



HAL
open science

Interaction des plasticités cortico-striatales et thalamo-striatales lors d'un apprentissage procédural et de l'adaptation sensorimotrice

Elodie Perrin

► **To cite this version:**

Elodie Perrin. Interaction des plasticités cortico-striatales et thalamo-striatales lors d'un apprentissage procédural et de l'adaptation sensorimotrice. Neurobiologie. Sorbonne Université, 2022. Français. NNT : 2022SORUS355 . tel-03934983

HAL Id: tel-03934983

<https://theses.hal.science/tel-03934983v1>

Submitted on 11 Jan 2023

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.



COLLÈGE
DE FRANCE
— 1530 —



Thèse de doctorat de l'Université Sorbonne Université

Spécialité *Neurosciences*

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

Présentée par **Elodie PERRIN**

pour obtenir le grade de Docteur de l'Université Sorbonne Université

Interaction des plasticités cortico-striatales et thalamo-striatales lors d'un apprentissage procédural et de l'adaptation sensorimotrice.

Soutenance le 10 octobre 2022 devant un jury composé de :

Dr Corinne Beurrier	Rapporteur
Dr Alban de Kerchove d'Exaerde	Rapporteur
Dr Peter Vanhoutte	Président du jury
Dr Stéphanie Daumas	Examinatrice
Dr Giuseppe Gangarossa	Examineur
Dr Laurent Venance	Membre invité
Pr Bertrand Degos	Directeur de Thèse



Remerciements

Je me permets de commencer par remercier grandement mes deux rapporteurs, Alban de Kerchove et Corinne Beurrier qui ont accepté de lire mon (très) long manuscrit. Par la même occasion, j'exprime toute ma gratitude aux autres membres du jury, Peter Vanhoutte, Giuseppe Gangarossa, et Stéphanie Daumas. Merci Laurent de m'avoir accueilli dans ton équipe et donné la chance de faire une thèse, pour les découvertes musicales et nos longues conversations plus ou moins scientifiques. Merci Bertrand pour tes conseils, ton encadrement, ton sens du détail et ta dextérité au barbecue.

Un grand merci à cette merveilleuse équipe Venance avec qui j'ai partagé les bonnes et les mauvaises périodes de la thèse à coup de bières, de raclettes, glaces et parfois même de champagne. Pendant ces années de thèse j'ai pu développer de merveilleuses relations avec des personnes uniques. Merci Alex et Mérie mes compagnons lors des longues après-midi de patch mais aussi pour les festivals de musique. Yulia merci pour ta rigueur scientifique, tes remarques pertinentes et l'organisation des tous ces apéros. Marie merci pour tous tes précieux conseils, ta patience avec mes questions de stats et de matlab, ton aide avec *l'in vivo* et ta passion pour la science que tu sais transmettre avec brio. Nicolas merci tes conseils, pour ces fameux cookies et ton arbitrage pacifique. Evgeniya toujours là pour reconnaître et m'accompagner dans mes chansons. Michela, le petit rayon du soleil du labo, ma coéquipière de PCR, ma prof d'italien et ma partenaire de chant. Gaëtan présent depuis le début du M2, merci de m'avoir fait découvrir les chips au vinaigre, ton aide et ton soutien constant, tes bons petits plats et nos péripéties californiennes partagées avec Charlotte. Mon petit tic, merci pour nos karaokés lors de nos longues soirées au labo, nos galères de tétrodes qui ont formé le duo Tic & Tac, nos goûters, diners improvisés, bref d'avoir vécu la thèse à mes côtés. Sylvie que dire à part merci pour tout ! Dès mon M2 tu m'as pris sous ton aile et tu m'as appris à patcher et bien d'autres choses... Tu m'as gâtée, soutenue, aidée. Tu es toujours là pour me suivre dans mes instants de folies, supporter toutes mes chansons. Je tiens également à remercier mes supers stagiaires : Kirthika, Alba et Pilar pour m'avoir permis de tester de nouveaux protocoles, pour votre bonne humeur et votre enthousiasme. Un grand merci au service de la gestion, Nicole, Sophie toujours présentes pour répondre à mes questions et me venir en aide. Merci Yves pour ta gentillesse, ta disponibilité et ton incroyable travail sur les deux échelles et toutes les pièces que tu as créées pour mon poste de patch.

Merci aux coupains toujours là pour me changer les idées et me remonter le moral! Pilou qui malgré la distance tu as toujours été présent à m'encourager. Jenny, merci pour nos soirées ciné-resto, ton soutien, ton amour, pour être toi tout simplement. Mon Bibou d'amour, nos soirées étaient mes pauses ressourçantes, toujours là pour me soutenir et me conseiller. Merci à ma famille pour leur aide et leurs soutien inconditionnel malgré leur incompréhension face à ma thèse.

Sommaire

Remerciements	1
Résumé	5
Summary	8
Listes des figures	11
Listes des abréviations	13
Revue de la littérature	15
Chapitre 1. L'apprentissage et la mémoire procédurale	17
1. Les différents systèmes de mémoires et la mémoire procédurale	17
2. Apprentissage procédural et adaptation sensorimotrice	24
a. Apprentissage procédural	24
b. Adaptation sensorimotrice	28
Chapitre 2. Les ganglions de la base	31
1. Organisation anatomo-fonctionnelle des ganglions de la base	31
2. Le striatum, une structure très hétérogène	34
a. Les neurones de projections de striatum	36
b. Les interneurons striataux	41
c. Compartiments anatomo-fonctionnels striataux en patch et matrice	47
3. Les microcircuits des ganglions de la base : les voies trans-striatales directe et indirecte	49
4. Dérèglement des ganglions de la base, exemple de deux pathologies	54
a. La maladie de Parkinson	54
b. La chorée de Huntington	56
5. Les afférences striatales	57
a. Les afférences corticales	57
b. Les afférences thalamiques	59
c. Les afférences dopaminergiques	63
d. Autres afférences neuromodulatrices	66
6. Plasticité cortico-striatale et apprentissage	67
a. De l'apprentissage à la plasticité	68
b. De la plasticité striatale à l'apprentissage	71
Chapitre 3. Le noyau parafasciculaire	73
1. La connectivité du noyau parafasciculaire	74
a. Les afférences du noyau parafasciculaire	74
b. Les efférences du noyau parafasciculaire	74
2. Hétérogénéité du noyau parafasciculaire	75
3. Physiologie du noyau parafasciculaire	78
a. Etudes électrophysiologiques <i>in vivo</i>	78
b. Etudes électrophysiologiques <i>in vitro</i>	79
4. Rôles (comportementaux) du noyau parafasciculaire	81
5. Le noyau parafasciculaire et les troubles du mouvement : exemple de la maladie de Parkinson	84

Chapitre 4: de la spike-timing dependent plasticity (STDP) vers l'input-timing dependent plasticity (ITDP)	87
1. La Spike-timing dependent plasticity	87
a. Le rôle clé de la rétropropagation du potentiel d'action dans la STDP	88
b. Les STDP hebbiennes vs anti-hebbiennes	89
c. Les voies de signalisation impliquées dans l'induction de la STDP	91
d. La STDP cortico-striatale	94
e. La STDP thalamo-striatale	99
f. Limites « naturalistes » de la spike timing dependent plasticity comme conditionnement cellulaire réaliste	100
2. Une règle de plasticité qui dépend de la séquence temporelle d'activation des afférences, l'input-timing dependent plasticity (ITDP)	102
Objectifs du doctorat :	107
Liste des publications	109
Matériels et méthodes	111
1. Animaux et conditions d'hébergement :	113
2. Electrophysiologie sur tranche de cerveaux:	113
3. Antagonistes utilisés	119
4. Analyse des données électrophysiologiques.	119
5. La tâche comportementale : l'échelle horizontale	120
6. Expériences d'occlusion de plasticités (ITDP) <i>ex vivo</i>	122
7. Opto-stimulations et LFPs opto-évoqués	122
Résultats	127
I. Article I	129
Striatum expresses region-specific plasticity consistent with distinct memory abilities	129
I. Article II	167
Cerebellar theta-burst stimulations prevent Levodopa-induced dyskinesia in mice and normalize brain activity	167
II. Article III	189
Concurrent Thalamostriatal and Corticostriatal Spike-Timing-Dependent Plasticity and Heterosynaptic Interactions Shape Striatal Plasticity Map.	189
III. Article IV	193
Interaction des plasticités cortico-/thalamo-striatale lors d'un apprentissage procédural et de l'adaptation sensorimotrice.	193
Discussion	225
Annexes	241
Références	273

Résumé

La planification, l'initiation et l'exécution correcte des mouvements, orchestrées par le cerveau, sont nécessaires à la survie de tout organisme. De tels processus reposent sur les boucles cortex – thalamus-ganglion de la base. Le striatum constitue la principale entrée des ganglions de la base. L'acquisition d'habileté et d'automatismes cognitivo-moteurs ont été associés à la plasticité synaptique striatale. Ainsi, le striatum apparaît comme une structure clé dans l'encodage de la mémoire procédurale. Le striatum dorsal est composé de deux principales régions anatomiques-fonctionnelles, le striatum dorsomédial (DMS) et le striatum dorsolatéral (DLS), en fonction des afférences (anatomo-fonctionnelles) corticales reçues. Le striatum reçoit deux majeures entrées glutamatergiques : les entrées cortico-striatales (CS) et thalamo-striatales (TS) (principalement du noyau parafasciculaire (Pf)). Les neurones de sortie du striatum (les neurones épineux de taille moyenne, MSN) agissent comme des détecteurs de coïncidence des activités corticale et thalamique et appartiennent à deux voies trans-striatales anatomiques distinctes, la voie directe avec les D1-MSNs et la voie indirecte avec les D2-MSNs. Alors qu'un grand nombre de publications ont documenté la contribution des projections CS, le rôle des projections TS reste mal connu. Par conséquent, la caractérisation de la plasticité TS et de ses interactions avec la plasticité CS est essentielle pour une meilleure compréhension du rôle du striatum dans l'apprentissage procédural.

1. Afin d'étudier l'implication spécifique des régions striatales lors l'apprentissage procédural, nous avons utilisé le rotarod associé à des expériences d'occlusion des plasticités de type spike-timing dependent plasticity (STDP). Nous avons constaté que dans la phase précoce de l'apprentissage, la plasticité des deux populations de MSNs dans le DMS était engagée, alors que seuls les D1-MSNs dans le DLS sont impliqués, ce qui indique que le DLS est déjà engagé dès le début de l'entraînement. En revanche, après un entraînement intensif, nous avons constaté que seuls les D2-MSNs dans le DLS étaient mobilisés, ce qui implique que le DMS se désengage au cours de l'entraînement (Perez *et al.*, 2022, Cell Reports). Ces résultats confirment l'engagement précoce du DMS pendant l'apprentissage des habiletés motrices et l'implication séquentielle du DLS à travers les différentes étapes de l'apprentissage.
2. Le traitement chronique à la lévodopa, qui est le traitement cardinal de la maladie de Parkinson, entraîne (après plusieurs années) l'apparition de mouvements involontaires,

appelés dyskinésies induites par la lévodopa. Il a été démontré que les stimulations du cervelet diminuent la sévérité des dyskinésies chez les patients atteints de la maladie de Parkinson. Nous avons collaboré avec le laboratoire de Clément Léna et Daniela Popa (IBENS, Paris) afin de comprendre comment les stimulations cérébelleuses atténuent les dyskinésies. Pour cela, nous avons étudié la réorganisation des plasticité CS chez des souris dyskinétiques qui reçoivent ou non des stimulations optogénétiques quotidiennes des cellules de Purkinje (réalisée par Bérénice Coutant, doctorante dans le laboratoire de Clément Léna et Daniela Popa). Nous avons constaté que dans un modèle rongeur de dyskinésie, nous obtenons de LTP (à la suite d'une séquence de STDP post-pré) dans les deux populations de MSNs. Cependant, après les stimulations cérébelleuses, cette LTP n'était plus inductible dans les D1-MSNs, impliquant un remodelage du circuit striatal (Coutant *et al.*, 2022, Nature Communications). Ces résultats démontrent que l'atténuation et la prévention de la LTP par des stimulations quotidiennes des cellules de Purkinje pourraient participer à réduire l'hyper-activation de la voie directe et à normaliser l'activité des ganglions de la base.

3. Nous avons caractérisé la STDP TS et pour cela, nous avons réalisé des enregistrements en patch-clamp *ex vivo* sur des souris D2-EGFP afin de distinguer les D1- et les D2-MSNs du striatum. Nous avons observé une plasticité opposée de type STDP aux entrées corticales et thalamiques. Au niveau des synapses CS, nous avons observé une STDP anti-hebbienne et bidirectionnelle, tandis qu'au niveau TS nous obtenons une STDP hebbienne et bidirectionnelle. Nous avons également observé que le thalamus contrôle efficacement la carte des plasticités CS par des mécanismes de plasticité hétérosynaptique (Mendes *et al.*, 2020, Cerebral Cortex). Par conséquent, ces résultats soulignent l'impact fondamental d'un timing précis entre les activités corticales et thalamiques pour les processus de plasticité synaptique striatale.
4. Afin d'étudier l'interaction des plasticités TS et CS au niveau d'un MSN, nous avons caractérisé la plasticité de type input-timing-dependent plasticity (ITDP) au niveau des synapses CS et TS dans des tranches de cerveaux de souris en distinguant les D1- et D2-MSNs ; nous avons exploré pour la première fois les régimes supra- et sub-liminaire dans les paradigmes d'ITDP. Nous avons constaté que la plupart des combinaisons d'activités induisent une LTP aux synapses CS et TS, sauf lorsque l'activation supra-liminaire du Pf précède l'activité corticale. Dans ces situations, une LTD est observée dans les deux voies. Par la suite, nous avons utilisé

la tâche comportementale de l'échelle horizontale pour développer une tâche qui implique le cortex et le Pf. Nous avons effectué des enregistrements électrophysiologiques dans le DLS tout en réalisant des stimulations optogénétiques des synapses TS et CS. Nous avons enregistré l'évolution des poids synaptiques CS et TS *in vivo* chez des souris engagées dans un apprentissage procédural sur l'échelle horizontale et nous avons constaté que le poids synaptique CS augmente lors de l'apprentissage du pattern #1 (sans modification au niveau TS), tandis que cette plasticité est inversée lorsque la souris est exposée à un changement de motif de l'échelle (changement soudain pour un pattern #2) au profit d'une augmentation du poids synaptique TS. Enfin, des expériences d'occlusion *ex vivo* indiquent que les plasticités CS et TS sont engagées lors de l'apprentissage procédural et de l'exposition à la nouveauté respectivement. La capacité de la plasticité TS à moduler la plasticité CS pourrait permettre un comportement flexible, en facilitant la sortie d'un programme moteur existant en faveur d'une nouvelle stratégie comportementale.

Les résultats présentés dans ce manuscrit approfondissent nos connaissances sur l'interaction entre les plasticités cortico-/thalamo-striatales et les processus de plasticité synaptique striatale impliqués dans la mémoire procédurale et sa reprogrammation.

Mots clés : striatum ; thalamo-striatal ; cortico-striatal ; optogénétique ; électrophysiologie ; apprentissage procédural.

Summary

The proper action selection, initiation and execution of movement, orchestrated by the brain, is necessary for the survival of any organism. Such processes largely rely on the basal ganglia-thalamo-cortical loops. The striatum constitutes the main input nucleus of the basal ganglia and the acquisition of a behavioral repertoire has been associated with striatal plasticity. Thus, the striatum appears as a key structure for memory formation. The dorsal striatum is composed of two main anatomical-functional regions, the dorsomedial striatum (DMS) and the dorsolateral striatum (DLS), based on topographic cortical glutamatergic afferents. Two main glutamatergic inputs onto the striatum have been identified to convey striatal activity for action initiation and execution: corticostriatal (CS) and thalamostriatal (TS) inputs (mostly from the parafascicular nucleus (Pf)). The striatal-projecting neurons (the medium-sized spiny neurons, MSNs) act as coincidence detectors of cortical and thalamic activity. While extensive research addressed the contribution of CS projections, little is known about the role of TS projections. Therefore, characterizing the TS plasticity and its interactions with the CS plasticity is essential for a better understanding of the role of the striatum in procedural learning.

1. In order to investigate the region-specific involvement of dorsal striatum during procedural learning, we took advantage of the accelerating rotarod task associated with *ex vivo* occlusion experiments, using the spike-timing dependent plasticity (STDP) paradigm. We found that in the early phase of learning, the plasticity of both populations of MSNs in DMS were engaged, while only the D1-MSNs in the DLS was involved, suggesting that the DLS is involved early in the training process. In contrast, with extensive training, we found that only D2-MSNs in the DLS were mobilized, implying that the DMS disengages during training (Perez *et al.*, 2022). These results confirm the early engagement of the DMS during motor-skill learning and a sequential involvement of the DLS across the different stages of learning.
2. Chronic Levodopa therapy, the predominant treatment of Parkinson's Disease, leads (after some years of the "honeymoon" period) to the emergence of involuntary movements, called levodopa-induced dyskinesia. Cerebellar stimulations have been shown to decrease dyskinesia severity in parkinsonian patients. In order to investigate

how cerebellar stimulations result in levodopa-induced dyskinesia alleviation, we collaborated with the laboratory of Clément Léna and Daniela Popa (IBENS, Paris). We investigated the remodulation of CS plasticity in dyskinetic mice receiving or not a daily optogenetic stimulations of Purkinje cells (done by Bérénice Coutant a PhD student in Clément Léna and Daniela Popa's lab). We found that in a model of dyskinesia, we could obtain LTP in both D1- and D2-MSN populations. However, after cerebellar stimulation, we could not retrieve this LTP in D1-MSNs, implying that the striatal circuit has been remodeled (Coutant *et al.*, 2022). These results demonstrate that LID alleviation and prevention by daily Purkinje cells stimulations could participate to reduce the hyperactivation of the direct pathway and normalize the function of the basal ganglia.

3. In order to characterize the TS STDP, we performed *ex vivo* patch-clamp on D2-EGFP mice to distinguish the two subpopulations of the dorsal striatum. We found opposing STDP at cortical and thalamic inputs. At CS synapses, we observed an anti-hebbian and bidirectional STDP, while TS exhibited an hebbian and bidirectional STDP. Finally, the thalamus efficiently shapes the CS plasticity changes through heterosynaptic plasticity mechanisms (Mendes *et al.*, 2020). Hence, these results highlight the fundamental impact of precise timing in cortical and thalamic activity for the memory engram at striatal synapses.
4. In order to investigate the interaction of TS and CS plasticity at the level of a single MSN. We characterized input timing-dependent plasticity (ITDP) at CS and TS synapses in brain slices, and we explored supra- and sub-threshold regimes in ITDP protocols for the first time, as opposed to previous studies have focus only on subthreshold activities. We found that most combinations of activities induced LTP at both CS and TS synapses, with the exception of cases when supra-threshold thalamic activity preceded cortical activity. In these situations, LTD was observed, highlighting the crucial impact of synchronizing cortical and thalamic activities for the memory engram at striatal synapses. Next, we used the horizontal ladder set-up to develop a behavioral task that would involve the cortex and the Pf. To address this question, we performed electrophysiological recordings within the DLS while optogenetically activating TS and CS terminals. Therefore, we were able to record *in vivo* plasticity in mice engaged in

procedural learning of a horizontal ladder and found CS-LTP of ChR2-evoked LFP upon learning on a rung pattern #1 (without modification of TS-evoked-LFP), whereas this plasticity was reversed upon novelty (sudden change for a rung pattern #2) to the profit of a TS-LTP. Finally, *ex vivo* occlusion experiment showed that CS and TS plasticity were engaged during motor learning and novelty, respectively. The ability of TS plasticity to override CS plasticity could enable flexible behavior, aiding the exit of an existing motor program in favor of a novel behavioral strategy.

The results presented in this manuscript further extend our knowledge on the interplay between cortico-/thalamo-striatal plasticity and the striatal synaptic plasticity process involved in procedural memory and its reprogramming.

Keywords: striatum; thalamostriatal; corticostriatal; optogenetics; electrophysiology; procedural learning

Listes des figures

Figure 1 : Une taxonomie des systèmes de mémoire à long terme présent chez l'homme	19
Figure 2 : Mise en évidence de l'implication du striatum dans la mémoire procédurale par des expériences de lésions chez le rat	22
Figure 3 : Modèle MNESIS proposé par Eustache et Desgranges	24
Figure 4 : Les différentes étapes de l'apprentissage procédural et les structures impliquées	26
Figure 5. Circuits des ganglions de la base	32
Figure 6 : Connectome fonctionnel des MSNs	37
Figure 7 : Différences électrophysiologiques des D1- et D2-MSNs	39
Figure 8 : Transitions des MSNs d'un état Up à un état Down enregistrés in vivo	40
Figure 9 : Diversité des interneurons striataux	41
Figure 10 : Les principales sous-populations neuronales du striatum	46
Figure 11 : Les afférences corticales et thalamiques qui projettent vers la matrice et les striosomes	49
Figure 12 : Représentation schématique de l'hétérogénéité striatale et des compartiments anatomo-fonctionnels du striatum dorsal	50
Figure 13 : Vision classique du fonctionnement des ganglions de la base	52
Figure 14 : Caractéristiques anatomiques, fonctionnelles des projections thalamostriatales en provenance du CM/Pf ou d'autres noyaux thalamiques	61
Figure 15 : Voies de signalisation régulés par la dopamine via les récepteurs de type D1 et de type D2	64
Figure 16 : Stratégies expérimentales utilisées pour évaluer la plasticité striatale pendant l'apprentissage	68
Figure 17 : Potentialisation du LFP opto-évoqué cortico-striatal au cours de l'apprentissage de la tâche de discrimination auditive	70
Figure 18 : Induction optogénétique in vivo de LTP ou LTD produit une augmentation ou une diminution respectivement de l'auto-administration d'alcool	72
Figure 19 : Les noyaux intralaminaires du thalamus	73
Figure 20 : Organisation topographiques des projections du Pf vers le striatum	75
Figure 21 : Hétérogénéité des neurones du noyau parafasciculaire projetant au striatum	76
Figure 22 : Régulation thalamique de la signalisation glutamatergique dans le striatum	80
Figure 23 : Les différentes formes de la STDP	88
Figure 24 : Polarité hebbienne de la STDP	90
Figure 25 : Détection de coïncidence dans les épines dendritiques corticales	92
Figure 26 : Voies de signalisation impliquées dans l'induction de la STDP	93
Figure 27 : Spike-timing dependent plasticity cortico-striatale	94
Figure 28 : LTP homosynaptique médiée par les eCB dans le striatum	95
Figure 29 : La signalisation GABAergique tonique contrôle le STDP striatale tout au long du développement	97

Figure 30 : STDP induite dans les différents interneurons du striatum et les MSNs _____	98
Figure 31 : Effet du GABA sur la STDP TS chez le rat _____	99
Figure 32 : Les protocoles de STDP induisent de la LTP seulement si des spikes NMDA sont générés _____	102
Figure 33 : Input timing-dependent plasticity (ITDP) au niveau des synapses de l'amygdale latérale via l'activation du cortex cérébral et du thalamus _____	104
Figure 34 : ITDP basée sur des patterns d'activités observés in vivo chez les oiseaux _____	105

Matériels et méthodes

Figure 35 : Préparation expérimentale de tranches de cerveaux préservant les afférences cortico-striatales et thalamo-striatales (Pf) _____	113
Figure 36 : Protocole de STDP CS ou TS _____	115
Figure 37 : Dispositif expérimental pour la caractérisation de l'ITDP cortico- et thalamo-striatales sur tranches de cerveaux _____	116
Figure 38a : Représentation d'un protocole « supra-supra » d'ITDP _____	117
Figure 38b : Représentation d'un protocole « supra-sub » d'ITDP _____	117
Figure 38c : Représentation d'un protocole « sub-supra » d'ITDP _____	117
Figure 38d : Représentation d'un protocole « sub-sub » d'ITDP _____	118
Figure 39 : Photographie de l'échelle horizontale _____	119
Figure 40 : Représentation schématique de l'échelle horizontale et des patterns 1 et 2 _____	120
Figure 41 : Exemple d'une réponse ChR2-LFP moyennée sur 70 stimulations _____	124

Listes des abréviations

2-AG : 2-arachidonyleglycérol	MNESIS : memory neostructural inter-systemic
5-HT : récepteur sérotoninergique	ML : noyaux médiolatéraux du thalamus
6-OHDA : 6-hydroxydopamine	MPTP : 1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine
AMPc : adénosine monophosphate cyclique	MSN : medium sized neurones
AVV : adéno virus	NAc : noyau accumbens
BAC : chromosomes bactériens artificiels	NMDA : N-méthyl-D-aspartate
bPA : potentiel d'action rétro-propagé	NO : oxyde nitrique
CB1 : récepteur endocannabinoïde de type 1	NPY-NGF : interneurones exprimant le neuropeptide-Y neurogliaform
CL : noyau centrolatéral du thalamus	PA : potentiel d'action
Cm : noyau centro-médian du thalamus	PAN : neurone avec une activité phasique
CR : interneurones exprimant la calretinine	Pf : noyau parafasciculaire du thalamus
ChI : interneurone cholinergique	PKA : protéine kinase A
ChR2 : channelrhodopsine de type 2	PLCβ : phospholipase C Beta
CS : cortico-striatal	PT : tractus pyramidal
D1 : neurone appartenant à la voie directe	PV : interneurone exprimant la parvalbumine
D2 : neurone appartenant à la voie indirecte	S2 : cortex somatosensoriel secondaire
DBS : stimulation cérébrale profonde	SC : stimulus conditionnel
DLS : striatum dorsolatéral	SI : stimulus inconditionnel
DMS : striatum dorsomédial	SOM : interneurones exprimant la somatostatine
EPSC : courant post-synaptique exciteur	SNc : substance noire compacta
EPSP : potentiel post-synaptique exciteur	SNr : substance noire réticulée
FAI : interneurone à adaptation rapide	S-R : association stimulus sensoriel – réponse
GABA : acide γ-aminobutyrique	Sub : sub-liminaire
GPe : globus pallidus externe	STDP : Spike-timing dependent plasticity
GPI : globus pallidus intern	STN : noyau sous thalamique
HA : highly active	Supra : supra-liminaire
Ih : courant cationique activé par l'hyperpolarisation	TAN : neurone toniquement actif
ILr : noyaux intralaminaires rostraux	TS : thalamo-striatal
IPSC : courant inhibiteur post-synaptique	TTX : tétrodotoxine
IP3 : Inositol trisphosphate	VGlut1, 2 et 3 : transporteur vésiculaire au glutamate de type 1, 2 et 3
IT : intratélencéphalique	VTA : aire tegmentale ventrale
Krp : canal potassique avec un courant persistant	
L-DOPA : levodopa	
LFP : potentiel de champ local	
LTD : dépression à long terme	
LTP : potentialisation à long terme	
LTS : interneurone à stimulation à bas seuil	

Revue de la littérature

Chapitre 1. L'apprentissage et la mémoire procédurale

1. Les différents systèmes de mémoires et la mémoire procédurale

La mémoire est la capacité d'intégrer, de stocker et de rappeler des informations dans le but d'interagir avec notre environnement et est essentielle à notre survie. Nous utilisons le mot mémoire comme un terme générique pour parler de nos souvenirs, pour la mémoire du corps, ou au contraire pour notre incapacité à nous souvenir d'un numéro de téléphone. En effet, il n'existe pas une mémoire mais de multiples systèmes de mémoires. Ces systèmes sont distingués selon la durée du maintien de l'information, la capacité de stockage et la nature des informations (mémoire spatiale vs les automatismes, par exemple) qui sont stockées dans diverses structures du système nerveux central. D'un point de vue de la rémanence de la mémoire, Atkinson et Shiffrin (1968) ont proposé trois grandes classes de mémoires : sensorielle, à court terme et à long terme. Ainsi, une des distinctions fondamentales de ces mémoires est la durée de rétention de l'information. La mémoire sensorielle conserve l'information perceptive durant quelques millisecondes (Sperling, 1960). La mémoire à court terme (ou de travail) est transitoire, en effet si l'information n'est pas révisée mentalement elle disparaît en une quinzaine de secondes (Peterson et Peterson, 1959). Le maintien de l'information en mémoire à court terme par la répétition mentale, augmente la probabilité du passage de l'information dans la mémoire à long terme, qui permet de stocker les informations de manière durable tout au long de notre vie. Les informations peuvent ensuite être récupérées consciemment (mémoire explicite) ou inconsciemment (mémoire implicite) (Camina et Guell, 2017). Dans le cadre de ma thèse, nous nous sommes intéressés à la mémoire à long terme au niveau des axes cortico- et thalamo-striataux.

Il faudra attendre 1962 pour avoir les premières preuves d'une distinction entre les mémoires déclarative et non-déclarative grâce aux travaux de Brenda Milner sur le patient « HM » (Henry Molaison) (pour revue voir Squire, 2009). Ce patient avait subi une lobectomie temporale médiane bilatérale (en autres ses hippocampes avaient été retirés) pour soigner une épilepsie sévère. Bien que l'opération chirurgicale l'avait laissé incapable de former de nouveaux souvenirs à long terme, H.M. avait été néanmoins capable d'apprendre de nouvelles tâches motrices tel que le dessin en miroir, impliquant une coordination complexe œil-main. Cela indique qu'il existe différentes mémoires qui sont très probablement encodées dans

différentes structures centrales. En 1980, suite à l'observation de patients amnésiques, Cohen et Squire distinguèrent le savoir, du savoir-faire. Les patients amnésiques étaient capables d'apprendre le plus rapidement possible à lire des triades de mots dans un miroir. Leurs performances étaient similaires au groupe contrôle, ils étaient donc aptes à apprendre la règle de la tâche (savoir-faire). Lors d'essais où certains mots étaient répétés, le groupe contrôle était capable de lire plus rapidement les mots déjà rencontrés. Alors que les patients, amnésiques ne se souvenaient pas de les avoir déjà lus (savoir) (Cohen et Squire, 1980). Cette distinction entre le savoir et le savoir-faire permet de définir la mémoire déclarative de la mémoire procédurale. La mémoire déclarative est caractérisée par le stockage d'informations verbalisables, elle comprend deux catégories distinctes de mémoire. D'une part, la mémoire sémantique qui contient nos connaissances sur le monde qui nous entoure (*e.g.* connaître les capitales des pays) et d'autre part, la mémoire épisodique qui est propre à l'individu et que l'on appelle également la mémoire autobiographique (comme nos souvenirs de vacances, ou être capable de répondre aux questions qui ? où ? et quoi ?). En revanche, la mémoire procédurale regroupe les apprentissages qui sont difficilement verbalisables, car formés d'un grand nombre de (micro)séquences cognitivo-motrices imbriquées, voire fusionnées, nécessitant une acquisition lente et progressive des aptitudes. Ces différentes mémoires ont été rassemblées dans un modèle de la mémoire à long terme (Squire, 2004). Chez l'animal, on parle davantage de mémoire explicite et implicite qui correspondent à la mémoire déclarative et non déclarative respectivement (Figure 1). La notion de mémoire explicite et implicite oppose les informations qui peuvent faire l'objet d'une récupération consciente (explicite, ou épisodiques et sémantiques) ou non (implicite) (Squire, 2004). Concernant la mémoire implicite, on retrouve la mémoire procédurale qui correspond aux savoir-faire et habitudes. L'apprentissage perceptif est l'augmentation des capacités de perception par l'interaction avec l'environnement (par exemple, les esquimaux sont capables de percevoir une dizaine de nuances de blanc du fait de leur mode de vie). Les conditionnements regroupent les conditionnements dit classiques ou pavloviens, et les conditionnements instrumentaux ou skinneriens. Le conditionnement Pavlovien est un apprentissage qui associe un stimulus dit conditionné (par exemple un son) avec un stimulus inconditionnel (une bouffée d'air dirigé vers l'œil de l'animal). Avant l'association, le stimulus inconditionnel déclenche une réponse inconditionnelle (en réaction à l'air l'animal va fermer l'œil). A la suite du conditionnement, la présentation du stimulus conditionnel va déclencher la réponse inconditionnelle (l'animal va

fermer l'œil lors de la présentation du son). Le conditionnement instrumental associe un nouveau comportement (changer de compartiment) à un signal (visuel, auditif). Le signal est associé par exemple à des chocs électriques, donc l'animal apprend à changer de compartiment lors de la présentation du signal pour éviter les chocs électriques.

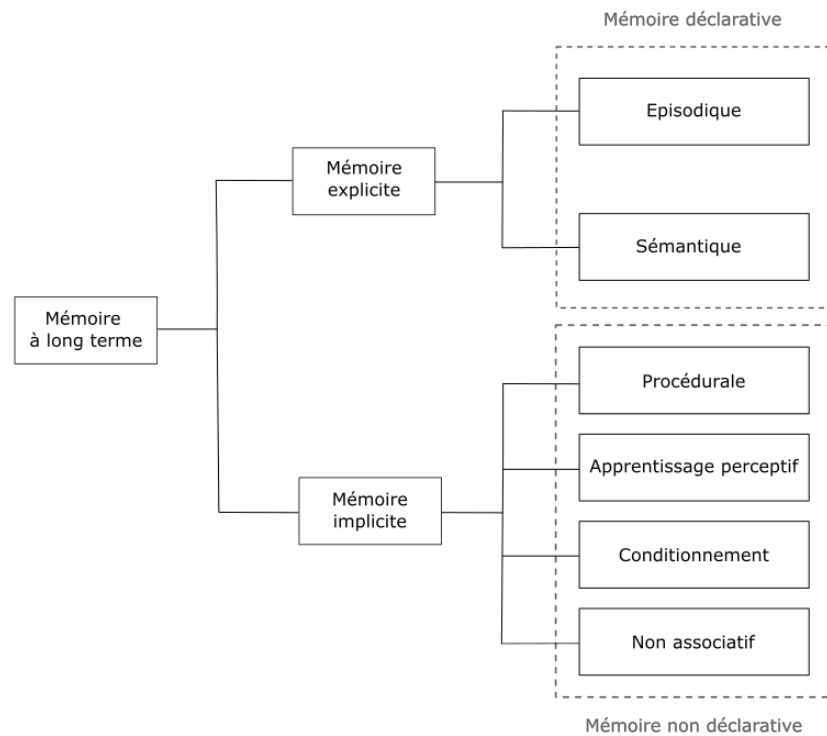


Figure 1 : Une taxonomie des mémoires à long terme présent chez l'homme. Dans ce modèle, la mémoire à long terme comprend la mémoire explicite et implicite. D'une part, la mémoire explicite regroupe les mémoires épisodiques et sémantiques que l'on peut également retrouver sous le terme de mémoire déclarative. D'autre part, la mémoire implicite est équivalente à la mémoire non déclarative et regroupe la mémoire procédurale, les apprentissages perceptifs, le conditionnement et la mémoire non associatif. D'après Squire, 2004.

Lors de ma thèse, nous nous sommes intéressés à la mémoire procédurale qui appartient à la mémoire non déclarative (Squire, 1992) et englobe l'acquisition d'habiletés motrices et d'habitudes, ainsi que certains types d'habiletés cognitives (comme la lecture, l'écriture ou faire des calculs) (Figure 1). C'est une mémoire de l'action qui permet d'accomplir de façon fluide et plus ou moins automatique une action motrice, verbale ou cognitive. L'intérêt majeur de la mémoire procédurale est de pouvoir concaténer et exécuter une multitude de séquences cognitivo-motrices telle une séquence unique, comme par exemple lorsque l'on fait du vélo ou que l'on lace ses lacets. Dans la mémoire déclarative, les informations factuelles (spatiales ou temporelles, par exemple) peuvent être rappelées

consciemment en mémoire et l'acquisition peut nécessiter qu'une seule exposition à un événement. En revanche, la mémoire procédurale, exige un long apprentissage où de nombreuses répétitions sont nécessaires ; l'apprentissage associé est évalué avec l'augmentation des performances de la réalisation de la tâche qui s'effectuera de manière de plus en plus fluide. Dans les phases initiales de l'apprentissage, une contribution cognitive consciente est requise, puis avec la répétition, l'exécution de la tâche s'automatise et devient indépendante du contrôle cognitif conscient lorsque la tâche est acquise. La mémoire procédurale contrairement à la mémoire déclarative est très robuste dans le temps et peu sensible à l'interférence ; l'interférence désigne l'influence d'un apprentissage sur un autre apprentissage.

La théorie des "systèmes de mémoire multiples" dans laquelle des circuits cérébraux relativement indépendants assurent l'acquisition de différents types de mémoire (White *et al.*, 2013 ; pour une revue historique voir Squire, 2004), a été confirmée grâce à des expériences de lésion ciblées de zones cérébrales. En effet, il a été observé que la lésion de différentes structures cérébrales impactait des mémoires différentes. L'analyse de l'impact des lésions du système hippocampique sur le comportement dans un large éventail de tâches d'apprentissage a révélé des altérations sélectives de la mémoire déclarative (Hirsh, 1974 ; O'Keefe et Nadel, 1978). Au milieu des années 1980, Mishkin et ses collaborateurs (Mishkin *et al.*, 1984 ; Mishkin et Petri, 1984) ont émis l'hypothèse selon laquelle les ganglions de la base seraient impliqués dans l'apprentissage stimulus-réponse (S-R) et qui demeurerait intact à la suite d'une lésion de l'hippocampe. A l'appui de cette hypothèse, des lésions du striatum ont des effets délétères sur l'acquisition de tâches d'apprentissage cognitive et d'habitude dans un labyrinthe en croix (Packard *et al.*, 1989). Packard et collaborateurs ont utilisé sur des rats deux tâches comportementales et comparé leur comportement. Dans un premier temps, le « win-shift test » pour lequel les rats sont récompensés lorsqu'ils visitent chaque bras du labyrinthe une seule fois au cours des sessions d'entraînement. Ainsi, le fait de rentrer dans les bras du labyrinthe précédemment visité est considéré comme une erreur. Ensuite, avec le « win-stay test » pendant lequel les rats obtiennent une récompense lorsqu'ils visitent les bras éclairés et évitent les autres bras du labyrinthe. Ces deux tests permettent de tester des mémoires différentes, le premier évalue la mémoire spatiale et le second la mise en place d'habitudes suite à la mémorisation d'associations S-R chez les rats. Après la phase

d'entraînement, la lésion du striatum dorsal affecte les performances des rats spécifiquement dans le « win-stay test ». Par contre, les lésions du système hippocampique induisent l'effet inverse. Ces résultats révèlent un rôle du striatum dorsal dans la mise en place d'habitudes et du système hippocampique dans la mémoire déclarative spatiale.

Dans la même logique, Packard et McGaugh (1996) ont entraîné des rats à récupérer de la nourriture dans le bras Est d'un labyrinthe en croix, bras identifiés par des repères environnementaux (Figure 2 à gauche). Après 7 jours d'entraînement, le bras de départ dans lequel les animaux avaient été entraînés est inversé suivant un axe horizontal (bras Nord au Sud) en revanche la nourriture reste dans le bras Est (Figure 2 à droite). Pendant la phase de test, si les animaux choisissent d'aller dans le même bras que pendant l'entraînement, ils adoptent alors une stratégie dite « de place » (ou allocentrique), c'est-à-dire qu'ils localisent où la nourriture est placée en s'aidant des indices visuels extérieurs ; par contre, si les rats se dirigent dans le bras Ouest du labyrinthe, c'est-à-dire qu'ils se souviennent des déplacements appris, et réalisent ainsi le même tournant que pendant l'entraînement) ils adaptent alors une stratégie dite de réponse ou « égocentrique ». Après un entraînement modéré (8 jours), la majorité des animaux contrôles (ayant reçu une injection saline dans le striatum dorsolatéral (DLS)) utilisent une stratégie de place, alors qu'après un entraînement intensif (16 jours), ils adoptent une stratégie de réponse. Ainsi, pour les animaux contrôle, il y a une transition vers une stratégie de place, qui est une réponse flexible où l'animal se dirige en fonction des indices de son environnement vers une stratégie de réponse qui est une programmation motrice où l'animal est son propre référentiel. Si l'on inactive de manière transitoire le DLS (injection de lidocaïne), les animaux développent la stratégie de place, même après un entraînement intensif. Alors que la lésion de l'hippocampe donne lieu à l'effet opposé puisque les animaux suivent une stratégie de réponse (Packard et McGaugh, 1996). Ces résultats montrent, qu'au cours de l'apprentissage, il existe une transition d'une stratégie de place, qui est une réponse comportementale flexible dépendante du système hippocampique, vers une stratégie de réponse, un automatisme comportemental qui lui dépend du striatum.

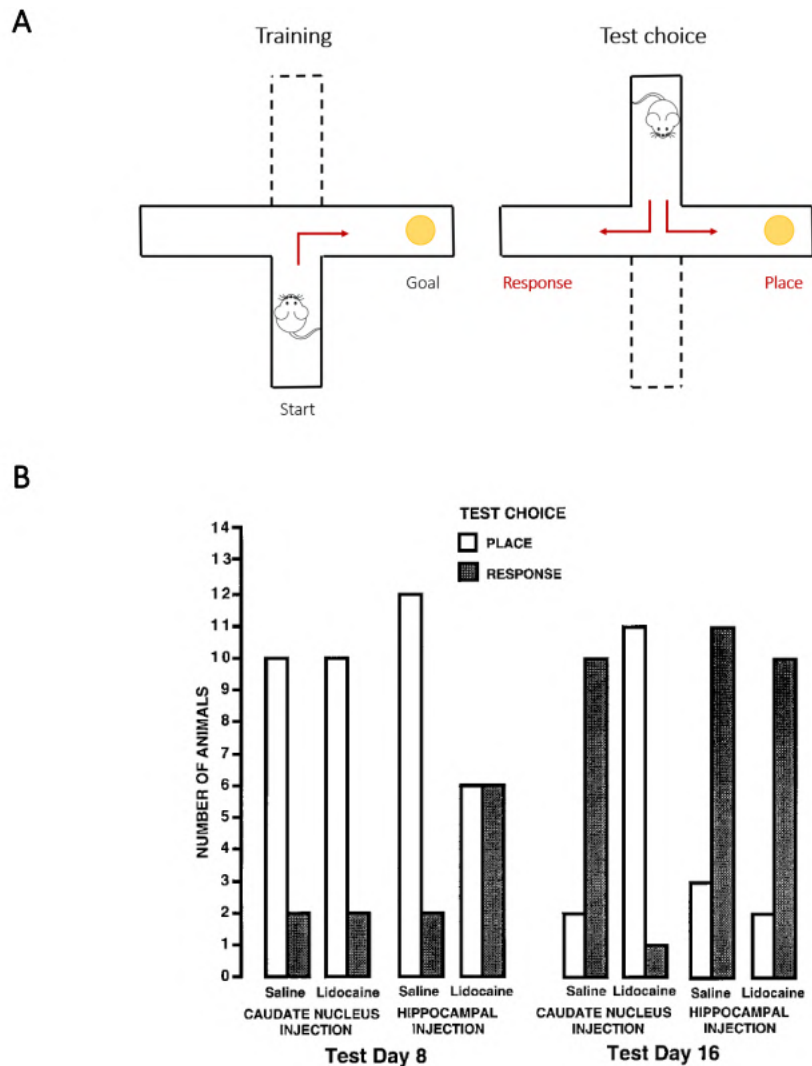


Figure 2 : Mise en évidence de l'implication du striatum dans la mise en place d'automatismes (mémoire procédurale) par des expériences de lésions chez le rat.

A) Dans le test de stratégie de place ou de réponse, les rats sont entraînés à trouver la nourriture dans le bras d'un labyrinthe en croix, dont l'un des bras est inaccessible. Lors de la phase de test, le rat est placé dans un bras opposé. L'animal peut alors choisir de rentrer dans le bras correspondant à l'emplacement de la récompense lors de l'entraînement (stratégie de place) ou dans l'autre bras (stratégie de réponse). **B)** Nombre de rats adoptant une stratégie de réponse ou de place après un entraînement modéré (8 jours) ou intensif (16 jours). Après un entraînement modéré, la majorité des rats mettent en place une stratégie de place alors qu'après un entraînement intensif, ils adoptent une stratégie de réponse. L'inactivation du striatum DLS par l'injection de lidocaïne favorise la mise en place de la stratégie de place, alors que l'inactivation de l'hippocampe ne permet qu'une stratégie de réponse. Tiré de Packard et McGaugh, 1996.

Ces expériences indiquent une répartition du rôle de ces deux régions cérébrales dans l'apprentissage et la mémoire (Packard *et al.*, 1989), avec les structures hippocampiques impliquées dans la mémoire déclarative et les ganglions de la base dans la mémoire

procédurale. Ces observations expérimentales, ainsi que celles cliniques du patient H.M, ou de patients atteints de la maladie de Parkinson ou de la chorée de Huntington présentant des déficits de la mémoire procédurale avec une mémoire déclarative intacte (Shallice, 1988), confirment que la mémoire déclarative et procédurale sont deux systèmes mnésiques fonctionnellement et anatomiquement distincts.

Lorsque l'on étudie l'apprentissage et la mémorisation, il est fondamental de tenir compte des relations existantes entre ces systèmes. Un modèle plus récent, Memory NEOStructural Inter-Systemic (MNESIS), développé par les psychologues français Francis Eustache et Béatrice Desgranges (2003), met en avant les interactions entre les différents sous-systèmes de mémoire chez l'homme (Figure 3). Le modèle reprend les principaux systèmes de mémoire décrits précédemment (Eustache et Desgranges, 2008, Eustache *et al.*, 2016). En effet, il existe des interactions sérielles entre la mémoire sensorielle, à court terme et la mémoire à long terme, avec l'information traitée successivement par les différentes mémoires. Il existe aussi des interactions parallèles qui permettent un traitement simultané de l'information par les mémoires épisodique, sémantique et procédurale notamment. La mémoire procédurale comporte trois composantes : l'apprentissage procédural moteur (qui est l'objet de mon doctorat et va être développé dans la suite de ce manuscrit), l'apprentissage procédural cognitif et l'apprentissage perceptivo-verbal (Cohen et Squire, 1980). L'apprentissage procédural cognitif et perceptivo-verbal ne seront pas développés dans ce manuscrit car ils se rapportent davantage à l'homme et ne peuvent pas être étudiés chez les rongeurs.

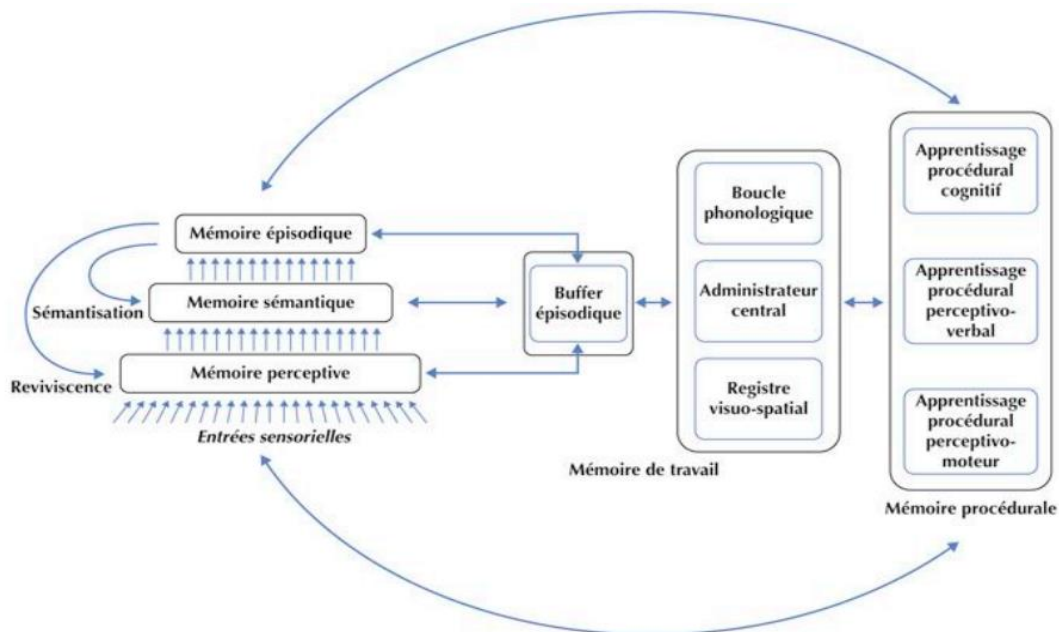


Figure 3 : Modèle MNESIS proposé par Eustache et Desgranges (2003). La mémoire déclarative est composée de la mémoire perceptive, sémantique et épisodique. Ce modèle contient également la mémoire de travail qui est responsable du maintien et de la manipulation temporaire des informations (Baddeley et Hitch, 1974). La mémoire de travail contient un administrateur central, un système de contrôle qui coordonne et supervise des sous-systèmes tels que la boucle phonologique, le registre visuo-spatial et le tampon épisodique (Baddeley, 2000). Le système non-déclaratif est composé de la mémoire procédurale où il existe trois entrées possibles: l'apprentissage procédural moteur, l'apprentissage procédural perceptivo-verbal, l'apprentissage procédural cognitif. Tiré de Eustache, 2012.

Les réseaux neuro-anatomiques impliqués dans les apprentissages moteurs permettent de distinguer deux fonctions différentes : d'une part l'apprentissage de séquences motrices et d'autre part l'adaptation motrice (Doyon *et al.*, 2003 ; Doyon et Benali, 2005 ; Doyon *et al.*, 2009 ; Doyon *et al.*, 2018). Lors de mon doctorat, nous avons développé une tâche comportementale dans le but d'étudier d'une part l'apprentissage procédural et d'autre part, l'adaptation sensorimotrice.

2. Apprentissage procédural et adaptation sensorimotrice

a. Apprentissage procédural

Au quotidien, nous utilisons en permanence une multitude d'automatismes moteurs appris au cours de notre vie (s'habiller, faire ses lacets, conduire) et indispensables pour nos

activités quotidiennes. Ces automatismes ont nécessité un apprentissage où les différents micro-mouvements sont concaténés en une séquence coordonnée. L'apprentissage procédural est un processus incrémentiel (Fig. 3). Fitts et Posner (1967) ont proposé trois phases séquentielles d'apprentissage : les phases cognitive, associative et enfin autonome. La phase cognitive se caractérise par le fait que le sujet essaie de comprendre ce qu'il doit faire exactement. Une activité cognitive significative est généralement requise dans cette phase, au cours de laquelle les mouvements sont contrôlés de manière relativement consciente. Pendant cette phase, les individus expérimentent souvent différentes stratégies pour sélectionner celles qui fonctionnent pour se rapprocher de l'objectif du mouvement global. Ils ont tendance à prêter attention à toutes les étapes de l'exécution, ce qui demande une capacité attentionnelle conséquente et entraîne une exécution peu fluide. Ces stratégies de contrôle conscientes ont pour résultats un mouvement relativement lent, peu efficace avec des performances irrégulières. Une fois que le sujet a acquis le modèle de mouvement de base, la phase associative peut commencer. Elle est caractérisée par des ajustements plus subtils du mouvement. Le résultat du mouvement est plus fiable, et les mouvements sont plus cohérents d'un essai à l'autre et deviennent plus économiques ; ainsi, certaines séquences du mouvement sont contrôlées de manière plus automatique, et une plus grande attention peut être portée à d'autres aspects de la performance. Enfin, après une pratique intensive, le sujet atteint généralement la phase autonome, qui se caractérise par des mouvements fluides et apparemment sans effort. Les mouvements sont non seulement précis, avec peu ou pas d'erreurs, mais aussi cohérents. De plus, la production des mouvements est très efficace et nécessite relativement peu d'énergie musculaire. À ce stade, la compétence est exécutée de manière automatique et l'exécution du mouvement ne requiert que peu ou pas d'attention (Kargo et Nitz, 2004 ; pour revues voir Graybiel et Grafton, 2015 ; Jin et Costa, 2015).

Des travaux ultérieurs ont permis d'associer l'implication de structures cérébrales spécifiques aux différentes étapes d'apprentissage de l'acquisition, de l'habileté motrice (Beaunieux *et al.*, 2006, 2009 ; Hubert *et al.*, 2007). Lors de l'étape cognitive (qui nécessite de la mémoire épisodique et des capacités de résolution de problèmes), une activation du lobe frontal est observée. Progressivement lors de la phase associative, cette activation bascule vers des régions sous corticales, le cervelet et les ganglions de la base, et persiste lors de la phase autonome (Hubert *et al.*, 2007).

Un modèle simple a été proposé par Doyon et collaborateurs (Figure 4) (Doyon *et al.*, 2003 ; Doyon et Benali, 2015). Avec une phase initiale d'apprentissage rapide caractérisée par une amélioration rapide et importante des performances au cours des premières séances d'entraînement. Suivie d'une phase d'apprentissage plus lent où les performances sont plus progressives lors de plusieurs séances d'entraînement. Cette phase nécessite des étapes de consolidation puis d'automatisation qui permettent au mouvement nouvellement appris d'être exécuté correctement même s'il y a eu un long délai sans pratique. Lorsque toutes ces étapes ont eu lieu alors on peut parler de mémoire procédurale (Gil, 2010).

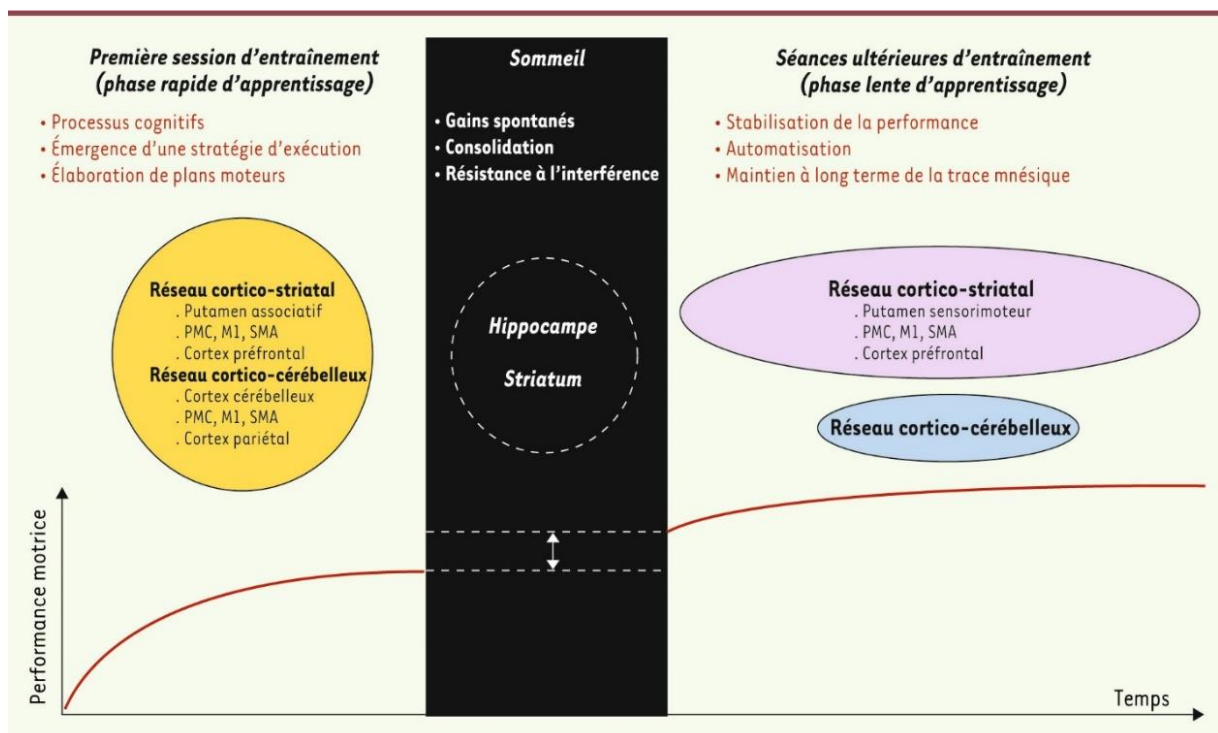


Figure 4 : Les différentes étapes de l'apprentissage procédural et les structures impliquées.

Lors de la première session d'entraînement, on observe généralement une amélioration rapide des performances des individus à exécuter le mouvement. Les données de neuro-imagerie montrent que cette augmentation des performances est associée à des modifications fonctionnelles dans les régions corticales et sous-corticales formant les circuits cortico-striataux et cortico-cérébelleux. L'hypothèse principale est qu'une stratégie optimale d'exécution de la séquence motrice est mise en place. Après la séance et lors du sommeil, le processus de consolidation de la trace mnésique débute. Ce processus de consolidation dépend du striatum et de l'hippocampe (Takehara-Nishiuchi, 2021). Enfin, le système cortico-striatal et le système cortico-cérébelleux, permettraient la stabilisation de la performance durant la phase initiale de l'apprentissage. En revanche, avec l'automatisation qui survient avec un entraînement prolongé et le maintien à long terme de cette nouvelle habileté motrice on observe une dissociation fonctionnelle des systèmes cortico-striataux et cortico-cérébelleux. En effet, le cervelet se désengage avec l'automatisation du mouvement. Tiré de Doyon *et al.*, 2011

Des preuves suggèrent que le circuit moteur des ganglions de la base, et particulièrement le striatum dorsal, joue un rôle important dans ces processus de planification motrice et d'apprentissage des comportements séquentiels (Balleine *et al.*, 2009 ; Graybiel, 1998 ; Hilario *et al.*, 2012 ; Jin et Costa, 2015 ; Yin et Knowlton, 2006). Des observations cliniques chez des patients atteints de troubles des ganglions de la base, comme les maladies de Parkinson ou de Huntington, ont révélé un rôle critique des ganglions de la base dans l'apprentissage séquentiel (Boyd *et al.*, 2009 ; Stefanova *et al.*, 2000 ; Willingham et Koroshetz, 1993). En effet, ces patients présentent de grandes difficultés à initier et à terminer des actions volontaires, en particulier pour les mouvements séquentiels (Agostino *et al.*, 1992 ; Benecke *et al.*, 1987 ; Ruitenberg *et al.*, 2015). Il a été proposé que les ganglions de la base soient nécessaires à la "procéduralisation" ou concaténation des séquences d'action, qui implique l'intégration de mouvement distincts, en une séquence de mouvements unifiée réalisée de manière hiérarchique (Graybiel, 1998 ; Hikosaka *et al.*, 1999 ; Jin et Costa, 2010 ; Jin *et al.*, 2014 ; Miyachi *et al.*, 1997). Ces séquences restent stables dans le temps et malgré un changement d'environnement et/ou de contingence, elles restent latentes et peuvent être récupérées rapidement (Graybiel et Grafton, 2015 ; Smith et Graybiel, 2014). Des changements dans l'activité neuronale des neurones des ganglions de la base, y compris les neurones du striatum dorsal et de la substantia nigra pars reticulata (SNr), lorsque les animaux initient naturellement leur toilettage (Aldridge et Berridge, 1998 ; Meyer-Luehmann *et al.*, 2002). Au cours de l'apprentissage des séquences, de nombreux neurones du striatum, ou plus largement dans les ganglions de la base, développent une activité liée à la séquence (Jin et Costa, 2010, 2015 ; Jog *et al.*, 1999 ; Kimura, 1990), qui dépend de la plasticité cortico-striatale (Jin et Costa, 2010). Il existe des neurones montrant une activité phasique accrue pendant l'exécution de chaque élément de la séquence, certains neurones codant sélectivement l'initiation, la fin ou les deux (limite de la séquence) pour une minorité d'MSNs, et des neurones présentant une décharge soutenue ou restant silencieux pendant toute la période d'exécution de la séquence (Fobbs *et al.*, 2020 ; Jin et Costa, 2015 ; Jin *et al.*, 2014). L'activité des neurones qui déchargent tout au long de la tâche est corrélée de façon non linéaire à la vitesse d'exécution de la tâche (Fobbs *et al.*, 2020). Ces observations indiquent que les circuits des ganglions de la base peuvent coder la séquence d'action en tant que modules ou morceaux (Jin *et al.*, 2014).

b. Adaptation sensorimotrice

L'apprentissage nous permet d'acquérir et de raffiner des séquences de mouvements fins et précis, comme jouer d'un instrument de musique ou apprendre une chorégraphie. Par exemple, réaliser une chorégraphie avec son partenaire de danse, demande d'acquérir une séquence motrice précise qui ne sera acquise qu'à force de répétitions. Mais, si pour une quelconque raison nous devons changer de partenaire, alors un ajustement des mouvements sera nécessaire en fonction des nouvelles contraintes imposées par la stature du nouvel partenaire. L'adaptation de nos comportements en fonction de l'environnement qui nous entoure est donc une capacité essentielle à notre vie quotidienne. L'adaptation sensorimotrice fait référence à la capacité d'ajuster notre comportement à des modifications environnementales ou un changement interne, afin de maintenir une performance motrice appropriée (Bock, 2012). Concernant l'adaptation sensorimotrice, il existe l'hypothèse du modèle interne, qui considère que le cervelet joue un rôle non seulement dans la prédiction des états futurs de l'environnement et du corps, mais aussi dans la modification de cette prédiction (Wolpert *et al.*, 1998). En effet, la réalisation d'un mouvement, nécessite une interaction permanente entre les systèmes sensoriels et moteurs. La théorie du modèle interne propose que le système nerveux au cours de l'apprentissage crée des représentations simplifiées de l'état du système sensori-moteur à un instant t pour prédire les états futurs et les contrôler. L'adaptation motrice est donc envisagée comme une forme d'apprentissage moteur au cours de laquelle les erreurs de prédiction sensorielle sont utilisées pour recalibrer les modèles internes. Les décalages entre les prédictions et les résultats sensoriels réels sont utilisés comme signaux d'erreurs de rétroaction pour mettre à jour les commandes motrices ultérieures (Scott *et al.*, 2015). Les signaux d'erreur jouent un rôle clé en aidant le système moteur à effectuer des corrections de mouvement (Desmurget et Grafton 2000 ; Diedrichsen *et al.*, 2005). Les réponses correctives générées qui sont adaptées au nouvel environnement mettent ensuite à jour les modèles internes pour prédire les conséquences sensorielles du comportement moteur (Haith et Krakauer, 2013). L'adaptation motrice dépendrait de deux apprentissages parallèles (Doya, 2000) : un apprentissage par renforcement supporté par les ganglions de la base où les signaux d'erreurs sont encodés par les neurones dopaminergiques (erreur de prédiction de la récompense), et un apprentissage par erreur qui dépend du

cervelet et où les fibres grimpantes (erreur sensorimotrice) codent pour les signaux d'erreurs. Il est intéressant de noter que les patients ayant la maladie de Parkinson présentent une altération de leurs capacités d'adaptation sensorimotrice (Contreras-Vidal et Buch, 2003 ; Messier *et al.*, 2007). Il semble donc que le modèle interne peut être affecté non seulement par le cervelet mais aussi par les ganglions de la base.

Pour que les actions restent adaptées à un environnement changeant, les animaux doivent exploiter les actions réussies tout en continuant à explorer de nouvelles stratégies pour tirer parti de l'évolution de l'environnement. Les comportements existants et maîtrisés peuvent cependant, interférer de manière proactive avec de nouveaux apprentissages (Bradfield *et al.*, 2013), ce qui soulève la question de savoir comment les nouvelles stratégies comportementales résistent à l'interférence pendant l'encodage. Le noyau parafasciculaire (Pf) du thalamus *via* ses projections sur les interneurons cholinergiques du striatum participerait à diminuer l'interférence entre un nouvel et un ancien apprentissage (Bradfield *et al.*, 2013). En effet, l'inhibition des projections du Pf vers le striatum dorsomédial (DMS) n'a pas d'impact sur l'apprentissage initial d'un comportement, mais en revanche diminue la capacité des rongeurs à modifier leur comportement lorsque les règles sont changées (changement de contingence entre l'action et le résultat) (Bradfield *et al.*, 2013). Cela suggère que lors de l'adaptation motrice, le Pf en diminuant l'interférence permet de lier d'anciens apprentissages avec les nouveaux, ce qui confère aux animaux une flexibilité comportementale, indispensable pour s'adapter aux changements de l'environnement. Le striatum dorsolatéral (DLS) est activé lors de la détection de changements dans l'environnement afin d'adapter le comportement moteur au nouveau contexte par le biais d'une plasticité dépendante des récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA) (Nakamura *et al.*, 2017). Des souris ont été entraînées à exécuter de nouveaux schémas de pas sur une roue motorisée. Ce schéma de pas est ensuite changé et les souris doivent modifier leur schéma moteur afin d'obtenir une récompense. L'expression de c-Fos était fortement augmentée le jour du changement du motif de pas, dans les neurones de projection striataux des voies directe et indirecte, indiquant qu'ils étaient activés lors de la première session d'exposition au nouveau schéma de pas. Des expériences de perfusion intrastriatale de l'inhibiteur (AP5) des récepteurs NMDA ont montré que la plasticité synaptique striatale était recrutée au stade le plus précoce de l'apprentissage (Nakamura *et al.*, 2017).

L'apprentissage d'une habileté motrice et l'adaptation sensorimotrice impliquent donc des interactions entre des circuits corticaux et sous-corticaux distincts, essentiels pour les exigences cognitives et de contrôle associé à ces étapes d'apprentissage et d'acquisition d'une habileté. Nous ne souhaitons pas décrire toutes les structures impliquées dans l'apprentissage procédural et l'adaptation sensorimotrice, pour mieux nous concentrer sur les ganglions de la base et les afférences qu'ils reçoivent du cortex somatosensoriel secondaire et du noyau parafasciculaire du thalamus (pour revue sur les structures impliquées et les modèles de l'apprentissage moteur voir Dayan et Cohen, 2011).

Chapitre 2. Les ganglions de la base

Les ganglions de la base sont constitués d'un ensemble de noyaux sous-corticaux, étroitement interconnectés, et impliqués dans la planification de l'action et l'apprentissage procédural. Les fonctions attribuées aux ganglions de la base incluent l'apprentissage moteur, la formation d'habitudes et la sélection d'actions (Cisek et Kalaska, 2010; Graybiel *et al.*, 1994; Mink, 1996 ; Redgrave *et al.*, 1999 ; Yin et Knowlton, 2006). Les déficits importants du contrôle moteur et de l'apprentissage observés lors de perturbations pathologiques ou expérimentales de l'activité neuronale des ganglions de la base (Albin *et al.*, 1989) sont retrouvés dans tout le phylum des chordés, des amphibiens aux primates (Reiner *et al.*, 1998). En effet, c'est l'un des circuits cérébraux le plus conservé à travers l'évolution, son anatomie et sa connectivité sont préservées de la lamproie à l'humain (Reiner, Medina et Veenman, 1998; Stephenson-Jones *et al.*, 2012).

1. Organisation anatomo-fonctionnelle des ganglions de la base

Dans le télencéphale des mammifères, quatre noyaux interconnectés composent les ganglions de la base : le striatum, le globus pallidus interne (GPI) et externe (GPe), le noyau sous-thalamique (STN) et la substantia nigra pars réticulata (SNr) et pars compacta (SNc) (Figure 5). Ils reçoivent des afférences de l'ensemble du cortex cérébral (Kemp et Powell, 1970 ; Hintiryan *et al.*, 2016 ; Hooks *et al.*, 2018 ; Hunicutt *et al.*, 2016 ; Lanciego *et al.*, 2012), de plusieurs noyaux du thalamus (le ventro-médian, les noyaux intralaminaires et ventro-antérieur et ventral latéral) (Anderson et Yoshida, 1980 ; Deniau et Chevalier, 1992 ; François *et al.*, 1988 ; Sakai *et al.*, 1996) et du tronc cérébral (Takakusaki *et al.*, 2004). Puis à leur tour, les ganglions de la base fournissent des sorties aux systèmes impliqués dans la génération des comportements. Parmi les systèmes effecteurs du comportement, on trouve les noyaux thalamiques qui se projettent vers les zones corticales frontales impliquées dans la planification et l'exécution du mouvement, les régions du mésencéphale, notamment le colliculus supérieur qui contribue à la génération des mouvements oculaires, le noyau pédonculopontin qui est impliqué dans les mouvements d'orientation, et les systèmes hypothalamiques associés aux fonctions autonomes (Pour revue voir Lanciego *et al.*, 2012). Ces connexions anatomiques forment des boucles topographiquement organisées (Alexander

et al., 1986 ; Alexander et Crutcher, 1990 ; Kemp et Powell, 1970 ; McGeorge et Faull 1989 ; Veening *et al.*, 1980), de telle sorte que les relations spatiales entre les zones corticales sont maintenues dans les projections vers le striatum (pour revue voir Alexander *et al.*, 1986). Il a également été démontré que les projections thalamo-striatales et nigrostriées sont topographiquement organisées (Haber, 2003 ; Haber et Calzavara, 2009 ; Paxinos, 2004).

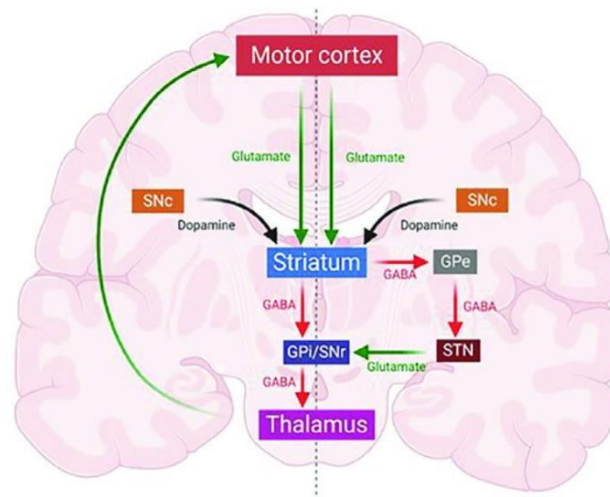


Figure 5. Circuits des ganglions de la base. Les MSNs de la voie directe innervent le segment interne du globus pallidus (GPI) et la substance noire *pars reticulata* (SNr). Il en résulte une désinhibition des neurones thalamocorticaux et une excitation du cortex moteur. Les MSNs de la voie indirecte se projettent vers le segment externe du globus pallidus (GPe) et le noyau subthalamique (STN). L'activation de la voie indirecte entraîne l'inhibition des neurones thalamocorticaux et du cortex moteur. Tiré de Ferrini *et al.*, 2021.

Les ganglions de la base sont composés de deux noyaux d'entrées : le striatum qui est composé d'une partie ventrale (le noyau accumbens) et d'une partie dorsale (le striatum dorsal est détaillé en partie 2) et le STN. Notons que le STN est le seul noyau composé de neurones glutamatergiques des ganglions de la base (Smith et Parent, 1988). Si le striatum est le principal noyau d'entrée, le STN est aussi une structure d'entrée car il reçoit des projections directes des cortex moteurs, formant la voie hyper directe (Kita et Kita, 2012 ; Kitai et Deniau, 1981 ; Monakow *et al.*, 1978 ; Nambu *et al.*, 2002) et des noyaux intralaminaires du thalamus (Tepper *et al.*, 2007), dont le noyau parafasciculaire formant la voie super directe (Watson *et al.*, 2021). Le STN projette aux deux noyaux de sortie des ganglions de la base et envoie un retour au GPe, ainsi qu'une (faible) projection au striatum (Kita et Kitai, 1987), à la SNc (Bolam *et al.*, 2000 ; Joel et Weiner, 1997) et au cortex (Degos *et al.*, 2008). le STN reçoit également

des afférences dopaminergiques en provenance de la SNc (Brown *et al.*, 1979 ; Oum-Kaltoum *et al.*, 1997), ainsi que des projections sérotoninergiques provenant du raphé (Steinbusch, 1981 ; Parent *et al.*, 2010).

Les ganglions de la base comportent deux noyaux intrinsèques: le GPe qui possède des neurones GABAergiques et le STN ; noyaux dont les neurones sont toniquement actifs. Le STN est également considéré comme un noyau intrinsèque, car il reçoit des afférences en provenance du GPe (dans la voie indirecte, détaillé dans la partie 3) (Alexander et Crutcher, 1990 ; Joel et Weiner, 1997). Le GPe reçoit principalement des afférences inhibitrices du striatum (Chang *et al.*, 1981 ; Park *et al.*, 1982) mais aussi des projections excitatrices en provenance du STN (Kita et Kitai, 1987). Ainsi, le GPe envoie un retour au striatum (Beckstead, 1983 ; Staines *et al.*, 1981) et serait la plus grande source extrinsèque de GABA dans le striatum, contactant aussi bien les neurones de projections du striatum (les medium-sized spiny neurones (MSNs) que les interneurones GABAergiques et cholinergiques (Mallet *et al.*, 2012). Fonctionnellement cette connexion semble cruciale, car les neurones arkypallidiaux (du globus pallidus) sont responsables de l'envoi du signal stop au striatum nécessaire pour interrompre les plans d'action en cours (Mallet *et al.*, 2016). Le GPe contact également le thalamus (Haber *et al.*, 1993, 1995 ; Mogenson *et al.*, 1987) et les noyaux de sortie des ganglions de la base (Haber *et al.*, 1995 ; Kita et Kitai, 1994). Il existe également une population de neurones cholinergiques dans le GPe qui envoie des projections vers le cortex cérébral (Fibiger, 1982) et il existe une sortie directe du GPe qui envoie des projections (non cholinergique) inhibitrices au cortex frontal (Saunders *et al.*, 2015).

Les deux noyaux de sortie des ganglions de la base, le GPi (ou noyau entopédonculaire chez les rongeurs) et la SNr, sont GABAergiques et présentent une activité tonique relativement élevée (Chan *et al.*, 2004; Gulley *et al.*, 1999 ; Kita et Kitai, 1991). Ils exercent donc une inhibition tonique sur le thalamus, le colliculus supérieur et le noyau pédonculopontin (Beckstead *et al.*, 1979 ; Deniau et Chevalier, 1985; Deniau *et al.*, 2007; Gerfen *et al.*, 1982 ; Kita et Kitai, 1987 ; Zhou et Lee 2011).

Il existe également un noyau neuromodulateur, la SNc composée de neurones dopaminergique (Gerfen *et al.*, 1987) qui sont également localisés dans la partie ventrale de la SNr où ils vont réaliser de denses projections sur le striatum et le cerveau antérieur (Gerfen

et al., 1987). La SNc cible le striatum dorsal (Obeso *et al.*, 2008) et également le GPe, le GPi (Lindvall et Björklund, 1979) et le STN (Hassani *et al.*, 1997). La dopamine est fondamentale au bon fonctionnement des ganglions de la base et une perturbation du taux de dopamine a des conséquences dramatiques telles qu'illustrées dans la maladie de Parkinson. La SNc reçoit des projections neuromodulatrices : cholinergiques en provenance du noyau pédonculopontin (Futami *et al.*, 1995), sérotoninergiques du raphé dorsal (Gervais et Rouillard, 2000) et noradrénergiques *via* le locus coeruleus (Paladini et Williams, 2004). Elle reçoit également des projections en provenance du striatum dorsal (Smith et Bolam, 1990) et du GPe (Smith et Bolam, 1990).

Cette organisation classique des ganglions de la base est en réalité plus complexe via la caractérisation d'autres voies anatomiques. Chez l'homme, il a été décrit une projection cortico-pallidale (Milardi *et al.*, 2015), avec le GPe recevant des projections plus importantes que le GPi. Cette projection provenant des régions préfrontales associatives et du cortex sensorimoteur (Milardi *et al.*, 2015). Cette connexion a précédemment été observée chez le rat (Naito et Kita, 1994a), ainsi qu'une connexion cortico-nigrale (Naito et Kita, 1994b) en injectant des traceurs antérogrades (BDA) dans différentes régions corticales. En injectant des traceurs antérogrades dans les cortex orbitaux cingulaires et préfrontal dorsolatéral, des connexions directes entre ces deux régions et la SN ont été observées chez le macaque (Frankle *et al.*, 2006). En utilisant les transporteurs vésiculaires au glutamate (vGluT1) dans le télencéphale, une projection glutamatergique directe cortico-pallidale a été observée chez le rongeur, le singe et l'homme (Smith et Wichmann, 2015). Le rôle fonctionnel de ces projections reste à définir.

2. Le striatum, une structure très hétérogène

En 1664, Thomas Willis nomme le *corpus striatum* une région sous-corticale du télencéphale. Le striatum est la plus grande structure sous-corticale du cerveau des mammifères et constitue le noyau d'entrée principal des ganglions de la base. Le striatum est une structure hétérogène et est l'un des noyaux intégratifs sous-corticaux crucial car il reçoit des afférences de l'ensemble du cortex cérébral et de plusieurs noyaux thalamiques, ainsi que des noyaux du mésencéphale, puis transmet cette information intégrée à tous les autres noyaux des ganglions de la base.

Le striatum peut être distingué en une partie dorsale, le striatum dorsal et une partie ventrale qui comporte le noyau accumbens (NAc) et le tubercule olfactif. Le striatum dorsal est anatomiquement séparé en noyau caudé et le putamen chez les primates alors qu'il constitue une entité unique (apparente) chez les rongeurs, qui cependant, peut être distingué en une partie médiale, le DMS, et une latérale, le DLS. Ces deux parties reçoivent des afférences corticales et thalamiques différentes (associatives pour le DMS et sensorimotrices pour le DLS) et sont impliquées dans différents aspects du contrôle moteur (Graybiel et Graton, 2015 ; Bonnavion et al., 2019). Tous deux jouent un rôle au cours des différentes phases de l'apprentissage moteur, de l'acquisition précoce et à l'automatisme du mouvement qui survient plus tardivement. Une implication préférentielle du DMS dans la phase précoce et du DLS dans la phase tardive est classiquement reportée, avec des démonstrations expérimentales de lésions ou d'inactivation ciblant le DMS ou le DLS (Durieux *et al.*, 2012 ; Packard et McGaugh, 1996 ; Yin *et al.*, 2004, 2006, 2009) ou par des enregistrements neuronaux dans les deux circuits (Costa *et al.*, 2004 ; Thorn *et al.*, 2010 ; Smith et Graybiel, 2013 ; Yin *et al.*, 2009). Bien que cette dichotomie fonctionnelle de territoires ait été largement décrite, des observations plus récentes ont montré une activité plus entremêlée au sein de ces deux circuits striataux pendant l'apprentissage moteur (Badreddine *et al.*, 2022 ; Kupferschmidt *et al.*, 2017 ; Perez *et al.*, 2022 ; Thorn *et al.*, 2010 ; Thorn et Graybiel, 2014 ; Vandaele *et al.*, 2019 ; Wolff *et al.*, 2022). De plus, on retrouve des différences dans la durée d'engagement du DLS en fonction des projections étudiées avec les projections M1-DLS qui se désengagent au cours du raffinement du mouvement et ne sont plus nécessaires pour exécuter le mouvement appris (Kawai *et al.*, 2015 ; Kupferschmidt *et al.*, 2017 ; Wolf *et al.*, 2022) alors que les projections en provenance du cortex somatosensoriel continuent à être engagées bien que la tâche soit maîtrisée (Badreddine *et al.*, 2022 ; Perez *et al.*, 2022).

Comprendre la connectivité fonctionnelle du réseau striatal est d'importance en raison de leur rôle central dans le contrôle moteur, la formation des habitudes et le comportement motivé (Graybiel *et al.*, 1994 ; Yin et Knowlton, 2006), ainsi que de leur fonction altérée dans les principaux troubles neuropsychiatriques comme la maladie de Parkinson ou Huntington, la schizophrénie ou les addictions (Graybiel, 2000 ; Kreitzer et Malenka, 2008 ; Robbins *et al.*, 2008 ; Simpson *et al.*, 2010). Dans le cadre de mon doctorat, nous nous sommes concentrés sur le striatum dorsal et principalement le DLS. Le circuit

striatal est composé des neurones de projections striataux, ainsi que des interneurons striataux et c'est ce que nous allons développer dans la suite de ce manuscrit.

a. Les neurones de projections de striatum

Le striatum est composé de deux populations neuronales distinctes : les neurones de projections et les interneurons (que nous développerons dans la prochaine partie). Les MSNs appelés neurones épineux de taille moyenne à cause de leur morphologie, représentent près de 95% du total des neurones du striatum chez le rat (Oorschot, 2013) et ils utilisent l'acide γ -aminobutyrique (GABA) comme neurotransmetteur. Les MSNs appartiennent à deux populations distinctes en fonction de leurs cibles, des neuropeptides et récepteurs qu'ils expriment (Gerfen *et al.*, 1990) : on distingue les D1- et D2-MSNs, exprimant le sous-type 1 (D1 et D5) ou 2 (D2, D3 et D4) du récepteur de la dopamine, respectivement (Gerfen *et al.*, 1990). Les D1-MSNs expriment la substance P et les neuropeptides de la dynorphine tandis que les D2-MSNs contiennent de l'enképhaline (Gerfen et Young, 1988). Ces deux populations de neurones de projection forment la voie directe pour les D1-MSNs et la voie indirecte pour les D2-MSNs, qui sont respectivement les voies striatonigrale et striatopallidale (Gerfen *et al.*, 1990 ; Gerfen et Surmeier, 2011) (les voies directe et indirecte seront développées dans la partie 3). Cette dichotomie n'est pas absolue puisqu'il existe un sous-type de MSNs (2 à 5% du striatum) qui co-exprime les récepteurs D1 et D2 à la dopamine. Ces neurones possèdent une morphologie différente des autres MSNs (Bertran-Gonzalez *et al.*, 2008 ; Gagnon *et al.*, 2017), néanmoins leur fonction n'est pas encore élucidée.

Les MSNs possèdent souvent des collatérales de leur axone qui reste au sein du striatum (Bishop *et al.*, 1982) et contacte d'autres MSNs (Wilson et Groves, 1980). Ainsi, certains auteurs (dont Ramon y Cajal) ont initialement caractérisé les MSNs comme des interneurons à cause de leurs collatérales intrastriatales et des limites de la technique de Golgi (Tepper *et al.*, 2010). Plus précisément, l'axone principal projette en dehors du striatum vers les structures de sorties des ganglions de la base (Kawaguchi *et al.*, 1990) et il existe effectivement une connexion synaptique collatérale fonctionnelle (inhibitrice) entre les MSNs (Chuhma *et al.*, 2011 ; Czubayko et Plenz, 2002 ; Tunstall *et al.*, 2002 ; Venance *et al.*, 2004). Cette connexion a pu être observée grâce à des expériences de double patch-clamp et elle a

été décrite comme étant relativement faible (10-37%) en terme d'occurrence et de poids synaptique (Czubayko et Plenz, 2002 ; Tunstall *et al.*, 2002 ; Venance *et al.*, 2004). Cependant, une étude réalisée sur des souris transgéniques BTR:: α CaMKII-tTA qui expriment spécifiquement la channelrhodopsine 2 (ChR2) dans les MSNs du striatum dorsal a permis de montrer que cette connexion est plus importante qu'initialement suggérée (63%) (Figure 6) (Chuhma *et al.*, 2011). Cette connexion entre les MSNs permettrait une inhibition latérale d'autres MSNs et jouerait un rôle important dans la régulation de l'excitabilité des MSNs voisins et dans le façonnement de l'information transmise aux noyaux des ganglions de la base permettant la sélection d'un comportement (Burke *et al.*, 2017). Ces synapses GABAergiques sont principalement formées sur les dendrites distales des MSNs (Wilson et Groves, 1980) et sont relativement faibles par rapport aux entrées des interneurons GABAergiques exprimant la parvalbumine qui sont-elles au niveau du soma (Czubayko et Plenz, 2002 ; Koós *et al.*, 2004 ; Tunstall *et al.*, 2002). Les D2-MSNs envoient deux fois plus de collatérales que les D1-MSNs (l'inhibition latérale se fait aussi bien sur les D2-MSNs que les D1-MSNs) (Cinotti et Humphries, 2022 ; Planert *et al.*, 2010).

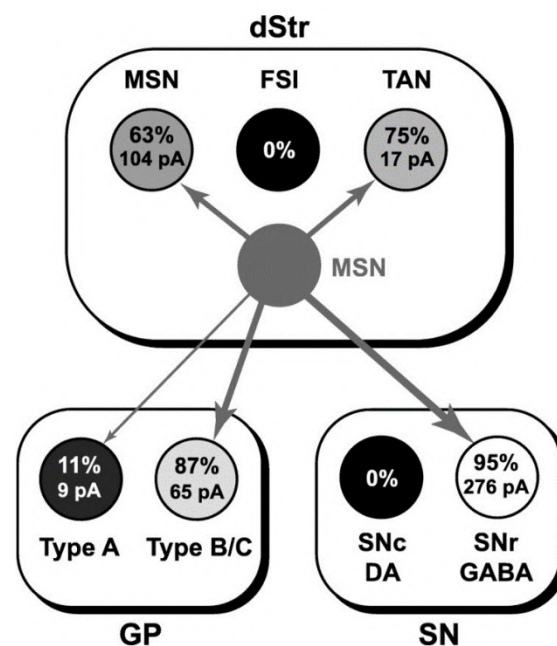


Figure 6 : Connectome fonctionnel des MSNs. Les populations de neurones identifiées sont représentées par des cadres indiquant le dorsal striatum (dStr), le GP et la SN. Les MSNs mCherry exprimant la channelrhodopsine 2 sont représentés au centre (cercle gris plein). Les connexions aux neurones cibles sont représentées par des flèches grises. Le poids relatif des connexions est indiqué par l'épaisseur des flèches et le ton de gris des cercles (noir pour 0% et blanc pour 100%) indiquant les types de neurones postsynaptiques contactés. Dans chaque cellule sont indiqués le pourcentage de

neurones cibles présentant des courants inhibiteurs post synaptiques (IPSCs) détectables provoqués par la lumière, et l'amplitude moyenne des IPSCs. Étant donné que seulement ~10 % des MSN expriment la Chr2 chez les souris transgéniques BTR:: α CaMKII-tTA, les amplitudes indiquées doivent être multipliées par dix environ pour obtenir la force réelle des connexions. Tiré de Chuhma *et al.*, 2011.

Les MSNs sont caractérisés par un potentiel de repos très hyperpolarisé (-80/-90mV) (Kawaguchi *et al.*, 1989). Du fait de leur potentiel d'inversion du chlore à environ -60mV (Dehorter *et al.*, 2009 ; Paillé *et al.*, 2013), le GABA est dépolarisant pour les MSNs au repos (Mercuri *et al.*, 1991 ; Bracci et Panzeri, 2006 ; Fino *et al.*, 2018). Les MSNs expriment quatre types des canaux potassiques qui modulent les propriétés d'intégration des MSNs en fonction de leur potentiel de membrane (Kawaguchi *et al.*, 1989 ; Nisenbaum et Wilson, 1995; Nisenbaum *et al.*, 1994). Ainsi, on retrouve un canal potassique avec une rectification entrante (Kir), un canal inactivable (de type A) de type lent (As) et rapide (Af), et un canal avec un courant persistant (Krp). La régulation du potassium est importante car elle est responsable de l'hyperpolarisation de la cellule ainsi de la longue rampe dépolarisante conduisant à l'émission retardée du potentiel d'action (une caractéristique des MSNs). A noter que les deux populations de MSNs possèdent des propriétés électrophysiologiques très proches, mais les D2-MSNs ont une rhéobase plus faible ainsi qu'une résistance plus élevée, ils sont donc plus excitables que les D1-MSNs (Cepeda *et al.*, 2008 ; Gertler *et al.*, 2008 ; Planert *et al.*, 2013) (Figure 7). L'hyperpolarisation de leur potentiel de membrane au repos est due à des canaux potassiques Kir qui rapprochent le potentiel de membre vers le potentiel d'équilibre du potassium (-80 mV). Ces canaux contribuent également à la faible résistance d'entrée de ces neurones (50-100 M Ω) (Mahon *et al.*, 2000 ; Mermelstein *et al.*, 1998 ; Morera-Herreras *et al.*, 2019). La sommation des entrées excitatrices pour déclencher un potentiel d'action est défavorisée du fait de l'hyperpolarisation et de la conductance membranaire élevée des MSNs ; cela en fait d'excellents détecteurs de coïncidence des signaux corticaux et thalamiques. Lorsque le potentiel de membrane se dépolarise, les Kir s'inactivent et la résistance d'entrée du neurone augmente, ce qui permet aux MSNs d'être plus sensibles aux entrées corticales et/ou thalamiques (autrement dit de les sommer plus efficacement). Un autre canal potassique intervient dans le contrôle de l'émission des potentiels d'action, c'est le courant de type AS. Il est à l'origine de la lente rampe de dépolarisation des MSNs en s'activant autour du potentiel proche du seuil de décharge et donc il retarde l'émission du

potentiel d'action (Kita *et al.*, 1884 ; Kawaguchi *et al.*, 1989 ; Nisenbaum et Wilson, 1995), renforçant la propriété de détection de coïncidence. Les courants de type Af sont impliqués dans la repolarisation de la membrane après l'émission d'un potentiel d'action et contrôlent la fréquence de décharge des MSNs (Bargas *et al.*, 1989 ; Connor et Stevens, 1971 ; Rogawski, 1985 ; Storm, 1987). Les canaux de type Af s'activent autour de -45 mV (proche du seuil de décharge des potentiels d'action) et s'inactivent à -60 mV. Enfin, les canaux K_{rp} sont impliqués dans le flux sortant de K⁺ lors de la rampe de dépolarisant aboutissant à l'émission de potentiels d'action. Ils s'activent autour de -70 mV et s'inactivent à -55 mV. Ses constantes d'activation ($\tau \approx 20-160$ ms) et d'inactivation ($\tau \approx 1-8$ s) étant relativement lentes suggèrent que leurs effets durent plus longtemps que les canaux de type Af et impactent la décharge de plusieurs potentiels d'action (Nisenbaum *et al.*, 1996).

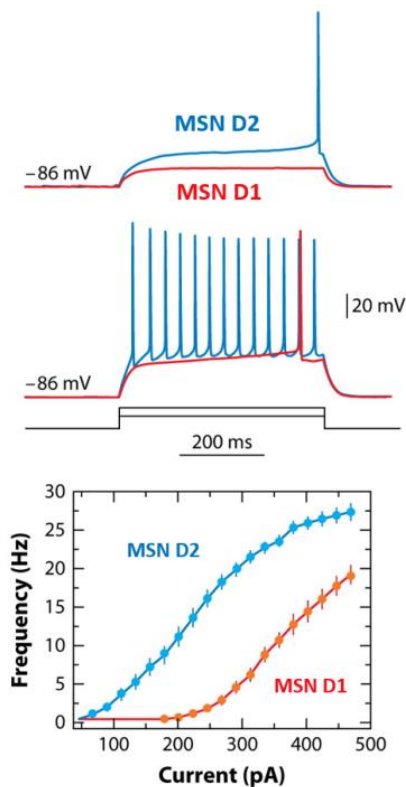


Figure 7 : Différences électrophysiologiques des D1- et D2-MSNs. Enregistrements électrophysiologiques des réponses du potentiel des D1- et D2-MSNs à des créneaux de courants dépolarisants obtenus en patch-clamp *ex vivo* en configuration cellule entière. Les MSNs présentent une rectification entrante et un décalage de l'initiation de la décharge. Les D2-MSNs ont une rhéobase plus faible que les D1-MSNs. Les réponses des deux populations révèlent que les D2-MSNs sont plus excitables que les D1-MSNs quel que soit la valeur du courant Injecté. Tiré de Gertler *et al.*, 2008.

Du fait de l'importance de tenir compte de l'appartenance des MSNs aux voies directe ou indirecte, lors des enregistrements électrophysiologiques *ex vivo* réalisés dans ce travail de thèse, nous avons systématiquement différencié les D1-MSNs des D2-MSNs pour l'étude des plasticités cortico- et thalamo-striatales.

Des études *in vivo* réalisées sur le rat anesthésié ont montré que les MSNs sont majoritairement silencieux mais présentent une fluctuation de leur potentiel de membrane (Mahon *et al.*, 2001 ; Wilson et Groves, 1981 ; Morera-Herreras *et al.*, 2019) autour de deux états : un état hyperpolarisé (« down state ») et un état plus dépolarisé (« up state ») ; ces états se succèdent à une fréquence d'environ 1 Hz (Figure 8) (Stern *et al.*, 1998 ; Wilson et Kawaguchi, 1996). *In vivo*, des enregistrements simultanés de l'électroencéphalogramme cortical et de l'activité des MSNs ont mis en évidence les activités synchrones du cortex avec les états hyper- ou dépolarisés des MSNs (Mahon *et al.*, 2001), indiquant que l'activité corticale gouverne les transitions de potentiel de membrane des MSNs. Il faut prendre en compte que ces états dépendent fortement des anesthésiques utilisés et de l'état de vigilance de l'animal (Mahon *et al.*, 2001 ; Morera-Herreras *et al.*, 2019). La forte expression de canaux Kirs est responsable du maintien du down state. En effet, ces canaux limitent la dépolarisation de la membrane en réponse à des entrées synaptiques glutamatergiques. Néanmoins, lorsque les afférences excitatrices (corticales et /ou thalamiques) sont activées de façon synchrone, les canaux Kirs se désactivent et les MSNs sont suffisamment dépolarisés pour passer à l'état « up state » (Blackwell *et al.*, 2003 ; Kreitzer, 2009). Cet état persiste tant que les entrées excitatrices sont suffisamment activées pour entretenir la dépolarisation. La durée des up states est également définie par des canaux potassiques voltage-dépendantes qui s'activent suite à la dépolarisation (Wilson et Kawaguchi, 1996) et contribuent à terminer le Up state. Enfin, il est à noter que ces rythmes sont absents (ou plus précisément, très atténués et irréguliers) dans les états d'éveil, mais sont retrouvés chez le rat dans les phases de sommeil lent (Mahon *et al.*, 2006).

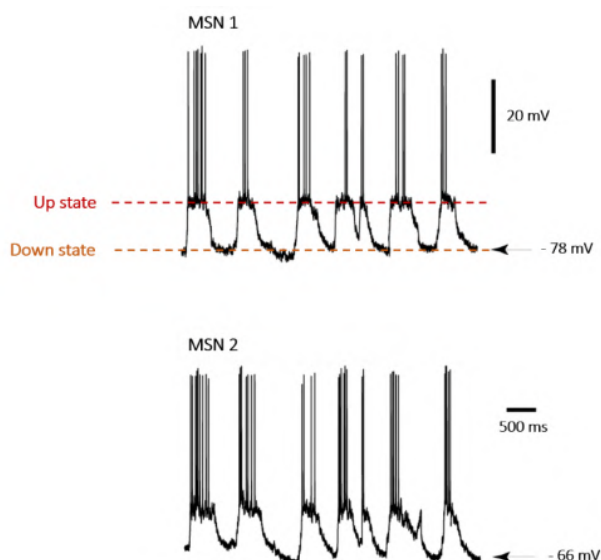


Figure 8 : Transitions des MSNs d'un état Up à un état Down enregistrés *in vivo*. Des enregistrements *in vivo* intracellulaires réalisés chez le rat anesthésié à l'uréthane révèlent l'activité spontanée des MSNs avec des fluctuations du potentiel de membrane, qui passe de valeurs hyperpolarisées (down states) à des valeurs dépolarisées (up states). L'enregistrement simultané de deux MSNs montre la cohérence des deux phases entre les deux MSNs enregistrés. D'après Stern *et al.*, 1998.

En conclusion, les MSNs ont un rôle de détection de coïncidence de par leurs propriétés électrophysiologiques membranaires. Ces propriétés sont fondamentales et confèrent au striatum son rôle dans la détection et l'intégration des entrées corticales et/ou thalamiques. En effet, des entrées corticales et thalamiques importantes et synchronisées sont nécessaires pour l'émission d'un potentiel d'action au niveau des MSNs (Mahon *et al.*, 2001), et transmettre ainsi les informations reçues aux structures de sorties des noyaux gris centraux pour mettre en place un schéma comportemental adapté à l'environnement.

b. Les interneurones striataux

Les 3-5% restants des neurones striataux regroupent plusieurs classes d'interneurones (DiFiglia, 1976 ; Graveland et DiFiglia, 1985) qui peuvent être distingués en fonction de paramètres morphologiques, neurochimiques et de leurs propriétés électrophysiologiques (Figure 9) (Tepper *et al.*, 2010, 2018).

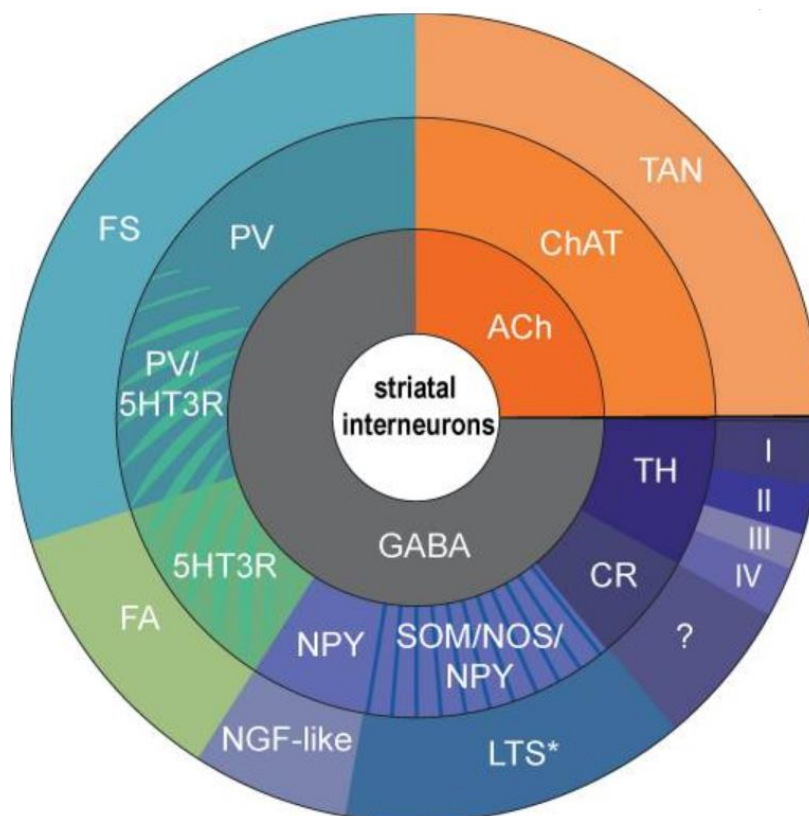


Figure 9 : Diversité des interneurones striataux. Le graphique représente les proportions estimées de chaque sous-type d'interneurones striataux identifiés sur la base de l'expression des neurotransmetteurs (cercle interne), d'autres marqueurs moléculaires exprimés (cercle central) et de leurs propriétés électrophysiologiques (cercle externe). Abréviations : acétylcholine (ACh) ; choline-acétyl transférase (ChAT) ; neurones toniquement actifs (TAN) ; tyrosine hydroxylase (TH) ; calrétinine

(CR) ; somatostatine (SOM) ; oxyde nitrique synthase (NOS) ; neuropeptide Y (NPY) ; stimulation à bas seuil (LTS) ; neurogliaforme (NGF) ; récepteur de la sérotonine de type 3 (5HT3R) ; adaptation rapide (FA) ; parvalbumine (PV) ; stimulation rapide (FS). *, les neurones SOM/NOS LTS sont également toniquement actifs, bien qu'ils ne soient pas classiquement désignés comme des TAN. Tiré de Burke *et al.*, 2017.

Les interneurones cholinergiques (ChIs) utilisent l'acétylcholine comme neurotransmetteur (Bolam *et al.*, 1984 ; Lynch *et al.*, 1972), et sont toniquement actifs autour de 2-3 Hz (Aosaki *et al.*, 1995 ; Wilson *et al.*, 1990a). Contrairement aux autres interneurones du striatum, les ChIs reçoivent leur principale projection glutamatergique du Pf (Dimova *et al.*, 1993 ; Feger *et al.*, 1994 ; Lapper et Bolam, 1992) et non du cortex. Ils émettent des potentiels d'action de longue durée (3-5ms) suivis d'une longue phase de post-hyperpolarisation, ces deux caractéristiques sont responsables de leur faible fréquence de décharge (Kawaguchi, 1993 ; Wilson *et al.*, 1990). Les ChIs présentent des dendrites non-épineux et étendent de larges arborisations axonales, influençant profondément la fonction striatale par le biais d'une variété de récepteurs muscariniques et nicotiques (Gonzales et Smith, 2015). Ils sont préférentiellement localisés dans la matrice, et permettent la communication entre les striosomes et la matrice grâce à l'extension de leurs dendrites et axones dans le compartiment voisin (Crittenden *et al.*, 2017 ; Kubota et Kawaguchi, 1993). Ils sont connectés mono-synaptiquement par des afférences corticales (Fino *et al.*, 2008) et thalamiques (Lapper et Bolam, 1992).

Concernant leurs propriétés électrophysiologiques (Figure 10A), les ChIs sont caractérisés, *ex vivo*, par un potentiel de repos dépolarisé (≈ -55 mV) et une résistance d'entrée forte (≈ 300 M Ω) (Fino *et al.*, 2008 ; Kawaguchi, 1993). Lors de l'injection d'un courant hyperpolarisant dans les ChIs, on observe la présence d'un sag. Ce sag est sous-tendu par un courant dépolarisant activé par hyperpolarisation (courant Ih). *In vivo*, ils déchargent spontanément entre 2-10 Hz grâce à l'action combinée des courants sodiques persistants et des courants cationiques activés par hyperpolarisation (Ih) (Bennett *et al.*, 2000). La longue durée des PAs émis (≈ 5 ms) et leur longue phase de post-hyperpolarisation (Aosaki *et al.*, 1995 ; Fino *et al.*, 2008 ; Kawaguchi, 1993 ; Wilson *et al.*, 1990a) participent à leur faible fréquence de décharge.

Ces interneurones possèdent un rôle complexe dans la dynamique striatale. Ils impactent la dynamique dopaminergique du striatum (Ding *et al.*, 2010 ; Exley et Cragg, 2008

; Rice et Cragg, 2008 ; Wilson *et al.*, 1990a ; Zhang et Sulzer, 2004 ; Zhou *et al.*, 2001, 2002). Les récepteurs cholinergiques exprimés dans les terminaisons des axones dopaminergiques modulent la libération de dopamine ; les récepteurs nicotiques s'augmentent la libération de dopamine (Calabresi *et al.*, 1989 ; Imperato *et al.*, 1986) alors que les récepteurs muscariniques présynaptiques M5 la réduisent (Foster *et al.*, 2014). Une connexion axo-axonale a été observée au niveau des ChIs et des fibres dopaminergiques. La libération synchronisée d'acétylcholine par les ChIs peut activer les récepteurs nicotiques présynaptiques situés sur les axones dopaminergiques et provoquer la libération de dopamine dans le striatum (Threlfell *et al.*, 2012). Par l'activation des récepteurs muscariniques présynaptiques M2/M4 sur les terminaisons glutamatergiques du cortex et du thalamus, l'acétylcholine peut également diminuer la transmission du glutamate sur les MSNs (Ding *et al.*, 2010). La transmission du GABA des interneurons positifs pour la parvalbumine sur les MSNs est également inhibée par l'acétylcholine *via* des récepteurs muscariniques présynaptiques (Koós et Tepper, 2002 ; Luo *et al.*, 2013). Ils co-libèrent du glutamate, car d'une part, ils expriment le transporteur vésiculaire de glutamate de type 3 (Gras *et al.*, 2002 ; Higley *et al.*, 2011 ; Nelson *et al.*, 2014) et d'autre part, des stimulations optogénétiques des ChIs induisent des réponses post-synaptiques dans les MSNs qui sont partiellement bloquées par des antagonistes des récepteurs au glutamate (Higley *et al.*, 2011). Le glutamate *via* vGluT3 augmente la capture vésiculaire de l'acétylcholine et sa libération, stimulant ainsi la transmission cholinergique (Gras *et al.*, 2008). L'acétylcholine agit sur les MSNs par l'intermédiaire des récepteurs muscariniques : les récepteurs M1 sont présents sur les D1- et D2-MSNs tandis que les récepteurs M4 sont préférentiellement exprimés par les D1-MSNs. Enfin, les ChIs modulent l'excitabilité des MSNs (via les récepteurs M1 et M4) (Akins *et al.*, 1990 ; Carrillo-Reid *et al.*, 2009 ; Figueroa *et al.*, 2002 ; Galarraga *et al.*, 1999 ; Hernandez-Flores *et al.*, 2015 ; Perez-Ramirez *et al.*, 2015 ; Perez-Rosello *et al.*, 2005 ; Shen *et al.*, 2005, 2007) et ont un rôle dans le contrôle de la plasticité striatale (Wang *et al.*, 2006 ; revue : Abudukeyoumu *et al.*, 2019 ; Oldenburg et Ding, 2011). Indirectement, les ChIs peuvent moduler les MSNs par la libération di-synaptique de dopamine à partir des terminaux du mésencéphale (Threlfell *et al.*, 2012), par la libération de GABA à partir des interneurons qui présentent une adaptation rapide (FAIs) ou par les interneurons exprimant le neuropeptide-Y (English *et al.*, 2011 ; Faust *et al.*, 2016, 2015) ainsi que des terminaisons dopaminergiques (Nelson *et al.*, 2014). En retour, les MSNs des deux sous-populations

envoient des projections inhibitrices aux ChIs (Chuhma *et al.*, 2011; Gonzales, 2013; Gonzales et Smith, 2015). En conclusion, les ChIs participent activement au circuit local du striatum et modulent les informations corticales et thalamiques transférées aux noyaux de sortie des ganglions de la base.

Outre les ChIs, les trois autres types d'interneurones sont GABAergiques et sont distinguables par les peptides qu'ils expriment (Kita *et al.*, 1993 ; Kubota *et al.*, 1993). Les interneurones GABAergiques sont responsable d'un circuit d'inhibition intrastriatale, appelé « feedforward ». L'inhibition réalisées par ces interneurones constitue le principal mécanisme synaptique de contrôle temporel de la décharge des MSNs (Koós et Tepper, 1999 ; Tepper *et al.*, 2008 ; Fino *et al.*, 2018). Cette inhibition dépend du potentiel de membrane. Ainsi, dans le cas où le potentiel de membrane est inférieur au potentiel d'inversion du chlore (≈ -60 mV), elle devient dépolarisante, ce qui est le cas des MSNs au repos (-80/-90mV) (Fino *et al.*, 2018). Les plus nombreux sont les interneurones positifs pour la parvalbumine (PV) (Gerfen *et al.*, 1985 ; Kita *et al.*, 1990), ils possèdent une signature électrophysiologique particulière (Figure 10B) car ils peuvent émettre des potentiels d'action à très haute fréquence (d'où leur nom de « fast-spiking ») et contrairement aux interneurones cholinergiques, la durée de leur potentiels d'action est très courte (<1 ms) et ont une phase d'hyperpolarisation de grande amplitude et de faible durée (3 ms) (Kawaguchi *et al.*, 1993 ; Fino et Venance, 2011 ; Taverna *et al.*, 2007). Ces propriétés leur permettent d'émettre des potentiels d'action à haute fréquence (Kawaguchi, 1993, 1995 ; Taverna *et al.*, 2007). Ils forment un réseau GABAergique local grâce à leurs connexions réciproques formées par des synapses électriques qui leurs permettent de se synchroniser (Koós et Tepper, 1999 ; Tepper *et al.*, 2004). Ce réseau GABAergique est modulé par les ChIs (Koós et Tepper, 2002), puisque les ChIs en activant les récepteurs nicotiques somatique ont un effet excitateur par l'activation des récepteurs nicotiques somatiques (English *et al.*, 2012 ; Luo *et al.*, 2013 ; Sullivan *et al.*, 2008). Les ChIs réduisent l'inhibition qu'exercent les interneurones PV sur les MSNs en activant les récepteurs muscariniques M1/4 présent au niveau des terminaisons axonales (Koós et Tepper, 2002).

Les interneurones PV reçoivent des entrées glutamatergiques importantes provenant du cortex et du thalamus (Mallet *et al.*, 2005 ; Ramanathan *et al.*, 2002), ils répondent plus rapidement et à des seuils de stimulations corticales plus faibles que les MSNs. Les PV sont plus nombreux dans le DLS que dans le DMS (Fukuda, 2009 ; Fino *et al.*, 2018) et la régulation

qu'ils exercent sur les MSNs est plus importante dans le DLS (Fino *et al.*, 2018). Ils réalisent des synapses inhibitrices puissantes au niveau du soma et des régions périsonomatiques des D1- et D2-MSNs (Bennett et Bolam, 1994 ; Kita *et al.*, 1990, 1993 ; Koós et Tepper., 1999 ; Planert *et al.*, 2010) Une telle inhibition permettrait de synchroniser les MSNs en retardant leur décharge (Koós et Tepper, 1999). L'hypothèse communément admise est que cette inhibition « feedforward » contribue à la sélection des actions en diminuant l'activité des MSNs dans les circuits associés aux actions non désirées (Gage *et al.*, 2010 ; Kita *et al.*, 1990 ; Parthasarathy et Graybiel, 1997). En effet, Les PV peuvent inhiber efficacement les MSNs recevant de faibles projections du cortex et/ou thalamus. Ainsi, les PV permettent la transmission des informations corticales et thalamiques pertinentes aux MSNs et au reste des noyaux des ganglions de la base. Une autre projection vers les interneurons PV provient des neurones du GPe (Bevan *et al.*, 1998 ; Rajakumar *et al.*, 1994) qui expriment des récepteurs D2 (Hoover et Marshall, 2004). La dopamine a un double rôle sur les PV : via son action sur les récepteurs D1-like, elle dépolarise les PV et via les récepteurs D2-like présynaptique elle diminue l'inhibition synaptique (provenant du GPe) (Bracci *et al.*, 2002). Ainsi, en dépolarisant les PV et en réduisant l'inhibition synaptique qu'ils reçoivent, les afférences dopaminergiques peuvent exercer une influence inhibitrice majeure sur le striatum. D'un point de vue fonctionnel, les PV facilitent l'apprentissage de séquence, car ils contrôlent la décharge en « burst » des MSNs et restreignent temporellement les plasticités synaptiques en régulant les influx de calcium des MSNs (Owen *et al.*, 2018).

Une deuxième grande classe d'interneurones GABAergiques co-exprime la somatostatine, le neuropeptide Y et l'oxyde nitrique synthétase (Chesselet et Robbins, 1989 ; Dawson *et al.*, 1991 ; Pasik *et al.*, 1988 ; Smith et Parent, 1986 ; Vincent *et al.*, 1983 a, b). La distribution striatale des neurones à somatostatine (SOM) montre également un gradient puisque leur nombre est plus élevé dans les zones ventrales que dorsales. De plus, alors que les corps cellulaires des SOMs sont situés à la fois dans le compartiment des striosomes et dans celui de la matrice, leurs axones sont préférentiellement distribués dans la matrice striatale. Ils sont identifiables par leur signature électrophysiologique (Figure 10C) avec un seuil de décharge bas et l'émission caractéristique d'un doublet de potentiels d'action suivis d'une décharge persistante qui dépend du calcium (Fino et Venance, 2011 ; Kawaguchi, 1993 ; Kawaguchi *et al.*, 1995). *In vitro*, les SOMs ont un potentiel de membrane d'environ -56 mV,

une résistance d'entrée élevée ($> 600 \text{ M}\Omega$) et un seuil de potentiel d'action bas (Tepper *et al.*, 2010). Les interneurones SOMs reçoivent des afférences glutamatergiques du cortex ainsi que du thalamus (Kubota et Kawaguchi, 2000 ; Sidibé et Smith, 1999 ; Vuillet *et al.*, 1989), et contactent les MSNs en établissant des synapses inhibitrices au niveau du cou des épines dendritiques (Kubota et Kawaguchi, 2000). Les SOMs inhibent les MSNs grâce à l'emplacement de leurs synapses qui bloque la transmission des potentiels excitateurs de l'épine vers la dendrite (Tepper et Bolam, 2004). De plus, ils pourraient jouer un rôle dans la synchronisation de l'activité des MSNs (Centonze *et al.*, 2003), grâce à leur capacité à libérer du monoxyde d'azote qui permet une augmentation du couplage à travers les synapses électriques des MSNs (O'Donnell et Grace, 1996). *In vivo*, le monoxyde d'azote striatal augmente le « up-state » des MSNs (West et Grace, 2004). A l'inverse des PV, les SOMs contrôlent l'activité des MSNs majoritairement dans le DMS (Fino *et al.*, 2018), ceci pouvant expliquer en partie leur implication dans l'apprentissage dirigé vers un but (Holly *et al.*, 2019). Ils impactent également le réseau cholinergique striatal : des expériences optogénétiques ont montré qu'ils forment des synapses GABAergiques sur les ChIs en les inhibant par le biais des récepteurs GABA_A (Straub *et al.*, 2016). En outre, les SOMs peuvent induire des dépolarisations lentes dans les ChIs médiées par l'oxyde nitrique (NO) (Elghaba *et al.*, 2016).

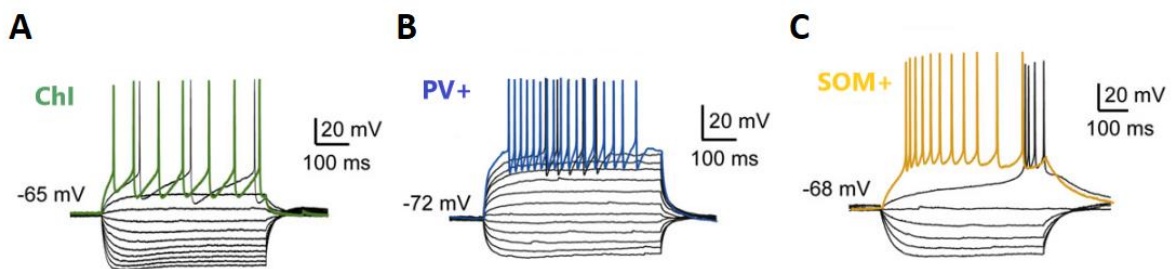


Figure 10 : Les principales sous-populations neuronales du striatum. Pour chaque panel, identification des caractéristiques électrophysiologiques en patch-clamp *ex vivo* en configuration « courant-imposé ». (A) exemple d'un interneurone GABAergique PV+ ; (B) exemple d'un interneurone SOM+; (C) exemple d'un interneurone cholinergique (ChI). D'après Fino et Venance, 2011.

Il existe aussi des interneurones exprimant la calretinine (CR) (Kawaguchi *et al.*, 1995) dans la partie caudale du striatum (Bennett et Bolam, 1993). Ils sont identifiables par un seuil bas de déclenchement du potentiel d'action (Koós et Tepper, 1999). Ils peuvent retarder ou empêcher les potentiels d'action indiquant un puissant contrôle inhibiteur de l'excitabilité des MSNs (Tepper et Bolam, 2004 ; Tepper *et al.*, 2018).

Dans les populations plus minoritaires d'interneurones, il a été décrit une classe d'interneurones GABAergiques exprimant la tyrosine-hydroxylase (TH) (Dubach *et al.*, 1987) l'enzyme de synthèse de la dopamine (Tepper *et al.*, 2018 ; Ünal *et al.*, 2011). Malgré la présence de cette enzyme, ces interneurones ne libèrent pas de dopamine (Tritsch *et al.*, 2016 ; Xenias *et al.*, 2015). La caractérisation de ces interneurones a permis de distinguer 4 types différents (type I à IV), qui sont différenciés selon leur propriétés électrophysiologiques (Ibáñez-Sandoval *et al.*, 2010). Les interneurones TH reçoivent des afférences corticales et sont les seuls interneurones GABAergiques identifiés à recevoir des collatérales des MSNs (Ibáñez-Sandoval *et al.*, 2010), ce qui suggère un rôle unique pour ces interneurones dans le traitement striatal (mais toujours pas formellement caractérisé). L'inhibition qu'ils exercent sur les MSNs est suffisamment important pour retarder l'émission d'un PA au niveau des MSNs (Ibáñez-Sandoval *et al.*, 2010). Une autre classe d'interneurones expriment le neuropeptide-Y neurogliaform (NPY-NGF) et sont activés par l'acétylcholine (*via* des récepteurs nicotiques) et peuvent inhiber les MSNs (Ibáñez-Sandoval *et al.*, 2011). Ils médient des réponses synaptiques lentes via le GABA_A (English *et al.*, 2012). La décharge d'un seul interneurone NPY-NGF peut inhiber la libération corticale de glutamate par l'intermédiaire des récepteurs GABA_B pré-synaptiques (Logie *et al.*, 2013). Enfin, les interneurones qui présentent une adaptation rapide (FAI) et expriment le récepteur sérotoninergique de type-3 (Faust *et al.*, 2015). Les FAIs expriment des récepteurs nicotiques et reçoivent d'importantes afférences cholinergiques (Burke *et al.*, 2017 ; Faust *et al.*, 2015). Ils envoient des projections aux MSNs, fournissant une inhibition rapide médiée par le GABA_A aux MSNs (Faust *et al.*, 2015). La stimulation cholinergique des interneurones NPY-NGF et FAI, fournit un mécanisme à la fois rapide et prolongé pour l'inhibition cholinergique disynaptique des MSNs.

c. Compartiments anatomo-fonctionnels striataux en patch et matrice

Dans les années 1980, plusieurs études ont montré l'existence de deux compartiments anatomo-fonctionnels dans le striatum qui sont anatomiquement et chimiquement (i.e. marqueurs moléculaires) distincts, à savoir les striosomes (encore appelés « patch ») et la matrice (pour revue voir Brimblecombe et Cragg, 2017 ; Gerfen, 1992). Tout d'abord identifiés par les profils d'expression de protéines telles que les récepteurs mu-opioïdes et l'acétylcholinestérase, plus de 60 gènes sont identifiés pour être exprimés de

manière différentielle dans les compartiments striosomal et matriciel (Crittenden et Graybiel, 2011). Les striosomes sont caractérisés par des taux élevés d'opioïdes et de substance P associé à un taux faible d'acétylcholine et ils sont plus nombreux dans le DMS. La matrice se distingue par la présence de ChI se situant en majorité à la frontière avec les striosomes (Graybiel *et al.*, 1986) et des neurones somatostatine positifs. Certaines classes d'interneurones striataux, à savoir les ChI et les interneurones GABAergiques positifs à la calrétine et au neuropeptide Y (NPY), sont plus nombreux dans la région limite entre les striosomes et la matrice, tandis que les interneurones positifs à la calbindine sont localisés préférentiellement dans la matrice (Bernácer *et al.*, 2007, 2012 ; Kubota et Kawauci, 1993). Ces deux compartiments reçoivent des afférences dopaminergiques venant majoritairement de la VTA pour les striosomes et de la SNr pour la matrice. Il existe également des disparités au niveau des connexions que ces compartiments forment avec d'autres structures. Ainsi, la matrice reçoit des afférences du cortex et du Pf (Herkenham et Pert 1981 ; Sadikot *et al.*, 1990, 1992 ; Ragsdale et Graybiel 1991 ; Unzai *et al.*, 2017). Les striosomes sont connectés avec l'hippocampe et l'amygdale (Packard et Knowlton, 2002), le cortex préfrontal (Donoghue et Herkenham, 1986) et les noyaux médio-latéraux (ML) et intralaminaires du thalamus (comprenant les noyaux central médial, central latéral et paracentral) (Ragsdale et Graybiel 1991 ; Unzai *et al.*, 2017). Les striosomes participent au contrôle de l'activité des neurones dopaminergiques. En effet, les MSNs présent dans les striosomes projettent directement vers les neurones dopaminergiques, ce qui assurent une inhibition directe. Mais ils projettent également vers une sous-population de neurones glutamatergiques du globus pallidus qui projettent à leur tour vers l'habenula latérale. Cette structure envoie des afférences vers un noyau GABAergique, le noyau tegmental rostromédial, qui inhibe les neurones dopaminergiques (Stephenson-Jones *et al.*, 2012, 2013, 2016). Les stimuli aversifs provoquent une augmentation de l'activité des neurones du globus pallidus, qui projettent sur l'habenula latérale (Stephenson-Jones *et al.*, 2016), provoquant une inhibition des neurones dopaminergiques. En revanche, les stimuli de type récompense entraînent une diminution de l'activité dans le globus pallidus et l'habenula latérale aboutissant à une désinhibition des neurones dopaminergiques.

Un troisième compartiment anatomo-fonctionnel a été caractérisé, le compartiment annulaire, qui entoure les striosomes et dont les MSNs sont enrichis en Met-enképhaline et

expriment à la fois la substance P et les récepteurs à la neurokinine-1 (Brimblecombe et Cragg, 2015).

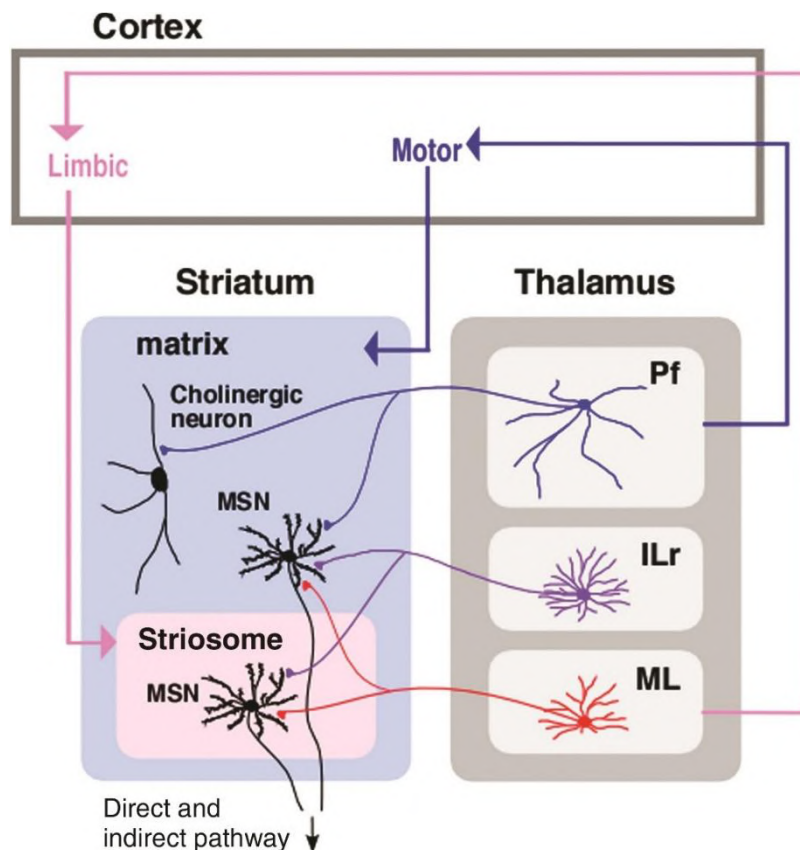


Figure 11 : Les afférences corticales et thalamiques projetant vers la matrice et les striosomes. Les neurones du ML projettent préférentiellement vers les striosomes, tandis que les neurones du Pf projettent préférentiellement dans le compartiment de la matrice. Les neurones thalamostriataux des noyaux intralaminaires rostraux (ILr) se projettent dans les deux compartiments de manière équivalente. Pf : noyau parafasciculaire ; ILr : noyaux intralaminaires rostraux ; ML : noyaux médio-latéraux. Tiré de Unzai *et al.*, 2017.

3. Les microcircuits des ganglions de la base : les voies trans-striatales directe et indirecte

Les deux populations striatale, D1- et D2-MSNs, constituent chez le rongeur deux voies anatomiques distinctes (Albin *et al.*, 1989 ; Bonnnavion *et al.*, 2019 ; Calabresi *et al.*, 2014 ; De Long, 1990 ; Gerfen et Young, 1988 ; Smith *et al.*, 1998) (Figure 12). Ces voies anatomiques sont formées par les projections axonales des deux sous-types de MSNs (Kawaguchi *et al.*, 1990).

