.M. (2012). Different dorsal striatum circuits mediate action discrimination and action generalization. *Eur. J. Neurosci.* 35, 1105–1114.

Hoffman, D.A., Magee, J.C., Colbert, C.M., and Johnston, D. (1997). K⁺ channel regulation of signal propagation in dendrites of hippocampal pyramidal neurons. *Nature* 387, 869–875.

Holthoff, K., Kovalchuk, Y., Yuste, R., and Konnerth, A. (2004). Single-shock LTD by local dendritic spikes in pyramidal neurons of mouse visual cortex. *J. Physiol.* 560, 27–36.

Huang, S., Hugarir, R.L., and Kirkwood, A. (2013). Adrenergic Gating of Hebbian Spike-Timing-Dependent Plasticity in Cortical Interneurons. *J. Neurosci.* 33, 13171–13178.

Huang, S., Rozas, C., Treviño, M., Contreras, J., Yang, S., Song, L., Yoshioka, T., Lee, H.-K., and Kirkwood, A. (2014). Associative Hebbian synaptic plasticity in primate visual cortex. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 34, 7575–7579.

Huerta, M.F., Krubitzer, L.A., and Kaas, J.H. (1986). Frontal eye field as defined by intracortical microstimulation in squirrel monkeys, owl monkeys, and macaque monkeys: I. Subcortical connections. *J. Comp. Neurol.* 253, 415–439.

Huerta-Ocampo, I., Mena-Segovia, J., and Bolam, J.P. (2014). Convergence of cortical and thalamic input to direct and indirect pathway medium spiny neurons in the striatum. *Brain Struct. Funct.* 219, 1787–1800.

Hulme, O.J., Whiteley, L., and Shipp, S. (2010). Spatially distributed encoding of covert attentional shifts in human thalamus. *J. Neurophysiol.* 104, 3644–3656.

Humeau, Y., Shaban, H., Bissière, S., and Lüthi, A. (2003). Presynaptic induction of heterosynaptic associative plasticity in the mammalian brain. *Nature* 426, 841–845.



Ibáñez-Sandoval, O., Tecuapetla, F., Unal, B., Shah, F., Koós, T., and Tepper, J.M. (2011). A NOVEL FUNCTIONALLY DISTINCT SUBTYPE OF STRIATAL NPY INTERNEURON. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 31, 16757.

Ichinohe, N., Mori, F., and Shoumura, K. (2000). A di-synaptic projection from the lateral cerebellar nucleus to the laterodorsal part of the striatum via the central lateral nucleus of the thalamus in the rat. *Brain Res.* 880, 191–197.

Ingham, C.A., Hood, S.H., and Arbuthnott, G.W. (1989). Spine density on neostriatal neurones changes with 6-hydroxydopamine lesions and with age. *Brain Res.* 503, 334–338.

Ingham, C.A., Hood, S.H., Taggart, P., and Arbuthnott, G.W. (1998). Plasticity of synapses in the rat neostriatum after unilateral lesion of the nigrostriatal dopaminergic pathway. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 18, 4732–4743.

Ipekchyan, N.M. (2011). Comparative Analysis of the Quantitative Characteristics of the Corticothalamic Projections of Parietal Cortex Fields 5 and 7. *Neurosci. Behav. Physiol.* 41, 10–12.

Iribe, Y., Moore, K., Pang, K.C.H., and Tepper, J.M. (1999). Subthalamic Stimulation-Induced Synaptic Responses in Substantia Nigra Pars Compacta Dopaminergic Neurons In Vitro. *J. Neurophysiol.* 82, 925–933.

J

Jacob, V., Brasier, D.J., Erchova, I., Feldman, D., and Shulz, D.E. (2007). Spike Timing-Dependent Synaptic Depression in the In Vivo Barrel Cortex of the Rat. *J. Neurosci.* 27, 1271–1284.

Jin, X., and Costa, R.M. (2010). Start/stop signals emerge in nigrostriatal circuits during sequence learning. *Nature* 466, 457–462.

Joel, D., and Weiner, I. (1997). The connections of the primate subthalamic nucleus: indirect pathways and the open-interconnected scheme of basal ganglia-thalamocortical circuitry. *Brain Res. Rev.* 23, 62–78.

Jog, M.S., Kubota, Y., Connolly, C.I., Hillegaart, V., and Graybiel, A.M. (1999). Building neural representations of habits. *Science* 286, 1745–1749.

Johnston, J.G., Gerfen, C.R., Haber, S.N., and van der Kooy, D. (1990). Mechanisms of striatal pattern formation: conservation of mammalian compartmentalization. *Dev. Brain Res.* 57, 93–102.

Jouve, L., Salin, P., Melon, C., and Kerkerian-Le Goff, L. (2010). Deep brain stimulation of the center median-parafascicular complex of the thalamus has efficient anti-parkinsonian action associated with widespread cellular responses in the basal ganglia network in a rat model of Parkinson's disease. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 30, 9919–9928.

K

- Kalivas, P.W., and Volkow, N.D. (2005). The neural basis of addiction: a pathology of motivation and choice. *Am. J. Psychiatry* 162, 1403–1413.
- Kampa, B.M., Clements, J., Jonas, P., and Stuart, G.J. (2004). Kinetics of Mg²⁺ unblock of NMDA receptors: implications for spike-timing dependent synaptic plasticity. *J. Physiol.* 556, 337.
- Kaneko, T., and Fujiyama, F. (2002). Complementary distribution of vesicular glutamate transporters in the central nervous system. *Neurosci. Res.* 42, 243–250.
- Karmarkar, U.R., and Buonomano, D.V. (2002). A model of spike-timing dependent plasticity: one or two coincidence detectors? *J. Neurophysiol.* 88, 507–513.
- Kashani, A., Betancur, C., Giros, B., Hirsch, E., and El Mestikawy, S. (2007). Altered expression of vesicular glutamate transporters VGLUT1 and VGLUT2 in Parkinson disease. *Neurobiol. Aging* 28, 568–578.
- Kawaguchi, Y. (1993). Physiological, morphological, and histochemical characterization of three classes of interneurons in rat neostriatum. *J. Neurosci.* 13, 4908–4923.
- Kawaguchi, Y., Wilson, C.J., and Emson, P.C. (1989). Intracellular recording of identified neostriatal patch and matrix spiny cells in a slice preparation preserving cortical inputs. *J. Neurophysiol.* 62, 1052–1068.
- Kawaguchi, Y., Wilson, C.J., and Emson, P.C. (1990). Projection subtypes of rat neostriatal matrix cells revealed by intracellular injection of biocytin. *J. Neurosci.* 10, 3421–3438.
- Kawaguchi, Y., Wilson, C.J., Augood, S.J., and Emson, P.C. (1995). Striatal interneurons: chemical, physiological and morphological characterization. *Trends Neurosci.* 18, 527–535.
- Kebabian, J.W., and Calne, D.B. (1979). Multiple receptors for dopamine. *Nature* 277, 93–96.
- Kelley, A.E., Domesick, V.B., and Nauta, W.J. (1982). The amygdalostriatal projection in the rat—an anatomical study by anterograde and retrograde tracing methods. *Neuroscience* 7, 615–630.
- Kemp, J.M., and Powell, T.P. (1971). The termination of fibres from the cerebral cortex and thalamus upon dendritic spines in the caudate nucleus: a study with the Golgi method. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 262, 429–439.
- Kerkerian-Le Goff, L., Bacci, J.-J., Jouve, L., Melon, C., and Salin, P. (2009). Impact of surgery targeting the caudal intralaminar thalamic nuclei on the pathophysiological functioning of basal ganglia in a rat model of Parkinson's disease. *Brain Res. Bull.* 78, 80–84.

- Kerr, J.N.D., and Plenz, D. (2002). Dendritic calcium encodes striatal neuron output during up-states. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 22, 1499–1512.
- Kerr, J.N.D., and Plenz, D. (2004). Action potential timing determines dendritic calcium during striatal up-states. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 24, 877–885.
- Kimura, M., Minamimoto, T., Matsumoto, N., and Hori, Y. (2004). Monitoring and switching of cortico-basal ganglia loop functions by the thalamo-striatal system. *Neurosci. Res.* 48, 355–360.
- Kincaid, A.E., Zheng, T., and Wilson, C.J. (1998). Connectivity and Convergence of Single Corticostriatal Axons. *J. Neurosci.* 18, 4722–4731.
- Kinomura, S., Larsson, J., Gulyás, B., and Roland, P.E. (1996). Activation by attention of the human reticular formation and thalamic intralaminar nuclei. *Science* 271, 512–515.
- Kirmse, K., Dvorzhak, A., Kirischuk, S., and Grantyn, R. (2008). GABA transporter 1 tunes GABAergic synaptic transmission at output neurons of the mouse neostriatum. *J. Physiol.* 586, 5665–5678.
- Kita, H. (1996). Glutamatergic and GABAergic postsynaptic responses of striatal spiny neurons to intrastriatal and cortical stimulation recorded in slice preparations. *Neuroscience* 70, 925–940.
- Kita, H., and Kitai, S.T. (1987). Efferent projections of the subthalamic nucleus in the rat: Light and electron microscopic analysis with the PHA-L method. *J. Comp. Neurol.* 260, 435–452.
- Kita, T., Kita, H., and Kitai, S.T. (1984). Passive electrical membrane properties of rat neostriatal neurons in an in vitro slice preparation. *Brain Res.* 300, 129–139.
- Kocsis, J.D., and Kitai, S.T. (1977). Dual excitatory inputs to caudate spiny neurons from substantia nigra stimulation. *Brain Res.* 138, 271–283.
- Koehler, S.D., and Shore, S.E. (2013a). Stimulus-Timing Dependent Multisensory Plasticity in the Guinea Pig Dorsal Cochlear Nucleus. *PLoS ONE* 8.
- Koehler, S.D., and Shore, S.E. (2013b). Stimulus Timing-Dependent Plasticity in Dorsal Cochlear Nucleus Is Altered in Tinnitus. *J. Neurosci.* 33, 19647–19656.
- Koester, H.J., and Sakmann, B. (1998). Calcium dynamics in single spines during coincident pre- and postsynaptic activity depend on relative timing of back-propagating action potentials and subthreshold excitatory postsynaptic potentials. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 95, 9596.