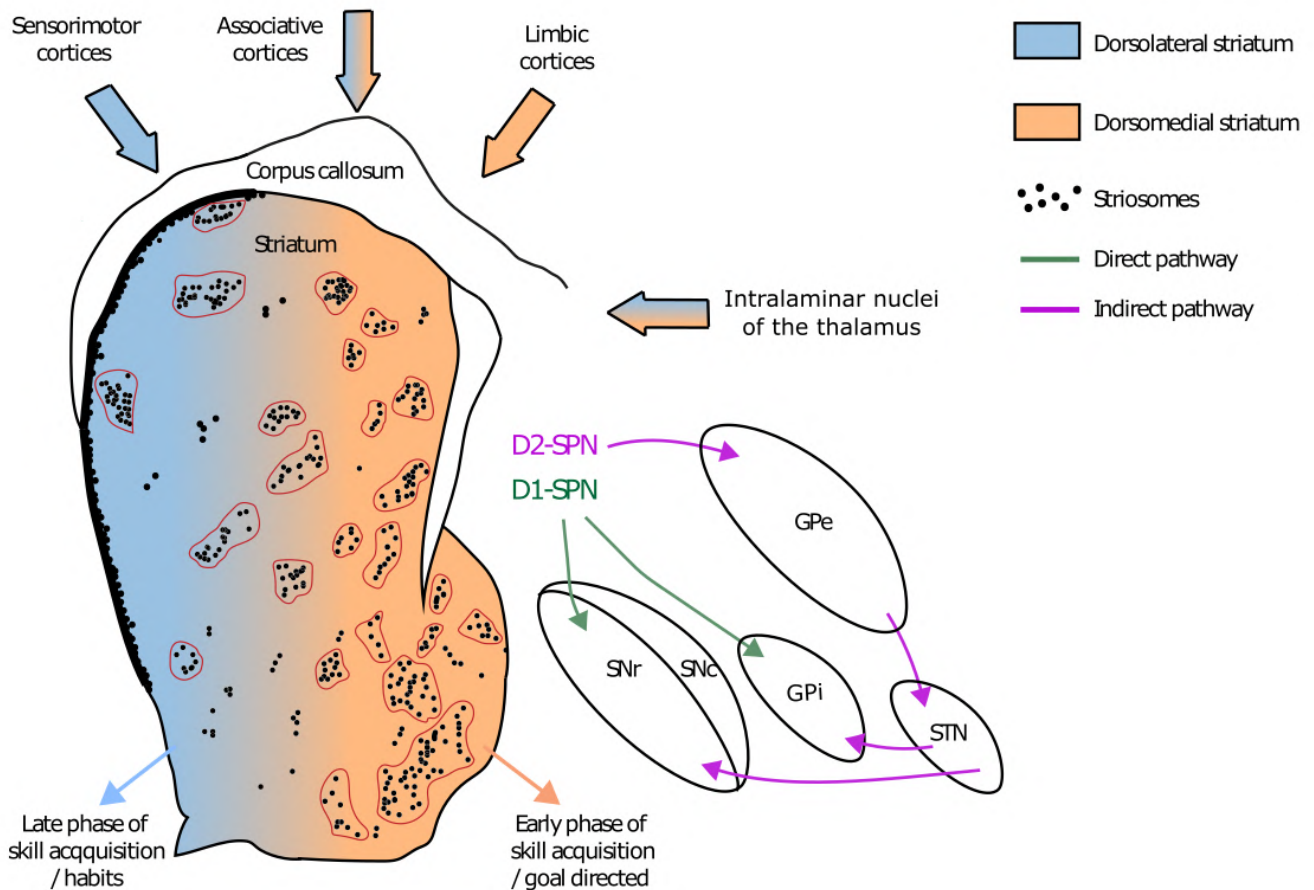


Figure 12 : Représentation schématique de l'hétérogénéité striatale et des compartiments anatomo-fonctionnels du striatum dorsal. Représentation schématique des voies trans-striatales directe et indirecte des ganglions de la base. Les striosomes sont représentés par des points noirs répartis entre le DLS (bleu) et le DMS (orange). Les points noirs groupés représentent les striosomes entourés par le compartiment annulaire (ligne rouge), tandis que les points noirs isolés illustrent l'exopatch. Les MSNs striosomaux se projettent principalement vers la SNc alors que les MSNs de la matrice appartiennent à la voie directe ou indirecte, identifiée respectivement par l'expression des récepteurs D1 et D2. Les voies directe et indirecte sont représentées, respectivement, en vert et en violet. SPN : « striatal projecting neurons » # MSNs ; GPe, segment externe du globus pallidus ; GPi, segment interne du globus pallidus ; STN : noyau subthalamique ; SNr, substantia nigra pars reticulata ; SNc, substantia nigra pars compacta. Tiré de Perrin et Venance, 2019.

Les D1-MSNs, également appelés neurones striatonigraux, forment la voie dite directe car ils projettent directement sur les deux noyaux de sortie des ganglions de la base : le GPi et la SNr, qui projettent à leur tour vers le thalamus et le tronc cérébral (Yamamoto *et al.*, 1984 ; François *et al.*, 1988 ; Sakai *et al.*, 1996 ; Sakai *et al.*, 1998). Toutes les projections de cette voie directe sont inhibitrices, leurs activations entraînent une désinhibition du thalamus et du tronc cérébral, cela étant promoteur du mouvement (pro-kinétique).

Les D2-MSNs, ou neurones striatopallidaux, forment la voie indirecte car ils sont connectés indirectement avec le GPi et la SNr à travers les deux noyaux intrinsèques: le GPe et le STN (Figure 12). Comme nous l'avons déjà mentionné, le STN est le seul noyau excitateur des ganglions de la base (Smith et Parent, 1988) et l'activation de la voie indirecte entraîne donc l'inhibition du thalamus et du tronc cérébral, aboutissant à un effet anti-kinétique. Ainsi, selon le modèle classique des ganglions de la base, les voies directe et indirecte exercent une action opposée sur les structures de sorties des ganglions de la base (Albin *et al.*, 1989 ; DeLong, 1990 ; Freeze *et al.*, 2013 ; Kravitz *et al.*, 2010).

Le développement des chromosomes bactériens artificiels (BAC), ont permis d'étudier sélectivement le rôle des D1- et D2-MSNs, grâce aux souris transgéniques D1-cre (Gong *et al.*, 2007) et des A2A-cre (Durieux *et al.*, 2009) qui expriment la cre recombinase dans les D1- et D2-MSNs, respectivement. L'ablation sélective de ces populations neuronales ont confirmé le modèle canonique des ganglions de la base. Des souris qui expriment spécifiquement le récepteur de la toxine diphtérique dans les D1- ou D2-MSNs sont ensuite injectées avec la toxine diphtérique dans le DLS ce qui conduit à l'ablation des D1- ou D2-MSNs (Durieux *et al.*, 2009, 2012). Dans le DMS, lorsque les D1-MSNs sont ciblés une réduction de la locomotion est observée, alors que l'ablation des D2-MSNs conduit à l'hyperactivité des souris ; en revanche lorsque le DLS est ciblé, aucun d'impact sur la locomotion n'est détecté (Durieux *et al.*, 2012). Des études utilisant des approches de stimulation optogénétique ont confirmé cette dichotomie entre les voies directe et indirecte (Kravitz *et al.*, 2010 ; Yttri et Dudman, 2016). L'activation optogénétique des D1-MSNs dans le DMS entraîne une augmentation de la locomotion, ainsi qu'une augmentation de la vitesse de déplacement. En revanche, l'optoactivation des D2-MSNs du DMS diminue la vitesse de déplacement et augmente le temps d'immobilité (Kravitz *et al.*, 2010 ; Yttri et Dudman, 2016).

Cependant cette vision (quelque peu binaire) des ganglions de la base est remise en cause ou du moins pondérée. D'une part, les voies directes et indirectes ne sont pas totalement ségréguées chez les rongeurs. D'après les résultats d'études de traçage neuronal, les MSNs des deux sous populations ne projettent pas à une seule cible, mais peuvent émettre des collatérales dans les trois principales cibles du striatum (Cazorla *et al.*, 2014; Kawaguchi *et al.*, 1990; Lévesque et Parent, 2005; Parent *et al.*, 2000; Wu *et al.*, 2000). D'autre part, le modèle « classique » repose grandement sur la ségrégation des récepteurs de types D1 et D2

sur les MSNs des voies directe et indirecte, respectivement. Cependant, plusieurs études montrent l'existence de neurones qui expriment à la fois les récepteurs D1 et D2 chez les rongeurs (Aizman *et al.*, 2000 ; Bertran- Gonzalez *et al.*, 2008 ; Gangarossa *et al.*, 2013 ; Surmeier *et al.*, 1992, 1996 ; Shuen *et al.*, 2008 ; Valjent *et al.*, 2009). Ces neurones prédominent dans le NAc (~ 13-17%), en comparaison au striatum dorsal (~ 2-5%) (Bertran- Gonzalez *et al.*, 2010). Les structures cibles des MSNs co-exprimant les deux types de récepteurs à la dopamine ne sont pas encore connues.

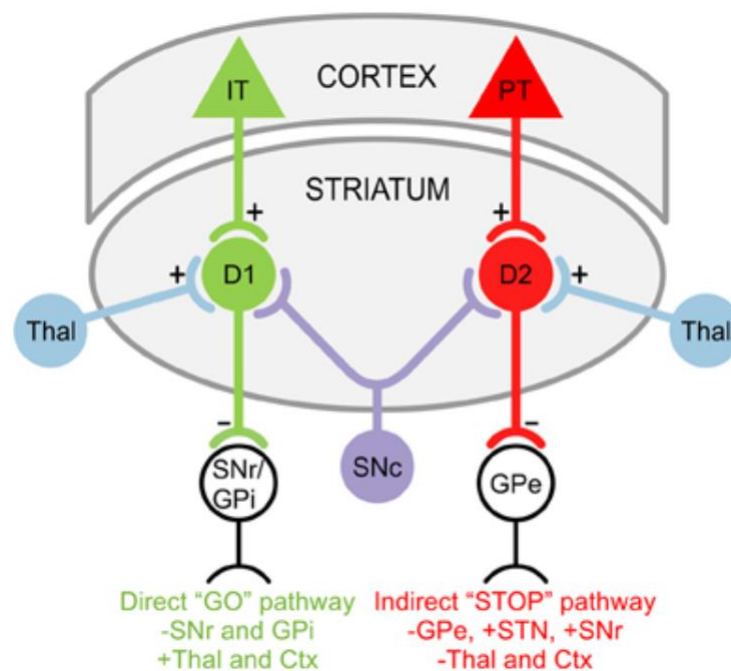


Figure 13 : Vision classique du fonctionnement des ganglions de la base. Dans la voie trans-striatale directe prokinétique, les D1-MSNs reçoivent des entrées de neurones à projection intratéléphalique (IT) dans le cortex (Ctx) et projettent à la SNr ainsi qu'au GPi. Dans la voie indirecte anti-kinétique, les D2-MSNs reçoivent des entrées des neurones du tractus pyramidal (PT) dans le Ctx et projettent au GPe. Le GPe, à son tour, projette vers le STN et la SNr. Les D1- et D2-MSNs reçoivent également des afférences de la SNc et du thalamus (Thal). Tiré de Chen *et al.*, 2013.

Les modèles classiques du fonctionnement des ganglions de la base postulent que l'activation des D1-MSNs désinhibe le thalamus et le tronc cérébral et facilite la mise en place d'actions, tandis que l'activation des D2-MSNs inhibe les neurones cibles, supprimant/réduisant les comportements moteurs. Le dysfonctionnement de ces circuits entraîne des troubles hypo- ou hyperkinétiques (Figure 13) (Albin, 1989 ; Crossman, 1987 ; Graybiel, 1990). On a, à ce jour, une vision plus nuancée de l'interaction entre les voies directes et indirectes dans la mise en place du comportement. Des travaux récents dans le striatum

dorsal utilisant l'imagerie calcique par photométrie (Cui *et al.*, 2013 ; Tecuapetla *et al.*, 2014), l'imagerie calcique (miniScope) (Barbera *et al.*, 2016), et l'électrophysiologie *in vivo* dans laquelle des sous-types de MSNs ont été identifiés par marquage optogénétique (Jin *et al.*, 2014), ont montré que les D1- et les D2-MSNs sont plus actifs lorsque l'animal effectue une tâche ou se déplace librement, et moins actifs lorsque l'animal ne se déplace pas ou n'effectue pas de tâche (bien que les D1- et les D2-MSNs aient des schémas d'activité différents ; Jin *et al.*, 2014). Ainsi, les D1- et D2-MSNs sont activés simultanément lors de mouvements contralatéraux (Tecuapetla *et al.*, 2014), lors de l'initiation de l'action au cours d'une tâche de « lever press » (Cui *et al.*, 2013 ; Jin *et al.*, 2014). Il n'a pas été observé de différence dans l'activité des deux sous-population lors d'une exploration libre, avec une augmentation de l'activité durant la locomotion et une diminution lorsque les animaux sont immobiles (Barbera *et al.*, 2016 ; Cui *et al.*, 2013). La co-activation des D1- et D2-MSNs entraîne une augmentation des mouvements contralatéraux, de même que la stimulation optogénétique des D1-MSNs alors que celle des D2-MSNs provoque des mouvements ipsilatéraux (Tecuapetla *et al.*, 2014). Au contraire, l'opto-inhibition des deux voies simultanément ou isolément facilite les mouvements ipsilatéraux (Tecuapetla *et al.*, 2014). Au cours d'une tâche de « lever press », l'inhibition optogénétique des deux sous populations de MSNs, augmente la latence avant l'initiation du premier toucher, un effet similaire est observé lorsque les D1- ou les D2-MSNs sont inhibés ou activés séparément (Tecuapetla *et al.*, 2016). Ces données impliquent que les D1- et les D2-MSNs sont coactifs pendant l'initiation de l'action et que les voies directe et indirecte sont toutes deux nécessaires pour faciliter les actions ; un déséquilibre dans l'activité de ces deux voies conduisant à des effets opposés (Tecuapetla *et al.*, 2016). Selon la vision classique des ganglions de la base (Figure 13), l'inhibition des D1-MSNs devrait augmenter l'activité de la SNr, et celle des D2-MSNs induirait une augmentation de l'activité du GPe et une diminution dans la SNr. Or, L'inhibition optogénétique de la voie directe ou indirecte, n'induit aucune variation dans l'activité de la SNr (Tecuapetla *et al.*, 2014). Ces résultats suggèrent que la connectivité fonctionnelle des ganglions de la base est plus complexe et ne peut être résumée (ou modélisée) que par la seule action « directe » des projections des voies directe et indirecte. L'activité des D1- et D2-MSNs dans le DLS a été enregistrée pendant que les souris sont spontanément engagées dans des séquences d'action (Markowitz *et al.*, 2018). Les enregistrements réalisés par photométrie (calcique) montrent que les D1- et D2-MSNs participent à l'exécution des séquences de mouvements. Pour étudier l'apprentissage et

l'exécution de séquence de mouvements, l'apprentissage d'une séquence spécifique de « lever press » a été utilisé (Geddes *et al.*, 2018). Deux leviers sont proposés et les souris sont entraînées à réaliser la séquence gauche-gauche-droite-droite afin d'obtenir une récompense. L'utilisation de l'électrophysiologie *in vivo* associé à l'opto-identification ont permis de montrer que les deux sous populations étaient impliquées dans le control de l'action. Les D1-MSNs (et une minorité de D2-MSNs) déchargent préférentiellement à l'initiation et la fin des séquences, tandis que les D2-MSNs encodent le changement entre les sous-séquences (le changement entre le levier gauche et le levier droit). L'ablation des neurones de la voie directe ou indirect perturbent l'initiation et la transition des sous-séquences, respectivement (Geddes *et al.*, 2018).

Une question est donc de savoir comment concilier les résultats des expériences de stimulation optogénétique suggérant que l'activation des D2-MSNs inhibe le mouvement (Kravitz *et al.*, 2010) avec ceux de la dynamique calcique montrant l'activation des D2-MSNs pendant l'initiation de l'action et le comportement (Barbera *et al.*, 2016 ; Cui *et al.*, 2014). Une explication pourrait être que pendant l'action, les D1-MSNs facilitent le comportement désiré, tandis que les D2-MSNs agissent simultanément pour inhiber tous les autres comportements indésirables concurrents. Ce concept des ganglions de la base servant de mécanisme de sélection entre des programmes comportementaux concurrents avait été d'ailleurs proposé il y a plus de vingt ans par Jonathon Mink (Mink, 2003, 1996) et Okihide Hikosaka (Hikosaka, 1998).

4. Dérèglement des ganglions de la base, exemple de deux pathologies

a. La maladie de Parkinson

La maladie de Parkinson se caractérise par une perte neuronale progressive et massive des neurones dopaminergiques de la SNc (d'origine multi-factorielle : génétique et environnementale), ce qui conduit à un déficit en dopamine et un ensemble de changements fonctionnels au niveau des ganglions de la base résultant en une hyperactivité des structures de sortie, ce qui provoque une altération des mouvements (Albin *et al.*, 1989). Concernant les symptômes moteurs, on parle de triade parkinsonienne avec une bradykinésie qui correspond à une lenteur du mouvement (Berardelli *et al.*, 2011), le tremblement de repos et la rigidité

des membres, qui est un état d'hypertonie musculaire touchant principalement les muscles fléchisseurs expliquant la posture fléchie des patients (Rodriguez-oroz *et al.*, 2009). Elle se développe chez des individus de 45-70 ans avec une prévalence de 0,3% dans les pays occidentaux (250000 cas en France). Une caractéristique de la maladie de Parkinson est la présence des corps de Lewy qui sont des inclusions dans le soma des neurones, notamment au niveau du tronc cérébral, le bulbe olfactif et le SNc, et sont composées majoritairement d'agrégations de protéines d' α -synucléine. La façon dont la protéine α -synucléine s'agrège dans les neurones reste à confirmer, cependant plusieurs hypothèses ont été proposées, comme une infection virale, des processus inflammatoires et des mécanismes de propagation de type prion. Les corps de Lewy apparaissent progressivement au cours de la maladie, affectant de plus en plus de structures dans le cerveau mais aussi dans le système nerveux entérique (Braak *et al.*, 2004). Les agrégations d' α -synucléine dans la maladie de Parkinson sont associées à la mort des neurones dopaminergiques.

La plupart des traitements sont symptomatiques (et pas curatifs à ce jour) se concentrent sur la compensation de la perte dopaminergique. Un arsenal thérapeutique est utilisé (Mao *et al.*, 2020) pour (1) augmenter la synthèse de dopamine avec la levodopa (L-DOPA), (2) stimuler les récepteurs dopaminergiques avec par des agonistes dopaminergiques et (3) inhiber le catabolisme de la dopamine en donnant des inhibiteurs de la catéchol O-méthyltransférase et de la monoamine-oxydase B (Katsaiti et Nixon, 2018) et (4) l'amantadine qui a des effets multiples qui visent à augmenter la synthèse et la libération de la dopamine (Rascol *et al.*, 2021). La L-DOPA est aujourd'hui le meilleur traitement pour les symptômes moteurs. Après une période où les symptômes moteurs sont bien contrôlés, 50% des patients développent des dyskinésies au bout de 5 ans de traitement et jusqu'à 90% après 10 ans de traitement (Ahlskog et Muenter, 2001). L'amélioration des symptômes moteurs devient variable au fur et à mesure du traitement à la L-DOPA avec des phénomènes dits de « on-off » (Riley et Lang, 1993) qui sont associés à la difficulté de garder une concentration plasmatique de L-DOPA optimale. Ce phénomène est lié à une alternance rapide entre des périodes de mobilité correcte, lorsque les patients bénéficient des effets positifs de la L-DOPA ("on") et des périodes d'immobilité, lorsque la L-DOPA n'agit plus ("off"). Des perturbations des plasticités cortico- et thalamo-striatale ont été observés dans la maladie de Parkinson (Calabresi *et al.*, 2017 ; Kreitzer et Malenka, 2008 ; Mendes *et al.*, 2017). Enfin quand l'âge et

l'état des patients le permettent, ils peuvent être dirigé vers une solution chirurgicale : la stimulation cérébrale profonde (DBS). La DBS consiste à implanter (bilatéralement le plus souvent) des électrodes de stimulation dans le STN. Les effets bénéfiques de la DBS commencent presque instantanément après le début de la stimulation (Blahak *et al.*, 2009), alors que d'autres symptômes (notamment les troubles axiaux comme les troubles de la marche, de la posture) prennent des heures ou des jours pour disparaître (Fasano *et al.*, 2015). En termes d'efficacité à long terme, il a été démontré que la DBS conserve ses effets bénéfiques pendant au moins 10 ans, bien que son efficacité diminue progressivement avec l'aggravation de la maladie (Castrioto *et al.*, 2011 ; Jung *et al.*, 2015).

b. La chorée de Huntington

La chorée de Huntington est une maladie neurodégénérative décrite par George Huntington en 1872. Cette maladie est héréditaire à transmission autosomique dominante. La mutation responsable de la maladie de Huntington est localisée dans le gène de la huntingtine. Cela résulte en une protéine huntingtine anormale due à la répétition du trinuécléotide CAG au niveau du gène qui code pour la protéine huntingtine. Cette protéine anormale est responsable d'un dysfonctionnement neuronal en particulier dans le striatum et le cortex. Les symptômes apparaissent progressivement et sont des mouvements involontaires et désordonnés que l'on classifie de choréiques, ainsi que des symptômes neuropsychiatriques et cognitifs qui se déclarent vers l'âge de 30-40 ans. Le début et la sévérité des symptômes dépendent du nombre de mutations CAG que portent les individus (Andresen *et al.*, 2007). Cette maladie reste rare, sa prévalence est de 0,005-0,01% en Europe et Amérique du Nord (Borrell-Pagès *et al.*, 2006). La dégénérescence des MSNs est à l'origine de cette pathologie (Reiner *et al.*, 1988) et les MSNs appartenant à la voie indirecte sont davantage touchés au début de la maladie, ce qui provoque un phénotype hyperkinétique avec une prédominance de mouvements choréiques, puis avec l'évolution de la maladie, les MSNs de la voie directe dégèrent (Plotkin et Surmeier, 2015), conduisant à un phénotype hypokinétique caractérisé par des bradykinésies (lenteur du mouvement), la dystonie (contractions prolongées et involontaires des muscles), perturbation de l'équilibre (McColgan et Tabrizi, 2017). Le cerveau perd jusqu'à 25-30% de son poids dans les cas avancés de la maladie.

5. Les afférences striatales

Le striatum reçoit deux principaux types d'entrées synaptiques: glutamatergiques et dopaminergiques. Les projections glutamatergiques proviennent de la plupart des régions corticales, ainsi que des régions thalamiques et limbiques.

a. Les afférences corticales

Les connexions cortico-striatales sont fondamentales pour le contrôle et l'exécution des mouvements volontaires. Le striatum est impliqué dans le mouvement, l'apprentissage et le comportement orienté vers un objectif (Barnes *et al.*, 2005 ; Graybiel, 1995 ; Kreitzer et Malenka, 2008 ; Schultz *et al.*, 2003), et il est donc crucial de mieux comprendre la connectivité cortico-striatale et les plasticités synaptiques associées. Le striatum reçoit des afférences de l'ensemble des aires corticales ; ces projections sont topographiquement organisées et on a longtemps pensé qu'elles étaient exclusivement excitatrices (Hintiryan *et al.*, 2016 ; Hooks *et al.*, 2018 ; Kemp et Powell, 1970; McGeorge et Faull, 1989; Shepherd, 2013). Le DLS reçoit principalement des entrées du cortex sensorimoteur, tandis que le DMS est innervé par les aires associatives corticales. Cependant, il existe aussi des projections corticales GABAergiques vers le striatum dorsal qui sont inhibitrices et hétérogènes ; en majorité via des SOM des couches V et VI du cortex auditif et moteur (Rock *et al.*, 2016 ; Tomioka *et al.*, 2015) mais aussi via des PV (Jinno et Kosaka, 2004 ; Tomioka *et al.*, 2015) qui peuvent modifier l'activité des MSNs et donc influencer l'activité le reste des ganglions de la base (Rock *et al.*, 2016). Ces observations pondèrent le « tout glutamatergique » qui prévaut largement, bien qu'il reste à déterminer le poids exact de ces connexions GABAergiques corticales.

Les projections corticales proviennent principalement de la couche V, mais on retrouve également des projections venant des couches II, III et IV, et elles forment des synapses dites asymétriques au niveau des épines dendritiques des MSNs (Jinno et Kosaka, 2004 ; Kemp et Powel, 1971 ; Smith et Bolam, 1990 ; Smith *et al.*, 1994). Les neurones cortico-striataux réalisent un faible nombre de contacts avec un MSN (1 à 4 boutons synaptiques) (Kincaid *et al.*, 1998 ; Wilson, 1995). En effet, une caractéristique importante des projections

corticostriatales est que les axones des neurones individuels sont distribués de telle manière qu'ils entrent en contact avec un très grand nombre de MSNs (≈ 1000), mais établissent un nombre de synapses réduit avec chaque MSN (Zheng et Wilson, 2002). Les cellules pyramidales du cortex ont un poids synaptique faible sur un MSN individuel ce qui participe à la propriété de détection de coïncidence des MSNs. Ainsi, la décharge d'un MSN postsynaptique nécessite une entrée convergente de plusieurs centaines (voir milliers) neurones cortico-striataux (Mahon *et al.*, 2001 ; Ramanathan *et al.*, 2002).

Deux principaux sous-types de neurones cortico-striataux sont distingués en fonction de la distribution de leurs collatérales d'axones sous-corticaux. D'une part, les neurones cortico-striataux intratélencéphaliques (de type IT), envoient des collatérales axonales qui se distribuent uniquement dans le striatum et le cortex cérébral (Cowan et Wilson, 1994 ; Wilson, 1987 ; Wise et Jones, 1977). Ces neurones IT sont situés dans la moitié superficielle de la couche V, certains étant même localisés dans les couches II/III, et projettent bilatéralement au striatum (Reiner *et al.*, 2003). D'autre part, les neurones cortico-striataux du tractus pyramidal (de type PT) situés principalement dans les zones corticales frontales et qui projettent au tronc cérébral ou à la moelle épinière ; ils envoient également des collatérales vers le striatum (Cowan et Wilson, 1994 ; Donoghue et Kitai, 1981). Ces projections sont fondamentales car elles fournissent une copie du signal moteur envoyée à la moelle épinière et au tronc cérébral par le cortex au striatum. Les neurones PT sont distribués dans les parties les plus profondes de la couche V du cortex, et certains dans la couche VI. Outre les collatérales qui se distribuent dans le striatum ipsilatéral (Reiner *et al.*, 2003), les collatérales axonales de ces neurones s'étendent également au thalamus, au STN, à la zona incerta, au GPI, à la SNr, au colliculus supérieur, aux noyaux pontins et à la moelle épinière (Gerfen *et al.*, 2013 ; Kita et Kita, 2012). Les différents sous-types de neurones cortico-striataux présentent un certain degré de spécificité dans leurs cibles au sein du striatum. L'organisation des entrées cortico-striatales vers les deux compartiments du striatum en est un exemple : les neurones corticaux des couches corticales les plus superficielles et les plus profondes projetant, respectivement, vers les striosomes et la matrice (Gerfen, 1989). Il reste à déterminer si les entrées cortico-striatales dans les striosomes et matrice correspondent aux neurones de type IT et PT. L'homogénéité des afférences corticales sur les deux populations de MSNs est toujours débattue. La résolution de l'organisation des entrées corticales vers les voies directes et

indirectes est essentielle pour développer des modèles pour étudier plus finement le rôle des voies directes et indirectes (Morita *et al.*, 2012). Grâce au traçage viral rétrograde, une innervation corticale différentielle entre les neurones des voies directe et indirecte a été mise en évidence, avec le cortex sensoriel et limbique innervant préférentiellement les MSNs de la voie directe, alors que le cortex moteur cible préférentiellement les MSNs de la voie indirecte (Wall *et al.*, 2013). De plus, des études anatomiques ont suggéré que les D1- et les D2-MSNs reçoivent des entrées de différents types de neurones corticaux, les neurones IT étant plus susceptibles de faire synapse sur les D1-MSNs et les neurones PT sur les D2-MSNs (Lei *et al.*, 2004). Cependant, d'autres études ne reportent pas de différence dans l'innervation corticale entre les deux voies (Doig *et al.*, 2010) et ont montré que les deux types de neurones corticaux (PT et IT) font synapse à la fois sur les D1- et les D2-MSNs (Guo *et al.*, 2015 ; Kress *et al.*, 2013).

Les entrées corticales ciblent également les interneurones (ChI, PV et SOM) striataux (Bennet et Bolam, 1994 ; Lapper *et al.*, 1992 ; Ramanathan *et al.*, 2002; Fino et Venance, 2011 ; Johansson et Silberberg, 2020). Les interneurones ChIs reçoivent des projections corticales (Doig *et al.*, 2014 ; Guo *et al.*, 2015 ; Reynolds et Wickens, 2004), mais en proportion plus faible que pour les PV et SOM (Johansson et Silberberg, 2020 ; Thomas *et al.*, 2000). Contrairement aux MSNs, les interneurones GABAergiques sont ciblés par des projections corticales denses (Ramanathan *et al.*, 2002). La convergence des entrées corticales sur les interneurones PV contribue de manière significative à leur synchronisation (McKeon *et al.*, 2022). Des potentiels post-synaptiques excitateurs (EPSPs) monosynaptiques ont été enregistrés dans les interneurones lors de stimulation des afférences corticales *in vitro* (Fino *et al.*, 2008, 2009a) et *in vivo* (Mallet *et al.*, 2005 ; Reynolds et Wickens, 2004), leur permettant d'exercer une action « feedforward » sur les MSNs qui contrôlent les informations transmises par le striatum aux restes des ganglions de la base (Bennett et Bolam, 1994 ; Fino *et al.*, 2018 ; Kita *et al.*, 1990 ; Koós et Tepper, 1999 ; Mallet *et al.*, 2005 ; Tepper *et al.*, 2004).

b. Les afférences thalamiques

Les connexions anatomiques entre le thalamus et le striatum ont été mises en évidence par des neurologues franco-allemands, Cécile et Oskar Vogt en 1941. Bien que les projections excitatrices du thalamus représentent des projections majeures vers le striatum (Parent *et al.*, 1983), elles sont restées longtemps sous-étudiées. De nombreux noyaux thalamiques

projetent au striatum, y compris le noyau paracentral, le médiodorsal, le ventral antérolatéral et le centrolatéral (CL) (Groenewegen et Berendse, 1994 ; Smith *et al.*, 2004, 2009 ; Smith et Parent, 1986). Comme les afférences cortico-striatales, les entrées thalamo-striatales provenant des noyaux thalamiques (autres que le Cm/Pf) ciblent essentiellement les épines dendritiques des MSNs chez les rongeurs (Dubé *et al.*, 1988 ; Kemp et Powell, 1971 ; Lacey *et al.*, 2007 ; Raju *et al.*, 2006 ; Xu *et al.*, 1991). Le noyau parafasciculaire reste la source la plus importante de projections thalamo-striatales telles que caractérisées chez les rongeurs et les primates non humains (Deschênes *et al.*, 1996 ; Mandelbaum *et al.*, 2019 ; Mc Farland et Haber, 2002 ; Sadikot *et al.*, 1992 ; Smith et Parent, 1986). L'innervation thalamique est similaire sur les MSNs des voies directe et indirecte (Doig *et al.*, 2010 ; Wall *et al.*, 2013) où elles forment des synapses principalement sur le tronc de l'épine dendritique (Figure 14) (Dubé *et al.*, 1988 ; Lacey *et al.*, 2007 ; Raju *et al.*, 2006, 2008 ; Sadikot *et al.*, 1992 ; Sidibé et Smith, 1996 ; Smith *et al.*, 1994 ; Wilson *et al.*, 1990b ; Xu *et al.*, 1991), bien qu'il existe des exceptions car des synapses sur les épines ont également été observées (Lacey *et al.*, 2007). De plus, les synapses cortico- et thalamo-striatales convergent sur un même MSNs appartenant à la voie directe ou indirecte et ce quel que soit la localisation sur l'arbre dendritique (Huerta-Ocampo *et al.*, 2013). De plus, le même neurone thalamique peut projeter à la fois sur le cortex moteur et le striatum (Deschênes *et al.*, 1996).

Le Pf innerve également les interneurons GABAergiques parvalbumine-positifs (Rudkin et Sadikot, 1999 ; Sidibé et Smith, 1999) et les ChIs (Berendse et Groenewegen 1991 ; Lapper et Bolam 1992 ; Sidibé et Smith, 1999). Cette innervation permet au noyau parafasciculaire d'interrompre le traitement striatal en cours afin qu'un autre comportement puisse être sélectionné (Matsumoto *et al.*, 2001 ; Thorn et Graybiel 2010 ; Van der Werf *et al.*, 2002). Cette notion sera développée dans la partie qui concerne le Pf (voir chapitre 3).

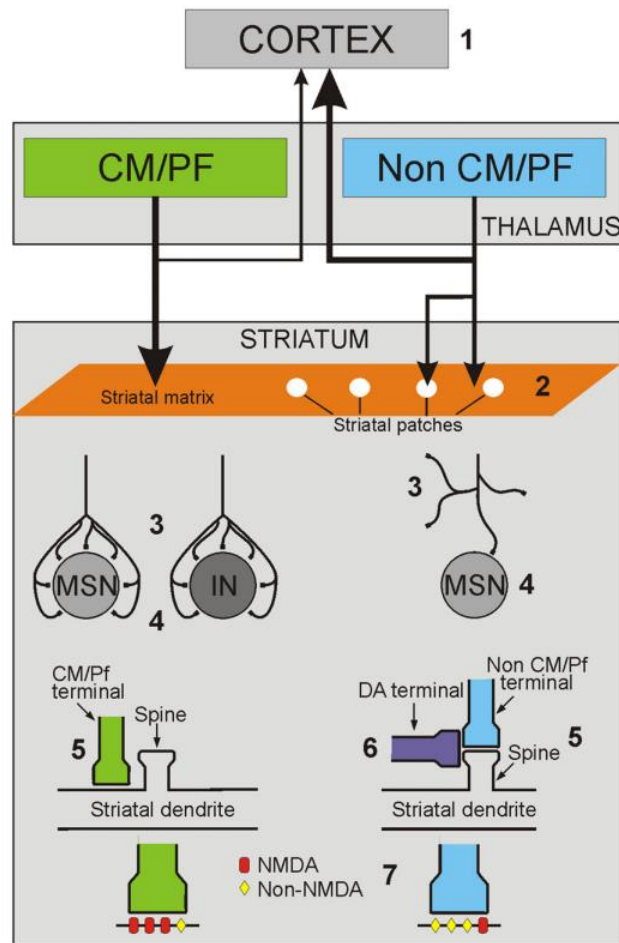


Figure 14 : Caractéristiques anatomiques, fonctionnelles des projections thalamostriatales en provenance du CM/Pf ou d'autres noyaux thalamiques. (1) Le CM/Pf et le CL projettent préférentiellement au striatum et au cortex, respectivement. (2) Le CM/Pf innerve davantage la matrice striatale tandis que le CL innerve les deux compartiments indifféremment. (3) Les afférences thalamo-striatales du CM/Pf sont denses et focales alors que celles du CL sont diffuses. (4) Le CM/Pf contacte aussi bien les MSNs que les interneurons (IN) alors que le CL contacte 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 dendritiques mais pas au niveau du tronc dendritique. (7) Les synapses CM/Pf-MSNS ont un ratio NMDA/AMPA supérieur aux synapses CL-MSN. Tiré de Smith *et al.*, 2014.

Les transporteurs glutamatergiques vGluT1 et vGluT2 sont des marqueurs sélectifs des afférences cortico-striatales et thalamo-striatales, respectivement. Chez les rongeurs et les primates, les marqueurs vGluT1 confirment qu'une majorité de synapses au niveau des MSNs sont axo-épineuses (95%) (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) et ce taux monte à 80% chez le rat (Lacey *et al.*, 2007 ; Raju *et al.*, 2006). Cette différence est l'illustration de l'hétérogénéité de la localisation des

projections des noyaux thalamiques au striatum, car comme nous l'avons vu, le Cm/Pf ciblent majoritairement les troncs dendritiques, indiquant un rôle de modulation efficace des afférences cortico-striatales. Ces marqueurs permettent de montrer que le Cm/Pf projette majoritairement dans la matrice, on observe 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 et Pert, 1981 ; Raju *et al.*, 2006 ; Sadikot *et al.*, 1992). A l'inverse, vGluT1 est distribué de manière similaire dans les projections des afférences cortico-striatales à la matrice et aux striosomes (Raju *et al.*, 2006).

Ces observations sont à pondérer puisque dans le striatum il existe de nombreuses synapses glutamatergiques qui n'expriment ni vGluT1 ni vGluT2 : 25% chez le singe (Raju *et al.*, 2008) et 40% chez les rats (Fujiyama *et al.*, 2004, 2006 ; Huerta-Ocampo *et al.*, 2014 ; Kaneko et Fujiyama, 2002 ; Lacey *et al.*, 2005). On peut supposer que ces synapses expriment très faiblement ces marqueurs ce qui rend leur détection difficile ou bien qu'elles expriment un autre transporteur au glutamate qui aujourd'hui n'a pas été identifié. Il existe une limite à la spécificité du marqueur vGluT2 pour les afférences thalamiques car seules les terminaisons thalamo-striatales des noyaux intralaminaires et de la ligne médiane du thalamus expriment l'ARNm vGluT2. Il existe une co-expression des ARNm vGluT1 et vGluT2 au niveau des terminaisons provenant des noyaux thalamiques ventraux (Barroso-Chinea *et al.*, 2008).

La boucle cerebello-thalamo-ganglion de la base

Les noyaux intralaminaires, dont le Pf, médient une communication entre le cervelet et les ganglions de la base (Hoshi *et al.*, 2005), permettant une fonction coordonnée des ganglions de la base et du cervelet dans le contrôle moteur (Milardi *et al.*, 2019). Ce fonctionnement coordonné s'oppose à la vision classique (Simonyan, 2019) où le traitement des informations par le cervelet et les ganglions de la base est indépendant et module *in fine* le cortex moteur (Ichinohe *et al.*, 2000). Les noyaux intralaminaires, reçoivent des afférences du cervelet projettent à la fois au cortex moteur et au DLS (Hoshi *et al.*, 2005 ; Ichinohe *et al.*, 2000 ; Milardi *et al.*, 2019). Ces projections du cervelet aux noyaux intralaminaires ont également été observé chez le primate (Hoshi *et al.*, 2005 ; Milardi *et al.*, 2019) grâce à l'utilisation de traceurs rétrogrades. *In vivo*, des opto-stimulations du cervelet (du noyau denté) modulent l'activité des MSNs du DLS via les noyaux intralaminaires et affecte la plasticité cortico-striatale (Chen *et al.*, 2014). Le rôle computationnel de la voie dento-thalamo-striatal serait

de transmettre le résultat prédit d'une action possible, traité dans le cervelet, au striatum où le résultat de cette action sera évalué (Caligiore *et al.*, 2017). De plus, la stimulation concomitante du cortex et de cervelet induit de la LTP. Il a été démontré chez le chat, le rat (Snider *et al.*, 1976) et chez l'homme (Milardi *et al.*, 2016), que le noyau denté du cervelet est connecté au GPi et à la SNr, indiquant que le cervelet peut influencer la sortie des ganglions de la base modifiant le timing et la sélection d'action (Milardi *et al.*, 2016). La stimulation du noyau denté chez le chat (Nieoullon *et al.*, 1978) augmente la libération de dopamine dans le striatum et la production de dopamine dans la SNr. Le cervelet pourrait donc exercer un rôle modulateur du tonus dopaminergique dans les ganglions de la base. Les projections du cervelet au striatum se font via le CL et le Pf qui ciblent à la fois les MSNs et les ChIs ; l'inhibition chimogénétique de cette voie altère les comportements dirigés vers un but (Xiao *et al.*, 2018). Les ganglions de la base projettent également au cervelet, car le STN est en relation avec le cervelet via le noyau pédonculopontin (Bostan *et al.*, 2010).

La mise en évidence de multiples interactions entre les ganglions de la base, le thalamus et le cervelet suggère que le modèle d'organisation des ganglions de la base est beaucoup plus complexe qu'initialement proposé par Albin et ses collaborateurs (1989). Cela suggère que ces structures forment un réseau intégré et ségrégué qui agit sur de multiples fonctions cognitivo-motrices et de nouvelles perspectives dans les physiopathologies des ganglions de la base et du cervelet.

c. Les afférences dopaminergiques

Le striatum est densément innervé par des neurones dopaminergiques (Parent *et al.*, 1983). La SNc projette principalement sur la partie dorsale du striatum (Bentivoglio et Morelli, 2005 ; Moore *et al.*, 1971) et la VTA sur le striatum ventral, et dans une moindre mesure le striatum dorsal (Beckstead, 1979). Les afférences dopaminergiques se font majoritairement à proximité des synapses axo-épineuses au niveau du cou des épines dendritiques (Arbuthnott et Wickens, 2007 ; Arbuthnott *et al.*, 2000 ; Moss et Bolam, 2008 ; Rice et Cragg, 2008). Ainsi, la modulation dopaminergique exerce une action plus importante sur les entrées cortico- et thalamo-striatales ne provenant pas du Cm/Pf (Bamford *et al.*, 2004 ; Smith et Bolam, 1990). L'influence de la dopamine sur la fonction striatale est complexe en raison de la variété des

récepteurs à la dopamine. Il existe des récepteurs de type D1 (D1, D5) et D2 (D2, D3, D4) situés sur les terminaisons axonales et les sites postsynaptiques du striatum. Comme nous l'avons vu, les MSNs des voies directe et indirecte expriment différents sous-types de récepteurs dopaminergiques ; l'innervation dopaminergique exerce des effets opposés sur les D1- et D2-MSNs (Robertson *et al.*, 1992 ; Gerfen et Surmeier, 2011). Les récepteurs de type D1 sont couplés avec les protéines G α s et G α olf, entraînant l'activation de l'adényl cyclase qui augmente les niveaux intracellulaires d'adénosine monophosphate cyclique (AMPC) qui à son tour active à son tour la protéine kinase A (PKA) (Figure 15). Grâce à l'activation de nombreuses cibles en aval, y compris des facteurs de transcription, des canaux ioniques dépendants du voltage et des récepteurs du glutamate, l'activation de la PKA a pour conséquence d'augmenter l'excitabilité du neurone. Les récepteurs de type D2 sont couplés aux protéines G α i/o qui inhibent l'adényl cyclase, entraînant indirectement une diminution de l'excitabilité neuronal. L'activation du récepteur D1 active la voie directe tandis que la dopamine agissant sur les récepteurs D2 inhibe la voie indirecte. Ces caractéristiques constituent la base du modèle classique de la fonction des ganglions de la base et de son dysfonctionnement (Albin *et al.*, 1989 ; DeLong, 1990).

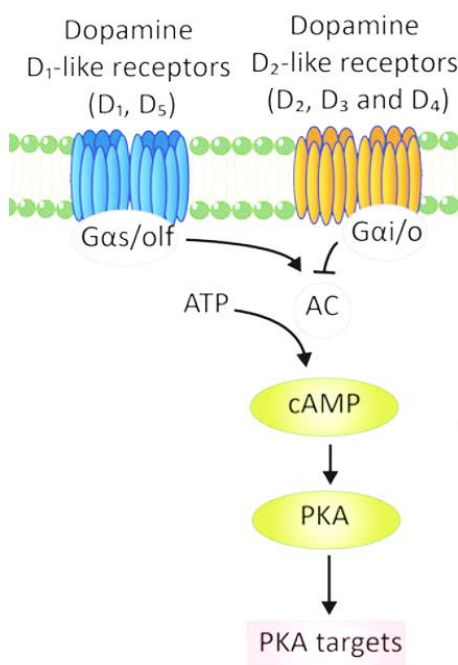


Figure 15 : Voies de signalisation régulés par la dopamine via les récepteurs de types D1 et D2. Les récepteurs à la dopamine de la famille des D1 et D2 sont couplés aux protéines G α s/olf et G α i/o, la régulation de l'AMP cyclique (AMPC) par l'activité de l'adényl cyclase (AC). Les récepteurs de type D1 activent l'AC par l'intermédiaire de G α s/olf, augmentant ainsi le AMPC et stimulant la PKA. Les récepteurs de type D2 inhibent l'AC par l'intermédiaire de G α i/o, supprimant ainsi l'AMPC et inhibant la PKA. D'après Osinga *et al.*, 2017.

En plus de ses effets différentiels en activant directement les D1- et les D2-MSNs, la dopamine module le traitement striatal via les ChIs et interneurons GABAergiques ainsi que sur les terminaisons présynaptiques des entrées du striatum. La dopamine exerce une double action excitatrice sur les interneurons PV. D'une part, un effet direct en les dépolarisant par le biais de récepteurs de type D1 (Bracci *et al.*, 2002), et plus précisément via le récepteur D5 (Centonze *et al.*, 2003) et d'autre part, un effet indirect, en inhibant les afférences GABAergiques (en provenance du globus pallidus) ciblant les interneurons PV à travers l'activation des récepteurs de type D2 pré-synaptiques (Bracci *et al.*, 2002 ; Centonze *et al.*, 2003). Les afférences dopaminergiques exerceraient donc une influence inhibitrice sur le striatum. Pour un examen plus approfondi des afférences qui ciblent les interneurons GABAergiques on peut se référer à la revue Tepper *et al.* (2010).

La balance dopamine/acétylcholine est un élément clé dans la physiologie striatale, particulièrement dans le codage d'informations liées à la récompense (Cragg, 2006). Comme préalablement mentionné, les ChIs peuvent induire la libération de dopamine *via* les récepteurs nicotiques présents sur les afférences dopaminergiques (Threlfell *et al.*, 2012). De plus, l'activation des récepteurs de type D1 provoque la dépolarisation des ChIs (Aosaki *et al.*, 1998 ; Centonze *et al.*, 2003). L'absence d'effet lors de l'utilisation des souris KO pour le D1, indique que cette action passerait par les récepteurs D5 (Centonze *et al.*, 2003). De plus, les ChIs expriment fortement les récepteurs D2 et leur activation par la dopamine ralentit l'activité tonique des ChIs et réduit donc la libération d'acétylcholine striatale (Bergson *et al.*, 1995 ; Morris *et al.*, 2004 ; Yan et Surmeier, 1997 ; Yan *et al.*, 1997). Par une action pré-synaptique sur les récepteurs D2, la dopamine inhibe les entrées synaptiques médiées par le GABA_A qui contactent les ChIs (Centonze *et al.*, 2003 ; Pisani *et al.*, 2000). Enfin, l'activation des récepteurs D1 des interneurons PLTS (exprimant la NO-synthase) stimule la libération de NO dans le striatum (Sammut *et al.*, 2006). La dopamine a donc un rôle prépondérant dans la régulation de l'activité striatale en agissant à la fois sur les neurones de projection et les interneurons striataux.

En outre, il a été montré que les neurones dopaminergiques libèrent du GABA, comme co-transmetteur de la dopamine, dans le striatum dorsal et sont donc capable d'inhiber les MSNs (Tritsch *et al.*, 2012, 2014) complexifiant davantage l'action des neurones dopaminergiques sur l'activité des ganglions de la base. Les neurones dopaminergiques ne

fabriquent *pas de novo* le GABA mais recapturent le GABA présent dans la fente synaptique pour l'inclure dans des vésicules. La majorité des synapses dopaminergiques se terminent sur le cou des épines qui reçoivent des entrées excitatrices du cortex et du thalamus (Wickens et Arbuthnott, 2005). Donc, la co-libération de GABA permettrait l'hyperpolarisation des épines dendritiques ou de « shunter » les entrées corticales et thalamiques via l'activation des récepteurs GABA_A (Tritsch *et al.*, 2014) et ainsi augmenter la propriété de détection de coïncidence des MSNs.

Les neurones dopaminergiques codent des changements ou des erreurs de prédiction de récompense et de punition (Schultz *et al.*, 1997) (Kravitz et Kreitzer, 2012) qui est à la base de l'apprentissage par renforcement, qui agirait de concert avec la règle d'apprentissage non supervisée du cortex pour la génération de mouvement en sélectionnant des actions basées sur l'obtention et/ou l'attente d'une récompense (Doya, 2000). En effet, lorsqu'on présente une récompense non signalée ou des stimuli qui prédisent une récompense (suite à un apprentissage), les neurones dopaminergiques (Schultz *et al.*, 1997) augmentent leur taux de décharge. Cette réponse a été interprétée comme un signal codant l'erreur qui informe le système cortico-striatal de l'écart entre la prédiction d'une récompense et son occurrence réelle (Schultz *et al.*, 1997).

d. Autres afférences neuromodulatrices

Il existe des projections cholinergiques extrinsèques au striatum. En effet, des afférences cholinergiques en provenance du noyau pédonculo-pontin et noyau tegmental latéro-dorsal ont été observées et ciblent respectivement le DLS et DMS (Dautan *et al.*, 2014, 2016). Le rôle de ces projections extrinsèques reste à déterminer, car l'altération de la transmission cholinergique est impliquée dans la maladie de Parkinson (Hall *et al.*, 2014), de Huntington (Picconi *et al.*, 2006) et dans les dystonies (Sciamanna *et al.*, 2012).

Il existe également des projections sérotoninergiques en provenance du raphé dorsal et médian (Lavoie et Parent, 1990 ; Vertes, 1991). La sérotonine module directement l'activité des MSNs et indirectement via son action sur les interneurons (Migueliez *et al.*, 2014). L'activation *in vivo* des récepteurs sérotoninergiques inhibent les MSNs (el Mansari *et al.*, 1994), via les récepteurs 5-HT_{2A} (el Mansari et Blier, 1997) et 5-HT_{2C} (Rueter *et al.*, 2000). La

stimulation des récepteurs sérotoninergiques (5-HT_{1B}) diminue l'inhibition latérale entre MSNs (Pommer *et al.*, 2021). Ces projections sérotoninergiques dépolarisent les interneurons PV en agissant sur les récepteurs 5-HT_{2C} (Blomeley et Bracci, 2009), ainsi que les ChIs via les récepteurs 5-HT_{2C}, 5-HT₆, et 5-HT₇ (Bonsi *et al.*, 2007). Les récepteurs sérotoninergiques sont impliqués dans la modulation des projections cortico-striatales (Mathur *et al.*, 2011) en réduisant la libération de glutamate, via l'activation des récepteurs 5-HT_{1B} pré-synaptiques. Au niveau thalamo-striatale, la sérotonine favorise l'induction de LTD au niveau des D1-MSNs (Cavaccini *et al.*, 2018) via l'activation des récepteurs 5-HT_{4R} post-synaptiques. La transmission sérotoninergique, impactée dans la maladie de Parkinson, pourrait être responsable des symptômes dépressifs observés chez les patients (Kerenyi *et al.*, 2003). La sérotonine affecte donc la fonction striatale et par conséquent impacte le contrôle moteur et les actions dirigées vers un but (Mathur et Lovinger, 2012).

6. Plasticité cortico-striatale et apprentissage

Bien qu'initialement les ganglions de la base aient été associés à des fonctions essentiellement motrices (Graybiel, 1995), on sait aujourd'hui que ces structures et notamment le striatum, sont impliquées dans le contrôle des aspects cognitifs et émotionnels du comportement (Packard et Knowlton, 2002 ; Friedman *et al.*, 2015). Ainsi, des expériences de lésions associées à des enregistrements extracellulaires ont mis en évidence que le striatum était non seulement impliqué dans l'élaboration et l'exécution de mouvements mais aussi dans les apprentissages sensori-moteurs. Des liens corrélatifs, voir même causaux, entre l'apprentissage procédural et la plasticité striatale ont été récemment démontrés. Je vais brièvement exposer les études récentes qui ont fait le lien l'acquisition d'aptitudes *in vivo* et la plasticité striatale. La plasticité striatale a été évaluée au cours du comportement dirigé vers un but, ainsi qu'au cours des phases précoce et tardive de l'apprentissage procédural. L'analyse de divers paramètres, utilisés comme indicateurs de la plasticité synaptique, sont réalisés soit *in vivo* pendant des tâches comportementales (analyse de la fréquence de décharge (Athalye *et al.*, 2018 ; Barnes *et al.*, 2011 ; Koralek *et al.*, 2012, 2013 ; O'Hare *et al.*, 2016 ; Thorn et Graybiel, 2014) ; mesure du LFP (potentiel de champ local) opto-évoqué (Xiong *et al.*, 2015), soit *ex vivo* après l'entraînement (ratio des récepteurs NMDA/AMPA (Rothwell *et al.*, 2015 ; Shan *et al.*, 2014 ; Yin *et al.*, 2009) ; des courant post-synaptique excitateur

(EPSCs) spontanés (Shan *et al.*, 2015) ; expériences de saturation/occlusion *ex vivo* (Giordano *et al.*, 2018 ; Hawes *et al.*, 2015) (Figure 16).

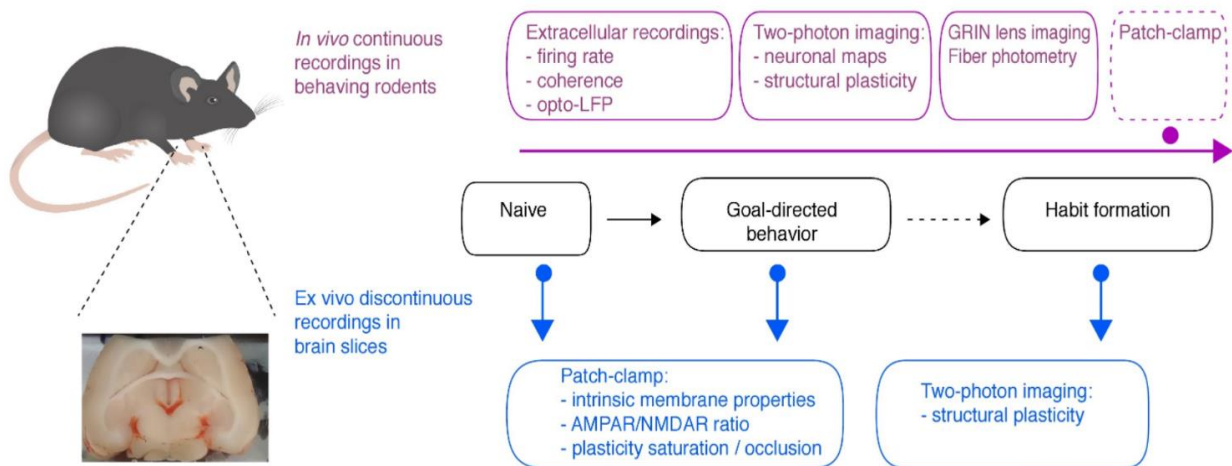


Figure 16 : Stratégies expérimentales utilisées pour évaluer la plasticité striatale pendant l'apprentissage. Méthodes utilisées pour évaluer la plasticité synaptique striatale pendant un apprentissage procédural. Les enregistrements extracellulaires électrophysiologiques *in vivo*, l'imagerie biphotonique, l'imagerie photométrie des fibres permettent de recueillir des données tout au long des phases d'apprentissage des tâches comportementales (enregistrements continus schématisés par la flèche violette horizontale). Aux moments d'intérêt pendant les tâches comportementales (enregistrements discontinus schématisés par les points bleus), le patch-clamp *ex vivo* et l'imagerie biphotonique sur des tranches de cerveau aiguës peuvent être utilisés pour vérifier si diverses formes de plasticité striatale ont été induites *in vivo*. La combinaison des approches *in* et *ex vivo* a permis d'établir un lien corrélatif fort entre apprentissage procédural et plasticité synaptique dans le striatum. Tiré de Perrin et Venance, 2019.

En effet, depuis la démonstration d'une expression de la plasticité striatale suite à l'acquisition d'une compétence procédurale (Yin *et al.*, 2009), plusieurs études ont non seulement confirmé mais étendue à diverses tâches d'apprentissage l'expression de plasticité cortico-striatale.

a. De l'apprentissage à la plasticité

Le lien entre l'acquisition et la maîtrise d'une compétence motrice/procédurale et la plasticité striatale a été montré pour la première fois chez des souris avec la tâche du rotarod accéléré, par l'analyse combinée de la fréquence de décharge *in vivo* et du ratio des courants

NMDA/AMPA *ex vivo* (Yin *et al.*, 2009). *In vivo*, les MSNs du DMS montrent une activité accrue lors des phases précoces d'apprentissage, les MSNs du DLS ne montrant pas de variations d'activité. Après plusieurs jours (3-4) d'entraînement, lorsque la performance motrice atteint un plateau, l'image inverse est observée, à savoir que l'activité du DMS retourne à un niveau de base alors que l'activité augmente dans le DLS. L'étude *ex vivo* (patch-clamp sur tranches de cerveaux) des courants NMDA et AMPA (comme proxy des plasticité synaptiques NMDA-dépendantes) a révélé une nature indépendante des récepteurs NMDA de la plasticité cortico-striatale dans le DMS dans les phases précoces d'apprentissage, alors que le ratio NMDA/AMPA augmentant spécifiquement dans le DLS pendant la phase d'entraînement intensif (mesuré au 7^{ème} jour d'entraînement). Une autre manière d'étudier le lien entre apprentissage et plasticité est de réaliser des expériences d'occlusion/saturation. Cela consiste à observer si les plasticités induites chez des animaux naïfs (désigne des animaux « habituated » mais non exposés à la tâche comportementale elle-même) sont toujours présentes chez des animaux entraînés, suite à un protocole d'induction spécifique. S'il est impossible d'induire les mêmes plasticités, cela indique que les voies de signalisation impliquées dans l'induction de la plasticité sont utilisées pendant l'apprentissage et/ou l'exécution du comportement. A l'aide de ce type d'expérience, les auteurs ont observé une LTP au niveau des D2-MSNs après un entraînement prolongé mais pas au niveau des D1-MSNs du DLS, ce qui suggère que la LTP était induite au niveau des D1-MSNs lors d'un entraînement intensif (Yin *et al.*, 2009). Une étude récente, en imagerie calcique combiné au rotarod comme tâche d'apprentissage, montre que lors des phases précoces d'entraînement dans le DMS il y existe une forte inhibition des MSNs avec l'exception de quelques neurones qui sont fortement actifs (HA pour highly active) et dans le DLS lors des phases tardives d'entraînement (Badreddine *et al.*, 2022). Par ailleurs, il n'y a pas de différence entre les D1- et les D2-MSNs et l'activité de ces neurones HA corrélée avec la performance des animaux dans les phases précoces et tardives dans le DMS et le DLS respectivement. De plus, les HA du DMS recevraient des projections plus importantes en provenance du cortex cingulaire que les autres cellules (Badreddine *et al.*, 2022). Une augmentation de la densité de cellules du cortex somatosensoriel projetant au DLS après un entraînement intensif est détectée, ce qui suggère que la réorganisation dynamique du DLS après un entraînement tardif est soutenue par des réarrangements des entrées du cortex somatosensoriel (Badreddine *et al.*, 2022).

Les observations de Yin et al. (2009) ont été confirmées/étendues par d'autres travaux (pour revue voir Perrin et Venance, 2019). Lors de la tâche du labyrinthe en T, l'étude du ratio des courants NMDA/AMPA *ex vivo* montre que dans les phases précoces la LTP cortico-striatale est engagée (mais pas la LTD) dans le DMS, alors que la LTD (mais pas la LTP) est engagée dans la phase tardive d'apprentissage. Dans le DLS, la LTD est impliquée uniquement dans la phase tardive (à noter que la LTP dans le DLS n'a pas été explorée) (Hawes *et al.*, 2015). Lorsque la tâche du « lever press » devient une habitude pour la souris (correspondant à l'entraînement intensif ou phase tardive décrites dans Hawes *et al.*, 2015 ou Yin *et al.*, 2009), les EPSCs spontanés *ex vivo* sont diminués uniquement dans les D2-MSNs du DLS (indiquant une LTD postsynaptique) (Shan *et al.*, 2014). L'analyse *ex vivo* du ratio NMDA/AMPA révèle une plasticité opposée dans les D1- et les D2-MSNs dans le DMS, alors qu'aucune modification de poids synaptique n'est observée dans le DLS. L'apprentissage d'une séquence précise dépend des D1-MSNs dans le DLS et induit une augmentation du ratio NMDA/AMPA à leurs synapses sans changement au niveau des D2-MSNs (Rothwell *et al.*, 2015). Xiong et collaborateurs (2015), ont mis en place une technique élégante pour suivre les changements d'efficacité synaptique chez des animaux en comportement à l'aide de l'opto-LFP : la ChR2 est exprimée dans le cortex auditif, puis une fibre optique implantée dans le striatum permet de stimuler les afférences cortico-striatales ; les LFP opto-évoqués sont pris comme un proxy de la plasticité synaptique cortico-striatale au cours de l'apprentissage. Ainsi, une LTP a été observée *in vivo* pendant l'apprentissage d'une tâche de discrimination sensorielle, qu'ils retrouvent également *ex vivo* dans le striatum auditif (Xiong *et al.*, 2015) (Figure 17).

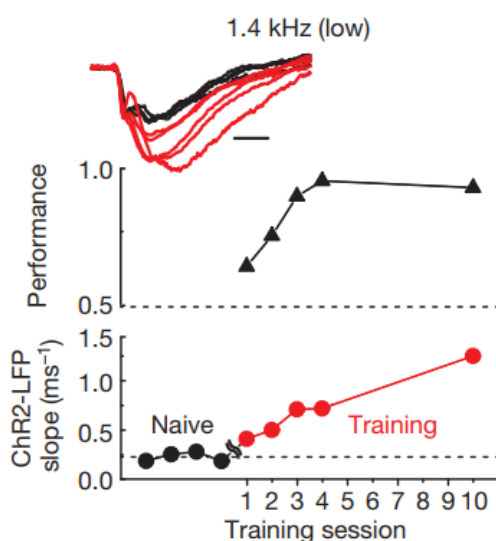


Figure 17 : Potentialisation du LFP opto-évoqué cortico-striatal au cours de l'apprentissage de la tâche de discrimination auditive. Variation de la pente du LFP opto-évoqué avant (en noir) et pendant l'entraînement (en rouge). Le poids synaptique cortico-striatale augmente dès que l'animal commence à apprendre la tâche et continue d'augmenter au cours des sessions d'entraînement suivantes. Barre d'échelle : 2 ms. Tiré de Xiong *et al.*, 2015.

Il reste à obtenir l'image complète des plasticités successivement engagées dans les D1- et les D2-MSNs dans le DLS et DMS, lors de la transition entre un comportement dirigé vers un but et un comportement devenu habituel.

b. De la plasticité striatale à l'apprentissage

Une stratégie inverse consiste à déclencher une LTP ou une LTD puis d'observer l'impact sur l'apprentissage d'un comportement afin d'établir un lien causal (et non plus « simplement » corrélatif) entre une plasticité synaptique et les modifications comportementales. Ma et collaborateurs (2018) ont réalisé cette première démonstration causale entre une plasticité cortico-striatale et une tâche opérante. La LTP NMDA-dépendante et la LTD endocannabinoïde-dépendante ont été induites par des stimulations optogénétiques présynaptiques associées à une dépolarisation optogénétique dans les D1-MSNs du DMS et ce, lors d'une auto-administration opérante d'alcool (Figure 18). L'induction de LTP et de LTD favorise, respectivement, une augmentation et une diminution durables du comportement de recherche d'alcool. Ceci démontre un lien de causalité entre non seulement une plasticité induite, mais aussi de sa polarité, sur le comportement. Wolff et collaborateurs (2022) ont utilisé une tâche de « lever press » pour apprendre à des rats un mouvement stéréotypé et complexe. L'apprentissage de ce mouvement dépend du DLS, ils ont cherché à effacer la plasticité striatale résultant de l'apprentissage de ce comportement, et de tester la robustesse du comportement appris en l'absence (subséquente) de plasticité. Pour cela, ils ont injecté un agent pharmacologique, le peptide inhibiteur Zeta qui inverse les changements plastiques au niveau des synapses excitatrices potentialisées, effaçant en quelque sorte les traces de mémoire stockées localement. L'injection dans le DLS a fortement perturbé les performances, alors que l'injection de Zeta dans le DMS ou le cortex moteur n'a eu aucun impact sur les performances de l'animal (Wolff *et al.*, 2022). Ces résultats indiquent que la mémoire de ce nouveau schéma moteur appris est, en partie du moins, formée et stockée (du moins le temps où les tests ont été faits, à savoir 5 jours après apprentissage) dans le DLS.

Il y a donc maintenant un nombre conséquent d'études non seulement corrélatives mais aussi causales montrant l'importance de la plasticité cortico-striatale dans l'apprentissage moteur et procédural.

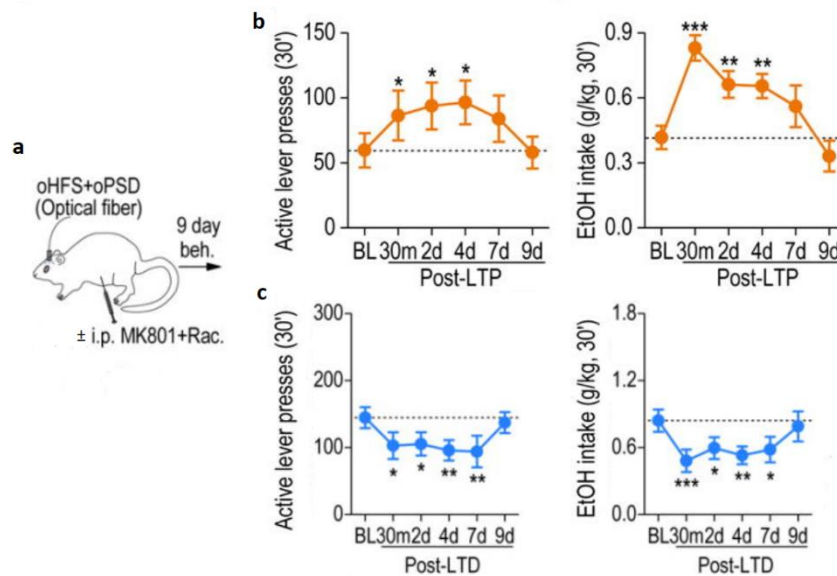


Figure 18 : Induction optogénétique *in vivo* de LTP ou LTD produit une augmentation ou une diminution respectivement de l'auto-administration d'alcool. (a) Illustration du protocole d'induction des plasticités *in vivo*. Pour induire une LTP, les auteurs réalisent une stimulation optogénétique à haute fréquence (oHFS) des afférences du cortex préfrontal tout en dépolarisant optogénétiquement l'élément post-synaptique (oPSD). Pour induire la LTD, le même protocole est utilisé mais un antagoniste des récepteurs NMDA (MK801) et des récepteurs D2 (raclopride) sont injectés en intra-péritonéale 15 min avant les stimulations optogénétiques, afin d'empêcher l'induction de la LTP. (b) L'induction de la LTP *in vivo* entraîne une augmentation durable du nombre d'appui sur le levier et donc de la consommation d'alcool (EtOH). (c) L'application du protocole induisant la LTD dans le DMS a entraîné une diminution durable du nombre d'appui sur le levier et de la consommation d'alcool. D'après Ma *et al.*, 2018.

Maintenant que nous avons présenté les ganglions de la base et vu l'importance fonctionnelle des projections cortico-striatales, nous allons nous intéresser à une autre source majeure de projections excitatrices vers les ganglions de la base : le Pf.

Chapitre 3. Le noyau parafasciculaire

La lame laminaire du thalamus contient plusieurs noyaux appelés les noyaux intralaminaires (Figure 19) qui peuvent être divisés en 4 groupes en fonction de leurs projections afférentes et efférentes:

- (1) un groupe dorsal constitué des noyaux paraventriculaire, parataenial et intermédiodorsal impliqués dans les fonctions viscéro-limbiques,
- (2) un groupe latéral regroupant les noyaux centrolateral (CL), le paracentral et la partie antérieure du noyau central médian, tous trois impliqués dans des fonctions cognitives,
- (3) un groupe ventral composé du noyau rhomboïde et de la partie postérieure du noyau central médian impliqués dans le traitement sensoriel multimodal,
- (4) le groupe dit postérieur qui regroupe le noyau centro-médian (Cm) et le parafasciculaire (Pf) impliqués dans les fonctions motrices et limbiques (Groenewegen et Berendse, 1994 ; Saalman, 2014 ; Smith *et al.*, 2004).

Le Cm n'est pas clairement défini chez les rongeurs. Sur la base des afférences projetant au Pf, on considère que la partie latérale du Pf est davantage liée aux structures pré-motrices et motrices, donc homologue au Cm du primate, alors que le Pf médian correspondrait au Pf des primates et lié aux structures limbiques et associatives (Groenewegen et Berendse, 1994 ; Smith *et al.*, 2014).

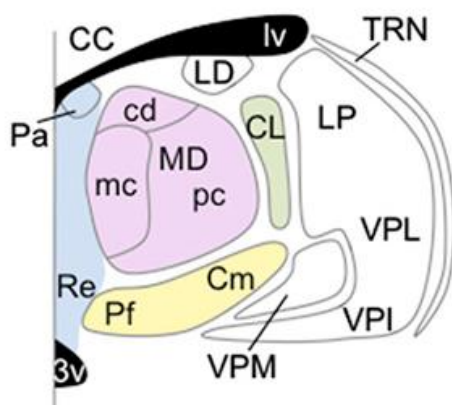


Figure 19 : Les noyaux intralaminaires du thalamus. Vue coronale du thalamus montrant les noyaux intralaminaires antérieurs (vert), intralaminaires postérieurs (jaune), médiodorsal (MD) (rose) et médian (bleu). A noter qu'en blanc sont représentés les noyaux postérieurs du thalamus. Tiré de Saalman, 2014.

1. La connectivité du noyau parafasciculaire

a. Les afférences du noyau parafasciculaire

Le Pf reçoit des afférences de nombreuses structures telles que la moelle épinière (Peschanski et Besson, 1984 ; Nakamura *et al.*, 2006), la formation réticulaire pontique et mésencéphalique incluant notamment le locus coeruleus et les noyaux du raphé dorsal (Chen *et al.*, 1992 ; Vertes, 1991), des noyaux du tronc cérébral avec les noyaux vestibulaire, parabrachial, tegmental et du tractus solitaire (Krout *et al.*, 2002), du colliculus supérieur et du noyau tegmental pédonculopontin (Kobayashi et Nakamura, 2003 ; Yamasaki *et al.*, 1986). Le Pf reçoit des afférences en provenance du noyau réticulaire du thalamus (Tsumori *et al.*, 2002), de la SNr (Sidibé *et al.*, 2002 ; Tsumori *et al.*, 2002) et du GPi (Cornwall et Phillipson, 1988 ; Nakamura *et al.*, 2006) créant un réseau complexe entre le thalamus et les ganglions de la base. Chez le singe, le Cm reçoit des projections du cortex somato-sensoriel et moteur (DeVito et Anderson, 1982 ; Künzle, 1976, 1978), tandis que le Pf reçoit des afférences des aires oculaires frontales et supplémentaires (Huerta *et al.*, 1986 ; Leichnetz et Goldberg, 1988) ainsi que des aires associatives du cortex pariétal (Ipekchyan, 2011). Les couches V et VI du cortex cérébral envoient des projections excitatrices vers le Pf (Cornwall et Phillipson, 1988). Enfin, il a été mis en évidence des projections excitatrices en provenance du cervelet (Ichinohe *et al.*, 2000 ; Royce *et al.*, 1991 ; Xiao, Bornmann, *et al.*, 2018).

b. Les efférences du noyau parafasciculaire

Le Pf envoie des projections au cortex cérébral, à savoir à la couche I, à la frontière entre la couche III et IV, ainsi qu'aux couches V et VI (Deschênes *et al.*, 1996 ; Kaufman et Rosenquist, 1985 ; Smith et Parent, 1986), ces projections respectent une organisation topographique (Mandelbaum *et al.*, 2019 ; Stepniewska *et al.*, 1994 ; Vercelli *et al.*, 2003). Le fait qu'un même neurone du Pf projette vers différentes aires du cortex cérébral suggère un rôle de coordination (Kaufman et Rosenquist, 1985). Les connexions réciproques entre le cortex et le Pf, créent des boucles cortico-thalamo-striatales, topographiquement organisées (Mandelbaum *et al.*, 2019). Le Pf projette également vers le striatum (Mandelbaum *et al.*, 2019 ; Van der Werf *et al.*, 2002 ; Vercelli *et al.*, 2003) et à d'autres structures des ganglions de la base comme le STN (Deschênes *et al.*, 1996 ; Lanciego *et al.*, 2004 ; Mouroux *et al.*, 1995 ; Mengual; Sadikot *et al.*, 1992 ; Watson *et al.*, 2021), le GPi (Deschênes *et al.*, 1996 ; Yasukawa

et al., 2004), le GPe (Sadikot *et al.*, 1992) ainsi qu'à la SNc et SNr (Sadikot *et al.*, 1992) ; dans ce cas aussi leurs projections sont topographiquement organisées. Les projections du Pf vers les structures des ganglions de la base sont denses et bien organisées, illustrant la forte influence du Pf sur ces régions. Enfin, le Pf projette à un noyau du thalamus, le noyau réticulaire (Van der Werf *et al.*, 2002).

2. Hétérogénéité du noyau parafasciculaire

Chez le chat, les primates et les humains, le complexe Cm/Pf est séparé en deux noyaux clairement distincts le Pf et le Cm qui sont histologiquement différents et organisés en plusieurs voies de sortie qui ciblent des structures différentes (Jones, 2007 ; Steiner et Tseng, 2016). Cette topographie existe également chez la souris et correspond à des sous-domaines du Pf qui contiennent des neurones qui ont des profils transcriptomiques ainsi que des propriétés électrophysiologiques distinctes (Mandelbaum *et al.*, 2019). Dans cette étude les auteurs ont injecté trois variantes d'un traceur rétrograde, la toxine du choléra (CTB) dans le striatum, et ont observé que le Pf était séparé en trois sous-domaines : médial (Pfm), latéral (Pfl) et central (Pfc) (Figure 20).

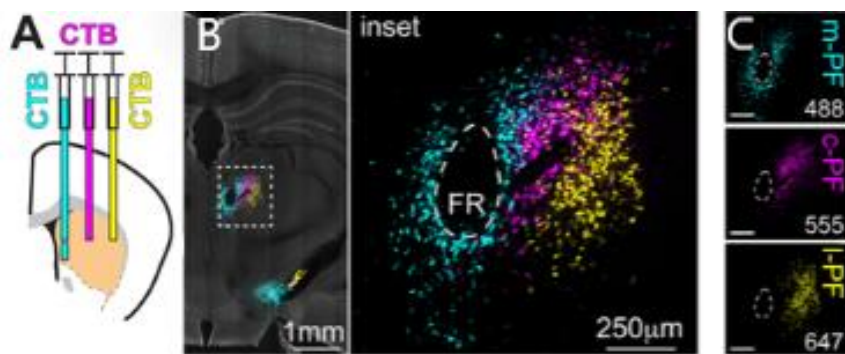


Figure 20 : Organisation topographique des projections du Pf vers le striatum. (A) Représentation schématique de la localisation des injections de 3 variantes de toxine du choléra (cyan médialement, rose et jaune latéralement) dans le striatum. (B) Image d'une section coronale à 2 mm (à gauche), avec l'encart indiquant la région entourant le PF agrandi à droite. Les distributions de toxine du choléra marquées avec différents fluorophores ne se chevauchent pas, mettant en évidence l'organisation topographique des projections du Pf vers le striatum. (C) Images confocales du PF illustrant les différentes localisations des marquages au sein du Pf en fonction de leur site d'injection dans le striatum, mettant en évidence l'organisation topographique des projections du Pf vers le striatum. (Droite). La topographie des injections dans le striatum coïncide avec le marquage du Pf, une injection

médiale, centrale ou latérale marque le Pfm, le Pfc et le Pfl, respectivement. Tiré de Mandelbaum *et al.*, 2019.

Les sous-domaines du Pf envoient des projections glutamatergiques vers le striatum topographiquement séparé : le Pfm projette vers le striatum médial et cible la matrice striatale, le Pfc innerve le DMS, et le Pfl cible le DLS (Figure 20 et 21) (Mandelbaum *et al.*, 2019 ; Lanciego *et al.*, 2004 ; Vercelli *et al.*, 2003). De plus, la partie ventrale du mPf projette vers le striatum ventral, le NAc, en particulier sur le shell tandis que les neurones médians au faisceau retroflexus cible le noyau du NAc (Lanciego *et al.*, 2004 ; Mandelbaum *et al.*, 2019).

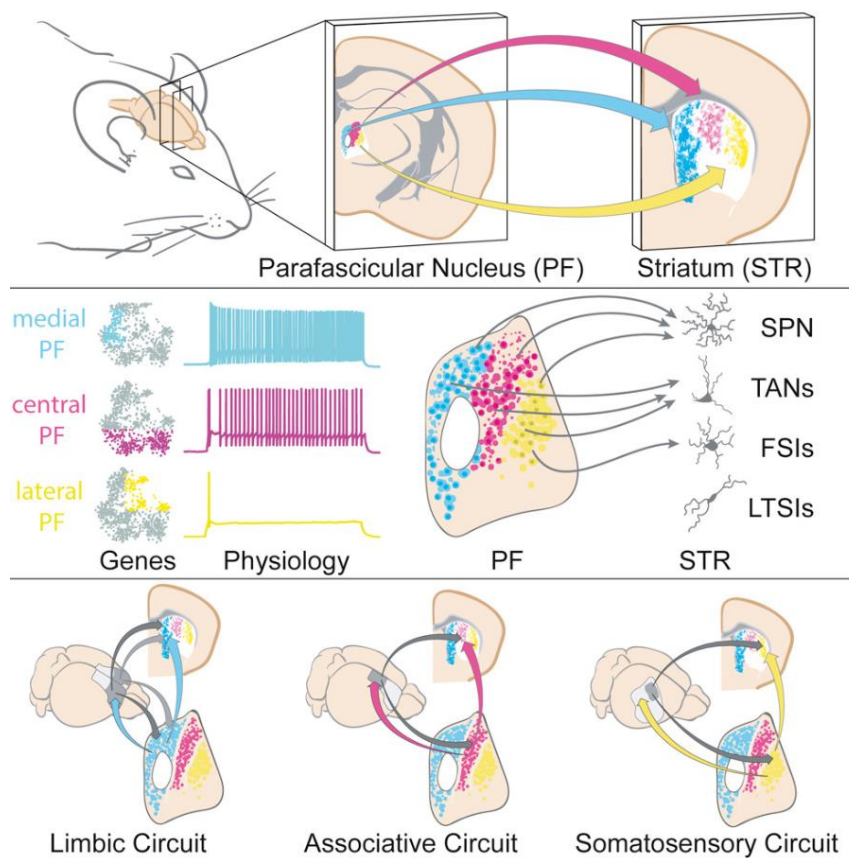


Figure 21 : Hétérogénéité des neurones du Pf projetant au striatum. Les projections du Pf vers le striatum proviennent de neurones de profils physiologiques et transcriptomiques distincts des neurones du Pf connectés avec le cortex. Ainsi, le Pf de la souris contient des neurones hétérogènes qui sont organisés en circuits parallèles et indépendants : associatifs (en rose), limbiques (en bleu) et somatosensoriels (en jaune). De plus, ces sous-circuits partagent des motifs d'organisation cortex-Pf-cortex et cortex-Pf-striatum qui permettent à chaque sous-région du Pf, via sa connectivité avec le cortex, de coordonner diverses entrées vers le striatum. Tiré de Mandelbaum *et al.*, 2019.

Chez le primate le complexe Cm/Pf est séparé en trois régions : le Cm latéral qui contacte le cortex moteur, le Cm médial qui projette sur le striatum sensori-moteur (DLS)

(Parent et Parent, 2005) et le Pf qui innerve le striatum limbique et associatif (Sadikot et Rymar, 2009) et le cortex préfrontal (Parent et Parent, 2005). Au vu de la difficulté à cibler le Pf chez la souris compte tenu de sa petite taille, les projections au cortex restaient méconnues (Oh *et al.*, 2014). Grâce à une stratégie de traçage viral (Mandelbaum *et al.*, 2019) il a été montré que le Pfm contacte préférentiellement le cortex limbique, que le Pfc partage des projections avec le Pfm au cortex limbique et qu'il projette à l'aire motrice secondaire et aux aires gustatives, alors que le Pfl innerve majoritairement le cortex somatosensoriel primaire et secondaire ainsi que les aires gustatives. Cette hétérogénéité a été également trouvée chez le rat, où le Pfl projette de façon diffuse sur les couches I et IV-VI du cortex frontal et du cortex pariétal. Ces zones comportent les cortex moteur primaire et secondaire et le cortex somatosensoriel primaire (Marini *et al.*, 1996 ; Van der Werf *et al.*, 2002) et le DLS (Berendse et Groenewegen, 1990). Le Pfm projette sur des zones plus limitées et dispersées du cortex prélimbique dorsal, cingulaire, agranulaire médial, entorhinal et parahippocampique (Marini *et al.*, 1996 ; Tsumori *et al.*, 2003; Van der Werf *et al.*, 2002) et le DMS (Berendse et Groenewegen, 1990). Le Pfm reçoit des entrées de la couche V du cortex préfrontal, le Pfc est innervé par la couche V du cortex moteur secondaire (aire associative) et enfin le Pfl est contacté par la couche V du cortex somatosensoriel secondaire (Mandelbaum *et al.*, 2019).

Il existe des projections réciproques entre le Pf et les différentes aires corticales, indiquant l'existence d'un réseau récurrent cortico-thalamique qui a pour projection finale le striatum créant des réseaux indépendants : limbique, associatif et sensorimoteur (Figure 21). Les circuits cortex-Pf-cortex modulent la sortie striatale de la région corticale associée. Le Pf peut intégrer les informations provenant du cortex avec celles provenant de noyaux sous-corticaux comme les colliculus supérieurs (Grunberg et Krauthamer, 1992 ; Krauthamer *et al.*, 1992) et la SNr (Tsumori *et al.*, 2002) dans le but de faciliter la sélection d'une action correcte pour une séquence sensorimotrice en cours (Mandelbaum *et al.*, 2019).

Le Pf présente une hétérogénéité cellulaire. Grâce à des enregistrements de patch-clamp sur les cellules exprimant la toxine du choléra, les auteurs ont mis en évidence que les neurones du Pfm avaient une résistance membranaire plus importante et une capacitance plus faible que les neurones du Pfl. Ces résultats suggèrent que les neurones du Pfm sont plus excitables que ceux du Pfl, ce qui est consistant avec les taux de décharges plus élevés enregistré *in vivo* dans le Pfl vs Pfm chez les primates (Matsumoto *et al.*, 2001). De plus, lors

d'injection de courant positif, les neurones du Pfm déchargent à une fréquence plus importante que ceux du Pfl ou Pfc (Figure 21). Les neurones du Pf contactent des interneurons striataux spécifiques. Si les neurones du Pf contactent les MSNs de manière équivalente, ceux du Pfc contactent peu les interneurons PV en comparaison du Pfl (le Pfm n'a pas été exploré), alors que les interneurons LTS sont très peu contactés. Le Pfc et le Pfm envoient des projections équivalentes aux Chls, alors que celles en provenance du Pfl sont plus rares (Mandelbaum *et al.*, 2019).

3. Physiologie du noyau parafasciculaire

a. Etudes électrophysiologiques

Dans les premières études électrophysiologiques chez le chat et le rat anesthésiés, la stimulation électrique des noyaux intralaminaires du thalamus induisait des EPSPs de courte latence dans les neurones striataux (Kocsis et Kitai, 1977 ; Vandermaelen et Kitai, 1980), confirmant que la projection anatomique thalamostriatale (Cowan et Powell, 1956; Powell et Cowan, 1954) était fonctionnelle. Des études ultérieures, réalisées chez le rat anesthésié, ont montré que ces réponses excitatrices médiées par le thalamus peuvent être évoquées à la fois dans les MSNs et les Chls (Wilson *et al.*, 1983, 1990a). Des études chez le singe rhésus éveillé, ainsi que des études neurochimiques chez les rongeurs, montrent que les effets de la stimulation Cm/Pf dans le striatum sont complexes et impliquent des circuits locaux GABAergiques. La stimulation électrique du Cm du primate évoque majoritairement une augmentation de la décharge dans une petite proportion de MSNs avec une activité phasique (PANs, population fonctionnelle de MSNs) et une combinaison d'augmentations et de diminutions de l'activité des neurones toniquement actifs (TANS, c-a-d les Chls; Nanda *et al.*, 2009). Or, la diminution d'acétylcholine (qui résulte de l'inhibition des TANS) qui fait suite de la stimulation du Cm/Pf est inversée lorsque l'on bloque les récepteurs GABA_A (par application de bicuculline) (Nanda *et al.*, 2009 ; Zackheim et Abercrombie, 2005). Comme les projections provenant du Cm sont glutamatergiques, les réponses inhibitrices enregistrées dans les TANS (mais aussi dans quelques PANs) ne proviennent pas d'une action directe du Cm sur les TANS. En revanche, elles pourraient s'expliquer par l'activation des interneurons PV du striatum (Nanda *et al.*, 2009) qui reçoivent des projections du CM (Sidibe et Smith, 1999) et inhibent les PANs (Koos et Tepper, 1999). L'inhibition des TANS pourrait provenir des collatérales

axonales des PANs (Gonzales *et al.*, 2013 ; Gonzales et Smith, 2015 ; Zackheim et Abercrombie, 2005). En conclusion, l'activation du Cm/Pf a une action complexe sur le circuit striatal. Une action directe en activant les PANs et les TANs et une action indirecte en inhibant ces deux populations *via* l'activation d'interneurone GABAergiques et des collatérales des MSNs.

b. Etudes électrophysiologiques

Smeal et collaborateurs (2007, 2008) ont les premiers mis au point un outil précieux permettant de comparer les propriétés fonctionnelles des synapses cortico- et thalamo-striatales, à savoir une tranche de cerveau de rat où les afférences cortico- et thalamo-striatales (en provenance du Cm/Pf) sont conservées; cette tranche de cerveau fut aussi adaptée à la souris (Ding *et al.*, 2008). Des stimulations thalamo-striatales (mais pas cortico-striatales) évoquent des réponses en bouffée suivi d'une pause au niveau des ChIs (Ding *et al.*, 2010). Ce motif d'activité « burst-pause » a également été enregistré *in vivo* en réponse à la présentation d'un stimulus saillant et dépend de l'activation des récepteurs D2 (Aosaki *et al.*, 1994). *In vitro*, la pause des ChIs dépend également des récepteurs D2 (Ding *et al.*, 2008). En effet, l'application de sulpiride (antagoniste des D2) ou de cocaïne (agoniste) diminue ou augmente la pause des ChIs, respectivement (Ding *et al.*, 2008). Donc, la présentation d'un stimulus saillant active le Pf qui active à son tour les ChIs. Il a été mis en évidence un contrôle indirect de la transmission cortico-striatale par le Pf *via* l'activation des ChIs. Suite à une stimulation thalamique, les ChIs libèrent de l'acétylcholine qui active les récepteurs muscariniques de type 2 en pré-synaptique, diminue le glutamate libéré et donc la réponse des MSNs aux entrées corticales (Ding *et al.*, 2010) (Figure 22). Lorsque les stimulations thalamiques et corticales sont espacées d'1 ms, une facilitation de la réponse des D2-MSNs (Ding *et al.*, 2010), a été observée au niveau cortico-striatal (Figure 22). Cette facilitation était absente chez des souris ne possédant pas de récepteur muscarinique 1, indiquant que la facilitation observée dans les D2-MSNs dépend de l'activation des récepteurs muscariniques de type 1 (Ding *et al.*, 2010). Ainsi, la bouffée d'activité des ChIs permet de supprimer transitoirement les entrées corticales, puis lors de la pause d'activité des ChIs l'activation corticale des D2-MSNs est facilitée. Ces interactions complexes, fournissent un mécanisme neuronal qui sous-tend l'interruption du schéma comportemental en cours qui a lieu lors de

la présentation de stimuli saillants afin de mettre en place un nouveau comportement mieux adapté à la situation (Bradfield *et al.*, 2013 a, b ; Kimura *et al.*, 2004 ; Smith *et al.*, 2011).

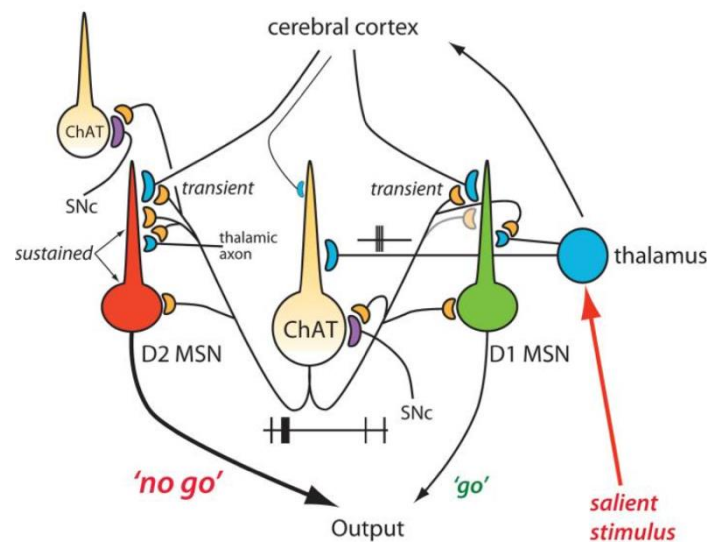


Figure 22 : Régulation thalamique de la signalisation glutamatergique dans le striatum. Schéma des projections glutamatergiques cortico- et thalamo-striatales. Les D1- et D2-MSNs reçoivent des afférences glutamatergiques du cortex et du thalamus. Les ChIs reçoivent des entrées glutamatergiques principalement du thalamus. Les entrées thalamiques induisent des décharges en « burst » puis induisent une pause au niveau des ChIs. En agissant sur les récepteurs présynaptiques de type M2, la libération d'acétylcholine réduit la libération glutamatergique cortico-striatale sur les D1- et D2-MSNs. En agissant sur les récepteurs post-synaptiques de type M1, la libération d'acétylcholine augmente la réactivité des D2-MSN à l'entrée cortico-striatale pendant environ une seconde. La pause dans l'activité des interneurons cholinergiques garantit qu'il n'y a pas de suppression présynaptique concomitante dans cette fenêtre. Tiré de Ding *et al.*, 2010.

Un autre effet de cette connexion entre le Pf et les ChIs serait d'augmenter la libération de dopamine. En effet, l'opto-activation de la transmission entre le Pf et les ChIs augmente la libération de dopamine grâce à l'activation des récepteurs nicotiniques présents sur les axones dopaminergiques (Threlfell *et al.*, 2012). La dopamine pourrait donc être importante pour transmettre des signaux liés à la saillance d'un stimulus ou à l'attention, non pas qu'en modifiant la décharge des neurones dopaminergiques, mais aussi par l'activation des axones dopaminergiques *via* les ChIs et leurs entrées thalamiques.

Une limitation de la préparation de la tranche de cerveau et de l'utilisation d'électrode de stimulation, est que les projections thalamo-striatales du CL et du Pf ne peuvent pas être distinguées. Pour surmonter ce problème, des injections de virus exprimant la ChR2 ont été effectuées dans le CL ou le Pf. Puis l'opto-activation du CL ou du Pf a été utilisée pour comparer

les propriétés des projections thalamo-striatales vers des MSN de la voie directe ou indirecte chez la souris (Ellender *et al.*, 2013). L'opto-activation des terminaisons du CL évoque des EPSPs de grande amplitude, médiée par les récepteurs AMPA et présentant une facilitation à court terme, tandis que l'opto-activation des terminaisons du Pf évoque des réponses de petites amplitudes, médiées par les récepteurs NMDA, et présentant une dépression à court terme. Ainsi, l'activation des projections du CL favorise la dépolarisation et facilite l'activation des MSNs, tandis que les projections du Pf exercent un effet modulateur sur l'activité des MSNs (Ellender *et al.*, 2013) ; cependant, ces derniers résultats sont à prendre avec précaution, car ils pourraient être biaisés par une faible expression virale dans le Pf.

4. Rôles (comportementaux) du noyau parafasciculaire

En dépit des entrées et sorties massives vers et depuis le Pf avec des structures limbiques, associatives et motrices, ses fonctions exactes restent encore mal connues. Les premières études associaient le Pf à l'attention (Minamimoto et Kimura, 2002), l'éveil (Kinomura *et al.*, 1996) ou le traitement sensoriel (Matsumoto *et al.*, 2001). En effet, les neurones du Pf répondent à des stimulations nociceptives et auditives chez le chat anesthésié (Albe-Fessard et Kruger, 1962 ; Irvine, 1980). En raison de leurs relations étroites avec la formation réticulée, les noyaux intralaminaires du thalamus font partie du "système d'activation réticulé" ascendant qui régule l'éveil et l'attention (Kinomura *et al.*, 1996 ; Steriade et Glenn, 1982). Ainsi chez l'homme, la formation réticulée du mésencéphale et les noyaux thalamiques intralaminaires s'activent lorsque les sujets passent d'un état d'éveil détendu à une tâche attentionnelle réclamant un temps de réaction court (Kinomura *et al.*, 1996). Kimura et ses collègues ont réalisé une série d'études sur des singes éveillés qui confirment que les neurones du Cm/Pf répondent à des stimuli multimodaux et variés (somatosensoriels, visuels et auditifs) (Matsumoto *et al.*, 2001 ; Minamimoto et Kimura, 2002 ; Minamimoto *et al.*, 2005). Ils ont également montré que les projections du Cm/Pf vers le striatum régulent la réponse des ChIs aux stimuli liés à la récompense. Une caractéristique fondamentale des neurones du Pf est qu'ils présentent un phénomène d'habituation dans leur activité de décharge, c'est-à-dire qu'ils ne répondent plus lorsque les stimuli sont répétés, indiquant que le Pf réagit à des stimuli sensoriels nouveaux et non prédictibles (Kimura *et al.*, 2004 ; Matsumoto *et al.*, 2001 ; Minamimoto et Kimura, 2002 ; Minamimoto *et al.*, 2005). Cette activation des neurones du Pf

résulte d'une attention accrue et de changements comportementaux ; ainsi, des déficits attentionnels ont été observés lorsque le Cm/Pf est inhibé (Minamimoto et Kimura, 2002). Grâce à ses synapses en position distales sur les dendrites des MSNs, les afférences du Pf seraient donc positionnées idéalement pour moduler efficacement les informations corticales. En conclusion, les neurones du Pf traitent des informations spécifiques en provenance des ganglions de la base, ainsi que des informations non spécifiques provenant d'événements imprévus. Ces stimuli inattendus provoquent une attention accrue et sont ensuite transmis au striatum, où ils modulent les informations cortico-striatales permettant ainsi de sélectionner les informations pertinentes et adapter les comportements nouveaux face à un événement imprévu.

Des études récentes sur les rongeurs confirment le rôle du système Pf- striatum dans la régulation des fonctions cognitives. Des lésions bilatérales par inactivation pharmacologique (injection de Baclophen et muscimol) du Pf n'a pas d'impact sur l'acquisition d'une tâche de type discrimination de place (Brown *et al.*, 2010). En revanche, dans le labyrinthe en T, l'inactivation du Pf empêche les animaux d'apprendre une nouvelle règle dans le cas où le bras récompensé change, les rats continuent d'aller dans l'ancien bras récompensé. L'apprentissage du changement de règle est associé à une augmentation d'acétylcholine dans le DMS qui est absente chez les rats dont le Pf a été inactivé. Par conséquent, les projections du Pf aux ChIs joueraient un rôle important dans la flexibilité comportementale (Brown *et al.*, 2010). En effet, la lésion du Pf (par injection de NMDA bilatéralement dans le Pf) diminue la décharge et l'excitabilité des ChIs et augmente l'activité des MSNs (Bradfield *et al.*, 2013), qui s'explique par la perte de l'inhibition des MSNs par les ChIs (Bradfield *et al.*, 2013 ; Ding *et al.*, 2010). La lésion du Pf ou celle du Pf associée à celle du DMS (postérieur) n'impacte pas l'apprentissage du « lever press » (Bradfield *et al.*, 2013). La règle du « lever press » est ensuite modifiée, c-a-d un seul levier est récompensé au lieu des deux leviers, dans le but de modifier la contingence action-récompense de la tâche. Le groupe contrôle (sham) diminue le nombre d'appui sur le levier non récompensé, tandis que le groupe lésé (Pf seul ou Pf plus DMS postérieur) continue d'actionner les deux leviers comme si la règle n'avait pas changé (Bradfield *et al.*, 2013). Ces résultats indiquent que la perte de la connexion Pf-DMS affecte la capacité des rats à encoder le changement de contingence de la tâche (Bradfield *et al.*, 2013). La lésion du complexe Cm/Pf provoque une diminution du taux de

décharge des ChIs (réduit donc la libération d'acétylcholine) et provoque une interférence entre l'encodage d'un nouveau comportement et un ancien (Bradfield *et al.*, 2013). Ces résultats suggéreraient que l'activité des ChIs permettrait de lier un nouvel apprentissage avec la plasticité existante afin de réduire les interférences entre eux.

Le Pf a un rôle prépondérant lors de comportements moteurs (Díaz-Hernández *et al.*, 2018 ; Parker *et al.*, 2016 ; Tanimura *et al.*, 2019). Un premier argument est l'observation, dans deux maladies majeures liées à la motricité, d'une perte neuronale importante dans le Pf dans la maladie de Parkinson (Henderson *et al.*, 2000) et de Huntington (Heinsen *et al.*, 1996 ; Deng *et al.*, 2014). De plus, l'opto-activation des projections de la formation réticulée pontique dans les noyaux thalamiques intralaminaires produit l'interruption transitoire du comportement chez des souris se déplaçant librement, suggérant un rôle des noyaux intralaminaires dans l'arrêt et la réorientation des comportements (Giber *et al.*, 2015). Lors d'une tâche de « lever press » permettant la mise en place d'un mouvement stéréotypé (8 appuis sur le levier sont nécessaires pour obtenir une récompense), l'activité des neurones du Pf-DMS était principalement augmentée lors de l'initiation de la séquence du mouvement (Díaz-Hernández *et al.*, 2018). L'opto-inhibition des neurones Pf-DMS avant le début de la séquence augmente la latence d'initiation du mouvements (Díaz-Hernández *et al.*, 2018). Enfin, les neurones des noyaux intralaminaires projetant au DLS sont essentiels pour exécuter une séquence de mouvements complexes apprise (Wolff *et al.*, 2022). Une tâche de « lever press » a été utilisée où les rats doivent appuyer deux fois sur le levier en respectant un intervalle de temps précis afin d'obtenir une récompense. Au cours de l'entraînement, les rats développent une séquence motrice complexe et stéréotypée. L'inhibition des projections des noyaux intralaminaires vers le DLS chez des animaux connaissant la tâche entraîne une chute des performances à un niveau équivalent observé en début d'apprentissage ; de manière intéressante même en continuant l'entraînement, les performances initiales n'ont jamais été atteintes. Ces résultats indiquent que les neurones thalamiques projetant au DLS sont essentiels non seulement pour exécuter les compétences apprises, mais aussi pour les apprendre, ce qui est cohérent avec un rôle des synapses thalamo-striatales dans la formation de la mémoire motrice, ainsi que son exécution (Wolff *et al.*, 2022).

L'objectif principal de ma thèse a été d'étudier l'axe Pf-DLS et son implication dans l'apprentissage procédural et l'adaptation sensorimotrice, ainsi que son interaction avec les afférences cortico-striatales au sein d'un même MSNs.

5. Le noyau parafasciculaire et les troubles du mouvement : exemple de la maladie de Parkinson

L'implication du Pf dans la physiopathologie de la maladie de Parkinson est maintenant avérée. En effet, d'un point de vue anatomique, une dégénérescence importante des neurones du Pf (30-50%) a été observée chez des patients parkinsoniens présentant des symptômes moteurs précoces (Brooks et Halliday, 2009 ; Henderson *et al.*, 2000a, b). En revanche, les autres noyaux thalamiques semblent être épargnés, indiquant une implication spécifique du complexe Cm/Pf dans la maladie de Parkinson qui n'est pas à négliger. La perte neuronale dans le Pf n'est pas associée à une accumulation d' α -synucléine (Brooks et Halliday, 2009). Des études post-mortem ont permis d'observer que la perte neuronale touchait principalement des neurones PV dans le Pf (qui contient majoritairement des neurones exprimant la parvalbumine mais aussi des neurones exprimant la calbindine) (Henderson *et al.*, 2000a). Cette perte cellulaire a également été observée chez des modèles rongeurs de la maladie de Parkinson tel que la souris MPTP (Freyaldenhoven *et al.*, 1997 ; Villalba *et al.*, 2014) et le rat avec des lésions (6-OHDA) du système dopaminergique (Aymerich *et al.*, 2006). D'un point de vue fonctionnel, les neurones restants du Cm/Pf deviennent hyperactifs (Aymerich *et al.*, 2006). Chez des modèles parkinsoniens rongeurs, une augmentation du ratio vGluT1 / vGluT2 est aussi observée (Raju *et al.*, 2008 ; Villalba et Smith, 2013). Les afférences thalamo-striatales en provenance du Cm/Pf sont plus sensibles à la déplétion dopaminergique que les afférences cortico-striatales (Raju *et al.*, 2008). Plus précisément, à la suite d'une déplétion dopaminergique, les afférences du Pf/CL sur les D1-MSNs sont sélectivement atteintes (Parker *et al.*, 2016), ce qui suggère que le déséquilibre entre l'activité des voies directe et indirecte observé dans la maladie de Parkinson, pourrait en partie venir d'un réarrangement des projections thalamo-striatales (Parker *et al.*, 2016). L'inhibition chimogénétique ou optogénétique des projections du Pf et du CL sur le striatum atténuée rapidement, et de manière réversible, les symptômes de la maladie de Parkinson chez les souris 6-OHDA, probablement en raison de l'hyperactivité des neurones survivants. Cela indique un rôle

important du système Pf/CL dans la maladie de Parkinson et l'importance de cibler le thalamus comme stratégie thérapeutique potentielle (Parker *et al.*, 2016). L'étude de Parker et collaborateurs (2016) ne différencie pas les afférences en provenance du Pf et du CL. En revanche, une nouvelle étude utilise ingénieusement le système de Cre on/off pour cibler spécifiquement les afférences en provenance du Pf. Pour cela, ils ont utilisé des souris exprimant la Cre recombinase dans le CL et injecter dans le Pf un virus exprimant la ChR2 et Cre-off, ce qui a permis l'expression du virus dans les neurones n'exprimant pas la Cre recombinase (Tanimura *et al.*, 2019). Dans les souris 6-OHDA, l'amplitude des réponses évoquées par la stimulation du Pf sont plus importantes dans les D2-MSNs que dans les D1-MSNs (Tanimura *et al.*, 2019). Dans l'état parkinsonien, on observe une augmentation spécifique de la réponse des D2-MSNs, car l'amplitude de la réponse dans les D1-MSNs est équivalente à celle obtenue en condition contrôle. Cependant, ce déséquilibre ne serait pas créé par un changement dans les synapses Pf-MSNs, car le nombre et le poids des synapses du Pf sur les D2-MSNs n'ont pas été modifiés et le ratio des récepteurs AMPA/NMDA est le même en condition contrôle et 6-OHDA (Tanimura *et al.*, 2019). Donc, l'augmentation de la réponse des D2-MSNs proviendrait d'une modification du circuit striatal. Pour bloquer l'activité du circuit striatal, des expériences ont été reproduites en présence de tetrodotoxine et de 4-aminopyridine. Dans ces conditions, l'amplitude de la réponse des D2-MSNs aux stimulations du Pf sont équivalentes en conditions contrôle et 6-OHDA. Ces expériences ayant été effectuées en présence d'antagoniste GABAergiques, les ChIs apparaissent comme de bons candidats. Les réponses des ChIs aux stimulations de Pf étaient en effet augmentées en condition parkinsonienne et la chemo-inhibition des ChIs diminue la réponse des D2-MSNs chez des souris parkinsoniennes. L'augmentation de la réponse des D2-MSNs pourrait donc être médiée par les ChIs (Tanimura *et al.*, 2019). Cette augmentation dépend des récepteurs nicotiques de l'acétylcholine ($\alpha6\beta2$) présynaptiques, exprimés par une sous-population de neurones Pf exprimant Rbp4 (retinol binding protein 4, protéine qui assure le transport de la vitamine A), qui augmentent la libération de glutamate à la synapse PfRbp4/D2-MSNs. La chemo-inhibition des neurones du Pf exprimant le Rbp4 améliore la performance motrice des souris parkinsoniennes lors de tâches motrices (rotarod, barre verticale) (Tanimura *et al.*, 2019). L'amélioration des performances motrices des souris 6-OHDA était également observable lorsque les ChIs étaient chemo-inhibés (Laverne *et al.*, 2022 ; Tanimura *et al.*, 2019). Ces résultats montrent que, dans un modèle parkinsonien souris, il existe des

altérations significatives de la connectivité fonctionnelle du Pf avec le striatum, qui contribuent au déséquilibre entre l'excitabilité des voies de sortie du striatum et aux déficits moteurs associés à la maladie (Tanimura *et al.*, 2019). La polarité des plasticités thalamo-striatales (étudiées avec le paradigme de la spike timing dependent plasticity (STDP), voir chapitre 4) s'inversait chez le rat 6-OHDA (Mendes, 2017), passant d'une STDP hebbienne en condition contrôle à une STDP anti-hebbienne. Ces publications confirment l'importance d'étudier davantage l'influence du Pf sur le striatum, à la vue l'importance qu'elles ont aussi dans la physiopathologie de la maladie de Parkinson.

La stimulation cérébrale profonde du Cm/Pf a des effets bénéfiques dans les modèles de la maladie de Parkinson rongeurs (Jouve *et al.*, 2010). Chez l'homme, elle possède des effets anti-dyskinétiques, réduit les temps de blocage lors de la marche (Mazzone *et al.*, 2006), ainsi que les tremblements au repos (Peppe *et al.*, 2008; Stefani *et al.*, 2009). La stimulation de la voie Pf-STN restaure une variété de comportement naturels chez des souris injectées bilatéralement à la 6-OHDA (causant une akinésie) (Watson *et al.*, 2021). En effet, l'immobilité des souris est diminuée, tandis que la locomotion, l'activité exploratoire et le « rearing » sont augmentés.

Chapitre 4: de la spike-timing dependent plasticity (STDP) vers l'input-timing dependent plasticity (ITDP)

Un des objectifs de ma thèse a été d'étudier l'interaction des plasticités cortico-striatales et thalamo-striatale en utilisant une version « améliorée » de la STDP, à savoir l'ITDP.

Depuis la fin des années 80, de nombreuses équipes ont étudié à la séquence temporelle d'activation des neurones pré- et post-synaptique (Debanne *et al.*, 1994; Levy et Steward, 1983) en s'inspirant du postulat de Hebb (Markram *et al.*, 2012 ; Sejnowski, 1999). A la fin des années 90, ces travaux ont abouti à la démonstration expérimentale de la STDP dans différentes espèces et structures cérébrales : chez le poisson électrique dans une structure type cervelet (Bell *et al.*, 1997), sur des cultures de neurones de l'hippocampe de rat (Bi et Poo, 1998), dans l'hippocampe de rat (Debanne *et al.*, 1996, 1998 ; Magee et Johnston, 1997), dans le cortex de rat (Markram *et al.*, 1997) et dans le tectum optique du xénope (Zhang *et al.*, 1998) et même chez l'homme (Testa-Silva *et al.*, 2010 ; pour des revue sur la STDP voir Feldman, 2012 ; Markram *et al.*, 2011, 2012).

1. La Spike-timing dependent plasticity

La STDP est une règle dite hebbienne d'apprentissage car elle repose sur les activités coordonnées de part et d'autre de la synapse. Ce protocole consiste à stimuler à basse fréquence (0.5-2 Hz) et de manière quasi-concomitante, les éléments pré- et post-synaptiques et de répéter cet appariement un certain nombre de fois (50-200 fois). Markram et collaborateurs (1997) ont mis en évidence, dans la couche V du cortex, par des expériences de double-patch que l'ordre et le temps d'activation des éléments pré- et post-synaptiques déterminent l'orientation des plasticités induites : lorsque l'activation de l'élément pré-synaptique précède de 10 ms l'activation de l'élément post-synaptique alors une LTP est induite tandis que la séquence inverse induit une LTD. Ces résultats dépendent de la structure étudiée, puisqu'au niveau du lobe électro-sensoriel du poisson électrique, une STDP avec orientation inverse, où une séquence pré-post induit une LTD et une séquence post-pré provoque une LTP, a été reportée (Bell *et al.*, 1997). Depuis, une grande variété de formes de STDP ont été rapportées dans diverses structures centrales (Figure 23) (revues : Feldman,

2012 ; Makram *et al.*, 2012). La STDP dépend principalement de l'intervalle de temps entre les activités pré- et post-synaptiques, le nombre de stimulation/activation (N_{pairings}) et leur fréquence (F_{pairings}). On peut résumer cela avec la pseudo-équation suivante : $\text{STDP} \sim \Delta t \times N_{\text{pairings}} \times F_{\text{pairings}}$, le tout modulé par le « troisième facteur : les neuromodulateurs (Brzosko *et al.*, 2019 ; Foncelle *et al.*, 2018).

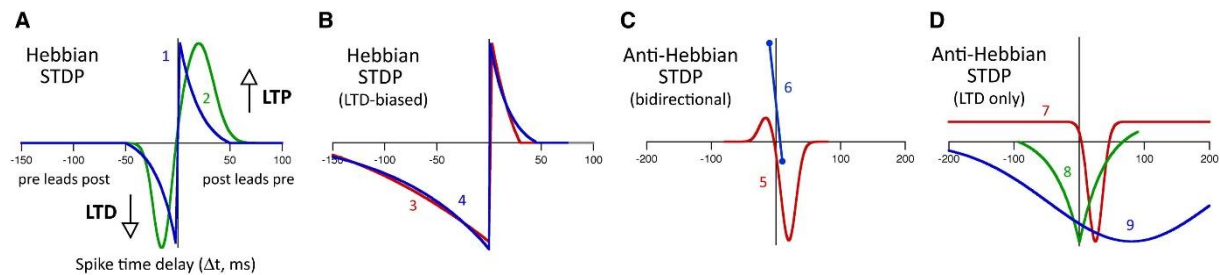


Figure 23 : Les différentes formes de la STDP. Illustration d'une (A) STDP hebbienne, avec des fenêtres d'induction de LTP et LTD équivalentes, 1 : neurones pyramidaux de la couche corticale 2/3 (les afférences présynaptiques projettent aux dendrites proximales) (Froemke *et al.*, 2005). 2 : interneurons PV striataux (Fino *et al.*, 2008). (B) STDP hebbienne, où la fenêtre d'induction de la LTD est plus importante que celle de la LTP, 3 : neurones pyramidaux de la couche corticale 2/3 (Celikel *et al.*, 2004). 4 : neurones pyramidaux de la couche corticale 2/3 (les afférences pré-synaptiques projettent aux dendrites distales) (Froemke *et al.*, 2005). (C) STDP anti-hebbienne. 5 : MSNs striataux (Fino *et al.*, 2005). 6 : neurones pyramidaux de la couche 5 du cortex somatosensoriel (les afférences présynaptiques de la couche 2/3 projettent aux dendrites distales) (Letzkus *et al.*, 2006) (D) STDP anti-hebbienne. 7 : équivalent de cellule de Purkinje chez le poisson électrique (Han *et al.*, 2000). 8 : interneurons néocorticaux de type « fast-spiking » (Lu *et al.*, 2007). 9 : cellules de Purkinje (Safo et Regehr, 2008). Tiré de Feldman, 2012.

a. Le rôle clé de la rétropropagation du potentiel d'action dans la STDP

Un aspect clé de la plasticité hebbienne est son caractère associatif qui est mimé par un signal de rétroaction qui informe la synapse si l'activité postsynaptique intégrée est suffisante pour induire un potentiel d'action (PA). Le candidat parfait pour cet événement de rétroaction est le PA rétro-propagé (bPA) (Magee et Johnston, 1997 ; Stuart et Sackmann, 1994). Dans les neurones, les PAs sont émis au niveau du segment initial de l'axone puis se propagent dans deux directions : d'une part, vers les terminaisons axonales sur un mode auto-entretenu afin de transmettre l'information aux neurones voisins et d'autre part, ils remontent en sens inverse dans l'arbre dendritique de manière très atténuée (Stuart et Sackmann, 1994) ; cela permet de moduler l'excitabilité dendritique et l'intégration des entrées synaptiques subséquentes. La rétropropagation des PAs dans les dendrites a été

observée *ex vivo* et *in vivo* et sa dynamique dépend des propriétés électrotoniques de l'arbre dendritique et est donc différente suivant les différents types neuronaux (Häusser *et al.*, 2000 ; Waters *et al.*, 2005). La transmission des PAs est fortement atténuée le long de sa propagation dans l'arbre dendritique. En effet, la propagation des PA est moins efficace dans les dendrites que dans les axones (Waters *et al.*, 2005) ; ainsi, les dendrites possèdent une densité de canaux ioniques (notamment de canaux sodiques) plus faible que les axones où contrairement aux dendrites la propagation des PAs est régénérative. Les neuromodulateurs influencent également la rétropropagation en modulant les canaux ioniques *via* les récepteurs muscarinique ou adrénergique (Hoffman et Johnston, 1999 ; McCormick *et al.*, 1993) et ils constituent des éléments clés gouvernant la forme et polarités des STDP (Brzosko *et al.*, 2019 ; Foncelle *et al.*, 2018) ; les neuromodulateurs sont d'ailleurs appelés « troisième facteur » dans les modèles computationnels de STDP (les deux autres facteurs étant les éléments pré- et post-synaptiques) (Foncelle *et al.*, 2018). D'autre part, les entrées synaptiques sur les dendrites modulent également la propagation du PA. En effet, les afférences excitatrices facilitent la transmission du PA (Magee et Johnston, 1997 ; Stuart et Häusser, 2001) alors que les afférences inhibitrices les atténuent (Lowe, 2002 ; Tsubokawa et Ross, 1996).

Lors de l'induction d'un protocole de STDP, l'injection de courant au niveau du neurone post-synaptique déclenche un PA au niveau du soma qui se rétropropage dans l'arbre dendritique, ce qui permet de lier l'excitation pré-synaptique avec la réponse post-synaptique, et donne le caractère associatif à la STDP.

b. Les STDP hebbiennes vs anti-hebbiennes

La STDP dite « classique » est hebbienne car elle respecte le postulat de Hebb (publié en 1949 ; Markram *et al.*, 2012 ; Sejnowski, 1999), qui postule que si un neurone A projetant sur B est actif avant B, alors la synapse sera renforcée (LTP) alors que le cas inverse conduira à une dépression (LTD) ou aucun changement ; l'idée derrière est que la LTP proviendrait d'un événement causal et la LTD d'une séquence anti-causale. Pour un protocole de type STDP cela est mimé par l'activation répétée d'une cellule pré-synaptique A immédiatement avant le PA d'une cellule post-synaptique B (induit par une injection de courant somatique) ce qui induit une augmentation de la transmission synaptique entre les neurones A et B, donc une LTP ;

lorsque l'entrée synaptique précède le bPA, alors $\Delta t > 0$, avec Δt étant le temps entre les deux événements pré- et post-synaptiques. La STDP est « classiquement » bidirectionnelle. Dans de nombreuses synapses, l'activation répétée d'une cellule pré-synaptique A immédiatement après l'émission d'un PA dans la cellule post-synaptique B entraîne une dépression à long terme (LTD avec $\Delta t < 0$) (Figure 24). La causalité des activités pré- et post-synaptiques déterminent la plasticité, si les activités pré- et post-synaptiques sont trop décorréélées dans le temps ($\Delta t_{STDP} > 60-100$ ms), alors l'efficacité synaptique ne sera pas modifiée (Bi et Poo, 1998 ; Feldman, 2012 ; Markram *et al.*, 1997).

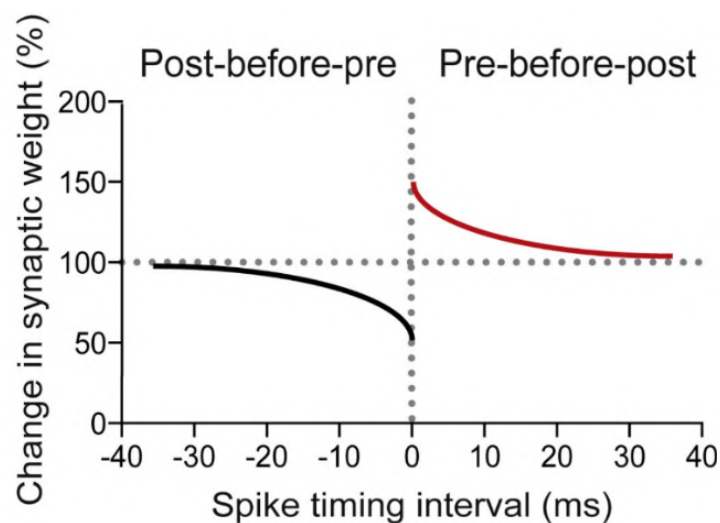


Figure 24 : Polarité hebbienne de la STDP. Représentation schématique d'une STDP Hebbienne. Pour une séquence dite pré-post ($0 < \Delta t < +40$ ms), où le neurone pré-synaptique s'active avant le neurone post-synaptique, une LTP est observée, alors que la séquence inverse dite post-pré ($-40 < \Delta t < 0$ ms) induit une LTD. Tiré de Brzosko *et al.*, 2019.

La STDP hebbienne a été observée à la fois au niveau des synapses excitatrices (Bi et Poo, 1998 ; Debanne *et al.*, 1998 ; Markram *et al.*, 1997 ; Mendes *et al.*, 2020 ; Sjöström *et al.*, 2001 ; Tzounopoulos *et al.*, 2004 ; Wittenberg et Wang, 2006) et inhibitrices (Ahumada *et al.*, 2013 ; Fino *et al.*, 2008, 2009a ; Ormond et Woodin, 2009). La STDP peut être asymétrique, car on peut observer une prédominance de la LTD (Debanne *et al.*, 1998 ; Feldman, 2000 ; Froemke *et al.*, 2005 ; Sjöström *et al.*, 2001) avec une fenêtre d'induction ($\Delta t \approx 40$ ms) plus large que celle de la LTP ($\Delta t \approx 25$ ms).

Au-delà de la caractérisation initiale des fenêtres temporelles (Δt) de la STDP hebbienne, il est apparu que les séquences temporelles régissant la STDP pouvaient être

inversée : une séquence pré-post induit de la LTD, alors qu'une séquence post-pré conduit à de la LTP. Cette forme de STDP est appelée anti-hebbienne, et a été observée pour la première fois par Bell (1997), dans une structure du poisson électrique qui est équivalente au cervelet des mammifères. Par la suite, la STDP anti-hebbienne a également été observée au niveau des synapses cortico-striatales ciblant les MSNs (Cui *et al.*, 2015 ; Fino et Venance, 2010 ; Fino *et al.*, 2005, 2010 ; Morera-Herreras *et al.*, 2019 ; Paille *et al.*, 2013 ; Perez *et al.*, 2022 ; Schulz *et al.*, 2010 ; Valtcheva et Venance, 2016), les interneurones cholinergiques (Fino *et al.*, 2008) et au sein du cortex somato-sensoriel (Letzkus *et al.*, 2006). Comme pour la STDP hebbienne, on retrouve des STDP anti-hebbiennes asymétriques avec une fenêtre temporelle d'induction de la LTD importante ou même des formes de STDP avec une absence de LTP lors des séquences post-pré : cette forme de STDP est qualifiée d'unidirectionnelle anti-hebbienne (Han *et al.*, 2000 ; Perez *et al.*, 2022 ; Requarth et Sawtell, 2011 ; Zhao et Tzounopoulos, 2011).

c. Les voies de signalisation impliquées dans l'induction de la STDP

Tout comme les protocoles classiques d'induction de plasticités de type stimulations à haute- ou basse fréquence, l'induction de la STDP dépend de la variation de la concentration intracellulaire de calcium ; Il est noté que beaucoup de modèles computationnels sont dits calcium-based pour cette raison (Graupner et Brunel, 2012 ; Cui *et al.*, 2016). Au niveau des synapses glutamatergiques, l'amplitude de l'influx de calcium dans le neurones post-synaptique détermine l'orientation de la plasticité vers une LTP ou une LTD, et l'emploi de tampon calcique prévient la plupart des formes de STDP (Debanne *et al.*, 1994 ; Lisman, 1989 ; Nevian et Sakmann, 2006).

Dans le cas de la STDP hebbienne, l'activation de l'élément pré-synaptique provoque la libération puis la fixation du glutamate aux récepteurs AMPA et NMDA. Puis de manière *quasi* concomitante l'induction d'un PA au niveau du neurone post-synaptique permet la dépolarisation de l'élément post-synaptique, le bloc magnésium est levé du récepteur NMDA et laisse les ions transiter au travers du canal : les récepteurs NMDA agissent comme des détecteurs de coïncidence des activités pré- et post- synaptique (Figure 25). La perméabilité calcique des récepteurs NMDA déclenchent un influx important de calcium permettant l'induction des phénomènes de plasticités (Bliss et Collingridge, 1993 ; Feldman, 2012 ; Sjöström et Nelson, 2002 ; Zucker, 1999). Une séquence pré-post entraîne un influx court et

important de calcium grâce à la levée du bloc de magnésium, induisant une LTP, tandis que la séquence inverse provoque une augmentation plus faible mais de plus longue durée de la concentration calcique entraînant l'inactivation des récepteurs NMDA (*via* l'activation de phosphatase ; Rosenmund *et al.*, 1995) et conduit à une LTD (Koester et Sakmann, 1998 ; Lisman, 1989 ; Magee et Johnston, 1997 ; Markram *et al.*, 1997 ; Schiller *et al.*, 1998 ; Yang *et al.*, 1999) (Figure 25). Yang et collaborateurs ont montré qu'une élévation modérée (750 nM) pendant 1 min induisait de la LTD, alors qu'une augmentation rapide et forte (> 10 μ M) aboutit à de la LTP. C'est le modèle le plus simple pour expliquer la STDP hebbienne avec un détecteur unique de coïncidence, le récepteur NMDA, pour la LTP et la LTD (Shouval *et al.*, 2002).

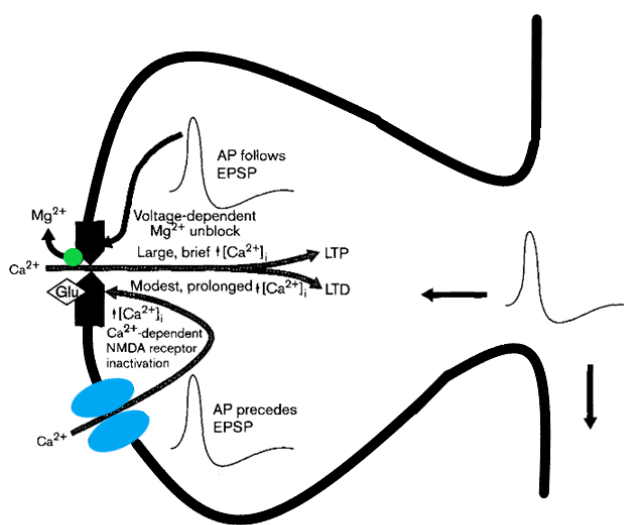


Figure 25 : Détection de coïncidence dans les épines dendritiques corticales. Les bPAs augmentent l'influx de calcium par les récepteurs NMDA. L'arrivée du bPA après l'EPSP (séquence pré-post) provoque une élévation importante de la concentration calcique intracellulaire et induit de la LTP. Lorsque le bPA arrive avant l'EPSP (séquence post-pré) l'augmentation de concentration calcique est plus faible et induit de la LTD. Tiré de Zucker, 1999.

Le calcium nécessaire pour l'induction et l'orientation des plasticités peut avoir d'autres origines que les récepteurs NMDA. Ainsi, les canaux calciques voltage-dépendants (Bi et Poo, 1998) ou le réticulum endoplasmique (suite à la liaison de l'inositol triphosphate sur son récepteur) sont d'autres sources possibles de calcium (Nishiyama *et al.*, 2000 ; Bender *et al.*, 2006). Les récepteurs métabotropiques au glutamate jouent également un rôle de détecteur de coïncidence (Karmarkar et Buonomano, 2002 ; Nevian et Sakmann, 2006) grâce à leur couplage aux canaux calciques voltage-dépendants. Ainsi, dans l'hippocampe, la LTD induite suite à une séquence post-pré est insensible à l'AP5 (un antagoniste des récepteurs NMDA) mais dépendante des récepteurs métabotropiques au glutamate (Normann *et al.*, 2000), tout comme la LTD des cellules pyramidales dans les couches corticales II/III (Bender *et al.*, 2006 ; Nevian et Sakmann, 2006).

Une autre voie de signalisation importante est celle des endocannabinoïdes. En effet, on observe une libération de 2-arachidonyleglycérol (2-AG) et d'anandamide par l'élément post-synaptique, lorsque les récepteurs métabotropiques du glutamate sont activés de manière concomitante avec les canaux calciques qui dépendent du voltage (Feldman, 2012 ; Piomelli *et al.*, 2007). Le 2-AG a une action rétrograde en activant les récepteurs CB1 pré-synaptiques (Zou et Kumar, 2018). Sa liaison avec le récepteur CB1 diminue la probabilité de pré-synaptique libération de neurotransmetteurs. Ainsi, les endocannabinoïdes sont responsables de la LTD dans (parmi de nombreux exemples) le cortex (Bender *et al.*, 2006 ; Nevian et Sakmann, 2006 ; Tzounopoulos *et al.*, 2007) ou le striatum (Fino *et al.*, 2010 ; Gangarossa *et al.*, 2020 ; Shen *et al.*, 2008), car si les récepteurs CB1 sont bloqués pharmacologiquement la LTD n'est plus induite. Donc, l'induction de LTP et LTD dépendent d'une augmentation de calcium mais peuvent être médiées par deux processus distincts déclenchés par des senseurs calciques distincts : le récepteur NMDA pour la LTP et la phospholipase C (PLC) pour la LTD (Fino *et al.*, 2010 ; Nevian et Sakmann, 2006) (Figure 26).

Au laboratoire, une LTP dépendante des endocannabinoïdes a aussi été observée (Cui *et al.*, 2015, 2016, 2018 ; Gangarossa *et al.*, 2020 ; Piette *et al.*, 2020 ; Xu *et al.*, 2018). Au niveau de la synapse cortico-striatale, l'application d'un protocole post-pré avec un faible nombre d'appariement (une dizaine) induit une LTP dépendante des endocannabinoïdes, alors qu'avec un nombre plus élevé d'appariement (75-100) une LTD dépendante des endocannabinoïdes est observée (Cui *et al.*, 2015, 2016 ; Piette *et al.*, 2020).