- Koós, T., and Tepper, J.M. (1999a). Inhibitory control of neostriatal projection neurons by GABAergic interneurons. *Nat. Neurosci.* 2, 467–472.
- Koós, T., and Tepper, J.M. (1999b). Inhibitory control of neostriatal projection neurons by GABAergic interneurons. *Nat. Neurosci.* 2, 467–472.
- Koós, T., and Tepper, J.M. (2002). Dual Cholinergic Control of Fast-Spiking Interneurons in the Neostriatum. *J. Neurosci.* 22, 529–535.
- Koos, T., Tepper, J.M., and Wilson, C.J. (2004). Comparison of IPSCs Evoked by Spiny and Fast-Spiking Neurons in the Neostriatum. *J. Neurosci.* 24, 7916–7922.
- Koralek, A.C., Jin, X., Long, J.D., Costa, R.M., and Carmena, J.M. (2012). Corticostriatal plasticity is necessary for learning intentional neuroprosthetic skills. *Nature* 483, 331–335.
- Kosillo, P., Zhang, Y.-F., Threlfell, S., and Cragg, S.J. (2016). Cortical Control of Striatal Dopamine Transmission via Striatal Cholinergic Interneurons. *Cereb. Cortex* 26, 4160–4169.
- Krack, P., Hariz, M.I., Baunez, C., Guridi, J., and Obeso, J.A. (2010). Deep brain stimulation: from neurology to psychiatry? *Trends Neurosci.* 33, 474–484.
- Krauthamer, G.M., Krol, J.G., and Grunberg, B.S. (1992). Effect of superior colliculus lesions on sensory unit responses in the intralaminar thalamus of the rat. *Brain Res.* 576, 277–286.
- Kravitz, A.V., Freeze, B.S., Parker, P.R.L., Kay, K., Thwin, M.T., Deisseroth, K., and Kreitzer, A.C. (2010). Regulation of parkinsonian motor behaviours by optogenetic control of basal ganglia circuitry. *Nature* 466, 622–626.
- Kravitz, A.V., Tye, L.D., and Kreitzer, A.C. (2012). Distinct roles for direct and indirect pathway striatal neurons in reinforcement. *Nat. Neurosci.* 15, 816–818.
- Kreitzer, A.C. (2009). Physiology and Pharmacology of Striatal Neurons. *Annu. Rev. Neurosci.* 32, 127–147.
- Kreitzer, A.C., and Malenka, R.C. (2005). Dopamine Modulation of State-Dependent Endocannabinoid Release and Long-Term Depression in the Striatum. *J. Neurosci.* 25, 10537–10545.
- Kreitzer, A.C., and Malenka, R.C. (2008). Striatal plasticity and basal ganglia circuit function. *Neuron* 60, 543–554.
- Kubota, Y., and Kawaguchi, Y. (1993). Spatial distributions of chemically identified intrinsic neurons in relation to patch and matrix compartments of rat neostriatum. *J. Comp. Neurol.* 332, 499–513.
- Kubota, Y., and Kawaguchi, Y. (2000). Dependence of GABAergic Synaptic Areas on the Interneuron Type and Target Size. *J. Neurosci.* 20, 375–386.

Künzle, H. (1976). Thalamic projections from the precentral motor cortex in *Macaca fascicularis*. *Brain Res.* 105, 253–267.

Künzle, H. (1978). An autoradiographic analysis of the efferent connections from premotor and adjacent prefrontal regions (areas 6 and 9) in *macaca fascicularis*. *Brain. Behav. Evol.* 15, 185–234.

Kuypers, H.G., and Lawrence, D.G. (1967). Cortical projections to the red nucleus and the brain stem in the Rhesus monkey. *Brain Res.* 4, 151–188.

L

Lacey, C.J., Boyes, J., Gerlach, O., Chen, L., Magill, P.J., and Bolam, J.P. (2005). GABA(B) receptors at glutamatergic synapses in the rat striatum. *Neuroscience* 136, 1083–1095.

Lacey, C.J., Bolam, J.P., and Magill, P.J. (2007). Novel and Distinct Operational Principles of Intralaminar Thalamic Neurons and Their Striatal Projections. *J. Neurosci.* 27, 4374–4384.

Lanciego, J.L., Rodríguez-Oroz, M.C., Blesa, F.J., Alvarez-Erviti, L., Guridi, J., Barroso-Chinea, P., Smith, Y., and Obeso, J.A. (2008). Lesion of the centromedian thalamic nucleus in MPTP-treated monkeys. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 23, 708–715.

Lange, M.D., Doengi, M., Lesting, J., Pape, H.C., and Jüngling, K. (2012). Heterosynaptic long-term potentiation at interneuron–principal neuron synapses in the amygdala requires nitric oxide signalling. *J. Physiol.* 590, 131–143.

Lapper, S.R., and Bolam, J.P. (1992). Input from the frontal cortex and the parafascicular nucleus to cholinergic interneurons in the dorsal striatum of the rat. *Neuroscience* 51, 533–545.

Larkum, M.E., Kaiser, K.M., and Sakmann, B. (1999). Calcium electrogenesis in distal apical dendrites of layer 5 pyramidal cells at a critical frequency of back-propagating action potentials. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 96, 14600–14604.

Lavoie, B., and Parent, A. (1990). Immunohistochemical study of the serotonergic innervation of the basal ganglia in the squirrel monkey. *J. Comp. Neurol.* 299, 1–16.

Lavoie, B., and Parent, A. (1991). Serotonergic innervation of the thalamus in the primate: an immunohistochemical study. *J. Comp. Neurol.* 312, 1–18.

Lavoie, B., and Parent, A. (1994). Pedunculopontine nucleus in the squirrel monkey: Projections to the basal ganglia as revealed by anterograde tract-tracing methods. *J. Comp. Neurol.* 344, 210–231.

- Lee, C.C., and Sherman, S.M. (2010). Drivers and modulators in the central auditory pathways. *Front. Neurosci.* 4.
- Lee, C.M., Stoelzel, C., Chistiakova, M., and Volgushev, M. (2012). Heterosynaptic plasticity induced by intracellular tetanization in layer 2/3 pyramidal neurons in rat auditory cortex. *J. Physiol.* 590, 2253–2271.
- Lei, W., Deng, Y., Liu, B., Mu, S., Guley, N.M., Wong, T., and Reiner, A. (2013). Confocal laser scanning microscopy and ultrastructural study of VGLUT2 thalamic input to striatal projection neurons in rats. *J. Comp. Neurol.* 521, 1354–1377.
- Leichnetz, G.R., and Goldberg, M.E. (1988). Higher centers concerned with eye movement and visual attention: cerebral cortex and thalamus. *Rev. Oculomot. Res.* 2, 365–429.
- Letzkus, J.J., Kampa, B.M., and Stuart, G.J. (2006). Learning Rules for Spike Timing-Dependent Plasticity Depend on Dendritic Synapse Location. *J. Neurosci.* 26, 10420–10429.
- Lévesque, M., and Parent, A. (2005). The striatofugal fiber system in primates: A reevaluation of its organization based on single-axon tracing studies. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 102, 11888.
- Levy, W.B., and Steward, O. (1983). Temporal contiguity requirements for long-term associative potentiation/depression in the hippocampus. *Neuroscience* 8, 791–797.
- Liang, L., DeLong, M.R., and Papa, S.M. (2008). Inversion of Dopamine Responses in Striatal Medium Spiny Neurons and Involuntary Movements. *J. Neurosci.* 28, 7537–7547.
- Liljeholm, M., and O’Doherty, J.P. (2012). Contributions of the striatum to learning, motivation, and performance: an associative account. *Trends Cogn. Sci.* 16, 467–475.
- Lin, J.Y., Chung, K.K.H., De Castro, D., Funk, G.D., and Lipski, J. (2004). Effects of muscarinic acetylcholine receptor activation on membrane currents and intracellular messengers in medium spiny neurones of the rat striatum. *Eur. J. Neurosci.* 20, 1219–1230.
- Lin, Y.-W., Min, M.-Y., Chiu, T.-H., and Yang, H.-W. (2003). Enhancement of Associative Long-Term Potentiation by Activation of β -Adrenergic Receptors at CA1 Synapses in Rat Hippocampal Slices. *J. Neurosci.* 23, 4173–4181.
- Lindvall, O., and Björklund, A. (1979). Dopaminergic innervation of the globus pallidus by collaterals from the nigrostriatal pathway. *Brain Res.* 172, 169–173.
- Lisman, J. (1989). A mechanism for the Hebb and the anti-Hebb processes underlying learning and memory. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 86, 9574.
- Lisman, J., and Spruston, N. (2005). Postsynaptic depolarization requirements for LTP and LTD: a critique of spike timing-dependent plasticity. *Nat. Neurosci.* 8, 839–841.

Lisman, J., and Spruston, N. (2010). Questions about STDP as a General Model of Synaptic Plasticity. *Front. Synaptic Neurosci.* 2.

Litvak, V., Zeller, D., Oostenveld, R., Maris, E., Cohen, A., Schramm, A., Gentner, R., Zaaroor, M., Pratt, H., and Classen, J. (2007). LTP-like changes induced by paired associative stimulation of the primary somatosensory cortex in humans: source analysis and associated changes in behaviour. *Eur. J. Neurosci.* 25, 2862–2874.

Lovatt, D., Xu, Q., Liu, W., Takano, T., Smith, N.A., Schnermann, J., Tieu, K., and Nedergaard, M. (2012). Neuronal adenosine release, and not astrocytic ATP release, mediates feedback inhibition of excitatory activity. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 109, 6265–6270.

Lovinger, D.M. (2010). Neurotransmitter roles in synaptic modulation, plasticity and learning in the dorsal striatum. *Neuropharmacology* 58, 951–961.

Lovinger, D.M., and Mathur, B.N. (2012). Endocannabinoids in striatal plasticity. *Parkinsonism Relat. Disord.* 18, S132.