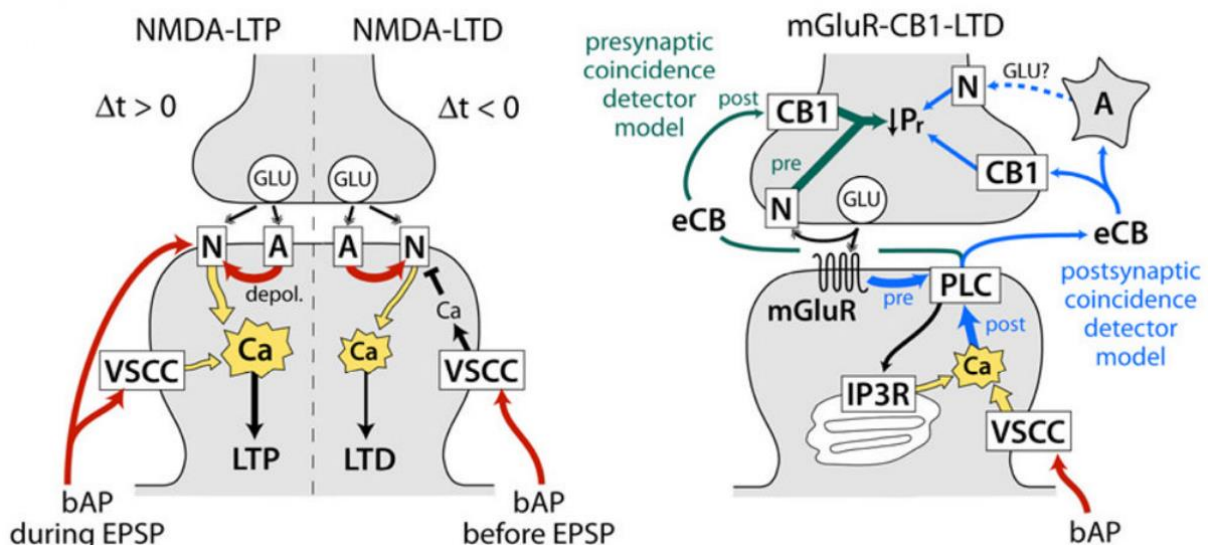


Figure 26 : Voies de signalisation impliquées dans l'induction de la STDP. Comparaison des voies de signalisation dépendante des récepteurs NMDA à gauche et des

endocannabinoïdes à droite. N et A représentent les récepteurs NMDA et AMPA respectivement. Les flèches rouges indiquent la dépolarisation. Pour la mGluR-CB1-LTD, le détecteur de coïncidence présynaptique proposé est en vert et le détecteur de coïncidence postsynaptique est en bleu. A, astrocyte. Tiré de Feldman, 2012

d. La STDP cortico-striatale

L'observation que la LTP striatale peut être induite *in vivo* à l'aide d'un paradigme Hebbien (Charpier et Deniau, 1997) a changé la vision d'une dominance de la LTD dans le striatum (Calabresi *et al.*, 1996 ; Lovinger *et al.*, 2003; Mahon *et al.*, 2004). Depuis, de nombreuses études ont rapporté une très grande variabilité des formes de plasticités cortico-striatales (Calabresi *et al.*, 2007 ; Di Filippo *et al.*, 2009 ; Kreitzer et Malenka, 2008) ; Cette hétérogénéité peut s'expliquer par plusieurs facteurs : le protocole d'induction de la plasticité, la fréquence de stimulation et le positionnement de l'électrode de stimulation, l'espèce et l'âge des animaux, et les régions étudiées telles que le DMS ou DLS (liste non-exhaustive). Bien que *in vitro* la LTP striatale semble toujours plus difficile à induire que la LTD, en revanche, *in vivo*, il est intéressant de noter qu'après des tâches d'apprentissage, la LTP est systématiquement détectée (Hawes *et al.*, 2015 ; Rothwell *et al.*, 2015 ; Xiong *et al.*, 2015 ; Yin *et al.*, 2009 ; revue : Perrin et Venance, 2019).

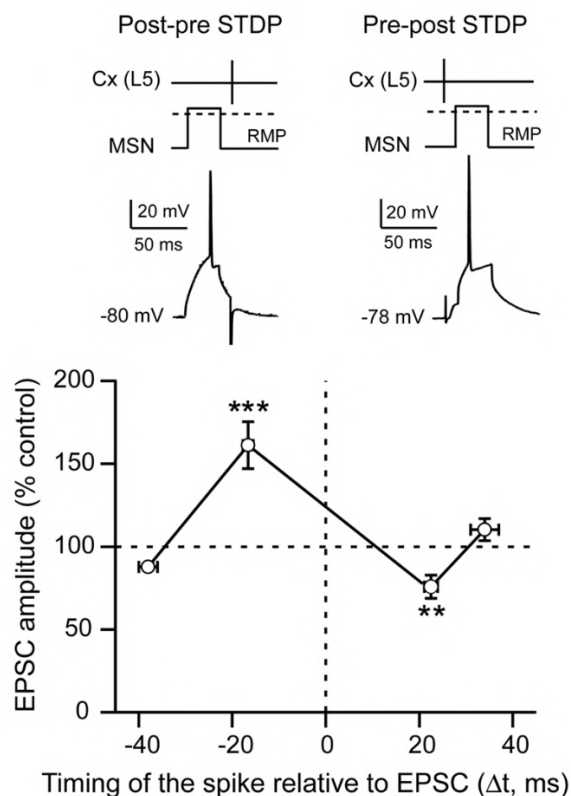


Figure 27 : Spike-timing dependent plasticity cortico-striatale. La STDP cortico-striatale est dite anti-hebbienne car les séquences post-pré (100 stimulations appariées à 1 Hz) induisent de la LTP, tandis que les séquences pré-post induisent de la LTD. Tiré de Fino *et al.*, 2010.

La plupart des études de STDP dans le striatum rapportent une plasticité bidirectionnelle (LTP et LTD) (Figure 27) (Fino *et al.*, 2005, 2010 ; Paillé *et al.*, 2013 ; Pawlak et Kerr, 2008 ; Shen *et al.*, 2008 ; Valtcheva et Venance, 2016). En faisant varier le nombre et/ou la fréquence des stimulations appariées de STDP, on obtient un paysage de plasticités complexes : de la LTP dépendante des récepteurs NMDA et de la LTD endocannabinoïde pour une centaine d'appariements (Shen *et al.*, 2008 ; Fino *et al.*, 2010), à la LTP endocannabinoïde pour un nombre inférieur (10-15) d'appariement (Cui *et al.*, 2015 ; Cui *et al.*, 2016 ; Xu *et al.*, 2018) (Figure 28).

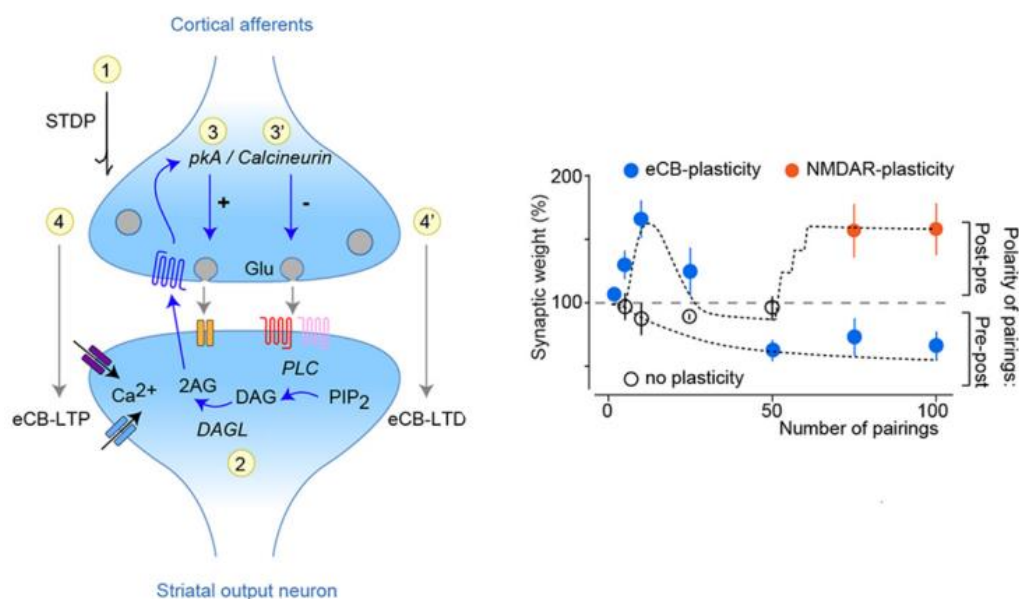


Figure 28 : LTP homosynaptique médiée par les eCB dans le striatum. L'eCB-LTP est induite par une STDP avec un faible nombre d'appariements post-pré (~10-15), alors que l'eCB-LTD est induit à la suite d'une séquence pré-post et nécessite un nombre plus important d'appariements (~50-100). Le panel de gauche, illustre les voies de signalisation impliquées dans les plasticités dépendantes des eCB. Le panel de droite, représente les domaines d'expression des eCB-LTP, eCB-LTD et NMDAR-LTP en fonction de la polarité et du nombre d'appariement réalisé lors du protocole de STDP. Tiré de Piette *et al.*, 2020.

Plusieurs études ont caractérisé la STDP cortico-striatale *in vitro* (Fino *et al.*, 2005 ; Paillé *et al.*, 2013 ; Pawlak et Kerr, 2008 ; Shen *et al.*, 2008 ; Valtcheva et Venance, 2016). Ces études convergent sur la nature bidirectionnelle de la STDP cortico-striatale mais divergent sur sa polarité : hebbienne vs anti-hebbienne. En effet, de la STDP hebbienne (Pawlak et Kerr, 2008 ; Shen *et al.*, 2008) ou anti-hebbienne (Cui *et al.*, 2015 ; Fino *et al.*, 2005 ; Fino *et al.*, 2010 ; Valtcheva et Venance, 2016) a été rapportée. Les transmissions GABAergiques et

dopaminergiques semblent être un facteur déterminant qui permet de clarifier le débat sur la plasticité striatale. En effet, l'utilisation de conditions expérimentales différentes est à l'origine de cette hétérogénéité et notamment l'utilisation d'antagoniste au récepteurs GABAergiques. Ainsi, comme nous l'avons mentionné pour un protocole classique (100 appariements à 1 Hz) sans ajout d'antagonistes des récepteurs GABA_A, la STDP cortico-striatale est anti-hebbienne (Cui *et al.*, 2016 ; Fino *et al.*, 2005, 2010 ; Valtcheva et Venance, 2016). Cette STDP anti-hebbienne a également été observée *in vivo* (Schulz *et al.*, 2010 ; Morera-herreras *et al.*, 2019). Au contraire, l'application d'un inhibiteur de la transmission GABAergique fait apparaître une STDP hebbienne avec la séquence post-pré induisant de la t-LTD et de la t-LTP à la suite d'une séquence pré-post (Pawlak et Kerr, 2008 ; Shen *et al.*, 2008) (Figure 29). Au laboratoire il a été démontré que la polarité de la STDP cortico-striatale s'inverse lorsque la transmission GABA_A est bloquée (Paille *et al.*, 2013 ; Valtcheva *et al.*, 2017). C'est la composante tonique, et non phasique, de la transmission GABAergique qui est à l'origine de l'inversion de la polarité de la STDP cortico-striatale (Valtcheva *et al.*, 2017). En effet, on observe une orientation hebbienne et unidirectionnelle (uniquement de la LTD peut être induite) de la STDP avant l'apparition de la composante tonique GABAergique autour de P16 chez les rongeurs (Ade *et al.*, 2008 ; Kirmse *et al.*, 2008), puis la STDP devient bidirectionnelle et anti-hebbienne après P16 chez le rat (Valtcheva *et al.*, 2017) (Figure 29). Cela suggère que des pathologies affectant les réseaux GABAergiques, telles que l'autisme, la schizophrénie ou la dystonie changerait la polarité de la plasticité et altérerait donc les processus d'apprentissage et de mémorisation.

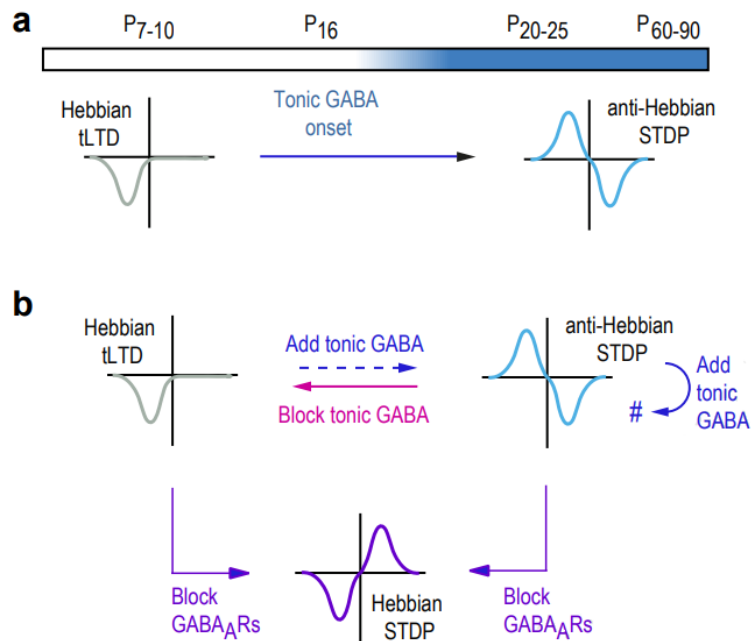


Figure 29 : La signalisation GABAergique tonique contrôle le STDP striatal tout au long du développement. (a) Dans le striatum, la composante tonique du GABA se développe à partir de P16 et inverse la LTD hebbienne qui existe entre P7-P10 en une STDP anti-hebbienne bidirectionnelle de P20-25 et P60-90. (b) L'inhibition de la signalisation GABA_A tonique à P20-25 inverse la STDP anti-hebbienne bidirectionnelle en une LTD hebbienne. À l'inverse rétablir la signalisation GABA_A tonique, restaure partiellement la STDP anti-hebbienne qui est observée chez l'adulte. À l'âge adulte, l'augmentation de la signalisation GABA_A tonique n'a pas d'impact sur la STDP. En revanche, l'inhibition des composantes phasique et tonique du GABA transforme la STDP anti-hebbienne en une STDP-hebbienne et ce quel que soit l'âge. Tiré de Valtcheva *et al.*, 2017.

Il faut également tenir compte de la fréquence de stimulation qui peut activer des voies de signalisation et métaboliques différentes (Feldman, 2012). Lorsque le protocole de STDP est réalisé avec une fréquence de stimulation de 0,1 Hz en présence d'un antagoniste de récepteurs GABA_A (Pawlak et Kerr, 2008), une STDP bidirectionnelle et hebbienne est observée, avec la LTP et la LTD induites qui dépendent des récepteurs NMDA; un détecteur unique de coïncidence gouverne donc la STDP à 0.1 Hz. À 1 Hz, la LTD devient dépendante des endocannabinoïdes et nécessite (au moins) trois détecteurs de coïncidence : 1) la PLC β (son activation dépend des récepteurs métabotropiques du glutamate, des récepteurs muscariniques à l'acétylcholine de type 1 et des canaux calciques sensibles au voltage), 2) la DAG lipase α et 3) de la libération des stocks calciques dépendant des récepteurs à l'IP3 (Fino *et al.*, 2010 ; Shen *et al.*, 2008). Leur activation coordonnée permet de mettre en place la signalisation endocannabinoïde. Ces résultats mettent en avant la complexité des voies de

signalisation impliquées dans la plasticité synaptique cortico-striatale en fonction du régime d'activité de part et d'autre de la synapse.

Outre les MSNs, le striatum est composé d'interneurones GABAergiques et cholinergiques qui ont un rôle déterminant dans l'intégration des informations corticales. Il existait très peu de données sur la transmission synaptique cortico-interneurones striataux et aucune sur leur plasticité. Les interneurones cholinergiques sont impliqués dans le codage de la récompense et les interneurones GABAergiques dans la focalisation des informations corticales. Il a été montré au laboratoire que les interneurones striataux développent de puissantes plasticités synaptiques de type STDP et que celles-ci possèdent des spécificités cellulaires de polarités (Fino et Venance, 2011) (Figure 30). En effet, les interneurones cholinergiques développent une STDP anti-hebbienne, similaire à celle que nous avons observée au niveau des MSNs, tandis que les interneurones GABAergiques et à NO-synthase développent une STDP hebbienne (Fino et *al.*, 2008, 2009), similaire à celle observée dans différentes structures du système nerveux central. Étant donné le poids inhibiteur des interneurones GABAergiques et excitateurs des interneurones cholinergiques, les neurones striataux fonctionneraient donc en synergie pour renforcer (post-pré) ou diminuer (pré-post) la sortie striatale (Fino et Venance, 2011) (Figure 30).

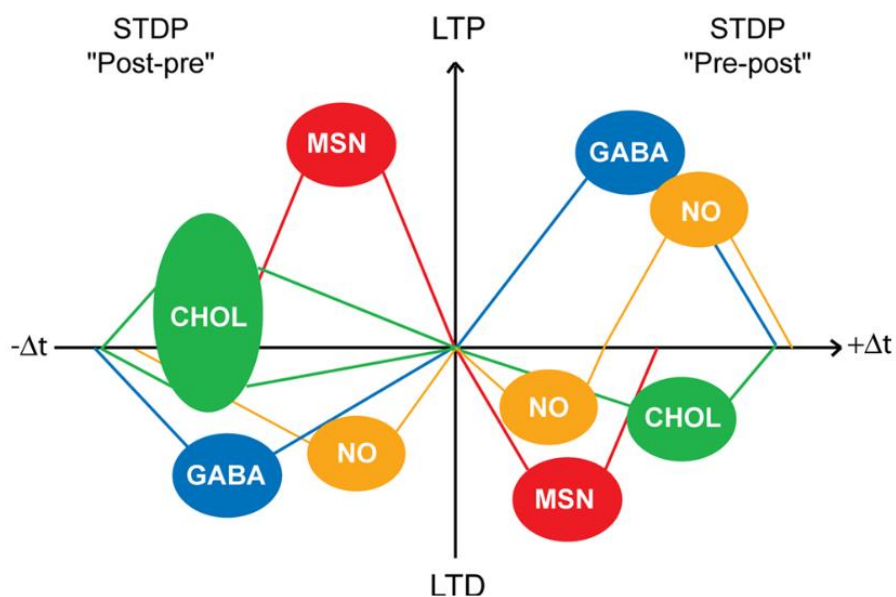


Figure 30 : STDP induite dans les différents interneurones du striatum et les MSNs. Les MSNs expriment une STDP anti-hebbienne, pour les Chls (# appelés CHOL ici) une séquence post-pré induit de la LTP et de la LTD (avec une majorité de LTP) tandis que les séquences pré-post induisent

uniquement de la LTD, les interneurons PV expriment une STDP hebbienne et les NO une STDP asymétrique avec la LTD qui s'étend sur les $\Delta t > 0$. GABA : interneurone GABAergique PV (en bleu) ; NO : interneurons qui expriment l'oxyde nitrique synthase (en jaune) ; CHOL : interneurone cholinergique (en vert) et les MSNs (en rouge). D'après de Fino et Venance, 2010.

e. La STDP thalamo-striatale

Concernant la STDP thalamo-striatale, en présence d'un antagoniste des récepteurs GABAergiques, une séquence pré-post ou post-pré induit de la LTD (Ellender *et al.*, 2013) à savoir une STDP symétrique. De la LTD peut aussi être induite suite à une séquence STDP post-pré où les afférences thalamo-striatales ont été opto-stimulées en mimant des « burst » (Wu *et al.*, 2015). Cette LTD est dépendante des récepteurs NMDA, et non des endocannabinoides, contrairement à la LTP cortico-striatale, cohérent avec le fait qu'il n'y a pas d'expression de récepteurs CB1 aux synapses thalamo-striatales (Wu *et al.*, 2015). Au laboratoire, il a été observé une STDP hebbienne au niveau thalamo-striatale (Mendes *et al.*, 2020) (Figure 31). En effet, en absence d'antagoniste des récepteurs GABAergiques, une LTP est induite à la suite d'une séquence pré-post, alors qu'avec la séquence inverse une LTD est induite (Figure 30). La LTP comme la LTD thalamo-striatales dépendent toutes deux des récepteurs NMDA. La signalisation GABAergiques contrôle également la STDP TS et inverse la LTP obtenue à la suite d'une séquence pré-post en LTD (Figure 31).

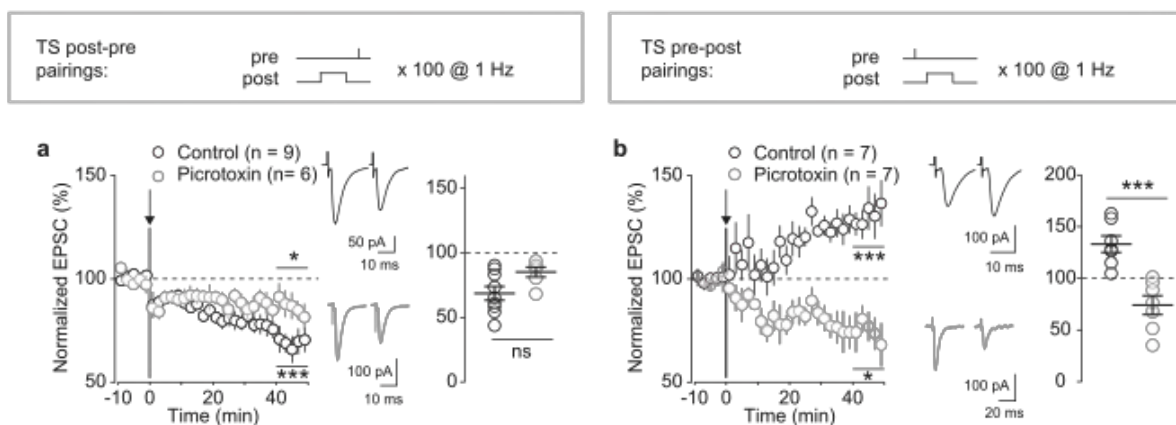


Figure 31 : Effet du GABA sur la STDP TS chez le rat. L'inhibition des récepteurs GABA_A (picrotoxine) induit une STDP unidirectionnelle, car de la LTD est observée pour les séquence (a) post pré et (b) pré-post. Moyenne du déroulement temporel de la STDP TS en présence ou en l'absence de picrotoxine, induite par une séquence (100 appariements à 1 Hz) (a) post-pré ou (b) pré-post. Tiré de Mendes *et al.*, 2020.

f. Limites « naturalistiques » de la spike timing dependent plasticity comme conditionnement cellulaire réaliste

Bien que la STDP soit une règle d'apprentissage hebbienne mimant des réalités physiologiques, cela reste un protocole quelque peu artificiel (c-a-d l'injection somatique de courant pour évoquer le bPA) et dont la validité « naturalistique » a été questionnée (Lisman et Spruston, 2005, 2010). Le premier écueil est que l'injection de courant somatique ne mime aucun évènement physiologique, et ne vise qu'à reproduire l'étape finale de sommation supraliminaire d'EPSPs par les dendrites. Cela reste relativement satisfaisant d'un point de vue finaliste, mais peu réaliste d'un point de vue strictement physiologique. L'induction de LTP ou LTD nécessite une dépolarisation de l'élément post-synaptique, qui dans de nombreux modèles provient du bPA (Lisman et Spruston, 2005, 2010). Or, comme nous l'avons mentionné la transmission des PAs au niveau des synapses distales de l'arbre dendritique sont peu efficace, c-a-d très atténuée (Spruston, 2008). La propagation des PAs n'est pas uniforme (Lisman et Spruston, 2005) et un même protocole de STDP peut induire de la LTP dans les synapses proximales de la couche V du cortex et de la LTD dans les synapses distales (Sjostrom et Hausser, 2006). Un autre inconvénient des bPAs est leur faible durée (1-2 ms) ce qui pourrait ne pas être suffisant pour enlever le block de Mg^{2+} des récepteurs NMDA au niveau de certaines synapses où l'atténuation des bPAs serait trop forte (Bi et Poo, 1998 ; Debanne *et al.*, 1998 ; Froemke et Dan, 2002 ; Wang *et al.*, 2005). Il faut donc une autre source de dépolarisation pour activer les récepteurs NMDA et déclencher les voies de signalisation dépendantes du calcium à l'origine des plasticités (Williams *et al.*, 2007). Les EPSPs « entrants » induits lors des stimulations pré-synaptiques pourraient apporter cette dépolarisation nécessaire, car leur amplitude est plus importante au niveaux des dendrites que du soma et peuvent suffire à activer les récepteurs NMDA (Kovalchuk *et al.*, 2000). Les spikes dendritiques (qui sont des évènements actifs où le voltage de la dendrite fluctue localement ; Stuart et Spruston, 2015) sont également capables de produire la dépolarisation nécessaire, grâce à la présence de canaux calciques, sodiques et potassiques voltages dépendants, ainsi que des récepteurs NMDAs (Gordon *et al.*, 2006 ; Kampa *et al.*, 2007 ; Schiller et Schiller, 2000 ; Stuart et Spruston, 2015), qui peuvent produire une source importante de calcium (Schiller et Schiller, 2001). La proportion et la présence de ces canaux dépendent du type cellulaire et de leur localisation (Stuart et Spruston, 2015). Une forte stimulation synaptique est capable d'induire de la LTP même lorsque les bPAs sont bloquées

par l'application de tétrodotoxine (TTX) (Golding et Spruson, 2002). Ces résultats sont observables aussi bien pour des synapses distales (voie perforante de l'hippocampe) où les bPAs sont faibles, que dans les synapses plus proximales (collatérales de Schaffer) (Golding et Spruson, 2002). D'autres études ont confirmé que de la plasticité pouvait être induite sans l'induction de PA post-synaptiques, dans le cortex (Sjostrom *et al.*, 2004) l'hippocampe (Brandalise *et al.*, 2016 ; Dudman *et al.*, 2007 ; Leroy *et al.*, 2017), dans le striatum (Fino *et al.*, 2009b) et dans l'amygdale (Cho *et al.*, 2011). En effet, dans le cortex, il a été montré qu'une dépolarisation infraliminaire des neurones du cortex concomitante à l'activation des terminaisons pré-synaptiques suffit à induire de la LTD (Sjostrom *et al.*, 2004). Au laboratoire, il a été mis en évidence une plasticité appelée subthreshold-depolarization dependent plasticity (SDDP) dont le protocole est calqué sur la STDP mais où le bPA post-synaptique a été remplacé par une dépolarisation sous-liminaire (de durée de 30 ms) (Fino *et al.*, 2009b). Ainsi, au niveau cortico-striatal, pour les séquences pré-post de la LTD est observée comme c'est le cas pour la STDP. En revanche, la séquence post-pré induit à la fois de la LTD et de la LTP en fonction de l'excitabilité du MSN (Fino *et al.*, 2009b). De plus, dans l'aire CA1 de l'hippocampe, le blocage des PAs post-synaptiques ne prévient pas l'induction de LTP (Kelso *et al.*, 1986 ; Gustafsson *et al.*, 1987). Par conséquent, il apparaît que le PA post-synaptique ne soit pas nécessaires à l'induction de la plasticité et que donc l'utilisation des protocoles de STDP avec bPA ne permet qu'une exploration partielle des champs des possibles des plasticités pouvant être induites. Dans l'aire CA3 de l'hippocampe, il a été montré que les spikes NMDA fournissent la dépolarisation post-synaptique nécessaire lors d'un protocole de STDP (Brandalise *et al.*, 2016). L'application d'un protocole de STDP en associant 1 bAP avec la stimulation des axones récurrents de CA3 (séquence pré-post, $\Delta t=10$ ms, 50 appariements à 0,3 Hz) n'induit pas de LTP, ni de spikes NMDA dans les dendrites (Brandalise *et al.*, 2016) (Figure 32). Donc, la présence d'un bPA n'est pas suffisant à induite de la LTP et la décharge des PAs doit être importante pour évoquer des spikes NMDA dendritiques. Ce même protocole mais avec trois PAs somatiques (à 200 Hz), induit de la LTP et évoque des spikes NMDA. En revanche, la présence des spikes NMDA est nécessaires à l'induction de la LTP (Brandalise *et al.*, 2016) (Figure 32). En effet, ils ont appliqué un protocole de STDP dans lequel un courant hyperpolarisant a été appliquée à travers l'électrode d'enregistrement dendritique pendant le déclenchement des trois PA somatiques, ce qui empêche l'évocation de spikes NMDA (car le block Mg^{2+} reste au niveau du canal). Alors malgré la présence des PAs

somatiques, la LTP n'est pas induite. Ces résultats indiquent que l'évocation des spikes NMDA est nécessaire à l'induction de la LTP.

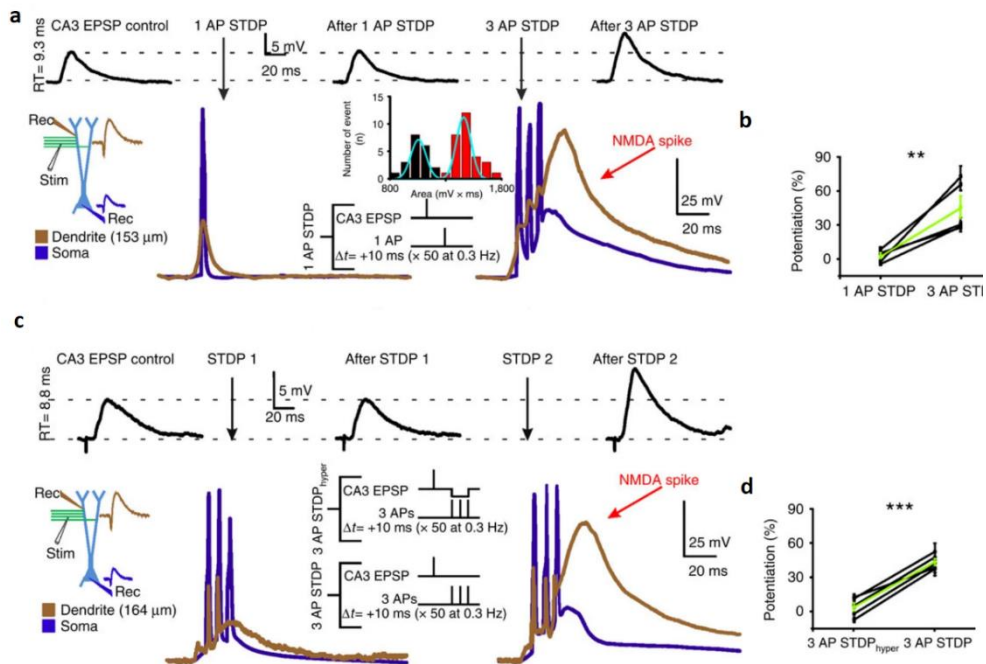


Figure 32 : Les protocoles de STDP induisent de la LTP seulement si des spikes NMDA sont générés. (a) Représentation du voltage enregistré simultanément dans la dendrite et dans le soma lors d'un protocole de STDP avec l'appariement de la stimulation des axones récurrents de CA3 et l'émission d'un ou de trois PAs par l'injection de courant somatique (50 appariements à 0,3 Hz). Avec un PA, le protocole de STDP n'induit pas de LTP, alors qu'avec trois PA somatiques la LTP est induite. Une STDP avec trois PAs est nécessaires pour évoquer des spikes NMDA. (b) De la LTP est induite uniquement pour le protocole de STDP avec trois PAs somatiques. (c) Un courant hyperpolarisant a été injecté dans la dendrite au même moment où les trois PAs somatiques sont évoqués. Ce courant hyperpolarisant diminue la probabilité d'évoquer des spikes NMDA et (d) prévient l'induction de la LTP. Si le protocole est répété sans le courant hyperpolarisant, les spikes NMDA sont évoqués au niveau des dendrites et de la LTP est induite. Tiré de Brandalise *et al.*, 2016.

Si la STDP reste un excellent paradigme expérimental pour étudier la plasticité hebbienne, il serait intéressant de la faire évoluer vers des protocoles plus physiologiques pour mimer des situations « naturalistiques ».

2. Une règle de plasticité qui dépend de la séquence temporelle d'activation des afférences, l'input-timing dependent plasticity (ITDP)

Contrairement à la STDP qui requière l'injection de courant au niveau du neurone post-synaptique afin de déclencher le bPA, pour l'ITDP le neurone post-synaptique n'est pas directement manipulé puisque seules les entrées synaptiques sont stimulées et induisent des

réponses sub- ou supra-liminaires. Dans l'ITDP, l'importance est la corrélation temporelle de l'activation quasi-concomitantes des afférences (Brandalise *et al.*, 2016 ; Cho *et al.*, 2011 ; Dudman *et al.*, 2007 ; Leroy *et al.*, 2017). Historiquement, ce protocole a été utilisé la première fois dans l'aire CA1 de l'hippocampe (Dudman *et al.*, 2007) puis dans l'amygdale (Cho *et al.*, 2011). Dans l'hippocampe, l'activation des synapses de la voie perforée distale-CA1 et des collatérales de Schaffer-CA1 avec un délai de 20 ms, induit une LTP au niveau de la synapse entre les collatérales de Schaffer et CA1 (Basu *et al.*, 2013; Dudman *et al.*, 2007 ; Xu *et al.*, 2012). Cette LTP dépend de l'augmentation de la concentration intracellulaire de calcium et de l'activation des récepteurs métabotropiques au glutamate de type I (Dudman *et al.*, 2007 ; Xu *et al.*, 2012) et des récepteurs CB1 (Xu *et al.*, 2012). Lors du protocole d'ITDP, les stimulations appariées du cortex entorhinal et des collatérales de Schaffer induisent des PAS dendritiques (Basu *et al.*, 2016). En effet, l'appariement des deux afférences avec un délai de 20 ms entraîne une dépolarisation dendritique plus importante que lorsque l'on fait la somme des stimulations indépendantes (#sommation supra-linéaire). Cette sommation supra-linéaire est due à la désinhibition médiée par les projections inhibitrices en provenance du cortex entorhinal (Basu *et al.*, 2016). Une ITDP peut également être induite dans l'aire CA2 (Leroy *et al.*, 2017). En effet, des stimulations électriques appariées et sous-seuils (90 à 1 Hz avec un Δt ITDP = 20 ms ; Dudman *et al.*, 2007) du cortex entorhinal puis des collatérales de Schaffer induisent une LTP au niveau des deux synapses. La fenêtre temporelle d'induction de l'ITDP est plus large dans l'aire CA2 (de 10 à 30 ms) que dans le CA1 qui était limitée à 20 ms (Dudman *et al.*, 2007). En revanche, la séquence inverse (les collatérales de Schaffer sont stimulées avant le cortex entorhinal) comme dans l'aire CA1, n'induit pas de plasticité (Dudman *et al.*, 2007 ; Leroy *et al.*, 2017). Au niveau de CA3, l'ITDP consiste en des stimulations infraliminaires des axones récurrents de CA3 suivis ($\Delta t = 10$ ms) d'une stimulation des fibres moussues (60 appariements à 0.1 Hz). Ce protocole induit de la LTP au niveau de la synapse CA3 uniquement sans modification au niveau des fibres moussues. Lorsque la séquence de stimulation est inversée, c-a-d que la stimulation des fibres moussues précède ($\Delta t = 35$ ms) la stimulation des axones récurrents de CA3, alors de la LTD est induite au niveau de CA3 (Brandalise et Gerber, 2014). Le fait de bloquer les canaux sodiques avec du QX-314 n'a pas d'impact sur l'amplitude de la LTP, ce qui confirme que cette plasticité ne nécessite pas l'émission d'un PA (Brandalise

et Gerber, 2014 ; Brandalise *et al.*, 2016). Cette LTP est NMDA dépendante puisque bloquée par le MK-801 (Brandalise et Gerber, 2014).

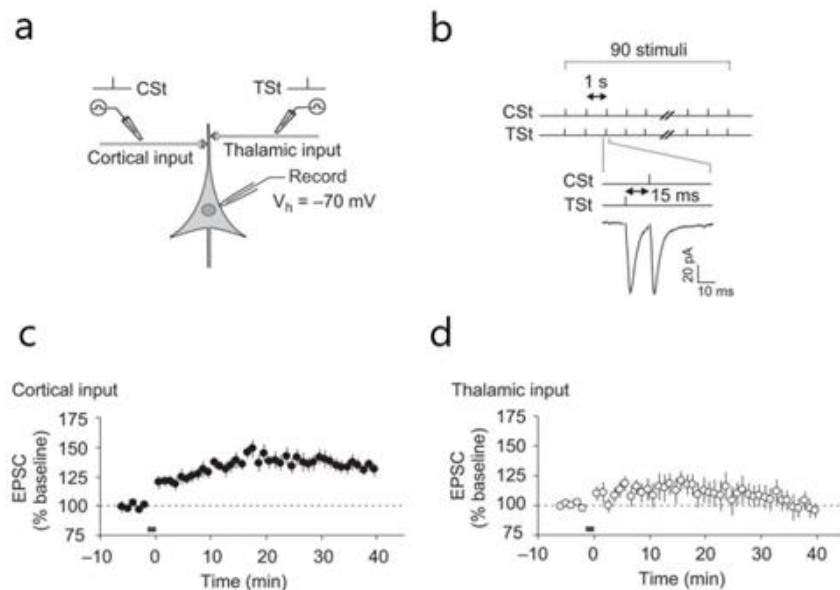


Figure 33 : Input timing-dependent plasticity (ITDP) au niveau des synapses de l'amygdale latérale via l'activation du cortex cérébral et du thalamus. (a) Représentation schématique du protocole expérimental où un neurone de l'amygdale reçoit une entrée corticale et une entrée thalamique, qui sont stimulées durant le protocole (CSt : stimulation corticale et TSt : stimulation thalamique). (b) Protocole d'ITDP avec l'appariement quasi-concomitant de stimulations thalamiques puis corticales (Δt ITDP = 15 ms) répété 90 fois à une fréquence de 1 Hz. (c) Décours temporelle de l'évolution de l'amplitude normalisée (% de la ligne de base) des EPSC cortico-amygdale. Une LTP est induite à la suite du protocole d'ITDP au niveau cortico-amygdale (d) Décours temporelle de l'évolution de l'amplitude normalisée (% de la ligne de base) des EPSC thalamo-amygdale. Il n'y a pas de plasticité induite à la suite du protocole d'ITDP au niveau thalamo-amygdale. Tiré de Cho *et al.*, 2011.

Au niveau de l'amygdale, des trains de stimulations (avec des distributions poissonniennes pour s'approcher d'activités naturalistiques) appliqués aux afférences corticales et thalamiques ciblant l'amygdale latérale induisent une LTP (NMDAR-dépendante) uniquement au niveau des entrées corticales (Humeau *et al.*, 2003). De plus, l'activation des entrées thalamiques puis corticales (avec un délai de 15 ms) résulte en une LTP de la voie cortico-amygdale sans changement au niveau de la voie thalamo-amygdale (Cho *et al.*, 2011) (Figure 33). En revanche, le même ordre d'appariement mais avec un délai de 8 ms ou de 0 ms provoque cette fois de la LTP au niveau des entrées corticales et thalamiques ; Les mêmes résultats sont observés avec la séquence inverse, à savoir que les stimulations corticales précèdent les thalamiques. En effet pour un délai de 15 ms une LTP est obtenue au niveau de la deuxième entrée stimulée (thalamique), alors que pour 8 ms une LTP est induite au niveau

des deux voies. Il est à noter que dans tous les protocoles d'ITDP réalisés dans les études citées, les stimulations restent sous-liminaire et que donc il n'y a pas eu de PA évoqué par l'appariement des entrées corticales et thalamiques au niveau de neurone post-synaptique.

Mehaffey et Doupe (2015), ont pu induire de la plasticité à long-terme en appliquant un protocole de type ITDP dans le circuit neuronal nécessaire à l'apprentissage moteur de nouveaux chants chez l'oiseau (Figure 34). Ce circuit comprend les neurones du noyau robuste de l'arcopallium (RA) qui reçoivent des afférences en provenance du haut centre vocal (HVC; analogue du cortex prémoteur) et du noyau latéral du nidopallium médial (LMAN; équivalent du cortex préfrontal). Contrairement aux études précédentes où les afférences présynaptiques étaient stimulées à 1 Hz, cette fois-ci les HVC et le LMAN sont stimulés à hautes fréquences (800 et 500 Hz respectivement, choisies à partir d'enregistrements *in vivo*). Pour la première fois, un même protocole d'ITDP induit des plasticités différentes sur les deux voies synaptiques stimulées. En effet, si l'HVC est stimulé avant le LMAN (avec un $100 < \Delta t < 150$ ms), on observe une t-LTP au niveau des synapses de HVC alors que de la LTD est induite au niveau des synapses du LMAN. Pour une fenêtre temporelle d'induction plus restreinte (avec un $50 < \Delta t < 0$ ms), on obtient des plasticités inverses avec une LTD au niveau de la synapse HVC et de la t-LTP pour les synapses du LMAN. Lorsque les séquences d'activation sont inversées (LMAN précède HVC) aucune plasticité n'est induite.

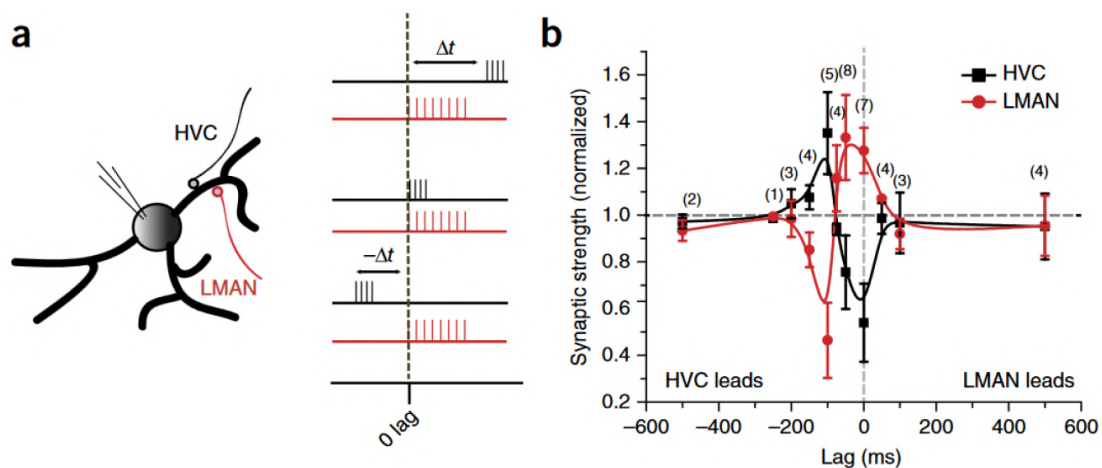


Figure 34 : ITDP basée sur des patterns d'activités observés *in vivo* chez les oiseaux. (a) Protocole expérimental avec à gauche un neurone du RA recevant des afférences pré-synaptiques du HVC (en noir) et du LMAN (en rouge). A droite, représentation de l'appariement de bouffées de PAs naturalistiques pour des séquences temporelles différentes. $\Delta t < 0$ ms : les bouffées de PAs du HVC précèdent celles du LMAN et $\Delta t > 0$ ms pour la séquence inverse. (b) Le signe et l'amplitude des plasticités synaptiques au niveau des entrées du LMAN et du HVC dépendent de la séquence temporelle des PAs. Ces deux plasticités synaptiques sont bidirectionnelles et leurs polarités sont symétriques l'une par rapport à l'autre. Tiré de Mehaffey et Doupe, 2015.

L'ITDP a été récemment utilisé chez la mouche pour créer la formation d'un souvenir aversif (Adel *et al.*, 2022). Les deux afférences ont été stimulées douze fois simultanément ($\Delta t = 0$ ms) et une LTP a été induite dans une voie (la branche α' des cellules de Kenyon) et une LTD massive d'une autre voie (des neurones de sortie des corps de champignons) à la suite de ce protocole. Ce qui est remarquable, c'est que le même résultat est observé chez l'animal intact à la suite d'un entraînement aversif à une odeur. Donc, l'induction de l'ITDP *ex vivo* peut reproduire un phénomène physiologique observable *in vivo*. Ces résultats confirment l'intérêt d'utiliser l'ITDP pour répliquer des phénomènes naturels et les étudier en *ex vivo* où les circuits et signalisations impliqués peuvent être disséqués plus facilement au niveau moléculaire qu'*in vivo*.

Lors de mon doctorat, nous avons caractérisé le paradigme de l'ITDP au niveau des synapses cortico-striatale et thalamo-striatale, ce qui pour la première fois nous permet d'étudier l'interaction de ces deux plasticités au niveau d'un MSN. Ainsi, ce protocole nous permet de nous rapprocher des conditions naturelles d'activation du circuit cortico-/thalamo-striatal.

Objectifs du doctorat :

Lors de mon doctorat, je me suis intéressée aux plasticités synaptiques sous-tendant l'apprentissage procédural et sa flexibilité (la capacité de sortir d'une habitude qui ne serait plus en accord avec le contexte pour pouvoir la mettre en pause ou en reprogrammer une autre). Pour cela j'ai étudié en particulier les plasticités CS et TS et leurs interactions. Il est maintenant démontré que la plasticité synaptique à long-terme cortico-striatale constitue un mécanisme clé dans la mémoire procédurale (Athalye *et al.*, 2018 ; Barnes *et al.*, 2011 ; Costa *et al.*, 2004 ; Koralek *et al.*, 2012 ; Ma *et al.*, 2018 ; O'Hare *et al.*, 2016 ; Peters *et al.*, 2021 ; Thorn *et al.*, 2014 ; Xiong *et al.*, 2015 ; Yin *et al.*, 2009 ; pour revue voir Perrin *et al.*, 2019). Si la voie cortico-striatale (et ses plasticités associées) ont été principalement étudiées, la voie thalamo-striatale reste quant à elle peu explorée ainsi que les interactions cortico/thalamo-striatales (comme par exemple la plasticité hétérosynaptique). La caractérisation des plasticités synaptiques striatales lors d'un apprentissage procédural, et sa reprogrammation est donc essentielle pour comprendre le fonctionnement du striatum, et plus largement la mise en place d'un automatisme et de la flexibilité comportementale.

J'ai étudié les plasticités synaptiques à long-terme dans le striatum dorsal selon différents axes :

1. J'ai participé à deux études (Mendes *et al.*, 2020 ; Perez *et al.*, 2022) dans lesquelles j'ai, effectué des expériences de patch-clamp de caractérisation des voies CS et TS (Mendes *et al.*, 2020 ; Perez *et al.*, 2022). J'ai également réalisé l'entraînement de souris sur le Rotarod pour des expériences subséquentes en *ex vivo* d'occlusion/saturation des STDP CS (Perez *et al.*, 2022). Ces expériences d'occlusion avaient pour objectifs d'étudier l'implication de la plasticité CS lors d'un apprentissage moteur ainsi que l'engagement des D1- et D2-MSNs dans les différentes étapes de mise en place de cet automatisme.

Les articles correspondants ont été publiés. L'article Mendes *et al.* (2020) est en Annexe, et celui de Perez *et al.* (2022) constitue la première partie 1 des Résultats.

2. J'ai réalisé une collaboration avec l'équipe de Clément Léna et Daniela Popa (Institut de Biologie de l'Ecole Normale Supérieure, Paris) (Coutant *et al.*, 2022), qui

m'a permis d'étudier les plasticités CS chez des souris parkinsoniennes rendues dyskinétiques (injections de L-Dopa). Une atténuation des dyskinésies chez l'homme a été observée à la suite de stimulations du cervelet (Brusa *et al.*, 2012 ; Koch *et al.*, 2009). Le but de cette était donc de comprendre les mécanismes qui contribuent à la diminution des dyskinésies lors des stimulations cérébelleuses. Bérénice Coutant (PhD de l'équipe C Léna & D Popa) a réalisé quotidiennement des stimulations optogénétiques des cellules de Purkinje chez des souris (sham+L-DOPA ou 6-OHDA+L-DOPA) en comportement. A la suite de ce protocole de stimulation, j'ai récupéré les souris pour étudier la plasticité CS chez des souris dyskinétiques et l'impact des stimulations cérébelleuses sur la STDP CS. L'article correspondant a été publié et figure dans la seconde partie des Résultats.

3. J'ai étudié le rôle du Pf dans la flexibilité comportementale. Pour cela, j'ai caractérisé *in vitro* les plasticités synaptiques CS et TS de type ITDP, sur des souris transgéniques D1Cre :: tdTomato :: D2GFP, permettant de distinguer les neurones appartenant aux voies trans-striatales directe et indirecte. Puis, en utilisant un apprentissage procédural (tâche de l'échelle horizontale), nous avons pu suivre l'évolution du poids des synapses CS et TS par l'évaluation des LFP opto-évoqués (Xiong *et al.*, 2015) qui combinent les techniques d'électrophysiologie et d'optogénétique au cours de l'entraînement et lors d'une adaptation sensorimotrice. A l'aide d'expériences *ex vivo* d'occlusion, nous avons déterminé que les plasticités de type ITDP CS et TS sont impliquées à différents moments de l'apprentissage procédural. Enfin, le Pf ayant pour rôle de transmettre des informations sur le changement de contingence de l'environnement. Nous avons étudié l'impact des stimulations du Pf lors de l'apprentissage procédural. L'article est en préparation et le texte correspondant figure dans la quatrième partie des Résultats.

Liste des publications

Publications incluses dans la partie Annexe:

Revue invitée dans une issue spéciale « Neurobiology of Learning and Plasticity » de *Current opinion in Neurobiology*.

1. **Perrin, E.**, & Venance, L. (2019). Bridging the gap between striatal plasticity and learning. *Current Opinion in Neurobiology*, 54, 104–112.

Articles en collaboration :

2. Perez, S., Cui, Y., Vignoud, G., **Perrin, E.**, Mendes, A., Zheng, Z., Touboul, J., & Venance, L. (2022). Striatum expresses region-specific plasticity consistent with distinct memory abilities. *Cell reports*, 38(11), 110521.
3. Coutant, B., Frontera, J. L., Perrin, E., Combes, A., Tarpin, T., Menardy, F., Mailhes-Hamon, C., Perez, S., Degos, B., Venance, L., Léna, C., & Popa, D. (2022). Cerebellar stimulation prevents Levodopa-induced dyskinesia in mice and normalizes activity in a motor network. *Nature communications*, 13(1), 3211.
4. Mendes, A., Vignoud, G., Perez, S., **Perrin, E.**, Touboul, J., & Venance, L. (2020). Concurrent Thalamostriatal and Corticostriatal Spike-Timing-Dependent Plasticity and Heterosynaptic Interactions Shape Striatal Plasticity Map. *Cerebral cortex*, 30(8), 4381–4401.

Article principal :

5. Interaction des plasticités cortico-/thalamo-striatale lors d'un apprentissage procédural et de l'adaptation sensorimotrice. **Perrin E**, Perez S, Vandecasteele M & Venance L. (*en preparation*)

Publications non incluses dans ce manuscrit :

Il s'agit d'articles en collaboration pour lesquels j'ai caractérisé les propriétés intrinsèques des MSNs et leurs propriétés de plasticité à court-terme.

6. Kacher, R., Lamazière, A., Heck, N., Kappes, V., Mounier, C., Despres, G., Dembitskaya, Y., **Perrin, E.**, Christaller, W., Sasidharan Nair, S., Messent, V., Cartier, N., Vanhoutte, P., Venance, L., Saudou, F., Néri, C., Caboche, J., & Betuing, S. (2019). CYP46A1 gene therapy deciphers the role of brain cholesterol metabolism in Huntington's disease. *Brain : a journal of neurology*, *142*(8), 2432–2450.
7. Berland, C., Montalban, E., **Perrin, E.**, Di Miceli, M., Nakamura, Y., Martinat, M., Sullivan, M., Davis, X. S., Shenasa, M. A., Martin, C., Tolu, S., Marti, F., Caille, S., Castel, J., Perez, S., Salinas, C. G., Morel, C., Hecksher-Sørensen, J., Cador, M., Fioramonti, X., Tschöp, M., Layé, S., Venance, L., Faure, P., Hnasko, T., Small, D., Gangarossa, G., Luquet, S. H. (2020). Circulating Triglycerides Gate Dopamine-Associated Behaviors through DRD2-Expressing Neurons. *Cell metabolism*, *31*(4), 773–790.e11.

Matériels et méthodes

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 Être Animal (Comité d'éthique du Centre Interdisciplinaire de Recherche en Biologie) et les directives 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 souris C57BL/6 D1Cre::Ai4::D2EGFP mâles et femelles de P25-45 (Charles River, L'Arbresle, France) ont été utilisées pour l'électrophysiologie sur tranche de cerveaux. Les animaux ont été hébergés dans un environnement standard avec des cycles lumière/obscurité de 12h. L'eau et la nourriture étaient disponibles *ad libitum*.

Pour les expériences de comportement et d'électrophysiologie *in vivo*, nous avons utilisé des souris C57BL/6 D1Cre::Ai4::D2EGFP et des souris « wild-type » (WT) mâles et femelles de P50-80. Les animaux ont été hébergés dans un environnement standard avec des cycles lumière/obscurité de 12h. La nourriture était disponible *ad libitum* et de l'acide citrique (4%) a été ajouté à l'eau, comme une alternative plus « douce » à la restriction hydrique (Urai AE *et al.*, 2021) pour augmenter l'appétence de la récompense lors du comportement.

Dans le but d'identifier les neurones D1-MSNs des D2-MSNs lors des expériences de patch-clamp sur tranches de cerveaux, des souris hétérozygotes *Drd2-EGFP* ont été croisées avec des souris hétérozygotes *Drd1a-Cre*, puis les animaux (*Drd2-EGFP +/-* et *Drd1a-Cre +/-*) issus de ce premier croisement ont été accouplés avec des animaux *Ai4 +/+*, (qui expriment la *tdTomato* dans toutes les cellules *Cre*-positives). *In fine*, dans nos animaux les D1-MSNs sont identifiés par la *tdTomato* et les D2-MSNs par la *EGFP*.

2. Electrophysiologie sur tranche de cerveaux:

2.1 Préparation des tranches de cerveaux

Les expériences d'électrophysiologie ont été réalisées sur des tranches de cerveaux qui préservent les afférences du cortex somatosensoriel secondaire (S2) et les afférences du Pf du thalamus jusque dans le striatum ; toutes deux projettent au DLS. Pour cela, nous avons effectué des coupes horizontales-obliques (avec un angle de 20°) (Figure 35). Nous avons

utilisé une préparation décrite chez le rat (Smeal *et al.*, 2007) et l'avons adapté sur la souris en utilisant un angle de 20° au lieu de 30° et des tranches de 300 µm au lieu de 400 µm.

Les animaux sont anesthésiés dans une chambre d'induction à isoflurane (Baxter S.A.S., Maurepas, France) puis sont décapités. Les cerveaux sont rapidement prélevés, puis immergés dans une solution extracellulaire maintenue à 4°C dont la composition ionique est proche du liquide céphalo-rachidien soit en mM : 125 NaCl, 25 glucose, 25 NaHCO₃, 2.5 KCl, 2 CaCl₂, 1.25 NaH₂PO₄, 1 MgCl₂ et maintenue à un pH de 7.3 grâce à un bullage gazeux O₂/CO₂ (95% / 5%) constant. Nous collons le cerveau sur un support de coupe qui permet d'imposer un angle de 20° face à la lame du vibratome (microtome à lame vibrante VT1000S, Leica Microsystems, 79 Nussloch, Allemagne). Le cerveau est immergé dans la cuve du vibratome remplie de solution extracellulaire à 2-4°C, à pH 7,3, puis nous réalisons des tranches de cerveaux de 300 µm d'épaisseur. Les tranches coupées sont placées dans une chambre de repos contenant la solution extracellulaire décrite précédemment et maintenue à 34°C dans un bain marie pendant 20 minutes. La chambre de repos est ensuite placée à température ambiante jusqu'à utilisation des tranches en électrophysiologie où les enregistrements sont réalisés à 34°C.

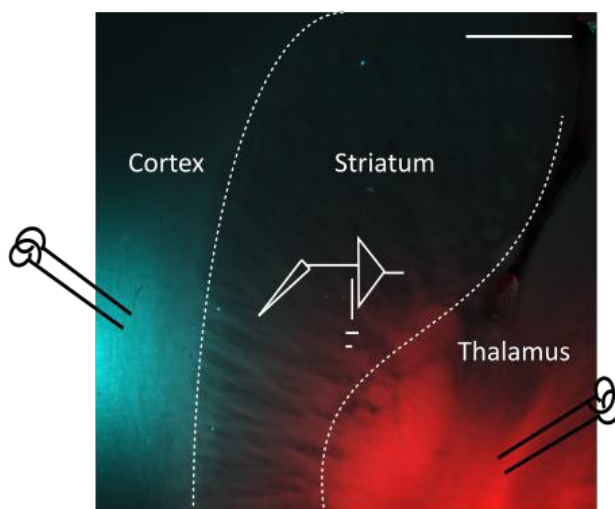


Figure 35 : Préparation expérimentale de tranches de cerveaux préservant les afférences cortico-striatales et thalamo-striatales (Pf). Tranche horizontales-obliques de 20°. Des électrodes de stimulations bipolaires sont placées dans la couche V du cortex somatosensoriel secondaire (S2) et dans le Pf du thalamus. Des colorant lipophiles (Thermo Fisher Scientific, Waltham, Massachusetts, USA) sont placés sur les électrodes de stimulation : DiD dans le Pf et Dil dans le S2. Ces colorants émettant des signaux fluorescents dans des longueurs d'ondes différentes, mettent respectivement

en évidence les afférences CS (en bleu) et TS (en rouge). Barre d'échelle : 500 µm.

2.2. Enregistrements électrophysiologiques par la technique de patch-clamp.

Les neurones sont enregistrés grâce à la technique de patch-clamp en configuration courant imposé comme précédemment utilisée et décrite au laboratoire (Cui *et al.*, 2015, 2016 ; Fino *et al.*, 2010 ; Mendes *et al.*, 2020 ; Paillé *et al.*, 2013). Pour les enregistrements, nous

utilisons des pipettes en borosilicate, dont la résistance est comprise entre 4-7 M Ω (étirées grâce à une étireuse verticale, PIP6, HEKA Elektronik, Lambrecht, Allemagne) et contenant 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 une solution extracellulaire dont la composition en mM est: 125 NaCl, 25 glucose, 25 NaHCO₃, 2.5 KCl, 2 CaCl₂, 1.25 NaH₂PO₄, 1 MgCl₂ maintenue à un pH de 7.3 par un bullage gazeux O₂/CO₂ (95% / 5%) constant. Nous maintenons les tranches de cerveaux à 34°C grâce à un système de contrôle de température (Bath-Controller V, Luigs&Neuman, Ratingen, Allemagne) lors des enregistrements en patch-clamp. Les tranches de cerveaux sont visualisées grâce à un système de videomicroscopie à infra-rouge sous un microscope Olympus de type BX51WI (Olympus, Rungis, France). Cela permet aussi de placer les électrodes de stimulation dans le cortex et le thalamus. Nous utilisons un objectif de 4x/0.13, puis un objectif à immersion de 40x/0.80 afin de localiser et choisir les cellules à enregistrer en patch-clamp. Le signal est amplifié par un amplificateur EPC10-3 (HEKA Elektronik, Lambrecht, Allemagne). Les enregistrements ont été réalisés en mode courant imposé et ils sont échantillonnés à 10 kHz. L'acquisition des données est réalisée grâce au programme Patchmaster v2x32 (HEKA Elektronik).

a. Protocoles de « spike timing dependent plasticity » (STDP).

Les stimulations électriques sont effectuées grâce à des électrode bipolaires (Phymep, Paris, France) placées soit dans la couche 5 (superficielle) du cortex somato-sensoriel (Fino *et al.*, 2005, 2010 ; Cui *et al.*, 2015) ou dans les fibres du Pf projetant au striatum (Smeal *et al.*, 2007, Mendes *et al.*, 2020). Les stimulations électriques sont effectuées en courant monophasiques et constant (ISO-Flex stimulators, A.M.P.I, Jerusalem, Israel). Tout d'abord, nous nous assurons que l'amplitude des réponses corticales ou thalamiques soient relativement constantes et homogènes avant d'appliquer le protocole de plasticité STDP à proprement parler. Pour cela, nous réalisons tout d'abord une "ligne de base" où nous appliquons des stimulations thalamiques ou corticales uniques répétées à une fréquence de 0,1Hz pendant une dizaine de minutes (Figure 36). Le protocole d'STDP consiste en l'appariement de stimulations pré-synaptiques corticales ou thalamiques avec l'injection de

courant au niveau du neurone post-synaptique afin de déclencher un PA (et donc un bAP). Les stimulations de l'élément pré et post-synaptique sont séparées par un intervalle de 15 ms (Δt_{STDP}), et répétées 100 fois à 1 Hz. Puis, nous enregistrons le neurone au moins 45 minutes après le protocole de STDP : les changements d'efficacités synaptiques sont mesurés pendant les 45 minutes aux synapses CS et TS (en alternance toutes les 10 secondes); la plasticité à long-terme est estimée lors des 10 dernières minutes d'enregistrement : les 60 derniers EPSCs CS ou TS sont individuellement mesurés et moyennés et comparés aux 60 EPSCs de la "ligne de base" (leur ratio étant une mesure normalisée des changement d'amplitude des EPSCs et donc possiblement de leur plasticité).

Une variation de plus de 20% de la résistance d'entrée (R_i) et en série (R_s) (mesurées toutes les 30 secondes tout au long de l'expérience, grâce à un saut hyperpolarisant de -5 mV pendant 100 ms) conduit à un rejet de l'expérience.

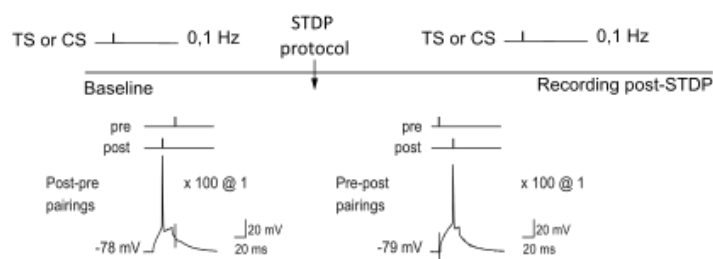


Figure 36 : Protocole de STDP CS ou TS. Une électrode bipolaire de stimulation est placée dans la couche V du cortex somatosensoriel secondaire ou dans les fibres en provenance du Pf. Lors de la ligne de base d'un MSN enregistré dans le DLS, les transmissions cortico-striatales ou thalamo-striatales sont testées à une fréquence de 0.1 Hz. Puis nous appliquons le protocole de STDP qui consiste à appairer la stimulation cortico-striatales (CS) ou thalamo-striatales (TS) puis l'injection de courant au niveau du MSN afin de déclencher un potentiel d'action pour une séquence pré-post et inversement pour une séquence post-pré. Enfin, nous enregistrons les variations de l'amplitude des EPSCs CS et TS pendant 45 min.

b. Protocoles de « input timing-dependent plasticity » (ITDP).

Les stimulations électriques sont effectuées grâce à des électrode bipolaires (Phymep, Paris, France) placées soit dans la couche 5 (superficielle) du S2 (Fino *et al.*, 2005, 2010 ; Cui *et al.*, 2015) et dans les fibres du Pf projetant au striatum (Smeal *et al.*, 2007, Mendes *et al.*, 2020). Les stimulations électriques sont effectuées en courant monophasiques et constant (ISO-Flex stimulators, A.M.P.I, Jerusalem, Israel). Le courant injecté est ajusté pour évoquer

des EPSPs dont l'amplitude est comprise entre 3 et 10 mV. Tout d'abord, nous nous assurons que l'amplitude des réponses corticales et thalamiques soient relativement constantes et homogènes avant d'appliquer le protocole de conditionnement cellulaire d'ITDP. Pour cela, nous réalisons tout d'abord une "ligne de base" où nous appliquons des stimulations thalamiques puis corticales uniques espacées chacune de 10 secondes, répétées à une fréquence de 0,1 Hz pendant une dizaine de minutes (Figure 37). Le protocole d'ITDP consiste en l'appariement de stimulations (sub- et/ou supra-liminaires) corticales et thalamiques séparées par un intervalle de 15 ms (Δt_{ITDP}), répété 100 fois à 1 Hz ; le neurone post-synaptique étant juste enregistré, sans être stimulé (contrairement à la STDP). Nous enregistrons alors le neurone au moins 45 minutes après le protocole d'ITDP : les changements d'efficacité synaptiques sont mesurés pendant les 45 minutes aux synapses CS et TS ; la plasticité à long-terme est estimée lors des 10 dernières minutes d'enregistrement : les 20 derniers EPSPs cortico- et thalamo-striatales sont individuellement mesurés et moyennés et comparés aux 20 EPSPs de la ligne de base (leur ratio étant une mesure normalisée des changements d'amplitude des EPSPs et donc possiblement de leur plasticité).

Une variation de plus de 20% de la résistance d'entrée (R_i) (mesurées toutes les 30 secondes tout au long de l'expérience, grâce à un saut hyperpolarisant de -50 pA pendant 200 ms) conduit à un rejet de l'expérience.

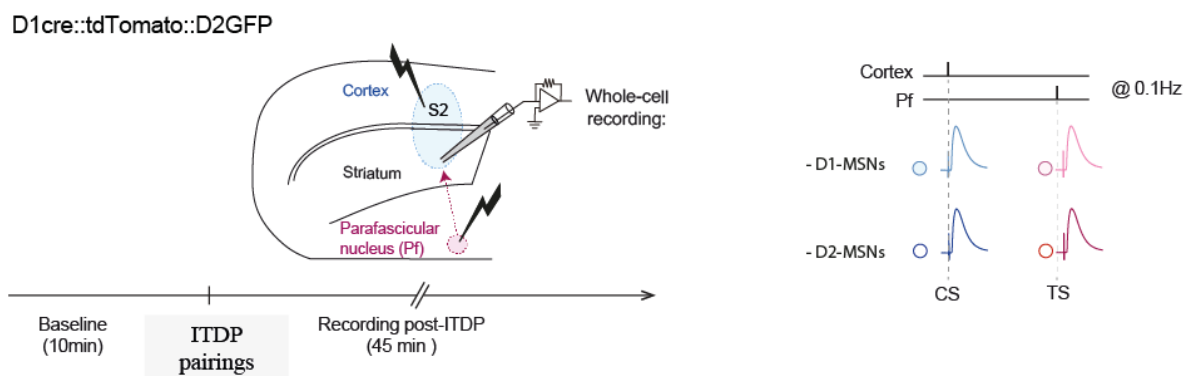


Figure 37 : Dispositif expérimental pour la caractérisation de l'ITDP cortico- et thalamo-striatales sur tranches de cerveaux. Une électrode bipolaire de stimulation est placée dans la couche V du cortex somatosensoriel secondaire et une seconde dans les fibres en provenance du Pf. Lors de la ligne de base d'un MSN enregistré dans le DLS, les transmissions cortico-striatales (en bleu) et thalamo-striatales (en rouge) sont testées à une fréquence de 0.1 Hz. Puis nous appliquons un des protocoles d'ITDP qui consiste à appairer la stimulation cortico-striatales (CS) avec les stimulations thalamo-striatales (TS). Enfin, nous enregistrons les variations de l'amplitude des EPSPs CS et TS pendant 45 min.

Nous avons étudié les plasticités éventuelles évoquées par 4 protocoles différents d'ITDP (Figure 37). Pour chacun de ces protocoles d'ITDP, les appariements sont répétés 100 à 1 Hz et les MSNs maintenus à -70 mV :

1) ITDP avec stimulations supra-liminaire à la fois des afférences corticales et thalamiques lors du protocole (ITDP « supra-supra ») en respectant toujours un $\Delta t_{ITDP}=15\text{ms}$ entre les deux stimulations.



Figure 38a : Représentation d'un protocole « supra-supra » d'ITDP. Avec à gauche les afférences cortico-striatales (CS) stimulées avant les afférences thalamo-striatales : $CS_{supra}-TS_{supra}$, et à droite TS activées avant CS : $TS_{supra}-CS_{supra}$.

2) ITDP avec stimulations supra-liminaire de la première afférence activée associés à des stimulations sub-liminaire de la deuxième entrée lors du protocole (ITDP supra-sub) avec un $\Delta t_{ITDP}=15\text{ms}$ entre les deux stimulations.



Figure 38b : Représentation d'un protocole « supra-sub » d'ITDP. Avec à gauche les afférences cortico-striatales (CS) stimulées avant les afférences thalamo-striatales : $CS_{supra}-TS_{sub}$, et à droite TS activées avant CS : $TS_{supra}-CS_{sub}$.

3) ITDP avec stimulations sub-liminaire de la première afférence activée associées à des stimulations supra-liminaire de la deuxième entrée lors du protocole (ITDP sub-supra) avec $\Delta t_{ITDP}=15\text{ms}$ entre les deux stimulations



Figure 38c : Représentation d'un protocole « sub-supra » d'ITDP. Avec à gauche les afférences cortico-striatales (CS) stimulées avant les afférences thalamo-striatales : $CS_{sub} - TS_{supra}$, et à droite TS activées avant CS : $TS_{sub} - CS_{supra}$.

4) ITDP avec stimulation sub-liminaire des afférences corticales et thalamiques lors du protocole (ITDP sub-sub) en respectant toujours un $\Delta_{ITDP} = 15$ ms entre les deux stimulations

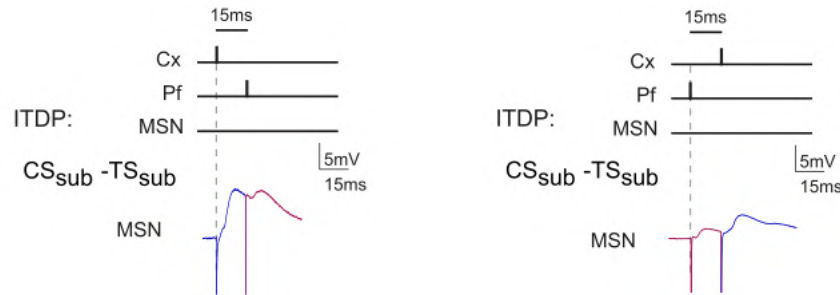


Figure 38d : Représentation d'un protocole « sub-sub » d'ITDP. Avec à gauche les afférences cortico-striatales (CS) stimulées avant les afférences thalamo-striatales : $CS_{sub} - TS_{sub}$, et à droite TS activées avant CS : $TS_{sub} - CS_{sub}$.

3. Antagonistes utilisés

Pour les expériences de pharmacologie, le MK801 maleate (TOCRIS, Ellisville, MO, USA) a été ajouté dans la solution intracellulaire à une concentration de 1 mM pour sélectivement bloquer le récepteur NMDA du MSN enregistré. Pour la caractérisation de l'implication des récepteurs CB1, l'AM-251 (Bio-Techne SAS, Winooski, VT, US) a été utilisé à 3 μ M ; après avoir effectué une "ligne de base" contrôle, on ajoute la drogue dans la solution extracellulaire perfusant la tranche et on la laisse agir pendant 5 min avant d'enregistrer une nouvelle "ligne de base", puis d'étudier ses effets sur les plasticités induites. Les inhibiteurs restent présents durant toute la durée de l'enregistrement.

4. Analyse des données électrophysiologiques.

L'analyse des traces électrophysiologiques a été réalisée avec les logiciels Patchmaster et Fitmaster (Heka Elektronik). Des indicateurs statistiques comme la moyenne et la variance sont calculés sur Prism 6 (GraphPad, San Diego, CA, USA) que l'on a également utilisé pour réaliser les analyses statistiques. Les données statistiques sont présentées comme moyenne

± SEM à la probabilité (p) donnée. Dans tous les cas, le « n » réfère à une expérience unique à partir d'un neurone sur une seule tranche de cerveau. La signification statistique a été évaluée par des tests de Student appariés, non appariés ou à un seul échantillon, ou avec des ANOVA lorsque cela était nécessaire.

5. La tâche comportementale : l'échelle horizontale

Pour réaliser cette tâche comportementale l'eau a été utilisée comme récompense et pour cela nous avons ajouté 4% d'acide citrique (Sigma-Aldrich, Saint-Louis, MO, USA) dans l'eau des biberons des souris (Urai AE *et al.*, 2021), comme alternative « douce » à la restriction hydrique. L'échelle horizontale d'une longueur de 103 cm (et 129 cm avec les deux chambres de récompenses situées à chaque extrémité de l'échelle) est constituée d'hémi-barreaux métalliques (1,5 mm de diamètre portés par deux parois latérales en plexiglas transparent ; avec une distance minimale de 1,4 cm entre les barreaux (Figure 38). Les parois latérales mesurent 106 cm de long et 16 cm de haut mesurés à partir du niveau des barreaux et la largeur de l'échelle est de 5 cm. L'échelle est surélevée à 16 cm au-dessus du sol et des zones de récompenses (et pour pouvoir faire demi-tour) se situent de chaque côté de l'échelle où les parois sont en plastique opaque de couleur noire. L'entrée et la sortie de la zone de récompense sont détectées grâce à un capteur photoélectrique (PHYMEP, Paris, France) associé à un réflecteur télémécanique (PHYMEP).

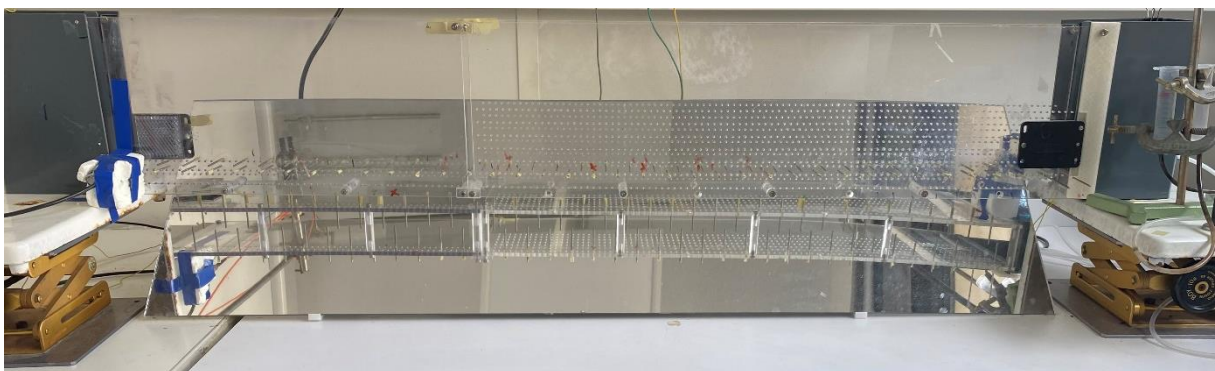


Figure 39 : Photographie de l'échelle horizontale. L'échelle se compose d'une partie centrale constituée d'hémi-barreaux amovibles avec des parois transparentes que la souris doit traverser en un temps limité et deux zones de récompense situées de chaque côté de l'échelle.

Nous avons établi plusieurs motifs de marche. Le motif 1 (# pattern 1) est le cas où les hémi-barreaux sont espacés régulièrement en quinconce. Le pattern 1 est utilisé lors de la

phase d'habituation et pendant les 10 premiers jours d'entraînement, pendant lesquels les souris apprennent à traverser (rapidement) l'échelle pour obtenir une goutte d'eau dans la zone de récompense. La phase d'habituation consiste à la première découverte de l'échelle par la souris, qui peut explorer librement l'échelle pendant 30 min. Ensuite, l'entraînement proprement dit commence le jour suivant. Un jour d'entraînement consiste en 30 traversées de l'échelle. Chaque jour d'entraînement, nous bloquons les souris de façon aléatoire dans les zones de récompenses afin de les habituer à être enfermées et qu'elles ne soient pas stressées ou surprises le jour de test, où les souris seront bloquées dans une zone le temps de changer des barreaux pour créer un nouveau pattern de marche (# pattern2). Durant les 6 premiers jours d'entraînement, il n'y a pas de temps imparti pour traverser l'échelle et obtenir une récompense : la souris obtient une goutte d'eau en récompense à chaque traversée complète. A compter du 7^{ème} jour, nous ajoutons un seuil de temps fixé à 15 secondes pour que la souris obtienne la récompense ; cela permet d'apprendre aux souris à effectuer rapidement les traversées d'échelle et surtout d'éviter qu'elles ne s'arrêtent au cours de la traversée. Lors du 11^{ème} jour, la souris réalise 5 passages sur l'échelle avec le pattern 1, puis nous la bloquons dans la zone de récompense le temps de changer le motif pattern1 en pattern2 en retirant et déplaçant certains barreaux (Figure 39). La règle de la tâche n'est pas modifiée, en revanche, la souris va devoir adapter sa séquence motrice pour traverser l'échelle.

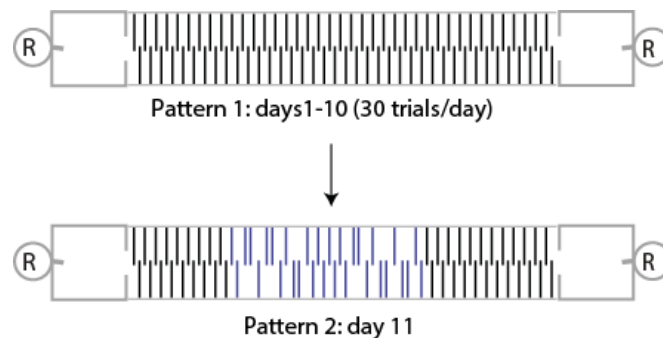


Figure 40 : Représentation schématique de l'échelle horizontale et des patterns 1 et 2. De chaque côté de l'échelle se situe les zones de récompense où la souris reçoit une goutte d'eau après avoir traversé l'échelle. Chaque jour d'entraînement consiste en 30 traversées de l'échelle et ce protocole sera répétée pendant 10 jours. Puis, le 11^{ème} jour, après 5 passages sur le pattern 1, le motif de l'échelle est chargé pour le pattern 2 et la souris doit réaliser 5 passages.

6. Expériences d'occlusion de plasticités (ITDP) *ex vivo*

Pour les expériences d'occlusions des ITDP, nous avons utilisés 3 groupes de souris *Drd1aCre::Tdtomato::Drd2GFP*, afin de pouvoir distinguer les engagements des plasticités dans les D1- et D2-MSNs. Pour chaque groupe, l'acide citrique est ajouté à l'eau des souris 24h avant la tâche.

1. Groupe « contrôle » : les animaux reçoivent de l'acide citrique dans leur boisson et sont placés sur l'échelle avec le motif régulier (pattern 1) pendant 30 min sans recevoir de récompense. Ils sont soumis uniquement à la phase d'habituation
2. Groupe « entraînement intensif » sur la pattern 1: les souris sont entraînées pendant 11 jours sur le motif régulier pattern 1 et doivent effectuer 30 traversée d'échelle quotidiennement.
3. Groupe « nouveauté » sur le pattern 2: les souris ont eu 11 jours d'entraînement (cf groupe entraînement intensif) puis le 12^{ème} jour, elles réalisent 5 traversées de l'échelle avec le motif pattern 1 puis 5 passages avec le motif pattern 2.

Pour chaque groupe, les animaux sont sacrifiés 24 h après la fin de leur entraînement, selon les mêmes méthodes que décrites dans le paragraphe 2 (Electrophysiologie sur tranche de cerveaux). Sur ces 3 groupes de souris, nous avons testé deux protocoles de plasticités de type ITDP: TS_{supra} puis CS_{sub} et TS_{sub} puis CS_{supra} en raison des plasticités obtenues en conditions contrôles (voir article).

7. Opto-stimulations et LFPs opto-évoqués

L'opto-LFP a été adapté sur notre système à partir de l'article de Xiong et collaborateurs (2015). Cette technique nous permet de suivre l'évolution du poids synaptique CS et TS tout au long de l'apprentissage procédural ainsi que lors de l'adaptation sensorimotrice (au moment du changement de pattern).

7.1 Vecteurs viraux

Nous avons utilisé les adénovirus de type 5 (Addgene) :

- pAAV-CaMKIIa-hChR2(H134R)-mCherry, offert par Karl Deisseroth (Addgene viral prep # 26975-AAV5; <http://n2t.net/addgene:26975> ; RRID:Addgene_26975). Ce virus est injecté soit dans le cortex S2 (n=7 souris) soit dans le Pf (n=8 souris), pour pouvoir activer optogénétiquement les neurones de ces structures.

- pAAV-CaMKIIa-mCherry, offert par Karl Deisseroth (Addgene viral prep # 114469-AAV5; <http://n2t.net/addgene:114469> ; RRID:Addgene_114469). Cette condition nous sert de contrôle par rapport à l'expression de la ChR2.

Les vecteurs viraux aliquotés sont stockés à -80°C jusqu'à leur utilisation.

7.2 Chirurgie stéréotaxique pour l'injection virale.

Les souris sont anesthésiées avec un mélange de kétamine (50 mg/kg) et xylazine (0,2 mg/kg) injectés en intrapéritonéal ; mg/kg). Un antidouleur le Meloxicam (2 mg/kg, Metacam, Boehringer), est injecté en sous cutané pour prévenir la douleur. Les souris sont placées sur une couverture chauffante pour maintenir leur température corporelle. Pour les craniotomies, la zone d'intérêt est rasée puis nettoyée à la Bétadine (Mylan, White Sulphur Springs, Virginie-Occidentale, États-Unis). Une crème ophtalmique est placée sur les yeux des souris pour les protéger du dessèchement causé par l'anesthésie. Les réflexes de la souris sont testés afin d'évaluer la profondeur de l'anesthésie, puis la souris est placée entre les barres d'oreilles de l'appareil stéréotaxique. Pour exposer le crâne, nous ouvrons la peau à l'aide d'un scalpel. Les coordonnées du bregma sont prises après avoir ajusté l'horizontalité du crâne. Nous réalisons des craniotomies sur l'hémisphère droit, deux sites d'injection sont réalisés au niveau du cortex S2 avec les coordonnées: AP: 0.5 et -0.5 mm; ML: 3.8 et 4.1 mm; Z: 3 et 3.1mm, ou un site au niveau du Pf : AP: 2.2 mm; ML: 0.7 mm; Z: 3.5 mm ; ces coordonnées sont mesurées à partir du bregma. Nous injectons à l'aide d'une seringue Hamilton (Thermo Fisher Scientific) 350 nL d'adénovirus dans chaque site d'injection du S2 ou 200 nL dans le Pf à une vitesse de 70 nL/min. Après l'injection, nous attendons 5 min avant le retrait de la seringue. La souris est alors retirée du cadre stéréotaxique et l'incision est suturée (fil de suture : 6,0 en polyamide). La souris est placée dans une couveuse et est surveillée jusqu'à son réveil complet, puis remise dans sa cage. Des suivis journaliers sont effectués pour vérifier si des

symptômes de douleurs ou d'infection n'apparaissent et suivre l'évolution du poids. Nous attendons deux semaines pour que l'expression du virus soit maximale avant de commencer l'entraînement des souris injectées.

7.3 Préparation des connecteurs et chirurgie d'implantation de la fibre optique et de l'électrode d'enregistrement

Le protocole d'opto-LFP a été adapté de Xiong et collaborateurs (Xiong *et al.*, 2015). Nous enroulons un fil d'acier inoxydable (California Fine Wire Company) qui nous servira l'électrode d'enregistrement autour d'une fibre optique (longueur: 5 mm, 200 μm , 0,39 NA, Thorlabs) de sorte que le fil dépasse d'environ 100 μm de la pointe de la fibre optique.

Pour l'implantation du connecteur avec la fibre, des souris C57BL/6 WT précédemment opérées pour l'injection de l'AAV5, sont anesthésiées avec un mélange de kétamine (50 mg/kg) et xylazine (0,2 mg/kg) et placées dans un appareil stéréotaxique. Une craniotomie est réalisée au-dessus du striatum (coordonnées : AP : 0,3 ; ML : 2,5 ; Z : 3,9). Toutes les souris ont été implantées dans l'hémisphère droit. La fibre optique et l'électrode d'enregistrement sont descendues à la profondeur de 3,9 mm depuis la surface du crâne puis fixées grâce à du ciment dentaire (PHYMEP). Deux trous ont été percés au-dessus du cervelet pour insérer des vis miniatures qui font office de terre et de référence.

7.4 Enregistrements électrophysiologiques *in vivo* et stimulation optique

Après une semaine de récupération post-implantation de la fibre optique/électrode d'enregistrement, nous enregistrons le signal électrophysiologique extracellulaire (LFP), amplifié et acquis en continu à 20 kHz à l'aide d'un amplificateur KJE1001 multicanal (Amplipex, HEKA Elektronik, Lambrecht, Allemagne) ; les données sont stockées pour une analyse hors ligne.

Pour la stimulation optogénétique, nous utilisons la lumière d'une diode laser 475 nm comme source lumineuse (FLS-475 nm–20 mW ; DIPSI, Cancale, France) via une fibre optique (200 μm où un cordon de raccordement (noyau de 200 μm ; 0,39 NA, Thorlabs, Maisons-Laffitte, France) est connecté à la fibre optique implantée dans le DLS. La lumière est délivrée en

impulsions de forme carrée avec une puissance lumineuse de 7-10 mW à la sortie de la fibre ; la puissance est ajustée avant implantation dans chaque expérience les fibres optiques utilisant un capteur de puissance à photodiode couplé à un wattmètre (S130C et PM100USB ; Thorlabs). Les stimulations lumineuses sont déclenchées par un stimulateur (Master-9, A.M.P.I). Les pulses de lumière sont délivrées toutes les 10 secondes pour éviter des effets à court terme, et leur durée est comprise entre 300 et 500 μ secondes en fonction des réponses (LFPs) obtenues.

7.5 Analyse des LFPs

Les données sont analysées avec une routine programmée dans Matlab (2016, MathWorks, MA, USA). Les stimulations sont tout d'abord moyennées, 60 à 100 stimulations sont moyennées en fonction des conditions de bruit. Les amplitudes de la première composante (qui correspond à l'artéfact lumineux et l'ouverture de la ChR2, entre 0,5 et 1,5 ms après la stimulation lumineuse) et de la seconde composante (correspond à l'activation des fibres, autour de 2,5 ms après la stimulation lumineuse) sont mesurées (Figure 40). L'amplitude de la seconde réponse est normalisée par rapport à la première.

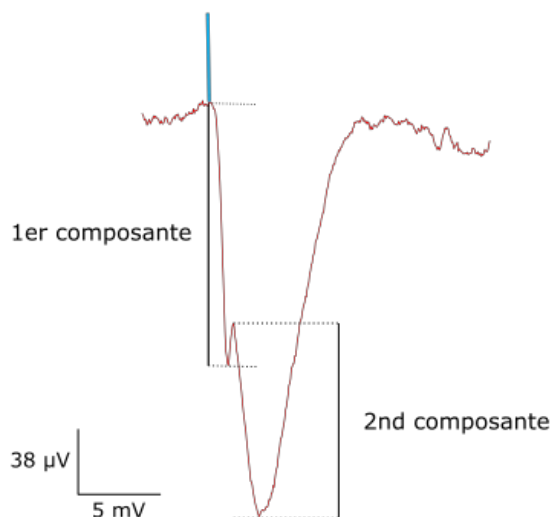


Figure 41 : Exemple d'une réponse ChR2-LFP moyennée sur 70 stimulations. En bleu est indiqué l'artéfact dû à la stimulation lumineuse (475 nm), puis nous avons représenté la première composante de la réponse qui correspond à la composante « lumineuse » et donc à l'ouverture des ChR2 suivis de la deuxième composante qui correspond à la réponse « synaptique ». L'amplitude de la deuxième composante est normalisée par rapport à la première, car la quantité d'activation des fibres (2nd composante) dépend du nombre de canaux ouvert en réponse à la lumière (1^{er} composante).

7.6 Histologie

Afin de vérifier l'étendue de la transfection virale et l'emplacement de la fibre optique et de l'électrode d'enregistrement, le cerveau est prélevé à la fin de l'expérience, post-fixé pendant la nuit avec 10 % (vol/vol) d'une solution de formol (Sigma-Aldrich), puis cryo-protégée dans une solution de sucrose à 30 % (p/vol dans une solution saline tamponnée au phosphate (PBS, Thermo Fisher Scientific). Des tranches coronales (80 µm d'épaisseur) sont coupées à l'aide d'un microtome à congélation (Microm HM 650V, Thermo Fisher Scientific), puis perméabilisées au Triton X-100 (0,2%). Une contre-coloration au Nissl fluorescent (Neurotrace, Life Technologies, Carlsbad, CA, Etats Unis) est effectuée, et les tranches sont montées avec du Fluoromount (Southern Biotech, Birmingham, AL, Etats Unis) sous lamelle et observées à l'Axiozoom (Leica, Microsystems, Nussloch, Germany).

Résultats

I. Article I

Striatum expresses region-specific plasticity consistent with distinct memory abilities
Sylvie PEREZ^{1†}, Yihui CUI^{1,2†}, Gaëtan VIGNOUD^{1,3†}, **Elodie PERRIN**¹, Alexandre MENDES¹,
Zhiwei ZHENG², Jonathan TOUBOUL^{4*} and Laurent VENANCE^{3,5*}

¹Center for Interdisciplinary Research in Biology (CIRB), Collège de France, CNRS, INSERM, Université PSL, Paris, France.

² Department of Neurobiology, and Department of Neurology of Sir Run Run Shaw Hospital, Zhejiang University School of Medicine, 310058, Hangzhou, China.

³MAMBA-Modelling and Analysis for Medical and Biological Applications, Inria Paris, LJLL (UMR-7598) -Laboratory Jacques-Louis Lions, Paris, France.

⁴Department of Mathematics and Volen National Center for Complex Systems, Brandeis University, Waltham, MA, USA.

†Ces auteurs sont co premiers auteurs

Le striatum dorsal est essentiel à la sélection et à l'initiation de l'action (Yin et Knowlton, 2006 ; Graybiel et Grafton, 2015 ; Jin et Costa, 2015) et représente un site majeur pour l'encodage de la mémoire et de l'apprentissage procédural (Perrin et Venance, 2019). Le striatum dorsal est composé de deux régions anatomo-fonctionnelles principales, le striatum dorsolatéral (DLS) et le striatum dorsomédial (DMS). Ces deux territoires reçoivent des afférences glutamatergiques corticales topographiquement organisées. Les entrées corticales des cortex sensorimoteurs et prémoteurs projettent sur le DLS, tandis que les cortex associatifs et préfrontaux se projettent sur le DMS (Hunnicuttt *et al.*, 2016 ; Hintiryan *et al.*, 2016 ; Hooks *et al.*, 2018). L'acquisition et le maintien des habiletés et des habitudes motrices impliquent des changements d'efficacité synaptique à long terme au niveau cortico-striatal (revue : Perrin et Venance, 2019). En effet, des indicateurs *in vivo* de la plasticité, tels que des changements dans l'activité de décharge (Costa *et al.*, 2004 ; Yin *et al.*, 2009 ; Thorn et Graybiel, 2014 ; Barnes *et al.*, 2011 ; Koralek *et al.*, 2012 ; O'Hare *et al.*, 2016 ; Athalye *et al.*, 2018 ; Ma *et al.*, 2018 ; Peters *et al.*, 2021) ou dans le LFP optogénétiquement-évoqué (Xiong *et al.*, 2015), ont été détectés dans la voie cortico-striatale tout au long d'un apprentissage procédural. Bien que ces résultats mettent clairement en évidence un lien entre la plasticité cortico-striatale et l'apprentissage procédural, la nature et la contribution de la plasticité

synaptique à long terme du DLS et du DMS restent à déterminer. En effet, alors que de nombreuses recherches ont décrit la plasticité du DLS, celle au niveau du DMS reste peu explorée ainsi son implication dans l'apprentissage procédural.

Question posée:

Notre objectif était d'une part, de caractériser les plasticités de type STDP cortico-striatale en distinguant DMS et DLS ainsi que leurs propriétés lors d'une augmentation e la fréquences des stimulations appariées (F_{pairings}) et d'autre part, d'étudier l'engagement différentielle des territoires DMS et DLS lors d'un apprentissage procédural ; ce dernier point étant explorée expérimentalement par des expériences *ex vivo* d'occlusion mais aussi *in silico* par l'établissement d'un modèle mathématique (en coll. Avec J Touboul et Gaëtan Vignoud). En effet, pendant l'apprentissage d'une habileté motrice, le DMS semble jouer un rôle crucial pendant les phases initiales de l'apprentissage, tandis que le DLS est déterminant pour les phases d'apprentissage plus tardives, à mesure que l'animal gagne en expérience (Graybiel et Grafton, 2015 ; Jin et Costa, 2015 ; Costa *et al.*, 2004 ; Yin *et al.*, 2009 ; Xiong *et al.*, 2015). Néanmoins, il existe maintenant des études montrant que le DLS ne s'active pas seulement lors des phases d'apprentissage tardives, mais qu'il serait engagé, avec le DMS, dès les premières phases d'entraînement (Thorn *et al.*, 2010 ; Gremel et Costa, 2013 ; Kimchi *et al.*, 2009 ; Stalnaker *et al.*, 2010 ; Kupferschmidt *et al.*, 2017 ; Bergstrom *et al.*, 2018).

Le but était donc de déterminer (et caractériser extensivement) les plasticités en jeu au niveau du DMS et DLS, les mettre en relation avec les différentes phase d'un apprentissage moteur, et prédire leurs bénéfices respectifs dans un apprentissage procédural.

Principales observations:

Afin d'étudier les implications de la plasticité dans le stockage et la récupération de la mémoire dans le DMS et le DLS, nous avons caractérisé la STDP dans ces deux territoires. Puis, nous avons utilisé le rotarod en accélération pour déterminer l'engagement du DMS et du DLS au cours d'un apprentissage procédural. Nous avons observé :

(1) Une plasticité anti-hebbienne symétrique et asymétrique dépendant de la STDP dans le DMS et le DLS, respectivement, avec une dominance opposée de la plasticité lors d'une augmentation de l'activité (F_{pairings}) cortico-striatale (LTP dans le DLS et LTD dans le DMS).

(2) Au cours d'un apprentissage moteur, la plasticité est engagée dans les neurones D1- et D2-MSNs du DMS et exclusivement dans les D1-MSNs du DLS pendant les étapes précoces de l'apprentissage, alors que les neurones D2-MSNs du DLS sont les seuls engagés pendant les phases tardives (tous les autres se désengageant).

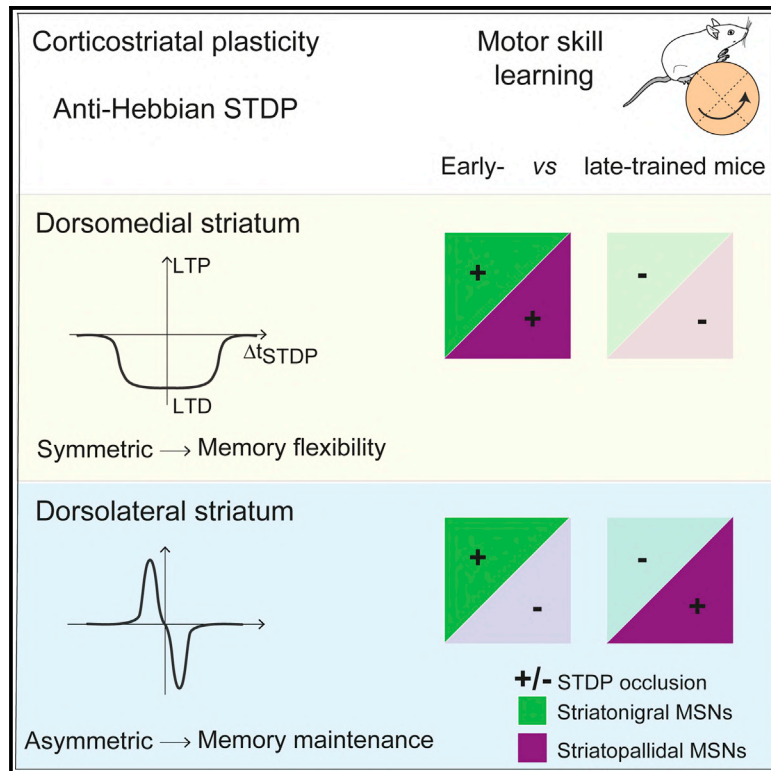
(3) Grâce à une approche de modélisation mathématique, nous prédisons que la STDP anti-hebbienne symétrique (DMS) favorise la flexibilité de la mémoire, tandis que la STDP anti-hebbienne asymétrique (DLS) favorise le maintien de la mémoire, ce qui correspond aux rôles attribués au DMS et DLS dans les processus de mémoire en jeu dans l'apprentissage procédural.

Ma contribution :

Pour cet article, j'ai contribué au point 2. J'ai réalisé tous les entraînements sur le rotarod des 3 groupes de souris : groupe habituation (n= 9 souris) ; groupe entraînement précoce (n= 8 souris) et le groupe entraînement intensif (n= 10 souris). Les souris étaient entraînées pendant 7 jours consécutifs à raison de de 10 essais par jour. J'ai participé aux expériences d'occlusion/saturation *ex vivo* sur ces mêmes souris en testant en patch-clamp sur tranches de cerveaux des protocoles de STDP sur les D1- et D2-MSNs.

Striatum expresses region-specific plasticity consistent with distinct memory abilities

Graphical abstract



Authors

Sylvie Perez, Yihui Cui, Gaëtan Vignoud, ..., Zhiwei Zheng, Jonathan Touboul, Laurent Venance

Correspondence

laurent.venance@college-de-france.fr

In brief

Perez et al. show that medium spiny neurons in the dorsal striatum exhibit opposite forms of plasticity, which are region (dorsolateral versus dorsomedial)- and input (stritonigral versus striatopallidal)-specific and that reflect memory flexibility or memory maintenance, consistent with memory processes at play in procedural learning.

Highlights

- Opposite plasticity in DMS and DLS dominate with increased corticostriatal activity
- DMS expresses symmetric and DLS asymmetric anti-Hebbian corticostriatal STDP
- Distinct anti-Hebbian STDP theoretically favors memory flexibility or maintenance
- Early versus late phase of motor skill learning involves region- and input-specific STDP



Article

Striatum expresses region-specific plasticity consistent with distinct memory abilities

Sylvie Perez,^{1,5} Yihui Cui,^{1,2,5} Gaëtan Vignoud,^{1,3,5} Elodie Perrin,¹ Alexandre Mendes,¹ Zhiwei Zheng,² Jonathan Touboul,^{4,6} and Laurent Venance^{1,6,7,*}

¹Center for Interdisciplinary Research in Biology (CIRB), College de France, CNRS, INSERM, Université PSL, Paris, France

²Department of Neurobiology, Department of Neurology of Sir Run Run Shaw Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310058, China

³MAMBA-Modelling and Analysis for Medical and Biological Applications, Inria Paris, LJLL (UMR-7598) -Laboratory Jacques-Louis Lions, Paris, France

⁴Department of Mathematics and Volen National Center for Complex Systems, Brandeis University, Waltham, MA, USA

⁵These authors contributed equally

⁶Senior author

⁷Lead contact

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

<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2022.110521>

SUMMARY

The striatum mediates two learning modalities: goal-directed behavior in dorsomedial (DMS) and habits in dorsolateral (DLS) striata. The synaptic bases of these learnings are still elusive. Indeed, while ample research has described DLS plasticity, little remains known about DMS plasticity and its involvement in procedural learning. Here, we find symmetric and asymmetric anti-Hebbian spike-timing-dependent plasticity (STDP) in DMS and DLS, respectively, with opposite plasticity dominance upon increasing corticostriatal activity. During motor-skill learning, plasticity is engaged in DMS and striatonigral DLS neurons only during early learning stages, whereas striatopallidal DLS neurons are mobilized only during late phases. With a mathematical modeling approach, we find that symmetric anti-Hebbian STDP favors memory flexibility, while asymmetric anti-Hebbian STDP favors memory maintenance, consistent with memory processes at play in procedural learning.

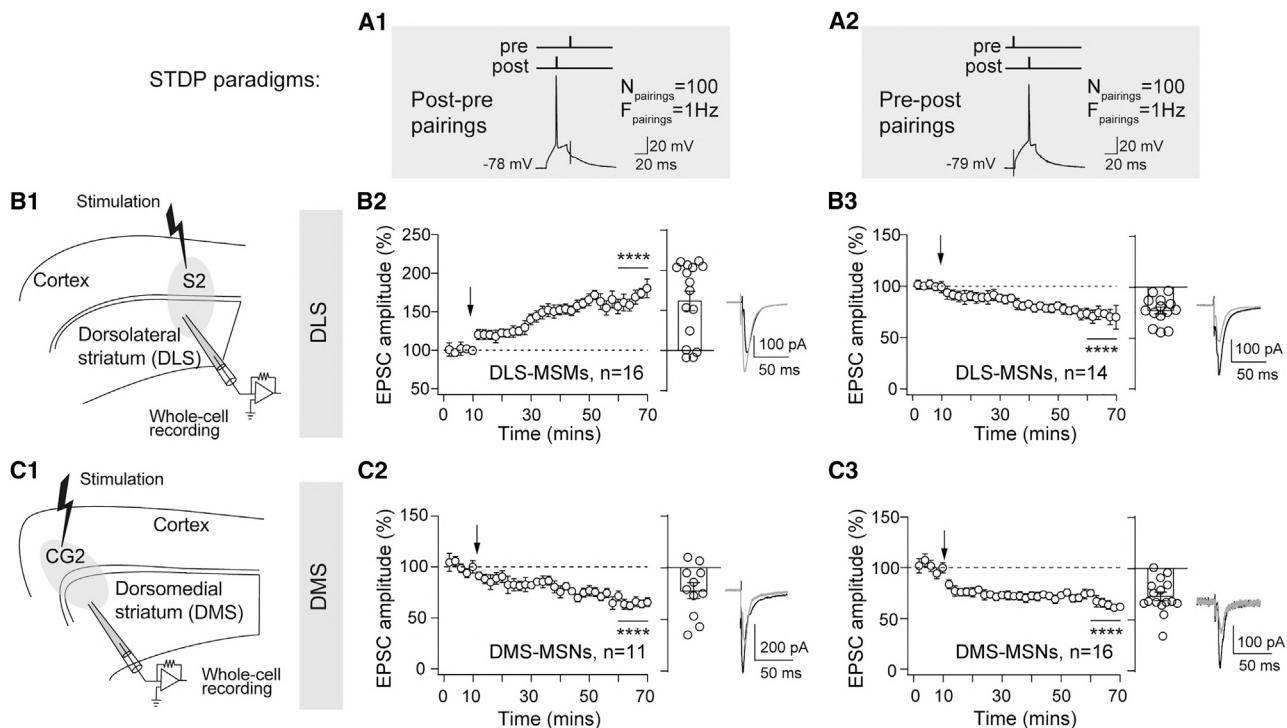
INTRODUCTION

The dorsal striatum is critical for action selection and initiation (Yin and Knowlton, 2006; Graybiel and Grafton, 2015; Jin and Costa, 2015) and represents a major site for memory-formation encoding for procedural learning (Perrin and Venance, 2019). The dorsal striatum is composed of two main anatomico-functional regions, the dorsolateral striatum (DLS) and the dorsomedial striatum (DMS), based on topographic cortical glutamatergic afferents. Cortical inputs from the sensorimotor and premotor cortices project somatotopically to the DLS, whereas associative and prefrontal cortices project, with a decreasing topography, to the DMS (Hunnicutt et al., 2016; Hintiryan et al., 2016; Hooks et al., 2018) with fewer inputs from somatosensory cortical areas (Reig and Silberberg, 2014). Moreover, the DLS and DMS appear to engage at different learning phases: the classical view posits that during reward-guided instrumental learning, the DMS supports goal-directed behavior, while the DLS is gradually involved in later learning phases associated with habit formation and performance (Costa et al., 2004; Yin and Knowlton, 2006; Balleine and O'Doherty, 2010; Corbit and Janak, 2010; Thorn et al., 2010; Gremel and Costa, 2013; Burton et al., 2015; Vandaele et al., 2019). Similarly, during motor-skill learning, the DMS appears to play a crucial role during initial phases of fast improvements, while DLS is determinant for slower learning phases as experience accumulates (Gray-

biel and Grafton, 2015; Jin and Costa, 2015; Costa et al., 2004; Yin et al., 2009; Xiong et al., 2015). Nevertheless, there is evidence that the DLS does not only activate at late learning phases but is engaged, together with the DMS, from early training phases (Thorn et al., 2010; Gremel and Costa, 2013; Kimchi et al., 2009; Stalnaker et al., 2010; Kupferschmidt et al., 2017; Bergstrom et al., 2018). Acquisition and maintenance of motor skills and habits involve corticostriatal long-term synaptic efficacy changes (Perrin and Venance, 2019). Indeed, *in vivo* proxies for plasticity, such as changes in firing activity (Costa et al., 2004; Yin et al., 2009; Thorn and Graybiel, 2014; Barnes et al., 2011; Koralek et al., 2012; O'Hare et al., 2016; Athalye et al., 2018; Peters et al., 2021) or in evoked local field potential (LFP) (Xiong et al., 2015), were detected in the corticostriatal pathway throughout procedural learning. Conversely, triggering corticostriatal synaptic plasticity was shown to modify habitual behavior (Xiong et al., 2015; Ma et al., 2018). Although these findings clearly highlight a correlative and/or causal link between corticostriatal plasticity and procedural learning, the nature and contribution of DLS and DMS long-term plasticity remain to be fully determined.

To investigate plasticity implications in memory storage and retrieval in the DMS and DLS, we characterized the spike-timing-dependent plasticity (STDP) and observed anti-Hebbian STDP in both the DMS and the DLS with specific profiles: a symmetric long-term depression (LTD) arises in the DMS, contrasting





(A) STDP pairings at 1 Hz with $Dt_{STDP} < 0$ and $Dt_{STDP} > 0$ referring to post-pre (A1) and pre-post (A2) pairings.

(B and C) Pre- and postsynaptic stimulations were applied either in the sensorimotor (B) or the associative (C) cortical and striatal areas.

(B) DLS-STDP displays an asymmetric anti-Hebbian polarity in rats. (B1) Experimental setup. (B2 and B3) Averaged time-courses of (B2) LTP induced by 100 post-pre pairings ($n = 16$) and (B3) LTD induced by 100 pre-post pairings ($n = 14$).

(C) DMS-STDP displays symmetric anti-Hebbian polarity. (C1) Experimental setup. (C2 and C3) Averaged time courses of LTD induced by (C2) 100 post-pre pairings ($n = 11$) and (C3) 100 pre-post pairings ($n = 16$).

Plasticity values and statistics: Table S1. Bar graphs represent the average of all STDP experiments, and each point represents the percentage of change in excitatory postsynaptic current (EPSC) amplitude at 50–60 min after STDP pairings in a single STDP experiment. Insets correspond to the average EPSC amplitude at baseline (black) and at 50–60 min after STDP pairings (gray). Error bars represent the SEM. **** $p < 0.0001$ by one sample t test.

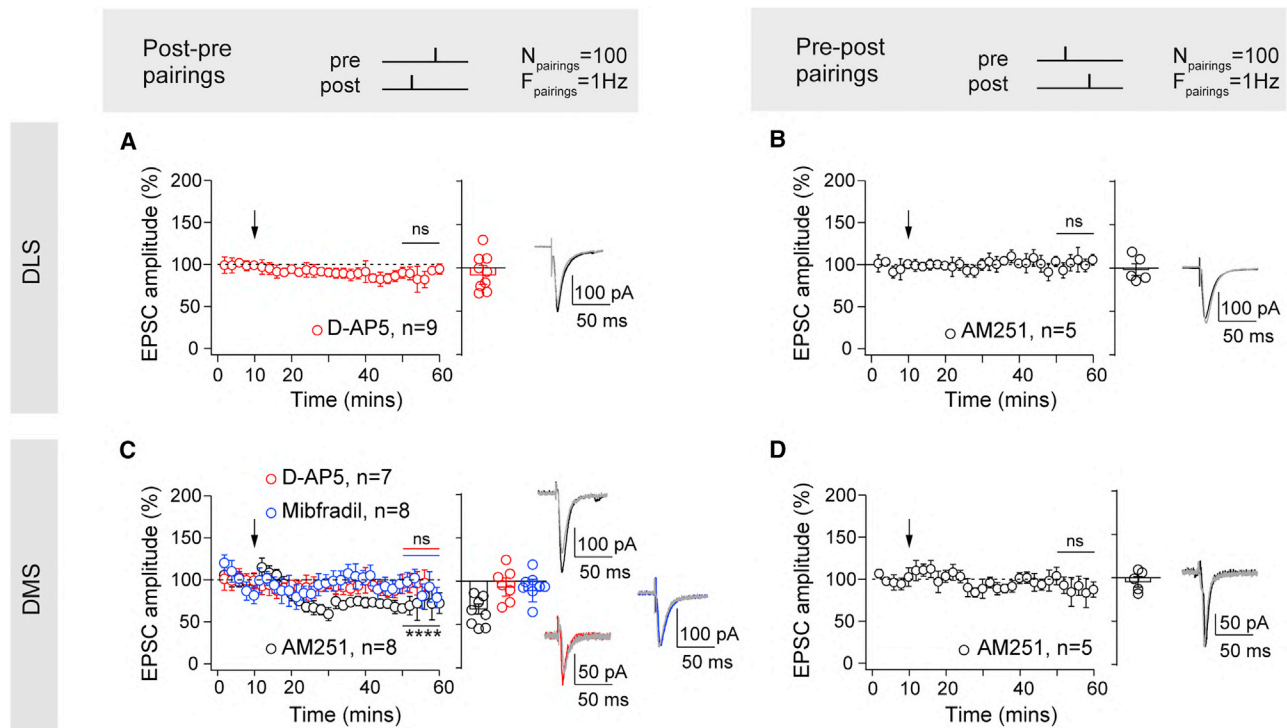
with an asymmetric anti-Hebbian STDP in the DLS. When corticostriatal activity scaled up, we found opposite polarity plasticity in the DMS and DLS since LTD prevailed in the DMS, while long-term potentiation (LTP) prevailed in the DLS. Furthermore, striatal medium-sized spiny neurons (MSNs) from the DMS exhibited opposite plasticity, in a specific activity regime, depending on whether they belonged to the striatonigral (direct) or striatopallidal (indirect) pathway. During motor-skill learning, we found that during early learning phases, plasticity was engaged for all DMS-MSNs and for striatonigral MSNs in the DLS. In contrast, during late learning phases, we found that only striatopallidal MSNs in the DLS were mobilized. We developed a mathematical model to quantify the capacity of these plasticity rules for memory formation and storage and relearning, a capacity distinct from recall in that it is driven by rewards. Our model predicted that asymmetric anti-Hebbian STDP facilitated the maintenance of memory whereas symmetric LTD allowed a swift turnover of memories, potentially enhancing memory flexibility. These findings reveal how distinct plasticity maps in the DLS and DMS could endow striata with complementary capacities for procedural learning, allowing flexibility in memory acquisition and potentially the stabilization of memories for habit formation.

RESULTS

Distinct anti-Hebbian STDP profiles in sensorimotor and associative striata

We used two brain-slice preparations that preserved connections between the sensorimotor cortex (S2) and the DLS, or the associative cortex (CG2) and the DMS, and allowed them to stimulate within cortical layer 5 while recording MSNs (Figure 1) (Fino et al., 2018). At both synapses, we first applied the same STDP protocol consisting of 100 pairings at 1 Hz with the prescribed timing $Dt_{STDP} = -15$ or $+15$ ms (Figure 1A).

We investigated DLS-STDP (Figure 1B; Table S1) and observed asymmetric (i.e., distinct plasticity polarity on both sides of $Dt_{STDP=0}$) anti-Hebbian STDP: LTP for post-pre pairings (Figure 1B2) and LTD for pre-post pairings (Figure 1B3). Anti-Hebbian qualifies STDP with pre-post LTD. Post-pre pairings induced LTP ($p < 0.0001$, $n = 16$; Figures 1B2 and S1A), whereas pre-post pairings induced LTD ($p < 0.0001$, $n = 14$; Figure 1B3 and S1B). This is in line with DLS-STDP displaying anti-Hebbian polarity in native conditions (Fino et al., 2005, 2010; Mendes et al., 2020). DLS-STDP with a Hebbian polarity has also been reported (Pawlak and Kerr, 2008; Shen et al., 2008), but this was caused by the use of $GABA_A$ receptor



(A and B) Post-pre DLS-LTP was NMDAR-mediated since it was prevented by D-AP5 (50 nM) (n = 9) (A) and pre-post LTD was CB₁R-mediated since it was prevented by AM251 (3 nM) (n = 5) (B). (C) Post-pre DMS-LTD was not CB₁R-mediated because it was left unaffected by AM251 (n = 8), but it was NMDAR- and T-type VSCC-mediated because it was prevented by D-AP5 (n = 7) or mibefradil (20 nM) (n = 8). (D) Pre-post DMS-LTD was CB₁R-mediated since it was prevented with AM251 (n = 5). Plasticity values and statistics: Table S1. Error bars represent the SEM. ****p < 0.0001; ns, not significant by one sample t test.

antagonists. Indeed, we previously showed that GABA acts as an Hebbian/anti-Hebbian switch (Paillé et al., 2013; Valtcheva et al., 2017), so polarity of the corticostriatal STDP depends on whether GABA_A receptor antagonists are used (*in vitro* Hebbian STDP [Pawlak and Kerr, 2008; Shen et al., 2008]) or not (*in vitro* anti-Hebbian STDP [Fino et al., 2005, 2010; Mendes et al., 2020]). We thus recorded STDP in the absence of GABA_AR antagonists to preserve the local striatal microcircuits and the anti-Hebbian polarity also observed *in vivo* (Schulz et al., 2010; Morera-Herreras et al., 2019).

In the DMS (Figure 1C; Table S1), post-pre and pre-post pairings induced a symmetric (i.e., similar plasticity polarity, here LTD, on both sides of $Dt_{STDP=0}$) anti-Hebbian STDP (Figure 1C2 and 1C3). Indeed, LTD was observed following post-pre pairings (p < 0.0001, n = 11; Figures 1C2 and S1C) as well as following pre-post pairings (p < 0.0001, n = 16; Figures 1C3 and S1D).

Corticostriatal STDP in both the DMS and DLS displayed anti-Hebbian plasticity with symmetric and asymmetric profiles, respectively.

Post-pre DLS-LTP and DMS-LTD are NMDAR mediated, whereas pre-post DLS- and DMS-LTD are CB₁R mediated

Regarding DLS-STDP, LTP induced by post-pre pairings was NMDA receptor (NMDAR)-mediated since it was prevented by

D-AP5 (50 nM) (p = 0.3775, n = 9), whereas LTD induced by pre-post pairings was CB₁R-mediated since it was precluded by AM251 (3 nM) (p = 0.5688, n = 5) (Figures 2A and 2B; Table S1), as previously reported (Shen et al., 2008; Fino et al., 2010).

We next investigated the signaling pathways associated with DMS-STDP (Figures 2C and 2D; Table S1). We first tested whether post-pre and pre-post LTD were CB₁R-mediated since CB₁R-mediated LTD is a dominant LTD form (Shen et al., 2008; Fino et al., 2010; Cui et al., 2016; Mathur and Lovinger, 2012) in the DLS. We found that AM251 left unaffected LTD induced by post-pre pairings (p < 0.0001, n = 8) (Figure 2C) while preventing LTD with pre-post pairings (p = 0.4614, n = 5) (Figure 2D). We next investigated the involvement of NMDARs and observed that D-AP5 prevented post-pre DMS-LTD from arising (p = 0.1059, n = 7) (Figure 2C). We examined the involvement of L- and T-type voltage-sensitive calcium channels (VSCCs), which are activated by the back-propagating action potential (Feldman, 2012). Mibefradil (20 nM), an antagonist of T-type VSCCs, prevented post-pre LTD (p = 0.0751, n = 8) (Figure 2C). Therefore, DMS-LTD is NMDAR- and T-type VSCC-mediated for post-pre pairings and endocannabinoid-mediated for pre-post pairings.

Post-pre DLS-LTP and DMS-LTD are NMDAR-mediated, and pre-post DLS- and DMS-LTD are both CB₁R-mediated.

The expression map of STDP is not only shaped by spike timing (DtSTDP) but also by the frequency at which pairings are presented (F_{pairings}) (Feldman, 2012). We further characterized the induction rules of corticostriatal STDP in the DLS ($n_{\text{total}} = 130$ DLS-MSNs) and DMS ($n_{\text{total}} = 125$ DMS-MSNs) by varying both DtSTDP ($-100\% \text{ DtSTDP} \text{ } +100 \text{ ms}$) and F_{pairings} ($1\% \text{ } F_{\text{pairings}} \text{ } 5 \text{ Hz}$). We varied F_{pairings} up to 5 Hz (1) to stay in the STDP (and not rate-coding plasticity) domain since for $F_{\text{pairings}} > 5$ Hz, DtSTDP becomes shorter (i.e., 50 ms) than the domain of STDP expression and (ii) because this frequency range is in line with *in vivo* corticostriatal cell-assembly activities (Oberto et al., 2022).

We explored the domain in which STDP has been widely reported, i.e., $-30 < \text{DtSTDP} < +30$ ms (Feldman, 2012) and then expanded our investigation up to -100 ms. We observed two main facts: (1) the STDP expression domain (DtSTDP) is narrower in the DLS than in the DMS for low F_{pairings} and widens with increasing firing activity, and (2) the existence of an opposite dominance of LTP and LTD in the DLS and DMS, respectively (Figure 3; Table S2).

LTP dominates in the DLS when pairing frequency scales up

In the DLS, we observed a dominance of LTP together with an enlargement of the STDP expression domain with increasing F_{pairings} (Figures 3A–3D). For $F_{\text{pairings}} = 1$ Hz ($n = 42$ MSNs), plasticity was induced within a narrow DtSTDP with LTP ($p < 0.0001$, $n = 21$) and LTD ($p = 0.0004$, $n = 13$) restricted to $-30 < \text{DtSTDP} < 0$ ms and $0 < \text{DtSTDP} < 30$ ms, respectively (Figure 3A). Pairings for $\text{DtSTDP} \geq -35$ or $+35$ ms did not induce plasticity ($p = 0.6205$, $n = 4$ and $p = 0.4670$, $n = 4$). We have previously shown that no plasticity was induced for DtSTDP beyond ± 30 ms even for wide DtSTDP, i.e., ± 250 and ± 500 ms (Valtcheva and Venance, 2016). For $F_{\text{pairings}} = 2.5$ Hz ($n = 36$), the plasticity domain broadened considerably up to $-100 < \text{DtSTDP} < +100$ ms, with LTP being induced for $-100 < \text{DtSTDP} < +30$ ms and LTD for $+20 < \text{DtSTDP} < +100$ ms (Figure 3B). Indeed, most MSNs subjected to post-pre pairings ($-100 < \text{DtSTDP} < 0$ ms) displayed LTP ($p = 0.0003$, $n = 22$). The LTP domain was extended also on the pre-post side ($0 < \text{DtSTDP} < +30$ ms: $p = 0.0082$, $n = 6$) with 67% of LTP for only 33% of LTD (Figure 3B); this should be compared with the 8% of LTP and 85% of LTD expressed for

$F_{\text{pairings}} = 1$ Hz and $0 < \text{DtSTDP} < +30$ ms. Interestingly, the expression domain of LTD was also enlarged and shifted to $+30 < \text{DtSTDP} < +100$ ms where LTD was the exclusive form of plasticity ($p = 0.0006$, $n = 8$) (Figure 3B). For $F_{\text{pairings}} = 5$ Hz ($n = 52$), both post-pre and pre-post pairings spanning from -100 to $+100$ ms induced LTP ($-100 < \text{DtSTDP} < 0$ ms: $p < 0.0001$, $n = 33$; $0 < \text{DtSTDP} < +100$ ms: $p = 0.0002$, $n = 19$) (Figure 3C). Therefore, in the DLS, increasing the frequency in a time-coding paradigm, such as STDP, shapes the plasticity map by favoring LTP (Figure 3D). This feature was robust and conserved with a rate-coding paradigm at a high frequency. Indeed, a single round of high-frequency stimulation (HFS) induced LTP exclusively ($p < 0.0001$, $n = 6$) (Figure 3E).

In the DLS, the asymmetric anti-Hebbian STDP at 1 Hz turned into a symmetric Hebbian STDP at 5 Hz. Furthermore, the temporal window of STDP induction was enlarged with increasing frequency (from 60 ms at 1 Hz to 200 ms at 5 Hz), and LTP became the prominent form of plasticity (Figures 3D and 3I).

LTD dominance in DMS when pairing frequency scales up

In DMS, for F_{pairings} from 1 to 5 Hz, we observed a dominance of LTD, i.e., a symmetric anti-Hebbian STDP, except at 2.5 Hz, for which asymmetric STDP appeared (Figures 3F–3I). For $F_{\text{pairings}} = 1$ Hz ($n = 39$ MSNs), the plasticity domain in the DMS was wider than in the DLS since it was comprised between -100 and $+100$ ms (Figure 3F). Indeed, LTD was induced for post-pre pairings with $-100 < \text{DtSTDP} < 0$ ms ($p = 0.0033$, $n = 15$) as well as for pre-post pairings with $0 < \text{DtSTDP} < +100$ ms ($p < 0.0001$, $n = 24$). For $F_{\text{pairings}} = 2.5$ Hz ($n = 59$), a complex plasticity map was obtained since post-pre pairings with $-30 < \text{DtSTDP} < 0$ ms induced not only LTD (52% of the MSNs) but also LTP (41% of the MSNs) (Figure 3G). Indeed, among 27 neurons subjected to post-pre pairings ($-30 < \text{DtSTDP} < 0$ ms), 14 and 11 cells displayed LTD (72% \pm 3%, $p < 0.0001$) and LTP (134% \pm 6%, $p = 0.0002$), respectively; the 2 remaining ones did not show plasticity. There was no correlation (Pearson's correlation) between the DtSTDP ($p = 0.7888$), input resistance (R_i , $p = 0.5135$), resting membrane potential (RMP; $p = 0.9740$), or the excitatory postsynaptic potential (PSP) amplitude ($p = 0.4476$) of the recorded MSNs and STDP polarity for $-30 < \text{DtSTDP} < 0$ ms (Figure S2). For pairings beyond ± 30 ms ($-100 < \text{DtSTDP} < -30$ ms), LTD was observed ($p = 0.0085$, $n = 10$). For pre-post pairings ($0 < \text{DtSTDP} < 100$ ms), LTD was the main

Figure 3. LTD and LTP dominates in the DMS and DLS, respectively, when pairing frequency scales up

(A–C) DLS-STDP by varying DtSTDP ($-100 < \text{DtSTDP} < 100$ ms) and F_{pairings} (1, 2.5, and 5 Hz) ($n = 130$ DLS-MSNs). Summary graphs of STDP in relation with DtSTDP showed (A) at 1 Hz, an asymmetric anti-Hebbian STDP in a restricted time window ($-30 < \text{DtSTDP} < 30$ ms) ($n = 42$), (B) at 2.5 Hz, a widening of the temporal window of STDP expression and LTP also being induced for short pre-post pairings ($n = 36$), and (C) at 5 Hz, dominance of LTP ($n = 52$).

(D) STDP profiles illustrate the progressive dominance of LTP and the evolution of the asymmetric anti-Hebbian STDP into symmetric Hebbian STDP with increasing F_{pairings} .

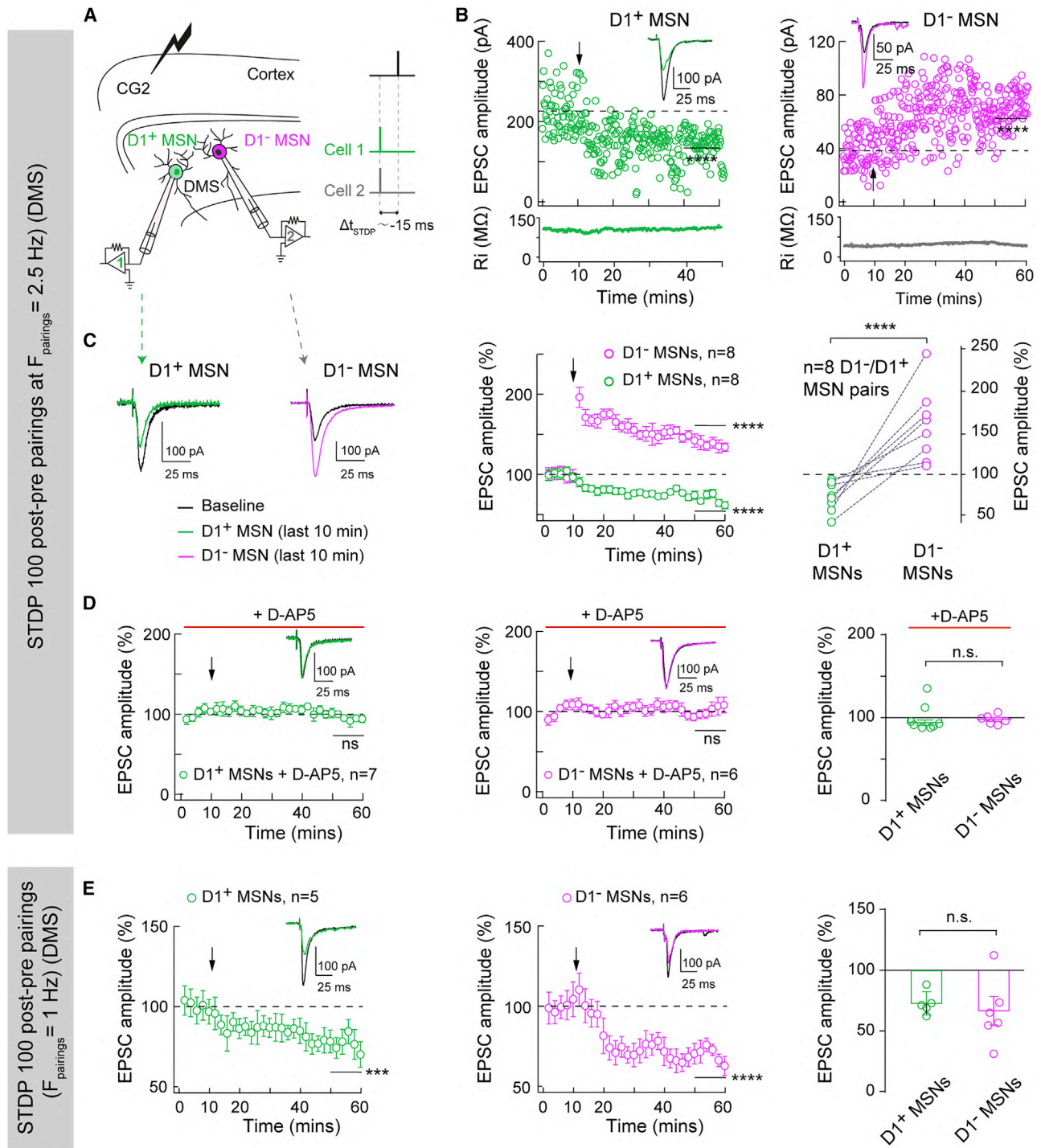
(E) Averaged time courses of HFS-LTP ($p < 0.0001$, $n = 6$).