Lowe, G. (2002). Inhibition of Backpropagating Action Potentials in Mitral Cell Secondary Dendrites. *J. Neurophysiol.* 88, 64–85.

Lu, J., Li, C., Zhao, J.-P., Poo, M., and Zhang, X. (2007). Spike-Timing-Dependent Plasticity of Neocortical Excitatory Synapses on Inhibitory Interneurons Depends on Target Cell Type. *J. Neurosci.* 27, 9711–9720.

M

Macchi, G., Bentivoglio, M., Molinari, M., and Minciacchi, D. (1984). The thalamo-caudate versus thalamo-cortical projections as studied in the cat with fluorescent retrograde double labeling. *Exp. Brain Res.* 54, 225–239.

Magee, J.C., and Johnston, D. (1997). A synaptically controlled, associative signal for Hebbian plasticity in hippocampal neurons. *Science* 275, 209–213.

Mahon, S., Deniau, J.M., Charpier, S., and Delord, B. (2000). Role of a striatal slowly inactivating potassium current in short-term facilitation of corticostriatal inputs: a computer simulation study. *Learn. Mem. Cold Spring Harb.* N 7, 357–362.

Mahon, S., Deniau, J.M., and Charpier, S. (2001). Relationship between EEG potentials and intracellular activity of striatal and cortico-striatal neurons: an in vivo study under different anesthetics. *Cereb. Cortex N. Y.* N 1991 11, 360–373.

Mahon, S., Vautrelle, N., Pezard, L., Slaght, S.J., Deniau, J.-M., Chouvet, G., and Charpier, S. (2006). Distinct Patterns of Striatal Medium Spiny Neuron Activity during the Natural Sleep–Wake Cycle. *J. Neurosci.* 26, 12587–12595.

- Mailly, P., Charpier, S., Mahon, S., Menetrey, A., Thierry, A.M., Glowinski, J., and Deniau, J.M. (2001). Dendritic Arborizations of the Rat Substantia Nigra Pars Reticulata Neurons: Spatial Organization and Relation to the Lamellar Compartmentation of Striato-Nigral Projections. *J. Neurosci.* 21, 6874–6888.
- Mailly, P., Charpier, S., Menetrey, A., and Deniau, J.-M. (2003). Three-Dimensional Organization of the Recurrent Axon Collateral Network of the Substantia Nigra Pars Reticulata Neurons in the Rat. *J. Neurosci.* 23, 5247–5257.
- Malenka, R.C., and Kocsis, J.D. (1988). Presynaptic actions of carbachol and adenosine on corticostriatal synaptic transmission studied in vitro. *J. Neurosci.* 8, 3750–3756.
- Maling, N., Hashemiyoon, R., Foote, K.D., Okun, M.S., and Sanchez, J.C. (2012). Increased thalamic gamma band activity correlates with symptom relief following deep brain stimulation in humans with Tourette’s syndrome. *PloS One* 7, e44215.
- Mallet, N., Moine, C.L., Charpier, S., and Gonon, F. (2005). Feedforward Inhibition of Projection Neurons by Fast-Spiking GABA Interneurons in the Rat Striatum In Vivo. *J. Neurosci.* 25, 3857–3869.
- Mallet, N., Ballion, B., Moine, C.L., and Gonon, F. (2006). Cortical Inputs and GABA Interneurons Imbalance Projection Neurons in the Striatum of Parkinsonian Rats. *J. Neurosci.* 26, 3875–3884.
- Mallet, N., Micklem, B.R., Henny, P., Brown, M.T., Williams, C., Bolam, J.P., Nakamura, K.C., and Magill, P.J. (2012). Dichotomous organization of the external globus pallidus. *Neuron* 74, 1075–1086.
- Marchi, M., Sanguineti, P., and Raiteri, M. (1990). Muscarinic receptors mediate direct inhibition of GABA release from rat striatal nerve terminals. *Neurosci. Lett.* 116, 347–351.
- Markram, H., Helm, P.J., and Sakmann, B. (1995). Dendritic calcium transients evoked by single back-propagating action potentials in rat neocortical pyramidal neurons. *J. Physiol.* 485, 1.
- Markram, H., Lübke, J., Frotscher, M., and Sakmann, B. (1997). Regulation of Synaptic Efficacy by Coincidence of Postsynaptic APs and EPSPs. *Science* 275, 213–215.
- Markram, H., Gerstner, W., and Sjöström, P.J. (2011). A History of Spike-Timing-Dependent Plasticity. *Front. Synaptic Neurosci.* 3.
- Marsicano, G., Wotjak, C.T., Azad, S.C., Bisogno, T., Rammes, G., Cascio, M.G., Hermann, H., Tang, J., Hofmann, C., Zieglgänsberger, W., et al. (2002). The endogenous cannabinoid system controls extinction of aversive memories. *Nature* 418, 530–534.

- Mastro, K.J., Bouchard, R.S., Holt, H.A.K., and Gittis, A.H. (2014). Transgenic Mouse Lines Subdivide External Segment of the Globus Pallidus (GPe) Neurons and Reveal Distinct GPe Output Pathways. *J. Neurosci.* 34, 2087.
- Matamales, M., Bertran-Gonzalez, J., Salomon, L., Degos, B., Deniau, J.-M., Valjent, E., Hervé, D., and Girault, J.-A. (2009). Striatal Medium-Sized Spiny Neurons: Identification by Nuclear Staining and Study of Neuronal Subpopulations in BAC Transgenic Mice. *PLOS ONE* 4, e4770.
- Mathur, B.N., and Lovinger, D.M. (2012). Endocannabinoid–Dopamine Interactions in Striatal Synaptic Plasticity. *Front. Pharmacol.* 3.
- Matsumoto, N., Minamimoto, T., Graybiel, A.M., and Kimura, M. (2001). Neurons in the thalamic CM-Pf complex supply striatal neurons with information about behaviorally significant sensory events. *J. Neurophysiol.* 85, 960–976.
- Maurice, N., Deniau, J.M., Glowinski, J., and Thierry, A.M. (1998). Relationships between the prefrontal cortex and the basal ganglia in the rat: physiology of the corticosubthalamic circuits. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 18, 9539–9546.
- Mazzone, P., Stocchi, F., Galati, S., Insola, A., Altibrandi, M.G., Modugno, N., Tropepi, D., Brusa, L., and Stefani, A. (2006). Bilateral Implantation of Centromedian-Parafascicularis Complex and GPi: A New Combination of Unconventional Targets for Deep Brain Stimulation in Severe Parkinson Disease. *Neuromodulation J. Int. Neuromodulation Soc.* 9, 221–228.
- McFarland, N.R., and Haber, S.N. (2000). Convergent Inputs from Thalamic Motor Nuclei and Frontal Cortical Areas to the Dorsal Striatum in the Primate. *J. Neurosci.* 20, 3798–3813.
- McGeorge, A.J., and Faull, R.L. (1989). The organization of the projection from the cerebral cortex to the striatum in the rat. *Neuroscience* 29, 503–537.
- McHaffie, J.G., Stanford, T.R., Stein, B.E., Coizet, V., and Redgrave, P. (2005). Subcortical loops through the basal ganglia. *Trends Neurosci.* 28, 401–407.
- McMahon, D.B.T., and Leopold, D.A. (2012). Stimulus timing-dependent plasticity in high-level vision. *Curr. Biol. CB* 22, 332–337.
- Mehaffey, W.H., and Doupe, A.J. (2015). Naturalistic stimulation drives opposing heterosynaptic plasticity at two inputs to songbird cortex. *Nat. Neurosci.* 18, 1272–1280.
- Mehler, W.R. (1966). The posterior thalamic region in man. *Confin. Neurol.* 27, 18–29.
- Meliza, C.D., and Dan, Y. (2006). Receptive-Field Modification in Rat Visual Cortex Induced by Paired Visual Stimulation and Single-Cell Spiking. *Neuron* 49, 183–189.

- Mengual, E., de las Heras, S., Erro, E., Lanciego, J.L., and Giménez-Amaya, J.M. (1999). Thalamic interaction between the input and the output systems of the basal ganglia. *J. Chem. Neuroanat.* 16, 187–200.
- Meredith, G.E., and Wouterlood, F.G. (1990). Hippocampal and midline thalamic fibers and terminals in relation to the choline acetyltransferase-immunoreactive neurons in nucleus accumbens of the rat: a light and electron microscopic study. *J. Comp. Neurol.* 296, 204–221.
- Mermelstein, P.G., Song, W.-J., Tkatch, T., Yan, Z., and Surmeier, D.J. (1998). Inwardly Rectifying Potassium (IRK) Currents Are Correlated with IRK Subunit Expression in Rat Nucleus Accumbens Medium Spiny Neurons. *J. Neurosci.* 18, 6650–6661.
- Metzger, C.D., Eckert, U., Steiner, J., Sartorius, A., Buchmann, J.E., Stadler, J., Tempelmann, C., Speck, O., Bogerts, B., Abler, B., et al. (2010). High Field fMRI Reveals Thalamocortical Integration of Segregated Cognitive and Emotional Processing in Mediodorsal and Intralaminar Thalamic Nuclei. *Front. Neuroanat.* 4.
- Minamimoto, T., and Kimura, M. (2002). Participation of the thalamic CM-Pf complex in attentional orienting. *J. Neurophysiol.* 87, 3090–3101.
- Minamimoto, T., Hori, Y., and Kimura, M. (2005). Complementary Process to Response Bias in the Centromedian Nucleus of the Thalamus. *Science* 308, 1798–1801.
- Miyakawa, H., Ross, W.N., Jaffe, D., Callaway, J.C., Lasser-Ross, N., Lisman, J.E., and Johnston, D. (1992). Synaptically activated increases in Ca²⁺ concentration in hippocampal CA1 pyramidal cells are primarily due to voltage-gated Ca²⁺ channels. *Neuron* 9, 1163–1173.
- Morigaki, R., and Goto, S. (2016). Putaminal Mosaic Visualized by Tyrosine Hydroxylase Immunohistochemistry in the Human Neostriatum. *Front. Neuroanat.* 10.
- Morris, G., Arkadir, D., Nevet, A., Vaadia, E., and Bergman, H. (2004). Coincident but Distinct Messages of Midbrain Dopamine and Striatal Tonically Active Neurons. *Neuron* 43, 133–143.
- Morrison, A., Diesmann, M., and Gerstner, W. (2008). Phenomenological models of synaptic plasticity based on spike timing. *Biol. Cybern.* 98, 459.
- Moss, J., and Bolam, J.P. (2008). A Dopaminergic Axon Lattice in the Striatum and Its Relationship with Cortical and Thalamic Terminals. *J. Neurosci.* 28, 11221–11230.
- Mouroux, M., Hassani, O.K., and Féger, J. (1995). Electrophysiological study of the excitatory parafascicular projection to the subthalamic nucleus and evidence for ipsi- and contralateral controls. *Neuroscience* 67, 399–407.

N

- Nabavi, S., Fox, R., Proulx, C.D., Lin, J.Y., Tsien, R.Y., and Malinow, R. (2014). Engineering a memory with LTD and LTP. *Nature* 511, 348–352.
- Nakamura, T., Barbara, J.G., Nakamura, K., and Ross, W.N. (1999). Synergistic release of Ca²⁺ from IP₃-sensitive stores evoked by synaptic activation of mGluRs paired with backpropagating action potentials. *Neuron* 24, 727–737.
- Nakamura, Y., Otake, K., and Tokuno, H. (2006). The parafascicular nucleus relays spinal inputs to the striatum: an electron microscope study in the rat. *Neurosci. Res.* 56, 73–79.
- Nambu, A., Tokuno, H., and Takada, M. (2002). Functional significance of the cortico–subthalamo–pallidal ‘hyperdirect’ pathway. *Neurosci. Res.* 43, 111–117.
- Nanda, B., Galvan, A., Smith, Y., and Wichmann, T. (2009). Effects of stimulation of the centromedian nucleus of the thalamus on the activity of striatal cells in awake rhesus monkeys. *Eur. J. Neurosci.* 29, 588–598.
- Narushima, M., Uchigashima, M., Fukaya, M., Matsui, M., Manabe, T., Hashimoto, K., Watanabe, M., and Kano, M. (2007). Tonic enhancement of endocannabinoid-mediated retrograde suppression of inhibition by cholinergic interneuron activity in the striatum. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 27, 496–506.
- Neuner, I., Podoll, K., Janouschek, H., Michel, T.M., Sheldrick, A.J., and Schneider, F. (2009). From psychosurgery to neuromodulation: deep brain stimulation for intractable Tourette syndrome. *World J. Biol. Psychiatry Off. J. World Fed. Soc. Biol. Psychiatry* 10, 366–376.
- Nevian, T., and Sakmann, B. (2004). Single Spine Ca²⁺ Signals Evoked by Coincident EPSPs and Backpropagating Action Potentials in Spiny Stellate Cells of Layer 4 in the Juvenile Rat Somatosensory Barrel Cortex. *J. Neurosci.* 24, 1689–1699.
- Nevian, T., and Sakmann, B. (2006). Spine Ca²⁺ Signaling in Spike-Timing-Dependent Plasticity. *J. Neurosci.* 26, 11001–11013.
- Newman, D.B., and Ginsberg, C.Y. (1994). Brainstem reticular nuclei that project to the thalamus in rats: a retrograde tracer study. *Brain. Behav. Evol.* 44, 1–39.
- Nisenbaum, E.S., and Wilson, C.J. (1995). Potassium currents responsible for inward and outward rectification in rat neostriatal spiny projection neurons. *J. Neurosci.* 15, 4449–4463.
- Nisenbaum, E.S., Berger, T.W., and Grace, A.A. (1992). Presynaptic modulation by GABAB receptors of glutamatergic excitation and GABAergic inhibition of neostriatal neurons. *J. Neurophysiol.* 67, 477–481.
- Nisenbaum, E.S., Xu, Z.C., and Wilson, C.J. (1994). Contribution of a slowly inactivating potassium current to the transition to firing of neostriatal spiny projection neurons. *J. Neurophysiol.* 71, 1174–1189.

Nishiyama, M., Hong, K., Mikoshiba, K., Poo, M., and Kato, K. (2000). Calcium stores regulate the polarity and input specificity of synaptic modification. *Nature* 408, 584–588.

Normann, C., Peckys, D., Schulze, C.H., Walden, J., Jonas, P., and Bischofberger, J. (2000). Associative long-term depression in the hippocampus is dependent on postsynaptic N-type Ca²⁺ channels. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 20, 8290–8297.

Nugent, F.S., Penick, E.C., and Kauer, J.A. (2007). Opioids block long-term potentiation of inhibitory synapses. *Nature* 446, 1086–1090.

O

Obeso, J.A., Rodríguez-Oroz, M.C., Chana, P., Lera, G., Rodríguez, M., and Olanow, C.W. (2000). The evolution and origin of motor complications in Parkinson's disease. *Neurology* 55, S13-20; discussion S21-23.

Obeso, J.A., Rodríguez-Oroz, M.C., Benitez-Temino, B., Blesa, F.J., Guridi, J., Marin, C., and Rodríguez, M. (2008). Functional organization of the basal ganglia: Therapeutic implications for Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 23, S548–S559.

O'Donnell, P., and Grace, A.A. (1996). Cortical afferents modulate striatal gap junction permeability via nitric oxide. *Neuroscience* 76, 1–5.

Oertel, W.H., and Mugnaini, E. (1984). Immunocytochemical studies of GABAergic neurons in rat basal ganglia and their relations to other neuronal systems. *Neurosci. Lett.* 47, 233–238.

Oorschot, D.E. (1996). Total number of neurons in the neostriatal, pallidal, subthalamic, and substantia nigral nuclei of the rat basal ganglia: A stereological study using the cavalieri and optical disector methods. *J. Comp. Neurol.* 366, 580–599.

Oswald, M.J., Oorschot, D.E., Schulz, J.M., Lipski, J., and Reynolds, J.N.J. (2009). IH current generates the afterhyperpolarisation following activation of subthreshold cortical synaptic inputs to striatal cholinergic interneurons. *J. Physiol.* 587, 5879–5897.

P

Packard, M.G., and McGaugh, J.L. (1996). Inactivation of hippocampus or caudate nucleus with lidocaine differentially affects expression of place and response learning. *Neurobiol. Learn. Mem.* 65, 65–72.

Paille, V., Fino, E., Du, K., Morera-Herreras, T., Perez, S., Kotaleski, J.H., and Venance, L. (2013). GABAergic Circuits Control Spike-Timing-Dependent Plasticity. *J. Neurosci.* 33, 9353–9363.

- Pakhotin, P., and Bracci, E. (2007). Cholinergic Interneurons Control the Excitatory Input to the Striatum. *J. Neurosci.* 27, 391–400.
- Paladini, C.A., and Williams, J.T. (2004). Noradrenergic Inhibition of Midbrain Dopamine Neurons. *J. Neurosci.* 24, 4568–4575.
- Parent, A., and Hazrati, L.-N. (1995a). Functional anatomy of the basal ganglia. I. The cortico-basal ganglia-thalamo-cortical loop. *Brain Res. Rev.* 20, 91–127.
- Parent, A., and Hazrati, L.-N. (1995b). Functional anatomy of the basal ganglia. II. The place of subthalamic nucleus and external pallidum in basal ganglia circuitry. *Brain Res. Rev.* 20, 128–154.
- Parent, M., and Parent, A. (2005). Single-axon tracing and three-dimensional reconstruction of centre median-parafascicular thalamic neurons in primates. *J. Comp. Neurol.* 481, 127–144.
- Parent, A., Paré, D., Smith, Y., and Steriade, M. (1988). Basal forebrain cholinergic and noncholinergic projections to the thalamus and brainstem in cats and monkeys. *J. Comp. Neurol.* 277, 281–301.
- Pascual, O., Casper, K.B., Kubera, C., Zhang, J., Revilla-Sanchez, R., Sul, J.-Y., Takano, H., Moss, S.J., McCarthy, K., and Haydon, P.G. (2005). Astrocytic purinergic signaling coordinates synaptic networks. *Science* 310, 113–116.
- Pawlak, V., and Kerr, J.N.D. (2008). Dopamine Receptor Activation Is Required for Corticostriatal Spike-Timing-Dependent Plasticity. *J. Neurosci.* 28, 2435–2446.
- Pennartz, C.M.A., Berke, J.D., Graybiel, A.M., Ito, R., Lansink, C.S., van der Meer, M., Redish, A.D., Smith, K.S., and Voorn, P. (2009). Corticostriatal Interactions during Learning, Memory Processing, and Decision Making. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 29, 12831–12838.
- Peppe, A., Gasbarra, A., Stefani, A., Chiavalon, C., Pierantozzi, M., Fermi, E., Stanzione, P., Caltagirone, C., and Mazzone, P. (2008). Deep brain stimulation of CM/PF of thalamus could be the new elective target for tremor in advanced Parkinson's Disease? *Parkinsonism Relat. Disord.* 14, 501–504.
- Percheron, G., and Fillion, M. (1991). Parallel processing in the basal ganglia: up to a point. *Trends Neurosci.* 14, 55–56.
- Percheron, G., Yelnik, J., and François, C. (1984). A Golgi analysis of the primate globus pallidus. III. Spatial organization of the striato-pallidal complex. *J. Comp. Neurol.* 227, 214–227.
- Perez-Rosello, T., Figueroa, A., Salgado, H., Vilchis, C., Tecuapetla, F., Guzman, J.N., Galarraga, E., and Bargas, J. (2005). Cholinergic Control of Firing Pattern and