(F–H) DMS-STDP by varying DtSTDP and F_{pairings} ($n = 125$ DMS-MSNs). Summary graphs of STDP showed (F) at 1 Hz, a symmetric anti-Hebbian STDP in a broad time window ($-100 < \text{DtSTDP} < 100$ ms) ($n = 39$), (G) at 2.5 Hz, mainly LTD except for narrow ($-30 < \text{DtSTDP} < 0$ ms) post-pre pairings for which half of the MSNs exhibited LTD while the other half displayed LTP ($n = 59$), and (H) at 5 Hz, dominance of LTD ($n = 27$).

(I) STDP profiles show the dominance of LTD and the unique plasticity map at 2.5 Hz for which LTP emerged for post-pre pairings.

(J) Averaged time courses of HFS-LTD ($p < 0.0001$, $n = 7$).

STDP values and statistics: Table S2. (D and I) Linear interpolation with a Savitzky-Golay filter. Each point: percentage of change in EPSC amplitude 50–60 min after STDP pairings. Error bars represent the SEM. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$, **** $p < 0.0001$ by one sample t test, Mann-Whitney test, or Kolmogorov-Smirnov test.



(A–D) DMS-STDP for post-pre pairings at $F_{\text{pairings}} = 2.5 \text{ Hz}$.

(A–C) Whole-cell recordings in D1⁺ and D1⁻ MSN pairs ($n = 8$ cell pairs) in Drd1a-EGFP mice.

(A) Experimental set-up.

(B) Example of a D1⁺ and D1⁻ MSN pair recording: LTD ($Dt_{\text{STDP}} = 19 \text{ ms}$) in a D1⁺ and LTP ($Dt_{\text{STDP}} = 16 \text{ ms}$) in a D1⁻ DMS-MSN.

(legend continued on next page)

form of plasticity induced ($p < 0.0001$, $n = 22$), i.e., a similar picture to those obtained for pre-post pairings at 1 Hz. For $F_{\text{pairings}} = 5$ Hz ($n = 27$), both post-pre and pre-post pairings induced LTD ($100 < Dt_{\text{STDP}} < 0$ ms: $p < 0.0001$, $n = 16$; $0 < Dt_{\text{STDP}} < +100$ ms: $p = 0.0200$, $n = 11$) (Figure 3H). Notably, at $F_{\text{pairings}} = 5$ Hz, none of the recorded MSNs ($n = 11$) at $-30 < Dt_{\text{STDP}} < 0$ ms exhibited any more LTP, as was the case for almost half of the MSNs for $F_{\text{pairings}} = 2.5$ Hz.

In the DMS, LTD dominates regardless of Dt_{STDP} and F_{pairings} (Figure 3I), with the notable exception of paired activity at $F_{\text{pairings}} = 2.5$ Hz with $-30 < Dt_{\text{STDP}} < 0$ ms, for which LTD as well as LTP were observed. Thus, in the DMS with increasing F_{pairings} , the symmetric anti-Hebbian STDP observed at 1 Hz was transiently flipped at 2.5 Hz to a mixture of symmetric and asymmetric anti-Hebbian STDP, and then at 5 Hz, only symmetric anti-Hebbian STDP was observed. We then tested the effect of HFS, and only LTD was induced ($p < 0.0001$, $n = 7$) (Figure 3J).

In conclusion, LTP dominates in the DLS with increasing F_{pairings} (and HFS), making the plasticity map evolve from asymmetric anti-Hebbian to symmetric Hebbian STDP, whereas in the DMS, LTD is the prominent form of plasticity, showing mainly symmetric anti-Hebbian STDP (with the exception of $F_{\text{pairings}} = 2.5$ Hz).

Striatonigral and striatopallidal DMS-MSNs exhibit frequency-specific plasticity

We investigated whether the observed dichotomy regarding LTP/LTD expression in DMS-MSNs for $F_{\text{pairings}} = 2.5$ Hz overlapped that of striatonigral and striatopallidal MSNs. The two MSN subtypes express different dopaminergic receptors: D_1 R- and D_2 R-like for the striatonigral and striatopallidal pathways, respectively (Calabresi et al., 2014; Bonnavion et al., 2019). At this stage, we used *Drd1a-EGFP* mice to investigate STDP in D_1^+ and D_1^- DMS-MSNs (Figure 4; Table S3). We performed double patch-clamp recordings of neighboring MSNs pairs (< 50 μm away, $n = 8$ pairs) composed of one D_1^+ and one D_1^- MSN. Both DMS-MSNs were subjected to the same STDP protocol: 100 post-pre pairings at $F_{\text{pairings}} = 2.5$ Hz and $Dt_{\text{STDP}} = 15$ ms (Figure 4A). Figure 4B shows an example of a D_1^+/D_1^- DMS-MSN pair that exhibits opposite plasticity: LTD ($p < 0.0001$) and LTP ($p < 0.0001$), respectively. In all 8 D_1^+/D_1^- MSN pairs, we found that D_1^+ MSNs displayed LTD ($p < 0.0001$), whereas D_1^- MSNs displayed exclusively LTP ($p < 0.0001$, $n = 8$) (Figure 4C).

We next investigated the signaling pathways associated with LTD and LTP expressed in D_1^+ and D_1^- MSNs. Both LTD in D_1^+ MSNs and LTP in D_1^- MSNs, induced by post-pre pairings at 2.5 Hz, were NMDAR-mediated. Indeed, D-AP5 prevented plasticity in D_1^+ ($p = 0.1255$, $n = 7$) and D_1^- MSNs ($p = 0.5884$, $n = 6$) (Figure 4D).

We observed in rats that at $F_{\text{pairings}} = 1$ Hz, the majority (73%) of the DMS-MSNs randomly chosen exhibited LTD (Figure 3F),

suggesting that this LTD could be induced indistinguishably in D_1^+ and D_1^- DMS-MSNs. Using *Drd1a-EGFP* mice, we confirmed this observation made in rats since LTD was induced in both D_1^+ and D_1^- DMS-MSNs when subjected to post-pre pairings at 1 Hz with $Dt_{\text{STDP}} = 15$ ms (D_1^+ MSNs: $p = 0.0005$, $n = 5$; D_1^- MSNs: $p < 0.0001$, $n = 6$) (Figure 4E).

In the DMS, the LTP/LTD dichotomy observed for $F_{\text{pairings}} = 2.5$ Hz relies on the belonging of MSNs to the striatonigral or striatopallidal pathway, whereas for other F_{pairings} (or HFS), similar plasticity (LTD) is induced in most of the DMS-MSNs.

Region-specific involvement of STDP during procedural learning

We next investigated the engagement of evoked LTP and LTD in the DLS and DMS during motor-skill learning (Figure 5; Table S4). For this purpose, we performed *ex vivo* occlusion experiments and tested STDP expression (post-pre pairings for $F_{\text{pairings}} = 2.5$ Hz) 24 h after habituation (control group, $n = 9$ mice), and 24 h after day 1 (early-trained group, $n = 8$) or 24 h after day 7 (late-trained group, $n = 10$) of rotarod training (Figure 5A; STAR methods). We chose $F_{\text{pairings}} = 2.5$ Hz since it allows us to capture most of the DMS- and DLS-STDP features and, more specifically, the DMS-plasticity dichotomy between striatonigral and striatopallidal DMS-MSNs. Here, we used *Drd2-EGFP* mice to investigate STDP in D_2^+ (striatopallidal) and D_2^- (striatonigral) DMS- and DLS-MSNs; this also allows us to ensure that the observations of *Drd1a-EGFP* mice (Figure 4) still stand in another mouse line. Most of the mice reached a plateau in terms of motor-learning performances by the second or third day of training (Figure 5A). We exploited the fact that the rotarod is a non-lateralized motor task to test DLS- and DMS-STDP induction in the same animals: for each mouse, one brain hemisphere was used to assess DLS-STDP and the other for DMS-STDP.

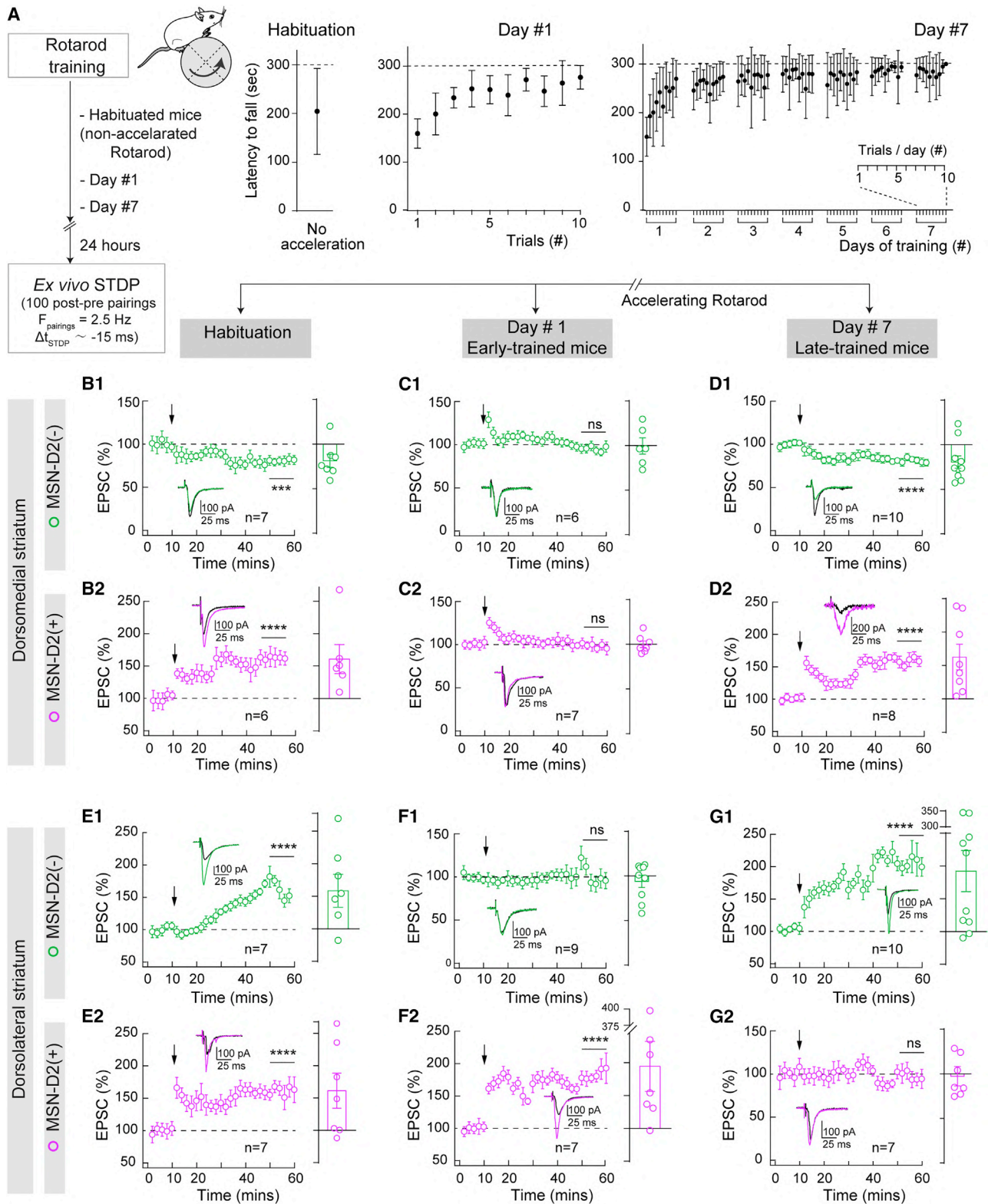
In the DMS, habituated mice displayed LTD in D_2^- MSNs ($p = 0.0002$, $n = 7$) (Figure 5B1) and LTP in D_2^+ MSNs ($p < 0.0001$, $n = 6$) (Figure 5B2), in line with results obtained using *Drd1a-EGFP* mice (Figures 4A–4C). Plasticity magnitudes observed in habituated (Figure 5B1 and 5B2) and naive mice (Figure 4C) were not significantly different (LTD: $p = 0.9174$; LTP: $p = 0.4770$). After 1 day of training on the accelerating rotarod, the early-trained group showed an occlusion of plasticity in both D_2^- ($p = 0.1566$, $n = 6$) and D_2^+ ($p = 0.5850$, $n = 7$) DMS-MSNs (Figure 5C1 and 5C2). After 7 days of training, the late-trained group again showed expression of LTD in D_2^- DMS-MSNs ($p < 0.0001$, $n = 10$) (Figure 5D1) as well as LTP in D_2^+ DMS-MSNs ($p < 0.0001$, $n = 8$) (Figure 5D2). These later plasticity magnitudes were similar to those in habituated mice (LTD: $p = 0.9365$; LTP: $p = 0.9523$). There was a significant interaction between synaptic plasticity and stages of motor-skill learning (habituated, early, and late stages) as well as the belonging of DMS-MSNs to the striatonigral or striatopallidal pathways (two-way ANOVA, $F_{(2,38)} = 5.721$, $p = 0.007$). These results

(C) Averaged time courses of MSN pair recordings showing LTD in D_1^+ MSNs (7/8 LTD) and LTP in D_1^- MSNs (8/8 LTP). Right: summary graph with synaptic weights determined 40–50 min after pairings.

(D) LTD and LTP in, respectively, D_1^+ ($n = 7$, $p = 0.1255$) and D_1^- ($n = 6$, $p = 0.5884$) MSNs are NMDAR-mediated since they are prevented by D-AP5.

(E) At $F_{\text{pairings}} = 1$ Hz, LTD was the unique form of plasticity at in D_1^+ and D_1^- DMS-MSNs ($p = 0.0005$, $n = 5$ and $p < 0.0001$, $n = 6$).

Plasticity values and statistics: Table S3. Error bars represent the SEM. *** $p < 0.001$; **** $p < 0.0001$; ns, not significant by one sample t test.



(A) Experimental setup: rotarod and ex vivo STDP. Drd2-EGFP mice were divided in habituated ($n = 9$ mice), early-trained ($n = 8$), and late-trained ($n = 10$) groups. Motor-skill learning of mice was evaluated with the latency to fall from the rotarod.

(legend continued on next page)

indicate that DMS-STDP (LTP and LTD) are engaged during early phases of training and disengaged at later stages of motor-skill learning.

In the DLS, habituated mice displayed LTP in both D_2^- ($p < 0.0001$, $n = 7$) and D_2^+ ($p < 0.0001$, $n = 7$) MSNs (Figure 5E1 and 5E2), in line with evoked STDP in *Drd1a*-EGFP mice (Figures 4A–4C). The early-trained group exhibited distinct synaptic efficacy changes depending on D_2^- and D_2^+ DLS-MSNs. Indeed, D_2^- MSNs showed an occlusion of plasticity ($p = 0.2795$, $n = 9$) (Figure 5F1), while LTP was induced in D_2^+ MSNs ($p < 0.0001$, $n = 7$) (Figure 5F2). This later LTP was of similar magnitude to

considered a simplified model of the corticostriatal system, composed of a fixed number, P , of cortical neurons projecting to one MSN. We quantified the capacity of this system to retain memory as a function of the form of corticostriatal STDP, and all parameters are equal otherwise. The MSN, modeled as an integrate-and-fire neuron, received inputs from P cortical neurons as well as from the activity of other cells represented by a Poisson process (Figure 6). The synaptic weight W_i between cortical neuron $i \in 1, \dots, P$ and the MSN is subject to plasticity through an all-to-all, pair-based learning rule with instantaneous updates given by:

$$DW_i = \begin{cases} A_{\text{pre post}} \exp\left(-\frac{t}{T_{\text{STDP}}}\right) & \text{if the MSN spikes at time } t_{\text{post}}, \\ A_{\text{post pre}} \exp\left(-\frac{t}{T_{\text{STDP}}}\right) & \text{if cortical neuron } i \text{ spikes at time } t_{\text{pre},j}, \end{cases}$$

the evoked LTP in habituated mice ($p = 0.4933$). Conversely, the late-trained group showed a reverse plasticity picture to the one observed for the early-trained group: LTP was successfully evoked in D_2^- DLS-MSNs ($p < 0.0001$, $n = 10$) (Figure 5G1), whereas plasticity was occluded this time in D_2^+ DLS-MSNs ($p = 0.4223$, $n = 7$) (Figure 5G2). Evoked LTP in D_2^- DLS-MSNs displayed a similar amplitude in late-trained and habituated groups ($p = 0.4923$). There was an interaction between synaptic plasticity and habituated/early/late stages as well as between striatonigral and striatopallidal DLS-MSN phenotypes (two-way ANOVA, $F_{(2,41)} = 9.531$, $p < 0.001$).

Striatonigral and striatopallidal DLS-MSNs are selectively engaged, in terms of STDP, depending on the stages of motor-skill learning: only striatonigral DLS-MSNs are involved at early stages, and during the late stages, only striatopallidal DLS-MSNs are engaged. DMS-MSN plasticity is mobilized in both MSN populations during early stages and then shows a disengagement during late stages. Interestingly, striatonigral DLS-MSNs show the same plasticity profiles and occlusion as striatopallidal DMS-MSNs.

Reduced mathematical model of the striatal network

To investigate whether the distinct forms of STDP in the DMS and DLS (Figure 1) subtend different learning properties, we

with $\Delta t = t_{\text{post}} - t_{\text{pre},j}$.

By convention, we fixed $A_{\text{pre post}} = 1$ and varied the parameter $A_{\text{post pre}}$; $A_{\text{post pre}} < 0$ corresponds to symmetric anti-Hebbian STDP, while $A_{\text{post pre}} > 0$ corresponds to asymmetric anti-Hebbian learning rules (Figure 6).

The MSN was presented with various patterns of cortical activity, which included two types of input: (1) cortical patterns: coincident spikes from a prescribed sub-group of N_{stim} cortical input neurons, with a Gaussian jitter of standard deviation τ_p , and (2) random cortical firing: Poisson spikes from all cortical neurons with the rate λ_r/P . Examples of such patterns are presented in Figure 6: pattern *A*, with cortical neurons 1, 3, and 4 fired, and pattern *B*, cortical neurons 2, 3, and 4 (spikes in green), with superimposed random spikes (gray). N_p patterns were built according to these principles and split randomly with 50% chance into rewarded and non-rewarded patterns (*A* is a non-rewarded pattern (−), and *B* is a rewarded pattern (+)).

Rewarded patterns are associated to abstract reward signals representing neuromodulation (e.g., dopaminergic signaling) (Foncelle et al., 2018; Gerstner et al., 2018; Brzosko et al., 2019) and resulting in a potentiation of the synapses associated with cortical neurons that fired in a window around the presentation of rewarded patterns (including both the neurons that were associated with the pattern and those associated with noise;

(B–D) Occlusion experiments in the DMS and averaged time courses of DMS-MSNs recorded in habituated (B), early-trained (C), and late-trained (D) mice after post-pre pairings at 2.5 Hz ($\Delta t_{\text{STDP}} = -15$ ms).

(B) Habituated mice: LTD ($p = 0.0002$, $n = 7$) and LTP ($p < 0.0001$, $n = 6$) in D_2^- (B1) and D_2^+ (B2) DMS-MSNs, respectively.

(C) Early-trained mice: no synaptic plasticity detected in D_2^- ($p = 0.1566$, $n = 6$) (C1) and D_2^+ ($p = 0.5850$, $n = 7$) (C2) MSNs.

(D) Late-trained mice: LTD ($p < 0.0001$, $n = 10$) and LTP ($p < 0.0001$, $n = 8$) in D_2^- (D1) and D_2^+ (D2) DMS-MSNs, respectively, similar to the habituated group.

(E–G) Occlusion experiments in DLS-MSNs.

(E) Habituated mice: LTP in D_2^- ($p < 0.0001$, $n = 7$) (E1) and D_2^+ ($p < 0.0001$, $n = 7$) (E2) DLS-MSNs.

(F) Early-trained mice: no synaptic plasticity detected in D_2^- ($p = 0.2795$, $n = 9$) (F1) while LTP was induced in D_2^+ ($p < 0.0001$, $n = 7$) (F2) DLS-MSNs.

(G) Late-trained mice: a reverse plasticity map was observed when compared with (F): LTP ($p < 0.0001$, $n = 10$) in D_2^- (G1) and no plasticity ($p = 0.4223$, $n = 7$) in D_2^+ (G2) DLS-MSNs. D_2^- DLS-MSNs are engaged at early stages while D_2^+ DLS-MSNs remain available for plasticity, and the converse is true at late stages. D_2^- and D_2^+ DMS-MSNs show the same behavior: they are engaged in the early-trained stages and show a disengagement at late-trained stages.

Plasticity values and statistics: Table S4. Error bars represent the SEM. *** $p < 0.001$; ** $p < 0.0001$; ns, not significant by one sample t test.

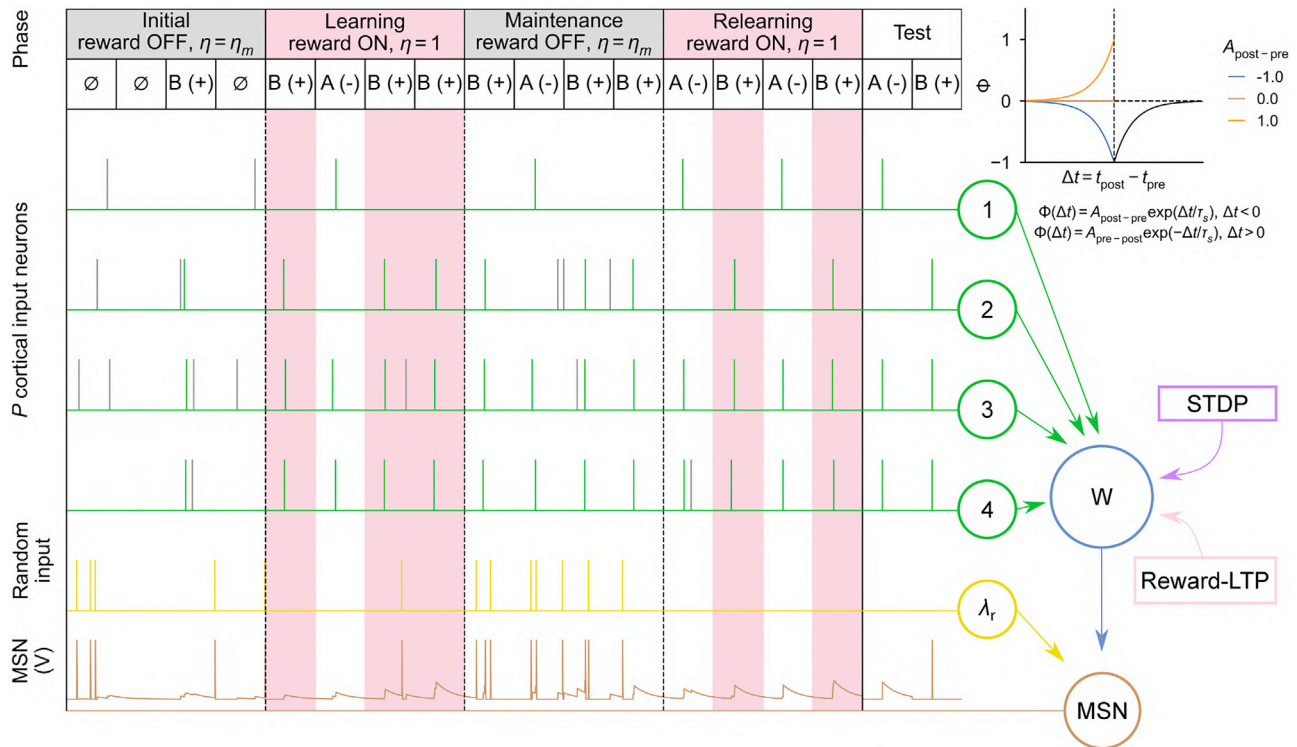


Figure 6. A pattern-recognition task to test the learning, maintenance, and relearning in a computational model of the striatal network
Striatal network with $P = 4$ cortical neurons (green), a random input neuron with rate λ_r (yellow), and one MSN represented by its membrane potential V (brown). Two mechanisms of synaptic plasticity are considered in the dynamics of the synaptic weight W : anti-Hebbian STDP and LTP related to the reward signal (reward LTP). Anti-Hebbian STDP is modeled using exponential kernels, with different values for $A_{post-pre}$ and $A_{pre-post}$. 1. Example of the learning task (left), separated in four phases (Table S5) with four iterations in each phase. $N_p = 2$ patterns A and B are presented to the network, with A being non-rewarded # and B rewarded (+). \emptyset : iteration with no pattern presentation. Spiking activity of the cortical neurons (green: pattern spikes; gray: random spikes) and the random input neuron are represented along with the MSN membrane potential V .

red bands in Figure 6). Because of the prominent role of depression in anti-Hebbian learning, particularly in the symmetric case, this potentiation mechanism (referred to as reward LTP) is essential to maintain some spiking activity (Thorn and Graybiel, 2014).

To quantify the occurrence of the presentation of patterns, we opted for simplicity to split time into windows of 100 ms, and, in each of these time bins, to present a randomly chosen pattern with a probability η (and no pattern presented, with probability $1 - \eta$, bins labeled \emptyset in Figure 6). A rewarded cortical pattern was learned when the MSN spiked in response to the synchronous cortical activity. Conversely, a non-rewarded pattern was learned if the MSN did not fire during pattern presentation. The accuracy of striatal learning was estimated during test protocols conducted throughout the task on a network devoid of any plasticity and noise, with a metric combining the fraction of rewarded patterns correctly eliciting spikes from the MSN and of non-rewarded ones that did not trigger any spike.

To avoid transient effects associated with the initialization of synaptic variables, we simulated an initial phase of spontaneous activity of the cortical network, defined by the presentation of patterns with probability $\eta = \eta_m$ in the absence of reward LTP. During the learning phase, patterns are presented at each iteration, and rewards were provided for rewarded patterns. This

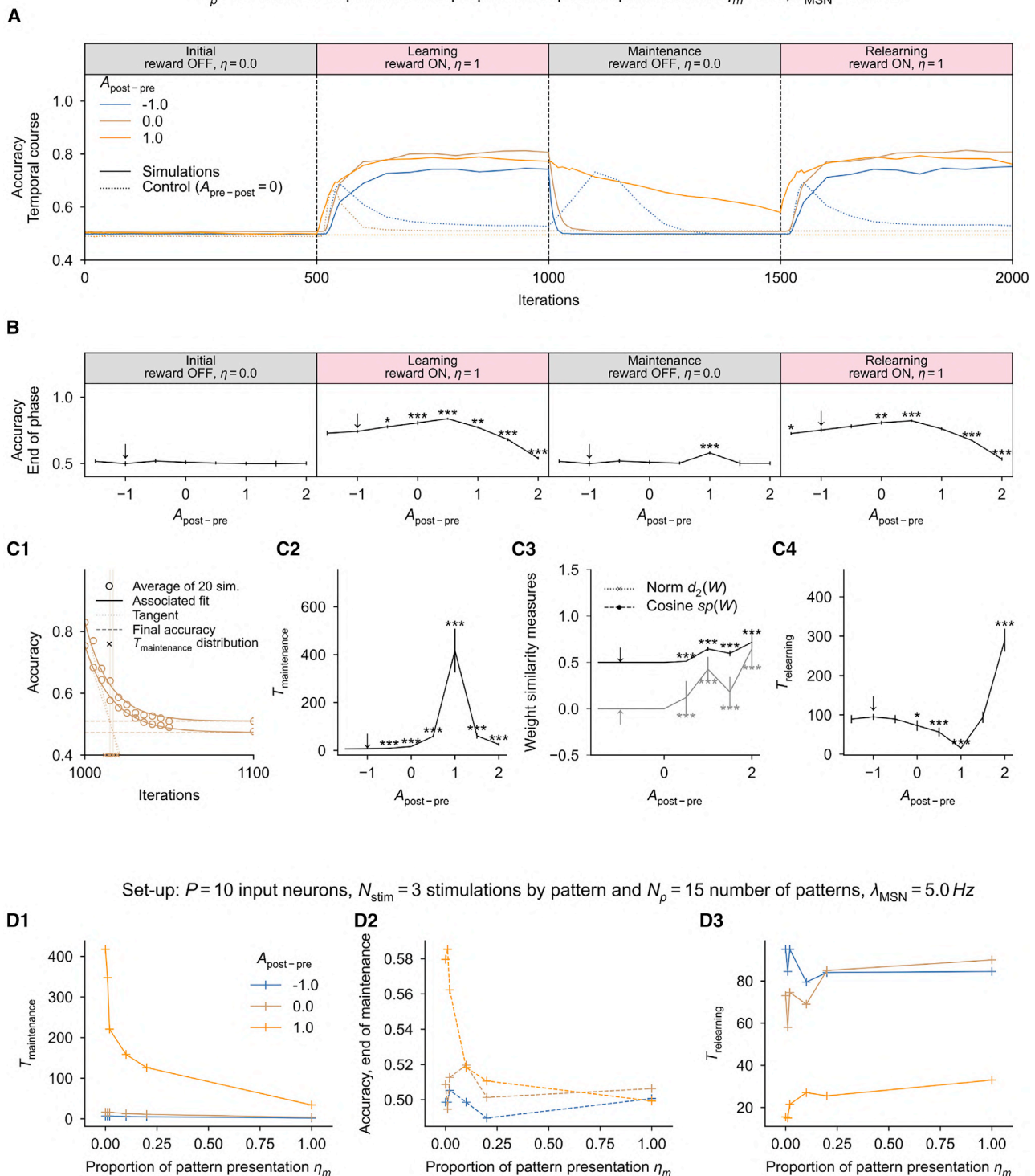
phase emulates a learning stage, with the MSN eventually gaining the ability to discriminate patterns by spiking in response to rewarded patterns and not spiking in response to non-rewarded patterns. The capacity of the network to keep patterns in memory was then estimated during a maintenance phase, with a stimulus presented with probability $\eta = \eta_m$ in the absence of reward LTP. Finally, the capacity to relearn previously learned patterns was tested in a protocol identical to the learning phase (Tables S5 and S6).

Random input activity was fixed at $\lambda_r = \lambda_{MSN} = 5$ Hz during (re) learning phases to mimic *in vivo* MSN firing rates (Mahon et al., 2006). It was set to $\lambda_r = 4\lambda_{MSN} = 20$ Hz in the initial and maintenance phases to amplify forgetting within comparable time-scales as learning (STAR Methods; choosing $\lambda_r = 5$ Hz in these phases yields similar relative results, with higher final accuracies for similar maintenance-phase durations).

Asymmetric anti-Hebbian STDP favors memory maintenance, whereas symmetric LTD allows accrued flexibility

Numerical experiments showed significant differences between the learning capability with symmetric or asymmetric anti-Hebbian STDP, particularly during the maintenance and relearning phases. Figure 7A reports changes in learning accuracy as a

a-c) Set-up: $P = 10$ input neurons, $N_{stim} = 3$ stimulations by pattern, $N_p = 15$ number of patterns and proportion of pattern presentation $\eta_m = 0.0, \lambda_{MSN} = 5.0$ Hz



(A) Learning dynamics for $P = 10$ input neurons, $N_{stim} = 3$ stimulations by pattern, $N_p = 15$ patterns, and the proportion of pattern presentation in the initial/maintenance phases $\eta_m = 0$. Time evolution of the learning accuracy through initialization, learning, maintenance, and relearning phases, for distinct

(legend continued on next page)

function of time throughout the four different phases and for various non-zero values of $A_{post\ pre}$ (solid lines) or controls with $A_{pre\ post} = 0$ (dotted lines). The final accuracies at the end of each phase were reported in Figure 7B as a function of $A_{post\ pre}$. Accuracy essentially remains at chance levels during the initial phase, as expected in the absence of reward. In the learning phase, rewards drove a rapid increase and stabilization of accuracy in all conditions. When rewards were no more provided in the maintenance phase, the accuracy gradually plummeted, with different dynamics that depended on $A_{post\ pre}$. Finally, during the relearning phase, the system again learns again memorized patterns when reward LTP is applied anew, again with distinct kinetics depending on $A_{post\ pre}$.

Learning phase

The rapid rise of accuracy in the learning phase highlights the ability of all tested networks to store patterns in the presence of pattern-specific reward LTP (Figure 7A). Heuristically, the cumulated increase in the synaptic weights induced on neurons associated with rewarded patterns increases the probability of the MSN to spike in response to the rewarded patterns compared with non-rewarded signals. This effect is counterbalanced by the presence of pre-post LTD, which leads to depression of the synaptic weights, and therefore favors an equilibrium where the synaptic weights are high enough to trigger the spike, but still remain bounded, and prevents firing after non-rewarded patterns. Indeed, if the MSN happened to spike after the presentation of a non-rewarded pattern, the pre-post LTD induced a decrease in synaptic weights for neurons associated with the pattern, which will contribute to a decay of MSN firing probability. To highlight the crucial importance of the anti-Hebbian pre-post LTD in the learning of patterns, we computed learning accuracies in the absence thereof ($A_{pre\ post} = 0$; Figure 7A). In this case, the absence of the pre-post LTD counterbalancing reward LTP led to a continual growth of the synaptic weights, which resulted in the MSN spiking for non-rewarded patterns and therefore reducing learning accuracy.

Final accuracy at the end of the learning phase depended on $A_{post\ pre}$ (Figure 7B). Indeed, the system did not reach a fixed equilibrium during the learning phase but stabilized at a stationary regime alternating multiple correct spiking responses interspersed by erroneous silences. This phenomenon is due to the fact that the synaptic weights W associated with the pattern decreased progressively for each accurate answer according to the superposition of reward LTP and pre-post LTD. This decrease persisted until the MSN stopped firing, leading to a jump in W (since in the absence of a spike, only reward LTP is applied), after which the process starts anew. As a consequence

of this mechanism, we expect that larger reward LTP will allow for a larger fraction of experiments with spiking in response to a rewarded signal, which in turn increases accuracy. However, when reward LTP exceeds pre-post LTD, an instability arises, with a divergence of synaptic weights that would reduce accuracy, since it will lead to non-specific spiking in response to non-reward signals. Accordingly, there exists a value of $A_{post\ pre}$ where the accuracy is maximal ($A_{post\ pre} = 0.5$; Figure 7B).

A combination of pre-post LTD and reward LTP enabled the discrimination of rewarded and non-rewarded patterns, for all values of $A_{post\ pre}$, with significant differences compared with the initial phase.

Maintenance phase

The drop in accuracy during the maintenance phase was found to be faster for symmetric anti-Hebbian learning than for asymmetric anti-Hebbian learning, with a significant impact of the value of $A_{post\ pre}$ on the accuracy at the end of the maintenance (Figure 7B), as is visible in the distinct characteristic decay time $T_{maintenance}$ of accuracy (Figure 7C1). Asymmetric STDP allowed maintenance of higher accuracies for longer durations in the absence of rewards (Figure 7C2). Phenomenologically, symmetric LTD tends to induce a global depression in response to random stimuli, which can therefore lead the MSN to stop firing to any patterns. The presence of LTP in asymmetric anti-Hebbian STDP limits this phenomenon since only pre-post pairings will lead to LTD, which can be compensated by post-pre pairings. This more balanced response allows for a more durable conservation of the relative W magnitudes in the absence of rewards. To show the correlations with W dynamics, we computed the deviation from W values at the end of the learning phase in terms of amplitude and change in orientation (Figure 7C3). We observed that asymmetric STDP ($A_{post\ pre} > 0$) led to a smaller deviation of the synaptic weights than what was observed for symmetric STDP.

Relearning phase

After the maintenance phase, relearning started with resuming the delivery of a reward LTP during presentation of rewarded patterns. While the system reaches similar accuracies to those obtained at the end of the learning phase, the kinetics of relearning appeared distinct for the different types of plasticity studied. Compared with symmetric anti-Hebbian STDP, relearning is faster for asymmetric anti-Hebbian STDP, as long as $A_{post\ pre}$ is small enough to avoid runaway potentiation and instability (Figure 7C4: quantification for the characteristic time of relearning $T_{relearning}$).

anti-Hebbian plasticities (blue: symmetric, brown: no post-pre learning, orange: asymmetric). Averaged simulations (plain lines) and controls with $A_{pre\ post} = 0$ (dotted lines).

(B) Accuracy at the end of each phase as a function of the type of plasticity (where $A_{post\ pre}$ parametrizes the plasticity).

(C1) Examples of fits obtained from a set of 20 simulations for the accuracy during the maintenance phase. Averaged simulations (for 20 simulations, open circles), associated fit (plain lines), tangent at origin (dashed), and fitted final accuracy (dotted). Bottom: sets of values for $T_{maintenance}$ obtained with this method for $A_{post\ pre} = 0$. (C2) $T_{maintenance}$ as a function of $A_{post\ pre}$. (C3) Weight-similarity measures d_2/W and sp/W as a function of $A_{post\ pre}$. (C4) $T_{relearning}$ as a function of $A_{post\ pre}$.

(D) Dependency of $T_{maintenance}$ (D1), accuracy at the end of the maintenance phase (D2), and $T_{relearning}$ (D3) on the type of plasticity $A_{post\ pre}$ and stimulus-pre-sentation frequency η_m .

Mean results computed over 200 simulations (A). Mean of results over 10 sets of 20 simulations with errors bars $SD/2$ (B–D). t test * $p < 0.05$, ** $p < 0.005$, *** $p < 0.0005$.

The maintenance phase can be seen as an unlearning of rewarded patterns: an MSN that will have maintained memory will fire in response to a rewarded pattern, and associated weights will decrease, leading the MSN to stop firing after enough presentations. This will lead to a drop in accuracy (Figure 7D1), which is faster when patterns are presented more frequently (i.e., larger η_m and is found to be more rapid for symmetric anti-Hebbian STDP (Figure 7D2).

The pattern presentation rate η_m chosen in the maintenance phase also played a significant role in the relearning phase, with higher rates of presentations leading to a slower relearning, potentially indicating a more dramatic deviation of W from their after-learning values (Figure 7D3). However, the difference between symmetric and asymmetric STDP persisted for varying presentation rates η_m : even if the network loses its capacity to correctly recall the patterns, W may have conserved a signature of learned patterns.

Influence of noise

While the network is able to learn in the presence of noise (Figure S3), we expect the uncertainty and variability it creates on patterns to impact final accuracies and learning efficiency. In absence of noise ($\lambda_{MSN} = 0$), the system reached high accuracies in the learning phase, and the maximal value reached was identical for both symmetric and asymmetric STDP, which were conserved throughout the maintenance phase in the absence of noise (Figure S3). While the network was still learning in the presence of noise, increasing noise levels progressively impaired learning ability, and for Poisson noise with frequency $\lambda_{MSN} > 10$ Hz, the network showed poor learning and maintenance abilities. Realistic noise levels on the same order as a typical MSN firing rate are between these two regimes and allow both learning and maintenance, with different capacities for symmetric and asymmetric anti-Hebbian STDP as discussed above.

Robustness to $\#P$, N_p , N_{stim}

Beyond noise levels, all observations reported were robust to variations in the number of cortical neurons, patterns presented, and the number of stimulations with $\#P$, N_p , N_{stim} equals to #10, 10, 3, #10, 15, 5, and #20, 30, 3 (Figure S4).

Interpretation of the model on the impact of different STDP in the DMS and DLS

For low stimulus frequency, the asymmetric anti-Hebbian STDP observed in the DLS at 1 Hz could support the maintenance of stimulus associations for longer durations and the almost immediate relearning of previously learned associations. In contrast, the symmetric DMS-LTD leads to a faster erasure of associations, making the system available to learn new patterns. STDP elicited at striatopallidal DMS-MSN at 2.5 Hz switched from symmetric LTD to asymmetric anti-Hebbian STDP. We postulate that with more frequent stimulations, striatopallidal MSNs adapt their behavior so as to store patterns for longer times than striatonigral MSNs.

Overall, when presenting patterns at a slow rate, the DMS with symmetric LTD is able to forget quickly, whereas asymmetric anti-Hebbian STDP maintains memory in the DLS. This observation on a simplified model suggests a possible cellular basis for the various observations on the differential involvement of the

DMS and DLS in motor-skill learning (Yin and Knowlton, 2006; Jin and Costa, 2015): both learn the task during the first trials, and then the DMS disengages when habit learning mediated by the DLS takes over the initial phases of motor training or goal-directed learning.

DISCUSSION

To explore how the striata are able to achieve distinct learning modalities, from goal-directed behavior to maintaining habits, we explored long-term plasticity in the DMS and DLS. We found distinct anti-Hebbian STDP: symmetric in the DMS and asymmetric in the DLS. Hebbian and anti-Hebbian STDP have been reported in the dorsal striatum depending on whether GABAergic transmission inhibitors (Paillé et al., 2013; Valtcheva et al., 2017) were applied (Hebbian STDP [Pawlak and Kerr, 2008; Shen et al., 2008]) or not (anti-Hebbian STDP [Fino et al., 2005; Fino et al., 2010; Mendes et al., 2020]). These studies targeted DLS-MSNs, except Shen et al. (2008), where MSNs were recorded indifferently in the DLS and DMS. *In vivo* recordings confirmed the anti-Hebbian polarity of striatal STDP (Schulz et al., 2010; Morera-Herreras et al., 2019; but see Fisher et al., 2017). With increasing cortical activity, plasticity followed opposite polarity in the DMS and DLS, with LTD and LTP dominance, respectively. Another difference between DMS- and DLS-STDP upon increasing F_{pairings} is that the plasticity-expression domain remained wide in the DMS, whereas it was broadened in the DLS. Thus, the DLS appears highly sensitive to increasing F_{pairings} with a profound remodeling, namely a double invasion of the plasticity domain by LTP: (1) LTP, which was restricted to narrow Dt_{STDP} ($-30 < Dt_{\text{STDP}} < 0$ ms), progressively invades the pre-post side but also (2) gains ground for larger Dt_{STDP} values ($100 < Dt_{\text{STDP}} < +100$ ms). Regarding the DMS, a similar plasticity map is observed for F_{pairings} of 1–5 Hz, with LTD expressed in the whole Dt_{STDP} range ($100 < Dt_{\text{STDP}} < 100$ ms), with the notable exception of striatopallidal MSNs exhibiting an opposite transient polarity, LTP, for a specific F_{pairings} (2.5 Hz). Although there is less overall sensitivity to F_{pairings} in the DMS than in the DLS, there is a specific activity regime that allows for LTP expression in striatopallidal DMS-MSNs. The dominance of LTD versus LTP in the DMS and DLS, respectively, is not restricted to a time-coding paradigm but is also observed under rate-coding activity (HFS) and therefore characterizes each striatal sub-compartment. This is in line with studies, using other cell-conditioning paradigms, that have reported distinct plasticity in the DMS and DLS (Partridge et al., 2000; Shan et al., 2014; Hawes et al., 2015; Muñoz et al., 2020). In the DMS, anti-Hebbian LTD occurred in a larger temporal window than in the DLS, suggesting that noisy signals in terms of jitter and correlation can induce LTD in the DMS, while no plasticity would be triggered in the DLS. This feature could participate to the behavioral flexibility of the DMS (Ragozzino et al., 2002a, 2007) and its involvement at early stages of learning where correlated inputs can be more jittered than subsequently upon repetitions.

Various experimental conditions including the angle of brain slicing, location of the stimulation electrode (cortex, corpus callosum, or striatum), pharmacological agents, and/or protocols

(HFS, low-frequency stimulation [LFS], theta-burst, STDP) can account for the great variety of observed plasticity (Lovinger, 2010; Cerovic et al., 2013) and subsequent controversies. A key element governing the polarity of STDP can also be the recruited neuromodulator(s) (Foncelle et al., 2018; Brzosko et al., 2019). Indeed, stimulation within the cortex, corpus callosum, or striatum is not recruiting similar neuromodulators. Specific recruitment at $F_{\text{pairings}} = 2.5$ Hz of dopaminergic fibers or cholinergic neurons could account for the distinct plasticity at striatonigral and striatopallidal DMS-MSNs. Supporting this hypothesis, it was shown that dopamine and adenosine orientate *in vivo* STDP polarity in the DLS (Fisher et al., 2017) and that pharmacological inhibition of muscarinic receptors or opto-activation of adenosine A_2A receptors in the DMS suppresses behavioral flexibility (Ragozzino et al., 2002b; Li et al., 2016). F_{pairings} of 2.5 Hz could be reminiscent of the upper range of thalamocortical delta waves occurring during sleep (Steriade et al., 1993) and be associated with the weakening or forgetting of memories (Kim et al., 2019).

Anti-Hebbian STDP, mainly reported in Purkinje-like cells, has been proposed to promote the storage and retrieval of a temporally structured negative image of prior sensory stimuli (Roberts and Bell, 2000; Roberts and Leen, 2010; Requarth and Sawtell, 2011). Our model shows that asymmetric anti-Hebbian STDP leads to the maintenance of learned patterns, whereas symmetric LTD causes a rapid decrease in memory performance in the absence of reward. Similar to Roberts and Bell (2000), the LTP/LTD alternation in asymmetric anti-Hebbian STDP, if correctly tuned, forces the synaptic weights to retain some information on previously learned patterns. On the contrary, with symmetric LTD, the synaptic weights converge to zero because they are only subject to depression, leaving the system fresh to construct new associations and identify novel stimuli. Our study shows that DLS-MSNs exhibit asymmetric anti-Hebbian STDP, consistent with the DLS's role in habit behavior, where rewards are no longer presented. Conversely, we hypothesize that thanks to symmetric anti-Hebbian STDP in DMS-MSNs, the DMS should be able to adapt quickly between different action-outcome associations and therefore rapidly forget previous information. Our model shows that this role is consistent with anti-Hebbian symmetric STDP. This is in line with the role of the DMS, which is essential for behavioral flexibility such as strategy shifting or reversal learning (Bonnavion et al., 2019; Ragozzino et al., 2002a, 2007).

It is assumed that the DMS is involved in early phases of learning and goal-directed behavior, whereas the DLS is involved in late phases of learning and habit acquisition (Graybiel and Grafton, 2015; Jin and Costa, 2015). In motor-skill learning, we found that the DMS (striatonigral and striatopallidal MSNs), via DMS plasticity, is involved in early phases of learning and disengages upon reiteration and acquisition of the motor skill. In line with previous studies (Balleine and O'Doherty, 2010; Thorn et al., 2010; Kimchi et al., 2009; Stalnaker et al., 2010; Kupferschmidt et al., 2017; Bergstrom et al., 2018), DLS plasticity can also be engaged from the early phases of motor-skill training. However, we found that this concerns the striatonigral DLS-MSNs and not the striatopallidal DLS-MSNs, these later being mobilized only during the

late stages of learning. Moreover, striatonigral DLS-MSN plasticity follows DMS-MSN engagement since LTP can be induced again during the late stages of learning. The fact that part of the DLS-MSNs (striatonigral DLS-MSNs) are mobilized during early training while striatopallidal DLS-MSNs take over at later stages agrees with the notion that sequential learning employs part of the DLS at early learning stages (Bergstrom et al., 2018) and with the antagonistic control operated by striatonigral and striatopallidal DLS-MSNs during the consolidation phase (Smith et al., 2021). Interestingly, when striatopallidal DMS-MSNs express asymmetric anti-Hebbian STDP, similar to DLS-STDP, this plasticity exhibits the same sequence of engagement/disengagement as in the DLS. On the contrary, when symmetric anti-Hebbian STDP is expressed in the DMS, this later evolves oppositely to that of the DLS. In the DMS, we observed different plasticity depending on striatonigral and striatopallidal MSNs but with similar timings of engagement, whereas the reverse situation was observed in the DLS with similar plasticity in MSNs but with different timings of engagement of striatonigral and striatopallidal MSNs. The engagement of striatopallidal DLS-MSNs, but not direct DLS-MSNs, in term of plasticity during extensive training agrees with Yin et al. (2009) showing an increased *ex vivo* corticostriatal transmission specifically in the striatopallidal MSNs and not in striatonigral MSNs after extensive rotarod training. For 2.5 Hz STDP, striatopallidal DMS-MSNs display asymmetric anti-Hebbian STDP, i.e., similar STDP to that in DLS-MSNs, and exhibit similar engagement/disengagement to striatonigral DLS-MSNs. This indicates, according to model predictions, that striatonigral and striatopallidal DLS-MSNs favor the maintenance of learned patterns during early and late stages of learning, respectively. It also suggests that in the DMS, half of the MSNs, i.e., striatonigral DMS-MSNs showing a symmetric LTD, are more flexible than the other half, i.e., striatopallidal DMS-MSNs exhibiting asymmetric anti-Hebbian STDP. Our findings support the ideas that the DMS and DLS display distinct plasticities and are both engaged from early training phases, with a progressive disengagement of the DMS, theoretically consistent with the plasticity they express.

Limitations of the study

The observations about the LTD versus LTP dominance in the DMS versus the DLS or the specific activity regime for opposite plasticity in striatopallidal DMS-MSNs remain to be examined in other corticostriatal domains and also *in vivo* with the tracking of plasticity across days in behaving animals (Xiong et al., 2015). Because *ex vivo* (post-rotarod) results and conclusions are limited to the form of STDP tested here, post-pre pairings at 2.5 Hz, they need to be extended to other frequencies and pre-post pairings. The specific properties of striatonigral and striatopallidal MSNs in the DMS and DLS (Alegre-Cortés et al., 2021) may also contribute to the variety of learning abilities. Therefore, future work will be needed to characterize and integrate such differences in models and study how the network combines striatonigral and striatopallidal pathways endowed with distinct plasticity rules for procedural learning.

STAR★METHODS

Detailed methods are provided in the online version of this paper and include the following:

- d [KEY RESOURCES TABLE](#)
- d [RESOURCE AVAILABILITY](#)
 - Lead contact
 - Materials availability
 - Data and code availability
- d [EXPERIMENTAL MODEL AND SUBJECT DETAILS](#)
 - Animals
- d [METHOD DETAILS](#)
 - Cortico-DLS and -DMS brain slices
 - Single and dual patch-clamp recordings
 - Spike-timing-dependent plasticity protocols
 - High frequency stimulation protocols
 - Chemicals
 - Behavioral task: accelerating rotarod
 - *Ex vivo* occlusion experiments
 - Mathematical models
- d [QUANTIFICATION AND STATISTICAL ANALYSIS](#)
 - Data analysis for patch-clamp recordings
 - Mathematical model simulations and statistical analysis

SUPPLEMENTAL INFORMATION

Supplemental information can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2022.110521>.

ACKNOWLEDGMENTS

This work was supported by LabEx MemoLife (Paris, France), École Normale Supérieure (Paris, France), ANR Mopla, Fondation Bettencourt Schueller, grant 2022-A0100612385 (HPC resources from GENCI-IDRIS), Zhejiang Provincial Natural Science Foundation of China (LR19C090001), and the National Natural Science Foundation of China to Y.C. (31922031). We thank Sonia Garel (Ecole Normale Supérieure, Paris, France) for kindly providing Drd2-EGFP mice.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conceptualization, L.V., J.T., and G.V.; investigation, S.P., Y.C., G.V., E.P., A.M., and Z.Z.; supervision, L.V. and J.T.; writing – original draft, L.V., J.T., and G.V.; writing – review & editing, L.V., J.T., G.V., and Y.C.

DECLARATION OF INTERESTS

The authors declare no competing interests.

Received: July 7, 2021

Revised: December 23, 2021

Accepted: February 21, 2022

Published: March 15, 2022

REFERENCES

Alegre-Cortés, J., Sàez, M., Montanari, R., and Reig, R. (2021). Medium spiny neurons activity reveals the discrete segregation of mouse dorsal striatum. *eLife* 10, e60580. <https://doi.org/10.7554/eLife.60580>.

Athalye, V.R., Santos, F.J., Carmena, J.M., and Costa, R.M. (2018). Evidence for a neural law of effect. *Science* 359, 1024–1029. <https://doi.org/10.1126/science.aao6058>.

Balleine, B.W., and O'Doherty, J.P. (2010). Human and rodent homologies in action control: corticostriatal determinants of goal-directed and habitual action. *Neuropsychopharmacology* 35, 48–69. <https://doi.org/10.1038/npp.2009.131>.

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. <https://doi.org/10.1152/jn.00871.2010>.

Bergstrom, H.C., Lipkin, A.M., Lieberman, A.G., Pinar, C.R., Gunduz-Cinar, O., Brockway, E.T., Taylor, W.W., Nonaka, M., Bukalo, O., Wills, T.A., et al. (2018). Dorsolateral striatum engagement interferes with early discrimination learning. *Cell Rep.* 23, 2264–2272. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.04.081>.

Bonnayon, P., Fernández, E.P., Varin, C., and de Kerchove d'Exaerde, A. (2019). It takes two to tango: dorsal direct and indirect pathways orchestration of motor learning and behavioral flexibility. *Neurochem. Int.* 124, 200–214. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2019.01.009>.

Brzosko, Z., Mierau, S.B., and Paulsen, O. (2019). Neuromodulation of spike-timing-dependent plasticity: past, present, and future. *Neuron* 103, 563–581. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.05.041>.

Burkitt, A.N. (2006). A review of the integrate-and-fire neuron model: I. homogeneous synaptic input. *Biol. Cybernetics* 95, 1–19. <https://doi.org/10.1007/s00422-006-0068-6>.

Burton, A.C., Nakamura, K., and Roesch, M.R. (2015). From ventral-medial to dorsal-lateral striatum: neural correlates of reward-guided decision-making. *Neurobiol. Learn. Mem.* 117, 51–59. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2014.05.003>.

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. <https://doi.org/10.1038/nn.3743>.

Cerovic, M., d'Isa, R., Tonini, R., and Brambilla, R. (2013). Molecular and cellular mechanisms of dopamine-mediated behavioral plasticity in the striatum. *Neurobiol. Learn. Mem.* 105, 63–80. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2013.06.013>.

Costa, R.M., Cohen, D., and Nicoletis, M.A.L. (2004). Differential corticostriatal plasticity during fast and slow motor skill learning in mice. *Curr. Biol.* 14, 1124–1134. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2004.06.053>.

Corbit, L.H., and Janak, P.H. (2010). Posterior dorsomedial striatum is critical for both selective instrumental and Pavlovian reward learning. *Eur. J. Neurosci.* 31, 1312–1321. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2010.07153.x>.

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, 1–32. <https://doi.org/10.7554/eLife.13185>.

Feldman, D.E. (2012). The spike-timing dependence of plasticity. *Neuron* 75, 556–571. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.08.001>.

Fino, E., Vandecasteele, M., Perez, S., Saudou, F., and Venance, L. (2018). Region-specific and state-dependent action of striatal GABAergic interneurons. *Nat. Commun.* 9, 3339. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-05847-5>.

Fino, E., Glowinski, J., and Venance, L. (2005). Bidirectional activity-dependent plasticity at corticostriatal synapses. *J. Neurosci.* 25, 11279–11287. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4476-05.2005>.

Fino, E., Paille, V., Cui, Y., Morera-Herreras, T., Deniau, J., and Venance, L. (2010). Distinct coincidence detectors govern the corticostriatal spike timing dependent plasticity. *J. Physiol.* 588, 3045–3062. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2010.188466>.

Fisher, S.D., Robertson, P.B., Black, M.J., Redgrave, P., Sagar, M.A., Abraham, W.C., and Reynolds, J.N.J. (2017). Reinforcement determines the timing dependence of corticostriatal synaptic plasticity in vivo. *Nat. Commun.* 8, 334. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-00394-x>.

- Foncelle, A., Mendes, A., Jędrzejewska-Szmek, J., Valtcheva, S., Berry, H., Blackwell, K.T., and Venance, L. (2018). Modulation of spike-timing dependent plasticity: towards the inclusion of a third factor in computational models. *Front. Comput. Neurosci.* 12, 49. <https://doi.org/10.3389/fncom.2018.00049>.
- Gerstner, W., Kistler, W.M., Naud, R., and Paninski, L. (2014). *Neuronal Dynamics: From Single Neurons to Networks and Models of Cognition* (Cambridge University Press).
- Gerstner, W., Lehmann, M., Liakoni, V., Corneil, D., and Brea, J. (2018). Eligibility traces and plasticity on behavioral time scales: experimental support of neoHebbian three-factor learning rules. *Front. Neural Circuits* 12, 53. <https://doi.org/10.3389/fncir.2018.00053>.
- Graybiel, A.M., and Grafton, S.T. (2015). The striatum: where skills and habits meet. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 7, a021691. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a021691>.
- Gremel, C.M., and Costa, R.M. (2013). Orbitofrontal and striatal circuits dynamically encode the shift between goal-directed and habitual actions. *Nat. Commun.* 4, 2264. <https://doi.org/10.1038/ncomms3264>.
- Gurney, K.N., Humphries, M.D., and Redgrave, P. (2015). A new framework for cortico-striatal plasticity: behavioural theory meets in vitro data at the reinforcement-action interface. *PLoS Biol.* 13, e1002034. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002034>.
- Hawes, S.L., Evans, R.C., Unruh, B.A., Benkert, E.E., Gillani, F., Dumas, T.C., and Blackwell, K.T. (2015). Multimodal plasticity in dorsal striatum while learning a lateralized navigation task. *J. Neurosci.* 35, 10535–10549. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4415-14.2015>.
- Hintiryan, H., Foster, N.N., Bowman, I., Bay, M., Song, M.Y., Gou, L., Yamashita, S., Bienkowski, M.S., Zingg, B., Zhu, M., et al. (2016). The mouse cortico-striatal projectome. *Nat. Neurosci.* 19, 1100–1114. <https://doi.org/10.1038/nn.4332>.
- Hooks, B.M., Papale, A.E., Paletzki, R.F., Feroze, M.W., Eastwood, B.S., Couey, J.J., Winnubst, J., Chandrashekar, J., and Gerfen, C.R. (2018). Topographic precision in sensory and motor corticostriatal projections varies across cell types and cortical area. *Nat. Commun.* 9, 3549. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-05780-7>.
- Hunnicutt, B.J., Jongbloets, B.C., Birdsong, W.T., Gertz, K.J., Zhong, H., and Mao, T. (2016). A comprehensive excitatory input map of the striatum reveals novel functional organization. *eLife* 5, e19103. <https://doi.org/10.7554/eLife.19103>.
- Jin, X., and Costa, R.M. (2015). Shaping action sequences in basal ganglia circuits. *Curr. Opin. Neurobiol.* 33, 188–196. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2015.06.011>.
- Kim, J., Gulati, T., and Ganguly, K. (2019). Competing roles of slow oscillations and delta waves in memory consolidation versus forgetting. *Cell* 179, 514–526.e13. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.08.040>.
- Kimchi, E.Y., Torregrossa, M.M., Taylor, J.R., and Laubach, M. (2009). Neuronal correlates of instrumental learning in the dorsal striatum. *J. Neurophysiol.* 102, 475–489. <https://doi.org/10.1152/jn.00262.2009>.
- 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. <https://doi.org/10.1038/nature10845>.
- Kupferschmidt, D.A., Juczewski, K., Cui, G., Johnson, K.A., and Lovinger, D.M. (2017). Parallel, but dissociable, processing in discrete corticostriatal inputs encodes skill learning. *Neuron* 96, 476–489.e5. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.09.040>.
- Kuśmierz, Ł., Isomura, T., and Toyozumi, T. (2017). Learning with three factors: modulating Hebbian plasticity with errors. *Curr. Opin. Neurobiol.* 46, 170–177. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2017.08.020>.
- Li, Y., He, Y., Chen, M., Pu, Z., Chen, L., Li, P., Li, B., Li, H., Huang, Z.L., Li, Z., and Chen, J.F. (2016). Optogenetic activation of adenosine A2A receptor signaling in the dorsomedial striatopallidal neurons suppresses goal-directed behavior. *Neuropsychopharmacology* 41, 1003–1013. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.227>.
- Lovinger, D.M. (2010). Neurotransmitter roles in synaptic modulation, plasticity and learning in the dorsal striatum. *Neuropharmacology* 58, 951–961. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2010.01.008>.
- Ma, T., Cheng, Y., Roltsch Hellard, E., Wang, X., Lu, J., Gao, X., Huang, C.C.Y., Wei, X.-Y., Ji, J.-Y., and Wang, J. (2018). Bidirectional and long-lasting control of alcohol-seeking behavior by corticostriatal LTP and LTD. *Nat. Neurosci.* 21, 373–383. <https://doi.org/10.1038/s41593-018-0081-9>.
- 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. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3987-06.2006>.
- Mathur, B.N., and Lovinger, D.M. (2012). Endocannabinoid-dopamine interactions in striatal synaptic plasticity. *Front. Pharmacol.* 3, 66. <https://doi.org/10.3389/fphar.2012.00066>.
- Mendes, A., Vignoud, G., Perez, S., Perrin, E., Touboul, J., and Venance, L. (2020). Concurrent thalamostriatal and corticostriatal spike-timing-dependent plasticity and heterosynaptic interactions shape striatal plasticity map. *Cereb. Cortex.* 30, 4381–4401. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhaa024>.
- Morera-Herreras, T., Gioanni, Y., Perez, S., Vignoud, G., and Venance, L. (2019). Environmental enrichment shapes striatal spike-timing-dependent plasticity in vivo. *Sci. Rep.* 9, 19451. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-55842-z>.
- Morrison, A., Diesmann, M., and Gerstner, W. (2008). Phenomenological models of synaptic plasticity based on spike timing. *Biol. Cybernetics* 98, 459–478. <https://doi.org/10.1007/s00422-008-0233-1>.
- Muñoz, B., Haggerty, D.L., and Atwood, B.K. (2020). Synapse-specific expression of mu opioid receptor long-term depression in the dorsomedial striatum. *Sci. Rep.* 10, 7234. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-64203-0>.
- O'Hare, J.K., Ade, K.K., Sukharnikova, T., Van Hooser, S.D., Palmeri, M.L., Yin, H.H., and Calakos, N. (2016). Pathway-specific striatal substrates for habitual behavior. *Neuron* 89, 472–479. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.12.032>.
- Oberto, V.J., Boucly, C.J., Gao, H.Y., Todorova, R., Zugaro, M.B., and Wiener, S.I. (2022). Distributed cell assemblies spanning prefrontal cortex and striatum. *Curr. Biol.* 32, 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2021.10.007>.
- Paillé, V., Fino, E., Du, K., Morera Herreras, T., Perez, S., Hellgren Kotaleski, J., and Venance, L. (2013). GABAergic circuits control spike-timing-dependent plasticity. *J. Neurosci.* 33, 9353–9363. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5796-12.2013>.
- Partridge, J.G., Tang, K.C., and Lovinger, D.M. (2000). Regional and postnatal heterogeneity of activity-dependent long-term changes in synaptic efficacy in the dorsal striatum. *J. Neurophysiol.* 84, 1422–1429. <https://doi.org/10.1152/jn.2000.84.3.1422>.
- Pawlak, V., and Kerr, J.N. (2008). Dopamine receptor activation is required for corticostriatal spike-timing-dependent plasticity. *J. Neurosci.* 28, 2435–2446. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4402-07.2008>.
- Perrin, E., and Venance, L. (2019). Bridging the gap between striatal plasticity and learning. *Curr. Opin. Neurobiol.* 54, 104–112. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2018.09.007>.
- Peters, A.J., Fabre, J.M.J., Steinmetz, N.A., Harris, K.D., and Carandini, M. (2021). Striatal activity topographically reflects cortical activity. *Nature* 591, 420–425. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-03166-8>.
- Ragozzino, M.E., Ragozzino, K.E., Mizumori, S.J., and Kesner, R.P. (2002a). Role of the dorsomedial striatum in behavioral flexibility for response and visual cue discrimination learning. *Behav. Neurosci.* 116, 105–115. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.116.1.105>.
- Ragozzino, M.E., Jih, J., and Tzavos, A. (2002b). Involvement of the dorsomedial striatum in behavioral flexibility: role of muscarinic cholinergic receptors. *Brain Res.* 953, 205–214. [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(02\)03287-0](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(02)03287-0).
- Ragozzino, M.E. (2007). The contribution of the medial prefrontal cortex, orbitofrontal cortex, and dorsomedial striatum to behavioral flexibility. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1121, 355–375. <https://doi.org/10.1196/annals.1401.013>.
- Reig, R., and Silberberg, G. (2014). Multisensory integration in the mouse striatum. *Neuron* 83, 1200–1212. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.07.033>.

- 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. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2011.05.031>.
- Roberts, P.D., and Leen, T.K. (2010). Anti-hebbian spike-timing-dependent plasticity and adaptive sensory processing. *Front. Comput. Neurosci.* 4, 156. <https://doi.org/10.3389/fncom.2010.00156>.
- 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. <https://doi.org/10.1023/a:1008938428112>.
- Rumsey, C.C., and Abbott, L.F. (2004). Equalization of synaptic efficacy by activity- and timing-dependent synaptic plasticity. *J. Neurophysiol.* 91, 2273–2280. <https://doi.org/10.1152/jn.00900.2003>.
- Schulz, J.M., Redgrave, P., and Reynolds, J.N. (2010). Cortico-striatal spike-timing dependent plasticity after activation of subcortical pathways. *Front. Synaptic Neurosci.* 2, 23. <https://doi.org/10.3389/fnsyn.2010.00023>.
- Shan, Q., Ge, M., Christie, M.J., and Balleine, B.W. (2014). The acquisition of goal-directed actions generates opposing plasticity in direct and indirect pathways in dorsomedial striatum. *J. Neurosci.* 34, 9196–9201. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0313-14.2014>.
- Shen, W., Flajolet, M., Greengard, P., and Surmeier, D.J. (2008). Dichotomous dopaminergic control of striatal synaptic plasticity. *Science* 321, 848–851. <https://doi.org/10.1126/science.1160575>.
- Smith, A.C.W., Jonkman, S., Difeliceantonio, A.G., O'Connor, R.M., Ghoshal, S., Romano, M.F., Everitt, B.J., and Kenny, P.J. (2021). Opposing roles for striatonigral and striatopallidal neurons in dorsolateral striatum in consolidating new instrumental actions. *Nat. Commun.* 12, 5121. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-25460-3>.
- Stalnaker, T.A., Calhoun, G.G., Ogawa, M., Roesch, M.R., and Schoenbaum, G. (2010). Neural correlates of stimulus-response and response-outcome associations in dorsolateral versus dorsomedial striatum. *Front. Integr. Neurosci.* 4, 12. <https://doi.org/10.3389/fnint.2010.00012>.
- Steriade, M., McCormick, D.A., and Sejnowski, T.J. (1993). Thalamocortical oscillations in the sleeping and aroused brain. *Science* 262, 679–685. <https://doi.org/10.1126/science.8235588>.
- 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. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.04.036>.
- Thorn, C.A., and Graybiel, A.M. (2014). Differential entrainment and learning-related dynamics of spike and local field potential activity in the sensorimotor and associative striatum. *J. Neurosci.* 34, 2845–2859. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1782-13.2014>.
- Valtcheva, S., and Venance, L. (2016). Astrocytes gate Hebbian synaptic plasticity in the striatum. *Nat. Commun.* 7, 13845. <https://doi.org/10.1038/ncomms13845>.
- 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. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.04.012>.
- Vandaele, Y., Mahajan, N.R., Ottenheimer, D.J., Richard, J.M., Mysore, S.P., and Janak, P.H. (2019). Distinct recruitment of dorsomedial and dorsolateral striatum erodes with extended training. *Elife* 8, e49536. <https://doi.org/10.7554/eLife.49536>.
- Williams, A., Roberts, P.D., and Leen, T.K. (2003). Stability of negative-image equilibria in spike-timing-dependent plasticity. *Phys. Rev. E* 68 (2 Pt 1), 021923. <https://doi.org/10.1103/PhysRevE.68.021923>.
- Xiong, Q., Znamenskiy, P., and Zador, A.M. (2015). Selective corticostriatal plasticity during acquisition of an auditory discrimination task. *Nature* 521, 348–351. <https://doi.org/10.1038/nature14225>.
- Yim, M.Y., Aertsen, A., and Kumar, A. (2011). Significance of input correlations in striatal function. *PLoS Comput. Biol.* 7, e1002254. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1002254>.
- Yin, H.H., and Knowlton, B.J. (2006). The role of the basal ganglia in habit formation. *Nat. Rev. Neurosci.* 7, 464–476. <https://doi.org/10.1038/nrn1919>.
- 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. <https://doi.org/10.1038/nn.2261>.

STAR★METHODS

KEY RESOURCES TABLE

REAGENT or RESOURCE	SOURCE	IDENTIFIER
Chemicals, peptides, and recombinant proteins		
D-AP5	Tocris	Cat 0106/1
Mibefradil	Tocris	Cat 2198
AM251	Tocris	Cat 1117/1
Isoflurane	Baxter	FDG9623
Experimental models: Organisms/strains		
Rat Spague Dawley	Charles River	400
Mice C57BL/6 Drd2-EGFP S118Gsat/Mmnc	MMRRC	000230-UNC
Mice C57BL/6 Drd1a-EGFP1Gsat/Mmmh	MMRRC	000297-MU
Software and algorithms		
Patchmaster v2x32	Heka Elektronik	https://www.heka.com/products/products_main.html#soft_pm
Fitmaster	Heka Elektronik	https://www.heka.com/products/products_main.html#soft_fit
Igor-Pro 6.0.3	Wavemetrics	https://www.wavemetrics.com/products/igorpro
Matlab R2012b	Mathworks	https://fr.mathworks.com/products.html?s_tid=gn_ps
Prism 5.02	GraphPad	https://www.graphpad.com/scientific-software/prism/
Python	Anaconda Software Distribution	https://www.anaconda.com/products/individual
Original code for the mathematical model	This paper	https://github.com/gvignoud/striatalLearning
Other		
Vibrating blade microtome	Leica	VT1200S
Patch-clamp amplifier	Heka Elektronik	EPC10-2
Acquisition Interface	Heka Elektronik	LIH8+8
Temperature controller	Luigs&Neumann	Bath-controller model V
Stimulus Isolator	AMPI	Iso-Flex
Stimulation electrode	Phymep	concentric bipolar electrodes CBD5F75
Stimulus Generator	AMPI	Master 9
Rotarod	Ugo Basile	Rotarod

RESOURCE AVAILABILITY

Lead contact

Further information and requests for resources and reagents should be directed to and will be fulfilled by the Lead Contact, Laurent Venance (laurent.venance@college-de-france.fr).

Materials availability

This study did not generate new unique reagents.

Data and code availability

- All data reported in this paper will be shared by the Lead Contact upon request.
- All original code has been deposited at <https://github.com/gvignoud/striatalLearning> and is publicly available as the date of publication. DOIs are listed in the [key resources table](#).
- Any additional information required to reanalyze the data reported in this work paper is available from the Lead Contact upon request.

EXPERIMENTAL MODEL AND SUBJECT DETAILS

Animals

All experiments were performed in accordance with the guidelines of the local animal welfare 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. Sprague

Dawley rats P₂₅₋₃₅ (Charles River, L'Arbresle, France) and C57BL/6 Drd1a-GFP and Drd2-EGFP (heterozygous) mice P₂₅₋₅₀ were used for brain slice electrophysiology, and behavior and *ex vivo* electrophysiology, respectively. Animals of both sexes were used. Animals were housed in standard 12-hour light/dark cycles and food and water were available *ad libitum*.

METHOD DETAILS

Cortico-DLS and -DMS brain slices

We used horizontal and para-sagittal (33° angle) brain slice preparations to stimulate specifically cortical inputs (layer 5) originating from the sensorimotor S2 or associative cortices CG2, and projecting to the DLS or DMS, respectively (Fino et al., 2018). Brain slices (300 and 270 μm-thick for rats and mice, respectively) were prepared with vibrating blade microtome (VT1200S, Leica Microsystems, Nussloch, Germany). The brains were sliced in an ice-cold cutting solution (in mM: 125 NaCl, 2.5 KCl, 25 glucose, 25 NaHCO₃, 1.25 NaH₂PO₄, 2 CaCl₂, 1 MgCl₂, 1 pyruvic acid) through which 95% O₂/5% CO₂ was bubbled. The slices were transferred to the same solution at 34°C for 45–60 minutes and then to room temperature, before electrophysiology.

Single and dual patch-clamp recordings

For whole-cell recordings, borosilicate glass pipettes of 6–8 MΩ 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 nM pyruvic acid through which 95% O₂ and 5% CO₂ was bubbled. Signals were amplified using 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). Recordings were sampled at 10 kHz, using the Patchmaster v2x32 program (HEKA Elektronik).

Spike-timing-dependent plasticity protocols

Electrical stimulations were performed with concentric bipolar electrodes (Phymep, Paris, France) placed in layer 5 of S2 or CG2 cortex. Electrical stimulations were monophasic, at constant current (ISO-Flex stimulator and Master 9, A.M.P.I., Jerusalem, Israel) and adjusted to evoke 100–300 pA EPSCs. Repetitive control stimuli were applied at 0.1 Hz. STDP protocols consisted of 100 pairings of pre- and postsynaptic stimulations (at 1, 2.5 or 5 Hz) separated by a specific Dt_{STDP} kept constant during a given STDP pairing; $Dt_{STDP} < 0$ indicating that postsynaptic stimulation preceded presynaptic stimulation, post-pre pairings, and $Dt_{STDP} > 0$ indicating that presynaptic stimulation preceded postsynaptic activation, pre-post pairings. Presynaptic stimulations corresponded to cortical stimulations and the postsynaptic stimulation of an action potential evoked by a depolarizing current step (30 ms duration) in the recorded MSN. Recordings were made over a period of 10 minutes at baseline, and for at least 50 minutes after the STDP protocols; long-term changes in synaptic weight were measured in the last 10 minutes. Experiments were excluded if the mean input resistance (R_i) varied by more than 20% through the experiment.

High frequency stimulation protocols

High-frequency stimulation (HFS) consisted in a single train of cortical stimuli at 100 Hz for 1 second and the depolarization of the postsynaptic element from its holding membrane potential (−75 mV) to 0 mV was coincident with the presynaptic stimulation.

Chemicals

DL-2-amino-5-phosphono-pentanoic acid (D-AP5, 50 nM) (Tocris, Ellisville, MO, USA) and (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 nM) were dissolved directly in the extracellular solution. N-(piperidin-1-yl)-5-(4-iodophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carboxamide (AM251; 3 nM) was dissolved in ethanol and added to the external solution, such that the final concentration of ethanol was 0.01–0.1%.

Behavioral task: accelerating rotarod

Mice (P58–62) were trained on the accelerating Rotarod (Ugo Basile, Gemonio, Italy) in a single session of 10 trials per day for 1 (early-trained group) or 7 consecutive (late-trained group) days. Each trial consisted of a continuous acceleration from 4 to 40 rpm over 300 seconds. Before the first trial of the first day, mice were placed on the rod for 30 seconds without acceleration (4 rpm). The control animal group consisted in mice subjected to the habituation phase, consisting of a single session with non-accelerating Rotarod (4 rpm) for 300 seconds. The latency to fall off the rod was measured. Between each trial, mice were placed in their homecage to rest for 15 minutes.

Ex vivo occlusion experiments

Mice subjected to Rotarod were divided into three groups for occlusion experiments: (1) the habituated mice, subjected to non-accelerating (4 rpm) Rotarod for 300 seconds, (2) the early-trained mice, subjected to accelerating Rotarod for one day (the first one) with 10 trials, and (3) the late-trained mice, subjected to accelerating Rotarod for seven days (10 trials/day). After Rotarod task completion, mice were left in their homecages for 24 hours and then sacrificed for *ex vivo* patch-clamp recordings. Plasticity occlusion was tested

in the following STDP paradigm: 100 pairings at 2.5Hz with $\Delta t_{\text{STDP}} = -15\text{ms}$. For each mouse, one brain hemisphere was sliced to obtain cortico-DLS slices and the other hemisphere was used for cortico-DMS slices. Then, cortico-DLS and -DMS STDP were assessed in the same mice in most of the cases.

Mathematical models

Neuronal network model

To simulate the impact of plasticity on learning, we built a simple neuronal network model that includes P cortical neurons serving as input neurons to one MSN. The MSN integrated cortical and external input (section below) and fired when hitting a threshold, according to the classical leaky integrate-and-fire model (Burkitt, 2006; Gerstner et al., 2014). Between two spikes, the membrane potential V of the neuron satisfies a linear differential equation:

$$\tau \frac{dV}{dt} = -V + V_{\text{eq}} + RI(t) \quad (\text{Equation 1})$$

Spikes were emitted when the voltage exceeded a threshold V_{th} , at which time the voltage of the neuron was instantaneously reset to V_{eq} and resumed input integration. We set $\tau = 16\text{ms}$, $V_{\text{eq}} = 80\text{mV}$ and $R = 80M\Omega$, $V_{\text{th}} = 45\text{mV}$, and the reset potential was the resting potential V_{eq} (Yim et al., 2011).

Connectivity and input to the MSN

The input $I(t)$ received by the MSN is the superposition of the input received from P cortical neurons, noted $I_{\text{stim}}(t)$, and an external (to the network) input $I_{\text{ext}}(t)$ modeled as a Poisson process with rate λ_r :

$$I(t) = I_{\text{stim}}(t) + I_{\text{ext}}(t) \quad (\text{Equation 2})$$

Spikes from cortical neurons and the external source induce instantaneous jumps in the MSN membrane potential. Jumps associated with cortical sources have amplitudes that vary through plasticity mechanisms (next section). These amplitudes are modeled through the collection of synaptic weights $W_i(t) = W_i + \Delta W_i$. Denoting t_i^k the k -th spike time of input neuron i and δ the Dirac mass, we have

$$I_{\text{stim}}(t) = \tau \sum_{i=1}^P \sum_{t_i^k} W_i(t_i^k) \delta(t - t_i^k) \quad (\text{Equation 3})$$

where we noted, for a function f being potentially discontinuous at time t , $f(t^-)$ the value reached immediately before the jump.

Contrasting with the network input described above whose synaptic weights are allowed to vary in time according to plasticity rules (next section), the external input is assumed to induce jumps of fixed amplitude $W_{\text{ext}} = 1\text{nA}$ (high enough to evoke spiking activity in MSN):

$$I_{\text{ext}}(t) = \tau W_{\text{ext}} \sum_{t_{\text{ext}}^k} \delta(t - t_{\text{ext}}^k) \quad (\text{Equation 4})$$

where $\{t_{\text{ext}}^k\}_{k \in \mathbb{N}}$ denotes the sequence of external spike times, which have exponentially distributed inter-spike intervals.

The factor τ needs to be added in both currents expressions because we chose to use a simple model of synaptic inputs, where spikes induce a dirac of activity. This scaling was needed to relate synaptic weight W to EPSC amplitudes measured in experiments. The membrane potential has the following expression, between spikes of the postsynaptic neuron,

$$V(t) = V_{\text{eq}} + R \sum_{i=1}^P \sum_{t_i^k} W_i(t_i^k) e^{-(t-t_i^k)/\tau} + RW_{\text{ext}} \sum_{t_{\text{ext}}^k} e^{-(t-t_{\text{ext}}^k)/\tau} \quad (\text{Equation 5})$$

Cortico-striatal plasticity

We implemented a pair-based model of STDP, where synaptic weights W were updated after each spike (all-to-all implementation (Morrison et al., 2008)), according to the spike timing relative to all previous spikes of the other neuron. In detail:

if the MSN spikes at time t_{post} (postsynaptic spike), then all weights are updated. Noting $t_{\text{pre},i}$ the previous spikes of cortical neuron i , W_i is updated according to:

$$W_i(t_{\text{post}}) = W_i(t_{\text{post}}^-) + \varepsilon \sum_{t_{\text{pre},i} < t_{\text{post}}} F(t_{\text{post}} - t_{\text{pre},i}) \quad (\text{Equation 6})$$

where ε denotes the plasticity rate, chosen in our simulations as $\varepsilon = 0.02$.

if presynaptic cortical neuron $i \in \{1, \dots, P\}$ spikes at time $t_{\text{pre},i}$, noting t_{post} the times of the MSN spikes, then W_i is updated as:

$$W_i(t_{\text{pre},i}) = W_i(t_{\text{pre},i}^-) - \varepsilon \sum_{t_{\text{post}} > t_{\text{pre},i}} F(t_{\text{post}} - t_{\text{pre},i}) \quad (\text{Equation 7})$$

Denoting $\Delta t = t_{\text{post}} - t_{\text{pre}}$ the timing between the presynaptic (cortical) spike and the postsynaptic (MSN) spike, we use an exponential STDP kernel (Kuśmierz et al., 2017):

$$t = \begin{cases} A_{\text{post_pre}} \exp\left(-\frac{t}{\tau_s}\right) & \text{if } Dt < 0, \\ A_{\text{pre_post}} \exp\left(-\frac{t}{\tau_s}\right) & \text{if } Dt > 0, \end{cases} \quad (\text{Equation 8})$$

with $\tau_s = 20$ ms.

Consistent with the anti-Hebbian form of the corticostriatal STDP (Paillé et al., 2013; Valtcheva et al., 2017), we consider $A_{\text{pre_post}} = -1$, corresponding to synaptic depression subsequent to a pre-post paired stimulation. The sign of $A_{\text{post_pre}}$ allows distinguishing between symmetric anti-Hebbian STDP ($A_{\text{post_pre}} = 0$) reported at DMS corticostriatal synapses from asymmetric anti-Hebbian STDP ($A_{\text{post_pre}} < 0$) reported at DLS corticostriatal synapses. Here, we focused on the influence of $A_{\text{post_pre}}$ on learning and relearning.

During a learning task (next section), the system is presented with a succession of cortical patterns. Each pattern corresponds to a temporal window of a fixed duration (100 ms), where a subset of N_{stim} cortical neurons spike at time $t_{\text{offset}} = 50$ ms. Two types of noise are modeled at the level of a single cortical neuron. First, each neuron involved in the pattern spikes at a time normally distributed with mean t_{offset} and standard deviation $\tau_p = 0.2$ ms, modeling variability of the spike times. Second, cortical spikes unrelated to the pattern are added through Poisson spikes with rate λ_r/P , representing the random firing of the cortical neuron. Moreover, the influence of external inputs is modeled at the level of the postsynaptic neuron, directly with the spikes of the random input presented above.

A pattern can either be rewarded or not through a simple additive mechanism. If a pattern is rewarded, then each time a presynaptic neuron i fires during the pattern (even if it is noise), its associated synaptic weight gets potentiated, following,

$$\Delta W_i = \epsilon A_{\text{reward}} > 0. \quad (\text{Equation 9})$$

If the pattern is not rewarded, the synaptic weight is not modified.

Detailed models, in particular three-factor learning rules (Foncelle et al., 2018; Gerstner et al., 2018; Kuśmierz et al., 2017), are thus approximated here by the presence of a simple reward signal consisting in the potentiation of the synaptic weight of all presynaptic neurons that spiked during the pattern (both those involved in the pattern and those associated with noisy inputs).

A framework for corticostriatal plasticity was developed along with the use of dopamine-dependent STDP curves (Gurney et al., 2015), but only focused on Hebbian STDP. Following the same principles about the role of dopamine in the reward system, we chose to fix the STDP curves and modeled the reward influence through an additive potentiation as used in most existing models of anti-Hebbian STDP (Roberts and Bell, 2000; Williams et al., 2003; Rumsey and Abbott, 2004).

Eventually, synaptic weights are clipped within a realistic range $W_{\text{min}}, W_{\text{max}} = 0, 2 nA$. The initial synaptic weights are drawn from a uniform distribution on $W \in [0, 0.05 nA]$.

Learning with anti-Hebbian STDP rules

To characterize the capacity of learning associated with each STDP forms, we defined a fixed set of N_p cortical patterns. The system was presented either with a randomly chosen pattern of correlated cortical activity (from the set N_p patterns) with probability η , or with probability $1 - \eta$ only with noise. Among the set of N_p patterns, a fixed subset was chosen to be rewarded (rewarded patterns were randomly chosen among all patterns, each pattern having a probability 1/2 to be rewarded). A rewarded pattern was deemed learnt if the MSN fired in response to the presentation of the pattern. Moreover, non-rewarded patterns should not elicit any spike.

The accuracy of the learning process was estimated through the averaged numbers of correct responses:

$$\text{Accuracy} = \frac{1}{N_p} \sum_{k=1}^{N_p} r_k \sigma_k \quad (\text{Equation 10})$$

where $r_k = 1$ if k is a rewarded pattern and 0 otherwise, $\sigma_k = 1$ if the MSN spiked and 0 otherwise.

Each simulation emulated learning throughout four phases (Table S5), all of which including STDP and differing in the frequency of pattern presentation and presence of rewards:

- The initial phase of spontaneous activity, where patterns are presented randomly ($\eta = 0$) and with noise. This phase is useful to avoid transient effects due to the initialization by reaching a realistic synaptic weight regime based on the plasticity rule. Noise was set to $\lambda = 4\lambda = 20$ Hz.
- The learning phase during which neurons display spontaneous random activity with pattern presented at each iteration ($\eta = 1$), and Poisson noise with intensity $\lambda = 5$ Hz consistent with *in vivo* MSN firing (Mahon et al., 2006). The reward signal was present and potentiated all synapses of presynaptic neurons active during a rewarded pattern. This phase emulates learning, as MSN learns to discriminate patterns by spiking in response to rewarded patterns and not spiking in response to non-rewarded patterns.
- The maintenance phase models spontaneous activity with $\lambda = 4\lambda = 20$ Hz and random presentations of patterns ($\eta = 0$) in the absence of rewards, allowing to evaluate the system's ability to sustain a discrimination between learnt patterns. We chose to take $\lambda = 4\lambda$ to shorten our simulations and speed up the decrease of memory. All results are still true for $\lambda = \lambda$, except that memory is maintained for longer times than our simulations permitted.

- (d) The relearning phase, with the same parameters as the learning phase (a), is used to measure the system ability to learn again patterns, after a period of spontaneous activity.

QUANTIFICATION AND STATISTICAL ANALYSIS

Data analysis for patch-clamp recordings

Off-line analysis was performed with Fitmaster (Heka Elektronik), Igor-Pro 6.0.3 (Wavemetrics, Lake Oswego, OR, USA) and Matlab R2012b (Mathworks). Statistical analyses were performed with Prism 5.02 software (San Diego, CA, USA). “n” refers to the number of experiments (performed on a single neuron from a single slice). All results are expressed as mean ± 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*). For the fits in Figures 4D and 4I, we interpolated 100 points linearly using `scipy.interpolate.interp1d` for each STDP curve and then applied a Savitzky-Golay filter (from `scipy.signal.savgol_filter`) with parameters `window_length=25` and `polyorder=2`. We also added the same interpolated data for significant LTP and LTD, in the range [-30, 0 ms] at $F_{\text{pairings}}=2.5\text{Hz}$ for DMS-MSNs (Figures 3G and 3I).

Mathematical model simulations and statistical analysis

Simulations were performed on Python 3.X, using the Anaconda suite (Anaconda Software Distribution, Computer software Version 2-2.4.0. Anaconda, Nov. 2016. Web. <https://anaconda.com>). The Python libraries of numeric calculus *numpy* and plotting *matplotlib* were used. Custom code is freely accessible on https://github.com/gvignoud/dms_dls. Simulations were run on the INRIA CLEPS cluster and HPC resources from GENCI-IDRIS, using GNU parallel (Tange, O. (2020, May 22). GNU Parallel 20200522 (“Kraftwerk”). Zenodo. <https://doi.org/10.5281/zenodo.3841377>). We used a Euler scheme to simulate our network and Poisson processes, with $dt = 0.2$ ms.

To study the network evolution during the different phases and compute learning accuracy, we evaluated some properties of the network every 50 pattern iterations (except at the beginning of each phase, where we recorded every 5 pattern iterations). During these test sessions, we froze the network structure by considering that

- Both types of plasticity are turned off;
- The three noise components described above were suppressed ($\lambda = 0, \tau = 0$);
- All patterns were successively presented to the network, and the accuracy was computed using the MSN responses, as described in Equation (1);
- Between each pattern, the MSN potential was reset to its equilibrium value, in order to avoid influence of one pattern to another.

For each set of parameters, we ran 200 different simulations. Statistics were computed on a random split of the simulations into 10 sets of 20 simulations, to compare statistics of performance of the network across multiple conditions. We use statistical t-test from `scipy.stats` Python library (* $p < 0.05$, ** $p < 0.005$, *** $p < 0.0005$).

We started by collecting the mean accuracy at the end of each phase A_j for $j = 1, 2, 3, 4$.

To characterize the kinetics of learning in the maintenance phase, we fitted a sigmoidal function to the curve of accuracy as a function of time. This generic sigmoid with 5 parameters, was given by:

$$S(A_{\text{init}}, t_{\text{init}}, A_{\text{end}}, d, g, t) = A_{\text{end}} + \frac{A_{\text{init}} - A_{\text{end}}}{1 + \left(\frac{t - t_{\text{init}}}{g}\right)^d} \quad (\text{Equation 11})$$

where A_{init} is the initial value of the sigmoid, t_{init} the starting time of the second phase (in terms of pattern iterations), A_{end} is the final value, g is a timescale parameter, while d is a shape parameter of the sigmoid. Fitting the sigmoid allows comparing the dynamics in the maintenance phase for various conditions, and in particular the performance of symmetric and asymmetric anti-Hebbian STDP. The initial value was set at $A_{\text{init}} = A_2$ and the ending value at $A_{\text{end}} = A_1$. The fits were realized by estimating the best values of d and g to reproduce the accuracy dynamics and were performed using the `scipy.optimize.curvefit` function of the `scipy` Python library.

We compared maintenance of the learning task through the characteristic time of decay to represent the speed of decrease,

$$T_{\text{maintenance}} = \min\left(\max\left(0, \frac{g}{d}\right), 1000\right). \quad (\text{Equation 12})$$

Finally, to measure the relearning characteristic time, i.e. the time necessary for the system to relearn patterns after the maintenance phase, we define $T_{\text{relearning}}$ as follows. Remembering that A_1 (respectively, A_2) is the accuracy after the initial phase (respectively, learning phase), we define $T_{\text{relearning}}$ as the time needed in the relearning phase to learn again at least 60% of the previously learned accuracy,

$$T_{\text{relearning}} = \inf\{t > 0 \mid \text{Accuracy}(t) \geq 0.6 \times A_2 - A_1\} \quad (\text{Equation 13})$$

We investigated how synaptic weight during the maintenance phase deviate from those at the end of the learning phase. To this end, we defined W_{ref} the synaptic weights at the end of the learning phase, and used various metrics to analyze the divergence of the weights from this value during maintenance:

The divergence of the L^2 norm,

$$d_2(W) = \frac{1}{1 + \sqrt{\frac{\sum_i W_i W_{\text{ref},i}^2}{\sum_i W_{\text{ref},i}^2}}} \quad (\text{Equation 14})$$

which is equal to 1 when $W = W_{\text{ref}}$ and decays to 0 as the Euclidean distance between the two weight vectors increases. A large $d_2(W)$ (i.e. close to 1) means that weights remained similar to the reference, and a decay of that quantity estimates how quickly the weight vector deviates from reference.

One may consider that relative values of weights, rather than their absolute amplitude, contain a particularly important information in learning. W_{ref} provides a direction in the space of weights, and we estimated the alignment of the weight vector at a given time with W_{ref} through the *cosine similarity* of the centered synaptic weight:

$$sp(W) = \frac{\sum_i W_i \bar{W}_i \times W_{\text{ref},i} \bar{W}_{\text{ref},i}}{\sqrt{\sum_i W_i \bar{W}_i^2} \times \sqrt{\sum_i W_{\text{ref},i} \bar{W}_{\text{ref},i}^2}} \quad (\text{Equation 15})$$

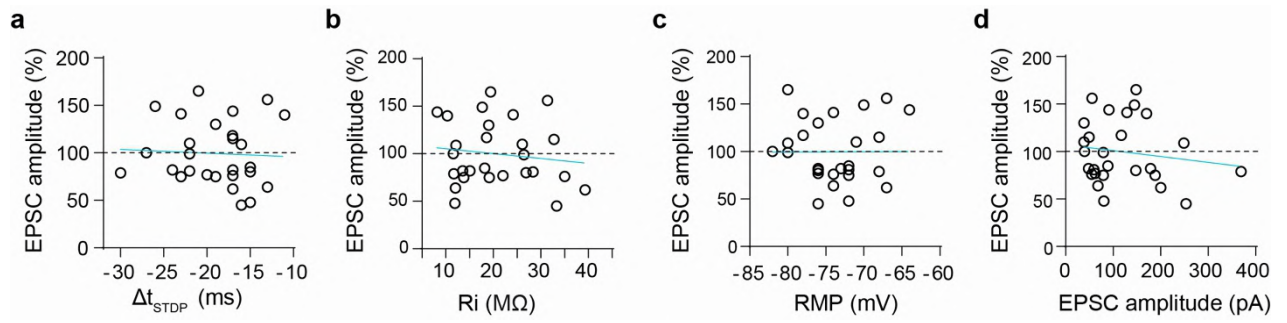
where \bar{x} for $x \in \mathbb{R}^P$ denotes the average of the vector component.

Cell Reports, Volume 38

Supplemental information

**Striatum expresses region-specific plasticity
consistent with distinct memory abilities**

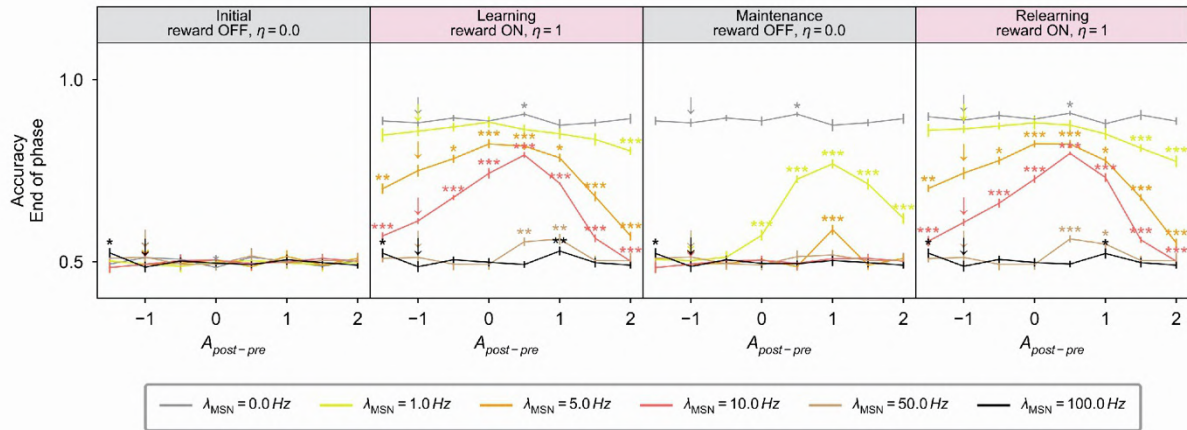
Sylvie Perez, Yihui Cui, Gaëtan Vignoud, Elodie Perrin, Alexandre Mendes, Zhiwei Zheng, Jonathan Touboul, and Laurent Venance



Supplementary Figure 2: STDP polarity of DMS-MSNs for $F_{\text{pairings}}=2.5\text{Hz}$ is not correlated to their Δt_{STDP} , R_i , RMP or EPSP amplitude (related to Figure 3).

STDP amplitudes and polarity were not correlated with (a) Δt_{STDP} ($R=0.0541$, $p=0.7888$), (b) R_i ($R=0.1314$, $p=0.5135$), (c) RMP ($R=0.9740$, $p=0.9740$) or (d) EPSP amplitude ($R=0.1525$, $p=0.4476$) of the recorded DMS-MSNs ($n=27$) following 100 post-pre pairings at 2.5Hz with $-30 < \Delta t_{\text{STDP}} < 0\text{ms}$. Blue lines: Pearson's correlation.

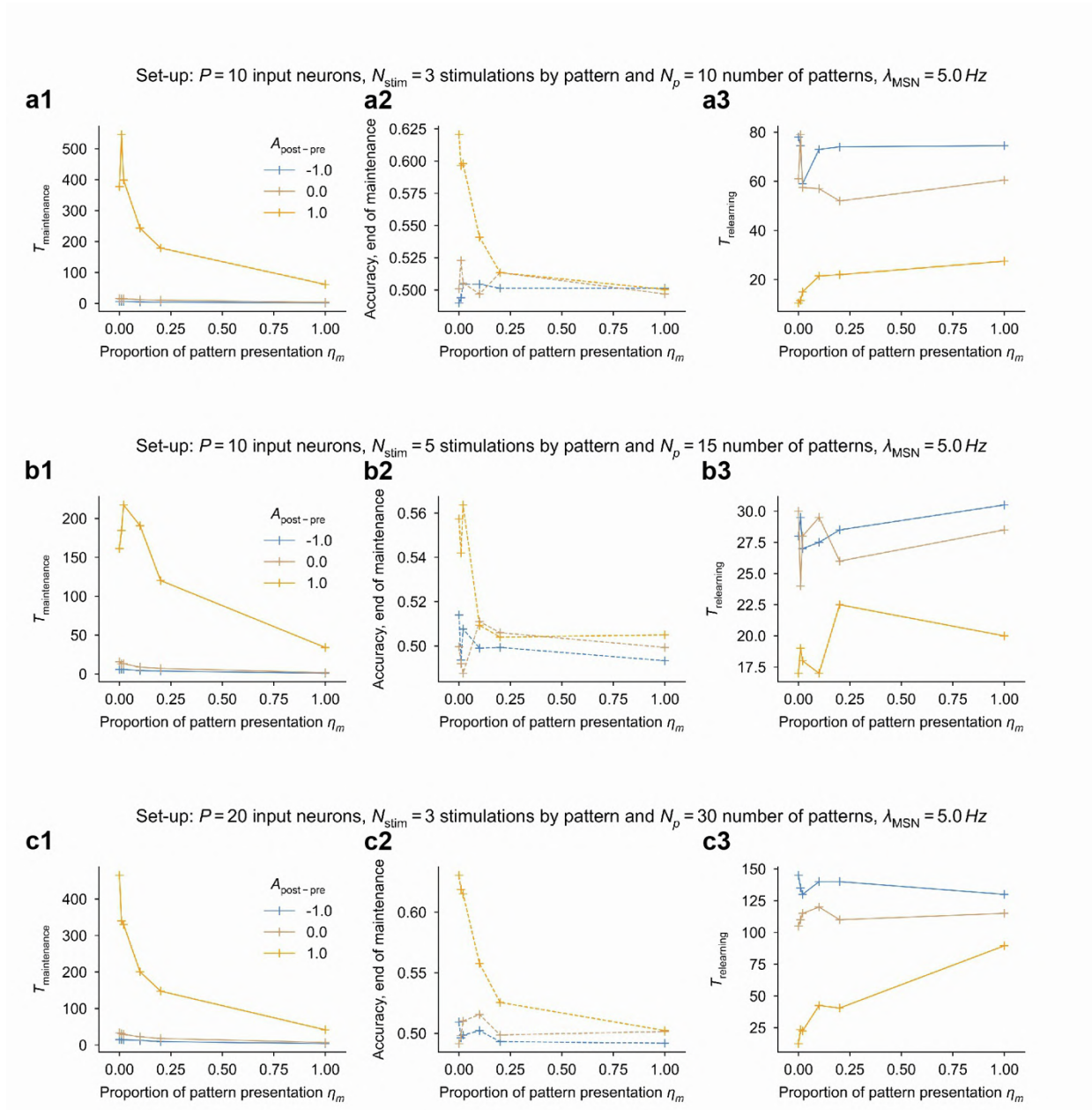
Set-up: $P = 10$ input neurons, $N_{\text{stim}} = 3$ stimulations by pattern and $N_p = 15$ number of patterns



Supplementary Figure 3: Learning task with different noise values λ_{MSN} (related to Figure 7).

Accuracy at the end of each phase as a function of the type of plasticity (where $A_{\text{post-pre}}$ parameterizes the plasticity) with different values of noise λ_{MSN} tested (see different colors).

Mean of results over 10 sets of 20 simulations with errors bars representing $\pm SD/2$. Statistical t-test from scipy.stats Python library; *: $p < 0.05$, **: $p < 0.005$, ***: $p < 0.0005$.



Supplementary Figure 4: Learning task using various setups (P , N_{stim} and N_p) (related to Figure 7).

Influence of η_m on the learning parameters for (a) $P = 10$ input neurons, $N_{stim} = 3$ stimulations by pattern, $N_p = 10$ patterns, (b) $P = 10$ input neurons, $N_{stim} = 5$ stimulations by pattern, $N_p = 15$ patterns and (c) $P = 20$ input neurons, $N_{stim} = 3$ stimulations by pattern, $N_p = 30$ patterns.

(a-c) Dependence of characteristic time of maintenance $T_{maintenance}$ (**a1-c1**), accuracy at the end of the maintenance phase (**a2-c2**) and characteristic time of relearning $T_{relearning}$ (**a3-c3**) on the type of plasticity $A_{post-pre}$ and stimulus presentation frequency η_m . Mean of results over 10 sets of 20 simulations with errors bars representing $\pm SD/2$. Statistical t-test from scipy.stats Python library; *: $p < 0.05$, **: $p < 0.005$, ***: $p < 0.0005$.

DMS-MSNs vs DLS-MSNs	STDP: post-pre pairings $\Delta t_{\text{STDP}} \sim -15 \text{ ms}$	STDP: pre-post pairings $\Delta t_{\text{STDP}} \sim +15 \text{ ms}$
DLS-MSNs	Control: $162 \pm 12\%$, $n=16$, $p < 0.0001$ +AP5: $92 \pm 11\%$, $n=9$, $p=0.3775$	Control: $77 \pm 4\%$, $n=14$, $p < 0.0001$ +AM251: $98 \pm 7\%$, $n=5$, $p=0.5688$
DMS-MSNs	Control: $78 \pm 8\%$, $n=8$, $p < 0.0001$ +AM251: $68 \pm 6\%$, $n=11$, $p < 0.0001$ +AP5: $94 \pm 11\%$, $n=7$, $p=0.1059$ +Mibefradil: $90 \pm 13\%$, $n=8$, $p=0.0751$	Control: $73 \pm 4\%$, $n=16$, $p < 0.0001$ +AM251: $95 \pm 6\%$, $n=5$, $p=0.4614$

Supplementary Table 1. DLS- and DMS-STDP (related to Figures 1 and 2). Mean EPSC amplitude recorded 50-60 minutes after STDP protocol; Statistics: one sample unpaired *t* test.

DMS-MSNs vs DLS-MSNs (STDP at F_{pairings})	$-100 < \Delta t_{\text{STDP}} < -30$ (ms)	$-30 \leq \Delta t_{\text{STDP}} < 0$ (ms)	$0 < \Delta t_{\text{STDP}} \leq 30$ (ms)	$30 < \Delta t_{\text{STDP}} < 100$ (ms)
DLS-MSNs STDP $F_{\text{pairings}}=1\text{Hz}$ ($n=41$)	97±5%, $n=4$, $p=0.6205$	161±13%, $n=21$, $p < 0.0001^{(1)}$	70±6%, $n=13$, $p=0.0004$	105±5%, $n=4$, $p=0.4670$
DLS-MSNs STDP $F_{\text{pairings}}=2.5\text{Hz}$ ($n=36$)	146±14%, $n=13$, $p=0.0077$	146±15%, $n=9$, $p=0.0233$	139±20%, $n=6$, $p=0.0082$	86±3%, $n=8$, $p=0.0006$
DLS-MSNs STDP $F_{\text{pairings}}=5\text{ Hz}$ ($n=52$)	171±15%, $n=23$, $p < 0.0001^{(1)}$	160±13%, $n=10$, $p=0.0015$	146±13%, $n=11$, $p=0.0062$	143±14%, $n=8$, $p=0.0222$
DMS-MSNs STDP $F_{\text{pairings}}=1\text{Hz}$ ($n=39$)	74±9%, $n=6$, $p=0.0333$	78±8%, $n=10$, $p < 0.0158$	73±4%, $n=16$, $p < 0.0001$	73±8%, $n=7$, $p=0.0126$
DMS-MSNs STDP $F_{\text{pairings}}=2.5\text{Hz}$ ($n=59$)	85±7%, $n=10$, $p < 0.0085^{(1)}$	100±7%, $n=27$, $p=0.5000^{(1), (2)}$	78±8%, $n=8$, $p=0.0273$	78±5%, $n=14$, $p=0.0008$
DMS-MSNs STDP $F_{\text{pairings}}=5\text{Hz}$ ($n=27$)	62±7%, $n=5$, $p=0.0024$	72±6%, $n=11$, $p=0.0008$	78±9%, $n=6$, $p=0.0121$	86±5%, $n=5$, $p=0.0439$

Supplementary Table 2. DLS- and DMS-STDP for various Δt_{STDP} ($-100 < \Delta t_{\text{STDP}} < 100\text{ms}$) and F_{pairings} (1, 2.5 and 5 Hz) (related to Figure 3).

Statistics: one sample unpaired t test except for ⁽¹⁾: Mann-Whitney test. ⁽²⁾: We considered all 27 DMS-MSN STDP within $-30 \leq \Delta t_{\text{STDP}} < 0$. However, this lack of significant synaptic plasticity (100±7%, $n=27$) does not reflect the plasticity map since we observed similar number of cases of LTP (72±3%, $p < 0.0001$, $n=11$) and LTD (134±6%, $p=0.0002$, $n=14$); the two remaining DMS-MSNs did not exhibit significant plasticity.

DMS-MSNs vs DLS-MSNs	F _{pairings} = 2.5 Hz $\Delta t_{STDP} \sim -15$ ms	F _{pairings} = 1 Hz $\Delta t_{STDP} \sim +15$ ms
DMS-D1 ⁺ -MSNs	Control: 74±6%, n=8, p<0.0001 +AP5: 94±3%, n=7, p=0.1255	Control: 73±4%, n=5, p=0.0005
DMS-D1 ⁻ -MSNs	Control: 158±15%, n=8, p<0.0001 +AP5: 98±2%, n=6, p=0.5884	Control: 67±12%, n=6, p<0.0001

Supplementary Table 3. STDP for 100 pairings at 2.5 and 1 Hz in D1⁺ and D1⁻ DMS-MSNs (related to Figure 4). Statistics: one sample unpaired *t* test.

<i>Ex vivo</i> STDP (after Rotarod)	Habituated mice (n=9 mice)	Early-trained mice (n=8 mice)	Late-trained mice (n=10 mice)
DMS D2 ⁻ -MSNs	81±7%, n=7, p=0.0002	100±9%, n=6, p=0.1566	81±7%, n=10, p<0.0001
DMS D2 ⁺ -MSNs	161±22%, n=6, p<0.0001	100±4%, n=7, p=0.5850	163±19%, n=8, p<0.0001
DLS D2 ⁻ -MSNs	165±22%, n=7, p<0.0001	94±7%, n=9, p=0.2795	192±31%, n=10, p<0.0001
DLS D2 ⁺ -MSNs	161±27%, n=7, p<0.0001	195±38%, n=7, p<0.0001	97±11%, n=7, p=0.4223

Supplementary Table 4. *Ex vivo* STDP for 100 pairings at 2.5 Hz in D2⁺ and D2⁻ MSNs (related to Figure 5). Statistics: one sample unpaired *t* test.

Phase	Initial	Learning	Maintenance	Relearning
Reward	No	Yes	No	Yes
Random Noise λ_r	$4\lambda_{MSN} = 20Hz$	$\lambda_{MSN} = 5Hz$	$4\lambda_{MSN} = 20Hz$	$\lambda_{MSN} = 5Hz$
Rate of Pattern presentation η	η_m	1	η_m	1

Supplementary Table 5: Parameters for the different phases of the learning task used in the mathematical model (related to Figure 6 and STAR Methods). Anti-Hebbian STDP is present in all phases and each phase lasts for 500 iterations.

P	(10,20)
τ	16ms
V_{eq}	-80mV
R	80M Ω
V_{th}	-45mV
N_p	(10,15) for $P = 10$ and (30) for $P = 20$
N_{stim}	(3,5)
$A_{post-pre}$	(-1.5, -1.0, -0.5, 0., 0.5, 1.0, 1.5, 2.)
$A_{pre-post}$	(-1.0, 0.)
τ_s	20ms
A_{reward}	(0., 0.95)
ε	0.02
τ_p	0.2ms
λ_{MSN}	5Hz
η_m	(0., 0.01, 0.02, 0.1, 0.2, 1.0)
dt	0.2

Supplementary Table 6. Parameters of the mathematical model to study learning features in DMS and DLS (related to Figure 6 and STAR Methods).

I. Article II

Cerebellar theta-burst stimulations prevent Levodopa-induced dyskinesia in mice and normalize brain activity

Coutant B, Frontera J*¹, Perrin E*², Combes A*¹, Tarpin T¹, Menardy F¹, Mailhes-Hamon C¹, Perez S², Degos B², Venance L², Léna C¹, Popa D¹.

¹Neurophysiology of Brain Circuits Team, Institut de biologie de l'École normale supérieure (IBENS), École normale supérieure, CNRS, INSERM, PSL Research University, 75005, Paris, France

²Center for Interdisciplinary Research in Biology (CIRB), Collège de France, CNRS, INSERM, Université PSL, Paris, France

*Ces auteurs sont co-second auteurs

La maladie de Parkinson est une maladie neurodégénérative où on observe une perte progressive des neurones dopaminergiques dans la substantia nigra pars compacta et de leurs projections denses (principalement) vers le striatum, responsable des symptômes moteurs de la maladie. La thérapie à la lévodopa (L-DOPA) est le traitement symptomatique de référence de la maladie de Parkinson. Néanmoins, avec l'évolution de la maladie et l'exposition chronique à la L-DOPA, 50 à 80 % des patients présentent une série de complications motrices induites par la lévodopa dans les 5 ans suivant le traitement (Ahlskog *et al.*, 2001), notamment des mouvements involontaires anormaux débilissants, appelés dyskinésie induite par la lévodopa (Aquino et Fox, 2015). A ce stade de la maladie et du traitement à la L-DOPA, il n'existe que très peu d'options thérapeutiques pour diminuer les dyskinésies. Une des alternatives est la stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique mais ce traitement, très invasif, ne bénéficie qu'à une minorité des patients (5-10%) du fait de critères d'éligibilité stricts. Le cervelet est impliqué dans la maladie de Parkinson et dans le développement des dyskinésies. La stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique provoque une modulation de l'activité métabolique du cervelet (Hilker *et al.*, 2004 ; Payoux *et al.*, 2004). La L-DOPA régule l'hyperactivité du cervelet observé chez les patients parkinsoniens au repos (Wu *et al.*, 2009) et l'hyperactivité a également été observé dans les noyaux cérébelleux profonds de souris 6-OHDA (Menardy *et al.*, 2019). Chez des patients

dyskinétiques, il a été observé un déficit du contrôle moteur prédictif guidé visuellement ce qui implique une altération de la plasticité cérébelleuse (Stevenson *et al.*, 2014).

Il est donc indispensable d'obtenir une meilleure compréhension des réseaux cérébraux contrôlant la génération et l'expression des dyskinésies pour développer des traitements appropriés et pouvant bénéficier au plus grand nombre des patients. Des anomalies associées aux dyskinésies ont été régulièrement observées dans les ganglions de la base, le thalamus et le cortex moteur chez les humains (Alonso-Frech *et al.*, 2006 ; Guerra *et al.*, 2019), les primates (Beck *et al.*, 2019) et les rongeurs (Girasole *et al.*, 2018).

Question posée:

Une atténuation des dyskinésies chez l'homme a été observée à la suite de stimulations magnétiques transcrâniennes (en thêta burst) des hémisphères cérébelleux (Brusa *et al.*, 2012 ; Koch *et al.*, 2009). Le but de cette étude était de comprendre les mécanismes sous-jacents contribuant à la diminution des dyskinésies lors des stimulations cérébelleuses. Afin de déterminer comment les stimulations cérébelleuses induisent une diminution des dyskinésies, nous avons réalisé quotidiennement de courts trains de stimulations optogénétiques des cellules de Purkinje chez des souris se déplaçant librement.

Principales observations:

- (1) Nous avons démontré que les stimulations optogénétiques des cellules de Purkinje sont suffisantes pour diminuer fortement les dyskinésies ou même empêcher leur développement.
- (2) Ce traitement symptomatique s'accompagne de la normalisation des décharges neuronales aberrantes dans les noyaux cérébelleux, le cortex moteur et le noyau parafasciculaire du thalamus.
- (3) L'inhibition de la voie cérébello-parafasciculaire contrecarre l'effet bénéfique des stimulations cérébelleuses.

(4) Les stimulations cérébelleuses inversent la polarité de la plasticité de type STDP au niveau des D1-MSNs : à la suite d'une séquence post-pré de STDP, nous obtenons de la LTD dans les D1-MSNs et de la LTP dans les D2-MSNs.








(5) Les stimulations cérébelleuses normalisent la surexpression de FosB, un facteur de transcription lié de manière causale aux dyskinésies.

Ces résultats montrent une atténuation, voir la prévention, des dyskinésies L-DOPA-induites par des stimulations quotidiennes des cellules de Purkinje, qui restaurent la fonction d'un large réseau moteur cérébral.


Ma contribution :

Pour cet article, j'ai réalisé la partie 4, avec les expériences de patch-clamp sur tranche de cerveaux (Figure 6) en testant des protocoles de STDP au niveau de l'axe cortico-striatal. Nous avons constaté que les stimulations préventives cérébelleuses inversent la LTP pathologique du striatum en LTD dans les neurones appartenant à la voie directe, un effet qui peut ensuite empêcher la consolidation d'une activité motrice anormale dans la voie directe et aider à rétablir des fonctions motrices normales.

Cerebellar stimulation prevents Levodopa-induced dyskinesia in mice and normalizes activity in a motor network

B er enice Coutant¹, Jimena Laura Frontera ^{1,3}, Elodie Perrin^{2,3}, Ad le Combes^{1,3}, Thibault Tarpin¹, Fabien Menardy ¹, Caroline Mailhes-Hamon¹, Sylvie Perez², Bertrand Degos², Laurent Venance ², Clément Léna ¹  & Daniela Popa ¹ 

Chronic Levodopa therapy, the gold-standard treatment for Parkinson's Disease (PD), leads to the emergence of involuntary movements, called levodopa-induced dyskinesia (LID). Cerebellar stimulation has been shown to decrease LID severity in PD patients. Here, in order to determine how cerebellar stimulation induces LID alleviation, we performed daily short trains of optogenetic stimulations of Purkinje cells (PC) in freely moving LID mice. We demonstrated that these stimulations are sufficient to suppress LID or even prevent their development. This symptomatic relief is accompanied by the normalization of aberrant neuronal discharge in the cerebellar nuclei, the motor cortex and the parafascicular thalamus. Inhibition of the cerebello-parafascicular pathway counteracted the beneficial effects of cerebellar stimulation. Moreover, cerebellar stimulation reversed plasticity in D1 striatal neurons and normalized the overexpression of FosB, a transcription factor causally linked to LID. These findings demonstrate LID alleviation and prevention by daily PC stimulations, which restore the function of a wide motor network, and may be valuable for LID treatment.

¹Neurophysiology of Brain Circuits Team, Institut de biologie de l' cole normale supérieure (IBENS),  cole normale supérieure, CNRS, INSERM, PSL Research University, 75005 Paris, France. ²Center for Interdisciplinary Research in Biology (CIRB), College de France, CNRS, INSERM, Université PSL, Paris, France. ³These authors contributed equally: Jimena Laura Frontera, Elodie Perrin, Ad le Combes. email: clement.lena@bio.ens.psl.eu; daniela.popa@bio.ens.psl.eu

Motor symptoms of Parkinson's disease (PD) are caused by a progressive loss of dopaminergic neurons in the substantia nigra *pars compacta*, and of their dense projections to the striatum. The gold-standard symptomatic therapy for PD patients is Levodopa (L-DOPA). However, with disease progression and chronic exposure to L-DOPA, 50–80% of patients experience a wide range of motor levodopa-induced complications within 5–10 years of treatment¹ including debilitating abnormal involuntary movements, called levodopa-induced dyskinesia (LID)². So far, very few therapeutic options are available to circumvent the advent of LID in the course of L-DOPA treatment. A better understanding of the brain networks controlling LID generation and expression is critical to the development of appropriate treatments.

LID-associated abnormalities have been consistently observed in the basal ganglia, the thalamus and the motor cortex in humans^{3–6}, primates^{7–10} and rodents^{11–15}. In line with these observations, interactions in this inter-connected motor network contribute to LID pathophysiology¹⁶. More recently, alleviation of LID in humans has been observed following stimulation of the cerebellum^{5,17–20}. While a single short (1–2 min) session of repetitive transcranial magnetic (rTMS) continuous theta burst (cTBS) stimulation over the cerebellum only transiently reduced LID, the repetition of stimulation sessions over 2 weeks yielded to a reduction of peak-dose LID over weeks after the sessions^{18,19}. This showed that cerebellar stimulation could reduce the expression of LID. The impact of this stimulation was observed in both the cerebellar hemispheres and the cerebellar nuclei of dyskinetic patients¹⁷ and the authors suggested that their effect is mediated by the output cells of the cerebellar cortex, the Purkinje cells (PC), and propagated to downstream structures. However, how cerebellar stimulation modulates the activity of the cerebellum and other motor structures to alleviate LID and whether it acts on core mechanisms associated to LID are still unknown.

A first hypothesis would be that cerebellar stimulation corrects motor cortex dysfunction observed in dyskinesia. Indeed, dyskinetic patients present an increase in cerebral blood flow in the primary motor cortex²¹, as well as abnormal synaptic plasticity²². Similarly, dyskinetic rats exhibit changes in gene expression²³ and an increased activity in about half of the neurons of the motor cortex²⁴. In addition, subthalamic deep brain stimulation, which reduces PD symptoms and thus prevents the need of high L-DOPA dosage leading to LID, has been proposed to act via an effect on the motor cortex^{25,26}. Likewise, cerebellar cTBS has been shown to exert a control on motor cortex plasticity²⁷. Moreover, anodal direct current stimulation over the cerebellum, which is thought to increase the cerebello-cortical coupling²⁸, also led to a decrease in LID²⁹. Therefore, the motor cortex could be the relay of cerebellar stimulation beneficial effects to the basal ganglia in the treatment of LID.

LID are also directly linked to abnormal molecular events taking place in striatal neurons^{30,31}. Most notably, LID have been causally linked to changes in the expression of FosB, a transcription factor, and its truncated splice variant Δ FosB. Dyskinetic patients³², primates^{33,34} and rodents^{35–39} show an overexpression of FosB/ Δ FosB that strongly correlates with the severity of dyskinesia³⁸. The upregulation of FosB/ Δ FosB in striatal neurons of experimental animals is sufficient to trigger LID following acute administration of levodopa^{7,40}, and reciprocally, the inactivation of striatal FosB/ Δ FosB reduces LID^{34,41} establishing the causal contribution of this transcription factor with LID. In addition, LID are associated with strong changes in striatal synaptic plasticity^{14,42}. These aberrant corticostriatal plasticities are indeed a feature shared with a number of other hyperkinetic movement disorders, suggesting that they participate to the pathological state^{43,44}. Besides its cortical inputs, the

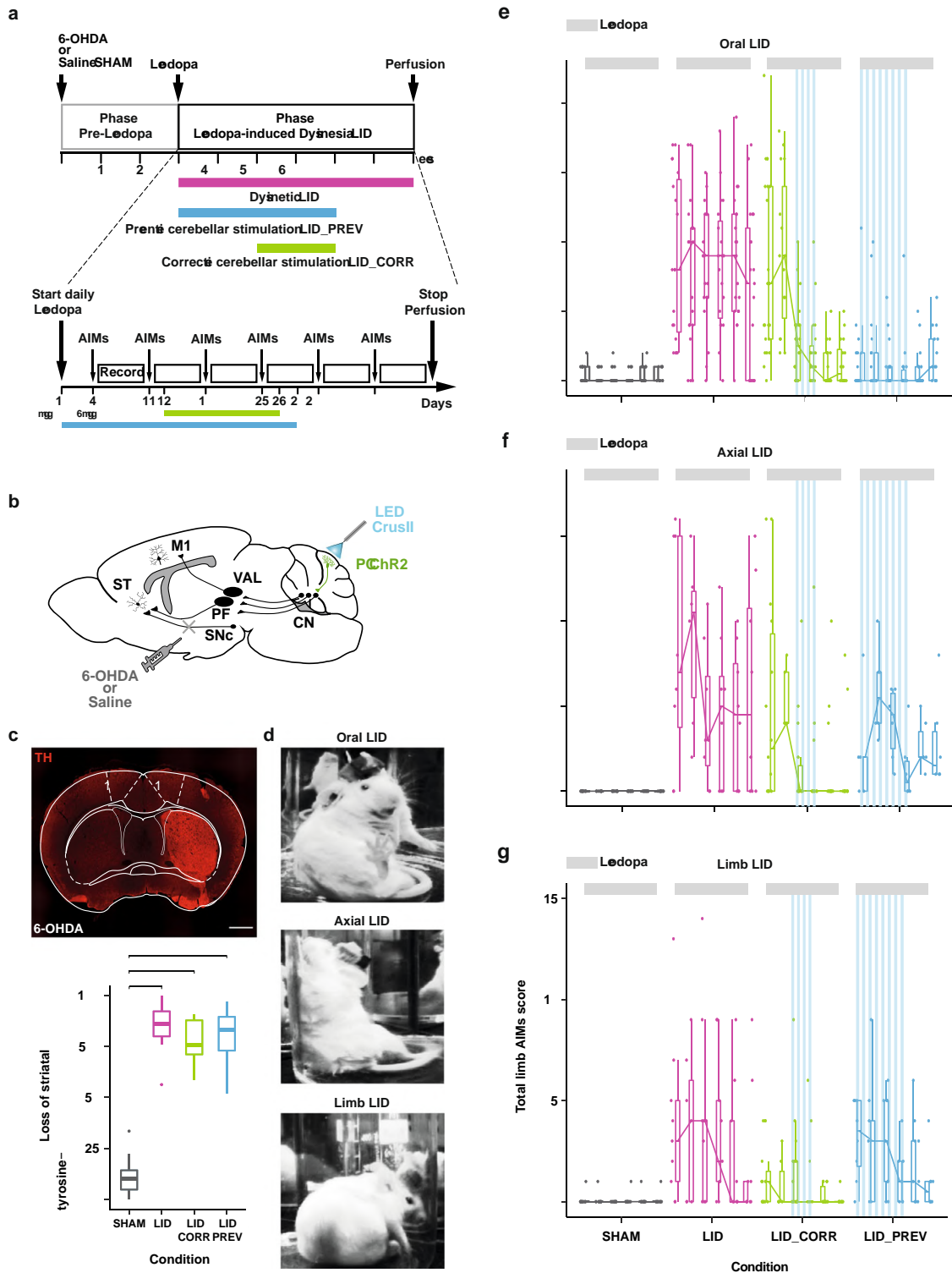
striatum receives massive inputs from the thalamus⁴⁵. Considering all of this, an alternative hypothesis would be that the thalamo-striatal pathway might relay therapeutic activities as demonstrated by the reduction of LID following deep brain stimulation of the intralaminar thalamo-striatal CM-PF complex in PD patients⁴⁶ and dyskinetic rats⁴⁷. The cerebellum indeed projects to the basal ganglia by way of the intralaminar thalamus^{48–51}, including the parafascicular nucleus^{52–54} and may control corticostriatal plasticity⁴⁹. Cerebellar stimulation could therefore restore striatal function in LID via the cerebello-thalamo-striatal disinaptic pathway.

To investigate the mechanisms underlying LID alleviation by cerebellar stimulation, we studied the effects of optogenetic PC stimulation on LID using L7-ChR2-YFP (Yellow Fluorescent Protein) mice⁵⁵ in combination with a well-known mouse model of LID⁵⁶. We performed daily brief sessions of theta-rhythm optogenetic stimulations of PC in CrusII, the region associated with orolingual sensorimotor function of the cerebellum^{57,58}. These stimulations did specifically suppress, or even prevent, if administered early enough, severe orolingual LID. These behavioral findings were paralleled with a normalization of the aberrant neuronal activities in the interposed nucleus, the oral primary motor cortex, and the parafascicular thalamus, indicating a wide-scale action of cerebellar stimulation on the motor system. The chemogenetic inactivation of the cerebello-parafascicular pathway counteracted the beneficial effects of cerebellar stimulation, suggesting that they are mediated via the cerebello-thalamo-striatal pathway. Indeed, cerebellar stimulation reversed the sign of corticostriatal plasticity by promoting long-term depression in D1-expressing neurons and normalized the striatal expression of FosB/ Δ FosB indicating that cerebellar stimulation acts on the core mechanisms of LID genesis.