- Neurotransmission in Rat Neostriatal Projection Neurons: Role of CaV2.1 and CaV2.2 Ca²⁺ Channels. *J. Neurophysiol.* 93, 2507–2519.
- Pert, C.B., Kuhar, M.J., and Snyder, S.H. (1976). Opiate receptor: autoradiographic localization in rat brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 73, 3729–3733.
- Peschanski, M., and Besson, J.M. (1984). A spino-reticulo-thalamic pathway in the rat: an anatomical study with reference to pain transmission. *Neuroscience* 12, 165–178.
- Petrozzino, J.J., and Connor, J.A. (1994). Dendritic Ca²⁺ accumulations and metabotropic glutamate receptor activation associated with an N-methyl-D-aspartate receptor-independent long-term potentiation in hippocampal CA1 neurons. *Hippocampus* 4, 546–558.
- Phillips, K.G., Hardingham, N.R., and Fox, K. (2008). Postsynaptic Action Potentials Are Required for Nitric-Oxide-Dependent Long-Term Potentiation in CA1 Neurons of Adult GluR1 Knock-Out and Wild-Type Mice. *J. Neurosci.* 28, 14031–14041.
- Piomelli, D., Astarita, G., and Rapaka, R. (2007). A neuroscientist's guide to lipidomics. *Nat. Rev. Neurosci.* 8, 743–754.
- Planert, H., Szydlowski, S.N., Hjorth, J.J.J., Grillner, S., and Silberberg, G. (2010). Dynamics of Synaptic Transmission between Fast-Spiking Interneurons and Striatal Projection Neurons of the Direct and Indirect Pathways. *J. Neurosci.* 30, 3499–3507.
- Planert, H., Berger, T.K., and Silberberg, G. (2013). Membrane Properties of Striatal Direct and Indirect Pathway Neurons in Mouse and Rat Slices and Their Modulation by Dopamine. *PLoS ONE* 8.
- Plenz, D. (2003). When inhibition goes incognito: feedback interaction between spiny projection neurons in striatal function. *Trends Neurosci.* 26, 436–443.
- Plenz, D., and Kitai, S.T. (1998). Up and down states in striatal medium spiny neurons simultaneously recorded with spontaneous activity in fast-spiking interneurons studied in cortex-striatum-substantia nigra organotypic cultures. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 18, 266–283.
- Plotkin, J.L., Day, M., and Surmeier, D.J. (2011). Synaptically driven state transitions in distal dendrites of striatal spiny neurons. *Nat. Neurosci.* 14, 881.
- Preston, R.J., Bishop, G.A., and Kitai, S.T. (1980). Medium spiny neuron projection from the rat striatum: an intracellular horseradish peroxidase study. *Brain Res.* 183, 253–263.

R

- Ragozzino, M.E., Jih, J., and Tzavos, A. (2002). Involvement of the dorsomedial striatum in behavioral flexibility: role of muscarinic cholinergic receptors. *Brain Res.* 953, 205–214.
- Ragsdale, C.W., and Graybiel, A.M. (1990). A simple ordering of neocortical areas established by the compartmental organization of their striatal projections. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 87, 6196–6199.
- Raju, D.V., Shah, D.J., Wright, T.M., Hall, R.A., and Smith, Y. (2006). Differential synaptology of vGluT2-containing thalamostriatal afferents between the patch and matrix compartments in rats. *J. Comp. Neurol.* 499, 231–243.
- Raju, D.V., Ahern, T.H., Shah, D.J., Wright, T.M., Standaert, D.G., Hall, R.A., and Smith, Y. (2008). Differential synaptic plasticity of the corticostriatal and thalamostriatal systems in an MPTP-treated monkey model of parkinsonism. *Eur. J. Neurosci.* 27, 1647–1658.
- Ramanathan, S., Hanley, J.J., Deniau, J.-M., and Bolam, J.P. (2002). Synaptic Convergence of Motor and Somatosensory Cortical Afferents onto GABAergic Interneurons in the Rat Striatum. *J. Neurosci.* 22, 8158–8169.
- Rangel, A., Camerer, C., and Montague, P.R. (2008). A framework for studying the neurobiology of value-based decision making. *Nat. Rev. Neurosci.* 9, 545–556.
- Redgrave, P., Coizet, V., Comoli, E., McHaffie, J.G., Leriche, M., Vautrelle, N., Hayes, L.M., and Overton, P. (2010). Interactions between the Midbrain Superior Colliculus and the Basal Ganglia. *Front. Neuroanat.* 4.
- Reiner, A., Albin, R.L., Anderson, K.D., D’Amato, C.J., Penney, J.B., and Young, A.B. (1988). Differential loss of striatal projection neurons in Huntington disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 85, 5733–5737.
- Requarth, T., and Sawtell, N.B. (2011). Neural mechanisms for filtering self-generated sensory signals in cerebellum-like circuits. *Curr. Opin. Neurobiol.* 21, 602–608.
- Reynolds, J.N.J., and Wickens, J.R. (2004). The corticostriatal input to giant aspiny interneurons in the rat: a candidate pathway for synchronising the response to reward-related cues. *Brain Res.* 1011, 115–128.
- Ribak, C.E., Vaughn, J.E., and Saito, K. (1978). Immunocytochemical localization of glutamic acid decarboxylase in neuronal somata following colchicine inhibition of axonal transport. *Brain Res.* 140, 315–332.
- Rice, M.E., and Cragg, S.J. (2008). Dopamine spillover after quantal release: rethinking dopamine transmission in the nigrostriatal pathway. *Brain Res. Rev.* 58, 303–313.

Richfield, E.K., Maguire-Zeiss, K.A., Vonkeman, H.E., and Voorn, P. (1995a). Preferential loss of preproenkephalin versus preprotachykinin neurons from the striatum of Huntington's disease patients. *Ann. Neurol.* 38, 852–861.

Richfield, E.K., Maguire-Zeiss, K.A., Cox, C., Gilmore, J., and Voorn, P. (1995b). Reduced expression of preproenkephalin in striatal neurons from Huntington's disease patients. *Ann. Neurol.* 37, 335–343.

Royce, G.J. (1978). Autoradiographic evidence for a discontinuous projection to the caudate nucleus from the centromedian nucleus in the cat. *Brain Res.* 146, 145–150.

Royce, G.J. (1983). Single thalamic neurons which project to both the rostral cortex and caudate nucleus studied with the fluorescent double labeling method. *Exp. Neurol.* 79, 773–784.

Royce, G.J., Bromley, S., and Gracco, C. (1991). Subcortical projections to the centromedian and parafascicular thalamic nuclei in the cat. *J. Comp. Neurol.* 306, 129–155.

Royer, S., and Paré, D. (2003). Conservation of total synaptic weight through balanced synaptic depression and potentiation. *Nature* 422, 518–522.

Ruan, H., Saur, T., and Yao, W.-D. (2014). Dopamine-enabled anti-Hebbian timing-dependent plasticity in prefrontal circuitry. *Front. Neural Circuits* 8.

Rudkin, T.M., and Sadikot, A.F. (1999). Thalamic input to parvalbumin-immunoreactive GABAergic interneurons: organization in normal striatum and effect of neonatal decortication. *Neuroscience* 88, 1165–1175.

Rymar, V.V., Sasseville, R., Luk, K.C., and Sadikot, A.F. (2004). Neurogenesis and stereological morphometry of calretinin-immunoreactive GABAergic interneurons of the neostriatum. *J. Comp. Neurol.* 469, 325–339.

S

Sadikot, A.F., Parent, A., Smith, Y., and Bolam, J.P. (1992). Efferent connections of the centromedian and parafascicular thalamic nuclei in the squirrel monkey: a light and electron microscopic study of the thalamostriatal projection in relation to striatal heterogeneity. *J. Comp. Neurol.* 320, 228–242.

Safo, P., and Regehr, W.G. (2008). Timing dependence of the induction of cerebellar LTD. *Neuropharmacology* 54, 213–218.

Salgado, H., Köhr, G., and Treviño, M. (2012). Noradrenergic 'Tone' Determines Dichotomous Control of Cortical Spike-Timing-Dependent Plasticity. *Sci. Rep.* 2.

- Samejima, K., Ueda, Y., Doya, K., and Kimura, M. (2005). Representation of action-specific reward values in the striatum. *Science* 310, 1337–1340.
- Sammut, S., Dec, A., Mitchell, D., Linardakis, J., Ortiguera, M., and West, A.R. (2006). Phasic dopaminergic transmission increases NO efflux in the rat dorsal striatum via a neuronal NOS and a dopamine D(1/5) receptor-dependent mechanism. *Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol.* 31, 493–505.
- Santhakumar, V., Jones, R.T., and Mody, I. (2010). Developmental regulation and neuroprotective effects of striatal tonic GABAA currents. *Neuroscience* 167, 644–655.
- Sapp, E., Ge, P., Aizawa, H., Bird, E., Penney, J., Young, A.B., Vonsattel, J.-P., and DiFiglia, M. (1995). Evidence for a preferential loss of enkephalin immunoreactivity in the external globus pallidus in low grade Huntington's disease using high resolution image analysis. *Neuroscience* 64, 397–404.
- Sassi, M., Porta, M., and Servello, D. (2011). Deep brain stimulation therapy for treatment-refractory Tourette's syndrome. *Acta Neurochir. (Wien)* 153, 639–645.
- Saunders, A., Huang, K.W., and Sabatini, B.L. (2016). Globus Pallidus Externus Neurons Expressing parvalbumin Interconnect the Subthalamic Nucleus and Striatal Interneurons. *PLoS ONE* 11.
- Savica, R., Stead, M., Mack, K.J., Lee, K.H., and Klassen, B.T. (2012). Deep brain stimulation in tourette syndrome: a description of 3 patients with excellent outcome. *Mayo Clin. Proc.* 87, 59–62.
- Scarnati, E., Proia, A., Campana, E., and Pacitti, C. (1986). A microiontophoretic study on the nature of the putative synaptic neurotransmitter involved in the pedunculo-pontine-substantia nigra pars compacta excitatory pathway of the rat. *Exp. Brain Res.* 62, 470–478.
- Schiller, J., Helmchen, F., and Sakmann, B. (1995). Spatial profile of dendritic calcium transients evoked by action potentials in rat neocortical pyramidal neurones. *J. Physiol.* 487 (Pt 3), 583–600.
- Schiller, J., Schiller, Y., and Clapham, D.E. (1998). NMDA receptors amplify calcium influx into dendritic spines during associative pre- and postsynaptic activation. *Nat. Neurosci.* 1, 114–118.
- Schmitzer-Torbert, N., and Redish, A.D. (2004). Neuronal activity in the rodent dorsal striatum in sequential navigation: separation of spatial and reward responses on the multiple T task. *J. Neurophysiol.* 91, 2259–2272.
- Schulz, J.M., Redgrave, P., and Reynolds, J.N.J. (2010). Cortico-Striatal Spike-Timing Dependent Plasticity After Activation of Subcortical Pathways. *Front. Synaptic Neurosci.* 2.

- Sciamanna, G., Ponterio, G., Mandolesi, G., Bonsi, P., and Pisani, A. (2015). Optogenetic stimulation reveals distinct modulatory properties of thalamostriatal vs corticostriatal glutamatergic inputs to fast-spiking interneurons. *Sci. Rep.* 5.
- Sejnowski, T.J. (1999). The Book of Hebb. *Neuron* 24, 773–776.
- Seol, G.H., Ziburkus, J., Huang, S., Song, L., Kim, I.T., Takamiya, K., Huganir, R.L., Lee, H.-K., and Kirkwood, A. (2007). Neuromodulators Control the Polarity of Spike-Timing-Dependent Synaptic Plasticity. *Neuron* 55, 919.
- Serrano, A., Haddjeri, N., Lacaille, J.-C., and Robitaille, R. (2006). GABAergic network activation of glial cells underlies hippocampal heterosynaptic depression. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 26, 5370–5382.
- Servello, D., Sassi, M., Brambilla, A., Defendi, S., and Porta, M. (2010). Long-term, post-deep brain stimulation management of a series of 36 patients affected with refractory gilles de la tourette syndrome. *Neuromodulation J. Int. Neuromodulation Soc.* 13, 187–194.
- Shen, W., Flajolet, M., Greengard, P., and Surmeier, D.J. (2008). Dichotomous Dopaminergic Control of Striatal Synaptic Plasticity. *Science* 321, 848–851.
- Shepherd, G.M.G. (2013). Corticostriatal connectivity and its role in disease. *Nat. Rev. Neurosci.* 14, 278–291.
- Shouval, H.Z., Bear, M.F., and Cooper, L.N. (2002). A unified model of NMDA receptor-dependent bidirectional synaptic plasticity. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 99, 10831–10836.
- Shouval, H.Z., Wang, S.S.-H., and Wittenberg, G.M. (2010). Spike Timing Dependent Plasticity: A Consequence of More Fundamental Learning Rules. *Front. Comput. Neurosci.* 4.
- Shulz, D.E., and Jacob, V. (2010). Spike-Timing-Dependent Plasticity in the Intact Brain: Counteracting Spurious Spike Coincidences. *Front. Synaptic Neurosci.* 2.
- Sidibé, M., and Smith, Y. (1996). Differential synaptic innervation of striatofugal neurones projecting to the internal or external segments of the globus pallidus by thalamic afferents in the squirrel monkey. *J. Comp. Neurol.* 365, 445–465.
- Sidibé, M., and Smith, Y. (1999). Thalamic inputs to striatal interneurons in monkeys: synaptic organization and co-localization of calcium binding proteins. *Neuroscience* 89, 1189–1208.
- Sjöström, P.J., and Häusser, M. (2006). A cooperative switch determines the sign of synaptic plasticity in distal dendrites of neocortical pyramidal neurons. *Neuron* 51, 227–238.
- Sjöström, P.J., Turrigiano, G.G., and Nelson, S.B. (2001). Rate, timing, and cooperativity jointly determine cortical synaptic plasticity. *Neuron* 32, 1149–1164.

- Sjöström, P.J., Rancz, E.A., Roth, A., and Häusser, M. (2008). Dendritic Excitability and Synaptic Plasticity. *Physiol. Rev.* 88, 769–840.
- Smeal, R.M., Gaspar, R.C., Keefe, K.A., and Wilcox, K.S. (2007). A rat brain slice preparation for characterizing both thalamostriatal and corticostriatal afferents. *J. Neurosci. Methods* 159, 224–235.
- Smeal, R.M., Keefe, K.A., and Wilcox, K.S. (2008). Differences in excitatory transmission between thalamic and cortical afferents to single spiny efferent neurons of rat dorsal striatum. *Eur. J. Neurosci.* 28, 2041–2052.
- Smith, A.D., and Bolam, J.P. (1990). The neural network of the basal ganglia as revealed by the study of synaptic connections of identified neurones. *Trends Neurosci.* 13, 259–265.
- Smith, K.S., and Graybiel, A.M. (2014). Investigating habits: strategies, technologies and models. *Front. Behav. Neurosci.* 8.
- Smith, Y., and Bolam, J.P. (1991). Convergence of synaptic inputs from the striatum and the globus pallidus onto identified nigrocollicular cells in the rat: A double anterograde labelling study. *Neuroscience* 44, 45–73.
- Smith, Y., and Parent, A. (1986). Neuropeptide Y-immunoreactive neurons in the striatum of cat and monkey: Morphological characteristics, intrinsic organization and co-localization with somatostatin. *Brain Res.* 372, 241–252.
- Smith, Y., Hazrati, L.-N., and Parent, A. (1990). Efferent projections of the subthalamic nucleus in the squirrel monkey as studied by the PHA-L anterograde tracing method. *J. Comp. Neurol.* 294, 306–323.
- Smith, Y., Bennett, B.D., Bolam, J.P., Parent, A., and Sadikot, A.F. (1994). Synaptic relationships between dopaminergic afferents and cortical or thalamic input in the sensorimotor territory of the striatum in monkey. *J. Comp. Neurol.* 344, 1–19.
- Smith, Y., Raju, D.V., Pare, J.-F., and Sidibe, M. (2004). The thalamostriatal system: a highly specific network of the basal ganglia circuitry. *Trends Neurosci.* 27, 520–527.
- Smith, Y., Villalba, R.M., and Raju, D.V. (2009a). Striatal spine plasticity in Parkinson's disease: pathological or not? *Parkinsonism Relat. Disord.* 15, S156.
- Smith, Y., Raju, D., Nanda, B., Pare, J.-F., Galvan, A., and Wichmann, T. (2009b). The Thalamostriatal Systems: Anatomical and Functional Organization in Normal and Parkinsonian States. *Brain Res. Bull.* 78, 60.
- Smith, Y., Galvan, A., Ellender, T.J., Doig, N., Villalba, R.M., Huerta-Ocampo, I., Wichmann, T., and Bolam, J.P. (2014). The thalamostriatal system in normal and diseased states. *Front. Syst. Neurosci.* 8.

Soares, J.M., Sampaio, A., Ferreira, L.M., Santos, N.C., Marques, F., Palha, J.A., Cerqueira, J.J., and Sousa, N. (2012). Stress-induced changes in human decision-making are reversible. *Transl. Psychiatry* 2, e131.

Somogyi, P., Bolam, J.P., and Smith, A.D. (1981). Monosynaptic cortical input and local axon collaterals of identified striatonigral neurons. A light and electron microscopic study using the golgi-peroxidase transport-degeneration procedure. *J. Comp. Neurol.* 195, 567–584.

Spruston, N. (2008). Pyramidal neurons: dendritic structure and synaptic integration. *Nat. Rev. Neurosci.* 9, 206–221.

Spruston, N., Schiller, Y., Stuart, G., and Sakmann, B. (1995). Activity-dependent action potential invasion and calcium influx into hippocampal CA1 dendrites. *Science* 268, 297–300.

Stefani, A., Peppe, A., Pierantozzi, M., Galati, S., Moschella, V., Stanzione, P., and Mazzone, P. (2009). Multi-target strategy for Parkinsonian patients: the role of deep brain stimulation in the centromedian-parafascicularis complex. *Brain Res. Bull.* 78, 113–118.

Stephens, B., Mueller, A.J., Shering, A.F., Hood, S.H., Taggart, P., Arbuthnott, G.W., Bell, J.E., Kilford, L., Kingsbury, A.E., Daniel, S.E., et al. (2005). Evidence of a breakdown of corticostriatal connections in Parkinson's disease. *Neuroscience* 132, 741–754.

Steriade, M., and Glenn, L.L. (1982). Neocortical and caudate projections of intralaminar thalamic neurons and their synaptic excitation from midbrain reticular core. *J. Neurophysiol.* 48, 352–371.

Stern, E.A., Jaeger, D., and Wilson, C.J. (1998). Membrane potential synchrony of simultaneously recorded striatal spiny neurons in vivo. *Nature* 394, 475–478.

Stuart, G.J., and Häusser, M. (2001). Dendritic coincidence detection of EPSPs and action potentials. *Nat. Neurosci.* 4, 63–71.

Sugimoto, T., and Hattori, T. (1983). Confirmation of thalamosubthalamic projections by electron microscopic autoradiography. *Brain Res.* 267, 335–339.

Sugisaki, E., Fukushima, Y., Fujii, S., Yamazaki, Y., and Aihara, T. (2016). The effect of coactivation of muscarinic and nicotinic acetylcholine receptors on LTD in the hippocampal CA1 network. *Brain Res.* 1649, Part A, 44–52.

Sullivan, M.A., Chen, H., and Morikawa, H. (2008). Recurrent inhibitory network among striatal cholinergic interneurons. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 28, 8682–8690.

Sung, K.-W., Choi, S., and Lovinger, D.M. (2001). Activation of Group I mGluRs Is Necessary for Induction of Long-Term Depression at Striatal Synapses. *J. Neurophysiol.* 86, 2405–2412.

Surmeier, D.J., Song, W.-J., and Yan, Z. (1996). Coordinated Expression of Dopamine Receptors in Neostriatal Medium Spiny Neurons. *J. Neurosci.* 16, 6579–6591.

Surmeier, D.J., Graves, S.M., and Shen, W. (2014). Dopaminergic modulation of striatal networks in health and Parkinson's disease. *Curr. Opin. Neurobiol.* 29, 109–117.

Suzuki, T., Miura, M., Nishimura, K., and Aosaki, T. (2001). Dopamine-dependent synaptic plasticity in the striatal cholinergic interneurons. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 21, 6492–6501.

T

Takkala, P., and Woodin, M.A. (2013). Muscarinic acetylcholine receptor activation prevents disinhibition-mediated LTP in the hippocampus. *Front. Cell. Neurosci.* 7.