Results

Optogenetic stimulation of Purkinje cells in the orolingual region of the cerebellar hemisphere specifically suppress or prevent orolingual dyskinesia

To study the effect of repeated daily sessions of optogenetic stimulations of PC on dyskinesia, we used a classical mouse model of LID^{56,59}. LID were produced by repeated systemic injections of levodopa in mice that underwent severe dopaminergic depletion following 6-OHDA injection in the median forebrain bundle, which mainly projects to the dorsal striatum (Fig. 1a–c). All dopaminergically-depleted mice presented parkinsonian-like symptoms during the pre-levodopa phase (Fig. S1a) as observed by the classical test of the asymmetric use of the forepaw⁶⁰ (Fig. S1b and Table S1). As LID can be divided into different subtypes (oral, limb, and axial) (see “Methods”) and the fractured somatotopy of the cerebellum has described a specific region in the cerebellar hemispheres, CrusII, hosting dense projections from the orolingual area⁵⁷, oral LID has been used as a powerful readout of the potential beneficial impacts of cerebellar stimulation centered on CrusII. All LID subtypes were scored on the fourth day of the protocol when animals received 6 mg/kg L-DOPA dosage (Fig. 1a). 6-OHDA-lesioned animals chronically treated with levodopa alone (condition “LID”, $N = 19$) indeed exhibited severe oral, axial and limb dyskinesia, compared to control mice, also called SHAM animals (condition “SHAM”, $N = 17$) (Fig. 1d–g). SHAM animals are unlesioned mice receiving daily dose of levodopa treatment. The dyskinesia score in LID mice peaked around 30–40 min after levodopa injection (Figs. S2b, S3b and S4b) as described in previous studies^{61,62}, consistent with LID severity following plasmatic levels of levodopa^{56,63}, hence referred to as peak-dose dyskinesia. These effects were observed during the 6 weeks of daily levodopa administration.



SHAM mice, exposed to chronic levodopa treatment, received either corrective or preventive optogenetic cerebellar stimulation or none. They exhibited only mild or no dyskinesia of any kind, neither before nor during cerebellar stimulation (Fig. S5), suggesting that cerebellar stimulation does not induce any kind of abnormal motor phenotype, and they were therefore pooled together for behavioral analysis.

We first attempted to reproduce the beneficial effects observed in dyskinetic patients¹⁹ following two weeks of cerebellar stimulation in our mouse model of LID. To examine whether PC stimulation

efficiently reverses LID, brief trains of optogenetic stimulations at theta frequency^{19,64} (see “Methods”) were delivered daily in mice expressing Chr2-YFP specifically in PC^{55,60} (Fig. 2b, c), at the peak of LID expression (30 min after injection), starting 2 weeks after the start of the levodopa treatment (6 mg/kg), thus after LID development (“corrective stimulation”) (Fig. 1a). In 6-OHDA-lesioned mice exhibiting severe dyskinesia, 2 weeks of daily corrective PC stimulations on the cerebellar orolingual region CrusII significantly reduced oral dyskinesia (condition “LID-CORR”, *N* = 24, Fig. 1e, S2b and Table S2). This beneficial effect

Fig. 1 Optogenetic stimulation of Purkinje cells in the orolingual region of the cerebellar hemisphere specifically suppresses or prevents orolingual dyskinesia. **a** Experimental timeline. Dyskinetic mice (LID, magenta): 6 weeks of levodopa treatment. Preventive mice (LID_PREV, blue): 6 weeks of levodopa treatment + 4 weeks of cerebellar stimulation. Corrective mice (LID_CORR, green): 6 weeks of levodopa treatment + 2 weeks of cerebellar stimulation. AIMS corresponds to the evaluation of Abnormal Involuntary Movements (LID). **b** Sagittal schematic of a mouse brain showing cerebello-thalamo-cortical and -striatal pathways, Chr2-YFP in Purkinje cells (PC Chr2, green), and injection site of 6-OHDA or saline. M1: Primary motor cortex, ST: striatum, VAL: Ventroanterior-ventrolateral complex of the thalamus, PF: Parafascicular nucleus of the thalamus, SNC: Substantia nigra pars compacta, CN: cerebellar nuclei, CrusII: Crus2 of the ansiform lobule. **c** **paper panel**: Coronal section from a mouse unilaterally-lesioned with 6-OHDA stained with anti-tyrosine hydroxylase (TH). Scale bar: 0.5 mm. Bottom panel Boxplot showing the average loss of striatal TH-positive fibers (%) between the lesioned and the intact striatum in SHAM (gray, N = 17), LID (magenta, N = 13), LID_CORR (green, N = 10), and LID_PREV (blue, N = 17). **d** Examples of orolingual (top), axial (middle), and limb (bottom) levodopa-induced dyskinesia in dyskinetic mice. **e** Boxplot showing the sum of oral LID scores across the 6 weeks of levodopa treatment (6 mg/kg) (light gray bar) for SHAM (N = 18), LID (N = 19); LID_CORR (N = 17); LID_PREV (N = 24). **f** Boxplot showing the sum of axial LID across the 6 weeks of levodopa treatment (6 mg/kg) (light gray bar) for SHAM (N = 12), LID (N = 8), LID_CORR (N = 14), LID_PREV (N = 6). **g** Boxplot showing the sum of limb LID scores across the 6 weeks of levodopa treatment (6 mg/kg) (light gray bar) for SHAM (N = 14), LID (N = 9), LID_CORR (N = 15), LID_PREV (N = 9). Boxplots represent the lower and the upper quartiles as well as the median of LID score. Each boxplot corresponds to 1 week. Vertical lines represent the median \pm the standard deviation. Isolated points represent outliers of the distribution. Stripped blue lines: weeks of theta-burst PC stimulation. Kruskal-Wallis test with pairwise two-sided Wilcoxon test and Benjamini & Hochberg correction. *** $p < 0.001$; ** $p < 0.01$; * $p < 0.05$; * compared to SHAM; # to LID. Source data are provided as a Source Data file. See also Table S1.

outlasted the end of cerebellar stimulation for 2 weeks (weeks 8 and 9, Fig. 1e, S2b and Table S2) and the dyskinesia scores were then similar to those of the SHAM group (Table S2). Furthermore, after corrective PC stimulations over orolingual CrusII, the reduction in oral LID was more pronounced than in axial and limb dyskinesia (Fig. 1f, g, S2b and S4b). We were therefore able to reproduce the beneficial effects of cerebellar stimulation observed in dyskinetic patients on mice, confirming the usefulness of our model to study the modulations underlying cerebellar stimulation in the alleviation of LID.

We next wondered whether cerebellar stimulation could prevent the development of LID when administrated at the beginning of the levodopa treatment. To answer this question, another group of 6-OHDA-lesioned mice received daily cerebellar stimulation starting from the first day of levodopa administration (3 mg/kg) (“preventive” stimulation) i.e. before the development of dyskinesia (condition “LID_PREV”, N = 18). Preventive mice greatly differed from corrective animals as they did not develop LID before receiving cerebellar stimulation therefore, the initial state of the motor circuits is profoundly different when cerebellar stimulation started. Remarkably, the preventive group exhibited only mild to no orolingual dyskinesia, contrarily to unstimulated LID animals (Fig. 1e, S1b and Table S1). In conclusion, 2 weeks of daily cerebellar stimulation led to a dramatic decrease of LID expression that outlasted the stimulation, while stimulation starting concomitantly with levodopa administration prevented LID development, up to two weeks after the stimulation ended. Therefore, these results indicate a strong and long-lasting suppressive effect of peak-dose dyskinesia by cerebellar PC stimulation.

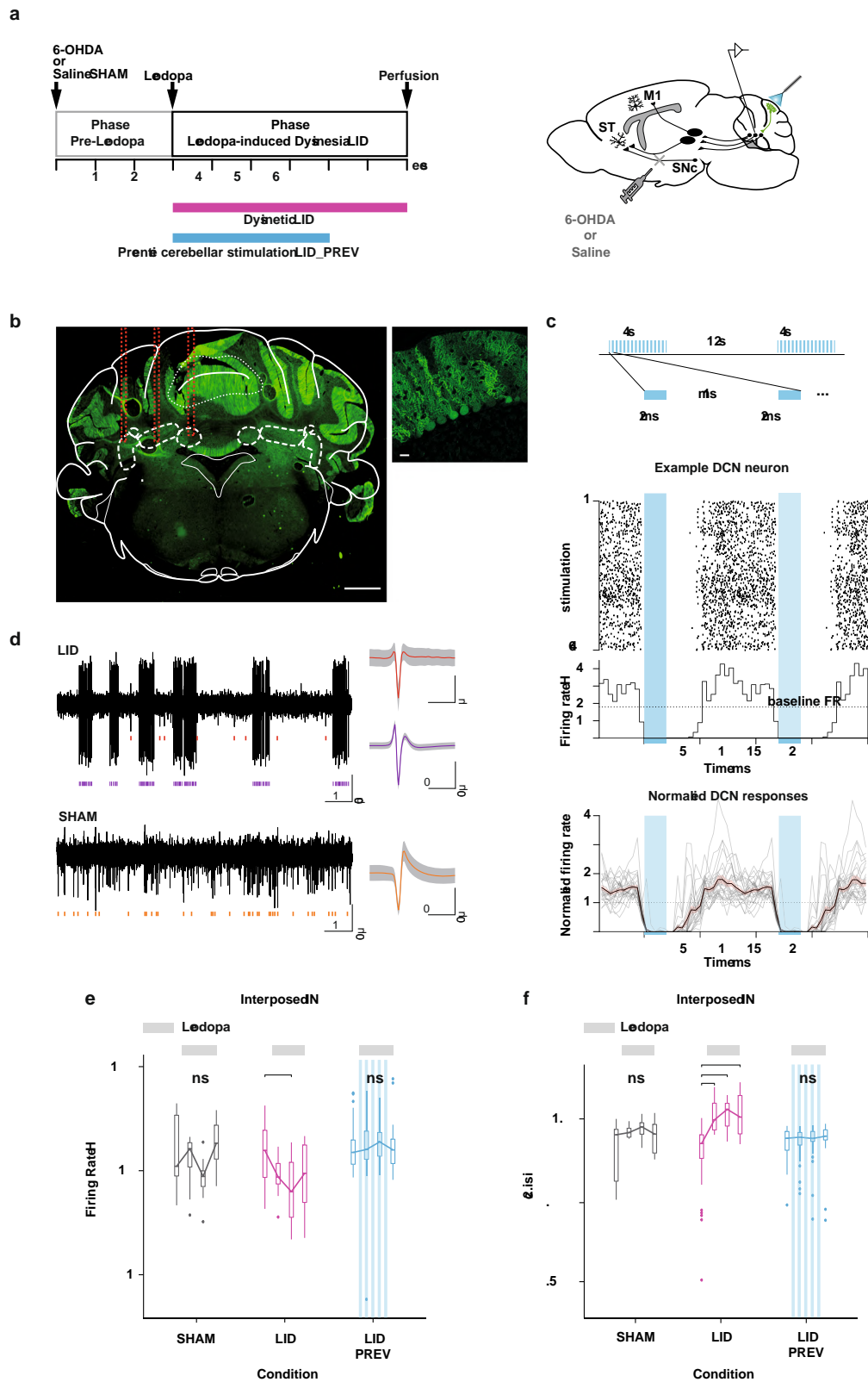
Previous studies in animal models of LID addressed exclusively “peak-dose” dyskinesia⁶⁵. Yet, mild dyskinesia also occurred outside the 2 hours-window following levodopa uptake in PD patients at the trough of blood levodopa concentration (“off-period” dyskinesia) or during the rising and falling phase of blood levodopa concentrations (diphasic dyskinesia) as review in⁶⁶. Therefore, analysis of dyskinesia observed 20 min before levodopa injection revealed that chronic PC stimulations on CrusII also suppressed or prevented oral “off-period” dyskinesia (Fig. S1c and Table S2).

In conclusion, daily sessions of opto-stimulation of PC in CrusII, which corresponds to the orolingual region of the cerebellar cortex, are sufficient to obtain a significant decrease of oral LID. These results bear resemblance with those obtained in PD patients in whom rTMS targeting posterior cerebellum improved LID scores^{18,19} but show a stronger effect than in

humans where the severity of dyskinesia was only reduced at the peak effect of levodopa. If administrated before LID development, cerebellar stimulation can even prevent LID appearance in preventive mice. Therefore, preventive animals represent a stronger and more interesting condition for the study of the mechanisms underlying LID alleviation and treatment. The rest of study will thus focus on this condition.

Purkinje cell stimulation over CrusII prevents the depressed activity of the interposed nucleus observed in LID mice. To test whether levodopa treatment results in changes of activity in the cerebellum, we chronically recorded neurons in the three cerebellar nuclei (CN): the interposed (IN), the dentate (DN), and the fastigial nuclei (FN) (Fig. 2b and S6b). Neuronal activity was recorded both before and after levodopa administration in freely moving 6-OHDA-lesioned and SHAM mice, for a total of 9 weeks (Fig. 2a, b and S6a–c). Recordings of CN neurons in three mice during theta-burst stimulation protocol revealed that cells in the three CN were strongly inhibited by PC stimulations (hence likely receiving inputs from the stimulated area) and exhibited an increased firing rate relative to the baseline activity when stimulation stopped (Fig. 2c). Because of the high variability of the firing rate in CN⁶⁷ and in the different conditions before the start of the levodopa treatment, we decided to focus on the evolution of the global activity throughout the protocol and only make intra-group comparisons. We observed that levodopa decreased the global activity of IN and DN, but not FN, in LID animals (Fig. 2d, S6d–f, Tables S4 and S5). We verified that this did not reflect changes in motor activity as no differences were observed in CN activity during levodopa treatment in SHAM mice, whether the animals were moving or not^{68,69} (Supp. Text, Fig. S6 and S7). Altogether, these results constitute the first evidence of a dysregulated activity of the output nuclei of the cerebellum in LID.

Moreover, in preventive animals, receiving 4 weeks of PC stimulation at the beginning of the levodopa treatment (LID_PREV), we found that the depressed activity in IN, induced by levodopa treatment in LID mice, was prevented following preventive PC stimulation (Fig. 2d and Tables S3). However, no significant prevention of the decrease in global activity in DN was observed following PC stimulation suggesting that this nucleus is less recruited in LID alleviation following preventive cerebellar stimulation (Fig. S6d–f and Tables S3). Taken together, these data show that repeated sessions of cerebellar stimulation affect the aberrant activity observed under levodopa treatment in IN, which suggests a prominent role of this structure in the normalization of dyskinesia.



The irregularity of neural discharge in the cerebellum is detrimental to motor control⁷⁰ and has been observed in rapid-onset dystonia-Parkinsonism^{71,72} and tremor⁷³. The average normalized difference of successive interspike intervals (cv2.isi) is a measure of irregularity of directly adjacent interspike intervals, and therefore

higher cv2.isi value indicates a more irregular cell activity⁷⁴. LID mice exhibited a higher cv2.isi in the IN, DN and FN during the entire period of levodopa treatment (Fig. 2e, S6e–g, Tables S3 and S4). The higher values of cv2.isi did not simply reflect increased bursting as the burst rate of LID mice decreased during levodopa treatment in the IN during locomotor activity (Supp. Text, Fig. S9a). Therefore, these results showed a more erratic and

Fig. 2 Purkinje cell stimulation normalizes ring rate and regularizes pattern of activity in the interposed nucleus. **a Left** Experimental timeline. Right Schematic of electrode implantation in the interposed nucleus (IN), ChR2-YFP expression in Purkinje cells (PC ChR2, green) and injection site of 6-OHDA or saline. ST: Striatum; SNc: substantia nigra pars compacta; M1: Primary motor cortex; PF: Parafascicular nucleus of the thalamus. **b Left** Coronal section from L7-ChR2-YFP mouse. Red lines: electrode's trajectory. Dotted white lines: IN, dentate (DN), and fastigial (FN) nuclei. Scale bar: 0.5 mm. Crus2: Crus2 of the ansiform lobule. Right PC expressing YFP. Scale bar: 20 μ m. **c Top** Theta-burst protocol. Middle Raster plot of a cerebellar nuclei (CN) neuron for each stimulation. Dotted line: Basal firing rate (FR) before the onset of stimulation. Blue box: Time of optogenetic stimulation. Bottom Summary of CN firing profiles ($n = 27$; $N = 3$) exhibiting a strong inhibition (>90%) during PC stimulation. The firing rate of each unit was normalized to its baseline. Shaded lines: mean \pm the standard deviation (std). **d** Examples of raw traces recorded in IN in LID (top) and SHAM (bottom) and their associated spike shape. **e** Firing rate (Hz) across 9 weeks in IN. Boxplots show the median (horizontal bars) over 4 categories of weeks. First boxplot: 2nd and 3rd weeks; second boxplot: 4th and 5th weeks when levodopa begins; third boxplot: 6th and 7th weeks; last boxplot: 8th and 9th weeks when stimulation stopped. **f** Coefficient of variation 2 (cv2.isi) across 9 weeks in IN. Same order of boxplot as panel **e**. Gray SHAM ($N = 5$); Magenta LID ($N = 3$); Blue LID_PREV ($N = 4$). Light gray lines: 6 weeks of levodopa treatment (3 boxplots; 6 mg/kg). Stripped blue lines: weeks of theta-burst stimulation. Boxplot represents the lower and the upper quartiles as well as the median rate (horizontal bars). Vertical lines represent the median \pm std. Isolated points represent outliers of the distribution. Welch Anova with two-sided Games Howell post-hoc test and one-way Anova's with two-sided Tukey post-hoc test based on Levene test. *** $p < 0.001$; ** $p < 0.01$; * $p < 0.05$; ns: $p > 0.5$. Source data are provided as a Source Data file. See also Tables S4–S6.

irregular pattern in CN neurons in LID mice during levodopa treatment.

In preventive mice, receiving 4 weeks of PC stimulation (LID_PREV), we found that the increased cv2.isi in IN was prevented by PC stimulation (Fig. 2e, Tables S3 and S4). However, increased cv2.isi was still present in DN and FN (Fig. S6e–g, Tables S4, S6), reinforcing the potential crucial role of the IN in LID alleviation. Overall, these electrophysiological data suggest that dyskinesia-related abnormal activity is conveyed to the CN, especially to IN, leading to aberrant firing rate and firing patterns, which are reversed by chronic PC stimulation. Finally, these experiments suggest a tighter association between the changes in IN activity and the alleviation of the pathological phenotype.

Chronic levodopa treatment increases the activity of the oral motor cortex and decreases the activity in the parafascicular thalamic nucleus of dyskinetic mice. Since LID strongly involve the forebrain motor circuits¹⁶, and cerebellar nuclei have multiple ascending projections toward these circuits^{75,76}, we next investigated the impact of cerebellar stimulation on the thalamus and motor cortex. Changes in motor cortex activity, intralaminar nuclei of the thalamus, including the parafascicular nucleus (PF), and the ventroanterior-ventrolateral (VAL) complex of the thalamus have been observed in dyskinetic patients^{21,22,46} and animals^{23,24,47}. Moreover, cerebello-cortical loops^{77,78} and parafascicular projections to the striatum and the cerebral cortex⁷⁹ are topographically organized. Therefore, to examine the impact of both levodopa treatment and cerebellar stimulation on the thalamus and motor cortex over time, we chronically recorded neurons in the oral region of M1, in PF and the cerebellar-recipient area of VAL, during 5 weeks of chronic levodopa treatment (Fig. 3a, b and S10a, b). Chronic recordings allowed us to study the evolution of the global activity of these structures across levodopa treatment as well as the long-term effects of cerebellar stimulation in preventive mice.

The activity in M1 and PF varied slightly over the course of levodopa treatment in SHAM animals, whereas LID mice exhibited a significant increase of the firing rate in M1 (Fig. 3c, Tables S8, S9) and a significant decrease in the firing rate in PF after levodopa administration (Fig. 3d, Tables S8 and S9). No modulation of the global activity in the cerebellar region of VAL was observed following levodopa treatment (Fig. S10d, Tables S8, S9), suggesting that VAL is less recruited for LID expression. Altogether, these results confirm the presence of functional alterations in PF and oral M1 in dyskinesia.

Purkinje cell stimulation over CrusII prevents both the abnormal increase in M1 and the aberrant decrease in PF. We then investigated whether the abnormal activities observed in M1 and PF could also be prevented by chronic PC stimulations as observed in the IN.

In preventive animals, receiving 4 weeks of cerebellar stimulation (LID_PREV), both the aberrant increased activity in oral M1 (Fig. 3c, Tables S5 and S6) and the abnormal decreased activity in PF observed in LID were prevented (Fig. 3d, Tables S8 and S9), and remained normal even after the end of the stimulations. As for LID mice, no significant modulation of the activity in the cerebellar-recipient area of VAL was observed in preventive mice following cerebellar stimulation, further suggesting that both levodopa and repeated sessions of cerebellar stimulation have less impact on this structure (Fig. S10d, Tables S8 and S9).

Taken together, these results suggest that the effects induced by cerebellar stimulation prevents aberrant activities in both oral M1 and PF, but not in VAL, by reversing the changes in firing rate associated with dyskinesia.

Cerebellar nuclei send massive projections to PF with few collaterals to VAL. Because CN and PF, but not VAL, showed similar modulations of their firing rate in both dyskinetic and preventive mice following levodopa treatment and cerebellar stimulation respectively, we examined how the IN, DN, and FN are projecting to PF and whether these projections form collaterals to VAL. For this purpose, we used retrograde viral tracing to determine the distribution of CN neurons projecting to PF (Fig. 4a). Quantification of retrograde labeled neurons from PF showed 42.1 ± 9.0 % of projecting neurons in IN, 41.4 ± 2.6 % of neurons in DN, and 16.5 ± 1.7 % of neurons in FN ($N = 6$, Fig. 4b–d), suggesting that IN and DN might have an important contribution in the cerebellar control of PF activity. Moreover, PF-projecting CN neurons were localized along the entire antero-posterior axis in the three nuclei (Fig. 4b, c, e).

To confirm the presence of CN synaptic terminals in PF neurons, we localized the synaptic terminals of CN neurons projecting to PF using Cre-dependent viral expression of the presynaptic marker synaptophysin (SynP)-GFP (Green Fluorescent Protein) in combination with the expression of Cre-recombinase obtained by retrograde viral injections in PF (Fig. 4f). Large amounts of CN terminals expressing SynP-GFP were found in PF (Fig. 4g, h) with very little collaterals to VAL (Fig. 4i, j). Overall, these results confirm the presence of cerebellar projections to PF and demonstrate that they originate from a population distinct from the one projecting to VAL, confirming

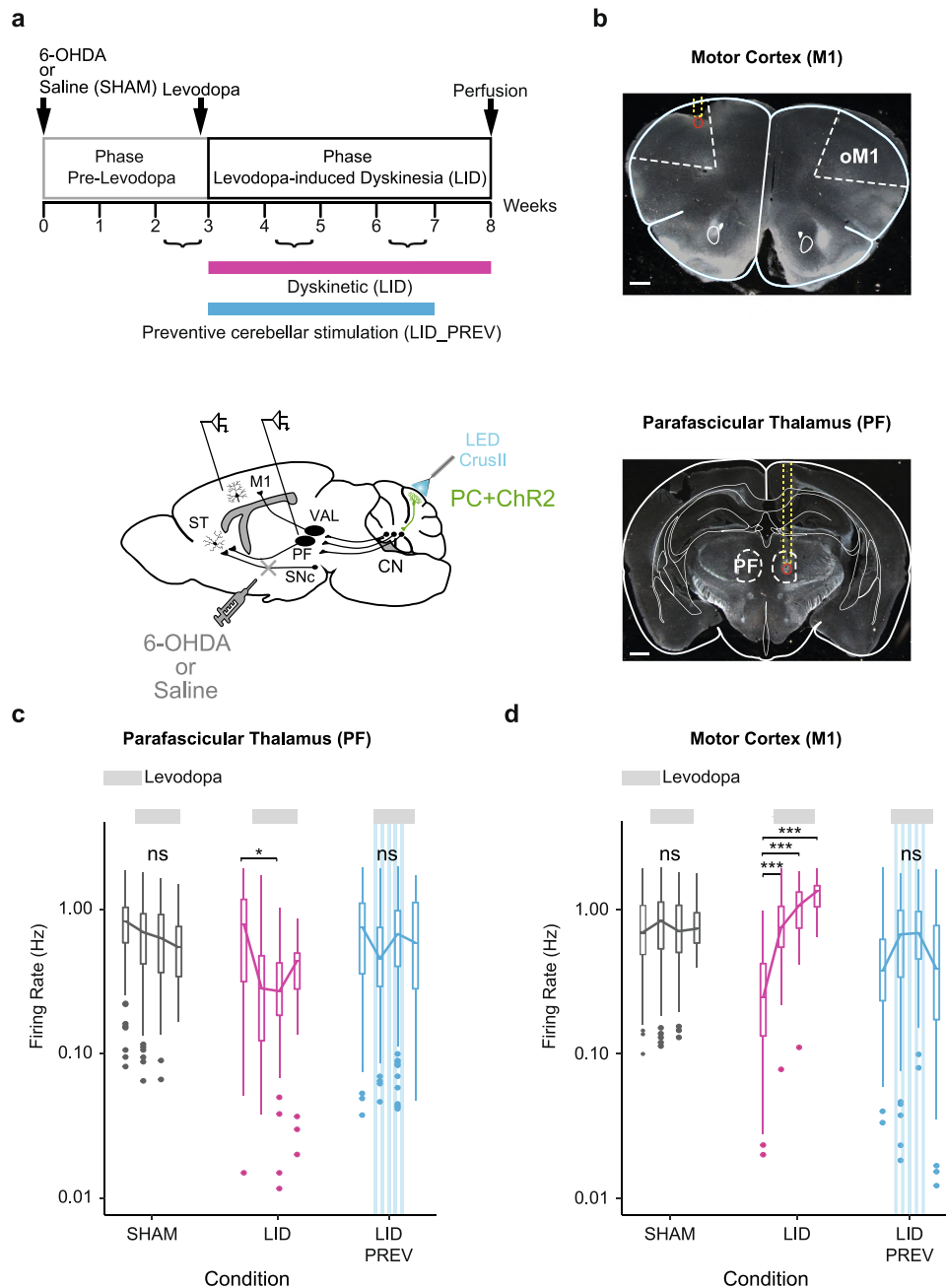
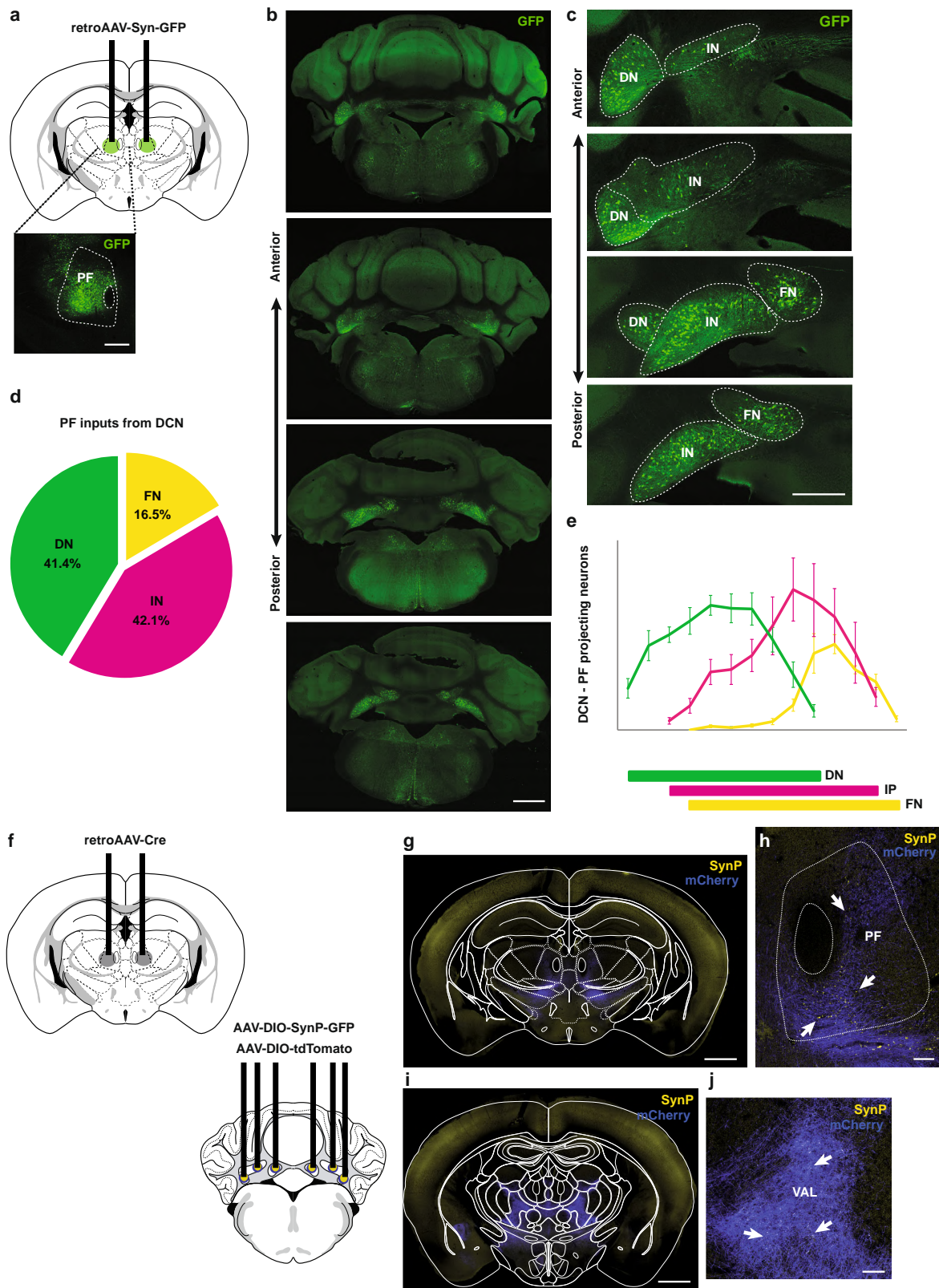


Fig. 3 Aberrant activities in the motor cortex and the parafascicular nucleus of the thalamus in dyskinesia are restored by Purkinje cell stimulation.

a Top Experimental timeline. Bottom Schematic of electrode implantation in the primary motor cortex (M1) and the parafascicular nucleus of the thalamus (PF), ChR2-YFP expression in the Purkinje cells (PC + ChR2, green), and injection site of 6-OHDA or saline. ST: Striatum; SNC: substantia nigra pars compacta; CN: cerebellar nuclei; VAL: Ventroanterior-ventrolateral complex of the thalamus. **b Top:** Coronal section from L7-ChR2-YFP mouse showing the electrode's trajectory (dotted yellow line) and the lesion site (red circle) in layer 5 of oM1. Scale bar: 0.5 mm. Bottom: Coronal section from L7-ChR2-YFP mouse showing the electrode's trajectory (dotted yellow line) and the lesion site (red circle) in PF. Scale bar: 0.5 mm. **c** Firing rate (Hz) across 9 weeks in M1. Boxplots show the median rate (horizontal bars), over 4 categories of weeks. First boxplot: 2nd and 3rd week of the protocol, second boxplot: 4th and 5th weeks when levodopa begins, third boxplot: 6th and 7th weeks, last boxplot: 8th of the protocol when stimulation stopped. Gray SHAM (N = 5); Magenta LID (N = 4); Blue LID_PREV (N = 8). Light gray lines: 6 weeks of levodopa treatment (3 boxplots; 6 mg/kg). Stripped blue lines: weeks of theta-burst stimulation. **d** Firing rate (Hz) across 9 weeks in PF. Same order of boxplot as panel **c**. Gray SHAM (N = 5); Magenta LID (N = 4); Blue LID_PREV (N = 8). Light gray lines: 6 weeks of levodopa treatment (3 boxplots; 6 mg/kg). Stripped blue lines: weeks of theta-burst stimulation. Boxplot represents the lower and the upper quartiles as well as the median of the firing rate (horizontal bars). Vertical lines represent the median \pm std. Isolated points represent outliers of the distribution. One-way Anova with two-sided Tukey HSD post-hoc test. *** $p < 0.001$; ** $p < 0.01$; * $p < 0.05$; ns: $p > 0.5$. Source data are provided as a Source Data file. See also Tables S8 and S9.



that cerebellar stimulation might modulate similarly the activity of the CN and PF, without altering the activity of VAL.

CN-PF pathway inhibition counteracts the beneficial effects of Purkinje cell stimulation on oral dyskinesia in preventive mice. As both CN and PF present similar modulations following PC

stimulation that could be transmitted from CN projections to PF, we examined the specific involvement of the CN-PF pathway in the beneficial impacts of cerebellar stimulation on LID. To do so, we examined the effects of transient inactivation of the specific projections from CN to PF during repeated sessions of PC optostimulations. For this purpose, we expressed inhibitory hM4Di DREADD receptors in CN neurons that target PF, by injecting

Fig. 4 CN monosynaptic inputs to PF and collaterals. **a** Retrograde labeling strategy by viral injection of retrograde AAV-syn-GFP in the parafascicular nucleus of the thalamus (PF). Inset: Post-mortem histology showing the injection site of retrograde AAV-syn-GFP in PF. Green = GFP. Scale bar: 0.5 mm. **b** Anterior to posterior cerebellar sections showing retrograde labeled neurons in the three cerebellar nuclei (CN): dentate (DN), interposed (IN), and fastigial (FN). Scale bar: 1 mm. **c** High-magnification on CN from **b**. Scale bar: 0.5 mm. **d** Quantification of the cell fraction (%) of retrograde labeled DN (N = 6), IN (N = 6) and FN (N = 6) neurons projecting to PF. Data are presented as mean \pm sem. **e** Distribution of retrograde labeled CN neurons projecting to PF in each nucleus. **f** Tracing of axon collaterals from CN-PF projecting neurons by expression of retrograde AAV-Cre in PF, AAV-DIO-SynP-GFP and AAV-DIO-tdTomato in IN, FN, and DN. **g** Posterior thalamic section showing CN neurons projecting to PF expressing Cre-dependent Synaptophysin (SynP)-GFP and tdTomato. Scale bar: 1 mm. **h** Zoom-in of PF section exhibiting synaptic boutons (arrows) in CN inputs. Scale bar: 100 μ m. **i, j** Anterior thalamic section showing axon collaterals within the thalamus. Scale bar: 1 mm. **j** Zoom-in from **i** of VAL section exhibiting some synaptic boutons (arrows) from CN-PF axon collaterals. Scale bar: 1 mm. Source data are provided as a Source Data file. Anatomical schemes were taken from Franklin and Paxinos Brain Atlas, 3rd edition.

retrograde CAV2-Cre-GFP in PF in complementation with a Cre-dependent AAV-DIO-hM4Di-mCherry in CN (Fig. 5a–d) in mice receiving 4 weeks of PC stimulation. This viral complementation has been shown to decrease the firing rate of CN neurons up to 30%⁸⁰. Moreover, we showed that $24.18\% \pm 1.70\%$ of CN neurons in LID_PREV saline and $22.72\% \pm 1.18\%$ of CN neurons in LID_PREV CNO were expressing hM4Di DREADD (Fig. 5e), suggesting that this viral complementation would allow significant inhibition of these specific projections.

As oral LID peaked around 30 min after levodopa injection, we scored oral LID severity in preventive mice at this time point, and after cerebellar stimulation, to highlight the difference of effects between chemogenetic inhibition and optogenetic activation. Mice injected with inhibitory DREADD, stimulated for 4 weeks and receiving daily CNO injections before cerebellar stimulation, presented significantly more severe oral dyskinesia than saline preventive mice which were also injected with inhibitory DREADD, stimulated for 4 weeks but only received daily saline injections ($p < 0.001$; Fig. 5e). These results indicate that CN to PF inputs are required in the preventive effect of PC stimulation.

Purkinje cell stimulation alters corticostriatal transmission and plasticity in brain slices. As PF massively projects to the striatum^{79,81,82}, it may relay a cerebellar control over corticostriatal synaptic plasticity⁴⁹. Indeed, alterations in corticostriatal plasticity are found in hyperkinetic disorders such as LID^{14,43}. LID have notably been associated with an excessive corticostriatal long-term potentiation (LTP) in the direct pathway medium spiny neurons (MSN) without prominent change in the indirect pathway, resulting in an increased motor activity⁴³. Therefore, the beneficial impacts of cerebellar stimulation on LID alleviation might act on the aberrant sign of corticostriatal plasticity within the striatum and might explain the observed long-term effects. Direct and indirect pathway MSNs express different dopaminergic receptors, the dopamine receptor subtype-1 (D1R) or subtype-2 (D2R) respectively for the direct and indirect pathways⁸³. Therefore, we examined *ex vivo* the corticostriatal synaptic plasticity in MSNs of the dorsolateral striatum belonging either to the direct or indirect striatal pathways using brain slices from L7-ChR2xDrd2-GFP mice subjected to 4 conditions: SHAM, SHAM_PREV, LID or LID_PREV (Fig. 6a). We previously reported that using a spike-timing dependent plasticity (STDP) paradigm, paired pre-synaptic activations preceded by post-synaptic activations induced LTP in both direct and indirect pathway MSN^{84,85}. LTP was induced in MSNs of SHAM, SHAM_PREV, LID or LID_PREV mice except in direct pathway MSNs issued from LID_PREV mice, where a clear long-term depression (LTD) was found (Fig. 6b–e and Table S13). Moreover, in direct pathway MSNs, LTP induced in LID mice exhibited greater magnitude ($p < 0.001$) than in SHAM mice, whereas preventive PC stimulation either reduced LTP in SHAM mice

($p < 0.001$) or even reversed LTP into LTD in LID mice. The magnitude of corticostriatal LTP induced in indirect pathway MSNs did not show significant variation in SHAM and LID mice with or without preventive PC stimulation (ANOVA: $F = 0.3044$, 38 df, $p = 0.822$).

Therefore, we found that cerebellar stimulation reverses striatal pathological LTP into LTD in direct pathway neurons, an effect which may then prevent the consolidation of an abnormal motor activity in the direct pathway and help reinstating normal motor functions.

Purkinje cell stimulation normalizes the expression of the dyskinetic marker FosB/ΔFosB in the dorsolateral striatum. The expression of the transcription factor FosB/ΔFosB, from the immediate early gene *fosb*, has been used as a marker of dyskinesia³⁸. Alterations in its expression within the dorsolateral striatum affects LID, as both its inactivation⁴¹ and its upregulation^{7,40} can respectively reduce and increase the severity of dyskinesia. We then examined whether PC stimulation, leading to long-term LID alleviation, also normalizes the expression of the dyskinetic marker FosB/ΔFosB in the dorsolateral striatum (Fig. 7a).

We compared FosB/ΔFosB expression in the dorsolateral striatum ipsilateral to the lesion with the dorsolateral striatum contralateral to the lesion, in a subset of animals in the different conditions. As expected, neither levodopa nor cerebellar stimulation impacted the basal expression of FosB/ΔFosB in SHAM animals and no asymmetry was found between the two striatum (SHAM, $N = 10$, $99.6 \pm 1.3\%$, Fig. 7b and Table S14). As previously demonstrated in other studies, LID mice presented an overexpression of FosB/ΔFosB in the dorsolateral striatum ipsilateral to the lesion (LID, $N = 10$, $128.9 \pm 5.0\%$, Fig. 7b and Table S14), significantly different from SHAM. However, no significant asymmetry of striatal FosB/ΔFosB expression was found in mice receiving 4 weeks of cerebellar stimulation (LID_PREV, $N = 10$, $94.2 \pm 3.4\%$, Fig. 7b and Table S14), which did not significantly differ from SHAM mice, suggesting that cerebellar stimulation prevents the overexpression of FosB/ΔFosB in preventive mice and restores its expression to control levels. Moreover, striatal FosB/ΔFosB expression in preventive animals was significantly different from the one observed in LID mice. Thus, our results suggest that PC stimulation is able to normalize the expression of striatal FosB/ΔFosB, which is accompanied by a long-lasting anti-dyskinetic effect.

In conclusion, repeated sessions of PC stimulation over Crus II can both normalize the aberrant activity of major motor structures involved in LID, including CN, PF, and M1, but also the overexpression of the dyskinetic marker FosB/ΔFosB in the dorsolateral striatum, which is tightly linked to the development of LID. These effects were associated with the advent of LTD in the striatal direct pathway MSNs, which may prevent the

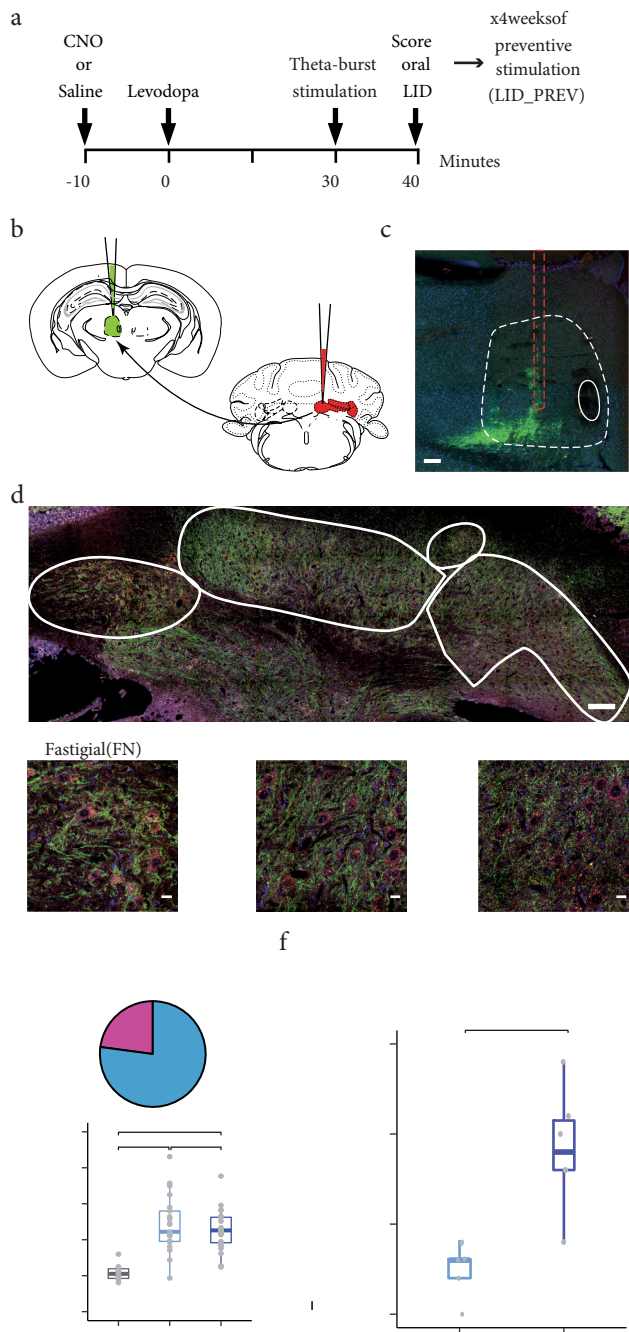


Fig. 5 CN to PF pathway inhibition counteracts the beneficial effects of Purkinje cell stimulation on the severity of oral dyskinesia in preventive mice.

a Experimental timeline. **b** Schematic of mouse coronal sections showing the injection site of the retrograde CAV2-Cre-GFP in the parafascicular nucleus (PF, green) ipsilateral-to-the-lesion (top, left) and the injection site of the anterograde Cre-dependent pAAV-hSyn-DIO-hM4Di-mCherry in the three cerebellar nuclei (CN, red) contralateral-to-the-lesion. **c** Coronal section showing the injection site of retrograde CAV2-Cre-GFP in PF. Red dotted lines: needle's trajectory. White dotted lines: limits of PF. Scale bar: 100 μ m. **d** Coronal section showing the expression of anterograde hM4Di-mCherry in neurons (red) of CN. FN: fastigial nucleus; INant: interposed nucleus, anterior part; INdL: interposed nucleus, dorsolateral hump; Lat: lateral nucleus. Blue DAPI; green GFP and YFP; Red mCherry. Scale bar: 100 μ m. Insert: Postmortem histology showing hM4Di-mCherry-expressing neurons in (i) FN, (ii) IN, and (iii) DN. Scale bars: 20 μ m. **e** **Top** Pie chart representing the proportions of neurons in CN expressing hM4Di-mCherry (in magenta) and projecting to PF compared to other types of cells (in blue). **Bottom** Boxplots showing the average distribution (in %) of the neurons expressing hM4Di-mCherry over the total number of cells (Ratio) in control animals (non-virally injected animals, in gray) and preventive animals either treated with saline (light blue) or CNO (dark blue). Gray dots represent individual data points present in the distribution. **f** Boxplots showing the average scored of oral LID severity at the point time corresponding to 40 min after levodopa injection, 50 min after CNO injection and after theta-burst stimulations. Averaged score comprises the 4 weeks of cerebellar stimulation in two groups: preventive animals receiving saline (LID_PREV saline, N = 5), dark blue represents preventive animals receiving CNO (LID_PREV CNO, N = 6). Boxplots represent the median score (horizontal bars), the lower and the upper quartiles. Vertical lines represent median \pm std. One-way Anova with two-sided Tukey HSD post-hoc test was used for 5e and non-parametric Kruskal-Wallis test with pairwise two-sided Wilcoxon test and a Benjamini & Hochberg correction were used for 5f. *** $p < 0.001$; ** $p < 0.01$; * $p < 0.05$; ns: $p > 0.05$. Source data are provided as a Source Data file. Schemes were taken from Franklin and Paxinos Brain Atlas, 3rd edition.

overactivation of this pathway in LID. Even though the exact link between cerebellar stimulation, FosB/ Δ FosB, and corticostriatal plasticity remains to be determined, these results indicate a widespread normalization in the cerebello-striato-cortical motor system and suggest that the cerebellar stimulation acts on core mechanisms of LID.

Discussion

We used optogenetic stimulations, extracellular recordings, and chemogenetic inhibition to investigate the role of PC in CrusII, the orolingual region of the cerebellum, in the alleviation of orolingual levodopa-induced dyskinesia (LID). Previous clinical

studies found a reduction of LID severity using cerebellar rTMS in PD patients^{17,19,20,64}. However, the precise mechanisms, pathways and cell-types responsible for this beneficial effect remained unknown. In the present study, we first show that CrusII PC opto-stimulation corrects, or even prevents, severe orolingual dyskinesia exhibited by chronically levodopa-treated PD mice. These results demonstrate a direct involvement of PC in the anti-dyskinetic effect of the cerebellum. This beneficial effect led to complete alleviation of orolingual dyskinesia and thus was stronger than observed in patients where rTMS was applied bilaterally over the hemispheres of the cerebellum^{18,19}. However, the effect of rTMS on cerebellum is not yet well understood: rTMS may only indirectly activate PC and its efficacy may be constrained by the difficulty to target the optimal depths of the cerebellar cortex⁸⁶. In this study, we found that the beneficial effect of cerebellar stimulation in CrusII, which hosts dense projections from the orolingual area⁵⁷, is mainly observed on the orolingual LID, suggesting a correspondence between the cerebellar somatotopy and functional impact of cerebellar stimulation. Similarly, different subtypes of LID are associated with different patterns of striatal FosB/ Δ FosB expression levels, consistent with striatal somatotopy³⁸. The efficacy of cerebellar rTMS in patients should thus strongly depend on the site of stimulation. Cerebellar rTMS has been reported to induce changes within the cerebellar cortex⁸⁷. However, our work demonstrates a normalization of the neuronal activity in a wide motor network following cerebellar stimulation, reveals a contribution of the cerebello-thalamo-striatal pathway in mediating the effect of PC

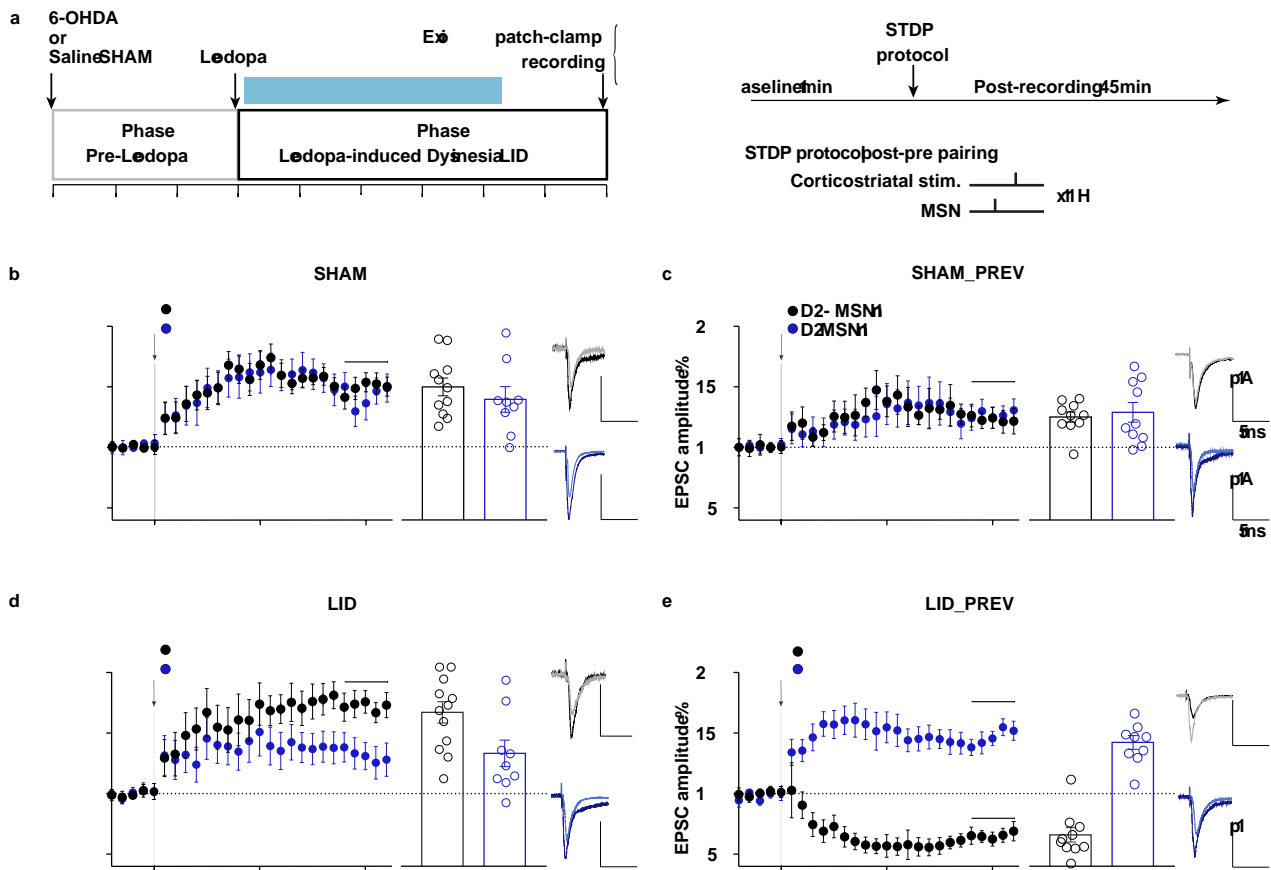


Fig. 6 Spike-timing dependent plasticity produces LTD instead of LTP in D1-expressing neurons following Purkinje cell stimulation. **a Left:** Experimental timeline. SHAM mice: 6 weeks of levodopa treatment. Preventive SHAM mice (SHAM_PREV): 6 weeks of levodopa treatment + 4 weeks of cerebellar stimulation. Dyskinetic mice (LID): 6 weeks of levodopa treatment. Preventive mice (LID_PREV): 6 weeks of levodopa treatment + 4 weeks of cerebellar stimulation. Ex vivo experiments were realized on mice subjected to 4 conditions, i.e. SHAM, SHAM_PREV, LID and LID_PREV. Right STDP pairings: A single spike evoked in the recorded MSN (post) was paired with a single cortical stimulation (pre); pairings were repeated 100 times at 1 Hz. **b–e** Averaged time courses of corticostriatal STDP in D1-MSNs and D2-MSNs induced by 100 post-pre pairings. **b** In SHAM, LTP induced by 100 post-pre pairings in D1-MSNs and D2-MSNs (n = 21). **c** In SHAM_PREV, LTP induced by 100 post-pre pairings in D1-MSNs and D2-MSNs (n = 20). **d** In LID, LTP induced by 100 post-pre pairings in D1-MSNs (n = 12) and D2-MSNs (n = 9). **e** In LID_PREV, LTP induced by 100 post-pre pairings in D1-MSNs (n = 10) and the same protocol induced LTD in D2-MSNs (n = 9). Synaptic strength was determined 34–44 min after pairings. Bar graphs represent the average of all STDP experiments, and each point represents the percentage of change in excitatory postsynaptic current (EPSC) amplitude at 34–44 min after STDP pairings in a single STDP experiment. Insets correspond to the average EPSC amplitude at baseline (grey and light blue) and at 34–44 min after STDP pairings (black and dark blue). Error bars represent the SEM. **p < 0.01; ***p < 0.001; ****p < 0.0001 by one sample two-sided t test. Source data are provided as a Source Data file.

stimulation, and shows that it normalizes the expression of striatal FosB/ΔFosB, causally linked to LID. Overall, our results indicate that PC stimulation exerts long-range effects and acts on core mechanisms of LID outside of the cerebellum.

Our study further characterizes the alterations occurring in the cerebello-thalamo-cortical and cerebello-thalamo-striatal pathways during dyskinesia. The increased activity of the primary motor cortex in LID observed in our study is consistent with previous findings in rodents and humans^{21,24}. The gradual ramping of activity observed in M1, compared to the strong and steady expression of severe LID, might reflect slower mechanisms such as changes in plasticity and/or connectivity which might not be primarily involved in the generation of the abnormal movements but rather gradually lock the motor circuits in the dyskinetic state. Restoring M1 activity might therefore represent a key component to unlock motor circuits from their pathological state. M1 influences the CN and the cerebellar cortex through pontine nuclei^{48,88,89}. This observation fits the decreased activity observed

in the IN and DN in LID. In addition, cerebellar nuclei neurons exhibited increased irregularity discharge, and such cerebellar anomalies have been implicated in other motor disorders, such as tremor⁷³, ataxia⁹⁰ and dystonia^{71,72}. The irregular activity found in cerebellar nuclei neurons could thus contribute to LID. A similar decrease of activity is observed in PF neurons. This change could result from a decreased cerebellar entrainment of PF through the cerebello-parafascicular connections^{51–54}. However, our results failed to demonstrate consistent modulations in the cerebellar region of the motor thalamus in LID or following cerebellar stimulation, suggesting that this structure might be less recruited for the expression and alleviation of LID following cerebellar stimulation. In patients, some authors have indeed suggested that cerebellar stimulation using rTMS might act primarily on the sensory afferent volley reaching M1 rather than direct effects on the motor afferents through VAL²⁷. Overall, the changes in activity observed in LID are likely inter-dependent since they were all prevented by cerebellar stimulation.

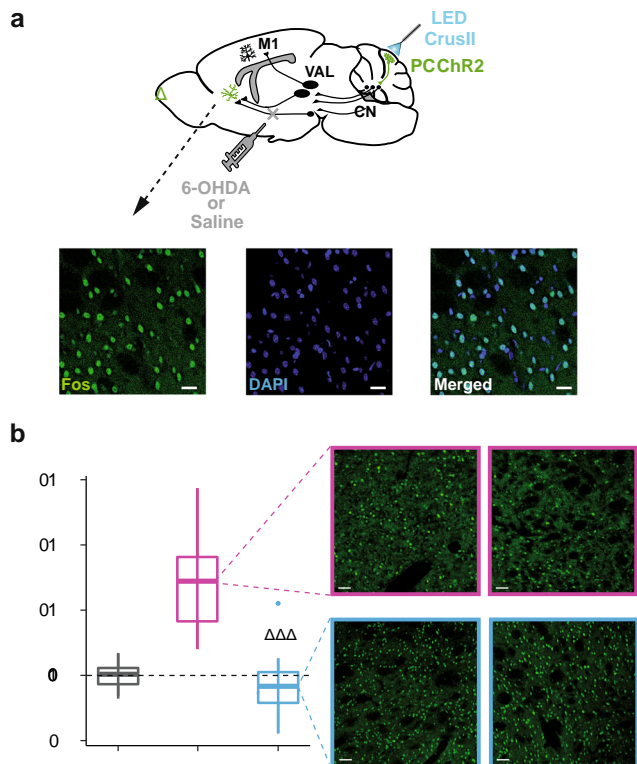


Fig. 7 Striatal overexpression of the dyskinetic marker FosB/ Δ FosB is restored by Purkinje cell stimulation. **a** Sagittal schematic showing neurons in the striatum expressing the dyskinetic marker FosB/ Δ FosB (green). The cerebello-thalamo-cortical and cerebello-thalamo-striatal pathways are represented in mice expressing Chr2-YFP in Purkinje cells (PC ChR2, green) as well as the injection site 6-OHDA or saline (gray). ST: Striatum; SNc: substantia nigra pars compacta; M1: Primary motor cortex, VAL: Ventroanterior-ventrolateral complex of the thalamus, PF: Parafascicular nucleus of the thalamus, CN: cerebellar nuclei, CrusII: Crus2 of the ansiform lobule. Insets: Postmortem histology showing FosB-expressing neurons (i), DAPI (ii), and merged (iii). Scale bars: 20 μ m. **b** Boxplots showing the ratio of cells expressing FosB between the striatum ipsilateral to the lesion and the striatum contralateral to the lesion in percentage (%) in the 4 different conditions (LID, magenta, N = 10; SHAM, gray, N = 10; and LID_PREV, blue, N = 10). Horizontal bars in boxplots represent the median. Magenta inset: Postmortem histology showing FosB-expressing neurons in dyskinetic animals in the striatum ipsilateral to the lesion (left box) and in the striatum contralateral to the lesion (right box). Scale bars: 20 μ m. Blue inset: Postmortem histology showing FosB-expressing neurons in preventive animals in the striatum ipsilateral to the lesion (left box) and in the striatum contralateral to the lesion (right box). Scale bars: 20 μ m. Boxplots represents the lower and the upper quartiles as well as the median. Vertical lines represent the median \pm std. Isolated points represent outliers of the distribution. Two-sided student t test. *** $p < 0.001$; ** $p < 0.01$; * $p < 0.05$. *Compared to SHAM; # compared to LID. Source data are provided as a Source Data file. See also Table S14.

Cerebellar stimulation produces alternate periods of silence and increased “rebound” activity in CN⁹¹. Previous evidence demonstrated that this rebound activation is propagated in the forebrain motor network⁷⁸. This phenomenon might explain the normalization of activity observed in CN and PF following cerebellar stimulation. The chemogenetic inhibition of the cerebello-parafascicular neurons reduced the beneficial impact of cerebellar stimulation suggesting an important contribution of the

cerebello-thalamo-striatal pathway. Examination of the collaterals of these neurons revealed only sparse collaterals to the motor thalamus suggesting a primary role of the thalamostriatal over thalamocortical projections, further reinforced by the lack of modulation observed in VAL following cerebellar stimulation. The striatum is indeed playing a core role in LID generation notably through the overactivity of the direct pathway within the striatum^{11,13,15}. This overactivity could result from an excessive potentiation at the corticostriatal synapses of direct pathway neurons^{14,43}. Indeed, abnormal LTP at corticostriatal synapses of D1-expressing MSNs has been observed in many different studies in LID and is thought to be one of the major causes locking the basal ganglia system in a pathological state^{14,42,43}. As cerebellar stimulation exerts long-term beneficial impacts by preventing the appearance of LID and so, up to 2 weeks after stimulation stopped, cerebellar stimulation might alter striatal plasticity, as previously demonstrated⁴⁹, leading to these long-term beneficial effects. We found that preventive cerebellar stimulation converted the corticostriatal LTP into LTD in direct pathway MSNs in preventive mice. This suggests that this stimulation promoted corticostriatal LTD over LTP in the direct pathway and may therefore circumvent the excessive potentiation occurring in LID⁴³. We also found upregulation of striatal FosB/ Δ FosB in LID, consistent with previous studies^{35,36,38,40}. Since FosB/ Δ FosB overexpression suffices to trigger LID, the normalization of striatal FosB/ Δ FosB levels by cerebellar stimulation may explain the suppression of LID. FosB/ Δ FosB has been shown to be mainly expressed in D1-expressing striatal neurons^{30,36,38}, suggesting that cerebellar stimulation can modulate transcriptional activity in D1-MSNs, probably through projections of IN to PF and the striatum⁵⁴. These changes of transcriptional activities might also be related to the change in corticostriatal plasticity observed in our study. Through its cerebello-thalamo-striatal pathway, cerebellar stimulation might alter striatal plasticity, as observed in other studies⁴⁹ and by promoting LTD at corticostriatal plasticity in D1-MSNs, cerebellar stimulation might downregulate the expression of FosB/ Δ FosB through the downregulation of other transcription factors involved in D1 signaling pathway and LID, such as ERK1/2 (Fig. 8). Overall, these results show that our protocol of cerebellar stimulation induces profound changes in the striatal function leading to long-lasting benefits. The persistence of the beneficial effects of this protocol after its end indicates that it recruits a long-term plasticity that could be harnessed for the improvement of LID in PD patients.

Consistent with our finding that cerebellar stimulation may exert a transient therapeutic effect, stimulation of the output pathways of the cerebellum has been recently shown to reduce tremor and ataxia^{73,92}. Therefore, improving the experimental approaches aimed at stimulating cerebellar Purkinje cells or cerebellar nuclei neurons may benefit to multiple motor disorders. Finally, our work confirms the necessity to study LID as a network disorder involving abnormal signaling between the basal ganglia, cerebral cortex, thalamus and cerebellum^{16,44}.

Methods

Animals and protocol. L7-ChR2;WT mice⁵⁵ were used for in vivo experiments, L7-ChR2;Drd2-GFP mice were used for ex vivo experiments. Animals were housed 1–3 per cage on a standard 12-hour light/dark cycle with *ad libitum* access to water and food and with a constant humidity of 40% and temperature of 22 °C. All behavioral manipulations took place during the light phase. All experiments were performed on mice aged 6–9 weeks, of either sex (35–45 g), from the Institut de Biologie de l’Ecole Normale Supérieure, Paris, France and in accordance with the recommendations contained in the European Community Council Directives. This project (referenced APAFIS#1334-2015070818367911 v3 and APAFIS#29793-202102121752192 v3) has been approved by the ethical review board of the Ministry of Higher Education, Research, and Innovation by the Cell responsible for the Use of Animals for Scientific Purposes (AFIS). All animals followed a 9 to 10-weeks experimental protocol. After surgical intervention, mice were carefully

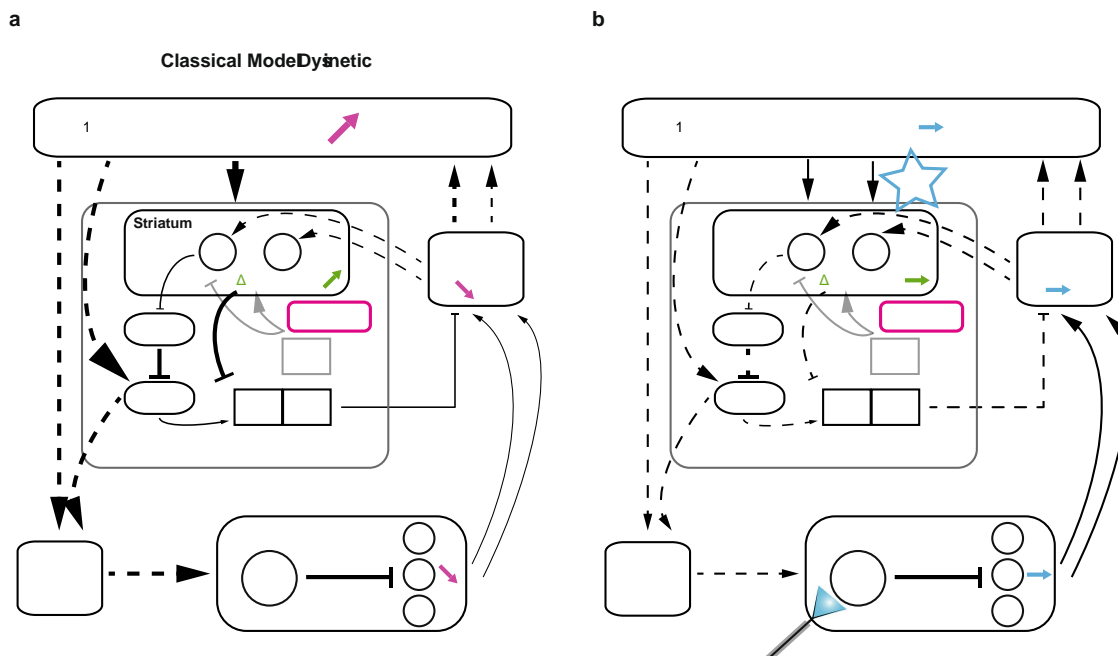


Fig. 8 Preventive PC stimulations normalize aberrant activity in the cerebello-thalamo-striatal pathway associated to dyskinesia. Schematic representation of the cerebello-thalamo-cortical, cerebello-thalamo-striatal, and basal ganglia-thalamo-cortical pathways and their modulations observed in dyskinetic (a) and preventive mice (b). Schematic representation of the cerebello-thalamo-cortical, cerebello-thalamo-striatal, and basal ganglia-thalamo-cortical pathways and their modulations in FosB/ Δ FosB in the dorsolateral striatum, black arrows represent excitatory projections, and blunted arrows represent inhibitory connections. Dotted lines represent unknown interactions, thick lines represent increased output, and thin lines represent decreased output. Faded projections represent the loss of the pathway. D1: D1-expressing striatal projection neurons; D2: D2-expressing striatal projection neurons; GPe globus pallidus pars externus; GPi globus pallidus pars internus; SNc substantia nigra pars compacta; SNr substantia nigra pars reticulata; STN subthalamic nucleus; VAL ventroanterior-ventrolateral complex of the thalamus; PF parafascicular nucleus of the thalamus; M1: primary motor cortex; PC Purkinje cells; DN dentate cerebellar nucleus; IN interposed cerebellar nucleus; FN fastigial cerebellar nucleus; LTD long-term depression. Adapted from⁵.

monitored during 1–1.5 weeks following a nursing protocol adapted from⁵⁹ to reduce post-surgery lethality. All conditions included, the survival rate reached 80%. After 3 weeks, animals received daily intraperitoneal (IP) injections of L3,4-dihydroxyphenylalanine methyl (L-DOPA, 3 days at 3 mg/kg, then 6 mg/kg, Sigma-Aldrich) and the peripheral DOPA decarboxylase inhibitor benserazide hydrochloride (12 mg/kg, Sigma-Aldrich) for 6 weeks (0.1 mL/10 g body weight). Animals were separated into 4 groups: LID mice, received daily L-DOPA injection alone, LID_PREV, received daily theta-rhythm cerebellar “preventive” stimulation from the first day of levodopa administration (3 mg/kg), LID_CORR, received daily theta-rhythm cerebellar “corrective” stimulation after 2 weeks of L-DOPA injection (6 mg/kg). Cerebellar stimulation was applied 30 min after L-DOPA injection to maximize the differential effects between cerebellar stimulation and L-DOPA. Finally, SHAM mice, received daily L-DOPA and either no stimulation or preventive or corrective theta-rhythm cerebellar stimulation. Cerebellar stimulation was stopped simultaneously in all conditions and the last two weeks were assessed for long-term anti-dyskinetic effects. Behavioral assessment was performed every week (every 7 days exactly), starting on the first day of L-DOPA 6 mg/kg (see below). Electrophysiological measurements were performed every week as well after behavioral assessments.

Surgical procedures. All surgical procedures were performed at 6–9 weeks of age. After subcutaneous (S.C) administration of buprenorphine (0.06 mg/kg), animals were anesthetized with isoflurane (3%) and maintained with 0.5%–1.0% inhaled isoflurane. Mice were placed in a stereotaxic frame (David Kopf Instruments, USA) and pretreated with desipramine (25 mg/kg, IP) (Sigma-Aldrich). Small holes were drilled over the left medial forebrain bundle (MFB: -1.2 AP, 1.3 ML, -3.75 mm DV) and either over the left oral motor cortex (M1: 2.2 AP, -2.2 ML, -1.5 mm DV), the left parafascicular nucleus (PF: -2.3 AP, -0.75 ML, -3.5 mm DV), and the left ventroanterior-ventrolateral complex of the thalamus (VAL: -1.40 AP, -1.40 ML, -3.50 mm DV) or over the right fastigial nucleus (FN: -6.4 AP, 0.85 ML, -3.25 mm DV), interposed nucleus (IN: -6.4 AP, 1.6 ML, -3.25 mm DV), and dentate nucleus (DN: -6.2 AP, 2.3 ML, -3.3 mm DV). The left MFB was injected with either 1 μ L of 6-Hydroxydopamine hydrochloride (6-OHDA, Sigma-Aldrich) 3.2 μ g/ μ L free-base in a 0.02% ascorbic acid solution (Sigma-

Aldrich)) (for the parkinsonian model) or 1 μ L vehicle (ascorbic acid for SHAM animals) at a rate of 0.1 μ L/min, after which the syringe was left in place for 10 min. An additional hole was drilled over the left cerebellum for placement of a skull screw (INOX A2, Bossard) coupled to the ground wire. A final craniectomy centered over the left Crus II (-6.3 to -7.3 mm AP, 3.0 to 4.2 mm ML) was performed, without removing the dura to prevent damage to the cerebellar cortex. A 2.88 mm² LED (SMD chip LED lamp, Kingbright, USA) was then cement to the skull over Crus II. Recording electrodes were slowly lowered through the craniectomy at the wanted coordinates. The ground wire was clipped to the recording board using pins (Small EIB pins, Neuralynx, Dublin, Ireland) and the entire recording device was secured with dental cement (Metabond) and dental acrylic (Pi-Ku-Plast HP 36, monomer and polymer, Bredent, Germany). All animals were given anti-inflammatory Metacam S.C (Metacam 2 mg/mL, Boehringer Ingelheim) for postoperative analgesia and sterile glucose-saline solutions S.C⁵⁹ (Glucose 5%, Osalia). Parkinsonian-like animals were closely monitored for 1–1.5 weeks following surgery, if needed mice’s cages were kept on a heating pad, animals received several glucose-saline injections daily and were fed a mix of bledine (Blédina, Danone, France) and concentrated milk.

Behavior

Open field. Animals were monitored in a 38 cm diameter open field (Noldus, The Netherlands) once a week for 5 min during 9 weeks. The mice were monitored with a camera (Allied Vision Prosilica GiGe GC650, Stemmer Imaging) placed directly above to assess periods of inactivity/activity. The video acquisition was made at 25 Hz frequency and at a resolution of 640 by 480 pixels. DeepLabCut method was used for the analysis of locomotor activity. Seven points of interest were labeled: nose, left ear, right ear, basis of tail, end of tail, red led of the headstage, and green led of the headstage. Labels were manually applied to the desired points on 500 frames. The position of the mouse head has been reconstructed from the bar-center of the points: nose, left ear, right ear, red led of the headstage, and green led of the headstage weighted by their likelihood. Then, to this head’s trajectory, a cubic smoothing spline fit was applied. For the analysis of locomotion, the periods of activity were isolated from the periods of inactivity by thresholding the speed of the head point at 1 cm/s.

AIMs assessment. After a 3-weeks pre-L-DOPA phase, daily IP injections of levodopa begun. In rodent models of LID, abnormal involuntary movements (AIMs) are considered the behavioral and mechanistic equivalent of LID in PD patients^{14,56}. To assess AIMs in our mouse model, a modified scale was used⁵⁶. Each mouse was placed in a glass cylinder surrounded by 2 mirrors to detect AIMs in every angle and was recorded with a video camera (Allied Vision Prosilica GigE GC650, Stemmer Imaging) for 4 min every 20 min over a 2-h period, starting 20 min before L-DOPA injection. *Post-hoc* scoring was performed for 2 min every 20 min. The mice were then evaluated a total of 8 time points during the whole recording. Movements were identified as dyskinetic only when they were repetitive, affected the side of the body contralateral to the lesion, and could be clearly distinguished from naturally occurring behaviors such as grooming, sniffing, rearing, and gnawing. Specifically, AIMs were classified into three categories based on their topographic distribution: axial, forelimb, and orolingual. Forelimb dyskinesia are defined as hyperkinetic and/or dystonic movements of the contralateral forelimb on the sagittal or frontal plane. Axial AIMs are considered a twisted posture of the neck and upper body towards the side contralateral to the lesion. Finally, orolingual AIMs are defined as repetitive and empty chewing movements of the jaw, with or without tongue protrusion, which do not correspond to normal movements of the mouth. Orolingual LID has been used as a readout of the beneficial impacts of PC stimulation based on the topographical organization of both the cerebellum and LID. Each subtype of AIMs were scored on a severity scale from 0 to 4 where: 0 absent; 1 occasional occurrence, less than half of the observation period; 2 frequent occurrence, more than half of the observation time; 3 continuous but interrupted by sensory stimuli; and 4 continuous and not suppressible by sensory distraction⁵⁶. AIMs scores were summed per time point (8 time points total per mouse) and averaged per week per condition. AIMs were scored starting on the first day of L-DOPA 6 mg/kg (thus day 4 of the protocol) in all conditions and then scored every week (Fig. 1a). Non-parametric Kruskal-Wallis test with pairwise two-sided Wilcoxon test and a Benjamini & Hochberg correction were used to compare the averaged scores across time and between conditions for peak-dose and average off-period dyskinesia scores.

Optogenetic stimulations. To stimulate PC on CrusII cerebellar cortex, 3 micro LEDs (1.6 × 0.6 mm, SMD chip LED lamp, Kingbright, USA) emitting blue light with a dominant 458 nm wavelength, were soldered together to cover the full extent of the stimulated area. A small piece of coverslip glass was glued to the bottom of the LEDs to prevent heat brain damage. Two insulated power wires were connecting the LEDs to allow connection with a stimulating cable (New England Wire Technologies, Lisbon) coupled to a LED driver (Universal LED Controller, Mightex). Stimulated mice (LID_PREV, LID_CORR) and appropriate SHAM (SHAM_PREV and SHAM_CORR) received daily train of 20 ms stimulations delivered at 8.33 Hz (theta-rhythm) and at 16 mW/mm² irradiance for 2x40seconds separated by a 2 min period, every day, 30 min after L-DOPA injection as used in^{19,93,94}.

In vivo freely moving chronic recordings. To record cell activity, we used bundles of electrodes consisting of nichrome wire (0.005 inches diameter, Kanthal RO-800) folded and twisted into bundles of 4–8 electrodes. Prior to surgical intervention, the bundles were pinned to an electrode interface board (EIB-16; Neuralynx, Dublin, Ireland) according to the appropriate coordinates of the targeted structures. The microwires of each bundle were connected to the EIB-16 with gold pins (Neuralynx, Dublin, Ireland). The entire recording device was secured by dental cement. The impedance of every electrode was set to 250–350 kΩ using gold-plating (Cyanure-free gold solution, Sifco, France). Electrical signals were acquired using a headstage and amplifier from TDT (RZ2, PZ5, Tucker-Davis Technologies, Alachua, FL, USA), filtered, amplified, and recorded on Synapse System (Tucker-Davis Technologies, Alachua, FL, USA). Spike waveform were filtered at 2 Hz high-pass and 200 Hz low-pass and digitized at 25 kHz. The experimenter manually set a threshold for storage and visualization of electrical events.

During recording sessions, after a 5-min open field and a 20-min recording baseline, L-DOPA (6 mg/kg) was injected IP and spontaneous activity was recorded for 1h30 and stimulated using a LED driver (Universal LED Controller, Mightex), an automatized commutator (ACO32 SYS3-32-CH motorized commutator, Tucker-Davis Technologies, Alachua, FL, USA), and controlled by TTL pulses from our behavioral monitoring system (RV2, Tucker-Davis Technologies, Alachua, FL, USA). At the end of recording sessions, animals were detached and returned to their home cages.

Single units were identified offline by manual spike sorting performed on Matlab R2006a (Mathworks, Natick, MA, USA) scripts based on k-means clustering on principle component analysis (PCA) of the spike waveforms⁹⁵. Recorded units were spike sorted over the entire recording time (90 min) assuring that the sorted units are present over the entire recording session. One cluster was considered to represent a single-unit if the unit's spike waveform was different from other units on the same wire, in 3D PCA space. The unit's firing activity was analyzed from all structures using R Studio software 4.1.2. No statement is made whether the same cells were recorded across the 9-weeks session. Because many different events (levodopa administration, peak-dose effect, cerebellar stimulation) might alter the firing rate of the recorded units across one single session, averaging the firing rate over the entire session was excluded. Therefore, only a 10-minutes

recording window corresponding to the peak of L-DOPA plasmatic concentration and thus, on LID severity and right after cerebellar stimulation has been selected. For display purposes, the firing rate of single units was averaged per condition and per group of weeks using boxplots. Boxplots show the median rate in Hz, represented by horizontal bars, over 4 categories of weeks: first boxplot represents the 2nd and 3rd week of the protocol (pre-L-DOPA), second boxplot represents the 4th and 5th weeks when levodopa treatment has started as well as cerebellar stimulation for preventive mice, third boxplot represents the 6th and 7th weeks when corrective mice start receiving cerebellar stimulation, the last boxplot represents the 8th and 9th weeks of the protocol when stimulation stops and long-term effects of cerebellar stimulation are visible. Welch Anova with two-sided Games Howell post-hoc test or one-way Anova's with two-sided Tukey post-hoc test were performed based the results of Levene test to compared the averaged firing rate between conditions in CN whereas linear model ANOVA with the mice randomly distributed and two-sided Tukey's Post-Hoc test were performed to compared the averaged firing rate between conditions in M1, PF, and VAL.

Neuroanatomical tracing. Mice were injected with 100nL of retrograde AAV-Syn-GFP (Titer: 1 × 10¹³ GC/mL, Lot#V16600, Addgene) in PF (N = 6). For synaptophysin labeling and axon collaterals, 70nL of AAV8.2-hEF1a-DIO-synaptophysin-GFP (Titer: 2.19 × 10¹³ GC/mL, Massachusetts General Hospital) together with 50 nL of AAV1.CAG.Flex.tdTomato.WPRE.bGH (Titer: 7.8 × 10¹³ GC/mL, Lot #CS0923, Penn Vector) were injected in IN, DN, and FN, in combination with 150 nL of retrograde AAV-Cre-EBFP (Titer: 1 × 10¹³ GC/mL, Lot #V15413, Addgene) injection in PF. Mice were perfused (see below) 15–25 days after injections to allow the expression of the AAVs. Brains were sliced entirely at 90 μm using a vibratome (Leica VT 1000 S), and mounted on gelatin-coated slides, dried and then coverslipped with Mowiol (Sigma). Slices were analyzed and imaged using a confocal microscope (SP8, Leica), and images were edited and analyzed using FIJI/ImageJ-win 64 v1.53q. One mouse was excluded from this experiment for off-target injection. Data are represented as mean ± SEM.

Chemogenetic experiment. Mice were injected with inhibitory DREADDs pAAV8-hSyn-DIO-hM4DimCherry (Titer: 2.9 × 10¹³ GC/mL, Vol: 100 μL, Lot: v54499; Addgene) in IN, DN, and FN (150nL per nucleus) contralaterally-to-the-lesion, in complementation with 300nL CAV2-Cre-GFP (Titer: 6.4 × 10¹², dilution 1/10, Plateforme de Vectorologie de Montpellier) viral infusion in ipsilateral-to-the-lesion PF. CAV2-Cre-GFP injections' surgeries were performed 1 week before the injections of pAAV-hSyn-DIO-hM4DimCherry and the MFB lesion. After 3 weeks, to allow good expression of the viruses and to reproduce our Parkinsonian model, the animals started the levodopa treatment for 6 weeks and the cerebellar stimulation for 4 weeks (LID_PREV). The severity of their orolingual LID was scored 40 min after levodopa injection (at the peak dose) and right after cerebellar stimulation. Scores were averaged across the 4 weeks of preventive stimulation. For neuronal modulation of animals expressing DREADDs, Clozapine N-oxide (1.25 mg/kg, Tocris Bioscience) was diluted in saline and injected IP 10 min prior L-DOPA. Control group was injected with saline. Slices were analyzed and imaged using a confocal microscope (SP8, Leica). Images were edited and cells were counted using FIJI/ImageJ. mCherry positive cells in the CN were counted from three sections per animals in both controls, a.k.a. non-virally injected mice, and CNO injected mice. Experimenters were blinded to the experimental groups. Anova with two-sided Tukey HSD post-hoc test was used for Fig. 5e and non-parametric Kruskal-Wallis test with pairwise two-sided Wilcoxon test and a Benjamini & Hochberg correction were used for Fig. 5f. ****p* < 0.001; ***p* < 0.01; **p* < 0.05; ns: *p* > 0.05.

Perfusion, immunohistochemistry, microscopy, and cell counting. Mice were anesthetized with ketamine/xylazine I.P. and transcardially perfused with 4% paraformaldehyde in PBS (Formalin solution, neutral buffer 10%, Sigma-Aldrich). Brains were dissected and post-fixed for 24 h in 4% PFA, 24 h in 20% sucrose (Merck) and 24 h in 30% sucrose. Coronal 20 μm sections were cut using a freezing microtome (Leica) and mounted on Superfrost glass slides (Superfrost Plus, Thermo Fisher) for imaging. The good expression of ChR2(H134R) in PC has been verified by (i) genotyping the animals prior to experiment; (ii) detecting the emission light emitted by the Yellow Fluorescent Protein (YFP) attached to ChR2(H134R) using a confocal.

For immunohistochemistry, the tissue was blocked with 3% normal donkey serum (NDS, JacksonImmunoResearch) or normal goat serum (NGS, JacksonImmunoResearch) and permeabilized with 0.1% Triton X-100 (Sigma-Aldrich) for 2 h at room temperature on a shaker. Primary antibodies: Guinea pig anti-TH (Synaptic System, 1:500) and Rabbit anti-FosB (Santa Cruz, 1:100) were added to 1% NDS or NGS and incubated overnight at 4 °C on a shaker. Secondary antibodies: donkey anti-Guinea Pig Cy3 (JacksonImmunoResearch, 1:400) and goat anti-Rabbit Alexa 488 (JacksonImmunoResearch, 1: 200) were added in 1% NDS/NGS for 2 h at room temperature on a shaker. The slices were then washed, incubated with Hoechst (Invitrogen, ThermoFisher scientific, 1:10 000), and mounted onto slides for visualization and imaging. The color reaction was acquired under a dissecting microscope (Leica) and 5, 20, 40 or 64x images were taken. For FosB/ΔFosB quantification, images were taken using confocal microscope (SP8,

Leica) with 10 and 40x objective. Exposure time were matched between images of the same type. Individual images were stitched together to produce an entire coronal image of both striatum. One section of the dorsolateral part of the middle striatum (~ AP: 0.50 mm; DV: -3.0 mm; ML: 2.5 mm) per animal was used for quantification and FIJI/ImageJ software was used to count cells using manual counting. Several experimenters performed FosB/ Δ FosB cell counts on a subset of animals and all experimenters were blinded to the experimental groups. Two-sided student *t* test was used for statistics. The extent of the dopaminergic lesion was quantified using an optical density analysis on TH staining between the two striatum. One section of the middle striatum per animal (bregma 0.50 – bregma 0.25) was used for TH quantification. Mean density of fluorescence of each striatum was normalized on the mean density of fluorescence of the ipsilateral corpus collasum. All animals were dopaminergically depleted >50% and thus included in the study. Some animals were excluded from the study for (i) lack of LID expression in the levodopa-treated condition (LID; $N = 2/14$) and (ii) for misplacing of the electrodes (all conditions; $N = 18/53$). At the end of the protocol, the animals were subsetted in the different experiments: FosB/ Δ FosB cell counts, TH analysis, and ex vivo experiment.

Ex vivo whole-cell patch-clamp electrophysiology. SHAM, SHAM_PREV, LID, and LID_PREV mice were anaesthetized using isoflurane and their brain removed from the skull. Horizontal striatal slices (270 μ m-thick), containing the dorsal lateral striatum, were cut using a VT1000S vibratome (VT1000S, Leica Microsystems, Nussloch, Germany) in ice-cold oxygenated solution (ACSF: 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). Slices were then incubated at 32–34 °C for 60 min before returning to room temperature in holding ACSF. For whole-cell recordings, borosilicate glass pipettes of 4–8 M Ω resistance were filled with a potassium gluconate-based internal solution consisting of (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, osmolarity 296 \pm 3.8 mOsm). Signals were amplified using with EPC10–2 amplifiers (HEKA Elektronik, Lambrecht, Germany). All recordings were performed at 32–34 °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. Recordings were sampled at 10 kHz, using the Patchmaster v2 \times 32 program (HEKA Elektronik). D2 -MSNs were visualized under direct interference contrast with an upright BX51WI microscope (Olympus, Japan), with a 40x water immersion objective combined with an infra-red filter, a monochrome CCD camera (Roper Scientific, The Netherlands) and a compatible system for analysis of images as well as contrast enhancement.

Spike-timing-dependent plasticity (STDP) protocols of stimulations were performed with one concentric bipolar electrode (Phymep, Paris, France; FHC, Bowdoin, ME) placed in the layer 5 of the somatosensory cortex while whole-cell recording MSN in the dorsolateral striatum. Electrical stimulations were monophasic, at constant current (ISO-Flex stimulators, AMPI, Jerusalem, Israel). Currents were adjusted to evoke 100–300 pA EPSCs. STDP protocols consisted of pairings of post- and presynaptic stimulations separated by a specific time interval (~20 ms); pairings being repeated at 1 Hz. The postsynaptic stimulation of an action potential evoked by a depolarizing current step (30 ms duration) in the recorded MSN preceded the presynaptic cortical stimulation, in a post-pre pairing paradigm. Post-pre pairings was repeated 100 times at 1 Hz (Fig. 6a1). Recordings on neurons were made over a period of 10 min at baseline, and for at least 40 min after the STDP protocols; long-term changes in synaptic efficacy were measured in the last 10 min. Experiments were excluded if the mean input resistance (R_i) varied by more than 20% through the experiment. Off-line analysis was performed with Fitmaster (HEKA Elektronik), IGOR Pro 6.0.3 (WaveMetrics, Lake Oswego, OR, USA). Statistical analyses were performed with Prism 7.00 software (San Diego, CA, USA). All results are expressed as mean \pm SEM. Statistical significance was assessed in one-sample *t* tests, unpaired *t* tests as appropriate, using the indicated significance threshold (*p*).

Statistics and reproducibility. Unless otherwise stated, data are presented as boxplots (from boxplot function in R Studio software 4.1.2). Boxplots represent the median (horizontal bars) as well as the lower and the upper quartiles. Vertical lines represent the median \pm std. Isolated points represent outliers of the distribution and are included in statistical analysis. Statistical differences for all behavioral experiments were assessed using Kruskal-Wallis test with pairwise two-sided Wilcoxon test and Benjamini & Hochberg correction. ****p* < 0.001; ***p* < 0.01; **p* < 0.05; ns: *p* > 0.5. * represent comparison to SHAM, # represents comparison to LID. Statistical differences for all in vivo electrophysiological experiments were assessed using either Welch Anova with two-sided Games Howell post-hoc test or one-way Anova's with two-sided Tukey post-hoc test based on the results of the Levene test. Statistical significance in ex vivo experiments was assessed in one-sample two-sided *t* tests, unpaired *t* tests as appropriate, using the indicated significance threshold (*p*). ****p* < 0.001; ***p* < 0.01; **p* < 0.05; ns: *p* > 0.5. All statistical analysis were performed using R and R Studio software 4.1.2. No statistical method was used to predetermine sample size. All experiments were performed several times (3 to 5x) and by several experimenters and all replicates led to similar results. Anatomical tracing and chemogenetic experiments were performed only once but on several independent animals. Only the data collection per se for the in vivo electrophysiological and chemogenetic experiments were not performed by

experimenters blinded to the condition as the different conditions required different treatments, however, the data analysis of these experiments was performed by experimenters blinded to the experimental groups. When the experiments were performed by several experimenters, statistical analysis were performed with randomization of the experimenters. In all experiments, experimenters were blinded to outcome assessment. Some data have been excluded of the analysis for (i) lack of LID expression in the levodopa-treated condition, (ii) for misplacing of the electrodes (see section "In vivo freely moving chronic recordings" in "Methods"), and (iii) for off-target injection (see section "Neuroanatomical tracing" in Methods). Source data are provided as a Source Data.

Reporting summary. Further information on research design is available in the Nature Research Reporting Summary linked to this article.

Data availability

The "data-LID" data generated in this study have been deposited in the <https://www.opendata.bio.ens.psl.eu/data-LID/> database under accession LID_code_paper [https://github.com/teamnbc/LID_code_paper]. The "data-LID" data are available at <https://www.opendata.bio.ens.psl.eu/data-LID/>. The "data-LID" data generated in this study are provided in the Supplementary Information/Source Data file. For additional information, please refer to the corresponding Life Sciences Reporting Summary.

Code availability

The code for electrophysiological analysis is available on Github https://github.com/teamnbc/LID_code_paper and allows verification, reproduction, interpretation, and analysis of all the figures and the supplementary figures in this study.

Received: 19 August 2021; Accepted: 23 May 2022;

Published online: 09 June 2022

References

- Ahlskog, J. E. & Muenter, M. D. Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. *Mov. Disord.* , 448–458 (2001).
- Aquino, C. C. & Fox, S. H. Clinical spectrum of levodopa-induced complications. *Mov. Disord.* , 80–89 (2015).
- Alonso-Frech, F. et al. Slow oscillatory activity and levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. *Brain* , 1748–1757 (2006).
- Guerra, A. et al. Abnormal cortical facilitation and L-dopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease. *Brain Stimul.* , 1517–1525 (2019).
- Kishore, A. et al. Cerebellar sensory processing alterations impact motor cortical plasticity in Parkinson's disease: clues from dyskinetic patients. *Cereb. Cortex* , 2055–2067 (2014).
- Wu, Y. R., Levy, R., Ashby, P., Tasker, R. R. & Dostrovsky, J. O. Does stimulation of the GPi control dyskinesia by activating inhibitory axons? *Mov. Disord.* , 208–216 (2001).
- Beck, G. et al. Role of striatal DeltaFosB in L-Dopa-induced dyskinesias of parkinsonian nonhuman primates. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* , 18664–18672 (2019).
- Guigoni, C., Doudnikoff, E., Li, Q., Bloch, B. & Bezard, E. Altered D(1) dopamine receptor trafficking in Parkinsonian and dyskinetic non-human primates. *Neurobiol. Dis.* , 452–463 (2007).
- Guigoni, C. et al. Involvement of sensorimotor, limbic, and associative basal ganglia domains in L-3,4-dihydroxyphenylalanine-induced dyskinesia. *J. Neurosci.* , 2102–2107 (2005).
- Heimer, G. et al. Dopamine replacement therapy does not restore the full spectrum of normal pallidal activity in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine primate model of Parkinsonism. *J. Neurosci.* , 8101–8114 (2006).
- Girasole, A. E. et al. A subpopulation of striatal neurons mediates levodopa-induced dyskinesia. *Neuron* , 787–795 (2018).
- Meissner, W. et al. Increased slow oscillatory activity in substantia nigra pars reticulata triggers abnormal involuntary movements in the 6-OHDA-lesioned rat in the presence of excessive extracellular striatal dopamine. *Neurobiol. Dis.* , 586–598 (2006).
- Parker, J. G. et al. Diametric neural ensemble dynamics in parkinsonian and dyskinetic states. *Nature* , 177–182 (2018).
- Picconi, B. et al. Loss of bidirectional striatal synaptic plasticity in L-DOPA-induced dyskinesia. *Nat. Neurosci.* , 501–506 (2003).
- Ryan, M. B., Bair-Marshall, C. & Nelson, A. B. Aberrant striatal activity in Parkinsonism and Levodopa-induced Dyskinesia. *Cell Rep.* , 3438–3446 e3435 (2018).

16. Cenci, M. A., Jornfelt, H. & Petersson, P. On the neuronal circuitry mediating L-DOPA-induced dyskinesia. *J. Neural Transm. (Vienna)* , 1157–1169 (2018).
17. Brusa, L. et al. Metabolic changes induced by theta burst stimulation of the cerebellum in dyskinetic Parkinson's disease patients. *Parkinsonism Relat. Disord.* , 59–62 (2012).
18. Kishore, A., Meunier, S. & Popa, T. Cerebellar influence on motor cortex plasticity: behavioral implications for Parkinson's disease. *Front Neurol.* , 68 (2014).
19. Koch, G. et al. Cerebellar magnetic stimulation decreases levodopa-induced dyskinesias in Parkinson disease. *Neurology* , 113–119 (2009).
20. Sanna, A. et al. Cerebellar continuous theta burst stimulation reduces levodopa-induced dyskinesias and decreases serum BDNF levels. *Neurosci. Lett.* , 134653 (2020).
21. Rascol, O. et al. Cortical motor overactivation in parkinsonian patients with L-dopa-induced peak-dose dyskinesia. *Brain* (Pt 3), 527–533 (1998).
22. Morgante, F., Espay, A. J., Gunraj, C., Lang, A. E. & Chen, R. Motor cortex plasticity in Parkinson's disease and levodopa-induced dyskinesias. *Brain* , 1059–1069 (2006).
23. Lindenbach, D., Conti, M. M., Ostock, C. Y., Dupre, K. B. & Bishop, C. Alterations in primary motor cortex neurotransmission and gene expression in hemi-parkinsonian rats with drug-induced dyskinesia. *Neuroscience* , 12–26 (2015).
24. Halje, P. et al. Levodopa-induced dyskinesia is strongly associated with resonant cortical oscillations. *J. Neurosci.* , 16541–16551 (2012).
25. Gradinaru, V., Mogri, M., Thompson, K. R., Henderson, J. M. & Deisseroth, K. Optical deconstruction of parkinsonian neural circuitry. *Science* , 354–359 (2009).
26. Valverde, S. et al. Deep brain stimulation-guided optogenetic rescue of parkinsonian symptoms. *Nat. Commun.* , 2388 (2020).
27. Popa, T. et al. Cerebellar processing of sensory inputs primes motor cortex plasticity. *Cereb. Cortex* , 305–314 (2013).
28. Picazio, S. & Koch, G. Is motor inhibition mediated by cerebello-cortical interactions? *Cerebellum* , 47–49 (2015).
29. Ferrucci, R. et al. Cerebellar and motor cortical transcranial stimulation decrease levodopa-induced Dyskinesias in Parkinson's disease. *Cerebellum* , 43–47 (2016).
30. Spigolon, G. & Fisone, G. Signal transduction in L-DOPA-induced dyskinesia: from receptor sensitization to abnormal gene expression. *J. Neural Transm. (Vienna)* , 1171–1186 (2018).
31. Jenner, P. Molecular mechanisms of L-DOPA-induced dyskinesia. *Nat. Rev. Neurosci.* , 665–677 (2008).
32. Lindgren, H. S. et al. Putaminal upregulation of FosB/DeltaFosB-like immunoreactivity in Parkinson's disease patients with dyskinesia. *J. Parkinsons Dis.* , 347–357 (2011).
33. Doucet, J. P. et al. Chronic alterations in dopaminergic neurotransmission produce a persistent elevation of deltaFosB-like protein(s) in both the rodent and primate striatum. *Eur. J. Neurosci.* , 365–381 (1996).
34. Berton, O. et al. Striatal overexpression of DeltaJunD resets L-DOPA-induced dyskinesia in a primate model of Parkinson disease. *Biol. Psychiatry* , 554–561 (2009).
35. Bastide, M. F. et al. Immediate-early gene expression in structures outside the basal ganglia is associated to l-DOPA-induced dyskinesia. *Neurobiol. Dis.* , 179–192 (2014).
36. Fieblinger, T. et al. Striatonigral neurons divide into two distinct morphological-physiological phenotypes after chronic L-DOPA treatment in parkinsonian rats. *Sci. Rep.* , 10068 (2018).
37. Pavon, N., Martin, A. B., Mendialdua, A. & Moratalla, R. ERK phosphorylation and FosB expression are associated with L-DOPA-induced dyskinesia in hemiparkinsonian mice. *Biol. Psychiatry* , 64–74 (2006).
38. Andersson, M., Hilbertson, A. & Cenci, M. A. Striatal fosB expression is causally linked with l-DOPA-induced abnormal involuntary movements and the associated upregulation of striatal prodynorphin mRNA in a rat model of Parkinson's disease. *Neurobiol. Dis.* , 461–474 (1999).
39. Cenci, M. A., Tranberg, A., Andersson, M. & Hilbertson, A. Changes in the regional and compartmental distribution of FosB- and JunB-like immunoreactivity induced in the dopamine-denervated rat striatum by acute or chronic L-dopa treatment. *Neuroscience* , 515–527 (1999).
40. Cao, X. et al. Striatal overexpression of DeltaFosB reproduces chronic levodopa-induced involuntary movements. *J. Neurosci.* , 7335–7343 (2010).
41. Engeln, M. et al. Selective inactivation of striatal FosB/DeltaFosB-expressing neurons alleviates L-DOPA-induced Dyskinesia. *Biol. Psychiatry* , 354–361 (2016).
42. Thiele, S. L. et al. Selective loss of bi-directional synaptic plasticity in the direct and indirect striatal output pathways accompanies generation of parkinsonism and l-DOPA induced dyskinesia in mouse models. *Neurobiol. Dis.* , 334–344 (2014).
43. Calabresi, P. et al. Hyperkinetic disorders and loss of synaptic downscaling. *Nat. Neurosci.* , 868–875 (2016).
44. Calabresi, P. & Standaert, D. G. Dystonia and levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: Is there a connection? *Neurobiol. Dis.* , 104579 (2019).
45. Smith, Y., Raju, D. V., Pare, J. F. & Sidibe, M. The thalamostriatal system: a highly specific network of the basal ganglia circuitry. *Trends Neurosci.* , 520–527 (2004).
46. Caparros-Lefebvre, D., Blond, S., Feltin, M. P., Pollak, P. & Benabid, A. L. 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* , 308–314 (1999).
47. Alam, M., Capelle, H. H., Schwabe, K. & Krauss, J. K. Effect of deep brain stimulation on levodopa-induced dyskinesias and striatal oscillatory local field potentials in a rat model of Parkinson's disease. *Brain Stimul.* , 13–20 (2014).
48. Bostan, A. C., Dum, R. P. & Strick, P. L. The basal ganglia communicate with the cerebellum. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* , 8452–8456 (2010).
49. Chen, C. H., Fremont, R., Artega-Bracho, E. E. & Khodakhah, K. Short latency cerebellar modulation of the basal ganglia. *Nat. Neurosci.* , 1767–1775 (2014).
50. Hoshi, E., Tremblay, L., Feger, J., Carras, P. L. & Strick, P. L. The cerebellum communicates with the basal ganglia. *Nat. Neurosci.* , 1491–1493 (2005).
51. Ichinohe, N., Mori, F. & Shoumura, K. 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 (2000).
52. Aumann, T. D., Rawson, J. A., Finkelstein, D. I. & Horne, M. K. Projections from the lateral and interposed cerebellar nuclei to the thalamus of the rat: a light and electron microscopic study using single and double anterograde labelling. *J. Comp. Neurol.* , 165–181 (1994).
53. Fujita, H., Kodama, T. & du Lac, S. Modular output circuits of the fastigial nucleus for diverse motor and nonmotor functions of the cerebellar vermis. *Elife* , e58613 (2020).
54. Xiao, L., Bornmann, C., Hatstatt-Burkle, L. & Scheiffele, P. Regulation of striatal cells and goal-directed behavior by cerebellar outputs. *Nat. Commun.* , 3133 (2018).
55. Chaumont, J. et al. Clusters of cerebellar Purkinje cells control their afferent climbing fiber discharge. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* , 16223–16228 (2013).
56. Lundblad, M., Picconi, B., Lindgren, H. & Cenci, M. A. A model of L-DOPA-induced dyskinesia in 6-hydroxydopamine lesioned mice: relation to motor and cellular parameters of nigrostriatal function. *Neurobiol. Dis.* , 110–123 (2004).
57. Apps, R. & Hawkes, R. Cerebellar cortical organization: a one-map hypothesis. *Nat. Rev. Neurosci.* , 670–681 (2009).
58. Schwarz, C. & Welsh, J. P. Dynamic modulation of mossy fiber system throughput by inferior olive synchrony: a multielectrode study of cerebellar cortex activated by motor cortex. *J. Neurophysiol.* , 2489–2504 (2001).
59. Francardo, V. et al. Impact of the lesion procedure on the profiles of motor impairment and molecular responsiveness to L-DOPA in the 6-hydroxydopamine mouse model of Parkinson's disease. *Neurobiol. Dis.* , 327–340 (2011).
60. Menardy, F., Varani, A. P., Combes, A., Lena, C. & Popa, D. Functional alteration of cerebello-cerebral coupling in an experimental mouse model of Parkinson's disease. *Cereb. Cortex* , 1752–1766 (2019).
61. Eriksson, T., Magnusson, T., Carlsson, A., Linde, A. & Granerus, A. K. "On-off" phenomenon in Parkinson's disease: correlation to the concentration of dopa in plasma. *J. Neural Transm.* , 229–240 (1984).
62. Putterman, D. B., Munhall, A. C., Kozell, L. B., Belknap, J. K. & Johnson, S. W. Evaluation of levodopa dose and magnitude of dopamine depletion as risk factors for levodopa-induced dyskinesia in a rat model of Parkinson's disease. *J. Pharm. Exp. Ther.* , 277–284 (2007).
63. Winkler, C., Kirik, D., Bjorklund, A. & Cenci, M. A. L-DOPA-induced dyskinesia in the intrastriatal 6-hydroxydopamine model of parkinson's disease: relation to motor and cellular parameters of nigrostriatal function. *Neurobiol. Dis.* , 165–186 (2002).
64. Kishore, A. & Popa, T. Cerebellum in levodopa-induced dyskinesias: the unusual suspect in the motor network. *Front Neurol.* , 157 (2014).
65. Cenci, M. A. & Crossman, A. R. Animal models of l-dopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* , 889–899 (2018).
66. Thanvi, B., Lo, N. & Robinson, T. Levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease: clinical features, pathogenesis, prevention and treatment. *Postgrad. Med. J.* , 384–388 (2007).
67. Canto, C. B., Witter, L. & De Zeeuw, C. I. Whole-Cell Properties of Cerebellar Nuclei Neurons In Vivo. *PLoS one* , e0165887 (2016).
68. Mathis, A. et al. DeepLabCut: markerless pose estimation of user-defined body parts with deep learning. *Nat. Neurosci.* , 1281–1289 (2018).
69. Sarnaik, R. & Raman, I. M. Control of voluntary and optogenetically perturbed locomotion by spike rate and timing of neurons of the mouse cerebellar nuclei. *Elife* , e29546 (2018).

70. Hoebeek, F. E. et al. Increased noise level of purkinje cell activities minimizes impact of their modulation during sensorimotor control. *Neuron* , 953–965 (2005).
71. Calderon, D. P., Fremont, R., Kraenzlin, F. & Khodakhah, K. The neural substrates of rapid-onset Dystonia-Parkinsonism. *Nat. Neurosci.* , 357–365 (2011).
72. Fremont, R., Tewari, A. & Khodakhah, K. Aberrant Purkinje cell activity is the cause of dystonia in a shRNA-based mouse model of Rapid Onset Dystonia-Parkinsonism. *Neurobiol. Dis.* , 200–212 (2015).
73. Brown, A. M. et al. Purkinje cell misfiring generates high-amplitude action tremors that are corrected by cerebellar deep brain stimulation. *Elife* , e51928 (2020).
74. Holt, G. R., Softky, W. R., Koch, C. & Douglas, R. J. Comparison of discharge variability in vitro and in vivo in cat visual cortex neurons. *J. Neurophysiol.* , 1806–1814 (1996).
75. Teune, T. M., van der Burg, J., van der Moer, J., Voogd, J. & Ruigrok, T. J. Topography of cerebellar nuclear projections to the brain stem in the rat. *Prog. Brain Res.* 124, 141–172 (2000).
76. Gornati, S. V. et al. Differentiating cerebellar impact on Thalamic nuclei. *Cell Rep.* , 2690–2704 (2018).
77. Kelly, R. M. & Strick, P. L. Cerebellar loops with motor cortex and prefrontal cortex of a nonhuman primate. *J. Neurosci.* , 8432–8444 (2003).
78. Proville, R. D. et al. Cerebellum involvement in cortical sensorimotor circuits for the control of voluntary movements. *Nat. Neurosci.* , 1233–1239 (2014).
79. Mandelbaum, G. et al. Distinct cortical-thalamic-striatal circuits through the parafascicular nucleus. *Neuron* , 636–652 e637 (2019).
80. Varani AP et al. Dual contributions of cerebellar-thalamic networks to learning and offline consolidation of a complex motor task. *bioRxiv, in revision at Nature Com ...* ; <https://doi.org/10.1101/2020.08.27.270330> (2020).
81. Feger, J., Bevan, M. & Crossman, A. R. The projections from the parafascicular thalamic nucleus to the subthalamic nucleus and the striatum arise from separate neuronal populations: a comparison with the corticostriatal and corticostubthalamic efferents in a retrograde fluorescent double-labelling study. *Neuroscience* , 125–132 (1994).
82. Lanciego, J. L. et al. Thalamic innervation of striatal and subthalamic neurons projecting to the rat entopeduncular nucleus. *Eur. J. Neurosci.* , 1267–1277 (2004).
83. Surmeier, D. J., Song, W. J. & Yan, Z. Coordinated expression of dopamine receptors in neostriatal medium spiny neurons. *J. Neurosci.* , 6579–6591 (1996).
84. Fino, E., Glowinski, J. & Venance, L. Bidirectional activity-dependent plasticity at corticostriatal synapses. *J. Neurosci.* , 11279–11287 (2005).
85. Paille, V. et al. GABAergic circuits control spike-timing-dependent plasticity. *J. Neurosci.* , 9353–9363 (2013).
86. Hardwick, R. M., Lesage, E. & Miall, R. C. Cerebellar transcranial magnetic stimulation: the role of coil geometry and tissue depth. *Brain Stimul.* , 643–649 (2014).
87. Dufor, T. et al. Neural circuit repair by low-intensity magnetic stimulation requires cellular magnetoreceptors and specific stimulation patterns. *Sci. Adv.* , eaav9847 (2019).
88. Leergaard, T. B. & Bjaalie, J. G. Topography of the complete corticopontine projection: from experiments to principal Maps. *Front Neurosci.* , 211–223 (2007).
89. Sutton, A. C., O'Connor, K. A., Pilitsis, J. G. & Shin, D. S. Stimulation of the subthalamic nucleus engages the cerebellum for motor function in parkinsonian rats. *Brain Struct. Funct.* , 3595–3609 (2015).
90. Walter, J. T., Alvina, K., Womack, M. D., Chevez, C. & Khodakhah, K. Decreases in the precision of Purkinje cell pacemaking cause cerebellar dysfunction and ataxia. *Nat. Neurosci.* , 389–397 (2006).
91. Tadayonnejad, R. et al. Rebound discharge in deep cerebellar nuclear neurons in vitro. *Cerebellum* , 352–374 (2010).
92. Miterko, L. N. et al. Neuromodulation of the cerebellum rescues movement in a mouse model of ataxia. *Nat. Commun.* , 1295 (2021).
93. Huang, Y. Z., Edwards, M. J., Rounis, E., Bhatia, K. P. & Rothwell, J. C. Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron* , 201–206 (2005).
94. Suppa, A. et al. Ten years of theta burst stimulation in humans: established knowledge, unknowns and prospects. *Brain Stimul.* , 323–335 (2016).
95. Paz, R., Pelletier, J. G., Bauer, E. P. & Pare, D. Emotional enhancement of memory via amygdala-driven facilitation of rhinal interactions. *Nat. Neurosci.* , 1321–1329 (2006).

Acknowledgements

This work was supported by Agence Nationale de Recherche to D.P. (ANR-12-JSV4-0004 Ceredystim, ANR-16-CE37-0003-02 Amedyst, ANR-19-CE37-0007-01 Multimod) and to C.L. (ANR-17-CE37-0009 Mopla, ANR-17-CE16-0019 Synpredict, FRM-EQU202103012770) and to B.C. (France Parkinson, Labex Memolife) and to L.V. (Fondation Bettencourt Schueller) and by the Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (France). We are grateful to Sabine Meunier for the careful reading of the manuscript. We thank the Imaging Facility at IBENS (IMACHEM-IBISA, France-BioImaging ANR-10-INBS-04, FRC Rotary International France, Investments for the future, ANR-10-LABX-54 MEMOLIFE).

Author contributions

D.P. and C.L. acquired funding; D.P. and C.L. conceived and designed all experiments and analysis, except all patch clamp experiments designed by B.D. and L.V.; B.C., D.P., C.L. wrote the manuscript; B.C., J.L.F., E.P., A.C., T.T., C.L. analyzed the data; B.C., J.L.F., E.P., A.C., F.M., C.M.H., S.P., D.P. performed the experiments. All authors interpreted results, revised the final manuscript, and approved the final manuscript.

Competing interests

The authors declare no competing interests.

Additional information

Supplementary information The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1038/s41467-022-30844-0>.

Correspondence and requests for materials should be addressed to Clément Léna or Daniela Popa.

Peer review information *Nature Communications* thanks Paul Chadderton and the other, anonymous, reviewer(s) for their contribution to the peer review of this work. Peer reviewer reports are available.

Reprints and permission information is available at <http://www.nature.com/reprints>

Publisher's Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons license, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons license and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

© The Author(s) 2022

II. Article III

Concurrent Thalamostriatal and Corticostriatal Spike-Timing-Dependent Plasticity and Heterosynaptic Interactions Shape Striatal Plasticity Map.

Mendes, A¹., Vignoud, G^{1,2}., Perez, S¹., Perrin, E¹., Touboul, J³., & Venance, L¹. (2020).

¹Center for Interdisciplinary Research in Biology (CIRB), College de France, CNRS, INSERM, Université PSL, Paris, France

²MAMBA-Modelling and Analysis for Medical and Biological Applications, Inria Paris, LJLL (UMR-7598) -Laboratory Jacques-Louis Lions, Paris, France.

³Department of Mathematics and Volen National Center for Complex Systems, Brandeis University, Waltham, MA, USA.

Les ganglions de la base regroupent un ensemble de noyaux sous-corticaux interconnectés et leurs fonctions incluent l'apprentissage moteur, la formation d'habitudes et la sélection d'actions (Cisek et Kalaska, 2010 ; Graybiel *et al.*, 1994 ; Mink, 1996 ; Redgrave *et al.*, 1999 ; Yin et Knowlton, 2006). Le striatum constitue l'entrée principale des ganglions de la base, et reçoit ainsi des afférences de l'ensemble des aires corticales ainsi que de certains noyaux thalamiques (Smith *et al.*, 2014). En fonction du contexte environnemental, certaines informations cortico- et/ou thalamo-striatales sont détectées comme pertinentes par le striatum et sont extraites du bruit de fond pour être ensuite transmises aux structures de sortie des ganglions de la base. Ce rôle de détection de coïncidence repose sur les propriétés électrophysiologiques des neurones de projection du striatum (MSNs), qui reçoivent des projections du cortex et du noyau parafasciculaire du thalamus (Sadikot *et al.*, 1992 ; Lacey *et al.*, 2007; Smith *et al.*, 2014). S'il a été montré récemment un lien causal entre la plasticité synaptique cortico-striatale et l'apprentissage procédural (Ma *et al.*, 2018), le rôle fonctionnel de la plasticité au niveau de la synapse thalamo-striatale reste inexploré. De plus, les éventuelles interactions entre les plasticités cortico- et thalamo-striatales (hétérosynaptique plasticité) restent par la même elles aussi à caractériser.

Question posée:

Notre objectif est d'étudier les phénomènes de plasticités synaptiques régissant la sélectivité du filtre striatal, en d'autres termes ses propriétés de détection de coïncidence. Le but est de caractériser les STDP cortico- et thalamo-striatales ainsi que d'éventuels phénomènes de plasticités hétérosynaptiques.

La plasticité cortico-striatale a été étudiée par de nombreuses équipes, en revanche peu d'études se sont intéressées aux plasticités synaptiques TS. En effet, il est classiquement admis que le cortex détermine directement l'activité striatale, tandis que le thalamus aurait lui un rôle de modulation. De plus l'étude des afférences thalamo-striatales présente quelques défis techniques, tels que l'existence de nombreux noyaux thalamiques projetant au striatum (Hunicutt *et al.*, 2016) et les cibler précisément reste expérimentalement compliqué. L'exploration des plasticités synaptiques thalamo-striatales et l'étude des interactions avec les plasticités synaptiques cortico-striatales est essentielle pour obtenir une vision complète du fonctionnement et du rôle du striatum dans l'apprentissage procédural.

Principales observations:

Nous avons caractérisé les plasticités synaptiques de type STDP CS et TS, grâce à l'utilisation d'une préparation de tranche de cerveau de rat et de souris préservant les afférences cortico-/thalamo-striatales (Smeal *et al.*, 2007, 2008). Nous observé que :

- (1) La STDP TS est bidirectionnelle et hebbienne, tandis que la STDP CS est bidirectionnelle et anti-hebbienne (pour cette dernière, comme précédemment décrit au laboratoire (Fino *et al.*, 2005, 2010 ; Cui *et al.*, 2015 ; Valtcheva et Venance, 2016)). Donc, les STDPs CS et TS présentent des polarités opposées.
- (2) Les deux sous population de neurones du striatum, D1- et D2-MSNs, suivent les mêmes STDP TS.
- (3) La LTD et LTP thalamo-striatales sont dépendantes des récepteurs NMDA et des VSCCs, mais la LTD est indépendante de la signalisation rétrograde endocannabinoïde et ce, contrairement à la LTD cortico-striatales (Fino *et al.*, 2010).

(4) Les STDPs CS et TS provoquent des phénomènes de plasticités hétérosynaptiques (dont les mécanismes moléculaires restent à définir) qui influencent l'induction des plasticités homosynaptiques.

(5) la STDP TS exerce une grande influence sur la STDP CS, puisque lorsque le thalamus s'active avant le cortex (dans un paradigme de triplet de STDP), celui prévient le développement de la LTP CS.

Ces résultats montrent que, par le biais de cette plasticité hétérosynaptique, le noyau thalamique parafasciculaire façonne la carte des plasticités cortico-striatales et jouerait un rôle clé en permettant une flexibilité comportementale pour l'apprentissage procédural.

Ma contribution :

Pour cet article (voir Annexe 2), j'ai réalisé j'ai complété les groupes de STDP CS et TS dans les D1-MSNs et les D2-MSNS (n= 10 neurones, Figure 5) et j'ai réalisé les expériences de paired pulse ratio (n= 24 neurones) pour tester l'indépendance des voies cortico- et thalamo-striatales dans notre préparation expérimentale (Figure 1e).

III. Article IV

Interaction des plasticités cortico-/thalamo-striatale lors d'un apprentissage procédural et de l'adaptation sensorimotrice.

Elodie Perrin, Sylvie Perez, Marie Vandecasteele et Laurent Venance

Introduction

Les ganglions de la base sont principalement impliqués dans la sélection de séquences comportementales volontaires adaptées à l'environnement externe et interne, et simultanément inhibent les mouvements concurrents ou interférents (Cui *et al.*, 2013 ; Jin et Costa, 2015 ; Mink, 1996 ; Tecuapetla *et al.*, 2014, 2016). Le striatum, le principal noyau d'entrée des ganglions de la base, est un site majeur de l'encodage de la mémoire procédurale et l'acquisition d'un répertoire comportemental a été associée à la plasticité cortico-striatale (CS) (Athalye *et al.*, 2018 ; Koralek *et al.*, 2012 ; Ma *et al.*, 2018 ; O'Hare *et al.*, 2016 ; Perrin et Venance, 2019 ; Peters *et al.*, 2021 ; Thorn et Graybiel, 2014 ; Xiong *et al.*, 2015 ; Yin *et al.*, 2009). Le striatum intègre des entrées provenant de l'ensemble des aires corticales et du thalamus (Hunnicuttt *et al.*, 2016 ; Mandelbaum *et al.*, 2019). Le striatum extrait du bruit de fond les informations pertinentes en fonction du contexte (Mahon *et al.*, 2001). Ces informations sont ensuite relayées vers les structures de sortie des ganglions de la base afin d'initier une séquence cognitivo-motrice cohérente adaptée à l'environnement. L'apprentissage procédural consiste à concaténer une multitude de séquences cognitivo-motrices et si chaque exécution est récompensée positivement alors une habileté motrice est développée. L'acquisition et le maintien des habiletés motrices nécessitent des changements d'efficacités synaptiques à long terme au niveau CS (Perrin et Venance, 2019). Si la voie CS a été particulièrement étudiée, l'implication de la voie thalamo-striatale (TS) dans l'apprentissage procédural reste quant à elle très peu explorée, et les interactions entre les voies CS et TS sont largement ignorées. Parmi les afférences TS, nous nous sommes intéressé au noyau parafasciculaire (Pf) du thalamus qui envoie des projections massives au striatum (Mandelbaum *et al.*, 2019). Ces afférences sont impliquées dans la détection d'événements imprévus qui exigent un changement de comportement (Kimura *et al.*, 2004 ; Matsumoto *et al.*, 2001 ; Minamimoto et Kimura, 2002; Minamimoto *et al.*, 2005), ainsi que dans la flexibilité

comportementale (Bradfield *et al.*, 2013 ; Brown *et al.*, 2010). Au laboratoire, nous avons précédemment caractérisé la STDP CS (Fino *et al.*, 2005, 2008 ; Perez *et al.*, 2022) et TS (Mendes *et al.*, 2020) et nous avons montré l'existence d'interactions hétérosynaptiques entre les synapses CS et TS (Mendes *et al.*, 2020).

Afin d'étudier les interactions des voies CS et TS au niveau d'un MSN, nous avons caractérisé l'input-timing-dependent plasticity (ITDP), qui est une évolution plus physiologique (Lisman et Spruston, 2005, 2010) des protocoles de plasticités classiquement utilisés au niveau des synapses CS et TS dans le DLS. Nous avons développé une tâche comportementale (test de l'échelle horizontale avec des barreaux amovibles) ainsi que mise en place de la technique d'opto-LFP (i.e. des potentiels de champs moyens, LFP, évoqués par des stimulations optogénétiques ; adapté de Xiong *et al.*, 2015) qui ont permis pour la première fois le suivi *in vivo* des poids synaptiques CS et TS pendant l'acquisition d'un apprentissage procédural (échelle horizontale) et lors de l'adaptation sensorimotrice (changements de motifs de marche dans l'échelle horizontale) grâce aux techniques *in vivo* combinées d'électrophysiologie et d'optogénétique. La caractérisation des plasticités synaptiques au niveau des MSNs lors d'un comportement procédural est essentielle pour comprendre le fonctionnement du striatum. La technique de l'opto-LFP nous donne accès à une vision globale du striatum (puisque nous enregistrons l'activation du réseaux striatal en réponse à l'activation des afférences CS ou TS). Afin de déterminer si les neurones appartenant à la voie directe ou indirecte sont impliqués distinctement dans les différentes étapes de notre tâche comportementale, nous avons réalisé des expériences d'occlusion à la suite d'un apprentissage procédural et de l'adaptation sensorimotrice. Enfin, nous avons stimulé le Pf lors de l'apprentissage procédural. Cette stimulation envoie des informations non pertinentes au striatum et perturbe l'apprentissage de l'échelle horizontale.

Nos résultats approfondissent nos connaissances sur l'interaction entre les plasticités cortico-/thalamo-striatales et les dynamiques de plasticité synaptique striatale impliqués dans la mémoire procédurale et sa reprogrammation

Résultats

Caractérisation des plasticités cortico- et thalamo-striatales de types input-timing dependent plasticity (ITDP).

Après avoir caractérisé les CS- et TS-STDP (Mendes *et al.*, 2020), nous avons cherché à savoir si la stimulation électrique couplée, des entrées corticales et thalamiques, était capable d'induire une ITDP des synapses corticales et/ou thalamiques au niveau des MSNs du striatum. Pour cela, nous avons effectué des enregistrements de MSNs dans des tranches obliques-horizontales permettant de conserver les afférences cortico- et thalamo-striatales (Ding *et al.*, 2008 ; Mendes *et al.*, 2020 ; Smeal *et al.*, 2007). De plus, nous avons distingué les MSNs appartenant à la voie directe de ceux appartenant à la voie indirecte par l'utilisation de souris D1cre ::TdTomato ::D2GFP (les D1-MSNs et les D2-MSNs sont identifiés par la TdTomato et la EGFP, respectivement). Une électrode de stimulation est placée dans la couche V du cortex somatosensoriel (S2) pour activer les entrées CS, et une seconde électrode est placée dans les fibres en provenance du Pf (Figure 1a), comme décrit dans (Mendes *et al.*, 2020). L'intensité de stimulation a été ajustée afin d'obtenir des potentiels excitateurs post-synaptiques (EPSPs) de 3 à 10 mV. Après une ligne de base de 10 minutes pendant laquelle les EPSPs sont stabilisés, nous avons appliqué un protocole d'induction d'ITDP dans le striatum qui consiste en 100 appariements des afférences CS et TS à une fréquence de 1 Hz, avec un intervalle d'appariement $\Delta t_{ITDP}=15$ ms (Figure 1a). Nous avons exploré les séquences temporelles où l'axe TS est stimulé avant l'axe CS (noté TS-CS) et inversement CS puis TS (noté : CS-TS), ainsi que toutes les combinaisons d'activités supra et sub-liminaire des deux afférences le tout dans les D1- et D2-MSNs. Nous avons ainsi 4 conditions d'activation : « supra-supra » qui consiste en une activation supra-liminaire des voies TS et CS ; « supra-sub » et « sub-supra » : activation supra-liminaire d'une des afférences, associées à une stimulation sub-liminaire de l'autre entrée ; « sub-sub » : où les deux afférences sont stimulées de manière sub-liminaire. Nous avons donc exploré en tout 16 conditions d'ITDP (Figure 1).

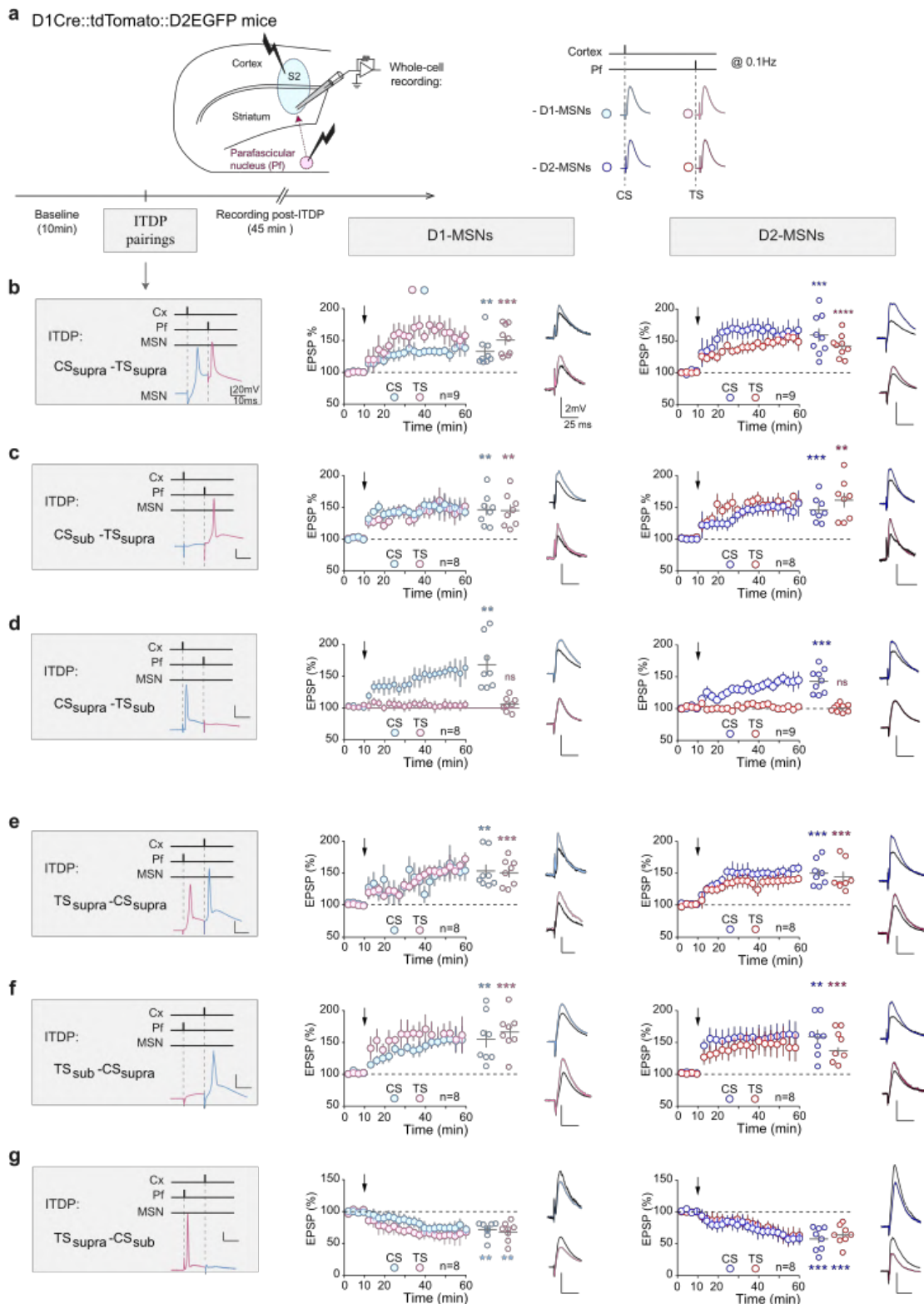


Figure 1 : Caractérisation des plasticités cortico- et thalamo-striatales de types ITDP. (a) Schéma de la tranche expérimentale avec les structures stimulées, corticale S2 et Pf, et le lieu d'enregistrement, le DLS, ainsi que le protocole d'enregistrement des MSNs. Lors de la ligne

de base, le S2 est stimulé puis le Pf avec un délai de 10 sec entre les deux stimulations pour éviter les effets de plasticité à court terme. A l'issue des 10 min de ligne de base, le protocole d'ITDP est appliqué, puis les transmission CS et TS sont alternativement enregistrées pendant 50 min. **(b)** ITDP de type $CS_{supra}-TS_{supra}$, avec la moyenne du décours temporel des LTPs TS et CS au niveau des D1-MSNs (CS: $p = 0,0023$; TS: $p = 0,0001$, $n = 9$) et D2-MSNs (CS: $p = 0,0004$; TS: $p < 0,0001$, $n = 9$). **(c)** ITDP de type $CS_{sub}-TS_{supra}$, avec la moyenne du décours temporel des LTPs TS et CS au niveau des D1-MSNs (CS: $p = 0,0011$; TS: $p = 0,0017$, $n = 8$) et D2-MSNs (CS: $p = 0,0003$; TS: $p = 0,001$, $n = 8$). **(d)** ITDP de type $CS_{supra}-TS_{sub}$, avec la moyenne du décours temporel des LTPs CS et pas de plasticité TS, au niveau des D1-MSNs (CS: $p = 0,0021$; TS: $p = 0,1915$, $n = 8$) et D2-MSNs (CS: $p = 0,0001$; TS: $p = 0,6412$, $n = 9$). **(e)** ITDP de type $TS_{supra}-CS_{supra}$, avec la moyenne du décours temporel des LTPs TS et CS au niveau des D1-MSNs (CS: $p = 0,001$; TS: $p = 0,0002$, $n = 8$) et D2-MSNs (CS: $p = 0,0002$; TS: $p = 0,0009$, $n = 8$). **(f)** ITDP de type $TS_{sub}-CS_{supra}$, avec la moyenne du décours temporel des LTPs TS et CS au niveau des D1-MSNs (CS: $p = 0,0042$; TS: $p = 0,0004$, $n = 8$) et D2-MSNs (CS: $p = 0,001$; TS: $p = 0,0008$, $n = 8$). **(g)** ITDP de type $TS_{supra}-CS_{sub}$, avec la moyenne du décours temporel des LTDs TS et CS au niveau des D1-MSNs (CS: $p = 0,0016$; TS: $p = 0,0024$, $n = 8$) et D2-MSNs (CS: $p = 0,0004$; TS: $p = 0,0003$, $n=8$). Les traits horizontaux pointillés représentent la moyenne des lignes de base pré-ITDP dans chaque condition et chaque point représente le pourcentage de changement d'amplitude des EPSPs à 40-50 min après le protocole d'ITDP ; avec en bleu clair les D1-MSNs et en bleu foncé les D2-MSNs pour la voie CS et pour la voie TS, en rose clair les D1-MSNs et en bordeaux les D2-MSNs. Les barres d'erreur représentent le SEM. * : $p < 0,05$; ** : $p < 0,01$; *** : $p < 0,001$; **** : $p < 0,0001$. Pour le détail des valeurs et statistiques des différentes ITDP: voir Tableau S1.