Tang, C.C., Root, D.H., Duke, D.C., Zhu, Y., Teixeira, K., Ma, S., Barker, D.J., and West, M.O. (2009). Decreased Firing of Striatal Neurons Related to Licking during Acquisition and Overtraining of a Licking Task. *J. Neurosci.* 29, 13952–13961.

Taverna, S., Dongen, Y.C. van, Groenewegen, H.J., and Pennartz, C.M.A. (2004). Direct Physiological Evidence for Synaptic Connectivity Between Medium-Sized Spiny Neurons in Rat Nucleus Accumbens In Situ. *J. Neurophysiol.* 91, 1111–1121.

Taverna, S., Canciani, B., and Pennartz, C.M.A. (2007). Membrane properties and synaptic connectivity of fast-spiking interneurons in rat ventral striatum. *Brain Res.* 1152, 49–56.

Tecuapetla, F., Jin, X., Lima, S.Q., and Costa, R.M. (2016). Complementary Contributions of Striatal Projection Pathways to Action Initiation and Execution. *Cell* 166, 703–715.

Tepper, J.M., and Bolam, J.P. (2004). Functional diversity and specificity of neostriatal interneurons. *Curr. Opin. Neurobiol.* 14, 685–692.

Tepper, J.M., Koós, T., and Wilson, C.J. (2004). GABAergic microcircuits in the neostriatum. *Trends Neurosci.* 27, 662–669.

Tepper, J.M., Abercrombie, E.D., and Bolam, J.P. (2007). Basal ganglia macrocircuits. *Prog. Brain Res.* 160, 3–7.

Tepper, J.M., Wilson, C.J., and Koós, T. (2008). Feedforward and Feedback inhibition in Neostriatal GABAergic Spiny Neurons. *Brain Res. Rev.* 58, 272.

Tepper, J.M., Tecuapetla, F., Koós, T., and Ibáñez-Sandoval, O. (2010). Heterogeneity and Diversity of Striatal GABAergic Interneurons. *Front. Neuroanat.* 4.

- Testa-Silva, G., Verhoog, M.B., Goriounova, N.A., Loebel, A., Hjorth, J.J.J., Baayen, J.C., Kock, C.P.J. de, and Mansvelder, H.D. (2010). Human Synapses Show a Wide Temporal Window for Spike-Timing-Dependent Plasticity. *Front. Synaptic Neurosci.* 2.
- Thomas, M.J., Malenka, R.C., and Bonci, A. (2000a). Modulation of Long-Term Depression by Dopamine in the Mesolimbic System. *J. Neurosci.* 20, 5581–5586.
- Thomas, T.M., Smith, Y., Levey, A.I., and Hersch, S.M. (2000b). Cortical inputs to m2-immunoreactive striatal interneurons in rat and monkey. *Synap. N. Y. N* 37, 252–261.
- Thorn, C.A., Atallah, H., Howe, M., and Graybiel, A.M. (2010). Differential dynamics of activity changes in dorsolateral and dorsomedial striatal loops during learning. *Neuron* 66, 781–795.
- Tritsch, N.X., and Sabatini, B.L. (2012). Dopaminergic Modulation of Synaptic Transmission in Cortex and Striatum. *Neuron* 76, 33–50.
- Tritsch, N.X., Oh, W.-J., Gu, C., and Sabatini, B.L. (2014). Midbrain dopamine neurons sustain inhibitory transmission using plasma membrane uptake of GABA, not synthesis. *ELife* 3, e01936.
- Tritsch, N.X., Granger, A.J., and Sabatini, B.L. (2016). Mechanisms and functions of GABA co-release. *Nat. Rev. Neurosci.* 17, 139–145.
- Tsubokawa, H., and Ross, W.N. (1996). IPSPs modulate spike backpropagation and associated $[Ca^{2+}]_i$ changes in the dendrites of hippocampal CA1 pyramidal neurons. *J. Neurophysiol.* 76, 2896–2906.
- Tsumori, T., Yokota, S., Ono, K., and Yasui, Y. (2002). Synaptic organization of GABAergic projections from the substantia nigra pars reticulata and the reticular thalamic nucleus to the parafascicular thalamic nucleus in the rat. *Brain Res.* 957, 231–241.
- Tunstall, M.J., Oorschot, D.E., Kean, A., and Wickens, J.R. (2002). Inhibitory Interactions Between Spiny Projection Neurons in the Rat Striatum. *J. Neurophysiol.* 88, 1263–1269.
- Turner, R.S., and Anderson, M.E. (2005). Context-Dependent Modulation of Movement-Related Discharge in the Primate Globus Pallidus. *J. Neurosci.* 25, 2965–2976.
- Tzounopoulos, T., Kim, Y., Oertel, D., and Trussell, L.O. (2004). Cell-specific, spike timing-dependent plasticities in the dorsal cochlear nucleus. *Nat. Neurosci.* 7, 719–725.
- Tzounopoulos, T., Rubio, M.E., Keen, J.E., and Trussell, L.O. (2007). Coactivation of Pre- and Postsynaptic Signaling Mechanisms Determines Cell-Specific Spike-Timing-Dependent Plasticity. *Neuron* 54, 291–301.

U

Uchigashima, M., Narushima, M., Fukaya, M., Katona, I., Kano, M., and Watanabe, M. (2007). Subcellular arrangement of molecules for 2-arachidonoyl-glycerol-mediated retrograde signaling and its physiological contribution to synaptic modulation in the striatum. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 27, 3663–3676.

Ünal, B., Ibáñez-Sandoval, O., Shah, F., Abercrombie, E.D., and Tepper, J.M. (2011). Distribution of Tyrosine Hydroxylase-Expressing Interneurons with Respect to Anatomical Organization of the Neostriatum. *Front. Syst. Neurosci.* 5.

V

Valjent, E., Bertran-Gonzalez, J., Hervé, D., Fisone, G., and Girault, J.-A. (2009). Looking BAC at striatal signaling: cell-specific analysis in new transgenic mice. *Trends Neurosci.* 32, 538–547.

Valtcheva, S., and Venance, L. (2016). Astrocytes gate Hebbian synaptic plasticity in the striatum. *Nat. Commun.* 7.

Valtcheva, S., Paillé, V., Dembitskaya, Y., Perez, S., Gangarossa, G., Fino, E., and Venance, L. (2017). Developmental control of spike-timing-dependent plasticity by tonic GABAergic signaling in striatum. *Neuropharmacology* 121, 261–277.

Van der Werf, Y.D., Witter, M.P., and Groenewegen, H.J. (2002). The intralaminar and midline nuclei of the thalamus. Anatomical and functional evidence for participation in processes of arousal and awareness. *Brain Res. Brain Res. Rev.* 39, 107–140.

Vandermaelen, C.P., and Kitai, S.T. (1980). Intracellular analysis of synaptic potentials in rat neostriatum following stimulation of the cerebral cortex, thalamus, and substantia nigra. *Brain Res. Bull.* 5, 725–733.

Venance, L., Glowinski, J., and Giaume, C. (2004). Electrical and chemical transmission between striatal GABAergic output neurones in rat brain slices. *J. Physiol.* 559, 215–230.

Vercelli, A., Marini, G., and Tredici, G. (2003). Anatomical organization of the telencephalic connections of the parafascicular nucleus in adult and developing rats. *Eur. J. Neurosci.* 18, 275–289.

Vertes, R.P. (1991). A PHA-L analysis of ascending projections of the dorsal raphe nucleus in the rat. *J. Comp. Neurol.* 313, 643–668.

Vertes, R.P., and Martin, G.F. (1988). Autoradiographic analysis of ascending projections from the pontine and mesencephalic reticular formation and the median raphe nucleus in the rat. *J. Comp. Neurol.* 275, 511–541.

Vertes, R.P., Linley, S.B., and Hoover, W.B. (2010). Pattern of distribution of serotonergic fibers to the thalamus of the rat. *Brain Struct. Funct.* 215, 1–28.

Villalba, R.M., and Smith, Y. (2013). Differential striatal spine pathology in Parkinson's disease and cocaine addiction: a key role of dopamine? *Neuroscience* 251, 2–20.

Villalba, R.M., Lee, H., and Smith, Y. (2009). Dopaminergic denervation and spine loss in the striatum of MPTP-treated monkeys. *Exp. Neurol.* 215, 220–227.

Villalba, R.M., Wichmann, T., and Smith, Y. (2014). Neuronal loss in the caudal intralaminar thalamic nuclei in a primate model of Parkinson's disease. *Brain Struct. Funct.* 219.

Visser-Vandewalle, V., and Kuhn, J. (2013). Deep brain stimulation for Tourette syndrome. *Handb. Clin. Neurol.* 116, 251–258.

Voorn, P., Vanderschuren, L.J.M.J., Groenewegen, H.J., Robbins, T.W., and Pennartz, C.M.A. (2004). Putting a spin on the dorsal–ventral divide of the striatum. *Trends Neurosci.* 27, 468–474.

Vuillet, J., Kerkerian, L., Kachidian, P., Bosler, O., and Nieoullon, A. (1989). Ultrastructural correlates of functional relationships between nigral dopaminergic or cortical afferent fibers and neuropeptide Y-containing neurons in the rat striatum. *Neurosci. Lett.* 100, 99–104.

W

Waters, J., Schaefer, A., and Sakmann, B. (2005). Backpropagating action potentials in neurones: measurement, mechanisms and potential functions. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 87, 145–170.

Wickens JR, Budd CS, Hyland BI, Arbuthnott GW (2007). Striatal contributions to reward and decision making: making sense of regional variations in a reiterated processing matrix. *Ann N Y Acad Sci.* 1104:192-212.

Wilson, C.J., and Groves, P.M. (1980). Fine structure and synaptic connections of the common spiny neuron of the rat neostriatum: A study employing intracellular injection of horseradish peroxidase. *J. Comp. Neurol.* 194, 599–615.

Wilson, C.J., and Groves, P.M. (1981). Spontaneous firing patterns of identified spiny neurons in the rat neostriatum. *Brain Res.* 220, 67–80.

- Wilson, C.J., and Kawaguchi, Y. (1996). The origins of two-state spontaneous membrane potential fluctuations of neostriatal spiny neurons. *J. Neurosci.* 16, 2397–2410.
- Wilson, C.J., Chang, H.T., and Kitai, S.T. (1983). Origins of post synaptic potentials evoked in spiny neostriatal projection neurons by thalamic stimulation in the rat. *Exp. Brain Res.* 51, 217–226.
- Wilson, C.J., Chang, H.T., and Kitai, S.T. (1990). Firing patterns and synaptic potentials of identified giant aspiny interneurons in the rat neostriatum. *J. Neurosci.* 10, 508–519.
- Wilson, N.R., Kang, J., Hueske, E.V., Leung, T., Varoqui, H., Murnick, J.G., Erickson, J.D., and Liu, G. (2005). Presynaptic regulation of quantal size by the vesicular glutamate transporter VGLUT1. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 25, 6221–6234.
- Witten, I.B., Lin, S.-C., Brodsky, M., Prakash, R., Diester, I., Anikeeva, P., Gradinaru, V., Ramakrishnan, C., and Deisseroth, K. (2010). Cholinergic interneurons control local circuit activity and cocaine conditioning. *Science* 330, 1677–1681.
- Wittenberg, G.M., and Wang, S.S.-H. (2006). Malleability of spike-timing-dependent plasticity at the CA3-CA1 synapse. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 26, 6610–6617.
- Wojcik, S.M., Rhee, J.S., Herzog, E., Sigler, A., Jahn, R., Takamori, S., Brose, N., and Rosenmund, C. (2004). An essential role for vesicular glutamate transporter 1 (VGLUT1) in postnatal development and control of quantal size. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 101, 7158–7163.
- Wolters, A., Sandbrink, F., Schlottmann, A., Kunesch, E., Stefan, K., Cohen, L.G., Benecke, R., and Classen, J. (2003). A Temporally Asymmetric Hebbian Rule Governing Plasticity in the Human Motor Cortex. *J. Neurophysiol.* 89, 2339–2345.
- Wolters, A., Schmidt, A., Schramm, A., Zeller, D., Naumann, M., Kunesch, E., Benecke, R., Reiners, K., and Classen, J. (2005). Timing-dependent plasticity in human primary somatosensory cortex. *J. Physiol.* 565, 1039–1052.
- Wu, C., Martel, D.T., and Shore, S.E. (2015a). Transcutaneous induction of stimulus-timing-dependent plasticity in dorsal cochlear nucleus. *Front. Syst. Neurosci.* 9.
- Wu, Y., Richard, S., and Parent, A. (2000). The organization of the striatal output system: a single-cell juxtacellular labeling study in the rat. *Neurosci. Res.* 38, 49–62.
- Wu, Y.-W., Kim, J.-I., Tawfik, V.L., Lalchandani, R.R., Scherrer, G., and Ding, J.B. (2015b). Input- and Cell-Type-Specific Endocannabinoid-Dependent LTD in the Striatum. *Cell Rep.* 10, 75–87.

X

Xenias, H.S., Ibáñez-Sandoval, O., Koós, T., and Tepper, J.M. (2015). Are Striatal Tyrosine Hydroxylase Interneurons Dopaminergic? *J. Neurosci.* 35, 6584.

Xu, T.-X., and Yao, W.-D. (2010). D1 and D2 dopamine receptors in separate circuits cooperate to drive associative long-term potentiation in the prefrontal cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 107, 16366.

Xu, Y., Yan, J., Zhou, P., Li, J., Gao, H., Xia, Y., and Wang, Q. (2012). Neurotransmitter receptors and cognitive dysfunction in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Prog. Neurobiol.* 97, 1–13.

Xu, Z.C., Wilson, C.J., and Emson, P.C. (1991). Restoration of thalamostriatal projections in rat neostriatal grafts: an electron microscopic analysis. *J. Comp. Neurol.* 303, 22–34.

Xuereb, J.H., Perry, R.H., Candy, J.M., Perry, E.K., Marshall, E., and Bonham, J.R. (1991). Nerve cell loss in the thalamus in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Brain J. Neurol.* 114 (Pt 3), 1363–1379.

Y

Yan, Z., and Surmeier, D.J. (1996). Muscarinic (m2/m4) receptors reduce N- and P-type Ca²⁺ currents in rat neostriatal cholinergic interneurons through a fast, membrane-delimited, G-protein pathway. *J. Neurosci.* 16, 2592–2604.

Yan, Z., and Surmeier, D.J. (1997). D5 dopamine receptors enhance Zn²⁺-sensitive GABA(A) currents in striatal cholinergic interneurons through a PKA/PP1 cascade. *Neuron* 19, 1115–1126.

Yan, Z., Song, W.J., and Surmeier, J. (1997). D2 dopamine receptors reduce N-type Ca²⁺ currents in rat neostriatal cholinergic interneurons through a membrane-delimited, protein-kinase-C-insensitive pathway. *J. Neurophysiol.* 77, 1003–1015.

Yang, K., and Dani, J.A. (2014). Dopamine D1 and D5 Receptors Modulate Spike Timing-Dependent Plasticity at Medial Perforant Path to Dentate Granule Cell Synapses. *J. Neurosci.* 34, 15888–15897.

Yang, Y., and Calakos, N. (2013). Presynaptic long-term plasticity. *Front. Synaptic Neurosci.* 5, 8.

Yao, H., and Dan, Y. (2001). Stimulus Timing-Dependent Plasticity in Cortical Processing of Orientation. *Neuron* 32, 315–323.

- Yasuda, H., Huang, Y., and Tsumoto, T. (2008). Regulation of excitability and plasticity by endocannabinoids and PKA in developing hippocampus. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 105, 3106.
- Yasukawa, T., Kita, T., Xue, Y., and Kita, H. (2004). Rat intralaminar thalamic nuclei projections to the globus pallidus: a biotinylated dextran amine anterograde tracing study. *J. Comp. Neurol.* 471, 153–167.
- Yelnik, J. (2002). [Dysfunction of central gray nuclei]. *Rev. Neurol. (Paris)* 158 Spec no 1, S33–41.
- Yeterian, E.H., and Van Hoesen, G.W. (1978). Cortico-striate projections in the rhesus monkey: the organization of certain cortico-caudate connections. *Brain Res.* 139, 43–63.
- Yin, H.H., and Knowlton, B.J. (2004). Contributions of striatal subregions to place and response learning. *Learn. Mem. Cold Spring Harb. N* 11, 459–463.
- Yin, H.H., and Knowlton, B.J. (2006). The role of the basal ganglia in habit formation. *Nat. Rev. Neurosci.* 7, 464–476.
- Yin, H.H., Knowlton, B.J., and Balleine, B.W. (2004). Lesions of dorsolateral striatum preserve outcome expectancy but disrupt habit formation in instrumental learning. *Eur. J. Neurosci.* 19, 181–189.
- Yin, H.H., Ostlund, S.B., Knowlton, B.J., and Balleine, B.W. (2005a). The role of the dorsomedial striatum in instrumental conditioning. *Eur. J. Neurosci.* 22, 513–523.
- Yin, H.H., Knowlton, B.J., and Balleine, B.W. (2005b). Blockade of NMDA receptors in the dorsomedial striatum prevents action-outcome learning in instrumental conditioning. *Eur. J. Neurosci.* 22, 505–512.
- Yin, H.H., Ostlund, S.B., and Balleine, B.W. (2008). Reward-guided learning beyond dopamine in the nucleus accumbens: the integrative functions of cortico-basal ganglia networks. *Eur. J. Neurosci.* 28, 1437–1448.
- Yin, H.H., Mulcare, S.P., Hilário, M.R.F., Clouse, E., Holloway, T., Davis, M.I., Hansson, A.C., Lovinger, D.M., and Costa, R.M. (2009). Dynamic reorganization of striatal circuits during the acquisition and consolidation of a skill. *Nat. Neurosci.* 12, 333–341.
- Yuste, R., and Denk, W. (1995). Dendritic spines as basic functional units of neuronal integration. *Nature* 375, 682–684.

Z

- Zackheim, J., and Abercrombie, E.D. (2005). Thalamic regulation of striatal acetylcholine efflux is both direct and indirect and qualitatively altered in the dopamine-depleted striatum. *Neuroscience* 131, 423–436.
- Zaja-Milatovic, S., Milatovic, D., Schantz, A.M., Zhang, J., Montine, K.S., Samii, A., Deutch, A.Y., and Montine, T.J. (2005). Dendritic degeneration in neostriatal medium spiny neurons in Parkinson disease. *Neurology* 64, 545–547.
- Zhang, H., and Sulzer, D. (2004). Frequency-dependent modulation of dopamine release by nicotine. *Nat. Neurosci.* 7, 581–582.
- Zhang, J., Wang, H., Ye, C., Ge, W., Chen, Y., Jiang, Z., Wu, C., Poo, M., and Duan, S. (2003). ATP released by astrocytes mediates glutamatergic activity-dependent heterosynaptic suppression. *Neuron* 40, 971–982.
- Zhang, J.-C., Lau, P.-M., and Bi, G.-Q. (2009). Gain in sensitivity and loss in temporal contrast of STDP by dopaminergic modulation at hippocampal synapses. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 106, 13028.
- Zhang, L.I., Tao, H.W., Holt, C.E., Harris, W.A., and Poo, M. (1998). A critical window for cooperation and competition among developing retinotectal synapses. *Nature* 395, 37–44.
- Zhao, Y., and Tzounopoulos, T. (2011). Physiological Activation of Cholinergic Inputs Controls Associative Synaptic Plasticity via Modulation of Endocannabinoid Signaling. *J. Neurosci.* 31, 3158–3168.
- Zhou, F.M., Liang, Y., and Dani, J.A. (2001). Endogenous nicotinic cholinergic activity regulates dopamine release in the striatum. *Nat. Neurosci.* 4, 1224–1229.
- Zhou, F.-M., Wilson, C.J., and Dani, J.A. (2002). Cholinergic interneuron characteristics and nicotinic properties in the striatum. *J. Neurobiol.* 53, 590–605.