La première observation est l'induction de plasticités à long-terme dans la très grande majorité des protocoles d'ITDP que ce soit dans les D1- ou D2-MSNs. Nous avons observé une majorité de LTP pour les protocoles supra-supra : $CS_{supra}-TS_{supra}$ (D1-MSNs : CS, $p=0,0023$, TS, $p=0,0001$, $n=9$; D2-MSNs : CS, $p=0,0004$, TS, $p < 0,0001$, $n=9$) (Figure 1b) et $TS_{supra}-CS_{supra}$ (D1-MSNs : CS, $p=0,001$, TS, $p=0,0002$, $n=8$; D2-MSNs : CS, $p=0,0002$, TS, $p=0,0009$, $n=8$) (Figure 1e) et sub-supra : $CS_{sub}-TS_{supra}$ (D1-MSNs : CS, $p=0,0011$, TS, $p=0,0017$, $n=8$; D2-MSNs : CS, $p=0,0003$, TS, $p=0,001$, $n=8$) (Figure 1c) et $TS_{sub}-CS_{supra}$ (D1-MSNs : CS, $p=0,0042$, TS, $p=0,0004$, $n=8$; D2-MSNs : CS, $p=0,001$, TS, $p=0,0008$, $n=8$) (Figure 1f) et ce, quel que soit l'ordre de la séquence d'activation des afférences CS ou TS et l'appartenance des MSNs à la voie directe ou indirecte (Tableau S1). De manière remarquable, nous avons constaté des exceptions pour les groupes supra-sub (Figure 1d et 1g). Pour la séquence $CS_{supra}-TS_{sub}$, on observe alors de la LTP au niveau CS (D1-MSNs : $p = 0,0021$, $n = 8$; D2-MSNs : $p = 0,0001$, $n = 9$) et pas de plasticité au niveau TS (D1-MSNs : $p = 0,1915$, $n = 8$; D2-MSNs : $p = 0,6412$, $n = 9$) (Figure 1d). Dans le cas du protocole $TS_{supra}-CS_{sub}$, on observe des LTDs au niveau de la voie CS et TS (D1-MSNs :

CS, $p=0,0016$, TS, $p=0,0024$, $n=8$; D2-MSNs : CS, $p=0,0004$, TS, $p=0,0003$, $n = 8$) (Figure 1g). Un exemple de LTD CS et TS enregistré est illustré en Figure S1b. Ce résultat est en accord avec une étude précédente du laboratoire (Mendes *et al.*, 2020) qui a également observé que le thalamus pouvait inverser la plasticité CS (LTP en LTD) s'il était activé en premier lors de protocole de type STDP en triplets.

Les plasticités TS et la LTP CS dépendent des récepteurs NMDA, tandis que le LTD CS dépend des endocannabinoïdes (eCBs).

Nous avons alors caractérisé les voies de signalisation impliquées dans les LTP et LTD CS et TS (Figure 2 et Tableau S2). Nous avons choisi de faire cette caractérisation dans deux conditions : l'une induisant de la LTD aux deux synapses CS et TS et au niveau des D1- et D2-MSNs (protocole TS_{supra} - CS_{sub}), l'autre induisant de la LTP (protocole : TS_{sub} - CS_{supra}). Pour cela, nous avons réalisé l'enregistrement des MSNs avec du MK801 (1 mM), un antagoniste des récepteurs NMDA, dans la solution intracellulaire de la pipette de patch-clamp. Dans ces conditions, à la suite d'un protocole TS_{sub} - CS_{supra} , on n'observe plus de LTP au niveau CS ($p=0,339$, $n=8$) et TS ($p=0,1378$, $n=8$) (Figure 2c et Tableau S2). Donc les LTP CS et TS dépendent des récepteurs NMDA ce qui est en accord avec de précédents résultats (Ellender *et al.*, 2013 ; Fino *et al.*, 2010 ; Mendes *et al.*, 2020 ; Wu *et al.*, 2015). Comme il a été rapporté que les LTD CS sont dépendantes des eCB (Fino *et al.*, 2010 ; Pawlak et Kerr, 2008 ; Shen *et al.*, 2008), nous avons appliqué dans le milieu extracellulaire de l'AM-251 (3 μ M), un antagoniste des CB1R, lors d'un protocole TS_{supra} - CS_{sub} . Nous avons observé dans ces conditions que la LTD TS n'est pas impactée ($p<0,0001$, $n=8$) alors qu'on empêche l'expression de la LTD au niveau CS ($p=0,7312$, $n=8$) (Figure 2b et Tableau S2). Donc, la LTD CS est bien eCB dépendante, ce qui n'est pas le cas de la LTD TS. Ces résultats sont cohérents avec le fait qu'il n'y a pas ou peu de récepteurs CB1 au niveau de la synapse TS (Wu *et al.*, 2015). Notre hypothèse est que l'ITDP-LTD TS soit également NMDA dépendante comme rapporté précédemment pour la STDP-LTD TS (Mendes *et al.*, 2020). Nous avons donc appliqué en intracellulaire le MK801 (1 mM) ce qui empêche l'expression de la LTD TS ($p=0,1183$, $n=8$) alors que la LTD CS n'est pas impactée ($p=0,0002$, $n=8$) (Figure 2a).

Les LTP TS et CS ainsi que la LTD TS dépendent des récepteurs NMDA, alors que la LTD CS est eCB dépendante. Il semble donc que l'ITDP repose sur les mêmes voies de signalisation que la STDP (Fino *et al.*, 2010 ; Mendes *et al.*, 2020): les récepteurs NMDA et les endocannabinoïdes.

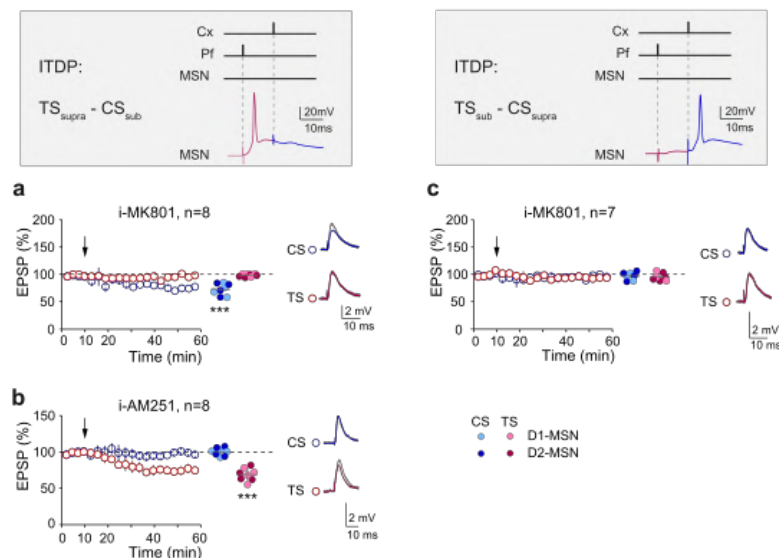


Figure 2 : Les plasticités TS et la LTP CS sont NMDA dépendantes, tandis que la LTD CS dépend des endocannabinoïdes. Moyenne du décours temporel de la plasticité induite à la suite d'un protocole $TS_{supra}-CS_{sub}$, les appariements sont réalisés 100 fois à une fréquence de 1 Hz, avec $\Delta t_{ITDP}=15$ ms. La LTD TS, induite avec un protocole $TS_{supra}-CS_{sub}$, (a) est médiée par les récepteurs NMDA, car celle-ci a été bloquée ($p = 0,1183$, $n = 8$) par la présence de MK-801 dans la solution intracellulaire (1 mM), mais (b) ne dépend pas de l'activation de récepteurs CB1, puisque l'AM251 (3 μ M) n'a pas empêché l'induction de la LTD ($p < 0,0001$, $n = 8$). La LTD CS induite avec un protocole $TS_{supra}-CS_{sub}$ (a) ne dépend pas de l'activation des récepteurs NMDA puisque que le MK-801 (1 mM) n'a pas d'effet sur la LTD ($p = 0,0002$, $n = 8$), mais (b) est médiée par les récepteurs CB1, car l'AM251 (3 μ M) a empêché l'induction de la LTD ($p = 0,7312$, $n = 8$). (c) Moyenne du décours temporel de plasticité à la suite d'un protocole $TS_{sub}-CS_{supra}$, les appariements sont réalisés 100 fois à une fréquence de 1 Hz, avec $\Delta t_{ITDP}=15$ ms. Les LTP CS et TS induites avec un protocole $TS_{sub}-CS_{supra}$ résultent de l'activation des récepteurs NMDA, puisque le MK-801 (1 mM) prévient l'induction de la LTP (CS : $p = 0,339$; TS : $p = 0,1378$, $n = 8$). Chaque point représente le pourcentage de changement dans l'amplitude des EPSPs à 40-50 min après les appariements du protocole d'ITDP, avec en bleu clair les D1-MSNs et en bleu foncé les D2-MSNs MSNs pour la voie CS et pour la voie TS, en rose clair les D1-MSNs et en bordeaux les D2-MSNs. Valeurs et statistiques de plasticité : Tableau S2. Les barres d'erreur représentent le SEM. * : $p < 0,05$; ** : $p < 0,01$; *** : $p < 0,001$; **** : $p < 0,0001$.

La stimulation d'une afférence unique n'est pas suffisante pour induire de la plasticité.

Nous avons ensuite testé si la stimulation de manière sub- ou supra-liminaire d'une seule afférence (CS ou TS) suffisait à induire de la plasticité (Figure S2) ou si l'expression de plasticité nécessitait l'appariement des deux afférences qui était à l'origine de la plasticité de ITDP induite au niveau du MSN. Pour ce faire, nous avons stimulé soit le cortex S2 (Figure S2a et 3c), soit le Pf (Figure S2b et 3d), 100 fois à une fréquence d'1Hz. Nous avons observé que quel que soit le seuil de stimulation (sub- ou supraliminaire), la stimulation d'une afférence unique que ce soit le S2 (Figure S2a et S2c) ou Pf (Figure S2b et S2d) n'induit pas de plasticité (Tableau S3) et ce quel que soit l'appartenance des MSNs aux voies directe ou indirecte.

La stimulation sub-liminaire des afférences CS et TS n'induit pas de plasticité globale.

Nous avons étudié si l'induction d'un potentiel d'action au niveau du MSN était nécessaire pour l'induction de plasticité de type ITDP. En effet, les publications pionnières de l'ITDP n'ont quasiment exploré que les stimulations sous-liminaires (Brandalise *et al.*, 2016 ; Cho *et al.*, 2012 ; Dudman *et al.*, 2007 ; Leroy *et al.*, 2017) et de la plasticité était induite au niveau d'une des deux synapses. Pour cela, nous avons réalisé des protocoles d'ITDP où les deux afférences sont stimulées de manière sub-liminaire (sub-sub). Dans le cas d'un protocole CS_{sub}-TS_{sub} (Figure 3a), il n'y a pas de plasticité induite à l'échelle de la population des D1-MSNs (CS : p=0,5270 ; TS : p=0,0796 ; n=12) et des D2-MSNs (CS : p=0,3807 ; TS : p=0,2164 ; n=10) (Tableau S4). De même pour le protocole TS_{sub}-CS_{sub} (Figure 3b), nous n'observons pas de plasticité ni dans les D1-MSNs (CS : p=0,6694 ; TS : p=0,7247 ; n=12) et ni dans les D2-MSNs (CS : p=0,7258 ; TS : p=0,7047 ; n=11) (Tableau S4). En revanche, à l'échelle des neurones individuels nous observons des LTD et des LTP significatives. Nous avons observé, en accord avec d'autres publications, que le PA n'est pas indispensable pour l'induction de plasticité (Brandalise *et al.*, 2016 ; Cho *et al.*, 2012 ; Dudman *et al.*, 2007 ; Fino *et al.*, 2009 ; Leroy *et al.*, 2017 ; Sjostrom *et al.*, 2004). L'analyse fine de ces données est en cours.

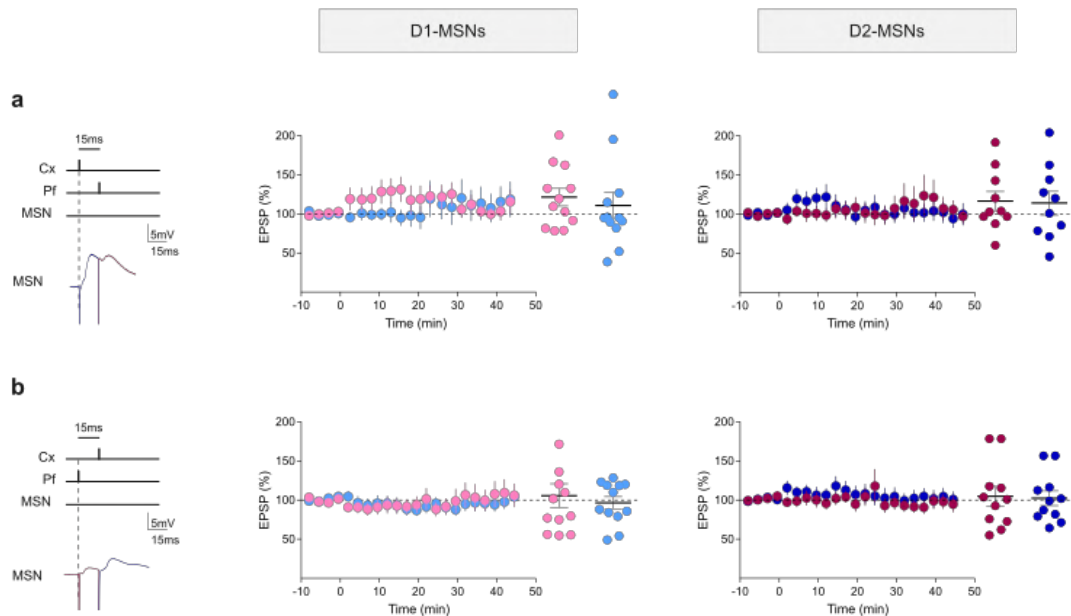


Figure 3 : La stimulation sub-liminaire des afférences CS et TS n'induit pas de la plasticité. Moyenne du décours temporel lors d'un protocole (a) CS_{sub}-TS_{sub} répété 100 fois à 1 Hz n'induisant pas de plasticité dans les D1-MSNs (CS : p=0,5270 ; TS : p=0,0796 ; n=12 neurones) et les D2-MSNs (CS : p=0,3807 ; TS : p=0,2164 ; n = 10 neurones) ; (b) TS_{sub}-CS_{sub} répété 100 fois à 1 Hz n'induisant pas de plasticité dans les D1-MSNs (CS : p=0,6694 ; TS : p=0,7247 ; n = 12 neurones) et les D2-MSNs (CS : p=0,7258 ; TS : p=0,7047 ; n = 11 neurones). Chaque point représente le pourcentage de changement dans l'amplitude des EPSPs à 40-50 min après les appariements du protocole d'ITDP, avec en bleu clair les D1-MSNs et en bleu foncé les D2-MSNs MSNs pour la voie CS et pour la voie TS, en rose clair les D1-MSNs et en bordeaux les D2-MSNs. Valeurs et statistiques de plasticité : Tableau S4. Les barres d'erreur représentent le SEM. * : p<0,05 ; ** : p<0,01 ; *** : p<0.001 ; **** : p<0.0001

Evolution des plasticités cortico- et thalamo-striatales au cours d'un apprentissage moteur et lors de l'adaptation sensorimotrice.

A la suite de notre exploration de l'ITDP *ex vivo*, nous étions intrigués de l'inversion de la plasticité lorsque le thalamus déchargeait avant le cortex. Nous avons donc cherché une tâche qui activerait les afférences TS en provenance du Pf, ainsi que celles du cortex, pour étudier *in vivo* l'interaction de ces deux synapses. Le rôle des afférences du Pf au DLS reste peu connu, mais le Pf est un acteur de l'apprentissage en participant à la flexibilité comportementale face à de nouvelles contingences (Bradfield *et al.*, 2013 ; Brown *et al.*, 2010) et il est impliqué la détection d'événements imprévus qui exigent un changement de comportement (Kimura *et al.*, 2004 ; Matsumoto *et al.*, 2001 ; Minamimoto et Kimura, 2002; Minamimoto *et al.*, 2005). Cela nous a conduits à développer la tâche procédurale de l'échelle horizontale (Figure 4b).

Dans cette tâche, la souris doit traverser l'échelle afin de recevoir en récompense une goutte d'eau. Parallèlement, nous avons ajouté de l'acide citrique dans l'eau de nos souris comme alternative à la restriction hydrique (Urai *et al.*, 2021), afin d'augmenter l'appétence de la récompense. L'entraînement consiste d'abord à une première journée d'habituation où la souris explore l'échelle librement pendant 30 min. Puis durant 10 jours, la souris doit traverser chaque jour 30 fois l'échelle sur le pattern #1 (un pattern désignant un agencement particulier des héli-barreaux de l'échelle) (Figure 4b). Les performances des souris sont évaluées avec le temps de traversé de l'échelle et le temps passé dans les chambres de récompense. Au cours de cet entraînement, nous observons une courbe d'apprentissage classique (Karni *et al.*, 1998) avec une phase initiale d'apprentissage rapide (jour 1 et 2) suivie d'affinements plus modérés des performances (jours 3 et 4), jusqu'à l'obtention d'un plateau des performances le jour 5, aussi bien pour les animaux injectés dans le S2 (Figure 4c1) ou dans le Pf (Figure 4d1). La phase initiale d'apprentissage rapide correspondrait à l'acquisition de la règle et la phase d'apprentissage plus lente à l'amélioration progressive des habiletés motrices.

Le 11^{ème} jour le jour de la « surprise » ou de la nouveauté), la souris réalise 5 passages sur l'échelle avec le pattern #1 à la suite de quoi elle est enfermée brièvement dans un des compartiments de récompense afin de modifier le motif de l'échelle pour mettre en place le pattern #2 (Figure 4b). La règle de la tâche n'est pas modifiée, il faut que la souris traverse l'échelle pour obtenir une récompense. En revanche, on l'oblige à adapter son schéma moteur au nouveau motif (pattern #2). En réponse à ce changement, nous avons observé une augmentation du temps de traversée dans les souris injectées dans S2 (Test t apparié, $p = 0,0052$, $n = 7$) et dans les souris injectées dans le Pf (Test t apparié, $p = 0,0031$, $n = 8$), ce qui témoigne de la perturbation comportementale associée à ce changement (Figure 4c1-d1). Après 5 passages sur le pattern #2, les animaux n'atteignent pas des performances équivalentes à celles obtenues sur le pattern #1, pour les animaux du groupe S2 (T-test apparié : $p=0,0019$, $n=7$) et du groupe Pf (T-test apparié : $p=0,0009$, $n=7$) (Figure 4c3-d3).

Nous avons adapté une technique développée par Xiong et collaborateurs (2015) pour suivre *in vivo* le poids synaptique des synapses CS et TS tout au long de l'apprentissage d'une tâche procédurale. A cette fin, nous avons injecté un adénovirus exprimant la ChR2 dans le cortex S2 ($n = 7$) ou le Pf ($n = 8$). Cela a entraîné une expression de la ChR2 le long des axones cortico- et thalamo-striataux. Nous avons ensuite implanté une fibre optique associée à un fil

d'acier inoxydable (électrode d'enregistrement des LFPs) dans le striatum dorsolatéral (Figure 4a). De brèves impulsions de lumière bleue délivrées par la fibre optique excitent les axones cortico-striataux ou thalamo-striataux et nous pouvons ainsi enregistrer le LFP opto-évoqué (Figure 4d). Étant donné que le striatum est dépourvu de connexions excitatrices récurrentes, la réponse au potentiel de champ local provoquée par la ChR2 *in vivo* (ChR2-LFP) sert à mesurer le poids synaptique CS et TS. Le LFP opto-évoqué a une réponse stéréotypée composée d'une composante précoce et d'une composante tardive. Nous utilisons l'amplitude de la seconde composante pour évaluer l'efficacité synaptique (voir Matériels et méthodes). Ainsi, nous avons pu suivre *in vivo* la variation de l'efficacité synaptique CS et TS au cours de l'apprentissage de l'échelle horizontale (Figure 4e1-f1). Des enregistrements ont été effectués avant et après l'habituation, puis un jour sur deux jusqu'au 10^{ème} jour, afin de suivre l'évolution des poids synaptiques tout au long de l'apprentissage de l'échelle. Nous avons observé une augmentation du poids synaptique CS lors des 6 premiers jours d'entraînement, suivie d'une stabilisation qui se maintient jusqu'au 10^{ème} jour (ANOVA appariée non paramétrique Friedman, $p < 0,0001$) (Figure 4e2). Cette stabilisation coïncide avec le plateau atteint par la courbe d'apprentissage du 5^{ème} jour (Figure 4c1) et l'augmentation des réponses évoquées par la ChR2 dans le cortex S2 sont corrélées avec les performances sur l'échelle (Pearson, $r = -0,97$, $p = 0,0013$) (Figure S3). En revanche, il n'y a pas de variation de l'efficacité synaptique TS au cours de l'apprentissage (Figure 4f2). La deuxième partie de la tâche consiste à modifier le motif appris par la souris (pattern #1 changé pour le pattern #2), ce qui va donc l'obliger à adapter son schéma moteur. Le 11^{ème} jour des enregistrements sont réalisés 2, 16 et 24 heures après le changement de motif de l'échelle, pour évaluer l'impact de l'adaptation sensorimotrice sur les poids synaptiques CS et TS. On observe alors une forte diminution de l'efficacité synaptique CS (ANOVA appariée non paramétrique Friedman, $p = 0,006$) (Figure 4e2). Au contraire, au niveau de la synapse TS, le changement de motif entraîne une augmentation du poids synaptique CS indicatif d'une LTP (ANOVA appariée non paramétrique Friedman, $p = 0,0001$) (Figure 4f2).

Dans le contexte de l'échelle horizontale, l'apprentissage moteur entraîne une augmentation du poids synaptique CS, indiquant que les afférences CS sont impliquées dans l'apprentissage moteur conformément à ce que d'autres publications ont montré (Badreddine *et al.*, 2022 ; Hawes *et al.*, 2015 ; Nakamura *et al.*, 2017 ; Perez *et al.*, 2022 ; Rothwell *et al.*,

2015 ; Shan *et al.*, 2014 ; Wolf *et al.*, 2022 ; Yin *et al.*, 2009). Dans notre tâche, les afférences TS ne semblent pas être recrutées lors de cet apprentissage moteur. En revanche, pour la première fois, nous avons montré que les afférences du Pf sont engagées lors de l'adaptation sensorimotrice. Lorsque le motif de l'échelle est modifié (de pattern #1 à #2), nous observons une augmentation de la plasticité TS (c-a-d une LTP TS), ce qui suggère que les afférences en provenance du Pf sont impliquées dans les modifications comportementales nécessaires pour faire face à ce changement et médier une adaptation sensorimotrice. Les plasticités observées grâce aux LFP opto-évoqués sont la résultante de l'activation (ou inhibition) globale des MSNs et des interneurons striataux. Donc, pour explorer si les plasticités de type ITDP au niveau des MSNs sont engagées lors de l'apprentissage procédural et lors de l'adaptation sensorimotrice, nous avons réalisé des expériences d'occlusion/saturation *ex vivo*.

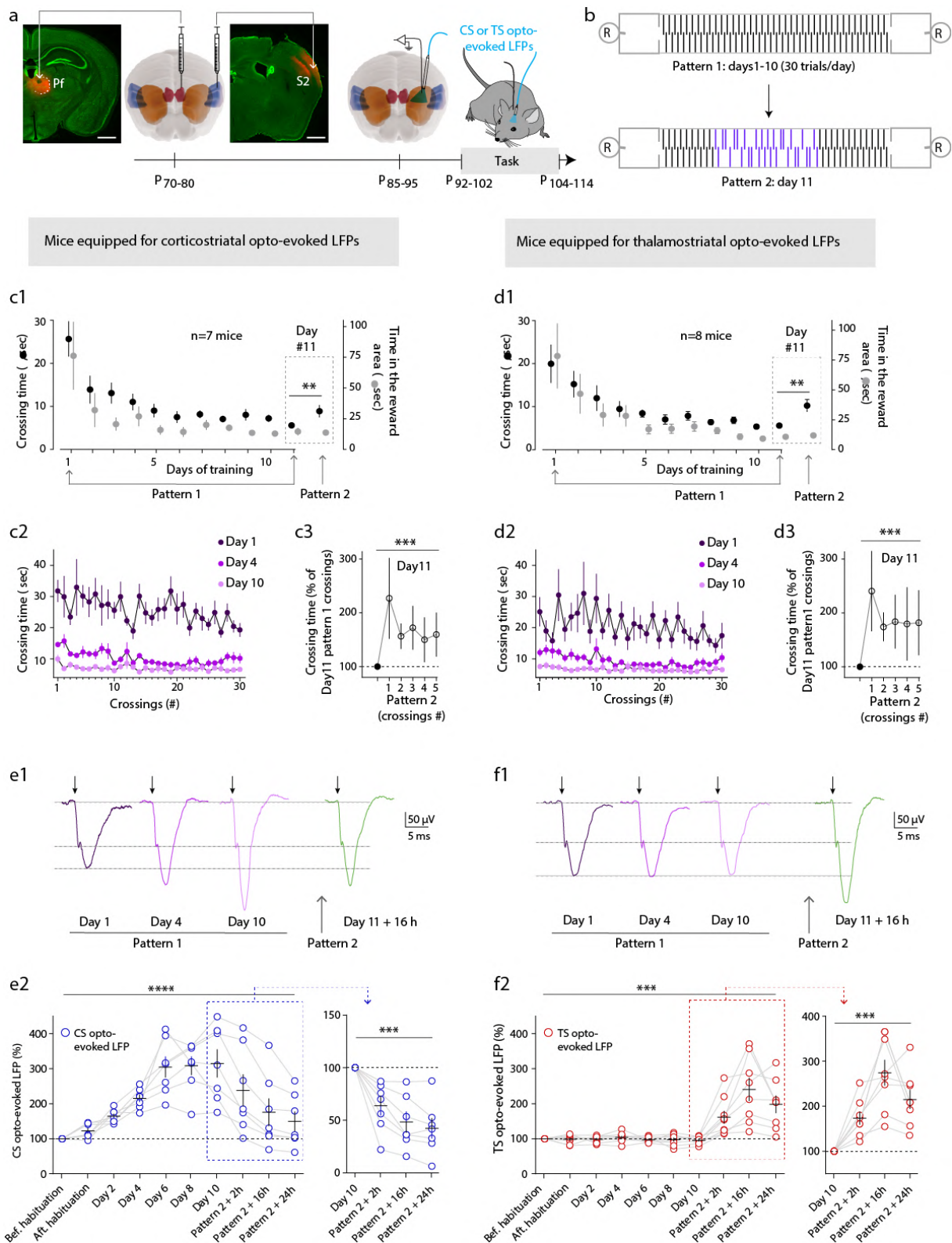


Figure 4. Evolution des plasticités cortico- et thalamo-striatale au cours d'un apprentissage moteur et lors de l'adaptation motrice. (a) Paradigme expérimental : un adénovirus exprimant la channelrhodopsine 2 (ChR2) est injecté soit dans le cortex somatosensoriel secondaire (S2, à droite) ou dans le noyau parafasciculaire du thalamus (Pf, à gauche). Après une semaine de récupération nous implantons la fibre optique associée à l'électrode d'enregistrement dans le DLS. (b). Dispositif de

l'échelle horizontale. Les souris commencent leur entraînement sur le pattern 1 pendant 10 jours, puis le 11^{ème} jour nous mettons en place le pattern 2 pour étudier l'adaptation motrice. Représentation des performances d'apprentissage au cours des 10 jours d'entraînement des souris injecté dans le S2 (**c1**) ou dans le Pf (**d1**). Détails des performances lors des 30 passages sur l'échelle lors du 1^{er} jour (en violet foncé), du 4^{ème} jour (en violet) et du 10^{ème} jour (en rose) pour les souris injectés dans le S2 (**c2**) ou Pf (**c3**). Détails des performances des 5 passages réalisées sur le pattern 2 normalisées par la moyenne des performances lors des 5 passages du pattern 1, pour les souris injectées dans le S2 (**d2**) ou le Pf (**d3**). Exemples de l'évolution des LFPs opto-évoqués au cours de l'apprentissage de l'échelle horizontale, chez des souris injectées dans le S2 (**e1**) ou le Pf (**f1**). Evolution des LFPs opto-évoqués chez des souris injectées dans le S2 (**e2**) ou le Pf (**f2**). Les barres d'erreur représentent le SD pour les courbes de performances (c-d) et le SEM pour le Chr2-LFP (e-f). * : $p < 0,05$; ** : $p < 0,01$; *** : $p < 0,001$; **** : $p < 0,0001$.

Implication spécifique des D1-MSNs et D2-MSNs lors d'apprentissage moteur puis d'une adaptation motrice.

Les expériences d'occlusion/saturation permettent d'explorer l'implication des voies de signalisation responsables de l'induction de la LTP et LTD dans le DLS lors de l'apprentissage de l'échelle horizontale et /ou de l'adaptation sensorimotrice. Nous avons réalisé une expérience d'occlusion *ex vivo* afin de déterminer si l'apprentissage de l'échelle horizontale et/ou l'adaptation sensorimotrice mettent en jeu les ITDP étudiées (ou du moins les voies de signalisation à la base des ITDP) chez des animaux en comportement. Pour cela, nous avons utilisé la tâche de l'échelle horizontale, avec des souris qui expriment la Tdtomato et la EGFP dans les D1- et D2-MSNs, respectivement, avec l'objectif d'étudier l'engagement de ces deux populations neuronales. Toutes les souris sont sous acide citrique 24 h avant de commencer l'entraînement. Nous avons réalisé trois groupes de souris. Un groupe naïf (n = 14 souris) qui a réalisé une libre exploration de l'échelle, durant 30 minutes, sans recevoir de récompense. Ainsi ces souris n'apprennent pas la tâche mais sont exposées au même environnement que les autres groupes (habituation). Le second groupe est sujet à un entraînement intensif (n = 12 souris) sur l'échelle ; ainsi, l'entraînement comprend un jour d'habituation (30 min sur l'échelle) puis 10 jours consécutifs d'entraînement, avec 30 traversées de l'échelle par jour et avec une récompense à chaque passage. Ce groupe a pour objectif d'étudier l'engagement des D1- et D2-MSNs dans l'apprentissage moteur. Enfin, pour le dernier groupe, nous avons expérimenté l'adaptation sensorimotrice (pattern #1 vers #2, n = 14 souris). Pour ce faire, nous avons réalisé un entraînement complet (habituation puis 10 jours d'entraînement) suivi d'un

11^{ème} jour, durant lequel les souris ayant réalisé 5 passages sur le motif appris (pattern #1), sont exposées à un nouveau motif (pattern #2) sur 5 passages.

Après une augmentation rapide des performances, toutes les souris atteignent un plateau à partir du 5^{ème} jour que ce soit dans le groupe entraînement intensif (pattern #1) ou le groupe sujet au pattern #2 le 11^e jour. Dans ce dernier groupe, on remarque que le changement de motif (le 11^{ème} jour) augmente significativement le temps de traversé de l'échelle ($p < 0,0001$, $n = 14$ souris). Toutes les souris sont sacrifiées le lendemain de leur dernier jour d'entraînement et testées pour l'expression de plasticité suite à différents protocoles d'ITDP. Nous avons choisi d'utiliser deux protocoles d'ITDP différents afin de pouvoir vérifier l'occlusion de la LTD et de la LTP. D'une part TS_{supra} puis CS_{sub} ($TS_{supra}-CS_{sub}$) qui chez des animaux naïfs induit de la LTD au niveau CS et TS, et d'autre part TS_{sub} puis CS_{supra} ($TS_{sub}-CS_{supra}$) où nous observons de la LTP.

Pour le protocole $TS_{supra}-CS_{sub}$, les souris du groupe ayant juste été sujettes à la phase d'habituation, montrent de la LTD aussi bien dans les voies CS et TS dans les D1-MSNs (CS: $p < 0,0001$, TS: $p < 0,0001$, $n = 8$) (Figure 5b1) et dans les D2-MSNs (CS: $p < 0,0001$; TS: $p < 0,0001$, $n = 9$) (Figure 5c1 et Tableau S5), comme en condition naïve (Figure 1g1-2). Après 10 jours d'entraînement sur l'échelle, le groupe ayant réalisé un entraînement intensif (pattern #1) a montré une occlusion de la plasticité CS dans les D2-MSNs ($p = 0,2489$, $n = 9$) (Figure 5c2) mais pas dans les D1-MSNs ($p = 0,0003$, $n = 7$) ; l'amplitude de cette LTD étant comparable à celle induite chez les souris du groupe « habituation » (Test t non apparié, $p = 0,1265$) (Figure 5b2 et Tableau S5). En revanche, la plasticité TS n'a pas été impactée ni dans les D1-MSNs ($p = 0,0014$, $n = 7$) (Figure 5b2) ni dans les D2-MSNs ($p < 0,0001$, $n = 9$) (Figure 5c2) et l'amplitude des plasticités est équivalente à celle obtenue chez les souris « habituation » dans les D1-MSNs (Test de Welch, $p = 0,1491$), ainsi que dans les D2-MSNs (Test t non appariés, $p = 0,45$). L'absence de plasticité au niveau des D2-MSNs après l'apprentissage moteur suggère que l'entraînement recrute les voies de signalisation responsable de la LTD CS au niveau des D2-MSNs, prévenant ainsi toute LTP supplémentaire. Après 11 jours d'entraînement, ce groupe, de souris (exposées au pattern 2), lors des expériences d'ITDP, a également montré une occlusion de la plasticité CS dans les D2-MSNs ($p = 0,5220$, $n = 9$) (Figure 5c3) mais pas dans les D1-MSNs ($p = 0,0011$, $n = 8$) (Figure 5b3). La plasticité TS a également été occluse dans les D1-MSNs ($p = 0,8264$, $n = 8$) (Figure 5b3) et dans les D2-MSNs ($p = 0,9830$, $n = 9$) (Figure 5c3

et Tableau S5). A la suite de l'adaptation sensorimotrice réalisée par les souris de ce même groupe, on observe une occlusion de la LTD TS pour les deux sous populations de neurones et de la LTD CS des D2-MSNs, ainsi qu'une occlusion partielle dans les D1-MSNs. Il existe donc une interaction significative entre la plasticité synaptique CS et les stades d'apprentissage des habiletés motrices (habituation, intensive sur pattern #1 et flexibilité sur pattern #2) ainsi que l'appartenance des MSNs à la voie striatonigrale ou à la voie striatopallidale (ANOVA à deux facteurs, $F(2,44) = 6,9$, $p = 0,0025$). En revanche, ce n'est pas le cas pour la plasticité TS (ANOVA à deux facteurs, $F(2,44) = 1,347$, $p = 0,2704$) où seul le stade d'apprentissage des habiletés motrice impacte la plasticité TS ($F(2, 44) = 36,23$, $p < 0,0001$).

Pour le protocole $TS_{sub}-CS_{supra}$, les souris du groupe « habituation » expriment de la LTP au niveau de la synapse CS et TS à la fois dans les D1-MSNs (CS : $p = 0,0004$; TS : $p = 0,0006$, $n = 9$) (Figure 5d1) et dans les D2-MSNs (CS : $p = 0,0003$; TS : $p = 0,0001$, $n = 8$) (Figure 5e1 et Tableau S5). Le groupe de souris ayant été soumis à un entraînement intensif sur le pattern #1 a présenté des modifications distinctes de plasticité synaptique au niveau CS en fonction des D1-MSNs et D2-MSNs. En effet, pour les D2-MSNs on observe une occlusion de la plasticité CS ($p = 0,2515$, $n = 9$) (Figure 5e2), alors que la LTP peut être toujours induite dans les D1-MSN ($p = 0,0076$, $n = 8$) (Figure 5d2 et Tableau S5). A nouveau, la LTP TS peut être induite dans les D1-MSNs ($p = 0,0042$, $n = 8$) (Figure 5d2) et dans les D2-MSNs ($p = 0,0002$, $n = 9$) (Figure 5e2). Il y a une occlusion totale de la plasticité CS dans les D2-MSNs. Donc, les LTP TS et CS dans les D2-MSNs sont engagées dans l'apprentissage moteur. Dans le groupe qui a été soumis au pattern 2 (adaptation sensorimotrice), la plasticité TS est occluse dans les D1-MSNs ($p = 0,0769$, $n = 9$) (Figure 5d3) et dans les D2-MSNs ($p = 0,4474$, $n = 8$) (Figure 5e3). Pour la plasticité CS, la LTP est évoquée dans les D1-MSNs ($p = 0,0004$, $n = 9$) et présente une amplitude similaire à celle induite chez les souris habituation (Test t non apparié, $p = 0,5517$) (Figure 5d3) ; elle est néanmoins occluse dans les D2-MSNs ($p = 0,4474$, $n = 8$) (Figure 5e3). Au niveau de la synapse CS, il existe une interaction entre la plasticité synaptique et les différents groupes habituation/intensif/pattern #2, ainsi qu'entre l'appartenance des MSNs à la voie striatonigral ou striatopallidal (ANOVA à deux facteurs, $F(2, 43) = 5,723$, $p = 0,0063$). Alors qu'au niveau TS, seul le stade d'apprentissage des habiletés motrice impacte la plasticité TS ($F(2, 43) = 33,33$, $p < 0,0001$).

Ces résultats indiquent que la plasticité CS (LTP et LTD) dans les D2-MSNs est engagée pendant le stade tardif de l'apprentissage moteur c'est-à-dire lorsque les souris maîtrisent la tâche et lors de l'adaptation sensorimotrice. En revanche, la plasticité thalamo-striatale (LTP et LTD) est engagée lors de l'adaptation sensorimotrice dans les deux sous-populations de MSNs.

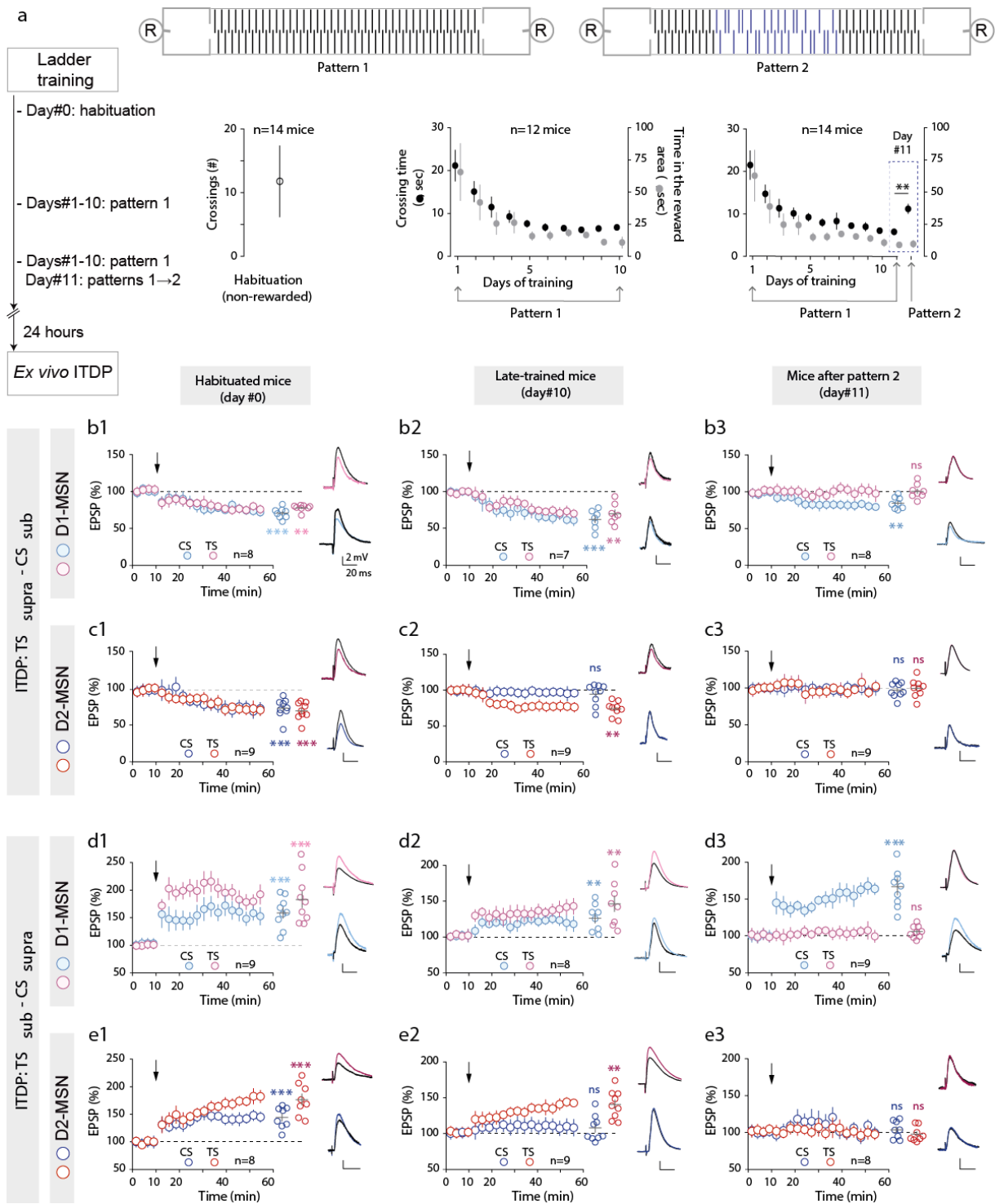


Figure 5 : Implication spécifique des D1-MSNs et D2-MSNs lors d'apprentissage moteur puis d'une adaptation motrice. (a) Configuration expérimentale: échelle horizontale avec les deux motifs utilisés puis ITDP *ex vivo*. Les souris D1cre ::Tdtomato ::Drd2-EGFP ont été divisées en 3 groupes : habituation (n = 14), groupe intensif (n = 12) et pattern 2 (n = 14). L'apprentissage des habiletés motrices des souris a été évalué par le temps de traversé de l'échelle et le temps passé dans les chambres de récompense. (b-c) Expériences d'occlusion dans le DLS et moyenne du déroulement temporel des D1-MSNs (1) et D2-MSNs (2) enregistrés chez des souris des groupes habituation, intensif et changement de pattern, après un protocole TS_{supra}-CS_{sub} ($\Delta t_{ITDP} = 15ms$). (b1) Habituation : dans les D1-MSNs (n=8), LTD CS ($p < 0.0001$) et LTD TS ($p < 0.0001$). (c1) Habituation : dans les D2-MSNs (n = 9), LTD CS ($p < 0.0001$) et LTD TS ($p <$

0,0001). **(b2)** Intensif : dans les D1-MSNs (n=7), LTD CS ($p = 0.0003$) et LTD TS ($p < 0,0014$). **(c2)** Intensif : dans les D2-MSNs (n = 9), pas de plasticité CS ($p = 0,2489$) et LTD TS ($p < 0,0001$). **(b3)** Pattern 2 : dans les D1-MSNs (n=8), LTD CS ($p = 0,0011$) et pas de plasticité TS ($p = 0,8264$). **(c3)** Pattern 2: dans les D2-MSNs (n = 9), pas de plasticité au niveau CS ($p = 0,5220$) et au niveau TS ($p = 0,9830$). **(d-e)** Expériences d'occlusion dans le DLS et moyenne du décours temporel des D1-MSNs (1) et D2-MSNs (2), après un protocole TS_{supra} - CS_{sub} ($\Delta t_{ITDP} = 15ms$). **(d1)** Habituation : dans les D1-MSNs (n=9), LTP CS ($p = 0,0004$) et LTP TS ($p = 0,0006$). **(e1)** Habituation : dans les D2-MSNs (n = 8), LTP CS ($p = 0.0003$) et LTP TS ($p = 0,0001$). **(d2)** Intensif : dans les D1-MSNs (n=8), LTP CS ($p = 0,0076$) et LTP TS ($p < 0,0042$). **(e2)** Intensif : dans les D2-MSNs (n = 9), pas de plasticité CS ($p = 0,2515$) et LTP TS ($p = 0,0002$). **(d3)** Changement de pattern : dans les D1-MSNs (n=9), LTP CS ($p = 0,0004$) et pas de plasticité TS ($p = 0,0769$). **(e3)** Changement de pattern : dans les D2-MSNs (n = 9), pas de plasticité CS ($p = 0,4474$) et TS ($p = 0,4474$). Chaque point représente le pourcentage de changement dans l'amplitude des EPSPs à 40-50 min après le protocole d'ITDP, avec en bleu clair les D1-MSNs et en bleu foncé les D2-MSNs MSNs pour la voie CS et pour la voie TS, en rose clair les D1-MSNs et en bordeaux les D2-MSNs. Valeurs et statistiques de plasticité : Tableau S5. Les barres d'erreur représentent le SEM. * : $p < 0,05$; ** : $p < 0,01$; *** : $p < 0.001$; **** : $p < 0.0001$

La stimulation des afférences thalamo-striatales perturbent l'apprentissage procédural.

Notre hypothèse de départ était que les neurones du Pf projetant au striatum, seraient impliqués dans le changement d'attention provoqué par la modification du motif de l'échelle, et qu'ainsi l'activation de ces neurones TS indiquerait à la souris un changement d'environnement qui nécessite une adaptation de sa séquence motrice et donc s'échapper en quelque sorte à l'habileté motrice utilisée. Si c'est le cas, alors les stimulations du Pf lors de l'apprentissage devraient diminuer les performances sur l'échelle horizontale, car pour développer une nouvelle compétence un environnement stable est nécessaire. Nous avons donc testé l'effet de la stimulation du Pf lors de l'apprentissage procédural, pour cela nous avons utilisé des stimulations optogénétiques du Pf (Figure 6a). La première phase de l'entraînement était la même que précédemment : 10 jours avec 30 traversées/jour de l'échelle avec la pattern 1, puis le 11^{ème} jour, la souris parcourt 5 passages lors du pattern 1 et puis 5 passages sur le pattern 2 (Figure 6b). Puis, une seconde phase d'apprentissage de 10 jours débute sur le pattern 2 de l'échelle. Durant cette deuxième phase d'apprentissage, une stimulation optogénétique est appliquée au TS ($\leq 700 \mu s$) à 1 Hz uniquement lorsque la souris est sur la partie « barreaux » de l'échelle (et pas lorsqu'elle est dans les chambres de récompense) (Figure 6b).

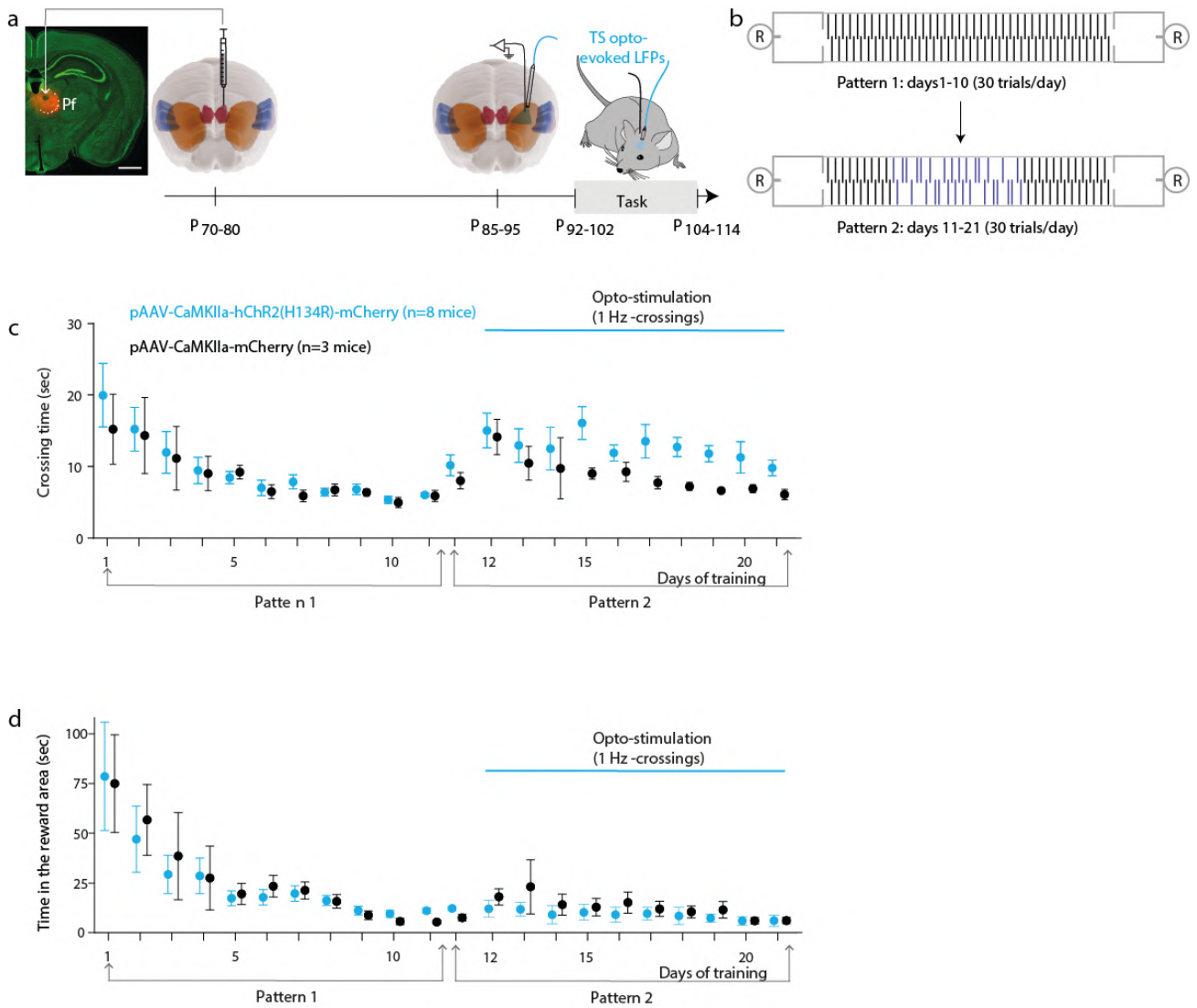


Figure : 6. La stimulation des afférences thalamo-striatales perturbe l'apprentissage moteur. (a) Paradigme d'injection et de stimulation des afférences TS. **(b)** Schéma du paradigme comportemental. Le pattern 1 est utilisé pendant les 10 jours d'entraînement et le 11^{ème} jour il est remplacé par le pattern 2 ; la souris doit alors apprendre le pattern #2 pendant 10 jours. **(c)** Courbe de performances du temps de traversée de l'échelle pour les souris contrôles sans la ChR2 (en noir) dans le Pf (n= 3) et des souris avec la ChR2 (en bleu) dans le Pf (n=8) lors de l'apprentissage de l'échelle horizontale sans stimulation optogénétique sur le pattern 1 puis avec stimulation optogénétique sur le pattern 2. **(d)** Courbe du temps passé dans les zones de récompense pour les souris contrôles sans la ChR2 (en noir) et les souris avec la ChR2 (en bleu).

Nous avons comparé le groupe de souris utilisé précédemment pour les expériences de LFPs opto-évoqués qui ont été injectées dans le Pf (n=8) avec des souris contrôles (n=3) où le même virus a été injecté dans le Pf mais sans opsine. On peut ainsi contrôler s'il existe un effet de la lumière bleue et si les souris sont capables d'atteindre des performances

équivalentes sur le pattern 2 et sur le pattern 1. Les performances des souris contrôles et ChR2-Pf augmentent au cours de l'entraînement sur le pattern 1 (ANOVA à 2 facteurs, $F(9, 81) = 12,36$, $p < 0,0001$). De plus, l'augmentation des performances est équivalente dans les deux groupes de souris : ChR2-Pf et contrôles (ANOVA à 2 facteurs, $F(9, 81) = 0,9358$, $p = 0,3586$). La présence de la ChR2 dans le Pf n'impacte donc pas les performances des souris sur l'échelle horizontale. Au cours de l'entraînement, les souris des deux groupes enchaînent plus rapidement les traversées de l'échelle, car le temps passé dans la zone de récompense diminue avec l'entraînement (ANOVA à 2 facteurs, $F(9, 81) = 11,44$, $p < 0,0001$). Que ce soit les souris contrôle ou les souris ChR2-Pf leur performance diminuent le 11^{ème} jour lorsqu'elles sont exposées pour la première fois au pattern 2 (ANOVA à 2 facteurs, $F(1, 8) = 50,1$, $p = 0,0001$) et on n'observe pas de différence de performances entre les deux groupes de souris (ANOVA à 2 facteurs, $F(1, 8) = 5,042$, $p = 0,055$). Lors de la deuxième phase d'entraînement sur le pattern 2, il existe un effet du temps d'apprentissage sur les performances des souris (ChR2 et contrôle) (ANOVA à 2 facteurs, $F(9, 81) = 7,155$, $p < 0,0001$), donc les deux groupes de souris apprennent au cours de l'entraînement. L'activation du Pf n'a pas d'effet sur les performances (ANOVA à 2 facteurs, $F(1, 9) = 3,727$, $p = 0,086$). En revanche, il existe une interaction entre ces deux facteurs (ANOVA à 2 facteurs, $F(9, 81) = 2,967$, $p = 0,004$), ce qui suggère que les deux groupes de souris apprennent mais les souris ChR2-Pf atteignent des performances plus faibles que les souris contrôles. Il n'y a pas de différences dans les performances des deux groupes, lors du 1^{er} jour (Test de Mann-Whitney, $p = 0,497$) et du 2^{ème} jour (Test de Mann-Whitney, $p = 0,873$) ce qui va dans le sens d'une perturbation de l'apprentissage et non de l'exécution (voir perspectives). Donc, il semblerait que la stimulation du Pf perturbe l'apprentissage procédural. En revanche, les stimulations du Pf n'impactent pas le temps passé dans la zone de récompense (ANOVA à 2 facteurs, $F(1, 9) = 2,663$, $p = 0,1371$). Ces résultats doivent être confirmés en augmentant l'effectif du groupe contrôle. De plus, dans les deux groupes, les souris ont des performances moins bonnes le 1^{er} jour sur le pattern 2 lorsqu'elles sont stimulées avec la lumière bleue que le 11^{ème} jour où elles sont exposées pour la première fois au pattern 2 sans être stimulées (T-test apparié, souris ChR2-Pf, $p = 0,013$, $n = 8$; ce n'est pas significatif pour le groupe contrôle à cause du faible effectif). Donc, on ne peut pas exclure que la lumière ait un effet sur l'exécution de la tâche comportementale.

Cette stimulation optogénétique du Pf avait pour but de mimer le changement attentionnel induit lors de la modification du motif des barreaux. Nous avons donc choisi de réaliser des modifications journalières du motif des barreaux de l'échelle pour vérifier si les souris apprenaient (Figure S4). Pour cela, après 1 jour d'habituation sur l'échelle, nous avons laissé les souris (n = 10) apprendre le pattern 1 pendant 2 jours afin qu'elles puissent apprendre à se déplacer sur l'échelle, ensuite du 3^{ème} jour au 10^{ème} nous avons modifié le motif des barreaux quotidiennement. Le 11^{ème} jour le pattern 2 est appliqué (Figure S4b). Les souris présentent une augmentation rapide de leur performance lors des deux premiers jours sur le pattern 1. L'amélioration des performances s'atténue lorsque les modifications de l'échelles sont journalières (Figure 6a). Les souris des deux groupes (pattern 1 régulier vs changement de pattern) améliorent leur performance au fur et à mesure de l'entraînement (ANOVA à 2 facteurs, $F(9, 177) = 62,79$, $p < 0,0001$). Malgré un changement de motif journalier, les souris apprennent tout de même (la règle). Il existe une interaction entre le temps d'entraînement et les différents protocoles (pattern 1 régulier vs changement de pattern) (ANOVA à 2 facteurs, $F(9, 177) = 10,5$, $p < 0,0001$), ce qui indique que les souris qui sont exposées aux modifications journalières du motif de l'échelle atteignent des performances plus faibles que les souris qui apprennent un motif stable dans le temps. De plus, le 11^{ème} jour les performances des souris contrôle diminuent lorsque nous changeons le motif de l'échelle pour le pattern 2 (Test t apparié, $p = 0,0005$, $n=6$) alors que les performances du second groupe restent stables (Test t apparié, $p = 0,1687$, $n=10$).

Ces résultats suggèrent que la stimulation des afférences TS perturbe l'apprentissage procédural (ils doivent être confirmés par l'augmentation d'animaux dans le groupe contrôle).

Figures supplémentaires

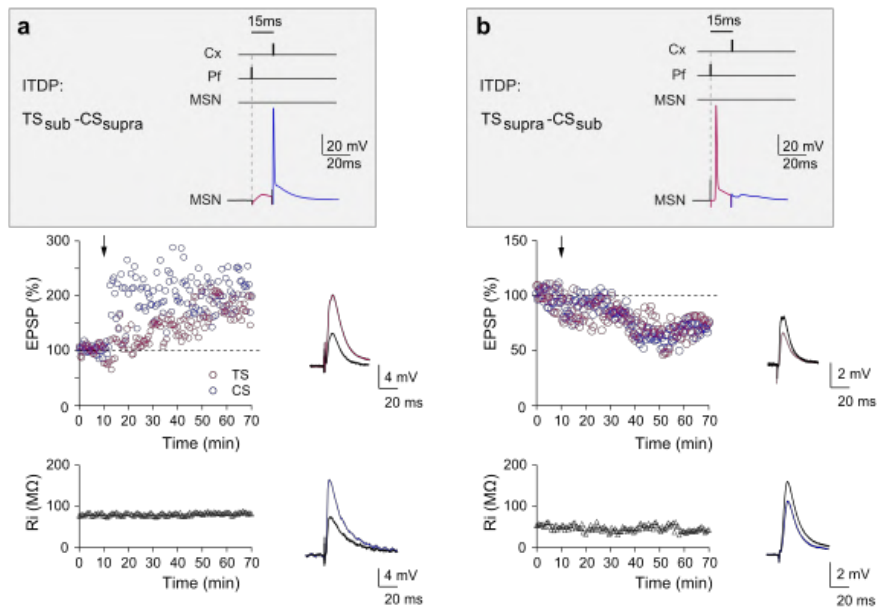


Figure S1 : Représentatives de LTP et LTD obtenues à la suite d'un protocole TS_{sub}-CS_{supra} et TS_{supra}-CS_{sub} respectivement. (a) Protocole d'ITDP : une stimulation thalamique sub-liminaire est appliquée suivie d'une stimulation corticale supraliminaire TS_{sub}-CS_{supra}, avec $\Delta t_{ITDP} = 15$ ms. Cette association est réalisée 100 fois à une fréquence de 1 Hz. Exemple de LTP induite par 100 appariements TS_{sub}_CS_{supra} (TS: $161,3 \pm 6,33$; CS: $215,9 \pm 6,27$). En bas, évolution temporelle de la Ri (ligne de base : $74,48 \pm 0,77$ MΩ et 40-50 min après les appariements $75,54 \pm 0,43$ MΩ ; changement de 1,43%) pour ce neurone D2-MSN. (b) Protocole d'ITDP : une stimulation supraliminaire est appliquée au thalamus suivie d'une stimulation corticale sub-liminaire TS_{supra}-CS_{sub}, avec $\Delta t_{ITDP} = 15$ ms. Cet appariement est réalisé 100 fois à une fréquence de 1Hz. Exemple de LTD induite par 100 appariements TS_{supra}_CS_{sub} (TS: $67,4 \pm 3,17$; CS: $74,4 \pm 1,97$). En bas, évolution temporelle de la Ri (ligne de base : $50,9 \pm 0,74$ MΩ et 40-50 min après les appariements $49,02 \pm 1,04$ MΩ ; changement de 1,35%) pour ce neurone D1-MSN.

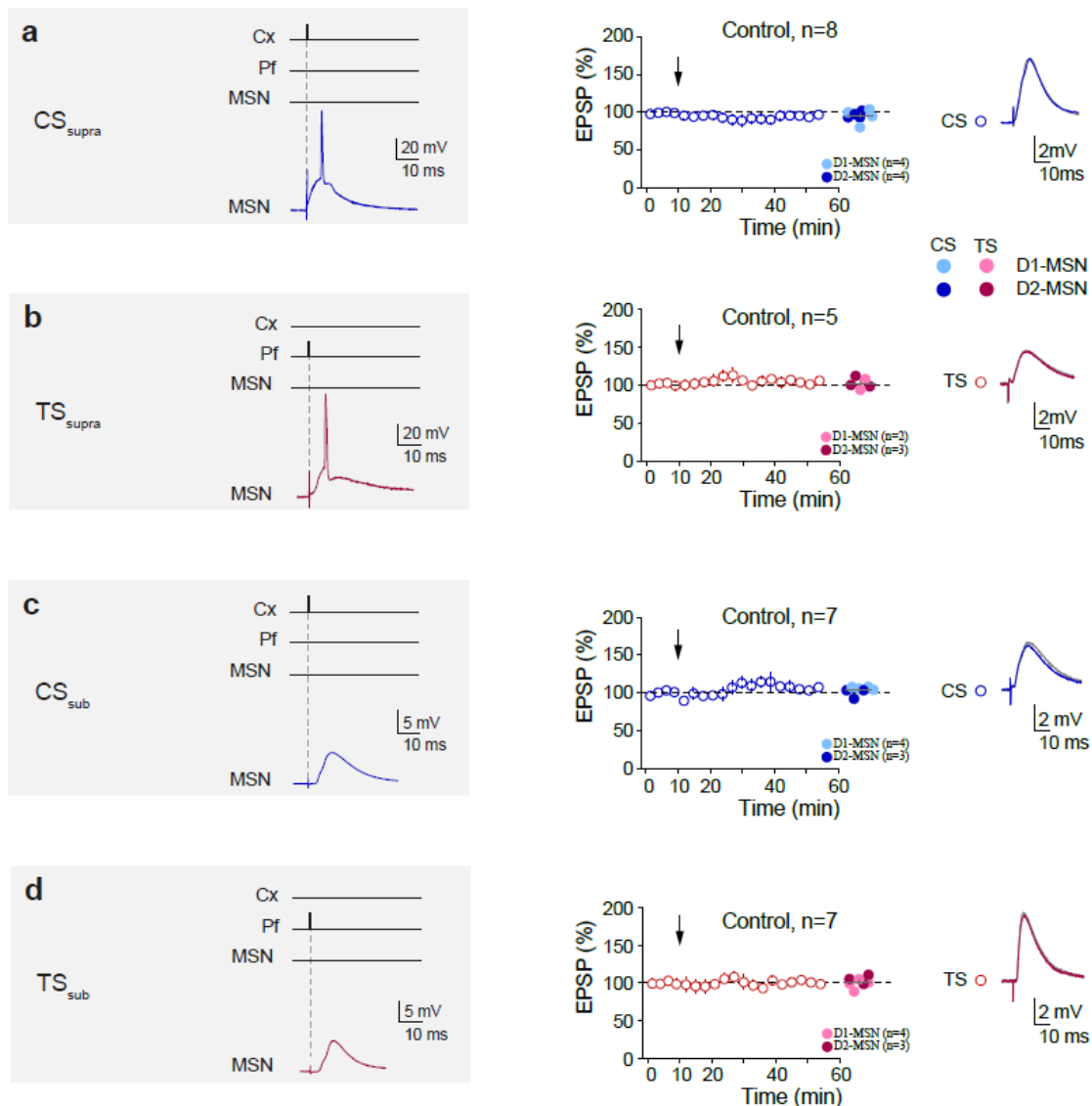


Figure S2 : La stimulation d'une afférence unique n'est pas suffisante pour induire de la plasticité. Moyenne du déroulé temporel lors d'une stimulation (a) corticale supraliminaire répétée 100 fois à 1 Hz n'induisant pas de plasticité ($p = 0,0963$; $n = 7$ neurones); (b) thalamique supraliminaire répétée 100 fois à 1 Hz n'induisant pas de plasticité ($p = 0,5389$; $n = 5$ neurones); (c) corticale sub-liminaire répétée 100 fois à 1 Hz n'induisant pas de plasticité ($p = 0,1336$; $n = 7$ neurones); (d) thalamique de manière sub-liminaire répétée 100 fois à 1 Hz n'induisant pas de plasticité ($p = 0,7147$; $n = 7$ neurones). Chaque condition et chaque point représente le pourcentage de changement dans l'amplitude des EPSPs à 40-50 min après les appariements du protocole d'ITDP, avec en bleu clair les D1-MSNs et en bleu foncé les D2-MSNs MSNs pour la voie CS et pour la voie TS, en rose clair les D1-MSNs et en bordeaux les D2-MSNs. Valeurs et statistiques de plasticité : Tableau S3. Les barres d'erreur représentent le SEM. * : $p < 0,05$; ** : $p < 0,01$; *** : $p < 0,001$; **** : $p < 0,0001$

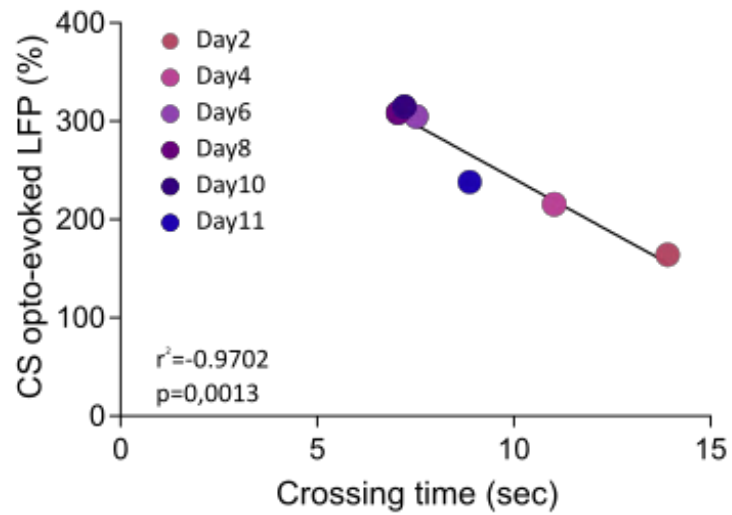
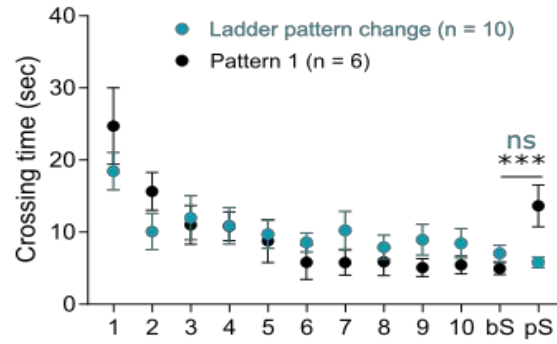


Figure S3 : Corrélation entre les performances sur l'échelle horizontale et le LFP opto-évoqué CS. L'axe des abscisses représente le temps moyen de traversé de l'échelle des souris et sur l'axe des ordonnées est reporté le LFP opto-évoqué CS moyen des souris au cours de l'entraînement.

a



b

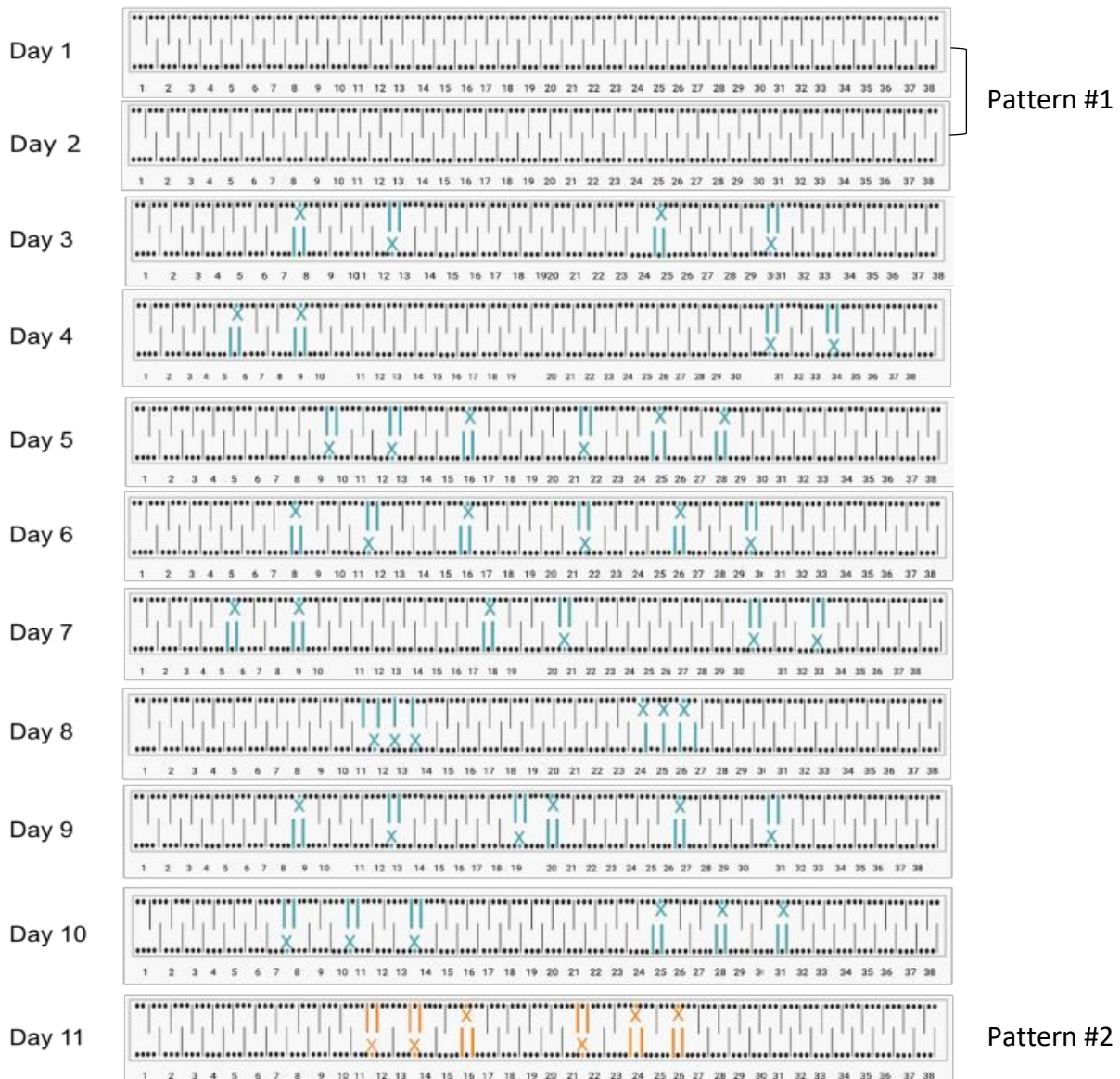


Figure S4 : La modification journalière des motifs de l'échelle diminue l'apprentissage des souris. (a) Comparaison des performances entre des souris WT qui apprennent le motif 1 pendant 10 jours et d'autres qui après deux jours d'entraînement sur le pattern #1, vont être exposées à des patterns différents chaque jour. **(b)** Représentation des différents motifs utilisés lors de l'entraînement des souris.

Tableaux supplémentaires :

ITDP paradigm		D1 MSNs	D2 MSNs
CS_{supra}-TS_{supra} (n= 18 mice)	CS	133.7 ± 7.7%, n=9, p=0.0023	160 ± 10.5%, n=9, p=0.0004
	TS	154.3 ± 7.9%, n=9, p=0.0001	145.7 ± 5.8%, n=9, p<0.0001
CS_{sub}-TS_{supra} (n= 13 mice)	CS	147.2 ± 8.8%, n=8, p=0.0011	147.1 ± 7.0%, n=8, p=0.0003
	TS	145.5 ± 9.2%, n=8, p=0.0017	162.1 ± 11.4%, n=8, p=0.001
CS_{supra}-TS_{sub} (n= 16 mice)	CS	168.1 ± 14.3%, n=8, p=0.0021	143.4 ± 6.4, n=9, p=0.0001
	TS	108.1 ± 5.6%, n=8, p=0.1915	101.3 ± 2.742, n=9, p=0.6412
TS_{supra}-CS_{supra} (n= 15 mice)	CS	153.9 ± 10.0%, n=8, p=0.001	150.4 ± 7.0%, n=8, p=0.0002
	TS	151.3 ± 7.4%, n=8, p=0.0002	144.9 ± 8.2%, n=8, p=0.0009
TS_{sub}-CS_{supra} (n= 14 mice)	CS	155.6 ± 13.4%, n=8, p=0.0042	133.3 ± 11.0%, n=8, p=0.001
	TS	166.6 ± 10.7%, n=8, p=0.0004	147.9 ± 8.5%, n=8, p=0.0008
TS_{supra}-CS_{sub} (n= 13 mice)	CS	73.4 ± 4.9%, n=8, p=0.0016	58.0 ± 6.5%, n=8, p=0.0004
	TS	69.6 ± 6.1%, n=8, p=0.0024	64.6 ± 5.4%, n=8, p=0.0003

Tableau S1 : ITDP

Applied drugs		TS _{supra} -CS _{sub}	TS _{sub} -CS _{supra}
i-MK801	CS	72.82 ± 3.8%, n=8, p= 0.0002	97.12 ± 2.8%, n=8, p= 0.339
	TS	98.26 ± 1%, n=8, p= 0.1183	95.27 ± 2.8%, n=8, p= 0.1378
AM251	CS	100.7 ± 1.9%, n=8, p=0.7312	
	TS	69.41 ± 3.1%, n=8, p< 0.0001	

Tableau S2

ITDP paradigm		
CS_{supra}	CS	95.19 ± 2.5%, n=8, p= 0.0963
TS_{supra}	TS	102.1 ± 3.2%, n=5, p=0.5389
CS_{sub}	CS	103.3 ± 1.9%, n=7, p= 0.1336
TS_{sub}	TS	101 ± 2.5%, n=7, p= 0.7147

Tableau S3 : Stimulation d'une afférence unique

ITDP paradigm		D1 MSNs	D2 MSNs
CS_{sub}-TS_{sub} (n= 15 mice)	CS	111.2 ± 17.1%, n=12, p= 0.5270	113.9 ± 15%, n=10, p= 0.3807
	TS	121.9 ± 11.3%, n=12, p= 0.0796	116.4 ± 12.3%, n=10, p= 0.2164
TS_{sub}-CS_{sub} (n= 14 mice)	CS	96.56 ± 7.8%, n=12, p=0.6694	102.5 ± 9.4%, n=11, p=0.7258
	TS	105.5 ± 15.3%, n=12, p= 0.7247	104.9 ± 12.6%, n=11, p= 0.7047

Tableau S4 : ITDP « sub-sub »

<i>Ex vivo</i> ITDP CS / TS plasticity	Habituated mice (n=14 mice)	Late-trained mice (day#10) (n=12 mice)	Mice after pattern 2 (day#2) (n=14 mice)
TS_{supra}-CS_{sub}			
CS D1-MSNs	71.2 ± 2.6% n=8, p< 0.0001	62.5 ± 4.9% n=7, p= 0.0003	84.9 ± 2.9% n=8, p= 0.0011
TS D1-MSNs	78.4 ± 1.6% n=8, p< 0.0001	70.4 ± 5.3% n=7, p= 0.0014	100.8 ± 3.4% n=8, p= 0.8264
CS D2-MSNs	73.0 ± 4.4% n=9, p<0.0001	93.9 ± 4.9% n=9, p= 0.2489	97.8 ± 3.4% n=9, p= 0.5220
TS D2-MSNs	69.4 ± 4.0% n=9, p< 0.0001	73.5 ± 3.4 n=9, p< 0.0001	100.1 ± 4.1% n=9, p= 0.9830
TS_{sub}-CS_{supra}			
CS D1-MSNs	157.6 ± 9.9% n=9, p= 0.0004	126.3 ± 7.1% n=8, p= 0.0076	166.9 ± 11.7% n=9, p= 0.0004
TS D1-MSNs	183.7 ± 15.4% n=9, p= 0.0006	146.3 ± 11.1% n=8, p= 0.0042	106.1 ± 3.0 n=9, p= 0.0769
CS D2-MSNs	144.4 ± 6.9% n=8, p= 0.0003	108.0 ± 6.5% n=9, p= 0.2515	103.2 ± 4.2 n=8, p= 0.4474
TS D2-MSNs	177.4 ± 10.3% n=8, p= 0.0001	141 ± 6.6% n=9, p= 0.0002	97.1 ± 3.6% n=8, p= 0.4474

Tableau S5 : Expériences d'occlusion *ex vivo*

Discussion

Discussion générale et perspectives

L'acquisition de nouveaux schémas comportementaux (mémoire procédurale) s'accompagne de phénomènes de plasticités dans le striatum dorsal (Athalye *et al.*, 2018 ; Barnes *et al.*, 2011 ; Costa *et al.*, 2004 ; Koralek *et al.*, 2012 ; Ma *et al.*, 2018 ; O'Hare *et al.*, 2016 ; Peters *et al.*, 2021 ; Thorn et Graybiel, 2014 ; Xiong *et al.*, 2015 ; Yin *et al.*, 2009). Il est également important de pouvoir s'échapper d'un automatisme lorsque nous sommes confrontés à des changements environnementaux afin de mettre en place une nouvelle stratégie plus adaptée au nouveau contexte (Nakamura *et al.*, 2017). Nous avons caractérisé les plasticités synaptiques striatales lors d'un apprentissage procédural et lors de sa reprogrammation. Tout d'abord, nous avons trouvé que les STDPs dans le DLS et le DMS étaient différentes, avec une plasticité anti-hebbienne symétrique et asymétrique, respectivement. Ces deux territoires du striatum ont des physiologies différentes, sous tendus par une composition cellulaire et des projections anatomiques distinctes et que donc, ils devraient être étudiés comme deux structures séparées. De plus, nous avons mis en évidence, qu'au cours d'un apprentissage moteur, les neurones du DMS et du DLS s'engagent à différentes étapes, avec les D1-MSNs (du DLS et du DMS) impliqués dans les étapes précoces de l'apprentissage et les D2-MSNs du DLS dans les étapes plus tardives (Article 2). Il est communément admis que le DMS est activé dans les phases précoces de l'apprentissage, tandis que le DLS serait activé dans les phases plus tardives (Balleine et O'Doherty, 2010 ; Burton *et al.*, 2015 ; Costa *et al.*, 2004 ; Corbit et Janak, 2010 ; Graybiel et Grafton, 2015 ; Gremel et Costa, 2013 ; Jin et Costa, 2015 ; Thorn *et al.*, 2010 ; Vandaele *et al.*, 2019 ; Yin *et al.*, 2009 ; Yin et Knowlton, 2006 ; Xiong *et al.*, 2015). Cependant, cette vision a été nuancée puisque plusieurs études (Bergstrom *et al.*, 2018 ; Gremel et Costa, 2013 ; Kimchi *et al.*, 2009 ; Kupferschmidt *et al.*, 2017 ; Stalnaker *et al.*, 2010 ; Thorn *et al.*, 2010) ont observé (comme dans notre article Perez *et al.*, 2022), un engagement du DLS dans les phases précoces de l'apprentissage. Nos résultats (Article 1) indiquent cependant que seuls les D1-MSNs du DLS sont engagés au début de l'apprentissage, alors que les D2-MSNs sont impliqués lors d'un entraînement intensif tandis que les D1-MSNs se sont désengagés ; cela est en accord avec (Yin *et al.*, 2009) qui ont observé qu'à la suite d'un entraînement intensif sur le rotarod, il existait une augmentation de la transmission cortico-striatale spécifiquement dans les D2-MSNs. L'engagement successif du DLS au cours de l'apprentissage, avec les D1-MSNs

impliqués en début d'entraînement puis les D2-MSNs prennent le relais en fin d'apprentissage concorde avec la notion d'apprentissage séquentiel (Bergstrom *et al.*, 2018). Nos résultats sont en accord avec Smith *et al.* (2021), puisqu'ils observent que les deux populations de MSNs ont un rôle complémentaire, avec les D1-MSNs consolidant des actions instrumentales récemment acquises, tandis que les D2-MSNs promeuvent l'expression d'automatismes. Cela indique que les D1- et D2-MSNs du DLS favorisent le maintien des schémas appris au cours des étapes précoces et tardives de l'apprentissage, respectivement. Plus globalement, nos résultats soutiennent l'idée que le DMS et le DLS présentent des plasticités distinctes et sont tous deux engagés dès les premières phases d'entraînement, avec un désengagement progressif du DMS.

Nous avons comparé la STDP CS dans des animaux contrôles, dyskinétiques ou des souris dyskinétiques ayant reçu des stimulations optogénétiques des noyaux profonds du cervelet (Article 2). Les dyskinésies peuvent être considérées comme l'expression comportementale d'une plasticité structurelle et synaptique inadaptée dans les ganglions de la base (Calabresi *et al.*, 2000). Il avait été observé que la LTP ne peut être dépotentialisée chez des animaux dyskinétiques (Calabresi *et al.*, 2016 ; Picconi *et al.*, 2003, 2008) ou que les D1-MSNs ne peuvent exprimer que de la LTP (Belujon *et al.*, 2010 ; Thiele *et al.*, 2014). Cette perte de dépotentialisation a été associée à un défaut dans la suppression des informations motrices non pertinentes (Picconi *et al.*, 2003). Il existe donc déjà dans la littérature cette idée de LTP « pathologique » dans les D1-MSNs. Dans cette collaboration (Article 2), nous avons exploré que la LTP car nous avons appliqué une séquence post-pré (en STDP). Nous avons observé que la LTP CS peut être induite aussi bien dans les D1- et les D2-MSNs dans les souris contrôle et dyskinétiques. En revanche, dans le groupe, dyskinésies+stimulations, nous avons observé la perte sélective de la LTP au niveau des D1-MSNs. Ces résultats suggèrent donc que l'effet bénéfiques des stimulations optogénétiques des noyaux profonds du cervelet sur les dyskinésies passerait par l'inversion de la LTP CS « pathologique » en LTD spécifiquement au niveau de la voie directe ce qui rétablirait l'équilibre dans les voies directe et indirecte. En accord avec nos résultats, la modulation du circuit CS par des stimulations cérébelleuses a déjà été observé (Chen *et al.*, 2014). Les stimulation cérébelleuses en restaurant un équilibre entre les voies directe et indirecte, normaliseraient l'activité du thalamus et du cortex moteur.

Nous avons décrit dans le DLS que les STDPs cortico- et thalamo-striatales sont bidirectionnelles mais présentent des polarités opposées, avec une STDP anti-hebbienne et hebbienne, respectivement (Article 3). Dans cet article, nous avons également mis en évidence des phénomènes réciproques de plasticité hétérosynaptiques. Lors d'expériences de STDP en triplet (réalisées par A. Mendes et S. Perez), nous avons observé que si le thalamus est activé de manière concomitante ou un peu avant le cortex, il impose alors sa plasticité et perturbe la plasticité cortico-striatale, en créant des poches de LTD ; à noter d'ailleurs que l'inverse n'est pas vrai puisque le cortex avec des séquences de stimulations équivalentes n'a que peu d'effets sur la carte des plasticité thalamo-striatale. Ces résultats suggèrent que les afférences thalamiques n'ont pas qu'une fonction modulatrice sur le striatum (Ellender *et al.*, 2013), mais qu'elles exercent un puissant effet sur les plasticités synaptiques cortico-striatale *via* des effets hétérosynaptiques et donc sur le circuit striatal. De plus, la polarité des STDP thalamo-striatale hebbienne comme la STDP cortico-striatale anti-hebbienne (Paillé *et al.*, 2013 ; Valtcheva *et al.*, 2017) nécessitent un réseau GABAergique intact. En effet, si l'on bloque les récepteurs GABA_A, on obtient alors une STDP anti-hebbienne unidirectionnelle (les séquences pré-post et post-pré induisent de la LTD). Dans ces conditions, on obtient des résultats en accord avec une étude décrivant l'induction d'une LTD indépendamment de la séquence d'activation (pré-post ou post-pré) pour une STDP thalamo-striatale (100 appariements à 1 Hz) (Ellender *et al.*, 2013). Toute dérégulation de la transmission GABAergique telle qu'on observe dans des pathologies comme l'épilepsie, l'autisme, l'anxiété et la dépression (Kim *et al.*, 2017) pourrait potentiellement impacter la polarité des plasticités cortico- et thalamo-striatales et donc altérer l'apprentissage procédural.

Enfin, pour le dernier article (Article 4 : Perrin *et al.*, en préparation), nous avons examiné pour la première fois, comment le régime d'activité et l'ordre d'activation des afférences cortico-striatales et thalamo-striatales induisaient de la plasticité de type ITDP au niveau d'un même MSN (D1- ou D2-MSN). Une majorité de LTP a été obtenus au niveau des synapses cortico-et thalamo-striatales, excepté lorsque que l'activation supra-liminaire des afférences du Pf est suivie d'une stimulation sub-liminaire du cortex (Article 4, Figure 1). Lors de triplet de STDP, si le thalamus est activé avant le cortex, alors il impose sa plasticité sur les synapses cortico-striatales (Mendes *et al.*, 2020). Cette influence du thalamus sur la plasticité cortico-striatale semble être une caractéristique consistante car nous l'avons observé avec

deux protocoles de plasticité différentes (l'ITDP vs STDP). Ces résultats indiquent un rôle majeur du thalamus (Pf) dans l'expression des cartes de plasticités cortico-striatales.

Nous avons montré pour la première fois qu'il était possible d'induire des plasticités de type ITDP aux synapses cortico- et thalamo-striatales. Nous avons observé que la stimulation des deux afférences (cortico- et thalamo-striatales) est nécessaire pour induire de la plasticité de type ITDP, en permettant à une quantité suffisante de calcium d'entrer dans l'élément post-synaptique. Les précédentes publications portant sur l'ITDP (dans l'hippocampe ou l'amygdal) ont réalisé des stimulations sub-liminaire de deux afférences ce qui induisait la potentialisation d'une seule des deux voies (Brandalise *et al.*, 2016 ; Cho *et al.*, 2012 ; Dudman *et al.*, 2007 ; Leroy *et al.*, 2017). Nous n'avons pas observé de plasticité significative à l'échelle de la population de MSNs pour les protocoles sub-sub ; mais il faut noter qu'à l'échelle des neurones individuels nous retrouvons aussi bien des LTPs que des LTDs. Pour orienter clairement la polarité des plasticités, nous avons besoin de suffisamment stimuler l'une ou les deux afférences pour déclencher un potentiel d'action au niveau du MSN. Le potentiel de membrane relativement hyperpolarisé des MSNs pourrait être un des facteurs expliquant le besoin d'un potentiel d'action post-synaptique. En effet, les neurones de l'hippocampe (Brandalise *et al.*, 2016 ; Dudman *et al.*, 2007 ; Leroy *et al.*, 2017), sont plus dépolarisés que les MSNs et on peut donc penser qu'à ce potentiel de membrane (-70 mV), les potentiels d'action NMDA dendritiques ne peuvent pas être évoqués (Brandalise *et al.*, 2016). En effet, Brandalise et collaborateurs ont montré que lorsque le protocole d'ITDP était appliqué à un potentiel de membrane hyperpolarisé -70 mV (ce qui est le cas dans nos expériences d'ITDP où le neurone post-synaptique est précisément maintenu à -70 mV), il n'y avait pas de plasticité induite, et cela était associé avec une absence d'émission de potentiel d'action NMDA dendritique. En revanche, le même protocole répété à -60 mV, évoque des potentiels d'action NMDA dendritique avec une probabilité élevée et de la LTP était induite à tous les essais (Brandalise *et al.*, 2016). Il semblerait donc qu'à -70 mV, les protocoles sub-sub ne fournissent pas une dépolarisation suffisante pour orienter nettement la plasticité vers de la LTP ou de la LTD. Pour confirmer cette hypothèse, nous pourrions réaliser les protocoles sub-sub à -60mV, afin de voir si au niveau de la population de la plasticité est induite.

On peut également penser que la distance entre la localisation des synapses cortico-striatales et thalamo-striatales est un facteur fondamental dans l'induction et l'orientation des plasticités, car elle va directement impacter la quantité et la dynamique du calcium entrant dans l'élément post-synaptique (Grunditz *et al.*, 2008). En effet, les synapses thalamo-striatales en provenance du Pf se font ($\approx 80\%$ des cas) sur le tronc dendritique (Lacey *et al.*, 2007 ; Raju *et al.*, 2006, 2008 ; Smith *et al.*, 2014), alors que les synapses cortico-striatales se font quasi exclusivement sur l'épine dendritique (Smith et Bolam, 1990). Ces deux compartiments anatomiques possèdent des propriétés électriques différentes (Grunditz *et al.*, 2008 ; Yuste, 2013). En effet, en plus d'améliorer la connectivité et d'être relativement isolées biochimiquement du reste de la synapse, les épines peuvent se comporter comme des compartiments électriques indépendants de leurs dendrites mères, qui peuvent amplifier le signal grâce à l'expression de récepteurs voltage dépendants (Grunditz *et al.*, 2008). Ainsi, les EPSPs synaptiques sont amplifiés au niveau de la tête de l'épine puis la résistance du cou de l'épine est modifiée lors de la dépolarisation post-synaptique dépassant $1\text{ G}\Omega$ et l'amplitude des transitoires calciques postsynaptiques pendant l'EPSP est corrélée à la résistance diffusionnelle du cou de l'épine (Grunditz *et al.*, 2008). On peut alors s'attendre à ce que les EPSPs entrants au niveau des synapses cortico-striatales soient modifiés (ou amplifiés) de manière distinctes lors des différents protocoles d'ITDP, alors qu'ils ne devraient pas être affectés aux synapses thalamo-striatales (puisque'il y a pas besoin de franchir un compartiment, sauf pour les processus hétérosynaptiques).

L'impact du GABA sur la STDP n'est pas le même sur les synapses cortico-striatales et thalamo-striatales. En effet, on observe une inversion des polarités de la plasticité cortico-striatale (d'anti-hebbienne à hebbienne) (Paillé *et al.*, 2003), tandis qu'au niveau thalamo-striatale on perd la LTP (pre-post) et la STDP hebbienne bidirectionnelle devient anti-hebbienne unidirectionnelle (Mendes *et al.*, 2020). Il reste à explorer l'effet de la transmission GABAergique sur l'ITDP, car les stimulations électriques du cortex et du thalamus activent également les interneurons striataux et en particulier les interneurons GABAergiques PV qui répondent plus rapidement que les MSNs à des stimulations corticales (Fino *et al.*, 2008 ; Fino et Venance, 2011; Mallet *et al.*, 2005 ; Ramanathan *et al.*, 2002) et donc pourrait intervenir dans les appariements des protocoles d'ITDP. Les précédentes études sur l'ITDP (Brandalise *et al.*, 2016 ; Cho *et al.*, 2009 ; Dudman *et al.*, 2007) mentionnent que les plasticités

obtenues sont identiques même si la transmission GABAergique est bloquée. A noter une exception à cela puisque l'ITDP hippocampal au niveau de CA2 n'est plus exprimée si la transmission GABA est bloquée (Leroy *et al.*, 2017) ; en effet, l'induction de l'ITDP dans CA2 dépend d'une LTD de l'inhibition « feed-forward ». Dans le striatum des différences dans les plasticités de type ITDP sont envisageable, car les voies de signalisation de l'ITDP sont les mêmes que dans la STDP, avec au niveau des synapses cortico-striatales, la LTP et la LTD médiées par les récepteurs NMDA et les endocannabinoïdes, respectivement (Pawlak et Kerr, 2008 ; Shen *et al.*, 2008 ; Fino *et al.*, 2010 ; Mendes *et al.*, 2020 ; Wu *et al.*, 2015), tandis qu'au niveau des synapses thalamo-striatales, la LTP et la LTD dépendent toutes deux des récepteurs NMDA (Ellender *et al.*, 2013 ; Mendes *et al.*, 2020 ; Wu *et al.*, 2015). La transmission GABAergiques étant perturbée dans de nombreuses pathologies, il est fondamental de comprendre son impact sur la carte d'expression des ITDP au niveau des synapses cortico- et thalamo-striatales.

Nous avons mis en évidence que l'apprentissage de la tâche de l'échelle horizontale s'accompagnait d'une augmentation du poids synaptique cortico-striatale (proxy d'une LTP) sans changement au niveau thalamo-striatal, tandis que lors de l'adaptation sensorimotrice au changement de motif de l'échelle (pattern #2), nous observons une augmentation du poids synaptique thalamo-striatale concomitante à une LTD cortico-striatale (Article 4, figure V). Un des grand enjeux (le principal de notre point de vue) de la suite de ce projet sera de démontrer la causalité entre ces deux plasticités opposées, en empêchant la LTP thalamo-striatale ou au contraire en maintenant la LTP cortico-stratale. Un apprentissage procédural nécessite des répétitions des séquences cognitivo-motrices dans un contexte stable. Lorsque des stimuli saillants (et imprévus) apparaissent, ils redirigent l'attention et suppriment/mettent en pause la séquence motrice en cours. Ce déplacement de l'attention repose sur des signaux du Pf envoyés au striatum pour modifier la sélection des actions conduites par le cortex (Ding *et al.*, 2010 ; Smith *et al.*, 2011). Grâce à la capacité du Pf à répondre à des stimulations sensorielles tout en présentant une habituation rapide (Matsumoto *et al.*, 2001), le Pf pourrait participer à la transmission d'informations sensorielles inattendues et pertinentes (Smith *et al.*, 2009) en indiquant un changement de contingence dans l'environnement. Cela viendrait ainsi modifier la circuiterie striatale pour interrompre le schéma moteur en cours (Ding *et al.*, 2010) et réinitialiser le circuit cortico-striatal (Bradfield

et al., 2013 ; Brown *et al.*, 2010; Ding *et al.*, 2010) afin de mettre en place un comportement plus adapté à la nouvelle situation. Ainsi, dans nos expériences, le changement journalier du motif de l'échelle (8 patterns différents en 8 jours ; Article 4, Figure S4) impose chaque jour aux souris de mettre en place un nouveau programme moteur, ce qui est associé à une perturbation de l'apprentissage qui est équivalente à celle observé dans le groupe recevant des opto-stimulations du Pf. Cela suggère que l'opto-stimulation du Pf mimerait des informations de nouveautés pertinentes au striatum, l'empêchant de renforcer et d'automatiser le programme moteur en cours associé à la traversé du pattern #2, contribuant à la diminution de l'apprentissage. La réinitialisation du circuit cortico-striatal pourrait être faite *via* les projections du Pf sur les ChIs (Bradfield *et al.*, 2013 ; Brown *et al.*, 2010 ; Ding *et al.*, 2010) et *via* les MSNs en inversant les plasticités cortico-striatale par des phénomènes de plasticité hétérosynaptiques (Mendes *et al.*, 2020). Il reste d'ailleurs à identifier la voie de signalisation sous-tendant cette plasticité hétérosynaptique ; si la/les molécules impliquées sont suffisamment spécifiques cela pourrait permettre de bloquer l'expression de la plasticité hétérosynaptique, et donc de prouver aussi la causalité entre plasticité thalamo-striatale sur celle cortico-striatale (et donc son impact sur le comportement). Il serait aussi très intéressant d'étudier des plasticités de types ITDP au niveau les ChIs et de moduler l'acétylcholine lors des protocoles d'ITDP (*ex vivo*) ou lors de l'apprentissage de l'échelle horizontale et de l'adaptation motrice, par exemple en inhibant les ChIs (ChAT-cre :: Arch3) lors du changement de pattern.

La vision actuelle est que l'adaptation sensorimotrice est réalisée par deux mécanismes d'apprentissage parallèles : d'une part, un apprentissage par erreur réalisé par le cervelet et d'autre part, un apprentissage par renforcement réalisé par les ganglions de la base (Doya, 2000). Comme nous l'avons vu dans l'Introduction, le cervelet est connecté aux ganglions de la base *via* le Pf, il serait donc intéressant d'étudier le rôle de cette connexion dans l'adaptation sensorimotrice. On pourrait imaginer inhiber cette projection par chimogénétique en utilisant des DREAADs inhibiteurs et en injectant le CNO avant l'entraînement et observer les effets sur les plasticités cortico- et thalamo-striatales et la flexibilité/adaptation du comportement.

En conclusion, les neurones du Pf traitent des informations non spécifiques provenant d'événements imprévus. Ces stimuli inattendus provoquent une attention accrue et sont

ensuite transmis au striatum, où ils moduleront les informations cortico-striatales permettant ainsi la mise en place d'une séquence cognitivo-motrice adaptée à l'environnement et au but poursuivi (transfert d'un comportement habituel vers un comportement dirigé vers un but).

Les MNSs peuvent être séparés en deux sous-populations en fonction de leurs projections formant les voies de sortie directe (D1-MSNs) et indirecte (D2-MSNs) (Calabresi *et al.*, 2014). Les afférences corticales et thalamiques (en provenance du Pf) semblent cibler indifféremment les D1- et les D2-MSNs (Doig *et al.*, 2010; Lei *et al.*, 2013 ; Tanimura *et al.*, 2019), même si une étude à reportée que le Pf ciblait préférentiellement les D1-MSNs (Parker *et al.*, 2016). De manière intéressante, il n'a pas été observé de différence dans la plasticité à court-terme thalamo-striatale de ses deux sous-populations (Ding *et al.*, 2008 ; Ellender *et al.*, 2013). Grâce à l'utilisation de souris D1Cre :: tdTomato :: D2GFP, nous pouvions distinguer les D1-MSNs identifiés par la tdTomato des D2-MSNs marqués par la EGFP. Lors de chaque protocole d'ITDP, les mêmes plasticités ont été induites dans les D1- et D2-MSNs et ce qui est consistant avec les résultats obtenus avec la STDP (100 appariement à 1 Hz) dans le DLS aux synapses cortico-striatale (Coutant *et al.*, 2022 ; Paillé *et al.*, 2013 ; Perez *et al.*, 2022) et thalamo-striatale (Mendes *et al.*, 2020). En revanche, des publications utilisant d'autres protocoles de plasticité à long-terme (LFS, HFS, theta bursts) ont observé des plasticités cortico-striatales différentes dans les D1-MSNs et les D2-MSNs (Di Filippo *et al.*, 2009; Kreitzer *et Malenka*, 2008). Ces différences entre les études (concernant la plasticité cortico-striatale) pourraient s'expliquer par le site de stimulation : dans le cortex, le corps calleux ou dans le striatum. En revanche, lorsque les souris apprenaient une tâche procédurale (expériences d'occlusion), alors des différences entre les D1- et les D2-MSNs ont émergé. Nos expériences d'occlusion (Article 4, figure VI) indiquent que la plasticité cortico-striatale (dans les D2-MSNs) est engagée pendant le stade tardif de l'apprentissage moteur c'est-à-dire lorsque les souris maîtrisent la tâche, ce qui est en accord avec nos précédents résultats (Perez *et al.*, 2022).

Nous nous sommes également intéressée à l'adaptation motrice, au vue de l'augmentation du poids synaptique thalamo-striatal observé sur les enregistrements *in vivo* de 2 à 24h après la modification du motif de l'échelle. Il convient de noter que les plasticités observées *ex vivo* (tranches de cerveau) et *in vivo* concernent des phases distinctes. Les études utilisant des tranches de cerveau pour l'analyse de l'occlusion/saturation sont réalisées 1 jour après la fin de la tâche d'apprentissage, correspondant à la phase durable de la plasticité. Nous

avons montré pour la première fois, que la plasticité cortico-striatale dans les D2-MSNs ainsi que la plasticité thalamo-striatale (dans les D1- et D2-MSNs) sont mobilisées lors de l'adaptation sensorimotrice. Lors d'un changement de motif sur une roue motorisée (constituée de barreaux), l'expression de c-Fos est fortement augmentée dans les neurones de projection striataux des voies directe et indirecte (Nakamura *et al.*, 2017), indiquant qu'ils étaient activés lors de l'exposition au nouveau schéma de la roue. De plus, lorsque les récepteurs NMDA sont bloqués (injection d'AP5 dans le DLS), les performances des souris diminuent lors du changement de motif (Nakamura *et al.*, 2017). Les plasticités dépendantes des récepteurs NMDA qui permettent aux souris de réaliser l'adaptation sensorimotrice pourraient provenir du Pf. Pour nos expériences d'occlusion/saturation *ex vivo*, on peut émettre deux hypothèses : (i) les D2-MSNs sont toujours engagés car la souris n'a été exposée qu'à 5 passages de nouveau motif (pattern #2) de l'échelle et donc n'a eu pas eu le temps de réapprendre une nouvelle séquence motrice, ou (ii) si on part de la vision plus récente que les D1-MSNs facilitent la séquence motrice désirée et les D2-MSNs inhibent les schémas moteurs inadéquats (Cui *et al.*, 2013 ; Tecuapetla *et al.*, 2014, 2016), alors les D2-MSNs lors de l'adaptation sensorimotrice pourrait participer à l'inhibition de mouvement incorrects. La dichotomie observée au niveau des deux sous population de neurones au niveau cortico-striatale, mais pas à la synapse thalamo-striatale, peut aussi provenir de l'action différentes de la dopamine sur les neurones striataux. En effet, les synapses cortico-striatales sont à proximité des afférences dopaminergiques, qui contactent le coup des épines dendritiques, (Lacey *et al.*, 2007 ; Raju *et al.*, 2006), alors que les synapses en provenance du Pf sont plus à distance des terminaisons dopaminergiques qui sont dans un compartiment dendritique relativement isolé électriquement et chimiquement (Lacey *et al.*, 2007 ; Sadikot *et al.*, 1992 ; Smith *et al.*, 1994 ; Raju *et al.*, 2006).

Tel que nous avons choisi d'organiser les barreaux de l'échelle, lorsque le pattern #1 est présent sur l'échelle horizontale, la souris doit répéter une seule séquence d'action. En revanche, pour le pattern #2 la souris, pour une traversée complète de l'échelle, doit enchaîner deux séquences différentes (régulier → irrégulier → régulier). Lors de la réalisation de séquence d'action hétérogènes, les D1-MSNs sont davantage impliqués dans l'initiation et la fin de l'exécution des séquences, tandis que les D2-MSNs sont actifs lors des transitions entre les deux séquences différentes (Geddes *et al.*, 2018). Donc, l'occlusion des D2-MSNs au

niveau cortico-striatal observée à la suite de l'adaptation motrice, pourrait venir de l'engagement des D2-MSNs lors de la transition des séquences motrice nécessaire pour traverser le pattern #2. Une expérience « contrôle » pourrait être de vérifier que l'on obtient les mêmes résultats si l'animal est surentraîné sur une séquence baseline-pattern#1-baseline puis est testé sur la séquence de barreaux baseline-pattern#2-baseline ; actuellement, la séquence baseline étant le pattern #1.

Enfin, des résultats préliminaires indiquent que l'opto-stimulation des afférences thalamo-striatale perturbent l'apprentissage procédural (Article 4, figure VI). Cela qui est en accord avec le rôle du Pf, qui est de détecter des événements imprévus. Or, afin d'automatiser une séquence cognitivo-motrice, il est nécessaire d'être dans un environnement stable. On peut donc penser que ces opto-stimulations (donc quelque peu artificielles) du Pf transmettent des informations non pertinentes au striatum, ce qui empêche la mise en place d'une séquence cognitivo-motrice adapté à l'environnement. Afin de confirmer ces résultats (et en vue de la publication), l'effectif du groupe contrôle doit être encore augmenté. Pour vérifier cette hypothèse, nous avons testé de modifier tous les jours le motif de l'échelle, afin d'observer si les souris sont capables d'apprendre (Article 4, figure S2). Les souris apprennent mais atteignent de moins bonnes performances que des souris exposées au même motif durant tout l'entraînement. Nous n'avons pas voulu comparer les souris exposées aux modifications journalières avec les souris Pf-ChR2, car le temps d'entraînement était trop différent (11 jours vs 21 jours) ; il nous reste donc à refaire des expériences similaires avec des temps d'entraînement équivalentes.

Réconcilier les résultats obtenus *in vivo* et *ex vivo*.

Il est toujours délicat de lier les résultats obtenus en *ex vivo* et en *in vivo*, mais dans notre cas il nous semble intéressant de le faire. L'augmentation du poids synaptique cortico-striatale lors de l'apprentissage procédural, montre que les projections cortico-striatales sont mobilisées dans la mémoire procédurale conformément à ce que d'autres études ont montré (Hawes *et al.*, 2015 ; Perez *et al.*, 2022 ; Rothwell *et al.*, 2015 ; Shan *et al.*, 2014 ; Yin *et al.*, 2009). Lors de l'apprentissage, nous observons donc une augmentation du poids synaptique cortico-striatale sans modification de la réponse de la synapses thalamo-striatale. Or, si on réactive le système nous aurons donc davantage de chance (par rapport à avant

l'apprentissage) d'induire un potentiel d'action au niveau d'un MSN à la suite d'une stimulation corticale. Ce qui pourrait être mimé par un protocole d'ITDP CS_{supra}-TS_{sub} qui induit de la LTP au niveau cortico-striatale et une absence de plasticité au niveau de la synapse thalamo-striatale. La synapse cortico-striatale continue à se renforcer lors de l'apprentissage du pattern#1, sans modification de la synapse thalamo-striatale.

En revanche, pour la première fois nous avons mis en évidence l'implication des afférences en provenance du noyau parafasciculaire dans l'adaptation sensorimotrice. Dans ce cas précis, nous avons observé une augmentation du poids synaptique thalamo-striatale et une diminution au niveau cortico-striatale, ce qui d'après nos résultats obtenus *ex vivo* pourrait permettre de remettre à zéro le système afin que de nouvelles perturbations puissent être détectée. En effet, à la suite de l'adaptation sensorimotrice si on réactive le système, le thalamus a une probabilité plus importante de décharger (due à l'augmentation du poids synaptique observé) alors que le cortex a moins de chance de déclencher un potentiel d'action au niveau d'un MSN et cet état se rapproche du protocole d'ITDP testé *ex vivo* TS_{supra}-CS_{sub}. Or, ce protocole induit de la LTD dans les deux voies, ce qui permettrait au cortex d'arrêter la séquence motrice apprise qui n'est pas adaptée à la nouvelle situation et au thalamus d'être prêt à détecter des modifications environnementales pertinentes. De plus, l'augmentation du poids synaptique thalamo-striatale observée à la suite de la modification du motif de l'échelle présente un pic d'amplitude à +16h puis l'amplitude diminue ce qui pourrait suggérer que la modification du poids synaptique ne sera pas maintenue dans le temps.

Ces observations remettent en cause la vision d'un cortex qui « drive » et d'un thalamus qui module l'activité striatale (Ellender *et al.*, 2013). Il semblerait que la distinction ne soit pas aussi tranchée, on peut supposer que lorsque les conditions environnementales sont familières, le cortex prend le devant sur le thalamus, tandis que lorsqu'une perturbation environnementale survient le Pf prend alors le relais.

Limitations de l'étude et perspectives

Il est important de garder à l'esprit que toute étude est limitée par le choix que nous faisons d'enregistrer certaines structures, en devant en ignorer d'autres. Ainsi, nous n'avons

pas exploré le rôle du cervelet dans l'adaptation motrice. En effet, lors de l'adaptation sensorimotrice, les signaux d'erreurs en provenance du cervelet (Doya, 2000) pourraient être transmis *via* le Pf aux ganglions de la base, permettant ainsi la mise en place d'un nouvel comportement adapté à l'environnement et au but poursuivis. Il s'agit là d'une piste pour un projet ultérieur qui permettrait d'avoir une vue plus globale des mécanismes en jeu pour l'adaptation motrice.

Plusieurs facteurs clefs sont manquants dans notre étude actuelle pour comprendre le fonctionnement global et l'interaction des afférences cortico-striatale et thalamo-striatale : (1) déterminer la quantité de calcium qui entre dans l'élément post-synaptique lors des différents protocoles d'ITDP ; (2) déterminer la fenêtre temporelle d'induction de ces plasticités (dans notre étude nous n'avons étudié qu'un seul intervalle, à savoir 15 ms); (3) étudier les rôles des interneurons striataux (et notamment les ChIs au vu de l'importance fonctionnelle des projections Pf-ChIs) dans l'émergence des plasticités de type ITDP ; (4) déterminer les séquences d'activités du cortex et du Pf lors du passage du changement de motif de l'échelle (nous commençons à réaliser de tels enregistrements électrophysiologiques *in vivo*).

Il existe aussi des limitations techniques. Nous réalisons des stimulations électriques *ex vivo* du Pf ; Or, nous avons vu que le Pf était une structure très hétérogène (Mandelbaum *et al.*, 2019) et donc lors des stimulations nous ne pouvons pas contrôler que nous activons uniquement le PF et aussi quelle sous-population neuronale du Pf est activée. Pour dépasser cette limite, on pourrait utiliser une stratégie virale en injectant dans des souris exprimant la Cre recombinase dans les neurones du noyau centro-latéral, un virus dans le Pf qui exprime la ChR2 associée à une Cre-off, ce qui permet l'expression de la channelrhodopsine spécifiquement dans les neurones du Pf (Tanimura *et al.*, 2018). Pour cibler une population neuronale spécifique du Pf, nous pourrions utiliser la même stratégie que Mandelbaum *et coll.* (2019) en injectant des virus rétrograde dans le striatum.

Nous ne connaissons pas l'ordre d'activation des afférences corticales et thalamiques lors de l'apprentissage procédural. Il a été rapporté que la voie thalamo-striatale est engagée avant la voie cortico-striatale pour les systèmes auditifs et visuels (Ponvert et Jaramillo, 2019 ; Schulz *et al.*, 2009). Au niveau des voies somatosensorielles, les voies thalamo- et cortico-

striatales seraient engagés de manière concomitante ou même la cortico-striatale avant celle thalamo-striatale (Alloway *et al.*, 2014 ; Pidoux *et al.*, 2011). Dans ce but, nous implantons des tétrodes dans le Pf et le S2 dans des souris en comportement sur l'échelle. Ainsi, nous allons pouvoir enregistrer l'activité des deux structures pendant l'entraînement et au moment du changement de motif de l'échelle. Ensuite, grâce à une collaboration avec Hugues Berry (Inria, Villeurbanne), nous allons rechercher des séquences d'activités réminiscentes (éventuellement) de l'ITDP ; les séquences ainsi identifiées seront testées *in vitro* afin d'observer les plasticités induites, puis pourront être rejouées *in vivo* afin d'en observer l'impact sur l'apprentissage procédural et l'adaptation sensorimotrice.

La tâche de l'échelle horizontale est en train d'être adaptée pour être utilisée avec l'imagerie bi-photonique. Lors de mon doctorat, je me suis concentrée sur le DLS, et pour avoir une vision plus globale, un nouveau projet au laboratoire a pour but de suivre par imagerie calcique, les transitions d'activités au sein du DMS et DLS au cours de l'apprentissage de cette tâche comportementale. Afin d'adapter cette tâche au poste de 2-photon (en situation tête fixée), un tapis roulant motorisé a été mis au point et construit (grâce à Yves Dupraz, de l'atelier de mécanique du CIRB, Collège de France) ; la souris sera fixée au niveau de la tête sous le microscope de 2-photon, puis placée sur le tapis à vitesse réglable et dont les barreaux sont modulables grâce à un système d'électro-aimants. Ces expériences ont pour but de suivre l'activation neuronale et la dynamique des cartes neuronales d'engramme d'un comportement habituel (en distinguant les D1- et D2-MSNs) dans le DMS et le DLS de manière longitudinale tout au long de l'apprentissage procédural puis lors du changement(s) de motif(s).

Annexes



Bridging the gap between striatal plasticity and learning

Elodie Perrin^{1,2} and Laurent Venance^{1,2}

The striatum, the main input nucleus of the basal ganglia, controls goal-directed behavior and procedural learning. Striatal projection neurons integrate glutamatergic inputs from cortex and thalamus together with neuromodulatory systems, and are subjected to plasticity. Striatal projection neurons exhibit bidirectional plasticity (LTP and LTD) when exposed to Hebbian paradigms. Importantly, correlative and even causal links between procedural learning and striatal plasticity have recently been shown. This short review summarizes the current view on striatal plasticity (with a focus on spike-timing-dependent plasticity), recent studies aiming at bridging *in vivo* skill acquisition and striatal plasticity, the temporal credit-assignment problem, and the gaps that remain to be filled.

Addresses

¹ Center for Interdisciplinary Research in Biology, Collège de France, INSERM U1050, CNRS UMR7241, Labex Memolife, 75005 Paris, France
² Université Pierre et Marie Curie, ED 158, Paris, France

Corresponding author: Venance, Laurent
(laurent.venance@college-de-france.fr)

Current Opinion in Neurobiology 2019, 54:104–112

This review comes from a themed issue on **Neurobiology of learning and plasticity**

Edited by **Scott Waddell** and **Jesper Sjöström**

For a complete overview see the [Issue](#) and the [Editorial](#)

Available online 12th October 2018

<https://doi.org/10.1016/j.conb.2018.09.007>

0959-4388/© 2018 The Authors. Published by Elsevier Ltd. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introduction

The striatum receives topographic glutamatergic afferents from all cortical areas and from some thalamic nuclei [1] (Figure 1). It is an important site for action selection and procedural memory formation [2]. Since the demonstration by Yin and coll. [3^{*}] of striatal plasticity following acquisition of a procedural skill, several studies have extended this pioneering work by assessing striatal plasticity across various learning tasks. This review aims at giving the current view on *ex vivo* striatal plasticity in the light of recent studies evidencing correlative or causal link between *in vivo* learning and striatal plasticity, in a physiological context. Here, ‘*ex vivo*’ refers to brain slice recordings from animals subjected to training or treatment, as opposed to studies in which brain slices are examined in naïve animals to reveal plasticity

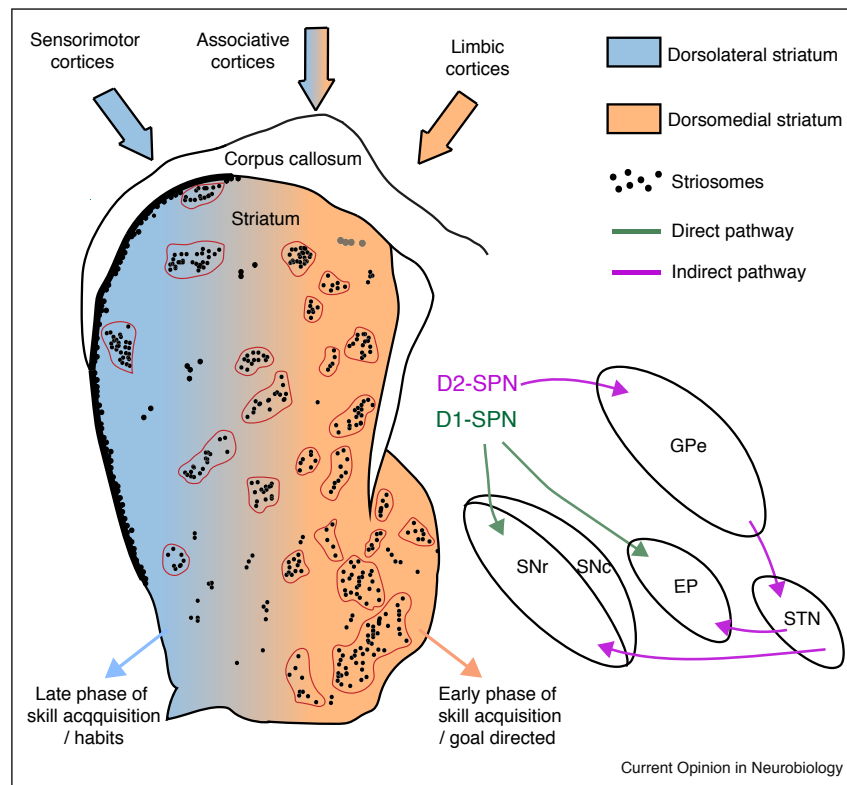
mechanisms. Striatal plasticity has been a controversial field for at least two decades because of its great variety of results (reviewed in Refs. [4–8]) and the rise of back-and-forth investigations between *in vivo* and *ex vivo* bring a unique opportunity for a better understanding of striatal plasticity, and most importantly for bridging the gap between learning and striatal plasticity.

Striatal complexity

Three main reasons account for the diversity of results concerning striatal plasticity: the induction protocols (rate-coded versus time-coded and Hebbian versus non-Hebbian), the striatal heterogeneity, and some technical issues. Some critical technical issues are the age of the animals, the slice orientation (coronal versus sagittal versus horizontal), the location of the stimulation electrode (cortex versus corpus callosum versus striatum) and the rate of the extracellular and intracellular component washout (LTP being optimally observed under sufficient rates of superfusion and high resistance whole-cell recordings). Intermingled anatomic-functional compartments and neuronal units constitute the basis of the striatal heterogeneity: dorsolateral and dorsomedial striatum (DLS and DMS), and direct and indirect trans-striatal pathways, just to cite the main ones which can be assessed during recordings (Figure 1). DMS and DLS receive inputs from associative and sensorimotor cortices and encode for goal-directed behavior and skill acquisition, respectively [3^{*},9]. In rodents, striatal projection neurons (SPNs) belong either to the direct (d-SPNs) or indirect (i-SPNs) trans-striatal pathways and show distinct dopaminergic receptor expression, D₁-class and D₂-class receptors, respectively [10]. Recent studies show that d-SPNs and i-SPNs are engaged in a complementary and coordinated manner for action initiation and execution [11–13]. DMS/DLS and d-SPNs/i-SPNs are distinguished in the majority of the plasticity studies. Nevertheless, the third level of striatal structuration, the striosomes (patch)/matrix compartments [14], remains to be more documented for striatal plasticity expression. Another compartment has been recently added, the annular compartments, surrounding the striosomes [15] (Figure 1). Functionally, substance P increases dopamine release within the striosomes but decreases it in the annular compartment, and leaves dopamine unmodified in the matrix [15,16] suggesting distinct neuromodulation of striatal plasticity among these compartments.

Here, instead of recapitulating the plasticity observed in brain slices with the signaling pathways at play (reviewed in Refs. [4,6–8]), we opt for another angle: we first present recent *in vivo* studies establishing correlative and causal

Figure 1



Schematic representation of the striatal heterogeneity and the anato-functional compartments of the dorsal striatum.

Schematic representation of the direct and indirect trans-striatal pathways of the basal ganglia. Striosomes are shown with black dots distributed between the dorsolateral striatum (blue) and the dorsomedial striatum (orange). Grouped black dots represent striosomes surrounded by the annular compartment (red line, [15]), whereas isolated black dots illustrate the exo-patch [14]. Striosomal SPNs mainly project to SNc whereas SPNs from the matrix belong to the direct or indirect pathway, identified respectively by the expression of D1 and D2 receptors. The direct and indirect pathways are represented, respectively, in green and purple. GPe, external segment of the globus pallidus; EP, entopeduncular nucleus; STN: subthalamic nucleus; SNr, substantia nigra *pars reticulata*; SNc, substantia nigra *pars compacta*.

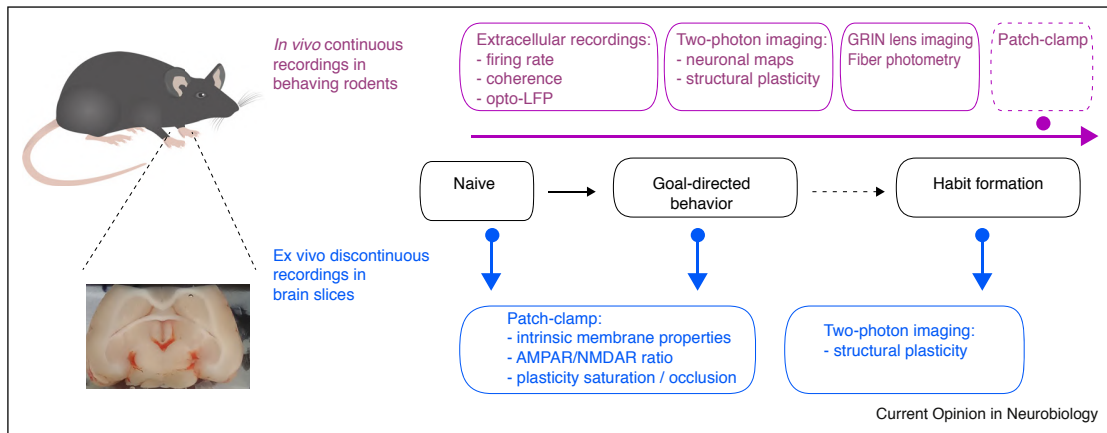
links between learning and striatal plasticity, and then from these studies we discuss the conditions of emergence of bidirectional striatal plasticity.

From learning to striatal plasticity

Striatal plasticity has been assessed during goal-directed behavior, and across the early and late phases of procedural learning. The analysis of various parameters, used as proxies for synaptic plasticity, has been achieved either *in vivo* during behavioral tasks (analysis of the firing rate and activity coherence [9,13,17,18,19,20]; measurement of opto-induced LFP [21]), or *ex vivo* after behavioral training (NMDAR/AMPA ratio [3,22,23]; spontaneous-EPSCs: [24]; saturation/occlusion plasticity tests [25,26]) (Figure 2). The link between the acquisition/consolidation of procedural learning and striatal plasticity was first shown by the combined analysis of *in vivo* firing rate and *ex vivo* NMDAR/AMPA ratio from mice subjected to an accelerating rotarod [3]. *In vivo* analysis shows that DMS, but not DLS, displays increased activity

during the early phases of skill acquisition whereas the reverse picture is obtained during the consolidation phases, that is DLS displays increased firing activity while DMS is back to naïve levels. Interestingly, NMDAR/AMPA ratio varies only in DLS for the consolidation phase [3], pointing to the non-NMDAR nature of the corticostriatal plasticity in DMS for the early phases. *Ex vivo* saturation/occlusion experiments after extended training show LTP at i-SPNs but not at d-SPNs, suggesting that LTP is induced at d-SPNs for the consolidation phase [3]. *Ex vivo* AMPAR/NMDAR ratio analysis revealed that during T-maze task, LTP is engaged (but not LTD) in DMS in the early phase while LTD (but not LTP) is involved in the late phase, whereas in DLS, LTD is involved only in the late phase (but LTP in DLS was not explored) [25]. After habit learning using the lever-pressing task (corresponding to the late phase described in [3,25]), *ex vivo* spontaneous-EPSC are specifically decreased in DLS i-SPNs (indicative of a postsynaptic LTD) [24]. In a serial order task, learning

Figure 2



Strategies used for evaluating striatal plasticity during learning.

Illustration of the analytical methods and parameters used to assess synaptic and structural striatal plasticity during procedural learning. *In vivo* electrophysiological extracellular recordings, two-photon imaging, GRIN lens imaging and fiber photometry allow collecting data all along the learning phases of behavioral tasks (continuous recordings schematized by the horizontal pink arrow). At time points of interest during the behavioral tasks (discontinuous recordings schematized by the blue dots), *ex vivo* patch-clamp and two-photon imaging on acute brain slices can be used to test whether various forms of striatal plasticity were induced *in vivo*. Examples of *in vivo* and *ex vivo* recordings for striatal plasticity assessment during procedural learning can be found in [9,13,17,18,19^{**},20,21^{**},68] and [3^{*},22^{*},23,24,25^{*},26], respectively.

of a precise sequence depends on d-SPNs in the DLS and induces an increase of the AMPAR/NMDAR ratio at their synapses (but not at i-SPNs) [23]. In a goal-directed task, *ex vivo* AMPAR/NMDAR ratio analysis reveals opposing plasticity in d-SPNs and i-SPNs in DMS, while no modification is observed in DLS [22^{*}]. During the learning of a sensory discrimination task, LTP is detected *in vivo* and *ex vivo* in the auditory striatum [21^{**}].

Learning abstract routines, such as neuroprosthetic skills, requires corticostriatal plasticity as revealed by *in vivo* firing coherence between motor cortex and DLS [9,19^{**},20]. Firing rate in DLS and coherence in the theta band between motor (M1) cortex and DLS increases in the late phase of volitional modulation of M1 activity [9,19^{**}]; these phenomena are NMDAR-mediated since no change occurs in NMDAR-knock-out mice [19^{**}]. In addition, firing activity patterns of neuronal ensembles that trigger maximal dopamine release along trials of the neuroprosthetic task are selected and progressively shaped for optimized reinforcement learning [20].

It remains to get the full picture of the plasticities successively engaged in d-SPNs and i-SPNs in DLS and DMS from goal-directed to habit formation.

From striatal plasticity to learning

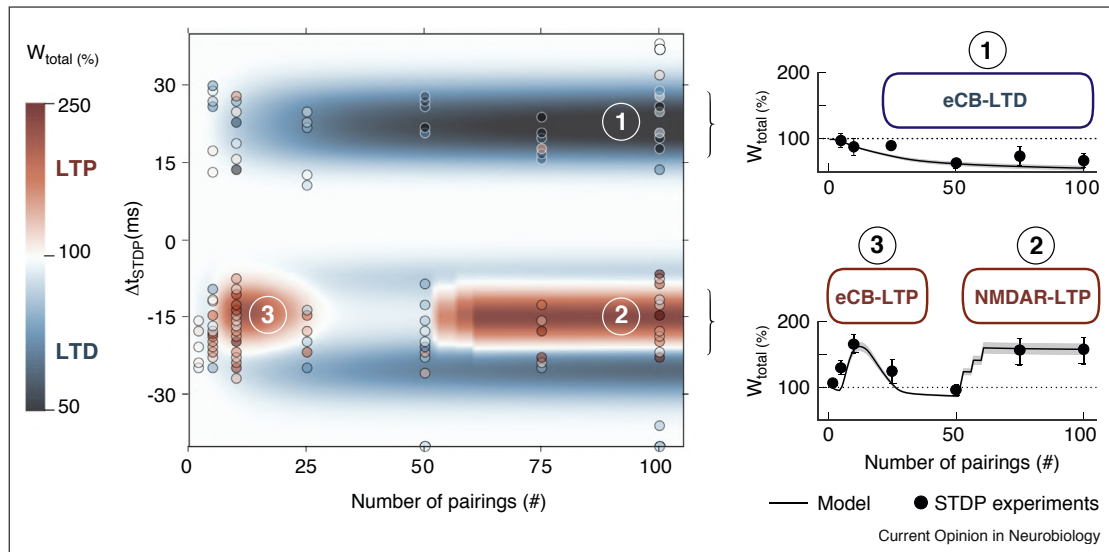
A reverse strategy consists in triggering LTP or LTD during a behavioral task to investigate causality between synaptic plasticity and behavioral modifications. NMDAR-LTP and endocannabinoid-LTD were induced by presynaptic optogenetic-stimulation associated with optogenetic

SPN depolarization in DMS in operant alcohol self-administration [27^{**}]. LTP and LTD induction promote respectively a long-lasting increase and decrease in alcohol-seeking behavior [27^{**}]. This demonstrates a causal link between the polarity of an induced plasticity and its effect on behavior. Moreover, this strategy allows to test the plasticities identified in brain slices in SPNs or interneurons, and to investigate their *in vivo* impact on synaptic transmission [21^{**}] or behavior [27^{**}].

Emergence of bidirectional striatal plasticity: Hebbian mode is the key

The observation that LTP can be induced *in vivo* using a Hebbian paradigm changed the view of a LTD dominance in the striatum [28–30]. Since then, numerous studies have reported LTP (as well as LTD) depending on the stimulation protocol (for reviews see Refs. [4–8]). Nevertheless, striatal LTP still appears more capricious to induce than LTD. Interestingly, following *in vivo* learning tasks, LTP is systematically detected [3^{*},21^{**},23,25^{*},26]. Obviously, the induction phase matters and LTP appears more likely induced upon Hebbian protocols. Hebbian plasticity relies on the quasi-coincident activity on either side of the synapse and spike-timing dependent-plasticity (STDP) protocols aim at mimicking such a Hebbian mode by pairing presynaptic stimulations with postsynaptic back-propagating action potentials [31,32]. Most of the striatal STDP studies report bidirectional (LTP and LTD) plasticity [33–39,40^{*},41–44] (Figure 3). Note that in rate-coded protocols, the removal of external magnesium or postsynaptic depolarization for inducing LTP aims at mimicking a

Figure 3



Endocannabinoid-mediated and NMDAR-mediated LTP and LTD are induced depending on the number of pairings in a Hebbian paradigm (STDP).

Changes of the synaptic weight (W_{total}) when the number of pairings and the relative timing between presynaptic and postsynaptic timing (Δt_{STDP}) were varied. The color-map depicts the synaptic plasticity predicted by a mathematical model (from [36] and confirmed by experiments (illustrated by the color-coded points) (adapted from [35 and 36]). A small number of post-pre pairings (~10–15) produces endocannabinoid-LTP (eCB-LTP), whereas a larger number of pairings (> 75) induced NMDAR-LTP; for pre-post pairings, endocannabinoid-LTD (eCB-LTD) is induced from 50 pairings. The color bar indicates the color code. In the right panels, the black lines represent the simulation results and the black circles illustrate experimental results.

back-propagating action potential [4,5]. Similarly, manipulating dopamine levels (or activity of D_1/D_2 Rs) allows adjusting the cellular excitability, which brings striatal neurons more prone to display Hebbian plasticity. The importance of the Hebbian mode for inducing LTP has been further demonstrated in DMS since Hebbian high-frequency stimulation (i.e. stimulation coupled with optogenetic postsynaptic depolarization) induces NMDAR-LTP, whereas non-Hebbian high-frequency stimulation induces endocannabinoid-LTD [3*,9].

Therefore, we focus here on striatal STDP [33–39,40*,41–46], which is a typical Hebbian paradigm. Bidirectional plasticity has been observed following STDP, that is LTD and LTP were observed depending on the order of pairings [33–36,38,39,41,43,47]. Interestingly, by varying the number and/or frequency of STDP pairings a complex plasticity landscape is obtained: from the ‘classical’ bidirectional NMDAR-LTP and endocannabinoid-LTD for ~100 pairings [34,36], to endocannabinoid-LTP for a lower number (~10–15) of pairings [39,40*,44,47] (Figure 3). It remains to determine the role of endocannabinoid-LTP *in vivo* and how it combines with NMDAR-LTP.

It should be noted that the plasticities observed *in vitro* (brain slices) and *in vivo* relate to distinct phases. Studies

using brain slices investigate plasticity up to one hour post-protocol, thus referring to the early plasticity, whereas AMPA/NMDAR ratio and occlusion/saturation analysis are performed 1–3 days after the learning task, corresponding to the long-lasting phase of plasticity. Therefore, conclusions drawn from *in vitro* and *ex vivo* / *in vivo* plasticity are not straightforward, and it remains to determine whether similar signaling pathways are engaged during early and late plasticity phases.

In Hebbian plasticity, the association of two factors controls the synaptic strength, that is two inputs (and/or activity patterns) on the presynaptic and postsynaptic elements, with the addition of a third factor modulating plasticity [48]. Here, recent studies concerning GABA and dopamine acting as third factors for striatal STDP help to clarify the plasticity debate.

The conflicting observations of Hebbian [34,35] or anti-Hebbian striatal STDP (in brain slices [33,36,39,41,45] or *in vivo* [37]) are explained by the use (or lack of use) of GABA antagonists [38,43]. The appearance of tonic GABAergic signaling during development gates STDP polarity, promoting anti-Hebbian STDP in the adult striatum [43]. It remains to investigate pathological effects of tonic GABAergic transmission in striatal plasticity and procedural learning.

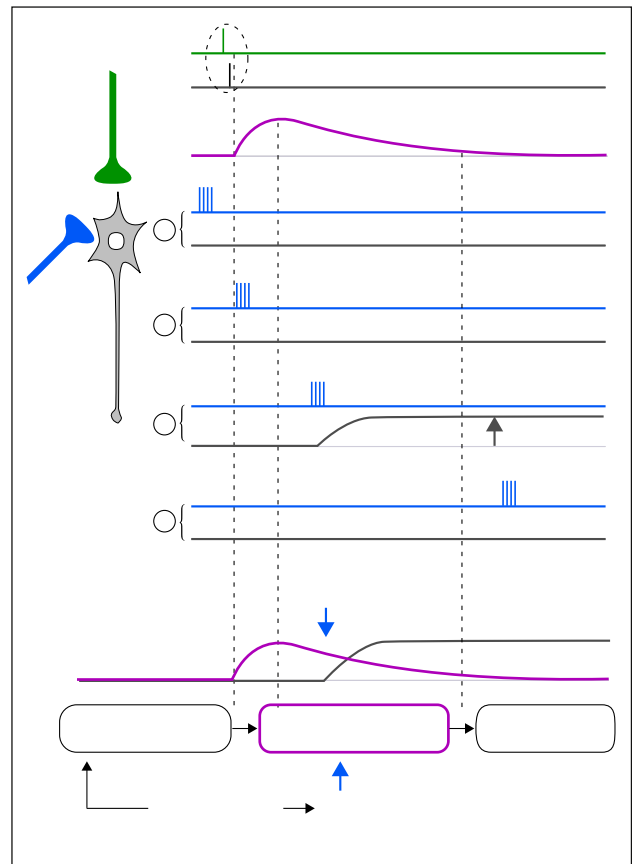
Dopamine is crucial for action selection and supervised learning [49]. Striatal Hebbian plasticity requires dopamine (brain slices [34,35,50]; *in vivo* [37,42]). A dendritic spine enlargement and an increase of calcium occur when dopamine is released concomitantly or after (~1 s) glutamate [51**] allowing *in vivo* STDP [37,42]. There are conflicting results concerning the involvement of D₁R versus D₂R in STDP (post-pre LTD and pre-post LTP requires D₁R-activation but not D₂R-activation [35]; LTP in d-SPNs is D₁R-mediated and LTD in i-SPNs is D₂R-mediated [34]; reviewed in Refs. [6–8]). In the absence of dopamine (and with GABA antagonists), D1-SPNs show LTD instead of LTP with pre-post pairings, whereas D2-SPNs display LTP for both post-pre and pre-post pairings [34]. Methodological differences such as the location of the stimulation electrode (leading to different dopamine release [52*]) or the number and frequency of paired stimulations could account for differential activation of D₁R and D₂R and specific-regulation of the back-propagating action potential [5]. This is particularly illustrated by the fact that LTP induced by theta burst optogenetic stimulation is dependent on presynaptic NMDAR and BDNF [53] but not on dopamine, whereas LTP induced with electrical high-frequency stimulation is generally dopamine-dependent (reviewed in Refs. [4–8]).

In future studies it will be crucial to investigate in behaving animals the action of third factors [48] in Hebbian learning, like for the eligibility traces (see next chapter).

Solving the temporal credit-assignment problem with eligibility traces and striatal plasticity

The temporal credit-assignment problem questions the temporal link between the reward and the preceding action to allow reinforcement learning [49]. The existence of eligibility traces, originally brought by computational models [54–56], helps to solve the temporal credit-assignment problem. Eligibility traces are synaptic tags induced by Hebbian learning and are transformed into synaptic plasticity by the retroactive effect of neuromodulators. Theoretically, eligibility traces allow to keep a synaptic trace from the learning sequence, but not to promote plasticity *per se*, unless the reward signal occurs before extinction of eligibility traces (Figure 4). Therefore, eligibility traces temporally link the learning sequence with the reward allowing the induction of reinforcement learning via striatal plasticity. Structural plasticity, used as a proxy for synaptic plasticity, occurs exclusively when dopamine release happens 0.3–2 s after an STDP paradigm [51**] (Figure 4). D₁R and dendritic PKA activation allow to bridge the action (glutamatergic inputs) and the subsequent reward (dopamine); PKA activation is short-lived because of the high phosphodiesterase-10A activity in distal dendrites [51**]. Dopamine

Figure 4



Eligibility traces bridge the gap between learning sequence and subsequent reward to promote reinforcement learning.

Illustration of reinforcement learning allowed by short-lived eligibility traces at corticostriatal synapses. Eligibility traces are triggered following Hebbian sequence, which *per se* does not induce plasticity (illustrated here by the flat grey line coding for the synaptic weight). These eligibility traces (constituted by PKA activity controlled by phosphodiesterase-10A in d-SPNs, as reported by [45]) can be transformed before their extinction into plasticity, if the teaching signal (dopamine in striatum) is delivered during the maintenance phase (3) of the eligibility traces; No plasticity is induced if dopamine is released either before (1), during the build-up (2) or after (4) eligibility traces (vertical bars illustrate the neuronal firing).

exerts also retroactive effects of on existing plasticity since dopamine delivered 2 s after cell-conditioning protocol (and importantly not before or during protocol) converts LTD in LTP [42,52*].

Therefore, the expression of eligibility traces and the delivering of a distal reward allow the expression of plasticity [51**] or even the conversion of a form of plasticity into another [42,52*].

Future directions

Among the striatal compartments, the striosome and the matrix remain the less documented in terms of

physiological role in striatal function. Thanks to new markers [14], *in vivo* two-photon monitoring during task performance showed overlapping responses of neurons belonging to the striosome and the matrix, with differential firing activity for reward coding [57]. Because of striosome/matrix differential inputs and outputs [14], dopaminergic [15,16] and endocannabinoid [58] regulation, specific-plasticities with differential modulation are expected to occur.

Although differential polarity of STDP in GABAergic and cholinergic interneurons has been shown [59], the full picture of the interplay of plasticities at striatal circuits is just beginning to be understood. It remains to further investigate the underlying mechanisms of the plasticities occurring at the lateral connections [60,61] such as interneuron–interneuron, interneurons–SPNs and SPN–SPNs. For example, a study showing an LTD at inhibitory synapses between SPN–SPNs and fast-spiking interneuron–SPNs demonstrates that distinct endocannabinoid signaling pathways are engaged depending on membrane potentials (up versus down states) [62]. Additionally, with the discovery of long-range projecting corticostriatal GABAergic neurons modulating motor activity via differential action on d-SPNs and i-SPNs [63], it will be important to take into account the fact that cortical activation leads to the direct release not only of glutamate but also of GABA into the striatum. This changes our view on the striatal excitation-inhibition balance, and begs the question of whether plasticity, if any, occurs between these long-range GABAergic neurons and the d-SPNs and i-SPNs.

Determining the conditions of emergence of plasticity helps to better understand the striatal capability for storage and recall of information. Noisy STDP pairings shows that plasticity robustness depends on the signaling pathways: NMDAR-LTP is more fragile than endocannabinoid-plasticity [44]. Interestingly, resistance of NMDAR-tLTP to noisy patterns is increased with higher frequency or number of pairings. *In vivo* Hebbian plasticity appears as a multivariate function of the number and frequency of pairings, but also the variability of the spike timing. *In-vivo*-like conditions for striatal plasticity, using naturalistic firing patterns of cortical/thalamic/striatal neurons recorded in learning tasks still need to be explored. Although STDP aims at mimicking Hebbian learning, reservations were expressed about its physiological validity [64]. Input-timing-dependent plasticity constitutes a Hebbian upgrade of STDP. It consists in paired activation of presynaptic inputs (distinct cortical areas and/or thalamic nuclei, for example), leading to subthreshold or suprathreshold activity in the postsynaptic neuron, as performed recently in avian basal ganglia [65].

Calcium imaging of i-SPNs and d-SPNs recorded *ex vivo* just after different phases of an operant lever-pressing

task revealed that i-SPNs fired before d-SPNs in the goal-directed phase, whereas the reverse picture is observed during the habitual phase [13]. GABAergic fast-spiking interneurons become more excitable in habitual behavior [66,67] and could account for the reverse temporal order of firing between d-SPNs and i-SPNs. It remains to examine plasticity in DLS across goal-directed to habitual behavior at d-SPNs and i-SPNs, and also in GABAergic interneurons. Also, most of the studies focused on the involvement of NMDAR-LTP in learning. Based on the diversity of plasticities revealed by studies in brain slices (Figure 3), one needs to evaluate the role of the endocannabinoid-LTD and -LTP [39,40*,47] across learning. Supporting this view, a recent study showed that endocannabinoids set the transition between goal-directed and habit formation via the control of cortico(orbital frontal cortex)-striatal synaptic weight [68]; the nature of the endocannabinoid plasticity at play at these synapses allowing the shift between goal-directed behavior to habits remains to be determined.

Attempts are made to link the complexity of striatal STDP and goal-directed behavior by elaborating computational models (for recent examples see [42,69]). In future studies, it will be necessary to upgrade the models with recent experimental findings, such as, to name a few, the lateral connections [60,61], the new faces of striatal STDP [39,40*,44,47], the key role of striatal GABAergic interneurons in procedural learning [66,67] as well as the eligibility traces features [42,51**,52*].

A way to approach *in vivo* striatal plasticity during learning is to analyze the cortico-striatal synchronous oscillations. However, because of the absence of a laminar organization of the striatum, these oscillations can be contaminated by volume-conducted signals [70] leading to inaccurate interpretation. To overcome this, an elegant strategy consists in the specific-expression of channelrhodopsin in corticostriatal pyramidal cells and thus the unique possibility to estimate striatal opto-LFP changes *in vivo* during skill learning [21**]. Another strategy is the use of fiber photometry to monitor upstream activity in cortical inputs arising from distinct cortices [71] (Figure 2). *In vivo* patch-clamp recordings in awake and behaving (head-fixed) rodents allows a single-cell resolution and the data collection of subthreshold and suprathreshold events [72]. This approach has been used for the analysis of the membrane potential dynamics during goal-directed behavior in d-SPNs and i-SPNs [73].

Although cortico-striatal and thalamo-striatal afferents equally contact SPNs [1,74], the thalamo-striatal plasticity has been the focus of a limited number of studies [1,75–78], despite the existence of a brain slice preparation preserving both cortico-striatal and thalamo-striatal connections [79]. Cortical and thalamic (parafascicular nucleus) inputs target evenly d-SPNs and i-SPNs

[80,81], and thalamo-striatal NMDAR-LTD was observed in d-SPNs and i-SPNs [75–77]. Major differences between cortico-striatal and thalamo-striatal plasticity are expected because of different organizations of glutamatergic and dopaminergic synapses on cortico-striatal and thalamo-striatal pathways [74]. Thus, characterizing the thalamo-striatal plasticity repertoire and its putative interactions with cortico-striatal plasticity is of crucial importance to fully understand the role of the striatum in goal-directed and procedural learning.

The field of striatal plasticity has come to a new age in which the investigation of intrinsic, synaptic and structural plasticity at play across procedural learning (from goal-directed behavior to habits) and across the striatal anatomo-functional complexity has become possible in behaving rodents. A new period of (constructive) debates is expected since various forms of plasticity should arise depending not only on the striatal complexity but also on the behavioral task and the related learning phase (early versus late).

Conflict of interest statement

Nothing declared.

Acknowledgements

We thank Sébastien Valverde for comments on the manuscript. This work was supported by the, the Agence Nationale pour la Recherche (ANR-CRCNS Dopaciumcity and ANR Mopla), Inserm, CNRS and the Collège de France.

References and recommended reading

Papers of particular interest, published within the period of review, have been highlighted as:

- of special interest
- of outstanding interest

1. Hunnicutt BJ, Jongbloets BC, Birdsong WT, Gertz KJ, Zhong H, Mao T: **A comprehensive excitatory input map of the striatum reveals novel functional organization.** *eLife* 2016, **5**.
 2. Graybiel AM, Grafton ST: **The striatum: where skills and habits meet.** *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2015, **7**.
 3. Yin HH, Mulcare SP, Hilário MRF, Clouse E, Holloway T, Davis MI, Hansson AC, Lovinger DM, Costa RM: **Dynamic reorganization of striatal circuits during the acquisition and consolidation of a skill.** *Nat Neurosci* 2009, **12**:333-341.
 4. Di Filippo M, Picconi B, Tantucci M, Ghiglieri V, Bagezza V, Sgobio C, Tozzi A, Parnetti L, Calabresi P: **Short-term and long-term plasticity at corticostriatal synapses: implications for learning and memory.** *Behav Brain Res* 2009, **199**:108-118.
 5. Surmeier DJ, Plotkin J, Shen W: **Synaptic plasticity in dorsal striatal circuits controlling ynaptic action selection.** *Curr Opin Neurobiol* 2009, **19**:621.
 6. Lovinger DM: **Neurotransmitter roles in synaptic modulation, plasticity and learning in the dorsal striatum.** *Neuropharmacology* 2010, **58**:951-961.
 7. Lerner TN, Kreitzer AC: **Neuromodulatory control of striatal plasticity and behavior.** *Curr Opin Neurobiol* 2011, **21**:322-327.
 8. Cerovic M, d'Isa R, Tonini R, Brambilla R: **Molecular and cellular mechanisms of dopamine-mediated behavioral plasticity in the striatum.** *Neurobiol Learn Mem* 2013, **105**:63-80.
 9. Koralek AC, Costa RM, Carmena JM: **Temporally precise cell-specific coherence develops in corticostriatal networks during learning.** *Neuron* 2013, **79**:865-872.
 10. Calabresi P, Picconi B, Tozzi A, Ghiglieri V, Filippo MD: **Direct and indirect pathways of basal ganglia: a critical reappraisal.** *Nat Neurosci* 2014, **17**:1022-1030.
 11. Cui G, Jun SB, Jin X, Pham MD, Vogel SS, Lovinger DM, Costa RM: **Concurrent activation of striatal direct and indirect pathways during action initiation.** *Nature* 2013, **494**:238-242.
 12. Tecuapetla F, Jin X, Lima SQ, Costa RM: **Complementary contributions of striatal projection pathways to action initiation and execution.** *Cell* 2016, **166**:703-715.
 13. O'Hare JK, Ade KK, Sukharnikova T, Van Hooser SD, Palmeri ML, Yin HH, Calakos N: **Pathway-specific striatal substrates for habitual behavior.** *Neuron* 2016, **89**:472-479.
 14. Smith JB, Klug JR, Ross DL, Howard CD, Hollon NG, Ko VI, Hoffman H, Callaway EM, Gerfen CR, Jin X: **Genetic-based dissection unveils the inputs and outputs of striatal patch and matrix compartments.** *Neuron* 2016, **91**:1069-1084.
 15. Brimblecombe KR, Cragg SJ: **Substance P weights striatal dopamine transmission differently within the striosome-matrix axis.** *J Neurosci* 2015, **35**:9017-9023.
 16. Salinas AG, Davis MI, Lovinger DM, Mateo Y: **Dopamine dynamics and cocaine sensitivity differ between striosome and matrix compartments of the striatum.** *Neuropharmacology* 2016, **108**:275-283.
 17. Thorn CA, Graybiel AM: **Differential entrainment and learning-related dynamics of spike and local field potential activity in the sensorimotor and associative striatum.** *J Neurosci* 2014, **34**:2845-2859.
 18. Barnes TD, Mao J-B, Hu D, Kubota Y, Dreyer AA, Stamoulis C, Brown EN, Graybiel AM: **Advance cueing produces enhanced action-boundary patterns of spike activity in the sensorimotor striatum.** *J Neurophysiol* 2011, **105**:1861-1878.
 19. Koralek AC, Jin X, Long JD, Costa RM, Carmena JM: **Corticostriatal plasticity is necessary for learning intentional neuroprosthetic skills.** *Nature* 2012, **483**:331-335.
- Building-up on their seminal publication (Yinet *al.*, 2009), Costa's lab demonstrate the involvement of dorsal striatum and of striatal synaptic plasticity in an abstract skill learning task using neuroprosthetic action in behaving rodents, that is volitional modulation of M1 neural activity using auditory feedback. Using this new goal-directed behavioral task, they identified an increased coherence of the spiking activity in the theta band between the motor cortex and the striatum during the late phase of learning, accompanied by an *ex vivo* modification of the NMDAR/AMPA ratio.
20. Athalye VR, Santos FJ, Carmena JM, Costa RM: **Evidence for a neural law of effect.** *Science* 2018, **359**:1024-1029.
 21. Xiong Q, Znamenskiy P, Zador AM: **Selective corticostriatal plasticity during acquisition of an auditory discrimination task.** *Nature* 2015, **521**:348-351.
- The authors show the specific-engagement of striatal synaptic plasticity in striatal neurons coding for low or high frequency in the acquisition of an auditory frequency discrimination task. They set-up an elegant technique to assess synaptic efficacy changes in behaving animals by estimating opto-LFP (with the expression of ChR2 in auditory cortex). This study paved the way for future works to assess synaptic plasticity in behaving animals during a learning task.
22. Shan Q, Ge M, Christie MJ, Balleine BW: **The acquisition of goal-directed actions generates opposing plasticity in direct and indirect pathways in dorsomedial striatum.** *J Neurosci* 2014, **34**:9196-9201.
- During learning of a goal-directed behavior, the authors show that opposing AMPA/NMDAR ratio modifications occur in identified d-SPNs and i-SPNs in the DMS whereas there is no change in the DLS. AMPA/NMDAR ratio changes suggest that LTP and LTD are expressed in d-SPNs and i-SPNs, respectively (if both LTP and LTD are NMDAR-mediated).

23. Rothwell PE, Hayton SJ, Sun GL, Fuccillo MV, Lim BK, Malenka RC: **Input- and output-specific regulation of serial order performance by corticostriatal circuits.** *Neuron* 2015, **88**:345-356.
24. Shan Q, Christie MJ, Balleine BW: **Plasticity in striatopallidal projection neurons mediates the acquisition of habitual actions.** *Eur J Neurosci* 2015, **42**:2097-2104.
25. Hawes SL, Evans RC, Unruh BA, Benkert EE, Gillani F, Dumas TC, Blackwell KT: **Multimodal plasticity in dorsal striatum while learning a lateralized navigation task.** *J Neurosci* 2015, **35**:10535-10549.
- The authors explore the engagement of synaptic, intrinsic and structural plasticity in DLS and DMS during learning in a T-maze task. This very impressive body of work shows region(DLS versus DMS)- and hemisphere(ipsi versus contralateral)-specific-synaptic modifications correlated with the learned turning direction and the learning stages (from naive to overtrained rats). Importantly, the authors do not only show the engagement of LTP but also that of LTD (occurring mainly in the late phases of learning).
26. Giordano N, Iemolo A, Mancini M, Cacace F, De Risi M, Latagliata EC, Ghiglieri V, Belenchi GC, Puglisi-Allegra S, Calabresi P *et al.*: **Motor learning and metaplasticity in striatal neurons: relevance for Parkinson's disease.** *Brain J Neurol* 2018, **141**:505-520.
27. Ma T, Cheng Y, Hellard ER, Wang X, Lu J, Gao X, Huang CCY, Wei X-Y, Ji J-Y, Wang J: **Bidirectional and long-lasting control of alcohol-seeking behavior by corticostriatal LTP and LTD.** *Nat Neurosci* 2018, **21**:373-383.
- This work constitutes the first causal demonstration of striatal synaptic plasticity (in d-SPNs in DMS) in an operant task. The authors applied *in vivo* Hebbian bidirectional plasticity and show that LTP and LTD have an opposing effect on alcohol-seeking behavior. Moreover, they show *ex vivo* that the same stimulation (presynaptic HFS) induces either endocannabinoid-LTD or NMDAR-LTP depending on the non-Hebbian or Hebbian mode.
28. Calabresi P, Pisani A, Mercuri NB, Bernardi G: **The corticostriatal projection: from synaptic plasticity to dysfunctions of the basal ganglia.** *Trends Neurosci* 1996, **19**:19-24.
29. Lovinger DM, Partridge JG, K-C Tang: **Plastic control of striatal glutamatergic transmission by ensemble actions of several neurotransmitters and targets for drugs of abuse.** *Ann N Y Acad Sci* 2003, **1003**:226-240.
30. Mahon S, Deniau J-M, Charpier S: **Corticostriatal plasticity: life after the depression.** *Trends Neurosci* 2004, **27**:460-467.
31. Fino E, Venance L: **Spike-timing dependent plasticity in the striatum.** *Front Synaptic Neurosci* 2010, **2**.
32. Feldman DE: **The spike timing dependence of plasticity.** *Neuron* 2012, **75**:556-571.
33. Fino E, Glowinski J, Venance L: **Bidirectional activity-dependent plasticity at corticostriatal synapses.** *J Neurosci* 2005, **25**:11279-11287.
34. Shen W, Flajolet M, Greengard P, Surmeier DJ: **Dichotomous dopaminergic control of striatal synaptic plasticity.** *Science* 2008, **321**:848-851.
35. Pawlak V, Kerr JND: **Dopamine receptor activation is required for corticostriatal spike-timing-dependent plasticity.** *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 2008, **28**:2435-2446.
36. Fino E, Paille V, Cui Y, Morera-Herreras T, Deniau J-M, Venance L: **Distinct coincidence detectors govern the corticostriatal spike timing-dependent plasticity.** *J Physiol* 2010, **588**:3045-3062.
37. Schulz JM, Redgrave P, Reynolds JNJ: **Cortico-striatal spike-timing dependent plasticity after activation of subcortical pathways.** *Front Synaptic Neurosci* 2010, **2**.
38. Paille V, Fino E, Du K, Morera-Herreras T, Perez S, Kotaleski JH, Venance L: **GABAergic circuits control spike-timing-dependent plasticity.** *J Neurosci* 2013, **33**:9353-9363.
39. Cui Y, Paillé V, Xu H, Genet S, Delord B, Fino E, Berry H, Venance L: **Endocannabinoids mediate bidirectional striatal spike-timing-dependent plasticity.** *J Physiol* 2015, **593**:2833-2849.
40. Cui Y, Prokin I, Xu H, Delord B, Genet S, Venance L, Berry H: **Endocannabinoid dynamics gate spike-timing dependent depression and potentiation.** *eLife* 2016, **5**.
- In this study (and in Cui *et al.*, 2015, and Xu *et al.*, 2018), the authors report that a low number of paired corticostriatal stimulations induced a new form of synaptic plasticity at d-SPNs and i-SPNs in DLS, that is an endocannabinoid-LTP. This LTP is controlled by dopamine and is dependent on the presynaptic PKA. Endocannabinoid-LTP may be involved in quick synaptic adaptations during rapid learning.
41. Valtcheva S, Venance L: **Astrocytes gate Hebbian synaptic plasticity in the striatum.** *Nat Commun* 2016, **7**.
42. Fisher SD, Robertson PB, Black MJ, Redgrave P, Sagar MA, Abraham WC, Reynolds JNJ: **Reinforcement determines the timing dependence of corticostriatal synaptic plasticity in vivo.** *Nat Commun* 2017, **8**.
43. Valtcheva S, Paillé V, Dembitskaya Y, Perez S, Gangarossa G, Fino E, Venance L: **Developmental control of spike-timing-dependent plasticity by tonic GABAergic signaling in striatum.** *Neuropharmacology* 2017, **121**:261-277.
44. Cui Y, Prokin I, Mendes A, Berry H, Venance L: **Robustness of STDP to spike timing jitter.** *Sci Rep* 2018, **8**:8139.
45. Shindou T, Ochi-Shindou M, Wickens JR: **A Ca2+ threshold for induction of spike-timing-dependent depression in the mouse striatum.** *J Neurosci* 2011, **31**:13015-13022.
46. Hawes SL, Gillani F, Evans RC, Benkert EA, Blackwell KT: **Sensitivity to theta-burst timing permits LTP in dorsal striatal adult brain slice.** *J Neurophysiol* 2013, **110**:2027-2036.
47. Xu H, Perez S, Cornil A, Cui Y, Berry H, Venance L: **Endocannabinoid-dopamine interactions mediate spike-timing dependent potentiation in the striatum.** *Nat Commun* 2018, **9**:4118 <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-018-06409-5>.
48. Foncelle A, Mendes A, Jędrzejewska-Szmek J, Valtcheva S, Berry H, Blackwell KT, Venance L: **Modulation of spike-timing dependent plasticity: towards the inclusion of a third factor in computational models.** *Front Comput Neurosci* 2018, **12**.
49. Schultz W: **Neuronal reward and decision signals: from theories to data.** *Physiol Rev* 2015, **95**:853-951.
50. Kreitzer AC, Malenka RC: **Dopamine modulation of state-dependent endocannabinoid release and long-term depression in the striatum.** *J Neurosci* 2005, **25**:10537-10545.
51. Yagishita S, Hayashi-Takagi A, Ellis-Davies GCR, Urakubo H, Ishii S, Kasai H: **A critical time window for dopamine actions on the structural plasticity of dendritic spines.** *Science* 2014, **345**:1616-1620.
- Yagishita *et al.* experimentally elucidate the temporal credit-assignment problem by showing that dopamine (reward) released up to 2 s after glutamatergic input (the action to be rewarded) allows the expression of structural plasticity (spine enlargement). This mechanism is D1R-mediated and thus would occur at d-SPNs. The authors found that eligibility traces were kept short-lived because of the high phosphodiesterase-10A activity in the distal dendrites limiting PKA activation in a narrow time window.
52. Shindou T, Shindou M, Watanabe S, Wickens J: **A silent eligibility trace enables dopamine-dependent synaptic plasticity for reinforcement learning in the mouse striatum.** *Eur J Neurosci* 2018 <http://dx.doi.org/10.1111/ejn.13921>.
- Using STDP paradigm in brain slices, the authors show that caged-dopamine delivered 2-4 seconds after glutamatergic inputs allows the conversion of LTD into LTP at corticostriatal synapses onto d-SPNs. Importantly, there was no shift of the polarity of plasticity when dopamine was released before or concomitantly with glutamate.
53. Park H, Popescu A, Poo M: **Essential role of presynaptic NMDA receptors in activity-dependent BDNF secretion and corticostriatal LTP.** *Neuron* 2014, **84**:1009-1022.
54. Izhikevich EM: **Solving the distal reward problem through linkage of STDP and dopamine signaling.** *Cereb Cortex* 2007, **17**:2443-2452.
55. Gerstner W, Lehmann M, Liakoni V, Corneil D, Brea J: **Eligibility traces and plasticity on behavioral time scales: experimental support of neo-Hebbian three-factor learning rules.** *Front Neural Circuits* 2018, **12**.

56. Sutton RS, Barto AG: *Sutton & Barto Book: Reinforcement Learning: An Introduction*. The MIT Press; 2018.
57. Bloem B, Huda R, Sur M, Graybiel AM: **Two-photon imaging in mice shows striosomes and matrix have overlapping but differential reinforcement-related responses**. *eLife* 2017, **6**.
58. Davis MI, Crittenden JR, Feng AY, Kupferschmidt DA, Naydenov A, Stella N, Graybiel AM, Lovinger DM: **The cannabinoid-1 receptor is abundantly expressed in striatal striosomes and striosome-dendron bouquets of the substantia nigra**. *PLoS One* 2018, **13**.
59. Fino E, Venance L: **Spike-timing dependent plasticity in striatal interneurons**. *Neuropharmacology* 2011, **60**:780-788.
60. Silberberg G, Bolam JP: **Local and afferent synaptic pathways in the striatal microcircuitry**. *Curr Opin Neurobiol* 2015, **33**:182-187.
61. Burke DA, Rotstein HG, Alvarez VA: **Striatal local circuitry: a new framework for lateral inhibition**. *Neuron* 2017, **96**:267-284.
62. Mathur BN, Tanahira C, Tamamaki N, Lovinger DM: **Voltage drives diverse endocannabinoid signals to mediate striatal microcircuit-specific plasticity**. *Nat Neurosci* 2013, **16**:1275-1283.
63. Melzer S, Gil M, Koser DE, Michael M, Huang KW, Monyer H: **Distinct corticostriatal gabaergic neurons modulate striatal output neurons and motor activity**. *Cell Rep* 2017, **19**:1045-1055.
64. Lisman J, Spruston N: **Questions about STDP as a general model of synaptic plasticity**. *Front Synaptic Neurosci* 2010, **2**.
65. Mehaffey WH, Doupe AJ: **Naturalistic stimulation drives opposing heterosynaptic plasticity at two inputs to songbird cortex**. *Nat Neurosci* 2015, **18**:1272-1280.
66. O'Hare JK, Li H, Kim N, Gaidis E, Ade K, Beck J, Yin H, Calakos N: **Striatal fast-spiking interneurons selectively modulate circuit output and are required for habitual behavior**. *eLife* 2017, **6**.
67. Owen SF, Berke JD, Kreitzer AC: **Fast-spiking interneurons supply feedforward control of bursting, calcium, and plasticity for efficient learning**. *Cell* 2018, **172**:683-695 e15.
68. Gremel CM, Chancey J, Atwood B, Luo G, Neve R, Ramakrishnan C, Deisseroth K, Lovinger DM, Costa RM: **Endocannabinoid modulation of orbitostriatal circuits gates habit formation**. *Neuron* 2016, **90**:1312-1324.
69. Gurney KN, Humphries MD, Redgrave P: **A new framework for cortico-striatal plasticity: behavioural theory meets in vitro data at the reinforcement-action interface**. *PLoS Biol* 2015, **13**: e1002034.
70. Lalla L, Rueda Orozco PE, Jurado-Parras M-T, Brovelli A, Robbe D: **Local or not local: investigating the nature of striatal theta oscillations in behaving rats**. *eNeuro* 2017, **4**.
71. Kupferschmidt DA, Juczewski K, Cui G, Johnson KA, Lovinger DM: **Parallel, but dissociable, processing in discrete corticostriatal inputs encodes skill learning**. *Neuron* 2017, **96**:476-489 e5.
72. Petersen CCH: **Whole-cell recording of neuronal membrane potential during behavior**. *Neuron* 2017, **95**:1266-1281.
73. Sippy T, Lapray D, Crochet S, Petersen CCH: **Cell-type-specific sensorimotor processing in striatal projection neurons during goal-directed behavior**. *Neuron* 2015, **88**:298-305.
74. Smith Y, Galvan A, Ellender TJ, Doig N, Villalba RM, Huerta-Ocampo I, Wichmann T, Bolam JP: **The thalamostriatal system in normal and diseased states**. *Front Syst Neurosci* 2014, **8**.
75. Ding J, Peterson JD, Surmeier DJ: **Corticostriatal and thalamostriatal synapses have distinctive properties**. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 2008, **28**:6483-6492.
76. Ellender TJ, Harwood J, Kosillo P, Capogna M, Bolam JP: **Heterogeneous properties of central lateral and parafascicular thalamic synapses in the striatum**. *J Physiol* 2013, **591**:257-272.
77. Wu Y-W, Kim J-I, Tawfik VL, Lalchandani RR, Scherrer G, Ding JB: **Input- and cell type-specific endocannabinoid-dependent LTD in the striatum**. *Cell Rep* 2015, **10**:75-87.
78. Cavaccini A, Gritti M, Giorgi A, Locarno A, Heck N, Migliarini S, Bertero A, Mereu M, Margiani G, Trusel M *et al.*: **Serotonergic signaling controls input-specific synaptic plasticity at striatal circuits**. *Neuron* 2018, **98**:801-816 e7.
79. Smeal RM, Gaspar RC, Keefe KA, Wilcox KS: **A rat brain slice preparation for characterizing both thalamostriatal and corticostriatal afferents**. *J Neurosci Methods* 2007, **159**:224-235.
80. Doig NM, Moss J, Bolam JP: **Cortical and thalamic innervation of direct and indirect pathway medium-sized spiny neurons in mouse striatum**. *J Neurosci* 2010, **30**:14610-14618.
81. Lei W, Deng Y, Liu B, Mu S, Guley NM, Wong T, Reiner A: **Confocal laser scanning microscopy and ultrastructural study of VGLUT2 thalamic input to striatal projection neurons in rats**. *J Comp Neurol* 2013, **521**:1354-1377.



ORIGINAL ARTICLE

Concurrent Thalamostriatal and Corticostriatal Spike-Timing-Dependent Plasticity and Heterosynaptic Interactions Shape Striatal Plasticity Map

Alexandre Mendes¹, Gaetan Vignoud^{1,2}, Sylvie Perez¹, Elodie Perrin¹, Jonathan Touboul² and Laurent Venance¹

¹Dynamics and Pathophysiology of Neuronal Networks Team, Center for Interdisciplinary Research in Biology (CIRB), College de France, CNRS UMR7241, INSERM U1050, PSL Research University, Paris, 75005, France and

²Department of Mathematics, Volen National Center for Complex Systems, Brandeis University, Waltham, MA 2454-9110, USA

Address correspondence to Laurent Venance, Dynamics and Pathophysiology of Neuronal Networks Team, Center for Interdisciplinary Research in Biology (CIRB), College de France, CNRS UMR7241, INSERM U1050, PSL Research University, Paris, France. Email: laurent.venance@college-de-france.fr

Abstract

The striatum integrates inputs from the cortex and thalamus, which display concomitant or sequential activity. The striatum assists in forming memory, with acquisition of the behavioral repertoire being associated with corticostriatal (CS) plasticity. The literature has mainly focused on that CS plasticity, and little remains known about thalamostriatal (TS) plasticity rules or CS and TS plasticity interactions. We undertook here the study of these plasticity rules. We found bidirectional Hebbian and anti-Hebbian spike-timing-dependent plasticity (STDP) at the thalamic and cortical inputs, respectively, which were driving concurrent changes at the striatal synapses. Moreover, TS- and CS-STDP induced heterosynaptic plasticity. We developed a calcium-based mathematical model of the coupled TS and CS plasticity, and simulations predict complex changes in the CS and TS plasticity maps depending on the precise cortex–thalamus–striatum engram. These predictions were experimentally validated using triplet-based STDP stimulations, which revealed the significant remodeling of the CS-STDP map upon TS activity, which is notably the induction of the LTD areas in the CS-STDP for specific timing regimes. TS-STDP exerts a greater influence on CS plasticity than CS-STDP on TS plasticity. These findings highlight the major impact of precise timing in cortical and thalamic activity for the memory engram of striatal synapses.

Key words: corticostriatal plasticity, heterosynaptic plasticity, spike-timing-dependent plasticity, striatum, thalamostriatal plasticity

Introduction

Basal ganglia contribute to detect environmental cues and select appropriate actions based on motivation and reward (Yin and Knowlton 2006; Graybiel and Grafton 2015), owing 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 primary substrate for procedural learning (Yin and Knowlton 2006; Smith et al. 2014; Graybiel and Grafton 2015). The striatum, as the main input nucleus of the basal ganglia, receives

massive convergent glutamatergic inputs from the whole cerebral cortex and thalamic nuclei (Hunnicutt et al. 2016) and relays the information toward the output structures of the basal ganglia. The striatum is a strategic gate for extracting relevant information and constitutes a major site for memory formation, goal-directed behavior, and procedural learning (Yin et al. 2009; Barnes et al. 2011; Koralek et al. 2012; Shan et al. 2014; Xiong et al. 2015; Hawes et al. 2015; Ma et al. 2018; Perrin and Venance 2019). Indeed, the striatal-projecting neurons (the medium-sized spiny neurons, MSNs) act as coincidence detectors of distributed patterns of cortical and thalamic activity. MSNs from the dorsolateral striatum receive monosynaptic excitatory afferents from the cortex and from the parafascicular thalamic nucleus (Sadikot et al. 1992; Lacey et al. 2007; Smith et al. 2014; Diaz-Hernandez et al. 2018). Cortical afferents contact MSNs on dendritic spines, while thalamic afferents form synapses on dendritic shafts (Dubé et al. 1988; Smith et al. 2014). This input convergence allows combining cortical activity with thalamic input, in turn potentially enabling goal-directed behavior and procedural learning by providing a context signal (Minamimoto and Kimura 2002; Smith et al. 2011; Bradfield et al. 2013; Bradfield and Balleine 2017; Diaz-Hernandez et al. 2018). The neuronal bases of how the striatum combines the multimodal inputs from the various brain areas remain largely unknown.

To undertake this analysis, we investigated the spike-based plasticity rules at the corticostriatal (CS) and thalamostriatal (TS) synapses and how they combined on their striatal target, the MSNs, upon concomitant or sequential activation. Although CS and TS pathways equally interact with the MSNs, TS plasticity has been the focus of few studies (Ding et al. 2008; Ellender et al. 2013; Wu et al. 2015; Cavacini et al. 2018), whereas the CS plasticity has been extensively investigated (Di Filippo et al. 2009; Lovinger 2010). CS long-term plasticity provides a fundamental mechanism for the function of the basal ganglia to enable the evolution from goal-directed to habit formation (Yin and Knowlton 2006; Yin et al. 2009; Barnes et al. 2011; Koralek et al. 2012; Shan et al. 2014; Xiong et al. 2015; Hawes et al. 2015; Ma et al. 2018; Perrin and Venance 2019). Therefore, characterizing the TS plasticity and its interactions with the CS plasticity is fundamental to better understand the role of the striatum and thalamus in procedural learning.

Using a brain slice preparation preserving afferents from both the somatosensory cortex and the parafascicular thalamic nucleus (Smeal et al. 2007), we investigated the CS and TS synaptic plasticity and their interactions at a single neuron level with patch-clamp recordings. We analyzed the spike-timing-dependent plasticity (STDP), a Hebbian synaptic learning rule accounting for experience-dependent changes in the neural networks (Feldman 2012), at both the CS and TS synapses. We observed that the same STDP paradigm yields opposite bidirectional STDP at the CS and TS synapses: anti-Hebbian CS-STDP and Hebbian TS-STDP. Distinct signaling pathways underlying CS and TS STDP and distinct control operated by GABA levels were observed. Additionally, with heterosynaptic plasticity, TS activity can have a significant influence on CS plasticity map for specific timings. These findings show that, via this heterosynaptic plasticity, the parafascicular thalamic nucleus shapes the CS plasticity map and might play a role in enabling flexible behavior for procedural learning.

Materials 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 P_{25–35} (Charles River, L'Arbresle, France) and Drd2-EGFP mice (Tg(Drd2 EGFP)S118Gsat, RRID:MMRRC_00230-UNC) P_{25–35} were used for brain slice electrophysiology. Animals were housed in standard 12 h light/dark cycles, and food and water were available ad libitum.

Patch-Clamp Whole-Cell Recordings

Oblique horizontal (20°) brain slices containing the somatosensory cortical area and the corresponding CS projection field together with TS fibers (mainly from the parafascicular nucleus) were prepared as previously described (Smeal et al. 2007). The CS connections (between somatosensory cortex layer 5 and the dorsolateral striatum) and TS connections (between parafascicular nucleus and the dorsal striatum) were preserved (Fig. 1a1,b1). Brain slices (350 μm-thick for rats, 300 μm-thick for mice) were prepared using a vibrating blade microtome (VT1000S, Leica Microsystems, Nussloch, Germany). The brains were sliced in an ice-cold cutting solution (in mM: 125 NaCl, 2.5 KCl, 25 glucose, 25 NaHCO₃, 1.25 NaH₂PO₄, 2 CaCl₂, 1 MgCl₂, 1 pyruvic acid) through which 95% O₂ and 5% CO₂ were bubbled. The slices were transferred to the same solution at 34 °C for 1 h and then to room temperature. Whole-cell recordings were performed as previously described (Cui et al. 2016; Xu et al. 2018). For whole-cell recordings, borosilicate glass pipettes of 6–8 MΩ resistance were filled with (in mM) 122 K-gluconate, 13 KCl, 10 HEPES, 10 phosphocreatine, 4 Mg-ATP, 0.3 Na-GTP, and 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, and 10 μM pyruvic acid through which 95% O₂ and 5% CO₂ were bubbled. Signals were amplified using 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). Recordings were sampled at 10 kHz, using the Patchmaster v2 × 32 program (HEKA Elektronik).

Homo- and Heterosynaptic STDP Protocols

Stimulations were performed with concentric bipolar electrodes (Phymep, Paris, France; FHC, Bowdoin, ME) 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 the recorded MSN. The STDP protocol involved pairing pre- and postsynaptic stimulation with a fixed 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 activation, i.e., pre–post pairings), repeated 100 times at 1 Hz. Recordings on neurons were made over a period of 10 min at baseline and for at least 40 min after the STDP protocols; long-term changes in synaptic efficacy were measured in the last 10 min. Experiments were excluded if the mean input resistance (R_i) varied by more than 20% through the experiment.

CS-STDP and TS-STDP. 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 min of the recording with the 10 min baseline recording. Test pulses (before and after STDP pairings) consisted of cortical or thalamic stimulations at 0.1 Hz.

CS-STDP and TS-STDP (assessed by pairing protocol) combined with, respectively, TS and CS transmission monitoring. The STDP pairing protocol was applied at the CS synapses while monitoring the TS synaptic efficacy changes in addition to the CS transmission. Conversely, STDP pairing protocol was applied at the TS synapses while monitoring the CS synaptic efficacy changes in addition to the TS transmission. The aim was to investigate if the CS-STDP and TS-STDP impact on the TS and CS transmission, respectively. CS and then TS test pulses (before and after STDP pairings) were performed to assess the change in synaptic efficacy. We individually measured and averaged 20 CS EPSCs and 20 TS EPSCs comparing the last 10 min of the recording with the 10 min baseline recording.

Cortex/thalamus/striatum STDP (assessed by triplet protocol) with concomitant or delayed cortical and thalamic activation. Stimulations were performed both in layer 5 of the somatosensory cortex and in the parafascicular thalamic nucleus, paired with a postsynaptic action potential. The resulting STDP protocols were (CS/TS)-MSN and MSN-(CS/TS) triplets when cortical and thalamic stimulations were concomitant. For (CS/TS)-MSN and MSN-(CS/TS) triplet-based STDP, 100 triplets were applied at 1 Hz, with both $\Delta t_{CS-STDP}$ and $\Delta t_{TS-STDP} \sim +15$ ms and $\Delta t_{CS-STDP}$ and $\Delta t_{TS-STDP} \sim -15$ ms, respectively. When cortical and thalamic stimulations were temporally dissociated (on either side of the postsynaptic action potential), the resulting protocols were CS-MSN-TS and TS-MSN-CS. CS and TS test pulses (before and after STDP pairings) were performed. For CS-MSN-TS triplet-based STDP, 100 triplets were applied at 1 Hz, with $\Delta t_{CS-STDP} \sim -15$ ms and $\Delta t_{TS-STDP} \sim +15$ ms; for TS-MSN-CS: $\Delta t_{TS-STDP} \sim -15$ ms and $\Delta t_{CS-STDP} \sim +15$ ms. We individually measured and averaged 20 CS EPSCs and 20 TS EPSCs comparing the last 10 min of the recording with the 10 min baseline recording.

Chemicals

All chemicals were purchased from Tocris (Ellisville, MO, USA), except for picrotoxin (Sigma, Saint-Quentin Fallavier, France). DL-2-amino-5-phosphono-pentanoic acid (D-AP5; 50 μ M), (1S,2S)-2-[2-[[3-(1H-benzimidazol-2-yl)propyl]methylamino]ethyl]-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahydro-1-(1-methylethyl)-2-naphthalenyl methoxyacetate dihydrochloride (Mibefradil; 20 μ M), and 6-cyano-7-nitroquinoxaline-2,3-dione (CNQX; 10 μ M) 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 μ M) and picrotoxin (50 μ M) were dissolved in ethanol and added to the external solution, such that the final concentration of ethanol was in the 0.01–0.1% range.

Electrophysiological Data Analysis

Off-line analysis was performed with Fitmaster (HEKA Elektronik), IGOR Pro 6.0.3 (WaveMetrics, Lake Oswego, OR, USA), and MATLAB R2012b (MathWorks). Statistical analyses was performed with Prism 5.02 software (San Diego, CA, USA). In all cases ‘n’ refers to the number of experiments considered, each experiment being performed 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). All experiments were performed in rats, except a subset which has been performed in Drd2-EGFP mice.

Mathematical Model

Phenomenological Model of STDP

To model the interaction between the CS and TS plasticity, we developed a calcium-based phenomenological model of STDP building upon the single-synapse Graupner–Brunel model (Graupner and Brunel 2012). Here, each type of synapse (CS and TS) is assumed to be composed of a large number of synaptic subdivisions, each having a synaptic efficacy $\rho(t)$ that has two states, *up* or *down*, and switches between these states according to the fluctuations of the concentration of calcium ions $c(t)$ in the postsynaptic compartment. Mathematically, $\rho(t)$ is assumed to satisfy the stochastic differential equation (1):

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

where τ denotes the typical time of the synaptic efficacy evolution. The cubic nonlinear term (first bracketed term in Equation 91) models the fact that, in the absence of calcium input, the synaptic efficacy can settle in one of the two stable states: a *downstate* ($\rho = 0$) corresponding to low efficacy or an *upstate* corresponding to high efficacy ($\rho = 1$). The parameter ρ_* denotes the switching point between those trajectories eventually converging to the *upstate* ($\rho > \rho_*$) and those converging to the *downstate* ($\rho < \rho_*$). When the calcium concentration exceeds a potentiation threshold θ_p , ρ increases at a rate denoted γ_p : These effects are represented by the potentiation term, the second term in the bracket. Similarly, depression steps in when $c(t)$ exceeds a threshold θ_d and contributes to reduce the synaptic efficacy at rate γ_d . These on/off switches are modeled through the Heaviside step function:

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

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

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

While these elements follow from the Graupner–Brunel model, our model differs in the way plasticity is derived from synaptic

efficacies and, most notably, in the dynamics of the calcium concentration in the postsynaptic compartments, $c(t)$, that takes into account heterosynaptic elements and coupled the CS and TS plasticity.

Plasticity and modifications of the synaptic strengths. Considering $N = 1000$ different and independent synaptic subdivisions, each following Equations (1–3), the total change in synaptic strength W was estimated from the proportion U and D of synapses that are respectively potentiated (from stable state 0 to 1) and depressed (from stable state 1 to 0) after STDP pairings. 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 accurately captures the relative changes of the synaptic weights, fitting this model requires some assumptions on the initial distribution of synaptic weights. To avoid making assumptions on initial states, we chose an alternative model considering that the change in synaptic strength was a sigmoidal function of the ratio of the potentiated and depressed proportions (Vignoud et al. 2018) given by:

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

with $d = \frac{1}{s} \log\left(\frac{a-e^s}{1-a}\right)$, $b = (LTP - LTD)\left(1 + e^{-sd}\right)$, $a = LTP - b$, and $\Delta = \frac{LTP-LTD}{LTP-1-U}$, where LTD represents the maximal depression, LTP represents the maximal potentiation, and s is a parameter controlling the sensitivity of synaptic changes.

The CS and TS Compartments and Their Interactions

Following the assumption from Graupner and Brunel (2012) model, the calcium concentrations display an instantaneous rise of amplitude C following a pre- or postsynaptic spike, followed by an exponential decay with typical time τ_{Ca} . We assumed that each compartment has its own post-synaptic calcium trace. Therefore, calcium amplitudes are specific to the type of synapse: We assume that the CS and TS compartments are distinct in the amplitude of the calcium peaks following pre- and postsynaptic spikes. These amplitudes are denoted $C_{pre,x}$ and $C_{post,x}$ with $x = CS$ or TS . Moreover, the calcium jump following a presynaptic spike occurs after a specific delay D_x depending on the synaptic compartment ($x = CS$ or TS). That time accounts for the relative delay between calcium transients in response to the pre- and the postsynaptic spikes. As relative quantities, D_{TS} and D_{CS} are not necessarily positive. $\theta_{d,CS}$, $\theta_{d,TS}$ are the specific thresholds for depression at the CS or TS compartment. The time constant of the calcium exponential decay τ_{Ca} was considered identical in the CS and TS compartments. All other parameters were chosen accordingly to Graupner and Brunel (2012) (Supplementary 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. All these interactions result in the fact that a presynaptic spike in compartment x elicits a signal associated with a calcium trace in compartment y , with an amplitude denoted $C_{pre,x \rightarrow y}$ and occurring after a non-negative time delay $D_{x \rightarrow y}$. Considering that compartment x has received K presynaptic spikes a times $(t_{pre}^k, k = 1 \dots K)$ up to time t , L postsynaptic spikes at times $(t_{post}^l, l = 1 \dots L)$, and P heterosynaptic spikes from compartment y reflecting presynaptic spikes

occurred at times $(t_{pre}^p, p = 1 \dots P)$, the calcium concentration in compartment x is the solution of the differential equations:

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

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

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

The total calcium concentration for compartment x is thus a nonlinear summation of the two presynaptic inputs and the postsynaptic calcium. The sublinear summation for the different calcium sources was chosen based on the fact that (CS + TS)-EPSCs, resulting from the summation of the simultaneous activation of CS and TS pathways, exhibited a lower magnitude than the one expected by a simple summation of the amplitudes of the two individuals CS-EPSC and TS-EPSC (Fig. 1c). To reproduce the sublinear EPSP summation, we modeled the presynaptic calcium summation as a quadratic sum, yielding a formula for the total current:

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

Fitting the Model to the Experimental Data

We fitted the calcium amplitudes $C_{pre,x}$, $C_{post,x}$, $C_{pre,y \rightarrow x}$; delays D_x , $D_{y \rightarrow x}$; and the threshold for depression $\theta_{d,x}$ for compartment $x = CS, TS$ using in the theoretical expressions of the synaptic strength (Graupner and Brunel 2012), measurements done on the experimental data. For each compartment, we had two sets of data: 1) STDP in compartment x after a protocol on that same compartment and 2) STDP in x after stimulation in the other compartment. Both compartments were fitted independently. For the homosynaptic CS plasticity, we used data from Figures 1 and 3 and from Fino et al. (2005), Cui et al. (2015), and Xu et al. (2018) studies. For the heterosynaptic plasticity, we used data from Figure 4. We added a fixed number of artificial points (N_x and $N_{y \rightarrow x}$) at 50 and -50 ms to ensure the appropriate absence of plasticity for large Δt (Fino et al. 2005; Valtcheva and Venance 2016) (4 points were used, except for CS homosynaptic STDP where 12 points were added due to the larger number of experimental data available). Fits were obtained through least square minimization with constraints on the parameters (see bounds in Supplementary Table 2), using a differential evolution algorithm (popsiz = 60) from *scipy.optimize* Python module to find the parameters of the model that best fit the data. Python was used with *Spyder* environment of the *Anaconda* distribution (Anaconda Soft Distribution. Computer soft 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 ran 100 times the algorithm of minimization and took 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 all fits converged to the same point.

Simulations of Triplet-Based STDP

Simulations of STDP with TS and CS stimuli were performed using $N = 1000$ synapses for each compartment. The numerical

simulations were coded in Python, using the first-order Euler-Maruyama scheme with a time step on the order of the millisecond (algorithm in Vignoud et al. 2018). Simulations were performed on the Institut de Biologie of Ecole Normale Supérieure high-performance computing cluster. The error on the plasticity map (Fig. 8) was computed using mean squared error minimization. To take into account the variability in experimental Δt in the heterosynaptic fits, we compared the model value at $\Delta t \pm 0/1/2$ ms and took the minimum over the possible combinations. This mean error on Δt (i.e., jitter ~ 2 ms) was based on experimental data at CS synapses (Cui et al. 2018) and was taken into account in the fitting procedure (for both models A and B) to derive accurate predictions for STDP map. This jitter is equivalent to translating all the experimental data by the same amount for comparing to the resulting theoretical STDP heatmap (Fig. 8a,b).

Results

CS and TS Transmission in the Same Rat Brain Slices

To confirm that the axons of the pyramidal cells from the somatosensory cortex and the parafascicular thalamic nucleus projecting to the dorsolateral striatum were preserved in an oblique (20 °C) horizontal brain slice (Smeal et al. 2007), we performed DiI injection. We found that many CS and TS axons were preserved (Fig. 1a1,b1), allowing to investigate plasticity (STDP) of both the CS and TS synapses. Both cortical and thalamic stimulations evoked glutamatergic excitatory postsynaptic currents (EPSCs) in the MSNs, inhibited by CNQX (10 μ M) and D-AP5 (50 μ M) (CS: $n=6$, Fig. 1a2; TS: $n=6$, Fig. 1b2). MSNs receive monosynaptic inputs from the cortex, and the parafascicular thalamic nucleus since latency SD was < 1 ms (CS: 0.33 ± 0.04 ms, $n=44$, Fig. 1a3; TS: 0.33 ± 0.03 ms, $n=59$, Fig. 1b3). CS and TS EPSC latencies were not significantly different (2.15 ± 0.12 ms, $n=44$ and 2.25 ± 0.10 ms, $n=59$, $P=0.5533$). This is in-line with the observation that the cortical and parafascicular afferents terminate intermingled along the MSN dendritic tree (Lacey et al. 2007; Smith et al. 2014). We found a sublinear summation of TS and CS EPSPs since upon simultaneous CS and TS stimulations, the (CS + TS)-EPSCs amplitudes were lower than the calculated amplitude of the summation of CS-EPSC and TS-EPSC ($n=42$) (Fig. 1c). Using the paired-pulse protocol, we examined short-term plasticity in rats and found similar plasticity at the CS and TS synapses (Fig. 1d). Facilitation of CS and TS transmission was observed for short (25 and 50 ms) interstimulus intervals, followed by a paired-pulse depression for longer intervals (between 250 and 2000 ms).

Various loops between cortex, basal ganglia, and thalamic nuclei exist (Smith et al. 2014). To ensure that in our experimental setup the CS and TS EPSCs resulted only from the cortical and thalamic stimulations, respectively, we first performed paired-pulse experiments in which CS and TS stimulation were interleaved ($n=24$). We chose an interstimulus interval that induced the facilitation of both CS and TS synapses (50 ms for CS1-CS2 and TS1-TS2, Fig. 1e). For paired CS and TS stimulations (CS3-TS3 and TS4-CS4), the second EPSC (TS3 or CS4) was not significantly different when compared with TS1 ($P=0.6053$) or CS1 ($P=0.0788$) (Fig. 1e). Secondly, we performed paired patch-clamp recordings of one MSN and one neuron from the parafascicular thalamic nucleus while stimulating the somatosensory cortex (layer 5). EPSCs were recorded in the MSNs (253 ± 42 pA, $n=9$ pairs), and no detectable signal was observed in the thalamic neurons (Fig. 1f).

Similarly, we recorded pairs of MSN and cortical pyramidal cell during a thalamic stimulation. EPSCs were recorded in the MSNs (261 ± 46 pA, $n=7$ pairs), and no detectable signal was observed in the pyramidal cells (Fig. 1g). These experiments, paired-pulses and paired-recordings, indicate that CS and TS EPSC are not contaminated by thalamic and cortical stimulations, respectively.

These results showed that the oblique horizontal slice preparation (Smeal et al. 2007) is appropriate for characterizing STDP at the CS and TS synapses and their interactions.

Opposite Polarity of STDP at the CS and TS Synapses in Rat Brain Slices

We explored the STDP rules at the CS and TS synapses. STDP protocols consisted of 100 pairings (at 1 Hz) of pre- and postsynaptic stimulations with prescribed timing Δt_{STDP} . $\Delta t_{\text{STDP}} < 0$ when the postsynaptic stimulation occurred before the paired presynaptic one (post-pre pairings) (Fig. 2a1) and $\Delta t_{\text{STDP}} > 0$ when the presynaptic stimulation occurred before the postsynaptic one (pre-post pairings) (Fig. 2a2).

At the CS synapses, the post-pre and pre-post pairings induced a bidirectional anti-Hebbian STDP: LTP for the post-pre pairings and LTD for the pre-post pairings (Fig. 2b,c). In summary, the post-pre pairings induced LTP (mean EPSC amplitude recorded 40 min after STDP protocol: $122 \pm 5\%$, $P < 0.0001$, $n=19$; see representative STDP in Fig. 2b1 and the overall experiments in Fig. 2c1), whereas the pre-post pairings induced LTD ($78 \pm 6\%$, $P=0.0012$, $n=18$, Fig. 2b2,c2) (Fig. 2c3). This is consistent with previous results showing that anti-Hebbian STDP arises in native conditions (Fino et al. 2005; Fino et al. 2010; Cui et al. 2015) and Hebbian STDP in the presence of a GABAergic ionotropic receptor antagonist (Shen et al. 2008; Pawlak and Kerr 2008). GABAergic signaling governs STDP polarity and operates as a Hebbian/anti-Hebbian switch in the striatum (Fino et al. 2010; Paillé et al. 2013; Valtcheva et al. 2017).

We next investigated STDP at the TS synapses and observed a bidirectional Hebbian STDP (Fig. 2d,e). Indeed, the post-pre pairings induced LTD ($77 \pm 3\%$, $P < 0.0001$, $n=20$; Fig. 2d1,e1), whereas the pre-post pairings induced LTP ($127 \pm 4\%$, $P < 0.0001$, $n=20$, Fig. 2d2,e2), resulting in a bidirectional Hebbian STDP (Fig. 2e3).

The values of resting membrane potential (RMP), R_i , or rheobase recorded during CS and TS STDP did not account for different STDP outcomes for post-pre and pre-post pairings. Indeed, there was no significant difference between RMP ($P=0.3207$), R_i ($P=0.1702$), or rheobase ($P=0.3210$) for CS and TS recordings (One-way ANOVA) (Supplementary Fig. 1).

In conclusion, CS-STDP and TS-STDP exhibit opposite polarity: anti-Hebbian STDP at the CS synapses (Fig. 2c3) and Hebbian at the TS synapses (Fig. 2e3).

TS-STDP is Controlled by GABA_AR Signaling

We next investigated whether GABA_AR signaling interferes with CS- and TS-STDP in rat brain slices. Blocking GABA_ARs with picrotoxin (50 μ M) did not affect EPSC amplitude at the CS ($n=5$, $P=0.4980$) or at TS ($n=8$, $P=0.5981$) synapses (Supplementary Fig. 2a1,b1). We tested for GABAergic contamination of PSCs after STDP pairings. When picrotoxin was applied 45 min after STDP pairings, we did not observe significant changes in EPSC amplitude at the CS ($n=5$, $P=0.5261$) or at TS synapses ($n=7$, $P=0.5730$) (Supplementary Fig. 2a2,b2). This shows that the estimation of the EPSC amplitude during baseline and after STDP pairings was not affected by GABAergic signaling.

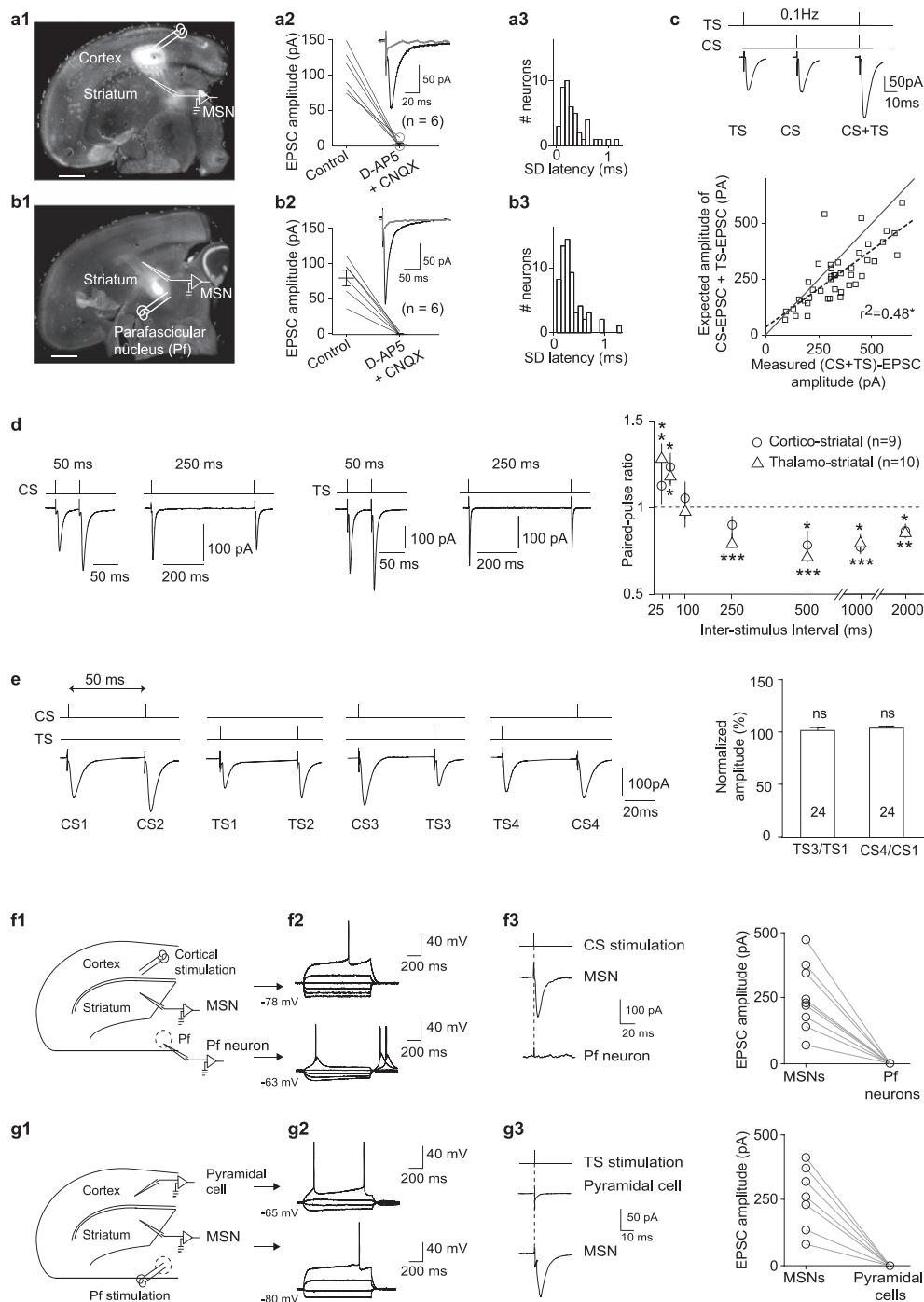


Figure 1. Characterization of CS and TS transmission in rats. (a and b) Experimental set-up and CS (a) and TS (b) transmission. (a1 and b1) Dil injection in the somatosensory cortex (a1) and parafascicular thalamic nucleus (b1) showing stained the CS and TS axons within the dorsolateral striatum. Scheme of the recording and stimulating sites in CS/TS oblique horizontal slices. (a2–b2) Cortically (a2) and thalamically (b2) evoked MSN EPSCs (average of 10 traces) were abolished by inhibition of ionotropic glutamatergic receptors with D-AP5 (50 μ M) and CNQX (10 μ M). (a3–b3) Distribution of EPSC SD latency illustrates monosynaptic CS and TS transmission. (c) Sublinear summation of TS and CS EPSPs. Upon simultaneous CS and TS stimulations, (CS + TS)-EPSCs amplitudes were lower than the calculated amplitude of the summation of CS-EPSC and TS-EPSC ($n = 42$). (d) Paired-pulse experiments at CS and TS synapses show facilitation for 25 and 50 ms interstimulus intervals, and then depression for intervals comprised between 250 and 2000 ms. (e–g) CS and TS EPSCs resulted exclusively from cortical and thalamic stimulations, respectively. (e) Paired-pulse experiments showing the absence of influence of CS on TS and conversely. TS-EPSC (TS3) and CS-EPEC (CS4), evoked following CS-EPSC (CS3) and TS-EPSC (TS4), respectively, were not significantly different from TS-EPSC (TS1) and CS-EPSC (CS1). (f and g) Double whole-cell recordings of one pyramidal cell and one MSN (one thalamus). (f1) Scheme of the paired patch-clamp recordings (one MSN and one thalamic neuron from the parafascicular nucleus) and stimulating site (layer 5 of the somatosensory cortex). (f2) Characteristic voltage responses of one MSN (top traces) and of one thalamic neuron (bottom traces) to a series of 500 ms current pulses. (f3) Under cortical stimulation, EPSCs were recorded in the MSN but not in the thalamic neuron: representative cell pairs (left panel) and summary graph (right panel) ($n = 9$). (g1) Scheme of the dual patch-clamp recordings (one pyramidal cell and one MSN) and stimulating site (thalamus). (g2) Characteristic voltage responses of one pyramidal cell in the layer 5 of the somatosensory cortex (top traces) and of one MSN (bottom traces). (g3) Under thalamic stimulation, EPSCs were recorded in the MSN but not in the pyramidal cell: representative cell pairs (left panel) and summary graph (right panel) ($n = 7$). Error bars represent the SEM. * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$; ns, not significant by one sample t test.

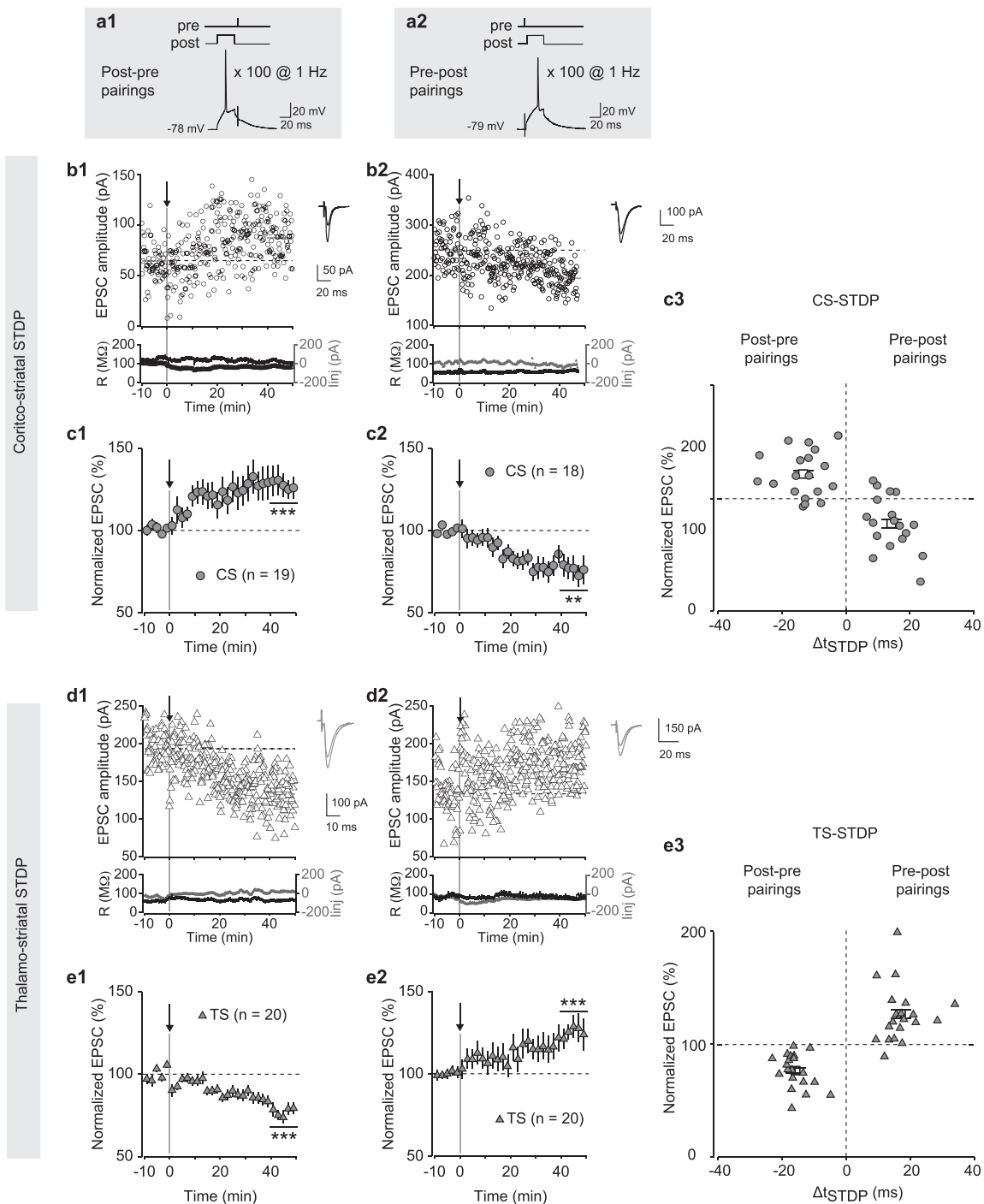


Figure 2. CS-STDP and TS-STDP exhibit opposite polarity: anti-Hebbian versus Hebbian. (a) STDP pairings: A single spike evoked in the recorded MSN was paired with a single cortical (b and c) or thalamic (d and e) stimulation; pairings were repeated 100 times at 1 Hz. Δt_{STDP} indicates the time between pre- and postsynaptic stimulations. $\Delta t_{STDP} < 0$ and $\Delta t_{STDP} > 0$ refer to the post-pre (a1) and pre-post pairings (a2), respectively. (b and c) CS-STDP displays an anti-Hebbian polarity (in ACSF without picrotoxin) in rats. (b1) Example of LTP induced by 100 post-pre pairings ($\Delta t_{STDP} = -14$ ms). The mean baseline EPSC amplitude was 65 ± 2 pA before pairings and 87 ± 3 pA 50 min after pairings (+34%). 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. (b2) Example of LTD induced by 100 pre-post pairings ($\Delta t_{STDP} = +14$ ms); baseline: 248 ± 6 pA and 50 min after pairings: 198 ± 4 pA (-20%). 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} . (c1–c3) Averaged time courses of (c1) LTP induced by 100 post-pre pairings ($n = 19$; 13/19 cells displayed LTP), (c2) LTD induced by 100 pre-post pairings ($n = 18$; 13/18 cells displayed LTD), and (c3) summary graph illustrating anti-Hebbian CS-STDP. Synaptic strength was determined 40–50 min after pairings. (d and e) TS-STDP displays a Hebbian polarity (in ACSF without picrotoxin). (d1) Example of LTD induced by 100 post-pre pairings ($\Delta t_{STDP} = -15$ ms); baseline: 193 ± 3 pA and 50 min after pairings: 136 ± 3 pA (-30%). 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 I_{hold} . (d2) Example of LTP induced by 100 pre-post pairings ($\Delta t_{STDP} = +16$ ms); baseline: 133 ± 4 pA and 50 min after pairing: 171 ± 5 pA (-29%). Bottom, time course of R_i (baseline: 86 ± 1 M Ω and 40–50 min after pairings: 82 ± 1 M Ω ; change of 5%) and I_{hold} . (e1–e3) Averaged time courses of (e1) LTD induced by post-pre pairings ($n = 20$; 18/20 cells displayed LTD), (e2) LTP induced by pre-post pairings ($n = 20$; 17/20 cells displayed LTP), and (e3) summary graph illustrating Hebbian TS-STDP. Insets correspond to the average EPSC amplitude at baseline and at 40–50 min after STDP pairings. Error bars represent the SEM. *** $P < 0.01$; **** $P < 0.001$; ns: not significant by one sample t test.

We previously showed that GABA controlled the polarity of CS-STDP (Paillé et al. 2013; Valtcheva et al. 2017). We next investigated the impact of GABA on TS-STDP and found that the bidirectional Hebbian STDP observed under control conditions turned into an unidirectional STDP after GABA_AR blockade with picrotoxin. Post-pre pairings with or without GABA_AR blockade indeed both induced LTD (without GABA_AR blockade: $69 \pm 5\%$, $P = 0.0004$, $n = 9$; with GABA_AR blockade: $85 \pm 3\%$, $P = 0.0115$, $n = 6$) of similar magnitude (One-way ANOVA: $P = 0.1589$) (Fig. 3a). The pre-post pairings without GABA_AR blockade induced LTP ($131 \pm 9\%$, $P = 0.0054$, $n = 7$), whereas the pre-post pairings with picrotoxin induced LTD ($74 \pm 9\%$, $P = 0.0297$, $n = 7$) (Fig. 3b). Thus, the absence of GABA_AR signaling turned TS-STDP from bidirectional Hebbian STDP to unidirectional anti-Hebbian STDP.

TS LTD and LTP Are Both NMDAR- and VSCG-Mediated

The signaling pathways involved in CS-STDP have been previously determined: LTP is NMDAR-mediated and LTD is endocannabinoid-mediated (Shen et al. 2008; Fino et al. 2010). We investigated the signaling pathways associated with TS-STDP in rat brain slices. We first examined whether LTD induced with post-pre pairings (Fig. 3c) was CB₁R-mediated. Following the bath application of a CB₁R-specific antagonist (AM251; 3 μ M), LTD was still observed ($70 \pm 9\%$, $P = 0.0232$, $n = 6$; Fig. 3c,e), indicating that LTD was not CB₁R-mediated. We next investigated the involvement of NMDARs and observed that D-AP5 (50 μ M) prevented LTD from arising ($99 \pm 6\%$, $P = 0.9380$, $n = 9$; Fig. 3c,e), consistent with a previous study (Ellender et al. 2013). We examined the involvement of L- and T-type voltage-sensitive calcium channels (VSCCs), which are activated by the backpropagating action potential. Mibefradil (20 μ M), an antagonist of T-type VSCCs, prevented LTD ($111 \pm 7\%$, $P = 0.1759$, $n = 6$; Fig. 3d,e). LTP expression, induced with 100 pre-post pairings, was prevented by D-AP5 ($99 \pm 6\%$, $P = 0.8834$, $n = 9$) or mibefradil ($94 \pm 7\%$, $P = 0.4442$, $n = 6$) (Fig. 3f,h). Therefore, TS LTP and LTD are NMDAR- and L- and T-type VSCCs-mediated.

Heterosynaptic Plasticity Is Driven by CS-STDP and TS-STDP

We investigated whether heterosynaptic STDP occurred at non-stimulated TS synapses while the CS synapses were subjected to STDP, and vice versa, using rat brain slices.

First, we tested the impact of CS-STDP on the TS synapses (Fig. 4a–e and Table 1). As expected, the post-pre CS pairings induced LTP at the CS synapses ($119 \pm 7\%$, $P = 0.0314$, $n = 11$) and although no significant plasticity was found on an average ($99 \pm 7\%$, $P = 0.8778$, $n = 11$), 82% of the TS synapses exhibited significant plasticity (Fig. 4b,d,e). In detail, upon the 11 cells tested, 4 cells displayed LTP, 5 LTD, and 2 no plasticity (Fig. 4d,e). For the pre-post CS pairings, LTD was induced at the CS synapses ($80 \pm 8\%$, $P = 0.0371$, $n = 11$) but also at the TS synapses ($74 \pm 7\%$, $P = 0.0033$, $n = 11$; 9/11 cells displaying LTD, 1/11: LTP and 1/11: no plasticity) (Fig. 4c–e). To determine whether plasticity at the TS synapses resulted from the paired activity at the CS synapses or arose from the postsynaptic activity only, we tested the effect of 100 postsynaptic backpropagating action potentials (post-only) on the TS synapses. No plasticity was observed ($94 \pm 7\%$, $P = 0.4547$, $n = 9$; 6/9 cells displayed no plasticity, 1/7: LTP and 2/7: LTD) (Fig. 4j). Therefore, the synaptic efficacy changes observed at the TS synapses, when only CS synapses were subjected to pairings, are a heterosynaptic plasticity.

We next tested the effect of TS pairings on the TS as well as on the CS synapses (Fig. 4f–i and Table 1). The post-pre TS pairings induced LTD at the TS synapses ($77 \pm 5\%$, $P = 0.0017$, $n = 11$) and significant plasticity for 82% of the CS synapses, although they were not subjected to STDP pairings (Fig. 4f,h,i). Indeed, although no significant plasticity was found at the CS synapses on average ($102 \pm 10\%$, $P = 0.8104$, $n = 11$; Fig. 4f), 9/11 cells displayed significant plasticity (5/11 cells displayed LTD, 4/11 LTP, and 2/11 no plasticity) (Fig. 4h,i). We next tested the effect of the pre-post TS pairings on the TS and CS synapses. LTP was induced at the TS synapses ($134 \pm 12\%$, $P = 0.0159$, $n = 10$), and although no significant plasticity was found on average at the CS synapses ($88 \pm 8\%$, $P = 0.2512$, $n = 10$), 70% of the CS synapses exhibited significant plasticity (Fig. 4g–i). Indeed, when considering synaptic efficacy changes for each cell, we found that 5/10 cells displayed LTD, 3/10 LTP, and 2/10 no plasticity (Fig. 4h,i). To assess whether this was due to the postsynaptic stimulations or to the paired activity at the TS synapses, we tested the effect of 100 postsynaptic backpropagating action potentials (post-only) at the CS synapses and found no significant plasticity ($94 \pm 8\%$, $P = 0.5248$, $n = 8$; 7/8 cells displayed no plasticity and 1/8: LTP) (Fig. 4k). Therefore, the plasticity observed at the CS synapses when only TS synapses were subjected to pairings is also a heterosynaptic plasticity.

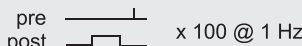
In conclusion, CS-STDP and TS-STDP impact TS and CS transmissions, respectively, by inducing long-term heterosynaptic plasticity (Fig. 4 and Table 1).

Homosynaptic and Heterosynaptic Plasticity Is Driven by CS-STDP and TS-STDP in Both Striatopallidal and Striatonigral MSNs in Mice

We investigated whether the variability observed in heterosynaptic plasticity could be associated with the MSNs belonging to the direct (striatonigral) or indirect (striatopallido-subthalamonigral) trans-striatal pathway. It was shown that pyramidal cells and projection neurons from the parafascicular thalamic nucleus contact both MSNs from the direct and indirect pathways (for TS pathway: Sadikot et al. 1992; Lacey et al. 2007; Ding et al. 2008; for CS pathway: Calabresi et al. 2014; Smith et al. 2014). The MSN subtypes associated with each pathways express different dopaminergic receptors, D₁R- and D₂R-like for the direct and indirect pathways, respectively. We used transgenic D₂-eGFP mice to investigate the homosynaptic STDP and the heterosynaptic plasticity at the CS and TS synapses in D₂⁺ and non-D₂⁺ MSNs (Fig. 5 and Table 1). CS and TS transmission properties were similar to those observed in rats with the noticeable exception of short-term plasticity. Indeed, for short interstimulus intervals (50 ms), the CS and TS synapses show facilitation and depression, respectively, in mice (Supplementary Fig. 3), whereas both synapses displayed facilitation in rats (Fig. 1d).

Anti-Hebbian homosynaptic CS-STDP was observed at the D₂⁺ MSNs (unidirectional LTD) and at non-D₂⁺ MSNs (bidirectional) (Fig. 5b–e). Indeed, we observed that the post-pre pairings induced LTD in D₂⁺ MSNs ($73 \pm 10\%$, $P = 0.0326$, $n = 8$) (Fig. 5b,d,e) but induced a LTP in non-D₂⁺ MSNs ($125 \pm 8\%$, $P = 0.0186$, $n = 8$) (Fig. 5f,h,i), whereas pre-post pairings induced LTD in D₂⁺ MSNs ($72 \pm 10\%$, $P = 0.0254$, $n = 9$) (Fig. 5c–e) as well as in non-D₂⁺ MSNs ($77 \pm 6\%$, $P = 0.0036$, $n = 9$) (Fig. 5g–i), resulting in anti-Hebbian STDP in D₂⁺ and non-D₂⁺ MSNs (Fig. 5d,h, and Table 1). It should be noted that at D₂⁺ MSNs, an anti-Hebbian bidirectional STDP

TS post-pre pairings



pre post x 100 @ 1 Hz

TS pre-post pairings



pre post x 100 @ 1 Hz

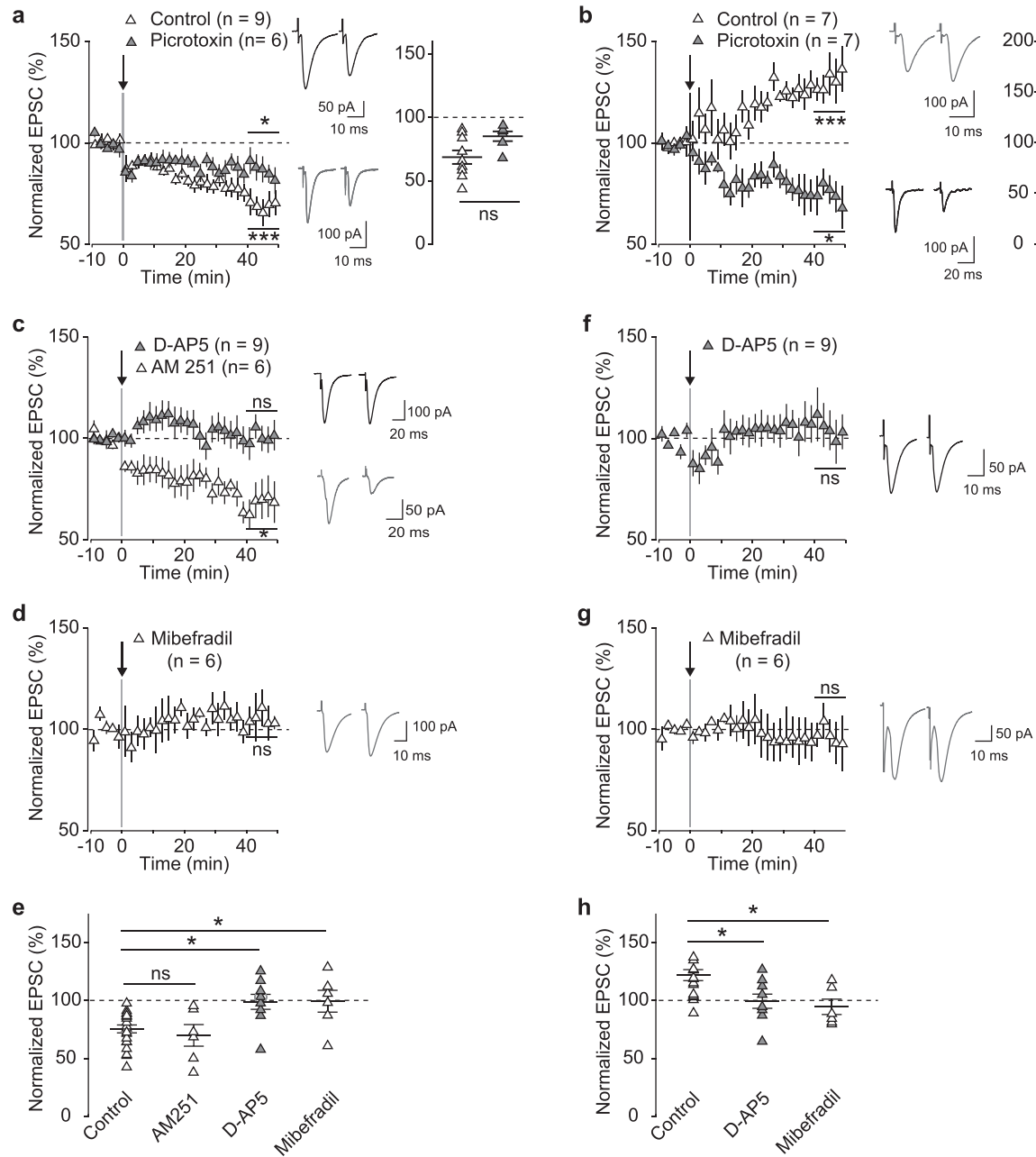


Figure 3. Effect of GABA and signaling pathways involved in TS-STDP in rats. (a) The blockade of GABA_AR signaling promotes unidirectional TS-STDP with LTD for both post-pre (without GABA_AR blockade: $n=9$; 8/9 cells displayed LTD; with GABA_AR blockade: $n=6$; 5/6 cells displayed LTD) and pre-post pairings (without GABA_AR blockade: $n=7$; 6/9 cells displayed LTP; with GABA_AR blockade: $n=7$; 5/7 cells displayed LTP). GABA_AR transmission differentially controls STDP polarity depending on the order of pairings: post-pre (a) versus pre-post (b) pairings. Averaged time courses of TS-STDP with and without ACSF with picrotoxin, 50 μ M. GABA_AR transmission induced by 100 post-pre pairings (a) or by 100 pre-post pairings (b). (c–h) TS-STDP is NMDAR- and L- and T-type VSCC-mediated. (c) TS LTD induced with 100 post-pre pairings was not dependent on CB₁R activation, AM251 (3 μ M) failed to prevent LTD ($n=6$; 6/6 cells showed LTD) but was mediated by NMDAR, since LTD was prevented by D-AP5 (50 μ M) ($n=9$; 2/9 cells displayed LTD). (d) LTD was L- and T-type VSCC-mediated since mibefradil (20 μ M) inhibited LTD ($n=6$; 1/6 cells displayed LTD). (e) Bar graph represents 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 100 post-pre pairings. (f–h) TS LTP induced by 100 pre-post pairings was dependent on NMDAR and L- and T-type VSCC activation, because it was prevented by the application of D-AP5 ($n=9$; 3/9 cells displayed LTP) (f) or of mibefradil ($n=6$; 2/6 cells displayed LTD) (g). (h) Bar graph illustrating the average of all STDP experiments for 100 pre-post pairings. Insets correspond to the average EPSC amplitude at baseline and 50–60 min after STDP pairings. 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. * $P < 0.05$; *** $P < 0.001$ by one sample t test.

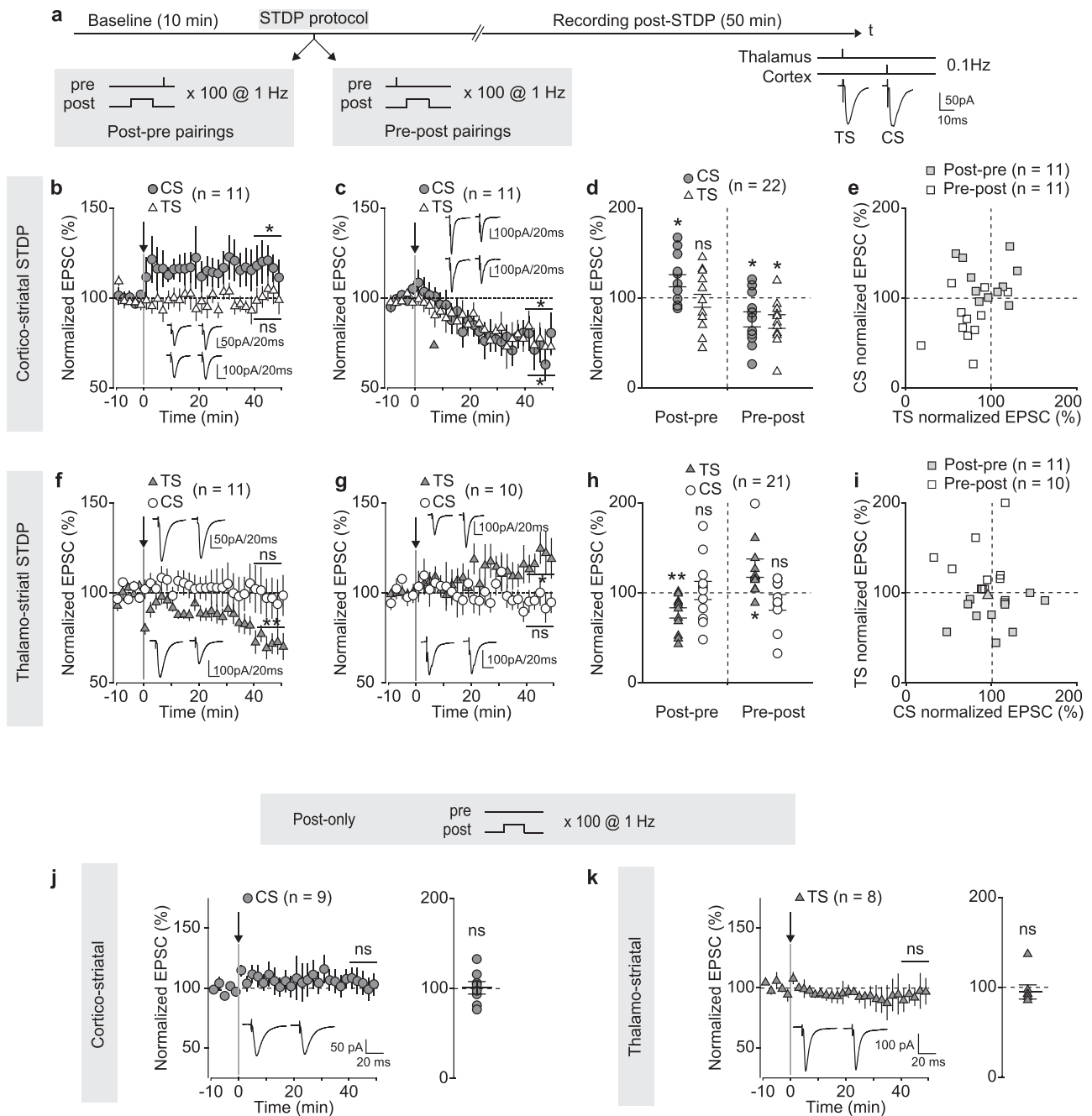


Figure 4. Heterosynaptic plasticity is driven by CS-STDP and TS-STDP in rats. (a) STDP post-pre and pre-post pairings. Cortical and thalamic inputs were stimulated and CS and TS transmissions were tested at 0.1 Hz by applying single cortical or thalamic stimulations. These transmissions were assessed before and after STDP pairings. (b–e) Homosynaptic and heterosynaptic plasticity at the CS and TS synapses, respectively, upon pair-based STDP at the CS synapses. (b) Averaged time courses of LTP induced by 100 post-pre pairings at the CS synapses ($n = 11$; 7/11 cells: LTP, 1/11: LTD and 3/11: no plasticity), while the TS synapses did not display overall plasticity ($n = 11$; 4/11 cells: LTP, 5/11: LTD and 2/11: no significant plasticity). (c) Averaged time courses of LTD induced by 100 pre-post pairings at the CS synapses ($n = 11$; 8/11 cells: LTD, 1/11: LTP and 2/11: no plasticity) accompanied by LTD at the TS synapses ($n = 11$; 9/11 cells: LTD, 1/11: LTP and 1/11: no plasticity). (d) STDP summary graph. Each point represents the percentage of change in EPSC amplitude at 40–50 min after STDP pairings in single STDP experiments. (e) Summary graph plotting the homosynaptic plasticity (CS normalized EPSC) with the heterosynaptic plasticity at the TS synapses (TS normalized EPSC). (f–i) Homosynaptic and heterosynaptic plasticity at the TS and CS synapses, respectively, upon pair-based STDP at TS synapses. (f) Averaged time courses of LTD induced by 100 post-pre pairings at the TS synapses ($n = 11$; 9/11 cells displayed LTD and 2/11 cells displayed no plasticity), while the CS synapses did not display overall plasticity ($n = 11$; 5/11 cells displayed LTD, 4/11: LTP and 2/11: no plasticity). (g) Averaged time courses of LTP induced by 100 pre-post pairings at the TS synapses ($n = 10$; 9/10 cells: LTP and 1/10: no plasticity), with no overall plasticity at the CS synapses ($n = 10$; 5/10 cells displayed LTD, 3/10: LTP and 2/10: no plasticity). (h) STDP summary graph. Each point represents the percentage of change in EPSC amplitude at 40–50 min after STDP pairings in single STDP experiments. (i) Summary graph plotting the homosynaptic plasticity (TS normalized EPSC) with the heterosynaptic plasticity at the CS synapses (CS normalized EPSC). (j and k) The absence of plasticity is observed upon 100 postsynaptic stimulation (i.e., backpropagating action potentials) in the MSN without paired stimulation in (j) the layer V of the somatosensory cortex ($n = 9$; 6/9 cells shown no plasticity, 1/9 LTP, and 2/9 LTD) or (k) in the parafascicular thalamic nucleus ($n = 8$; 7/8 cells displayed no plasticity and 1/8 cells displayed LTP). 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. * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$, ns: not significant by one sample *t* test.

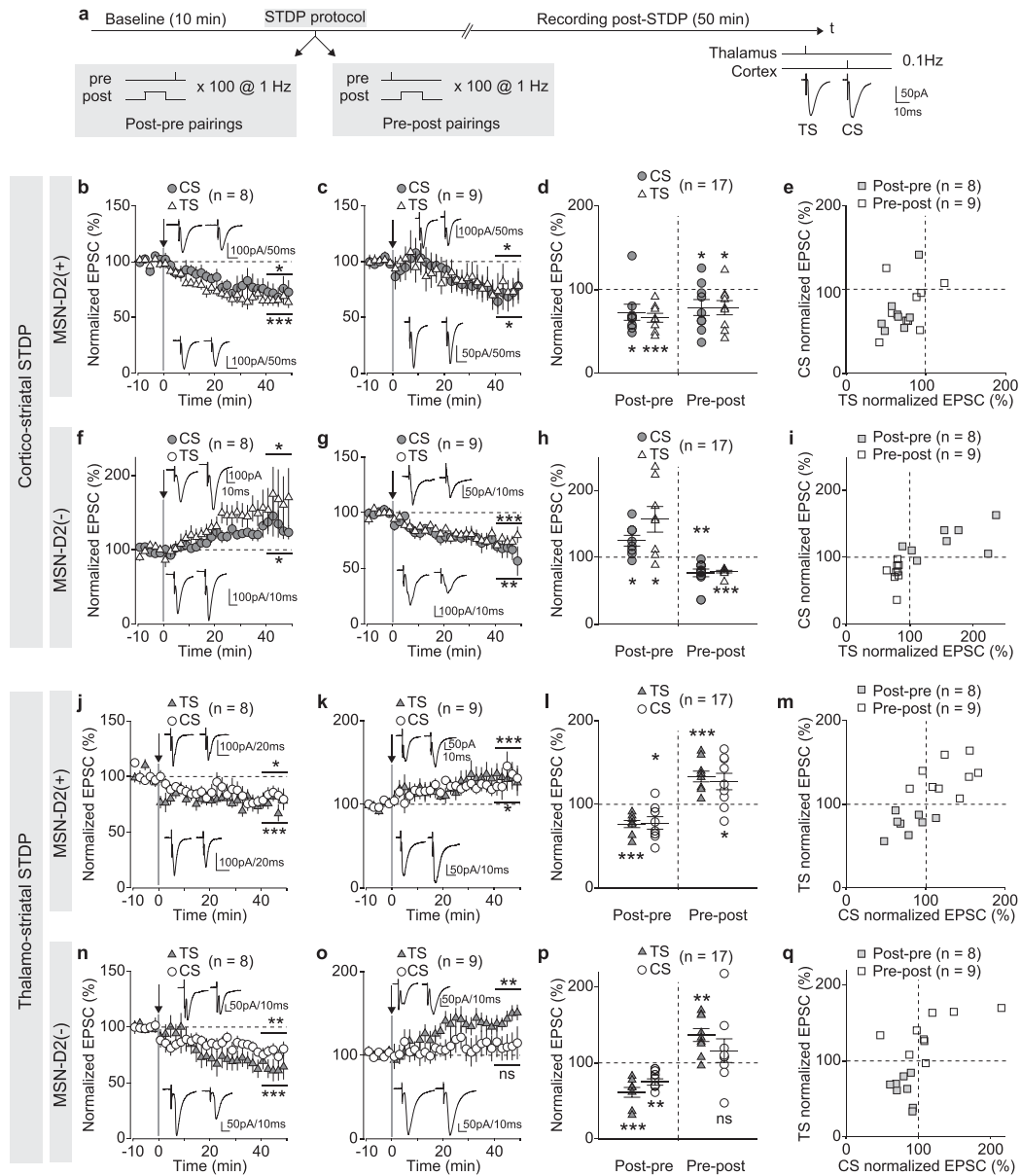


Figure 5. STDP recordings in transgenic mice indicate that variation in plasticity responses cannot be fully explained by MSN cell subtype. (a) STDP post-pre and pre-post pairings. Transmissions were assessed in D_2^+ and non- D_2^+ MSNs at both CS and TS synapses. (b–e) Homosynaptic and heterosynaptic plasticity at the CS and TS synapses, respectively, upon pair-based STDP at the CS synapses in D_2^+ MSNs. (b and c) Averaged time courses of STDP induced by 100 post-pre (b) and pre-post pairings (c) at the CS synapses (homosynaptic CS-STDP ‘no plasticity’: $n = 8$; 7/8 cells LTD and 1/8 LTP; heterosynaptic TS-LTD: $n = 8$; 7/8 cells LTD and 1/8 no plasticity), as well as the TS synapses (homosynaptic TS-LTD: $n = 9$; 5/9 cells LTD, 3/9 no plasticity, and 1/9 LTP; heterosynaptic TS-LTD: $n = 9$; 5/9 cells LTD, 3/9 no plasticity, and 1/9 LTP). (d) STDP summary graph of homo- and heterosynaptic STDP at the CS and TS synapses. Each point represents the percentage of change in EPSC amplitude at 40–50 min after STDP pairings in single STDP experiments. (e) Summary graph plotting the homosynaptic plasticity (CS normalized EPSC) with the heterosynaptic plasticity (TS normalized EPSC). (f–i) Homosynaptic and heterosynaptic plasticity at the CS and TS synapses, respectively, upon STDP pairings applied only at the CS synapses in non- D_2^+ MSNs. (f and g) Averaged time courses of LTP and LTD induced by 100 post-pre (f) and pre-post (g) pairings, respectively, at the CS synapses (homosynaptic CS-LTP: $n = 8$; 5/8 cells LTP and 3/8 no plasticity; heterosynaptic TS-LTP: $n = 8$; 5/8 cells LTP and 3/8 no plasticity), as well as the TS synapses (homosynaptic TS-LTD: $n = 9$; 7/9 cells LTD and 2/9 no plasticity; heterosynaptic TS-LTD: $n = 9$; 9/9 cells displayed LTD). (h) STDP summary graph. (i) Summary graph plotting the homosynaptic plasticity (CS normalized EPSC) with the heterosynaptic plasticity (TS normalized EPSC). (j–m) Homosynaptic and heterosynaptic plasticity at the TS and CS synapses, respectively, upon pair-based STDP at the TS synapses in D_2^+ MSNs. (j and k) Averaged time courses of LTD and LTP induced by 100 post-pre and pre-post pairings, respectively, at the TS synapses (homosynaptic TS-LTD: $n = 8$, 6/8 cells LTD and 2/8 no plasticity; homosynaptic TS-LTP: $n = 9$, 8/9 cells LTP and 1/9 no plasticity), as well as the CS synapses (heterosynaptic CS-LTD: $n = 8$; 5/8 cells LTD, 2/8 no plasticity, and 1/8 LTP; heterosynaptic CS-LTP: $n = 9$; 6/9 cells LTP, 2/9 no plasticity, and 1/9 LTD). (l) STDP summary graph of homo- and heterosynaptic STDP at the TS and CS synapses, respectively. (m) Summary graph plotting the homosynaptic plasticity (TS normalized EPSC) with heterosynaptic plasticity (CS normalized EPSC). (n–q) Homosynaptic and heterosynaptic plasticity at the TS and CS synapses, respectively, upon pair-based STDP at the TS synapses in non- D_2^+ MSNs. (n and o) Averaged time courses of LTD and LTP induced by 100 post-pre and pre-post pairings, respectively, at the TS synapses (homosynaptic TS-LTD: $n = 8$, 8/8 cells LTD; homosynaptic TS-LTP: $n = 9$; 7/9 cells LTP and 2/9 no plasticity) and LTD and the absence of plasticity at the TS synapses (heterosynaptic CS-LTD: $n = 8$, 6/8 cells LTD and 2/8 no plasticity; heterosynaptic CS-‘no plasticity’: $n = 9$, 4/9 cells LTP, 3/9 no plasticity, and 2/9 LTD). (p) STDP summary graph of homo- and heterosynaptic STDP at TS and CS synapses, respectively. (q) Summary graph plotting the homosynaptic plasticity (TS normalized EPSC) with the heterosynaptic plasticity (CS normalized EPSC). Insets correspond to the average EPSC amplitude at baseline and 40–50 min after STDP pairings. Error bars represent the SEM. * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$ by one sample *t* test.

Table 1 Plasticity at the CS and TS synapses subjected to CS-STDP or TS-STDP

CS/TS plasticity* STDP pairings	Rats	Mice D_2^- MSNs	Mice D_2^+ MSNs
TS ——— CS ——— MSN ———			
CS post-pre pairings TS ——— CS ——— MSN ———	LTP/no plasticity	LTP/LTP	LTD/LTD
CS pre-post pairings TS ——— CS ——— MSN ———	LTD/LTD	LTD/LTD	LTD/LTD
TS post-pre pairings TS ——— CS ——— MSN ———	No plasticity/LTD	LTD/LTD	LTD/LTD
TS pre-post pairings	No plasticity/LTP	No plasticity/LTP	No plasticity/LTP

*Homosynaptic plasticity are indicated in bold (heterosynaptic plasticity being in nonbold). The first and the second plasticity are at the CS and TS synapses, respectively.

and anti-Hebbian unidirectional STDP were observed in rats and mice, respectively.

Regarding the heterosynaptic plasticity of the TS synapse associated with the post-pre pairings at the CS synapse, we observed distinct forms of plasticity: LTD in D_2^+ MSNs ($66 \pm 6\%$, $P = 0.0006$, $n = 8$) (Fig. 5b,d,e) and LTP in non- D_2^+ MSNs ($156 \pm 19\%$, $P = 0.0214$, $n = 8$) (Fig. 5f,h,i). When the CS synapses were subjected to pre-post pairings, LTD was induced in both D_2^+ MSNs ($78 \pm 8\%$, $P = 0.0329$, $n = 9$) (Fig. 5c-e) and non- D_2^+ MSNs ($78 \pm 2\%$, $P < 0.0001$, $n = 9$) (Fig. 5g-i). Therefore, the variability of TS heterosynaptic plasticity induced by the CS post-pre pairings (Fig. 4b,d,e) that were observed in the rat brain slices could be explained by the distinct plasticity exhibited by D_2^+ and non- D_2^+ MSNs. The TS-LTD observed for the CS pre-post pairings in the vast majority of MSNs in rats (Fig. 4c-e) was also observed in D_2^+ and non- D_2^+ mice MSNs (Fig. 5c,g, and Table 1).

At the TS synapses, we observed bidirectional Hebbian STDP in both the striatopallidal and striatonigral MSNs (Fig. 5j-q). Indeed, the post-pre pairings induced LTD in D_2^+ MSNs ($76 \pm 4\%$, $P = 0.0008$, $n = 8$) (Fig. 5j,i,m) and in the non- D_2^+ MSNs ($61 \pm 6\%$, $P = 0.0005$, $n = 8$) (Fig. 5n,p,q), whereas pre-post pairings induced LTP in D_2^+ MSNs ($133 \pm 6\%$, $P = 0.00008$, $n = 9$) (Fig. 5k-m) and non- D_2^+ MSNs ($137 \pm 8\%$, $P = 0.0025$, $n = 9$) (Fig. 5o-q), resulting in Hebbian STDP (Fig. 5i,p, and Table 1).

Concerning the heterosynaptic plasticity at the CS synapse when the TS synapses were subjected to post-pre pairings, we observed LTD in D_2^+ MSNs ($78 \pm 8\%$, $P = 0.0207$, $n = 8$) (Fig. 5j,i,m) and non- D_2^+ MSNs ($80 \pm 4\%$, $P = 0.0018$, $n = 8$) (Fig. 5n,p,q). When CS synapses were subjected to pre-post STDP, we observed LTP in D_2^+ MSNs ($127 \pm 10\%$, $P = 0.0246$, $n = 9$) (Fig. 5k-m) and no plasticity in non- D_2^+ MSNs ($116 \pm 16\%$, $P = 0.03338$, $n = 9$) (Fig. 5o-q). Therefore, we concluded that the variability observed for CS heterosynaptic plasticity induced by the TS post-pre pairings in rats (Fig. 4f-i) could not be explained by just distinguishing D_2^+ and non- D_2^+ MSNs (Fig. 5j-q and Table 1).

The values of RMP, Ri, or rheobase did not account for the different forms of heterosynaptic plasticity outcomes for the post-pre and pre-post pairings. Indeed, there was no significant

difference between RMP (D_2^+ MSNs: $P = 0.2130$; non- D_2^+ MSNs: $P = 0.9341$), Ri (D_2^+ MSNs: $P = 0.5614$; non- D_2^+ MSNs: $P = 0.0863$), or rheobase (D_2^+ MSNs: $P = 0.1312$; non- D_2^+ MSNs: $P = 0.3258$) (One-way ANOVA) for CS and TS recordings (Supplementary Fig. 4).

In summary, using cell-type-specific recordings in transgenic mice, we found that the neurochemical identity of the MSNs (D_1R or D_2R) is not sufficient to explain the polarity of heterosynaptic plasticity, except in one single setting: post-pre heterosynaptic TS plasticity (Table 1).

Mathematical Model of CS-TS Plasticity Predicts Complex Nonlinear Interactions

We then developed a mathematical model to investigate the interactions between the cortical and thalamic activity on the CS- and TS-STDP resulting from the heterosynaptic plasticities. We used a phenomenological calcium-based model of STDP composed of two compartments, corresponding to the CS and TS synapses (see Materials and Methods, and Fig. 6a). In each compartment, a calcium-dependent rule of synaptic plasticity was implemented (Graupner and Brunel 2012). Postsynaptic calcium concentrations trigger either LTP or LTD when exceeding specific thresholds associated with LTP or LTD. Postsynaptic calcium concentrations in CS or TS compartments combine three fluxes: calcium transients triggered by postsynaptic or presynaptic spikes from the same compartment and incorporated heterosynaptic effects by considering that a presynaptic spike from the other compartment y diffuses a calcium transient after a delay in propagation (Fig. 6a). All model parameters were fitted on homosynaptic (Fig. 6b1,b3) and heterosynaptic (Fig. 6b2,b4) plasticity experimental data from rat brain slices (see Materials and Methods and Supplementary Tables 1 and 2).

The parameters $C_{pre,x}$ and $C_{post,x}$ tightly control the type of plasticity resulting from the stimulation of the model (see also Fig. 2 in Graupner and Brunel 2012). Indeed, under the condition $\theta_{d,x} < \theta_p$ (which is the case for this study), having $C_{pre,x} < C_{post,x}$ yields Hebbian bidirectional STDP, owing to the relative times spent above the depression and potentiation

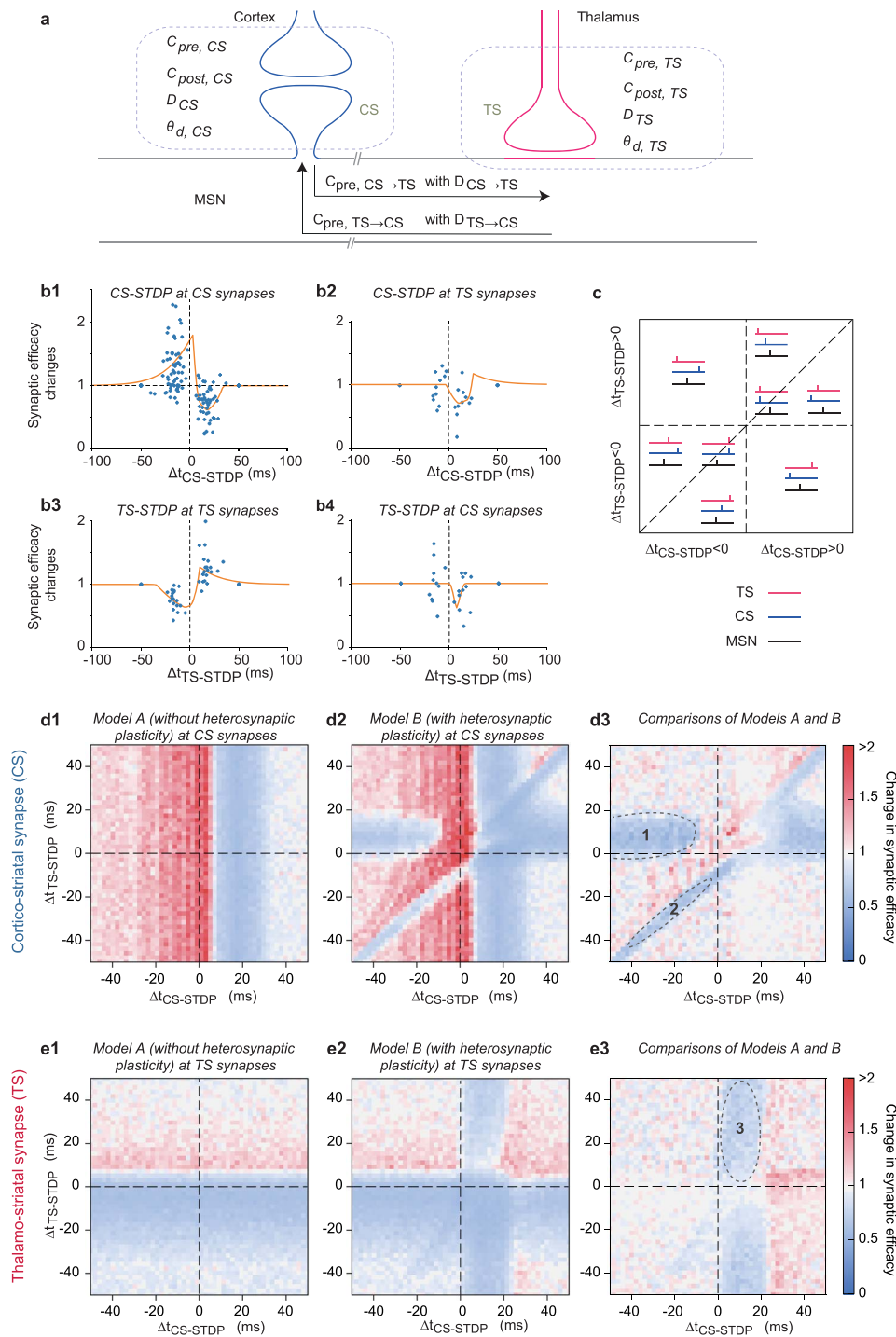


Figure 6. Mathematical model of CS-TS plasticity predicts complex nonlinear interactions. (a) Schematic representation of the two-compartment (CS and TS) model with the parameters (fitted with experimental data; see panels b1–b4) specific for CS and TS compartments; the calcium diffusion with its associated constants is specified. $C_{pre,x}$ and $C_{post,x}$ (with $x = CS$ or TS) are the calcium amplitudes in response to a pre- or postsynaptic spike, respectively. D_{CS} and D_{TS} are the relative delay between calcium transients in response to the pre- and post-synaptic spike at CS and TS synapses, respectively. $\theta_{d,CS}$ and $\theta_{d,TS}$ are threshold for LTD for CS and TS compartments, respectively. (b) Fits of homo- and heterosynaptic plasticity at the CS and TS synapses. Analytical fits for the plasticity (orange lines) and experimental changes in synaptic efficacy (blue crosses) represented as a function of Δt_{STDP} for homosynaptic STDP at the CS (b1) and TS (b3) synapses and the associated heterosynaptic plasticity at the TS synapses upon paired STDP stimulations at the CS (b2) and CS (b4) synapses upon paired STDP stimulations at the TS synapses. Experimental data were taken from this study, from previous papers (Fino et al. 2005; Fino et al. 2010; Cui et al. 2015; Cui et al. 2016; Xu et al. 2018) and from unpublished data. (c) Triplets configurations used in the color maps in **d** and **e**. (d and e) Numerical changes in synaptic efficacy (the intensity of the change in synaptic efficacy is color-coded: red and blue scales representing LTP and LTD, respectively) at the CS (d1–d3) and TS (e1–e3) synapses after triplet-based STDP as a function of $\Delta t_{CS-STDP}$ and $\Delta t_{TS-STDP}$, for Model A (homosynaptic STDP) (d1 and e1) and Model B (heterosynaptic STDP model, i.e., including the interplay between the CS and TS synapses) (d2 and e2). (d3 and e3) Difference between Model A and B, computed as the ratio of changes in synaptic efficacies of Model B over Model A as a function of $\Delta t_{CS-STDP}$ and $\Delta t_{TS-STDP}$, with main changes highlighted: in **d3**, two LTD-pockets (1 and 2) in the CS-STDP, revealing the strong impact of TS-STDP on CS-STDP plasticity map and in **e3** one LTD-pocket (3) in the TS-STDP map.

thresholds. This is the case for fitting the homosynaptic TS-STDP data (Supplementary Table 2). In contrast, $C_{pre,x} > C_{post,x}$ leads to an anti-Hebbian STDP (as obtained for fitting the homosynaptic CS-STDP data). The delay parameters, essential to centering the STDP curves at $\Delta t = 0$ ms, may reflect rising times for the pre- and postsynaptic calcium transients and may be distinct at the TS and the CS synapses. Parameters specific to our model are the amplitude and delays of calcium diffusion from one synapse to the other. Our fits yield amplitudes $C_{pre,x \rightarrow y}$ smaller than their homosynaptic counterparts. Therefore, this leads to a smaller impact of heterosynaptic plasticity over the homosynaptic plasticity. Due to the smaller amplitude of heterosynaptic calcium transients, the calcium concentration hardly reached the LTP threshold and, to a lesser extent, LTD threshold, thereby favoring unilateral LTD in both cases.

To test the validity of our coupled model with the diffusion hypothesis, we compared its dynamics to control model devoid of heterosynaptic plasticity interactions. The purely homosynaptic model is hereafter referred to as Model A, whereas the complete model accounting for the heterosynaptic effects is referred to as Model B. Using Models A and B, we investigated how calcium fluxes generated by presynaptic or postsynaptic spikes triggered changes in synaptic efficacy and how plasticity depends on the engram, order, and timing, of these spikes. The simplest class of patterns involving the three neural populations is the triplet that is univocally characterized by the timings of cortical and thalamic spikes relative to the MSN activation, respectively denoted as $\Delta t_{CS-STDP}$ and $\Delta t_{TS-STDP}$ (Fig. 6c).


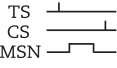
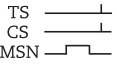
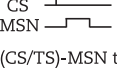
As Model A only considers homosynaptic STDP, only the Δt_{STDP} corresponding to the considered compartment influences the plasticity. As expected, anti-Hebbian STDP was recovered at the CS synapse independent of $\Delta t_{TS-STDP}$ and a Hebbian STDP at the TS synapse independent of $\Delta t_{CS-STDP}$ (Fig. 6d1,e1). This is in-line with our experimental homosynaptic pair-based STDP (Fig. 2c3,e3). Considering also the heterosynaptic plasticities, Model B yields a profound remodeling of the plasticity in the CS-STDP map (Fig. 6d2,d3) and, to a lesser extent, in the TS-STDP map (Fig. 6e2,e3). We observed a strong impact of TS-STDP on the CS plasticity map, with the emergence of two pockets of LTD: pocket-1, arising for pre-post TS pairings ($0 < \Delta t_{TS-STDP} < 20$, $\Delta t_{CS-STDP} < -10$), and pocket-2, appearing upon MSN-(CS/TS) triplets ($\Delta t_{CS-STDP} \approx \Delta t_{TS-STDP} < 0$) (Fig. 6d3). Another pocket of LTD consists the shift in LTD at the TS synapse for the pre-post CS pairings ($0 < \Delta t_{CS-STDP} < 20$, $\Delta t_{TS-STDP} > 0$, pocket-3) (Fig. 6e3).

Therefore, we concluded that highly nontrivial plasticity interactions between the cortex, thalamus, and striatum activation might result from heterosynaptic plasticity.

Triplet-Based STDP with Temporally Dissociated CS and TS Activation in Rat Brain Slices

The patterned activity of the cortex and thalamus drives the striatum with specific sequences, where the TS activity can precede or follow CS activity (Schulz et al. 2009; Pidoux et al. 2011; Alloway et al. 2014; Ponvert and Jaramillo 2019). To investigate the plasticity such activation may induce, we used a triplet-based STDP paradigm (depicted in Fig. 6c) consisting of two presynaptic stimulations, one cortical and one thalamic, which was applied before or after a postsynaptic

Table 2 Triplet-based STDP at the CS and TS synapses

CS/TS plasticity STDP triplets	Rats
	LTD/LTD
	No plasticity/LTP
	LTD/LTD
	No plasticity/no plasticity

MSN activation. The resulting protocols were CS-MSN-TS and TS-MSN-CS (Fig. 7a).

We first tested the effect of CS-MSN-TS triplets (Fig. 7b). We observed that the CS-MSN-TS triplets induced LTD at both the CS ($72 \pm 10\%$, $P = 0.0294$, $n = 8$) and TS synapses ($57 \pm 10\%$, $P = 0.0043$, $n = 8$) (Fig. 7b,d,e, and Table 2). This is in-line with LTD induced by the pre-post pair-based CS-STDP or the post-pre pair-based TS-STDP (Fig. 2c2,e1).

We next tested the effect of TS-MSN-CS triplets (Fig. 7c). Overall, the TS-MSN-CS triplets failed to induce plasticity at the CS synapses ($124 \pm 12\%$, $P = 0.0588$, $n = 18$) but induced LTP at TS synapses ($135 \pm 16\%$, $P = 0.0438$, $n = 18$) (Fig. 7c-e and Table 2). The observed synaptic efficacy changes (no CS plasticity and TS-LTP) after the TS-MSN-CS triplets are in-line with the pre-post pair-based TS-STDP (Fig. 2e2) but not with those obtained with the post-pre pair-based CS-STDP, i.e., LTP (Fig. 2c1).

Dissociated triplet stimulations impair CS plasticity when thalamic inputs are first engaged. When thalamic inputs are engaged after cortical inputs, the CS plasticity remains largely unaffected. Also, no inversion in plasticity was observed in the TS-STDP map when thalamic inputs were engaged after the cortical inputs.

Triplet-Based STDP with Concomitant CS and TS Activation in Rat Brain Slices

We investigated the effect of concomitant cortical and thalamic activation (CS/TS) at the CS and TS synapses. The resulting protocols were MSN-(CS/TS) and (CS/TS)-MSN triplets (Fig. 7f).

We first tested the effect of MSN-(CS/TS) triplets. The resulting paired sequences were post-pre for both the CS and TS pairings. Overall, following the MSN-(CS/TS) triplets, we observed LTD at CS ($67 \pm 9\%$, $P = 0.0049$, $n = 10$) and TS ($77 \pm 10\%$, $P = 0.0294$, $n = 10$) synapses (Fig. 7g,i,j and Table 2). From the post-pre pair-based STDP results (Fig. 2c1,e1), LTP and LTD following MSN-(CS/TS) triplets were expected at the CS and TS synapses, respectively. While the MSN-(CS/TS) triplets recovered LTD at the TS synapse, it also induced LTD at CS synapses, that is,

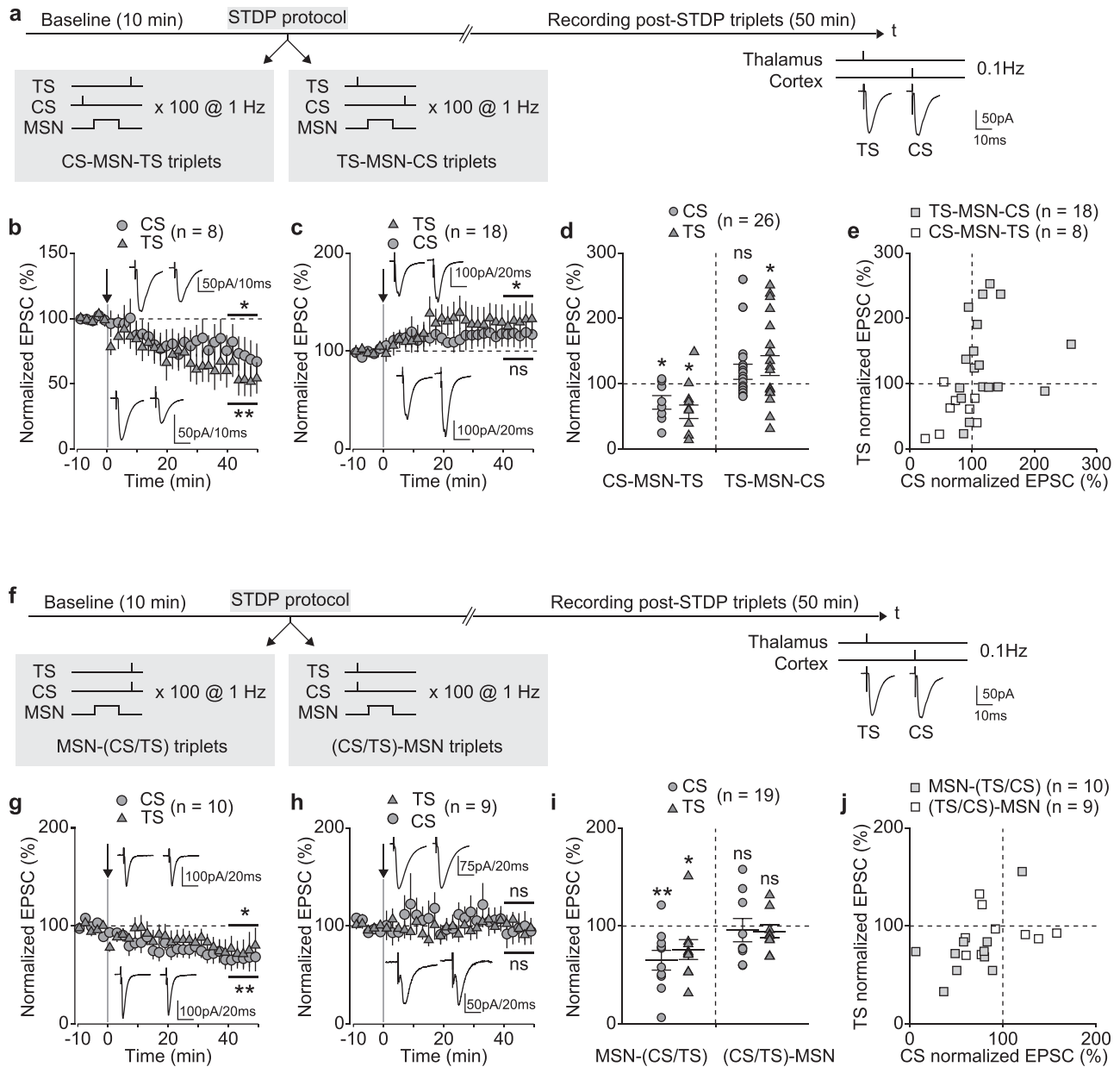


Figure 7. Triplet-based STDP with dissociated or concomitant CS and TS activation. (a–e) Triplet-based STDP with dissociated CS and TS stimulations in rats. (a) Triplet-based STDP with dissociated presynaptic stimulations. Triplet-based STDP protocol consisted of CS-MSN-TS or TS-MSN-CS triplets (repeated 100 times at 1 Hz). Δt_{STDP} between cortical and MSN stimulations and Δt_{STDP} between MSN and thalamic stimulations were chosen to be similar, i.e., ~ 15 ms. (b) Averaged time courses of LTD induced by CS-MSN-TS triplets at the CS ($n = 8$; 5/8 cells LTD, 1/8 LTP, and 2/8 no plasticity) and TS ($n = 8$; 7/8 cells LTD and 1/8 no plasticity) synapses. (c) When TS-MSN-CS triplets were applied, averaged time courses of the synaptic weight show no plasticity at the CS ($n = 18$; 7/18 cells no plasticity, 8/18 LTP, and 3/18 LTD) but LTP at TS ($n = 18$; 10/18 cells LTP, 5/18 LTD, and 3/18 no plasticity) synapses. (d) STDP summary graph of triplets STDP at the TS and CS synapses (empty circles: individual neurons; black crosses: average). (e) Summary graph plotting the plasticity (TS and CS normalized EPSC) induced by the CS-MSN-TS and TS-MSN-CS triplets. (f–j) Triplet-based STDP with concomitant CS and TS stimulations in rats. (f) Triplet-based STDP with concomitant presynaptic stimulations. Triplet-based STDP protocol consisted of MSN-(CS/TS) or (CS/TS)-MSN triplets (repeated 100 times at 1 Hz). Δt_{STDP} between cortical/thalamic and MSN stimulations were $\sim +/ - 15$ ms. (g) With MSN-(CS/TS) STDP protocol, averaged time courses show LTD at both the CS ($n = 11$; 9/11 cells LTD, 1/11 LTP, and 1/11 no plasticity) and TS ($n = 11$; 9/11 cells: LTD, 1/11: LTP 1/11: no plasticity) synapses. (h) With (CS/TS)-MSN STDP, averaged time courses show the lack of plasticity at CS ($n = 9$; 5/9 cells LTD, 3/9 LTP, and 1/9 no plasticity) and TS ($n = 9$; 4/9 cells LTD, 2/9 LTP, and 3/9 no plasticity) synapses. (i) Summary graphs illustrating STDP polarity and magnitude. Synaptic strength was determined 40–50 min after STDP triplets (empty circles: individual neurons; black crosses: average). (j) Summary graph plotting the plasticity (TS and CS normalized EPSC) induced by MSN-(CS/TS) or (CS/TS)-MSN triplets. Insets correspond to the average EPSC amplitude at baseline and at 40–50 min after STDP pairings. Error bars represent the SEM. * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; ns: not significant by one sample t test.

the opposite plasticity to what is observed in the absence of thalamic activation. We then tested the effect of (CS/TS)-MSN triplet-based STDP. The resulting paired sequences were

pre-post for both the CS and TS pairings. Overall, following the (CS/TS)-MSN triplets, we observed a lack of plasticity at both the CS ($96 \pm 12\%$, $P = 0.7340$, $n = 9$) and TS ($95 \pm 7\%$, $P = 0.4611$, $n = 9$)

synapses (Fig. 7h–j and Table 2). After (CS/TS)-MSN, LTD and LTP were expected at the CS and TS synapses, respectively, based on the pre–post pairing STDP results (Figs 2c2 and 2e2). However, an overall lack of plasticity, mainly due to a mixture of LTP and LTD, was observed at both the CS and TS synapses.

Concomitant CS-STDP and TS-STDP cannot be seen as the juxtaposition of two independent pair-based STDPs. A significant influence of heterosynaptic plasticity controls STDP at both the CS and TS synapses, yielding LTD at the CS synapses for MSN-(CS/TS) stimulations where pair-based rules predict LTP and mixed plasticity for (CS/TS)-MSN activation.

Consistency Between Model Predictions and Experiments and the Mechanisms of Heterosynaptic Plasticity Inversions

We then examined the experimental data and the model prediction for triplet-based STDP. Three classes of activity patterns were identified in which heterosynaptic effects inverted the plasticity outcomes (Fig. 6d3,e3). Similarly, experiments on dissociated and concomitant triplets revealed inversions or loss of plasticity due to heterosynaptic effects (Fig. 7). Figure 8a,b overlays triplet-based STDP experiments to Model B prediction, with a jitter of ± 2 ms on both delays D_x and $D_{y \rightarrow x}$ (see Materials and Methods), illustrating that there was a good match. The majority of the heterosynaptic effects observed experimentally were recovered by Model B, particularly for CS plasticity (mean square error: 0.189 for Model B vs. 0.261 for Model A) (Fig. 8a). Little improvement was observed for TS plasticity when adding heterosynaptic plasticity. This finding is consistent with the fact that the TS plasticity map was not overly impacted by the heterosynaptic effect (mean square error: 0.202 for Model B vs. 0.214 for Model A) (Fig. 8b).

Inversion of plasticity for TS-MSN-CS triplets observed experimentally corresponded to the activity patterns intersecting at the predicted LTD pocket-1. The strong influence of TS activation can be seen as a hallmark of the pair-based heterosynaptic depression of the CS synapses arising from post–pre TS stimulation (Fig. 4f). Indeed, the inversion of plasticity arises for small $\Delta t_{TS-STDP}$ (where heterosynaptic effects are stronger and where pre–post CS pairings induce a low LTP, i.e., for large negative $\Delta t_{CS-STDP}$).

The inversion of plasticity associated with MSN-(CS/TS) activity patterns is consistent with the LTD pocket-2 predicted by Model B. Theoretically, LTD pocket-2 cannot be readily explained by the impact of pure heterosynaptic effects and could result from calcium transient interactions and their nonlinear impact on plasticity. This particularly affects CS plasticity because the amplitude of the heterosynaptic calcium transients is the same order of magnitude as the amplitude associated with a presynaptic cortical spike. Therefore, for associated stimuli sufficiently distant from a postsynaptic spike ($\Delta t_{CS-STDP} \approx \Delta t_{TS-STDP} > \tau_{CA}$), the calcium traces associated with a cortical and a thalamic spike mimic the effect of a CS spike pairing (and do not interact with the actual postsynaptic spike). Therefore, this results in an anti-Hebbian plasticity according to the time-delay $\Delta t' = \Delta t_{CS-STDP} - \Delta t_{TS-STDP}$. Therefore, above the diagonal in Fig. 6d2, $\Delta t' < 0$ allows LTP to emerge, while below the diagonal, $\Delta t' > 0$ favors LTD, contrarily to plasticity induced without heterosynaptic plasticity (Model A).

At the TS synapses, the absence of plasticity for (CS/TS)-MSN activity pattern is accounted by the model. Such an activity pattern covers in part the LTD pocket-3 for TS plasticity. While

LTP shall emerge in the absence of heterosynaptic effects, we predicted an inversion of plasticity for low $\Delta t_{CS-STDP}$ associated with the heterosynaptic effects of CS activation on TS plasticity. The half-diagonal $\Delta t_{CS-STDP} \approx \Delta t_{TS-STDP} > 0$ spanned over in and out pocket 3, yielding LTD and LTP altogether. However, with (CS/TS)-MSN activity pattern and $\Delta t_{CS-STDP} < 20$ ms, i.e., the pocket-3 as delineated by the model, we observed LTD at the TS synapses, instead of LTP expected with just TS homosynaptic STDP. Indeed, in agreement with the model plasticity map (Figs 6e3 and 8b), (CS/TS)-MSN activity pattern with $\Delta t_{CS-STDP} < 20$ ms induced LTD at the TS synapses ($84 \pm 5\%$, $P = 0.00169$, $n = 6$) (Fig. 8b).

The model predicts a sharp asymmetric effect of the thalamus on the CS-STDP (pocket-1) even for large delays ($\Delta t_{CS-STDP}$). Therefore, we experimentally explored the plasticity of both synapses for the TS-MSN-CS triplets with large post–pre CS delays ($-50 < \Delta t_{CS-STDP} < -30$ ms) and moderate pre–post TS delays ($0 < \Delta t_{TS-STDP} < +20$ ms) in rat brain slices. We observed LTD at both the CS ($70 \pm 10\%$, $P = 0.0335$, $n = 6$) and TS ($70 \pm 7\%$, $P = 0.0101$, $n = 6$) synapses (Fig. 8c,d; these plasticities are illustrated with squares in Fig. 8a,b), in agreement with Model B prediction (Fig. 6d3,e3) and with the heuristic interpretation provided in the dissociated stimuli section. Figure 8d summarizes the impact of the thalamus on the CS-STDP and more precisely on the CS-LTP for specific timing regimes: post–pre CS pairings (with $-20 < \Delta t_{CS-STDP} < 0$ ms) induce LTP which is shifted toward LTD when the thalamus fires concomitantly (MSN-[CS/TS], with $\Delta t_{CS-STDP} = -15$ ms and $\Delta t_{TS-STDP} = -15$ ms) or before (TS-MSN-CS, with $-50 < \Delta t_{CS-STDP} < -30$ ms and $0 < \Delta t_{TS-STDP} < +20$ ms) the cortex.

Discussion

We showed the presence of opposite bidirectional STDP: anti-Hebbian and Hebbian at CS and TS synapses, respectively, in native conditions (without inhibition of GABAergic transmission) in the dorsolateral striatum. In agreement with previous studies, a single molecular coincidence detector, i.e., NMDAR, is required for TS-STDP (Ellender et al. 2013; Wu et al. 2015), whereas distinct signaling pathways, NMDAR and endocannabinoids, are involved in CS-STDP (Pawlak and Kerr 2008; Shen et al. 2008; Fino et al. 2010; Paillé et al. 2013; Ellender et al. 2013; Wu et al. 2015). Heterosynaptic plasticity, observed at both the CS and TS synapses, has a significant impact on CS and TS plasticity maps. Indeed, triplet-based STDP shows that when the thalamus is activated concomitantly or slightly before the cortex, it either imposes its plasticity or disrupts CS plasticity. We identified plasticity areas where the thalamus affects CS plasticity mainly by preventing homosynaptic LTP, replacing it by an LTD for specific TS activation timings. This reveals a strong influence of thalamic inputs on the CS plasticity map through heterosynaptic effects for specific timing regimes. While a similar control of TS plasticity via CS heterosynaptic effects was observed, the magnitude of this phenomenon was less prominent.

Plasticity at excitatory synapses is generally investigated under inhibition of GABAergic transmission, and our results show that this affects the polarity of CS-STDP and TS-STDP. Indeed, at CS synapses, Hebbian and anti-Hebbian polarities of STDP have been observed depending whether GABA_AR antagonists (Paillé et al. 2013; Valtcheva et al. 2017) were used (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); note that in vivo experiments show an

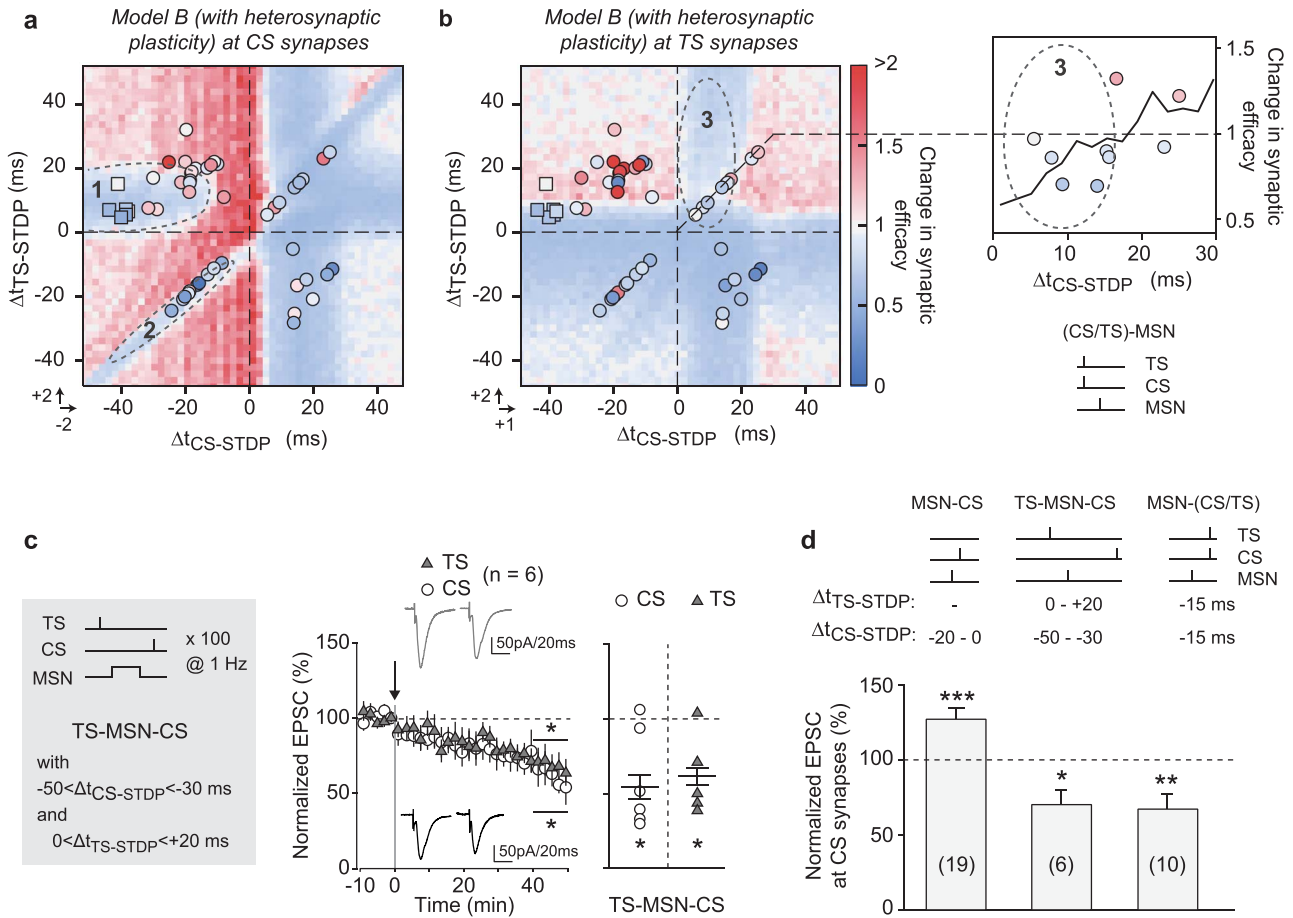


Figure 8. Consistency between model prediction and experiments: Thalamus exerts a greater influence than cortex in the striatal plasticity map. (a and b) Numerical changes in synaptic efficacy (the intensity of the change in synaptic efficacy is color-coded: red and blue scales representing LTP and LTD, respectively) at the CS (a) and TS (b) synapses after triplet-based STDP as a function of $\Delta t_{CS-STD P}$ and $\Delta t_{TS-STD P}$, for Model B (heterosynaptic STDP model, i.e., including the interplay between the CS and TS synapses). The colored circles represent experimental data collected for Figures 6 and 7; these points were shifted after mean squared error minimization (with a maximum shift of ± 2 ms), as indicated by arrows. In (b) right panel is a highlight and overlay of (CS/TS)-MSN experimental point (circles) and model (black line), illustrating that for $\Delta t_{CS-STD P} < 20$ ms it exists a pocket of LTD at TS synapses (pocket-3; $n = 6$ MSNs; 5/6 showed LTD). The colored squares represent experimental data collected to validate the prediction of the existence of pocket-1 (c). (c) Triplet-based STDP experiments in rats. $\Delta t_{STD P}$ were set as follows: $-50 < \Delta t_{CS-STD P} < -30$ ms and $0 < \Delta t_{TS-STD P} < +20$ ms. Averaged time courses of LTD induced by TS-MSN-CS triplets at CS ($n = 6$; 4/6 showed LTD) and TS ($n = 6$; 5/6 showed LTD) synapses. STDP summary graph of triplets TS-MSN-CS at the TS and CS synapses (circles: individual neurons; black crosses: average). (d) Summary graph illustrating the strong impact of TS activity onto CS-STD P in rats. Homosynaptic MSN-CS STDP (post-pre pairings with $-20 < \Delta t_{CS-STD P} < 0$ ms) induced LTP, whereas TS-MSN-CS (with $-50 < \Delta t_{CS-STD P} < -30$ ms and $0 < \Delta t_{TS-STD P} < +20$ ms) or MSN-(CS/TS) triplets (with $\Delta t_{CS-STD P} = -15$ ms and $\Delta t_{TS-STD P} = -15$ ms) triggered LTD. Insets correspond to the average EPSC amplitude at baseline and at 40–50 min after STDP pairings. Error bars represent the SEM. * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$ by one sample t test.

anti-Hebbian CS-STD P (Schulz et al. 2010). We observed that the blockade of GABA_AR-mediated transmission switched the bidirectional Hebbian TS-STD P to a unidirectional anti-Hebbian STD P (LTD for both post-pre and pre-post pairings). This is in line with a study reporting TS-LTD for 100 post-pre and pre-post pairings at 1 Hz and with the inhibition of GABAergic interneurons (Ellender et al. 2013). GABA, and thus GABAergic interneurons, operates as a potent Hebbian/anti-Hebbian switch at both CS and TS 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 plasticity at both CS and TS synapses in terms of polarity and occurrence and thus alter procedural learning. TS inputs contact not only GABAergic but also cholinergic striatal interneurons (Smith et al. 2014). Therefore, the impact of acetylcholine for TS-STD P expression

needs to be explored. Indeed, in hippocampus and cortex, it was shown that acetylcholine exerted a key role in the expression and polarity of NMDAR-mediated STD P (Foncelle et al. 2018; Brzosko et al. 2019).

MSNs are divided into two subpopulations based on their projecting sites, the direct or indirect output pathways associated with D1-like and D2-like dopamine receptor expression, respectively (Calabresi et al. 2014). Cortical and parafascicular thalamic nucleus inputs contact equally D1- or D2-expressing MSNs (Doig et al. 2010; Lei et al. 2013). Although short-term plasticity differed at the CS and TS synapses (Ding et al. 2008; but see Ellender et al. 2013; Wan et al. 2014; Parievsky et al. 2017), these plasticities were similar in D1- and D2-expressing MSNs (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 MSN population (Di Filippo et al.

2009; Lovinger 2010). Using D2-EGFP mice, bidirectional Hebbian TS-STDP was similarly expressed in both D₁- and D₂-expressing MSNs. However, CS-STDP shows opposite polarity depending on the neurochemical identity of the MSNs. These differences regarding CS plasticity between studies 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 use of GABAergic transmission inhibitors, and also the transgenic mice.

Differences between rats and mice for STDP were also observed with short-term plasticity. Indeed, we observed similar paired-pulse results at the CS synapses in rats and mice, but not at the TS synapses for which facilitation observed in rats was not observed in mice. These results are in-line with studies reporting facilitation at the TS synapses in rats (Smeal et al. 2007) but depression in mice (Ding et al. 2008; Ellender et al. 2013; Wu et al. 2015; Parievsky et al. 2017). Since we observed slightly different plasticity between rats and mice, it would be interesting to model the plasticity in rats and mice and examine how these homosynaptic STDP variations impact the expression of heterosynaptic plasticity. Also, although TS electrical stimulation may mainly recruit axons from the parafascicular nucleus (Smeal et al. 2007), we cannot exclude the recruitment of fibers from the centralis lateralis and centralis medialis thalamic nuclei. This can be of importance since different short- and long-term plasticities have been observed depending on whether the TS pathway originated from the parafascicular or centralis lateralis nucleus (Ellender et al. 2013). Opto-stimulation of the parafascicular or centralis lateralis nucleus (Ellender et al. 2013; Wu et al. 2015) would help to distinguish the putative influence of these thalamic nuclei in the expression and polarity of STDP.

The opposite polarity of CS-STDP and TS-STDP implies different functions and coding. Bidirectional Hebbian plasticity is thought to support temporal learning and to create directional connections (Clopath et al. 2010; Feldman 2012). Contrastingly, anti-Hebbian STDP would erase predictable inputs and keep synapses weak, therefore allowing novel sensory inputs to be better represented (Roberts and Bell 2000; Sjöström and Häusser 2006). Interestingly, concurrent STDP has also been observed at the pyramidal cells depending on the inputs, layer 4 versus thalamus (Itami and Kimura 2016). It has been hypothesized that convergent, but concurrent STDP, may shape neural networks during development by facilitating (LTP) synapse formation and weakening (LTD) aberrant innervation (Itami and Kimura 2016). The opposite polarity of CS-STDP and TS-STDP could arise from distinct electrotonic features of the CS and TS synapses. Synaptic location impacts the temporal window (Kampa et al. 2007) and polarity (Froemke et al. 2005; Letzkus et al. 2006; Sjöström and Häusser 2006) of plasticity at the cortical pyramidal cells. CS and TS terminals are located all along the MSN dendritic tree (Smith et al. 2014), so on average, none of them are more proximally or distally situated than the other. However, a differential electrotonic length could be due to the dendritic spines/shaft-specific connection. Indeed, 95% of cortical terminals contact dendritic spines (Raju et al. 2006; Lacey et al. 2007), whereas 80% of the striatal afferents from the parafascicular thalamic nucleus establish synapses with dendritic shafts of MSNs (Sadikot et al. 1992; Smith et al. 1994; Raju et al. 2006; Lacey et al. 2007). The electrical compartmentalization between spines and shafts (Grunditz et al. 2008; Bloodgood et al. 2009; Yuste 2013) could account for the opposite polarity of CS and TS plasticity. Spines experience similar

voltage variations as the shaft during backpropagating action potentials, which may not be the case for incoming EPSPs (Yuste 2013). Firstly, synaptic EPSP is amplified at the spine head, and then the resistance of the spine neck is dramatically changed upon depolarization (the backpropagating action potential in STDP), reaching 1.2 G Ω (Grunditz et al. 2008). Incoming EPSP are then amplified differently for the post-pre and pre-post pairings at the CS synapses, whereas they should not be affected by the TS synapses. At layer 5 pyramidal cells, STDP pairings inducing LTP causes 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 the CS synapses but not at the TS synapses because they are located on shafts. This could account for the asymmetry in the impact of TS-CS heterosynaptic plasticity. By amplifying calcium transients from shafts to narrow spines and diluting calcium, changes arise in the spines when transmitted to the shafts. In other words, because of dendritic spine and shaft volume differences, small calcium changes in the shafts, upon TS activity, lead to large calcium changes in the spines at CS the synapses, whereas calcium variation in the spines would be attenuated when traveling in the shafts. Such a mechanism could explain the vastly distinct heterosynaptic parameters fitted by the model as well as the stronger influence of TS plasticity on the CS synapses. Also, heterosynaptic plasticity could depend on a critical number of synapses needing to be activated. This number is expected to strongly differ between the CS and TS pathways, not only because of the synaptic location (spines vs. shafts) but because of the transmitter release probability which is higher at the TS than CS synapses, as assessed by the quantal-EPSP analysis (Ding et al. 2008; Wan et al. 2014).

Homosynaptic STDP is, by definition, associative and input-specific. As a consequence, homosynaptic STDP rules imply a weak degree of competition between the synapses and intrinsic positive feedback on synaptic efficacy changes causing unstable runaway dynamics of synaptic weights and activity. Indeed, LTP increases the probability of the synapse to fire and therefore increases the chance for the neuron to be potentiated and vice versa. This phenomenon would lead to runaway dynamics of the postsynaptic spiking to overexcitability (caused by homosynaptic LTP) or silencing (caused by homosynaptic LTD) of the neuron. Heterosynaptic plasticity is a potent candidate for maintaining homeostasis and prevents runaway dynamics (Chistiakova et al. 2015). Changes in the intrinsic membrane properties could contribute to the heterosynaptic plasticity and need to be explored in further studies. Depending on their respective activity, the thalamus and cortex would protect each other from synaptic saturation. Also, the opposite plasticity polarity between the CS and TS synapses together with a heterosynaptic plasticity, might help to stabilize the striatal network.

In computational models of neuronal networks, STDP is widely used to study the influence of synaptic plasticity on feed-forward and recurrent networks (Morrison et al. 2008; Gilson et al. 2009). The classical pair-based Hebbian rule currently used in STDP models provides limited insight when considering more complex activity patterns such as triplets or bursts (Froemke and Dan 2002; Pfister and Gerstner 2006; Babadi et al. 2016). However, pair-based rules sometimes provide an appropriate trade-off between the simplicity of the learning rule and the reproducibility of the experimental phenomena. This is a critical aspect of network modeling, in which the complexity of the systems is constrained by current

computational capacities. Several models have been developed to assert the dependence of the synaptic learning rules on the previous pre- and postsynaptic spikes (Babadi et al. 2016) or on the number of pairings (Vignoud et al. 2018). Recently, a calcium-based model including heterosynaptic plasticity examined the influence of the excitatory and inhibitory synapses over STDP (Hiratani and Fukai 2017). Physiological processes, such as STDP ‘third factor’ (Foncelle et al. 2018), heterosynaptic plasticity, or input-timing-dependent plasticity, significantly impact synaptic changes. Therefore, we argue that such phenomena could play an important role in the neural networks, and the phenomenological learning rule proposed here could lead to a better theoretical understanding of procedural learning.

The nature of the second messenger or the voltage events responsible for TS and CS heterosynaptic plasticities still need to be identified. Our mathematical model shows that calcium signaling can predict and explain a number of STDP characteristics at the CS and TS synapses only if heterosynaptic plasticity is taken into account. With triplet-based STDP, we found that concomitant activation of the cortical and thalamic inputs only allows the expression of TS-LTD (as observed in pair-based STDP), whereas it disrupts CS plasticity (as expected by pair-based CS-STDP). Similarly, with tripled-based STDP such as TS-MSN-CS, thalamic inputs have a major influence on the induction of CS plasticity. Indeed, a mixture of plasticity (LTP and LTD) disrupts the overall expected plasticity at the CS synapses, whereas the expected LTP is induced at the TS synapses. Therefore, the expected LTP at the CS synapses is precluded by the heterosynaptic plasticity imposed by the TS activity. Conversely, the observed LTD following CS-MSN-TS triplet-based STDP is consistent with plasticity obtained with the pair-based STDPs, both of which had LTD. This is also illustrated by the distinct LTD areas embedded in the CS-LTP map (Fig. 8) depending on the specific timing regimes. Among the three pockets of LTD, two are caused by the thalamic activity prior (or concomitant) to the cortical one. It is still unclear how cortical and thalamic activations are combined from goal-directed behavior to procedural learning. It has been reported that TS is engaged before the CS pathway for auditory and visual systems (Schulz et al. 2009; Ponvert and Jaramillo 2019). At the somatosensory pathways, TS and CS would be engaged concomitantly or CS before TS pathways (Pidoux et al. 2011; Alloway et al. 2014). The concomitant high-frequency stimulation of the cortex and cerebellum reverses plasticity associated with cortical high-frequency stimulation only (Chen et al. 2014). Interestingly, these cerebellar effects are mediated by intralaminar nuclei of the thalamus (Chen et al. 2014). The thalamus was observed to have greater influence on CS plasticity. This finding can be viewed as a reprogramming of the CS plasticity map upon thalamic activation, which is in-line with the role of the parafascicular thalamic nucleus-striatal pathway conveying attention-related stimuli and is a key element in behavioral switching and reinforcement (Minamimoto and Kimura 2002; Smith et al. 2011; Bradfield et al. 2013). Our findings also support the idea that the thalamus imposes state contextualization to the CS information (Bradfield et al. 2013; Bradfield and Balleine 2017; Diaz-Hernandez et al. 2018).

Supplementary Material

Supplementary material is available at *Cerebral Cortex* online.

Author Contributions

A.M., SP, and EP performed the electrophysiological experiments. AM, SP, EP, and LV analyzed the experimental data. GV and JT conceived and designed the mathematical model. LV conceived and designed the experiments and wrote the manuscript. GV and JT wrote the model part. All authors have edited and corrected the manuscript.

Funding

This work was supported by grants from Institut National de la Sant. et de la Recherche (INSERM), Collège de France, Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS), INRIA, Caisse de Retraite et de Prévoyance des Clercs et Employés de Notaires (CRPCEN), ANR Dopaciumcity, and ANR Mopla.

Notes

We thank the members of the LV laboratory, Mariano Casado, Carine Becamel, and Stéphane Charpier, for the 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, France). *Conflict of Interest:* The authors have no competing financial interests to declare.

References

- Alloway KD, Smith JB, Watson GD. 2014. Thalamostriatal projections from the medial posterior and parafascicular nuclei have distinct topographic and physiologic properties. *J Neurophysiol.* 111:36–50.
- Araya R, Vogels TP, Yuste R. 2014. Activity-dependent dendritic spine neck changes are correlated with synaptic strength. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 111:E2895–E2904.
- Babadi B, Abbott LF. 2016. Stability and competition in multi-spike models of spike-timing dependent plasticity. *PLoS Comput Biol.* 3:e1004750.
- Barnes TD, Mao J-B, Hu D, Kubota Y, Dreyer AA, Stamoulis C, Brown EN, Graybiel AM. 2011. Advance cueing produces enhanced action-boundary patterns of spike activity in the sensorimotor striatum. *J Neurophysiol.* 105:1861–1878.
- Bloodgood BL, Giessel AJ, Sabatini BL. 2009. Biphasic synaptic Ca influx arising from compartmentalized electrical signals in dendritic spines. *PLoS Biol.* 7:e1000190.
- Bradfield LA, Bertran-Gonzalez J, Chieng B, Balleine BW. 2013. The thalamostriatal pathway and cholinergic control of goal-directed action: interlacing new with existing learning in the striatum. *Neuron.* 79:153–166.
- Bradfield LA, Balleine BW. 2017. Thalamic control of dorsomedial striatum regulates internal state to guide goal-directed action selection. *J Neurosci.* 37:3721–3733.
- Brzosko Z, Mierau SB, Paulsen O. 2019. Neuromodulation of spike-timing-dependent plasticity: past, present, and future. *Neuron.* 103:563–581.
- Calabresi P, Picconi B, Tozzi A, Ghiglieri V, Di Filippo M. 2014. Direct and indirect pathways of basal ganglia: a critical reappraisal. *Nat Neurosci.* 17:1022–1030.
- Cavaccini A, Gritti M, Giorgi A, Locarno A, Heck N, Migliarini S, Bertero A, Mereu M, Margiani G, Trusel M et al. 2018. Serotonergic signaling controls input-specific synaptic plasticity at striatal circuits. *Neuron.* 98. e7:801–816.

- Chen CH, Fremont R, Arteaga-Bracho EE, Khodakhah K. 2014. Short latency cerebellar modulation of the basal ganglia. *Nat Neurosci.* 17:1767–1775.
- Chistiakova M, Bannon NM, Chen J-Y, Bazhenov M, Volgushev M. 2015. Homeostatic role of heterosynaptic plasticity: models and experiments. *Front Comput Neurosci.* 9:89.
- Clopath C, Büsing L, Vasilaki E, Gerstner W. 2010. Connectivity reflects coding: a model of voltage-based STDP with homeostasis. *Nat Neurosci.* 13:344–352.
- 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 Lond.* 593:2833–2849.
- 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:e13185.
- Cui Y, Prokin I, Mendes A, Berry H, Venance L. 2018. Robustness of STDP to spike timing jitter. *Sci Rep.* 8:8139.
- Di Filippo M, Picconi B, Tantucci M, Ghiglieri V, Bagetta V, Sgobio C, Tozzi A, Parnetti L, Calabresi P. 2009. Short-term and long-term plasticity at corticostriatal synapses: implications for learning and memory. *Behav Brain Res.* 199:108–118.
- Díaz-Hernández E, Contreras-López R, Sánchez-Fuentes A, Rodríguez-Sibrián L, Ramírez-Jarquín JO, Tecuapetla F. 2018. The thalamostriatal projections contribute to the initiation and execution of a sequence of movements. *Neuron.* 100:739–752.
- Ding J, Peterson JD, Surmeier DJ. 2008. Corticostriatal and thalamostriatal synapses have distinctive properties. *J Neurosci.* 28:6483–6492.
- Doig NM, Moss J, Bolam JP. 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 AD, Bolam JP. 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 TJ, Harwood J, Kosillo P, Capogna M, Bolam JP. 2013. Heterogeneous properties of central lateral and parafascicular thalamic synapses in the striatum. *J Physiol.* 591:257–272.
- Feldman DE. 2012. The spike-timing dependence of plasticity. *Neuron.* 75:556–571.
- Fino E, Glowinski J, Venance L. 2005. Bidirectional activity-dependent plasticity at corticostriatal synapses. *J Neurosci.* 25:11279–11287.
- Fino E, Paille V, Cui Y, Morera-Herreras T, Deniau J-M, Venance L. 2010. Distinct coincidence detectors govern the corticostriatal spike timing-dependent plasticity. *J Physiol.* 588:3045–3062.
- Foncelle A, Mendes A, Jędrzejewska-Szmek J, Valtcheva S, Berry H, Blackwell KT, Venance L. 2018. Modulation of spike-timing dependent plasticity: towards the inclusion of a third factor in computational models. *Frontiers Comp Neurosci.* 3:12–49.
- Froemke RC, Poo M, Dan Y. 2005. Spike-timing-dependent synaptic plasticity depends on dendritic location. *Nature.* 434:221–225.
- Froemke RC, Dan Y. 2002. Spike-timing-dependent synaptic modification induced by natural spike trains. *Nature.* 6879:433–438.
- Gilson M, Burkitt AN, Grayden DB, Thomas DA, Leo van Hemmen J. 2009. Emergence of network structure due to spike-timing-dependent plasticity in recurrent neuronal networks. I. Input selectivity–strengthening correlated input pathways. *Biol Cybern.* 2:81–102.
- Graupner M, 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 AM, Aosaki T, Flaherty AW, Kimura M. 1994. The basal ganglia and adaptive motor control. *Science.* 265:1826–1831.
- Graybiel AM, Grafton ST. 2015. The striatum: where skills and habits meet. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 7:a021691.
- Grunditz A, Holbro N, Tian L, Zuo Y, Oertner TG. 2008. Spine neck plasticity controls postsynaptic calcium signals through electrical compartmentalization. *J Neurosci.* 28:13457–13466.
- Hawes SL, Evans RC, Unruh BA, Benkert EE, Gillani F, Dumas TC, Blackwell KT. 2015. Multimodal plasticity in dorsal striatum while learning a lateralized navigation task. *J Neurosci.* 35:10535–10549.
- Hines RM, Davies PA, Moss SJ, Maguire J. 2012. Functional regulation of GABAA receptors in nervous system pathologies. *Curr Opin Neurobiol.* 22:552–558.
- Hiratani N, Fukai T. 2017. Detailed dendritic excitatory/inhibitory balance through heterosynaptic spike-timing-dependent plasticity. *J Neurosci.* 50:12106–12122.
- Hunnicutt BJ, Jongbloets BC, Birdsong WT, Gertz KJ, Zhong H, Mao T. 2016. A comprehensive excitatory input map of the striatum reveals novel functional organization. *elife.* 5:e19103.
- Itami C, Kimura F. 2016. Concurrently induced plasticity due to convergent of distinct forms of spike timing-dependent plasticity in the developing barrel cortex. *Eur J Neurosci.* 44:2984–2990.
- Kampa BM, Letzkus JJ, Stuart GJ. 2007. Dendritic mechanisms controlling spike-timing-dependent synaptic plasticity. *Trends Neurosci.* 30:456–463.
- Koralek AC, Jin X, Long JD, Costa RM, Carmena JM. 2012. Corticostriatal plasticity is necessary for learning intentional neuroprosthetic skills. *Nature.* 483:331–335.
- Lacey CJ, Bolam JP, Magill PJ. 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 NM, Wong T, 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 JJ, Kampa BM, Stuart GJ. 2006. Learning rules for spike timing-dependent plasticity depend on dendritic synapse location. *J Neurosci.* 26:10420–10429.
- Lovinger DM. 2010. Neurotransmitter roles in synaptic modulation, plasticity and learning in the dorsal striatum. *Neuropharmacology.* 58:951–961.
- Ma T, Cheng Y, Roltsch Hellard E, Wang X, Lu J, Gao X, Huang CCY, Wei X-Y, Ji J-Y, Wang J. 2018. Bidirectional and long-lasting control of alcohol-seeking behavior by corticostriatal LTP and LTD. *Nat Neurosci.* 21:373–383.
- Minamimoto T, Kimura M. 2002. Participation of the thalamic CM-Pf complex in attentional orienting. *J Neurophysiol.* 87:3090–3101.
- Morrison A, Diesmann M, Gerstner W. 2008. Phenomenological models of synaptic plasticity based on spike timing. *Biol Cybern.* 98:459–478.
- Paillé V, Fino E, Du K, Morera-Herreras T, Perez S, Kotaleski JH, Venance L. 2013. GABAergic circuits control spike-timing-dependent plasticity. *J Neurosci.* 33:9353–9363.

- Parievsky A, Moore C, Kamdjou T, Cepeda C, Meshul CK, Levine MS. 2017. Differential electrophysiological and morphological alteration of thalamostriatal and corticostriatal projections in the R6/2 mouse model of Huntington's disease. *Neurobiol Dis.* 108:29–44.
- Pawlak V, Kerr JND. 2008. Dopamine receptor activation is required for corticostriatal spike-timing-dependent plasticity. *J Neurosci.* 28:2435–2446.
- Perrin E, Venance L. 2019. Bridging the gap between striatal plasticity and learning. *Curr Opin Neurobiol.* 54:104–112.
- Pfister J-P, Gerstner W. 2006. Triplets of spikes in a model of spike timing-dependent plasticity. *J Neurosci.* 26:9673–9682.
- Pidoux M, Mahon S, Deniau J-M, Charpier S. 2011. Integration and propagation of somatosensory responses in the corticostriatal pathway: an intracellular study in vivo. *J Physiol.* 589:263–281.
- Ponvert ND, Jaramillo S. 2019. Auditory thalamostriatal and corticostriatal pathways convey complementary information about sound features. *J Neurosci.* 39:271–280.
- Raju DV, Shah DJ, Wright TM, Hall RA, Smith Y. 2006. Differential synaptology of vGluT2-containing thalamostriatal afferents between the patch and matrix compartments in rats. *J Comp Neurol.* 499:231–243.
- Roberts PD, Bell CC. 2000. Computational consequences of temporally asymmetric learning rules: II. *Sensory image cancellation.* *J Comput Neurosci.* 9:67–83.
- Sadikot AF, Parent A, Smith Y, Bolam JP. 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 JM, Redgrave P, Mehring C, Aertsen A, Clements KM, Wickens JR, Reynolds JN. 2009. Short latency activation of striatal spiny neurons via subcortical visual pathways. *J Neurosci.* 29:6336–6347.
- Schulz JM, Redgrave P, Reynolds JNJ. 2010. Cortico-striatal spike-timing dependent plasticity after activation of subcortical pathways. *Front Synaptic Neurosci.* 2:23.
- Shan Q, Ge M, Christie MJ, Balleine BW. 2014. The acquisition of goal-directed actions generates opposing plasticity in direct and indirect pathways in dorsomedial striatum. *J Neurosci.* 34:9196–9201.
- Shen W, Flajolet M, Greengard P, Surmeier DJ. 2008. Dichotomous dopaminergic control of striatal synaptic plasticity. *Science.* 321:848–851.
- Sjöström PJ, Häusser M. 2006. A cooperative switch determines the sign of synaptic plasticity in distal dendrites of neocortical pyramidal neurons. *Neuron.* 51:227–238.
- Smeal RM, Gaspar RC, Keefe KA, Wilcox KS. 2007. A rat brain slice preparation for characterizing both thalamostriatal and corticostriatal afferents. *J Neurosci Methods.* 159:224–235.
- Smith Y, Bennett BD, Bolam JP, Parent A, Sadikot AF. 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 DJ, Redgrave P, Kimura M. 2011. Thalamic contributions to basal ganglia-related behavioral switching and reinforcement. *J Neurosci.* 31:16102–16106.
- Smith Y, Galvan A, Ellender TJ, Doig N, Villalba RM, Huerta-Ocampo I, Wichmann T, Bolam JP. 2014. The thalamostriatal system in normal and diseased states. *Front Syst Neurosci.* 8:5.
- Valtcheva S, Venance L. 2016. Astrocytes gate Hebbian synaptic plasticity in the striatum. *Nat Commun.* 7:13845.
- Valtcheva S, Paillé 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. *Neuropharmacology.* 121:261–277.
- Vignoud G, Venance L, Touboul JD. 2018. Interplay of multiple pathways and activity-dependent rules in STDP. *PLoS Comp Biol.* 8:e1006184.
- Xiong Q, Znamenskiy P, Zador AM. 2015. Selective corticostriatal plasticity during acquisition of an auditory discrimination task. *Nature.* 521:348–351.
- Xu H, Perez S, Cornil A, Detraux B, Prokin I, Cui Y, Degos B, Berry H, de Kerchove d'Exaerde A, Venance L. 2018. Dopamine-endocannabinoid interactions mediate spike-timing-dependent potentiation in the striatum. *Nat Commun.* 9:4118.
- Wan Y, Ade KK, Caffall Z, Ozlu MI, Eroglu C, Feng G, Galakos N. 2014. Circuit-selective striatal synaptic dysfunction in the Sapap3 knockout mouse model of obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry.* 75:623–630.
- Wu Y-W, Kim J-I, Tawfik VL, Lalchandani RR, Scherrer G, Ding JB. 2015. Input- and cell-type-specific Endocannabinoid-dependent LTD in the striatum. *Cell Rep.* 10:75–87.
- Yin HH, Knowlton BJ. 2006. The role of the basal ganglia in habit formation. *Nat Rev Neurosci.* 7:464–476.
- Yin HH, Mulcare SP, Hilário MRF, Clouse E, Holloway T, Davis MI, Hansson AC, Lovinger DM, Costa RM. 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.

Références

A

Abudukeyoumu, N., Hernandez-Flores, T., Garcia-Munoz, M., & Arbuthnott, G. W. (2019). Cholinergic modulation of striatal microcircuits. *The European journal of neuroscience*, *49*(5), 604–622.

Ade, K. K., Janssen, M. J., Ortinski, P. I., & Vicini, S. (2008). Differential tonic GABA conductances in striatal medium spiny neurons. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, *28*(5), 1185–1197.

Adel, M., Chen, N., Zhang, Y., Reed, M. L., Quasney, C., & Griffith, L. C. (2022). Pairing-Dependent Plasticity in a Dissected Fly Brain Is Input-Specific and Requires Synaptic CaMKII Enrichment and Nighttime Sleep. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, *42*(21), 4297–4310.

Agostino, R., Berardelli, A., Formica, A., Accornero, N., & Manfredi, M. (1992). Sequential arm movements in patients with Parkinson's disease, Huntington's disease and dystonia. *Brain : a journal of neurology*, *115* (Pt 5), 1481–1495.

Ahlskog, J. E., & Muentner, M. D. (2001). Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, *16*(3), 448–458.

Ahmed, M. S., & Siegelbaum, S. A. (2009). Recruitment of N-Type Ca(2+) channels during LTP enhances low release efficacy of hippocampal CA1 perforant path synapses. *Neuron*, *63*(3), 372–385.

Ahumada, J., Fernández de Sevilla, D., Couve, A., Buño, W., & 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*(12), 1439–1452.

Aizman, O., Brismar, H., Uhlén, P., Zettergren, E., Levey, A. I., Forsberg, H., Greengard, P., & Aperia, A. (2000). Anatomical and physiological evidence for D1 and D2 dopamine receptor colocalization in neostriatal neurons. *Nature neuroscience*, *3*(3), 226–230.

Akins, P. T., Surmeier, D. J., & Kitai, S. T. (1990). Muscarinic modulation of a transient K+ conductance in rat neostriatal neurons. *Nature*, *344*(6263), 240–242.

Albe-Fessard D, Kruger L (1962) Duality of unit discharges from cat centrum medianum in response to natural and electrical stimulation. *Journal of neurophysiology*, *25*, 3–20.

Albin, R. L., Qin, Y., Young, A. B., Penney, J. B., & 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. *Annals of neurology*, *30*(4), 542–549.

Albin, R. L., Young, A. B. and Penney, J. B. (1989) The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends in neurosciences*, *12*(10), 366–375.

Aldridge, J. W., & Berridge, K. C. (1998). Coding of serial order by neostriatal neurons: a "natural action" approach to movement sequence. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, *18*(7), 2777–2787.

- Alexander, G. E., & Crutcher, M. D. (1990). Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends in neurosciences*, *13*(7), 266–271.
- Alexander, G. E., DeLong, M. R. and Strick, P. L. (1986) Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annual review of neuroscience*, *9*, 357–381.
- Allen, G., Buxton, R. B., Wong, E. C., & Courchesne, E. (1997). Attentional activation of the cerebellum independent of motor involvement. *Science (New York, N.Y.)*, *275*(5308), 1940–1943.
- Alloway, K. D., Smith, J. B., & Watson, G. D. (2014). Thalamostriatal projections from the medial posterior and parafascicular nuclei have distinct topographic and physiologic properties. *Journal of neurophysiology*, *111*(1), 36–50.
- Alonso-Frech, F., Zamarbide, I., Alegre, M., Rodríguez-Oroz, M. C., Guridi, J., Manrique, M., Valencia, M., Artieda, J., & Obeso, J. A. (2006). Slow oscillatory activity and levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. *Brain : a journal of neurology*, *129*(Pt 7), 1748–1757.
- Anderson, M. E. and Yoshida, M. (1980). Axonal branching patterns and location of nigrothalamic and nigrocollicular neurons in the cat. *Journal of neurophysiology*, *43*(4), 883–895.
- Andresen, J. M., Gayán, J., Cherny, S. S., Brocklebank, D., Alkorta-Aranburu, G., Addis, E. A., US-Venezuela Collaborative Research Group, Cardon, L. R., Housman, D. E., & Wexler, N. S. (2007). Replication of twelve association studies for Huntington's disease residual age of onset in large Venezuelan kindreds. *Journal of medical genetics*, *44*(1), 44–50.
- Aosaki, T., Kimura, M., & Graybiel, A. M. (1995). Temporal and spatial characteristics of tonically active neurons of the primate's striatum. *Journal of neurophysiology*, *73*(3), 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.
- Aquino, C. C., & Fox, S. H. (2015). Clinical spectrum of levodopa-induced complications. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, *30*(1), 80–89.
- Araya, R., Vogels, T. P., & Yuste, R. (2014). Activity-dependent dendritic spine neck changes are correlated with synaptic strength. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *111*(28), E2895–E2904.
- Arbuthnott, G. W., & Wickens, J. (2007). Space, time and dopamine. *Trends in neurosciences*, *30*(2), 62–69.
- Arbuthnott, G. W., Ingham, C. A., & Wickens, J. R. (2000). Dopamine and synaptic plasticity in the neostriatum. *Journal of anatomy*, *196* (Pt 4)(Pt 4), 587–596.
- Athalye, V. R., Santos, F. J., Carmena, J. M., & Costa, R. M. (2018). Evidence for a neural law of effect. *Science (New York, N.Y.)*, *359*(6379), 1024–1029.
- Atkinson, R. C., & Shiffrin, R. M. (1968). Human Memory: A Proposed System and its Control Processes. *Psychology of Learning and Motivation - Advances in Research and Theory*, *2*(C), 89–195.

Aymerich, M. S., Barroso-Chinea, P., Pérez-Manso, M., Muñoz-Patiño, A. M., Moreno-Igoa, M., González-Hernández, T., & Lanciego, J. L. (2006). Consequences of unilateral nigrostriatal denervation on the thalamostriatal pathway in rats. *The European journal of neuroscience*, 23(8), 2099–2108.

B

Baddeley A. (2000). The episodic buffer: a new component of working memory?. *Trends in cognitive sciences*, 4(11), 417–423.

Baddeley, A., & Hitch, G. (1974). Working memory. In G. H. Bower (Ed.), *The psychology of learning and motivation: Advances in research and theory* (Vol. 8, pp. 47-89). New York: Academic Press.

Badreddine, N., Zalcman, G., Appaix, F., Becq, G., Tremblay, N., Saudou, F., Achard, S., & Fino, E. (2022). Spatiotemporal reorganization of corticostriatal networks encodes motor skill learning. *Cell reports*, 39(1), 110623.

Balleine, B. W., & O'Doherty, J. P. (2010). Human and rodent homologies in action control: corticostriatal determinants of goal-directed and habitual action. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 35(1), 48–69.

Balleine, B. W., Liljeholm, M., & Ostlund, S. B. (2009). The integrative function of the basal ganglia in instrumental conditioning. *Behavioural brain research*, 199(1), 43–52.

Bamford, N. S., Zhang, H., Schmitz, Y., Wu, N. P., Cepeda, C., Levine, M. S., Schmauss, C., Zakharenko, S. S., Zablow, L., & Sulzer, D. (2004). Heterosynaptic dopamine neurotransmission selects sets of corticostriatal terminals. *Neuron*, 42(4), 653–663.

Barbera, G., Liang, B., Zhang, L., Gerfen, C. R., Culurciello, E., Chen, R., Li, Y., & Lin, D. T. (2016). Spatially Compact Neural Clusters in the Dorsal Striatum Encode Locomotion Relevant Information. *Neuron*, 92(1), 202–213.

Bargas, J., Galarraga, E., & Aceves, J. (1989). An early outward conductance modulates the firing latency and frequency of neostriatal neurons of the rat brain. *Experimental brain research*, 75(1), 146–156.

Barnes, T. D., Kubota, Y., Hu, D., Jin, D. Z., & Graybiel, A. M. (2005). Activity of striatal neurons reflects dynamic encoding and recoding of procedural memories. *Nature*, 437(7062), 1158–1161.

Barnes, T. D., Mao, J. B., Hu, D., Kubota, Y., Dreyer, A. A., Stamoulis, C., Brown, E. N., & Graybiel, A. M. (2011). Advance cueing produces enhanced action-boundary patterns of spike activity in the sensorimotor striatum. *Journal of neurophysiology*, 105(4), 1861–1878.

Barroso-Chinea, P., Castle, M., Aymerich, M. S., & Lanciego, J. L. (2008). Expression of vesicular glutamate transporters 1 and 2 in the cells of origin of the rat thalamostriatal pathway. *Journal of chemical neuroanatomy*, 35(1), 101–107.

Basu, J., Zaremba, J. D., Cheung, S. K., Hitti, F. L., Zemelman, B. V., Losonczy, A., & Siegelbaum, S. A. (2016). Gating of hippocampal activity, plasticity, and memory by entorhinal cortex long-range inhibition. *Science (New York, N.Y.)*, 351(6269), aaa5694.

- Basu, J., Srinivas, K. V., Cheung, S. K., Taniguchi, H., Huang, Z. J., & Siegelbaum, S. A. (2013). A cortico-hippocampal learning rule shapes inhibitory microcircuit activity to enhance hippocampal information flow. *Neuron*, *79*(6), 1208–1221.
- Beaunieux, H., Hubert, V., Pitel, A. L., Desgranges, B., & Eustache, F. (2009). Episodic memory deficits slow down the dynamics of cognitive procedural learning in normal ageing. *Memory (Hove, England)*, *17*(2), 197–207.
- Beaunieux, H., Hubert, V., Witkowski, T., Pitel, A. L., Rossi, S., Danion, J. M., Desgranges, B., & Eustache, F. (2006). Which processes are involved in cognitive procedural learning?. *Memory (Hove, England)*, *14*(5), 521–539.
- Beck, G., Singh, A., Zhang, J., Potts, L. F., Woo, J. M., Park, E. S., Mochizuki, H., Mouradian, M. M., & Papa, S. M. (2019). Role of striatal Δ FosB in l-Dopa-induced dyskinesias of parkinsonian nonhuman primates. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *116*(37), 18664–18672.
- Beckstead R. M. (1983). A pallidostriatal projection in the cat and monkey. *Brain research bulletin*, *11*(6), 629–632.
- Beckstead, R. M., Domesick, V. B., & Nauta, W. J. (1979). Efferent connections of the substantia nigra and ventral tegmental area in the rat. *Brain research*, *175*(2), 191–217.
- Benecke, R., Rothwell, J. C., Dick, J. P., Day, B. L., & Marsden, C. D. (1987). Disturbance of sequential movements in patients with Parkinson's disease. *Brain : a journal of neurology*, *110* (Pt 2), 361–379.
- Bennett, B. D., & Bolam, J. P. (1994). Synaptic input and output of parvalbumin-immunoreactive neurons in the neostriatum of the rat. *Neuroscience*, *62*(3), 707–719.
- Bennett, B. D., & Bolam, J. P. (1993). Characterization of calretinin-immunoreactive structures in the striatum of the rat. *Brain research*, *609*(1-2), 137–148.
- Bentivoglio, M. and Morelli, M. (2005) Chapter I The organization and circuits of mesencephalic dopaminergic neurons and the distribution of dopamine receptors in the brain, in *Handbook of chemical neuroanatomy*. Elsevier, pp. 1–107.
- Bell, C. C., Han, V. Z., Sugawara, Y., & Grant, K. (1997). Synaptic plasticity in a cerebellum-like structure depends on temporal order. *Nature*, *387*(6630), 278–281.
- Bell C. C. (2002). Evolution of cerebellum-like structures. *Brain, behavior and evolution*, *59*(5-6), 312–326.
- Bender, V. A., Bender, K. J., Brasier, D. J., & Feldman, D. E. (2006). Two coincidence detectors for spike timing-dependent plasticity in somatosensory cortex. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, *26*(16), 4166–4177.
- Bennett, B. D., & Bolam, J. P. (1994). Synaptic input and output of parvalbumin-immunoreactive neurons in the neostriatum of the rat. *Neuroscience*, *62*(3), 707–719.

- Bennett, B. D., Callaway, J. C., & Wilson, C. J. (2000). Intrinsic membrane properties underlying spontaneous tonic firing in neostriatal cholinergic interneurons. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 20(22), 8493–8503.
- Berardelli, A., Rothwell, J. C., Thompson, P. D., & Hallett, M. (2001). Pathophysiology of bradykinesia in Parkinson's disease. *Brain : a journal of neurology*, 124(Pt 11), 2131–2146.
- Berendse, H. W., & Groenewegen, H. J. (1991). Restricted cortical termination fields of the midline and intralaminar thalamic nuclei in the rat. *Neuroscience*, 42(1), 73–102.
- Berendse, H. W., & Groenewegen, H. J. (1990). Organization of the thalamostriatal projections in the rat, with special emphasis on the ventral striatum. *The Journal of comparative neurology*, 299(2), 187–228.
- Bergstrom, H. C., Lipkin, A. M., Lieberman, A. G., Pinard, C. R., Gunduz-Cinar, O., Brockway, E. T., Taylor, W. W., Nonaka, M., Bukalo, O., Wills, T. A., Rubio, F. J., Li, X., Pickens, C. L., Winder, D. G., & Holmes, A. (2018). Dorsolateral Striatum Engagement Interferes with Early Discrimination Learning. *Cell reports*, 23(8), 2264–2272.
- 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.
- Berlucchi, G. (2002). *The Origin of the Term plasticity in the Neurosciences: Ernesto Lugaro and Chemical Synaptic Transmission*. *Journal for the History of Neurosciences*, Vol. XI, 3, pp. 305–309 (5).
- Bernácer, J., Prensa, L., & Giménez-Amaya, J. M. (2012). Distribution of GABAergic interneurons and dopaminergic cells in the functional territories of the human striatum. *PLoS one*, 7(1), e30504.
- Bernácer, J., Prensa, L., & Giménez-Amaya, J. M. (2007). Cholinergic interneurons are differentially distributed in the human striatum. *PLoS one*, 2(11), e1174.
- Bertran-Gonzalez, J., Bosch, C., Maroteaux, M., Matamales, M., Hervé, D., Valjent, E., & Girault, J. A. (2008). Opposing patterns of signaling activation in dopamine D1 and D2 receptor-expressing striatal neurons in response to cocaine and haloperidol. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 28(22), 5671–5685.
- Bertran-Gonzalez, J., Hervé, D., Girault, J. A., & Valjent, E. (2010). What is the Degree of Segregation between Striatonigral and Striatopallidal Projections?. *Frontiers in neuroanatomy*, 4, 136.
- Bevan, M. D., Booth, P. A., Eaton, S. A., & Bolam, J. P. (1998). Selective innervation of neostriatal interneurons by a subclass of neuron in the globus pallidus of the rat. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 18(22), 9438–9452.
- Bevan, M. D., & Wilson, C. J. (1999). Mechanisms underlying spontaneous oscillation and rhythmic firing in rat subthalamic neurons. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 19(17), 7617–7628.

- Bi, G. Q., & Poo, M. M. (1998). Synaptic modifications in cultured hippocampal neurons: dependence on spike timing, synaptic strength, and postsynaptic cell type. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, *18*(24), 10464–10472.
- Bishop, G. A., Chang, H. T., & Kitai, S. T. (1982). Morphological and physiological properties of neostriatal neurons: an intracellular horseradish peroxidase study in the rat. *Neuroscience*, *7*(1), 179–191.
- Blackwell, K. T., Czubayko, U., & Plenz, D. (2003). Quantitative estimate of synaptic inputs to striatal neurons during up and down states in vitro. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, *23*(27), 9123–9132.
- Blahak, C., Bänzner, H., Capelle, H. H., Wöhrle, J. C., Weigel, R., Hennerici, M. G., & Krauss, J. K. (2009). Rapid response of parkinsonian tremor to STN-DBS changes: direct modulation of oscillatory basal ganglia activity?. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, *24*(8), 1221–1225.
- Bliss, T. V., & Collingridge, G. L. (1993). A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature*, *361*(6407), 31–39.
- Bliss, T. V., & Lømo, T. (1973). Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *The Journal of physiology*, *232*(2), 331–356.
- Blomeley, C. P., & Bracci, E. (2009). Serotonin excites fast-spiking interneurons in the striatum. *The European journal of neuroscience*, *29*(8), 1604–1614.
- Bock O. (2012) Sensorimotor Adaptation. In: Seel N.M. (eds) Encyclopedia of the Sciences of Learning. Springer, Boston, MA.
- Bogacz, R., & Gurney, K. (2007). The basal ganglia and cortex implement optimal decision making between alternative actions. *Neural computation*, *19*(2), 442–477.
- Bolam, J. P., Hanley, J. J., Booth, P. A., & Bevan, M. D. (2000). Synaptic organisation of the basal ganglia. *Journal of anatomy*, *196* (Pt 4)(Pt 4), 527–542.
- Bolam, J. P., Wainer, B. H., & 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*(3), 711–718.
- Bonnavion, P., Fernández, E. P., Varin, C., & de Kerchove d'Exaerde, A. (2019). It takes two to tango: Dorsal direct and indirect pathways orchestration of motor learning and behavioral flexibility. *Neurochemistry international*, *124*, 200–214.
- Bonsi, P., Cuomo, D., Ding, J., Sciamanna, G., Ulrich, S., Tschertner, A., Bernardi, G., Surmeier, D. J., & Pisani, A. (2007). Endogenous serotonin excites striatal cholinergic interneurons via the activation of 5-HT_{2C}, 5-HT₆, and 5-HT₇ serotonin receptors: implications for extrapyramidal side effects of serotonin reuptake inhibitors. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, *32*(8), 1840–1854.

- Borrell-Pagès, M., Zala, D., Humbert, S., & Saudou, F. (2006). Huntington's disease: from huntingtin function and dysfunction to therapeutic strategies. *Cellular and molecular life sciences : CMLS*, *63*(22), 2642–2660.
- Bostan, A. C., Dum, R. P., & Strick, P. L. (2010). The basal ganglia communicate with the cerebellum. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *107*(18), 8452–8456.
- Boyd, L. A., Edwards, J. D., Siengsukon, C. S., Vidoni, E. D., Wessel, B. D., & Lindsell, M. A. (2009). Motor sequence chunking is impaired by basal ganglia stroke. *Neurobiology of learning and memory*, *92*(1), 35–44.
- Braak, H., Ghebremedhin, E., Rüb, U., Bratzke, H., & Del Tredici, K. (2004). Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell and tissue research*, *318*(1), 121–134.
- Bracci, E., Centonze, D., Bernardi, G., and Calabresi, P. (2002). Dopamine Excites Fast-Spiking Interneurons in the Striatum. *J. Neurophysiol.* *87*, 2190–2194.
- Bracci, E., & Panzeri, S. (2006). Excitatory GABAergic effects in striatal projection neurons. *Journal of neurophysiology*, *95*(2), 1285–1290.
- Bradfield, L. A., Bertran-Gonzalez, J., Chieng, B., & Balleine, B. W. (2013). The thalamostriatal pathway and cholinergic control of goal-directed action: interlacing new with existing learning in the striatum. *Neuron*, *79*(1), 153–166.
- Brandalise, F., Carta, S., Helmchen, F., Lisman, J., & Gerber, U. (2016). Dendritic NMDA spikes are necessary for timing-dependent associative LTP in CA3 pyramidal cells. *Nature communications*, *7*, 13480.
- Brandalise, F., & Gerber, U. (2014). Mossy fiber-evoked subthreshold responses induce timing-dependent plasticity at hippocampal CA3 recurrent synapses. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *111*(11), 4303–4308.
- Brimblecombe, K. R., & Cragg, S. J. (2017). The Striosome and Matrix Compartments of the Striatum: A Path through the Labyrinth from Neurochemistry toward Function. *ACS chemical neuroscience*, *8*(2), 235–242.
- Brimblecombe, K. R., & Cragg, S. J. (2015). Substance P Weights Striatal Dopamine Transmission Differently within the Striosome-Matrix Axis. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, *35*(24), 9017–9023.
- Brog, J. S., Salyapongse, A., Deutch, A. Y., & 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. *The Journal of comparative neurology*, *338*(2), 255–278.
- Brooks, D., & Halliday, G. M. (2009). Intralaminar nuclei of the thalamus in Lewy body diseases. *Brain research bulletin*, *78*(2-3), 97–104.
- Brown, H. D., Baker, P. M., & Ragozzino, M. E. (2010). The parafascicular thalamic nucleus concomitantly influences behavioral flexibility and dorsomedial striatal acetylcholine output in

rats. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 30(43), 14390–14398.

Brown, L. L., Markman, M. H., Wolfson, L. I., Dvorkin, B., Warner, C., & Katzman, R. (1979). A direct role of dopamine in the rat subthalamic nucleus and an adjacent intrapeduncular area. *Science (New York, N.Y.)*, 206(4425), 1416–1418.

Brusa, L., Ceravolo, R., Kiferle, L., Monteleone, F., Iani, C., Schillaci, O., Stanzione, P., & Koch, G. (2012). Metabolic changes induced by theta burst stimulation of the cerebellum in dyskinetic Parkinson's disease patients. *Parkinsonism & related disorders*, 18(1), 59–62.

Brzosko, Z., Mierau, S. B., & Paulsen, O. (2019). Neuromodulation of Spike-Timing-Dependent Plasticity: Past, Present, and Future. *Neuron*, 103(4), 563–581.

Burger, A. A., Gross, C. G., & Rocha-Miranda, C. E. (1974). Effects of ventral putamen lesions on discrimination learning by monkeys. *Journal of comparative and physiological psychology*, 86(3), 440–446.

Burke, D. A., Rotstein, H. G., & Alvarez, V. A. (2017). Striatal Local Circuitry: A New Framework for Lateral Inhibition. *Neuron*, 96(2), 267–284.

Burton, A. C., Nakamura, K., & Roesch, M. R. (2015). From ventral-medial to dorsal-lateral striatum: neural correlates of reward-guided decision-making. *Neurobiology of learning and memory*, 117, 51–59.

C

Cajal, R. S. Y. (1901). *Recuerdos de mi vida*. Independently published.

Calabresi, P., Centonze, D., Gubellini, P., Marfia, G. A., Pisani, A., Sancesario, G., & Bernardi, G. (2000). Synaptic transmission in the striatum: from plasticity to neurodegeneration. *Progress in neurobiology*, 61(3), 231–265.

Calabresi, P., Lacey, M. G., & North, R. A. (1989). Nicotinic excitation of rat ventral tegmental neurones in vitro studied by intracellular recording. *British journal of pharmacology*, 98(1), 135–140.

Calabresi, P., Pisani, A., Rothwell, J., Ghiglieri, V., Obeso, J. A., & Picconi, B. (2016). Hyperkinetic disorders and loss of synaptic downscaling. *Nature neuroscience*, 19(7), 868–875.

Calabresi, P., Picconi, B., Tozzi, A., Ghiglieri, V., & Di Filippo, M. (2014). Direct and indirect pathways of basal ganglia: a critical reappraisal. *Nature neuroscience*, 17(8), 1022–1030.

Calabresi, P., Picconi, B., Tozzi, A., & Di Filippo, M. (2007). Dopamine-mediated regulation of corticostriatal synaptic plasticity. *Trends in neurosciences*, 30(5), 211–219.

Calabresi, P., Pisani, A., Mercuri, N. B., & Bernardi, G. (1996). The corticostriatal projection: from synaptic plasticity to dysfunctions of the basal ganglia. *Trends in neurosciences*, 19(1), 19–24.

Caligiore, D., Pezzulo, G., Baldassarre, G., Bostan, A. C., Strick, P. L., Doya, K., Helmich, R. C., Dirks, M., Houk, J., Jörntell, H., Lago-Rodriguez, A., Galea, J. M., Miall, R. C., Popa, T., Kishore, A., Verschure, P. F.,

- Zucca, R., & Herreros, I. (2017). Consensus Paper: Towards a Systems-Level View of Cerebellar Function: the Interplay Between Cerebellum, Basal Ganglia, and Cortex. *Cerebellum (London, England)*, *16*(1), 203–229.
- Camina, E., & Güell, F. (2017). The neuroanatomical, neurophysiological and psychological basis of memory: Current models and their origins. In *Frontiers in Pharmacology* (Vol. 8, Issue JUN). Frontiers Media S.A.
- Carrillo-Reid, L., Tecuapetla, F., Vautrelle, N., Hernández, A., Vergara, R., Galarraga, E., & Bargas, J. (2009). Muscarinic enhancement of persistent sodium current synchronizes striatal medium spiny neurons. *Journal of neurophysiology*, *102*(2), 682–690.
- Castrioto, A., Lozano, A. M., Poon, Y. Y., Lang, A. E., Fallis, M., & Moro, E. (2011). Ten-year outcome of subthalamic stimulation in Parkinson disease: a blinded evaluation. *Archives of neurology*, *68*(12), 1550–1556.
- Cavaccini, A., Gritti, M., Giorgi, A., Locarno, A., Heck, N., Migliarini, S., Bertero, A., Mereu, M., Margiani, G., Trusel, M., Catelani, T., Marotta, R., De Luca, M. A., Caboche, J., Gozzi, A., Pasqualetti, M., & Tonini, R. (2018). Serotonergic Signaling Controls Input-Specific Synaptic Plasticity at Striatal Circuits. *Neuron*, *98*(4), 801–816.e7.
- Cazorla, M., de Carvalho, F. D., Chohan, M. O., Shegda, M., Chuhma, N., Rayport, S., Ahmari, S. E., Moore, H., & Kellendonk, C. (2014). Dopamine D2 receptors regulate the anatomical and functional balance of basal ganglia circuitry. *Neuron*, *81*(1), 153–164.
- Cenci, M. A., Jörntell, H., & Petersson, P. (2018). On the neuronal circuitry mediating L-DOPA-induced dyskinesia. *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)*, *125*(8), 1157–1169.
- Centonze, D., Grande, C., Usiello, A., Gubellini, P., Erbs, E., Martin, A. B., Pisani, A., Tognazzi, N., Bernardi, G., Moratalla, R., Borrelli, E., & Calabresi, P. (2003). Receptor subtypes involved in the presynaptic and postsynaptic actions of dopamine on striatal interneurons. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, *23*(15), 6245–6254.
- Cepeda, C., André, V. M., Yamazaki, I., Wu, N., Kleiman-Weiner, M., & Levine, M. S. (2008). Differential electrophysiological properties of dopamine D1 and D2 receptor-containing striatal medium-sized spiny neurons. *The European journal of neuroscience*, *27*(3), 671–682.
- Chang, H. T., Wilson, C. J., & Kitai, S. T. (1981). Single neostriatal efferent axons in the globus pallidus: a light and electron microscopic study. *Science (New York, N.Y.)*, *213*(4510), 915–918.
- Cho, J. H., Bayazitov, I. T., Meloni, E. G., Myers, K. M., Carlezon, W. A., Jr, Zakharenko, S. S., & Bolshakov, V. Y. (2011). Coactivation of thalamic and cortical pathways induces input timing-dependent plasticity in amygdala. *Nature neuroscience*, *15*(1), 113–122.
- Chuhma, N., Tanaka, K. F., Hen, R., & Rayport, S. (2011). Functional connectome of the striatal medium spiny neuron. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, *31*(4), 1183–1192.

- Cinotti, F., & Humphries, M. D. (2022). Bayesian Mapping of the Striatal Microcircuit Reveals Robust Asymmetries in the Probabilities and Distances of Connections. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 42(8), 1417–1435.
- Cisek, P., & Kalaska, J. F. (2010). Neural mechanisms for interacting with a world full of action choices. *Annual review of neuroscience*, 33, 269–298.
- Chan, C. S., Shigemoto, R., Mercer, J. N., & Surmeier, D. J. (2004). HCN2 and HCN1 channels govern the regularity of autonomous pacemaking and synaptic resetting in globus pallidus neurons. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 24(44), 9921–9932.
- Charpier, S., & Deniau, J. M. (1997). In vivo activity-dependent plasticity at cortico-striatal connections: evidence for physiological long-term potentiation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 94(13), 7036–7040.
- Chen, C. H., Fremont, R., Arteaga-Bracho, E. E., & Khodakhah, K. (2014). Short latency cerebellar modulation of the basal ganglia. *Nature neuroscience*, 17(12), 1767–1775.
- Chen, J. Y., Wang, E. A., Cepeda, C., & Levine, M. S. (2013). Dopamine imbalance in Huntington's disease: a mechanism for the lack of behavioral flexibility. *Frontiers in neuroscience*, 7, 114.
- Chen, J., Zeng, S. L., Rao, Z. R., & Shi, J. W. (1992). Serotonergic projections from the midbrain periaqueductal gray and nucleus raphe dorsalis to the nucleus parafascicularis of the thalamus. *Brain research*, 584(1-2), 294–298.
- Chesselet, M. F., & Robbins, E. (1989). Characterization of striatal neurons expressing high levels of glutamic acid decarboxylase messenger RNA. *Brain research*, 492(1-2), 237–244.
- Cohen, N. J., & Squire, L. R. (1980). Preserved learning and retention of pattern-analyzing skill in amnesia: dissociation of knowing how and knowing that. *Science (New York, N.Y.)*, 210(4466), 207–210.
- Collingridge, G. L., Kehl, S. J., & McLennan, H. (1983). Excitatory amino acids in synaptic transmission in the Schaffer collateral-commissural pathway of the rat hippocampus. *The Journal of physiology*, 334, 33–46.
- Connor, J. A., & Stevens, C. F. (1971). Voltage clamp studies of a transient outward membrane current in gastropod neural somata. *The Journal of physiology*, 213(1), 21–30.
- Consolo, S., Baldi, G., Giorgi, S., & Nannini, L. (1996b). The cerebral cortex and parafascicular thalamic nucleus facilitate in vivo acetylcholine release in the rat striatum through distinct glutamate receptor subtypes. *The European journal of neuroscience*, 8(12), 2702–2710.
- Consolo, S., Baronio, P., Guidi, G., & Di Chiara, G. (1996a). Role of the parafascicular thalamic nucleus and N-methyl-D-aspartate transmission in the D1-dependent control of in vivo acetylcholine release in rat striatum. *Neuroscience*, 71(1), 157–165.
- Contreras-Vidal, J. L., & Buch, E. R. (2003). Effects of Parkinson's disease on visuomotor adaptation. *Experimental brain research*, 150(1), 25–32.

- Corbit, L. H., & Janak, P. H. (2010). Posterior dorsomedial striatum is critical for both selective instrumental and Pavlovian reward learning. *The European journal of neuroscience*, *31*(7), 1312–1321.
- Cornwall, J., & 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 research bulletin*, *20*(2), 139–150.
- Costa R. M. (2011). A selectionist account of de novo action learning. *Current opinion in neurobiology*, *21*(4), 579–586.
- Costa, R. M., Cohen, D., & Nicolelis, M. A. (2004). Differential corticostriatal plasticity during fast and slow motor skill learning in mice. *Current biology : CB*, *14*(13), 1124–1134.
- Coutant, B., Frontera, J. L., Perrin, E., Combes, A., Tarpin, T., Menardy, F., Mailhes-Hamon, C., Perez, S., Degos, B., Venance, L., Léna, C., & Popa, D. (2022). Cerebellar stimulation prevents Levodopa-induced dyskinesia in mice and normalizes activity in a motor network. *Nature communications*, *13*(1), 3211.
- Cowan, R. L., & Wilson, C. J. (1994). Spontaneous firing patterns and axonal projections of single corticostriatal neurons in the rat medial agranular cortex. *Journal of neurophysiology*, *71*(1), 17–32.
- Cowan, W. M., & Powell, T. P. (1956). A study of thalamo-striate relations in the monkey. *Brain : a journal of neurology*, *79*(2), 364–390
- Coynel, D., Marrelec, G., Perlberg, V., Pélégriani-Issac, M., Van de Moortele, P. F., Ugurbil, K., Doyon, J., Benali, H., & Lehericy, S. (2010). Dynamics of motor-related functional integration during motor sequence learning. *NeuroImage*, *49*(1), 759–766.
- Cragg, S.J. (2006). Meaningful silences: how dopamine listens to the ACh pause. *Trends Neurosci*. *29*, 125–131.
- Crittenden, J. R., & Graybiel, A. M. (2011). Basal Ganglia disorders associated with imbalances in the striatal striosome and matrix compartments. *Frontiers in neuroanatomy*, *5*, 59.
- Crossman A. R. (1987). Primate models of dyskinesia: the experimental approach to the study of basal ganglia-related involuntary movement disorders. *Neuroscience*, *21*(1), 1–40.
- Cui, G., Jun, S. B., Jin, X., Pham, M. D., Vogel, S. S., Lovinger, D. M., & Costa, R. M. (2013). Concurrent activation of striatal direct and indirect pathways during action initiation. *Nature*, *494*(7436), 238–242.
- 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. *The Journal of physiology*, *593*(13), 2833–2849.
- 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*, e13185.
- Czubayko, U., & Plenz, D. (2002). Fast synaptic transmission between striatal spiny projection neurons. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *99*(24), 15764–15769.

D

- Dagher, A., Owen, A. M., Boecker, H., & Brooks, D. J. (1999). Mapping the network for planning: a correlational PET activation study with the Tower of London task. *Brain : a journal of neurology*, *122* (Pt 10), 1973–1987.
- Dan, Y., & Poo, M. M. (2006). Spike timing-dependent plasticity: from synapse to perception. *Physiological reviews*, *86*(3), 1033–1048.
- Dan, Y., & Poo, M. M. (2004). Spike timing-dependent plasticity of neural circuits. *Neuron*, *44*(1), 23–30.
- Dang, M. T., Yokoi, F., Yin, H. H., Lovinger, D. M., Wang, Y., & Li, Y. (2006). Disrupted motor learning and long-term synaptic plasticity in mice lacking NMDAR1 in the striatum. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *103*(41), 15254–15259.
- Dautan, D., Hacıoğlu Bay, H., Bolam, J. P., Gerdjikov, T. V., & Mena-Segovia, J. (2016). Extrinsic Sources of Cholinergic Innervation of the Striatal Complex: A Whole-Brain Mapping Analysis. *Frontiers in neuroanatomy*, *10*, 1.
- Dautan, D., Huerta-Ocampo, I., Witten, I. B., Deisseroth, K., Bolam, J. P., Gerdjikov, T., & Mena-Segovia, J. (2014). A major external source of cholinergic innervation of the striatum and nucleus accumbens originates in the brainstem. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, *34*(13), 4509–4518.
- Dawson, T. M., Bredt, D. S., Fotuhi, M., Hwang, P. M., & Snyder, S. H. (1991). Nitric oxide synthase and neuronal NADPH diaphorase are identical in brain and peripheral tissues. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *88*(17), 7797–7801.
- Dayan, E., & Cohen, L. G. (2011). Neuroplasticity subserving motor skill learning. *Neuron*, *72*(3), 443–454.
- Debanne, D., Gähwiler, B. H., & Thompson, S. M. (1998). Long-term synaptic plasticity between pairs of individual CA3 pyramidal cells in rat hippocampal slice cultures. *The Journal of physiology*, *507* (Pt 1)(Pt 1), 237–247.
- Debanne, D., Gähwiler, B. H., & Thompson, S. M. (1997). Bidirectional associative plasticity of unitary CA3-CA1 EPSPs in the rat hippocampus in vitro. *Journal of neurophysiology*, *77*(5), 2851–2855.
- Debanne, D., Gähwiler, B. H., & 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. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *93*(20), 11225–11230.
- Debanne, D., Gähwiler, B. H., & Thompson, S. M. (1994). Asynchronous pre- and postsynaptic activity induces associative long-term depression in area CA1 of the rat hippocampus in vitro. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *91*(3), 1148–1152.

- Dehorter, N., Guigoni, C., Lopez, C., Hirsch, J., Eusebio, A., Ben-Ari, Y., & Hammond, C. (2009). Dopamine-deprived striatal GABAergic interneurons burst and generate repetitive gigantic IPSCs in medium spiny neurons. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, *29*(24), 7776–7787.
- Degos, B., Deniau, J. M., Le Cam, J., Mailly, P., & Maurice, N. (2008). Evidence for a direct subthalamo-cortical loop circuit in the rat. *The European journal of neuroscience*, *27*(10), 2599–2610.
- DeLong M. R. (1990). Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends in neurosciences*, *13*(7), 281–285.
- Deng, Y. P., Wong, T., Wan, J. Y., & Reiner, A. (2014). Differential loss of thalamostriatal and corticostriatal input to striatal projection neuron types prior to overt motor symptoms in the Q140 knock-in mouse model of Huntington's disease. *Frontiers in systems neuroscience*, *8*, 198.
- Deniau, J. M., & Chevalier, G. (1985). Disinhibition as a basic process in the expression of striatal functions. II. The striato-nigral influence on thalamocortical cells of the ventromedial thalamic nucleus. *Brain Research*, *334*(2), 227–233.
- Deniau, J. M., Mailly, P., Maurice, N., & Charpier, S. (2007). The pars reticulata of the substantia nigra: a window to basal ganglia output. *Progress in Brain Research*, *160*, 151–172.
- Deschênes, M., Bourassa, J., Doan, V. D., & Parent, A. (1996). A single-cell study of the axonal projections arising from the posterior intralaminar thalamic nuclei in the rat. *The European journal of neuroscience*, *8*(2), 329–343.
- Desmurget, M., & Grafton, S. (2000). Forward modeling allows feedback control for fast reaching movements. *Trends in cognitive sciences*, *4*(11), 423–431.
- DeVito, J. L., & Anderson, M. E. (1982). An autoradiographic study of efferent connections of the globus pallidus in *Macaca mulatta*. *Experimental brain research*, *46*(1), 107–117.
- Díaz-Hernández, E., Contreras-López, R., Sánchez-Fuentes, A., Rodríguez-Sibrían, L., Ramírez-Jarquín, J. O., & Tecuapetla, F. (2018). The Thalamostriatal Projections Contribute to the Initiation and Execution of a Sequence of Movements. *Neuron*, *100*(3), 739–752.e5.
- Diedrichsen, J., Hashambhoy, Y., Rane, T., & Shadmehr, R. (2005). Neural correlates of reach errors. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, *25*(43), 9919–9931.
- DiFiglia, M., Pasik, P., & Pasik, T. (1976). A Golgi study of neuronal types in the neostriatum of monkeys. *Brain research*, *114*(2), 245–256.
- Di Filippo, M., Picconi, B., Tantucci, M., Ghiglieri, V., Bagetta, V., Sgobio, C., Tozzi, A., Parnetti, L., & Calabresi, P. (2009). Short-term and long-term plasticity at corticostriatal synapses: implications for learning and memory. *Behavioural brain research*, *199*(1), 108–118.
- Dimova R, Vuillet J, Nieoullon A, Kerkerian-Le Goff L (1993) Ultrastructural features of the choline acetyltransferase-containing neurons and relationships with nigral dopaminergic and cortical afferent pathways in the rat striatum. *Neuroscience* *53*:1059 –1071

- Ding, L., & Gold, J. I. (2013). The basal ganglia's contributions to perceptual decision making. *Neuron*, 79(4), 640–649.
- Ding JB, Guzman JN, Peterson JD, Goldberg JA, Surmeier DJ. (2010). Thalamic gating of corticostriatal signaling by cholinergic interneurons. *Neuron* 67: 294–307
- Ding, J., Peterson, J. D., & Surmeier, D. J. (2008). Corticostriatal and thalamostriatal synapses have distinctive properties. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 28(25), 6483–6492.
- Doig, N. M., Moss, J., & Bolam, J. P. (2010). Cortical and thalamic innervation of direct and indirect pathway medium-sized spiny neurons in mouse striatum. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 30(44), 14610–14618.
- Doig, N. M., Magill, P. J., Apicella, P., Bolam, J. P., & Sharott, A. (2014). Cortical and thalamic excitation mediate the multiphasic responses of striatal cholinergic interneurons to motivationally salient stimuli. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 34(8), 3101–3117.
- Dong, Y., Fukuyama, H., Honda, M., Okada, T., Hanakawa, T., Nakamura, K., Nagahama, Y., Nagamine, T., Konishi, J., & Shibasaki, H. (2000). Essential role of the right superior parietal cortex in Japanese kana mirror reading: An fMRI study. *Brain : a journal of neurology*, 123 (Pt 4), 790–799.
- Donoghue, J. P., & Herkenham, M. (1986). Neostriatal projections from individual cortical fields conform to histochemically distinct striatal compartments in the rat. *Brain research*, 365(2), 397–403.
- Donoghue, J. P., & Kitai, S. T. (1981). A collateral pathway to the neostriatum from corticofugal neurons of the rat sensory-motor cortex: an intracellular HRP study. *The Journal of comparative neurology*, 201(1), 1–13.
- Doya K. (1999). What are the computations of the cerebellum, the basal ganglia and the cerebral cortex?. *Neural networks : the official journal of the International Neural Network Society*, 12(7-8), 961–974.
- Doya K. (2000). Complementary roles of basal ganglia and cerebellum in learning and motor control. *Current opinion in neurobiology*, 10(6), 732–739.
- Doyon, J., Bellec, P., Amsel, R., Penhune, V., Monchi, O., Carrier, J., Lehericy, S., & Benali, H. (2009). Contributions of the basal ganglia and functionally related brain structures to motor learning. *Behavioural brain research*, 199(1), 61–75.
- Doyon, J., & Benali, H. (2005). Reorganization and plasticity in the adult brain during learning of motor skills. *Current opinion in neurobiology*, 15(2), 161–167.
- Doyon, J., Gabbitov, E., Vahdat, S., Lungu, O., & Boutin, A. (2018). Current issues related to motor sequence learning in humans. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, 20, 89–97.
- Doyon, J., Orban, P., Barakat, M., Debas, K., Lungu, O., Albouy, G., Fogel, S., Proulx, S., Laventure, S., Deslauriers, J., Duchesne, C., Carrier, J., & Benali, H. (2011). Plasticité fonctionnelle du cerveau et

apprentissage moteur - Imagerie et cognition (5) [Functional brain plasticity associated with motor learning]. *Medecine sciences : M/S*, 27(4), 413–420.

Doyon, J., Owen, A. M., Petrides, M., Sziklas, V., & Evans, A. C. (1996). Functional anatomy of visuomotor skill learning in human subjects examined with positron emission tomography. *The European journal of neuroscience*, 8(4), 637–648.

Doyon, J., Penhune, V., & Ungerleider, L. G. (2003). Distinct contribution of the cortico-striatal and cortico-cerebellar systems to motor skill learning. *Neuropsychologia*, 41(3), 252–262.

Dubach, M., Schmidt, R., Kunkel, D., Bowden, D. M., Martin, R., & German, D. C. (1987). Primate neostriatal neurons containing tyrosine hydroxylase: immunohistochemical evidence. *Neuroscience letters*, 75(2), 205–210.

Dubé, L., Smith, A. D., & 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. *The Journal of comparative neurology*, 267(4), 455–471.

Dudman, J. T., Tsay, D., & Siegelbaum, S. A. (2007). A role for synaptic inputs at distal dendrites: instructive signals for hippocampal long-term plasticity. *Neuron*, 56(5), 866–879.

Durieux, P. F., Bearzatto, B., Guiducci, S., Buch, T., Waisman, A., Zoli, M., Schiffmann, S. N., & de Kerchove d'Exaerde, A. (2009). D2R striatopallidal neurons inhibit both locomotor and drug reward processes. *Nature neuroscience*, 12(4), 393–395.

Durieux, P. F., Schiffmann, S. N., & de Kerchove d'Exaerde, A. (2012). Differential regulation of motor control and response to dopaminergic drugs by D1R and D2R neurons in distinct dorsal striatum subregions. *The EMBO journal*, 31(3), 640–653.

E

el Mansari, M., & Blier, P. (1997). In vivo electrophysiological characterization of 5-HT receptors in the guinea pig head of caudate nucleus and orbitofrontal cortex. *Neuropharmacology*, 36(4-5), 577–588.

el Mansari, M., Radja, F., Ferron, A., Reader, T. A., Molina-Holgado, E., & Descarries, L. (1994). Hypersensitivity to serotonin and its agonists in serotonin-hyperinnervated neostriatum after neonatal dopamine denervation. *European journal of pharmacology*, 261(1-2), 171–178.

Elghaba, R., Vautrelle, N., & Bracci, E. (2016). Mutual Control of Cholinergic and Low-Threshold Spike Interneurons in the Striatum. *Frontiers in cellular neuroscience*, 10, 111.

Ellender, T. J., Harwood, J., Kosillo, P., Capogna, M., & Bolam, J. P. (2013). Heterogeneous properties of central lateral and parafascicular thalamic synapses in the striatum. *The Journal of physiology*, 591(1), 257–272.

English, D. F., Ibanez-Sandoval, O., Stark, E., Tecuapetla, F., Buzsáki, G., Deisseroth, K., Tepper, J. M., & Koos, T. (2011). GABAergic circuits mediate the reinforcement-related signals of striatal cholinergic interneurons. *Nature neuroscience*, 15(1), 123–130.

Enoki, R., Hu, Y. L., Hamilton, D., & Fine, A. (2009). Expression of long-term plasticity at individual synapses in hippocampus is graded, bidirectional, and mainly presynaptic: optical quantal analysis. *Neuron*, *62*(2), 242–253.

Eustache, F. (2012). Le paradoxe de l'identité singulière et plurielle : un paradigme inédit et un défi nouveau pour la neuropsychologie. *Revue de neuropsychologie*. *4*(1):9-23.

Eustache, F., Viard, A., & Desgranges, B. (2016). The MNESIS model: Memory systems and processes, identity and future thinking. *Neuropsychologia*, *87*, 96–109.

Eustache, F., & Desgranges, B. (2008). MNESIS: towards the integration of current multisystem models of memory. *Neuropsychology review*, *18*(1), 53–69.

Eustache, F. & Desgranges, B. (2003). Concepts et modèles en neuropsychologie de la mémoire : entre théorie et pratique clinique, In Evaluation et prise en charge des troubles mnésiques, T. Meulemans, B. Desgranges, S. Adam, F. Eustache (eds), Marseille : Solal, 13-49.

Exley, R., & Cragg, S. J. (2008). Presynaptic nicotinic receptors: a dynamic and diverse cholinergic filter of striatal dopamine neurotransmission. *British journal of pharmacology*, *153 Suppl 1*(Suppl 1), S283–S297.

F

Fasano, A., Aquino, C. C., Krauss, J. K., Honey, C. R., & Bloem, B. R. (2015). Axial disability and deep brain stimulation in patients with Parkinson disease. *Nature reviews. Neurology*, *11*(2), 98–110.

Faust, T. W., Assous, M., Shah, F., Tepper, J. M., & Koós, T. (2015). Novel fast adapting interneurons mediate cholinergic-induced fast GABA_A inhibitory postsynaptic currents in striatal spiny neurons. *The European journal of neuroscience*, *42*(2), 1764–1774.

Faust, T. W., Assous, M., Tepper, J. M., & Koós, T. (2016). Neostriatal GABAergic Interneurons Mediate Cholinergic Inhibition of Spiny Projection Neurons. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, *36*(36), 9505–9511.

Féger, J., Bevan, M., & Crossman, A. R. (1994). The projections from the parafascicular thalamic nucleus to the subthalamic nucleus and the striatum arise from separate neuronal populations: a comparison with the corticostriatal and corticosubthalamic efferents in a retrograde fluorescent double-labelling study. *Neuroscience*, *60*(1), 125–132.

Feldman D. E. (2012). The spike-timing dependence of plasticity. *Neuron*, *75*(4), 556–571.

Fibiger H. C. (1982). The organization and some projections of cholinergic neurons of the mammalian forebrain. *Brain research*, *257*(3), 327–388.

Figuroa, A., Galarraga, E., & Bargas, J. (2002). Muscarinic receptors involved in the subthreshold cholinergic actions of neostriatal spiny neurons. *Synapse (New York, N.Y.)*, *46*(4), 215–223.

Fino, E., Deniau, J. M., & Venance, L. (2009b). Brief subthreshold events can act as Hebbian signals for long-term plasticity. *PloS one*, *4*(8), e6557.

- Fino, E., Deniau, J. M., & Venance, L. (2008). Cell-specific spike-timing-dependent plasticity in GABAergic and cholinergic interneurons in corticostriatal rat brain slices. *The Journal of physiology*, 586(1), 265–282.
- Fino, E., Glowinski, J., & Venance, L. (2005). Bidirectional activity-dependent plasticity at corticostriatal synapses. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 25(49), 11279–11287.
- Fino, E., Paille, V., Deniau, J. M., & Venance, L. (2009a). Asymmetric spike-timing dependent plasticity of striatal nitric oxide-synthase interneurons. *Neuroscience*, 160(4), 744–754.
- Fino, E., Vandecasteele, M., Perez, S., Saudou, F., & Venance, L. (2018). Region-specific and state-dependent action of striatal GABAergic interneurons. *Nature communications*, 9(1), 3339.
- Fino, E., & Venance, L. (2011). Spike-timing dependent plasticity in striatal interneurons. *Neuropharmacology*, 60(5), 780–788.
- Fino, E., & Venance, L. (2010). Spike-timing dependent plasticity in the striatum. *Frontiers in synaptic neuroscience*, 2, 6.
- Fitts, P. M., & Posner, M. I. (1967). Human performance. Belmont: Brooks/Cole.
- Fobbs, W. C., Bariselli, S., Licholai, J. A., Miyazaki, N. L., Matikainen-Ankney, B. A., Creed, M. C., & Kravitz, A. V. (2020). Continuous Representations of Speed by Striatal Medium Spiny Neurons. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 40(8), 1679–1688.
- Foncelle, A., Mendes, A., Jędrzejewska-Szmek, J., Valtcheva, S., Berry, H., Blackwell, K. T., & Venance, L. (2018). Modulation of Spike-Timing Dependent Plasticity: Towards the Inclusion of a Third Factor in Computational Models. *Frontiers in computational neuroscience*, 12, 49.
- Foster, D. J., Gentry, P. R., Lizardi-Ortiz, J. E., Bridges, T. M., Wood, M. R., Niswender, C. M., Sulzer, D., Lindsley, C. W., Xiang, Z., & Conn, P. J. (2014). M5 receptor activation produces opposing physiological outcomes in dopamine neurons depending on the receptor's location. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 34(9), 3253–3262.
- François, C., Percheron, G., Yelnik, J., & Tandé, D. (1988). A topographic study of the course of nigral axons and of the distribution of pallidal axonal endings in the centre médian-parafascicular complex of macaques. *Brain research*, 473(1), 181–186.
- Frankle, W. G., Laruelle, M., & Haber, S. N. (2006). Prefrontal cortical projections to the midbrain in primates: evidence for a sparse connection. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 31(8), 1627–1636.
- Freeze, B. S., Kravitz, A. V., Hammack, N., Berke, J. D., & Kreitzer, A. C. (2013). Control of basal ganglia output by direct and indirect pathway projection neurons. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 33(47), 18531–18539.
- Freyaldenhoven, T. E., Ali, S. F., & Schmued, L. C. (1997). Systemic administration of MPTP induces thalamic neuronal degeneration in mice. *Brain research*, 759(1), 9–17.

Friedman, A., Homma, D., Gibb, L. G., Amemori, K., Rubin, S. J., Hood, A. S., Riad, M. H., & Graybiel, A. M. (2015). A Corticostriatal Path Targeting Striosomes Controls Decision-Making under Conflict. *Cell*, *161*(6), 1320–1333.

Froemke, R. C., Poo, M. M., & Dan, Y. (2005). Spike-timing-dependent synaptic plasticity depends on dendritic location. *Nature*, *434*(7030), 221–225.

Froemke, R. C., & Dan, Y. (2002). Spike-timing-dependent synaptic modification induced by natural spike trains. *Nature*, *416*(6879), 433–438.

Fujiyama, F., Kuramoto, E., Okamoto, K., Hioki, H., Furuta, T., Zhou, L., Nomura, S., & Kaneko, T. (2004). Presynaptic localization of an AMPA-type glutamate receptor in corticostriatal and thalamostriatal axon terminals. *The European journal of neuroscience*, *20*(12), 3322–3330.

Fukuda T. (2009). Network architecture of gap junction-coupled neuronal linkage in the striatum. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, *29*(4), 1235–1243.

Futami, T., Takakusaki, K., & Kitai, S. T. (1995). Glutamatergic and cholinergic inputs from the pedunculopontine tegmental nucleus to dopamine neurons in the substantia nigra pars compacta. *Neuroscience research*, *21*(4), 331–342.

G

Gage, G. J., Stoetzner, C. R., Wiltschko, A. B., & Berke, J. D. (2010). Selective activation of striatal fast-spiking interneurons during choice execution. *Neuron*, *67*(3), 466–479.

Gagnon, D., Petryszyn, S., Sanchez, M. G., Bories, C., Beaulieu, J. M., De Koninck, Y., Parent, A., & Parent, M. (2017). Striatal Neurons Expressing D₁ and D₂ Receptors are Morphologically Distinct and Differently Affected by Dopamine Denervation in Mice. *Scientific reports*, *7*, 41432.

Galarraga, E., Hernández-López, S., Reyes, A., Miranda, I., Bermudez-Rattoni, F., Vilchis, C., & Bargas, J. (1999). Cholinergic modulation of neostriatal output: a functional antagonism between different types of muscarinic receptors. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, *19*(9), 3629–3638.

Gangarossa, G., Espallergues, J., Mailly, P., De Bundel, D., de Kerchove d'Exaerde, A., Hervé, D., Girault, J. A., Valjent, E., & Krieger, P. (2013). Spatial distribution of D1R- and D2R-expressing medium-sized spiny neurons differs along the rostro-caudal axis of the mouse dorsal striatum. *Frontiers in neural circuits*, *7*, 124.

Gangarossa, G., Perez, S., Dembitskaya, Y., Prokin, I., Berry, H., & Venance, L. (2020). BDNF Controls Bidirectional Endocannabinoid Plasticity at Corticostriatal Synapses. *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)*, *30*(1), 197–214.

Gao, J. H., Parsons, L. M., Bower, J. M., Xiong, J., Li, J., & Fox, P. T. (1996). Cerebellum implicated in sensory acquisition and discrimination rather than motor control. *Science (New York, N.Y.)*, *272*(5261), 545–547.

- Gauthier, J., Parent, M., Lévesque, M., & Parent, A. (1999). The axonal arborization of single nigrostriatal neurons in rats. *Brain research*, *834*(1-2), 228–232.
- Geddes, C. E., Li, H., & Jin, X. (2018). Optogenetic Editing Reveals the Hierarchical Organization of Learned Action Sequences. *Cell*, *174*(1), 32–43.e15.
- Gerfen C. R. (1992). The neostriatal mosaic: multiple levels of compartmental organization. *Trends in neurosciences*, *15*(4), 133–139.
- Gerfen C. R. (1989). The neostriatal mosaic: striatal patch-matrix organization is related to cortical lamination. *Science (New York, N.Y.)*, *246*(4928), 385–388.
- Gerfen, C. R., Baimbridge, K. G., & Thibault, J. (1987). The neostriatal mosaic: III. Biochemical and developmental dissociation of patch-matrix mesostriatal systems. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, *7*(12), 3935–3944.
- Gerfen, C. R., Baimbridge, K. G., & Miller, J. J. (1985). The neostriatal mosaic: compartmental distribution of calcium-binding protein and parvalbumin in the basal ganglia of the rat and monkey. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *82*(24), 8780–8784.
- Gerfen, C. R., Engber, T. M., Mahan, L. C., Susel, Z., Chase, T. N., Monsma, F. J., Jr, & Sibley, D. R. (1990). D1 and D2 dopamine receptor-regulated gene expression of striatonigral and striatopallidal neurons. *Science (New York, N.Y.)*, *250*(4986), 1429–1432.
- Gerfen, C. R., Paletzki, R., & Heintz, N. (2013). GENSAT BAC cre-recombinase driver lines to study the functional organization of cerebral cortical and basal ganglia circuits. *Neuron*, *80*(6), 1368–1383.
- Gerfen, C. R., Staines, W. A., Arbuthnott, G. W., & Fibiger, H. C. (1982). Crossed connections of the substantia nigra in the rat. *The Journal of comparative neurology*, *207*(3), 283–303.
- Gerfen, C. R., & Surmeier, D. J. (2011). Modulation of striatal projection systems by dopamine. *Annual review of neuroscience*, *34*, 441–466.
- Gerfen, C. R., & Young, W. S., 3rd (1988). Distribution of striatonigral and striatopallidal peptidergic neurons in both patch and matrix compartments: an in situ hybridization histochemistry and fluorescent retrograde tracing study. *Brain research*, *460*(1), 161–167.
- Gertler, T. S., Chan, C. S., & Surmeier, D. J. (2008). Dichotomous anatomical properties of adult striatal medium spiny neurons. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, *28*(43), 10814–10824.
- Gervais, J., & Rouillard, C. (2000). Dorsal raphe stimulation differentially modulates dopaminergic neurons in the ventral tegmental area and substantia nigra. *Synapse (New York, N.Y.)*, *35*(4), 281–291.
- Giber, K., Diana, M. A., Plattner, V., Dugué, G. P., Bokor, H., Rousseau, C. V., Maglóczy, Z., Havas, L., Hangya, B., Wildner, H., Zeilhofer, H. U., Dieudonné, S., & Acsády, L. (2015). A subcortical inhibitory signal for behavioral arrest in the thalamus. *Nature neuroscience*, *18*(4), 562–568.
- Gil, R. (2010). *Abrégé de neuropsychologie* (5e éd.). Paris: Masson.

- Giordano, N., Iemolo, A., Mancini, M., Cacace, F., De Risi, M., Latagliata, E. C., Ghiglieri, V., Belenchi, G. C., Puglisi-Allegra, S., Calabresi, P., Picconi, B., & De Leonibus, E. (2018). Motor learning and metaplasticity in striatal neurons: relevance for Parkinson's disease. *Brain : a journal of neurology*, *141*(2), 505–520.
- Girasole, A. E., Lum, M. Y., Nathaniel, D., Bair-Marshall, C. J., Guenther, C. J., Luo, L., Kreitzer, A. C., & Nelson, A. B. (2018). A Subpopulation of Striatal Neurons Mediates Levodopa-Induced Dyskinesia. *Neuron*, *97*(4), 787–795.e6.
- Goldberg, J. A., & Reynolds, J. N. (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., & Spruston, N. (2002). Dendritic spikes as a mechanism for cooperative long-term potentiation. *Nature*, *418*(6895), 326–331.
- Gong, S., Doughty, M., Harbaugh, C. R., Cummins, A., Hatten, M. E., Heintz, N., & Gerfen, C. R. (2007). Targeting Cre recombinase to specific neuron populations with bacterial artificial chromosome constructs. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, *27*(37), 9817–9823.
- Gonzales, K. K., Pare, J. F., Wichmann, T., & Smith, Y. (2013). GABAergic inputs from direct and indirect striatal projection neurons onto cholinergic interneurons in the primate putamen. *The Journal of comparative neurology*, *521*(11), 2502–2522.
- Gonzales, K. K., & Smith, Y. (2015). Cholinergic interneurons in the dorsal and ventral striatum: anatomical and functional considerations in normal and diseased conditions. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1349*(1), 1–45.
- Gordon, U., Polsky, A., & Schiller, J. (2006). Plasticity compartments in basal dendrites of neocortical pyramidal neurons. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, *26*(49), 12717–12726.
- Gras, C., Amilhon, B., Lepicard, E. M., Poirel, O., Vinatier, J., Herbin, M., Dumas, S., Tzavara, E. T., Wade, M. R., Nomikos, G. G., Hanoun, N., Saurini, F., Kemel, M. L., Gasnier, B., Giros, B., & El Mestikawy, S. (2008). The vesicular glutamate transporter VGLUT3 synergizes striatal acetylcholine tone. *Nature neuroscience*, *11*(3), 292–300.
- Gras, C., Herzog, E., Belenchi, G. C., Bernard, V., Ravassard, P., Pohl, M., Gasnier, B., Giros, B., & El Mestikawy, S. (2002). A third vesicular glutamate transporter expressed by cholinergic and serotonergic neurons. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, *22*(13), 5442–5451.
- Graupner, M., & Brunel, N. (2012). Calcium-based plasticity model explains sensitivity of synaptic changes to spike pattern, rate, and dendritic location. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *109*(10), 3991–3996.
- Graveland, G. A., & DiFiglia, M. (1985). The frequency and distribution of medium-sized neurons with indented nuclei in the primate and rodent neostriatum. *Brain research*, *327*(1-2), 307–311.

- Graybiel A. M. (2005). The basal ganglia: learning new tricks and loving it. *Current opinion in neurobiology*, 15(6), 638–644.
- Graybiel A. M. (2000). The basal ganglia. *Current biology : CB*, 10(14), R509–R511.
- Graybiel A. M. (1998). The basal ganglia and chunking of action repertoires. *Neurobiology of learning and memory*, 70(1-2), 119–136.
- Graybiel A. M. (1995). Building action repertoires: memory and learning functions of the basal ganglia. *Current opinion in neurobiology*, 5(6), 733–741.
- Graybiel A. M. (1990). Neurotransmitters and neuromodulators in the basal ganglia. *Trends in neurosciences*, 13(7), 244–254.
- Graybiel, A. M., Aosaki, T., Flaherty, A. W., & Kimura, M. (1994). The basal ganglia and adaptive motor control. *Science (New York, N.Y.)*, 265(5180), 1826–1831.
- Graybiel, A. M., Baughman, R. W., & Eckenstein, F. (1986). Cholinergic neuropil of the striatum observes striosomal boundaries. *Nature*, 323(6089), 625–627.
- Graybiel, A. M., & Grafton, S. T. (2015). The striatum: where skills and habits meet. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 7(8), a021691.
- Green, R. H., Beatty, W. W., & Schwartzbaum, J. S. (1967). Comparative effects of septo-hippocampal and caudate lesions on avoidance behavior in rats. *Journal of comparative and physiological psychology*, 64(3), 444–452.
- Gremel, C. M., & Costa, R. M. (2013). Orbitofrontal and striatal circuits dynamically encode the shift between goal-directed and habitual actions. *Nature communications*, 4, 2264.
- Grillner, S., & Robertson, B. (2015). The basal ganglia downstream control of brainstem motor centres—an evolutionarily conserved strategy. *Current opinion in neurobiology*, 33, 47–52.
- Groenewegen H. J. (2003). The basal ganglia and motor control. *Neural plasticity*, 10(1-2), 107–120.
- Groenewegen, H. J., & Berendse, H. W. (1994). The specificity of the 'nonspecific' midline and intralaminar thalamic nuclei. *Trends in neurosciences*, 17(2), 52–57.
- Grunditz, A., Holbro, N., Tian, L., Zuo, Y., & Oertner, T. G. (2008). Spine neck plasticity controls postsynaptic calcium signals through electrical compartmentalization. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 28(50), 13457–13466.
- Grunberg BS, Krauthamer GM (1992) Sensory responses of intralaminar thalamic neurons activated by the superior colliculus. *Exp Brain Res* 88:541-550.
- Guerra, A., Suppa, A., D'Onofrio, V., Di Stasio, F., Ascì, F., Fabbrini, G., & Berardelli, A. (2019). Abnormal cortical facilitation and L-dopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease. *Brain stimulation*, 12(6), 1517–1525.
- Gulley, J. M., Kuwajima, M., Mayhill, E., & Rebec, G. V. (1999). Behavior-related changes in the activity of substantia nigra pars reticulata neurons in freely moving rats. *Brain research*, 845(1), 68–76.

Gustafsson, B., Wigström, H., Abraham, W. C., & Huang, Y. Y. (1987). Long-term potentiation in the hippocampus using depolarizing current pulses as the conditioning stimulus to single volley synaptic potentials. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 7(3), 774–780.

Guo, Q., Wang, D., He, X., Feng, Q., Lin, R., Xu, F., Fu, L., & Luo, M. (2015). Whole-brain mapping of inputs to projection neurons and cholinergic interneurons in the dorsal striatum. *PloS one*, 10(4), e0123381.

Guthrie, E.R. (1957). *The psychology of learning*. New York: Harper et Brothers.

H

Haber S. N. (2003). The primate basal ganglia: parallel and integrative networks. *Journal of chemical neuroanatomy*, 26(4), 317–330.

Haber, S. N., & Calzavara, R. (2009). The cortico-basal ganglia integrative network: the role of the thalamus. *Brain research bulletin*, 78(2-3), 69–74.

Haber, S. N., Groenewegen, H. J., Grove, E. A., & Nauta, W. J. (1985). Efferent connections of the ventral pallidum: evidence of a dual striato pallidofugal pathway. *The Journal of comparative neurology*, 235(3), 322–335.

Haber, S. N., Lynd-Balta, E., & Mitchell, S. J. (1993). The organization of the descending ventral pallidal projections in the monkey. *The Journal of comparative neurology*, 329(1), 111–128.

Haith, A. M., & Krakauer, J. W. (2013). Model-based and model-free mechanisms of human motor learning. *Advances in experimental medicine and biology*, 782, 1–21.

Hall, H., Reyes, S., Landeck, N., Bye, C., Leanza, G., Double, K., Thompson, L., Halliday, G., & Kirik, D. (2014). Hippocampal Lewy pathology and cholinergic dysfunction are associated with dementia in Parkinson's disease. *Brain : a journal of neurology*, 137(Pt 9), 2493–2508.

Han, V. Z., Grant, K., & Bell, C. C. (2000). Reversible associative depression and nonassociative potentiation at a parallel fiber synapse. *Neuron*, 27(3), 611–622.

Hassani, O. K., François, C., Yelnik, J., & Féger, J. (1997). Evidence for a dopaminergic innervation of the subthalamic nucleus in the rat. *Brain research*, 749(1), 88–94.

Häusser, M., Spruston, N., & Stuart, G. J. (2000). Diversity and dynamics of dendritic signaling. *Science (New York, N.Y.)*, 290(5492), 739–744.

Hawes, S. L., Evans, R. C., Unruh, B. A., Benkert, E. E., Gillani, F., Dumas, T. C., & Blackwell, K. T. (2015). Multimodal Plasticity in Dorsal Striatum While Learning a Lateralized Navigation Task. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 35(29), 10535–10549.

Hebb DO (1949) *The organization of behaviour. A neuropsychological theory*. Wiley, New York

Heindel, W. C., Butters, N., & Salmon, D. P. (1988). Impaired learning of a motor skill in patients with Huntington's disease. *Behavioral neuroscience*, 102(1), 141–147.

- Heinsen, H., Rüb, U., Gangnus, D., Jungkunz, G., Bauer, M., Ulmar, G., Bethke, B., Schüler, M., Böcker, F., Eisenmenger, W., Götz, M., & Strik, M. (1996). Nerve cell loss in the thalamic centromedian-parafascicular complex in patients with Huntington's disease. *Acta neuropathologica*, *91*(2), 161–168.
- Henderson JM, Carpenter K, Cartwright H, Halliday GM (2000a) Degeneration of the centre median-parafascicular complex in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 47:345-352.
- Henderson JM, Carpenter K, Cartwright H, Halliday GM (2000b) Loss of thalamic intralaminar nuclei in progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease: clinical and therapeutic implications. *Brain* 123 (Pt 7):1410-1421.
- Herkenham, M., & Pert, C. B. (1981). Mosaic distribution of opiate receptors, parafascicular projections and acetylcholinesterase in rat striatum. *Nature*, *291*(5814), 415–418.
- Hernández-Flores, T., Hernández-González, O., Pérez-Ramírez, M. B., Lara-González, E., Arias-García, M. A., Duhne, M., Pérez-Burgos, A., Prieto, G. A., Figueroa, A., Galarraga, E., & Bargas, J. (2015). Modulation of direct pathway striatal projection neurons by muscarinic M₄-type receptors. *Neuropharmacology*, *89*, 232–244.
- Hikosaka O. (1998). Neural systems for control of voluntary action--a hypothesis. *Advances in biophysics*, *35*, 81–102.
- Hikosaka, O., Nakahara, H., Rand, M. K., Sakai, K., Lu, X., Nakamura, K., Miyachi, S., & Doya, K. (1999). Parallel neural networks for learning sequential procedures. *Trends in neurosciences*, *22*(10), 464–471.
- Hilario, M., Holloway, T., Jin, X., & Costa, R. M. (2012). Different dorsal striatum circuits mediate action discrimination and action generalization. *The European journal of neuroscience*, *35*(7), 1105–1114.
- Hilker, R., Voges, J., Weisenbach, S., Kalbe, E., Burghaus, L., Ghaemi, M., Lehrke, R., Koulousakis, A., Herholz, K., Sturm, V., & Heiss, W. D. (2004). Subthalamic nucleus stimulation restores glucose metabolism in associative and limbic cortices and in cerebellum: evidence from a FDG-PET study in advanced Parkinson's disease. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, *24*(1), 7–16.
- Hines, R. M., Davies, P. A., Moss, S. J., & Maguire, J. (2012). Functional regulation of GABAA receptors in nervous system pathologies. *Current opinion in neurobiology*, *22*(3), 552–558.
- Hintiryan, H., Foster, N. N., Bowman, I., Bay, M., Song, M. Y., Gou, L., Yamashita, S., Bienkowski, M. S., Zingg, B., Zhu, M., Yang, X. W., Shih, J. C., Toga, A. W., & Dong, H. W. (2016). The mouse cortico-striatal projectome. *Nature neuroscience*, *19*(8), 1100–1114.
- Hoffman, D. A., & Johnston, D. (1999). Neuromodulation of dendritic action potentials. *Journal of neurophysiology*, *81*(1), 408–411.
- Holly, E. N., Davatolhagh, M. F., Choi, K., Alabi, O. O., Vargas Cifuentes, L., & Fuccillo, M. V. (2019). Striatal Low-Threshold Spiking Interneurons Regulate Goal-Directed Learning. *Neuron*, *103*(1), 92–101.e6.

Hoover, B. R., & Marshall, J. F. (2004). Molecular, chemical, and anatomical characterization of globus pallidus dopamine D2 receptor mRNA-containing neurons. *Synapse (New York, N.Y.)*, 52(2), 100–113.

Hoshi, E., Tremblay, L., Féger, J., Carras, P. L., & Strick, P. L. (2005). The cerebellum communicates with the basal ganglia. *Nature neuroscience*, 8(11), 1491–1493.

Hirsh R. (1974). The hippocampus and contextual retrieval of information from memory: a theory. *Behavioral biology*, 12(4), 421–444.

Hooks, B. M., Papale, A. E., Paletzki, R. F., Feroze, M. W., Eastwood, B. S., Couey, J. J., Winnubst, J., Chandrashekar, J., & Gerfen, C. R. (2018). Topographic precision in sensory and motor corticostriatal projections varies across cell type and cortical area. *Nature communications*, 9(1), 3549.

Huber K. M. (2018). Synaptic homeostasis: quality vs. quantity. *Nature neuroscience*, 21(6), 774–776.

Hubert, V., Beaunieux, H., Chételat, G., Platel, H., Landeau, B., Danion, J. M., Viader, F., Desgranges, B., & Francis Eustache (2007). The dynamic network subserving the three phases of cognitive procedural learning. *Human brain mapping*, 28(12), 1415–1429.

Huerta, M. F., Krubitzer, L. A., & Kaas, J. H. (1986). Frontal eye field as defined by intracortical microstimulation in squirrel monkeys, owl monkeys, and macaque monkeys: I. Subcortical connections. *The Journal of comparative neurology*, 253(4), 415–439.

Huerta-Ocampo, I., Mena-Segovia, J., & Bolam, J. P. (2014). Convergence of cortical and thalamic input to direct and indirect pathway medium spiny neurons in the striatum. *Brain structure & function*, 219(5), 1787–1800.

Humeau, Y., Shaban, H., Bissière, S., & Lüthi, A. (2003). Presynaptic induction of heterosynaptic associative plasticity in the mammalian brain. *Nature*, 426(6968), 841–845.

Hunnicutt, B. J., Jongbloets, B. C., Birdsong, W. T., Gertz, K. J., Zhong, H., & Mao, T. (2016). A comprehensive excitatory input map of the striatum reveals novel functional organization. *eLife*, 5, e19103.

I

Ibáñez-Sandoval, O., Tecuapetla, F., Unal, B., Shah, F., Koós, T., & Tepper, J. M. (2011). A novel functionally distinct subtype of striatal neuropeptide Y interneuron. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 31(46), 16757–16769.

Ibáñez-Sandoval, O., Tecuapetla, F., Unal, B., Shah, F., Koós, T., & Tepper, J. M. (2010). Electrophysiological and morphological characteristics and synaptic connectivity of tyrosine hydroxylase-expressing neurons in adult mouse striatum. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 30(20), 6999–7016.

Ichinohe, N., Mori, F., & 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 research*, 880(1-2), 191–197.

Imperato, A., Mulas, A., & Di Chiara, G. (1986). Nicotine preferentially stimulates dopamine release in the limbic system of freely moving rats. *European journal of pharmacology*, 132(2-3), 337–338.

Ipekchian N. M. (2010). Comparative Analysis of the Quantitative Characteristics of the Corticothalamic Projections of Parietal Cortex Fields 5 and 7. *Neurosci. Behav. Physiol.* 41,10–12.

Ito, M., Sakurai, M., & Tongroach, P. (1982). Climbing fibre induced depression of both mossy fibre responsiveness and glutamate sensitivity of cerebellar Purkinje cells. *The Journal of physiology*, 324, 113–134.

Irvine DR (1980) Acoustic properties of neurons in posteromedial thalamus of cat. *J Neurophysiol* 43:395-408.

Izawa, J., Criscimagna-Hemminger, S. E., & Shadmehr, R. (2012). Cerebellar contributions to reach adaptation and learning sensory consequences of action. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 32(12), 4230–4239.

Izawa, J., Rane, T., Donchin, O., & Shadmehr, R. (2008). Motor adaptation as a process of reoptimization. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 28(11), 2883–2891.

J

James, W. (1890). *The principles of psychology*. New York. Holt and company.

Jin, X., & Costa, R. M. (2015). Shaping action sequences in basal ganglia circuits. *Current opinion in neurobiology*, 33, 188–196.

Jin, X., & Costa, R. M. (2010). Start/stop signals emerge in nigrostriatal circuits during sequence learning. *Nature*, 466(7305), 457–462.

Jin, X., Tecuapetla, F., & Costa, R. M. (2014). Basal ganglia subcircuits distinctively encode the parsing and concatenation of action sequences. *Nature neuroscience*, 17(3), 423–430.

Jinno, S., & Kosaka, T. (2004). Parvalbumin is expressed in glutamatergic and GABAergic corticostriatal pathway in mice. *The Journal of comparative neurology*, 477(2), 188–201.

Joel, D., & Weiner, I. (1997). The connections of the primate subthalamic nucleus: indirect pathways and the open-interconnected scheme of basal ganglia-thalamocortical circuitry. *Brain research. Brain research reviews*, 23(1-2), 62–78.

Jog, M. S., Kubota, Y., Connolly, C. I., Hillegaart, V., & Graybiel, A. M. (1999). Building neural representations of habits. *Science (New York, N.Y.)*, 286(5445), 1745–1749.

Johansson, Y., & Silberberg, G. (2020). The Functional Organization of Cortical and Thalamic Inputs onto Five Types of Striatal Neurons Is Determined by Source and Target Cell Identities. *Cell reports*, 30(4), 1178–1194.e3.

Jouve, L., Salin, P., Melon, C., & 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. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 30(29), 9919–9928.

Jung, Y. J., Kim, H. J., Jeon, B. S., Park, H., Lee, W. W., & Paek, S. H. (2015). An 8-Year Follow-up on the Effect of Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation on Pain in Parkinson Disease. *JAMA neurology*, 72(5), 504–510.

K

Kaneko, T., & Fujiyama, F. (2002). Complementary distribution of vesicular glutamate transporters in the central nervous system. *Neuroscience research*, 42(4), 243–250.

Kargo, W. J., & Nitz, D. A. (2004). Improvements in the signal-to-noise ratio of motor cortex cells distinguish early versus late phases of motor skill learning. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 24(24), 5560–5569.

Karni, A., Meyer, G., Rey-Hipolito, C., Jezzard, P., Adams, M. M., Turner, R., & Ungerleider, L. G. (1998). The acquisition of skilled motor performance: fast and slow experience-driven changes in primary motor cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 95(3), 861–868.

Kato, S., Kuramochi, M., Kobayashi, K., Fukabori, R., Okada, K., Uchigashima, M., Watanabe, M., Tsutsui, Y., & Kobayashi, K. (2011). Selective neural pathway targeting reveals key roles of thalamostriatal projection in the control of visual discrimination. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 31(47), 17169–17179.

Katsaiti, I., & Nixon, J. (2018). Are There Benefits in Adding Catechol-O Methyltransferase Inhibitors in the Pharmacotherapy of Parkinson's Disease Patients? A Systematic Review. *Journal of Parkinson's disease*, 8(2), 217–231.

Kaufman, E. F., & Rosenquist, A. C. (1985). Efferent projections of the thalamic intralaminar nuclei in the cat. *Brain research*, 335(2), 257–279.

Kawaguchi Y. (1993). Physiological, morphological, and histochemical characterization of three classes of interneurons in rat neostriatum. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 13(11), 4908–4923.

Kawaguchi, Y., Wilson, C. J., Augood, S. J., & Emson, P. C. (1995). Striatal interneurons: chemical, physiological and morphological characterization. *Trends in neurosciences*, 18(12), 527–535.

Kawaguchi, Y., Wilson, C. J., & Emson, P. C. (1990). Projection subtypes of rat neostriatal matrix cells revealed by intracellular injection of biocytin. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 10(10), 3421–3438.

Kawaguchi, Y., Wilson, C. J., & Emson, P. C. (1989). Intracellular recording of identified neostriatal patch and matrix spiny cells in a slice preparation preserving cortical inputs. *Journal of neurophysiology*, 62(5), 1052–1068.

- Kawai, R., Markman, T., Poddar, R., Ko, R., Fantana, A. L., Dhawale, A. K., Kampff, A. R., & Ölveczky, B. P. (2015). Motor cortex is required for learning but not for executing a motor skill. *Neuron*, *86*(3), 800–812.
- Kelso, S. R., Ganong, A. H., & Brown, T. H. (1986). Hebbian synapses in hippocampus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *83*(14), 5326–5330.
- Kemp, J. M., & 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. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, *262*(845), 429–439.
- Kemp, J. M., & Powell, T. P. (1970). The cortico-striate projection in the monkey. *Brain : A Journal of Neurology*, *93*(3), 525–546.
- Kerenyi, L., Ricaurte, G. A., Schretlen, D. J., McCann, U., Varga, J., Mathews, W. B., Ravert, H. T., Dannals, R. F., Hilton, J., Wong, D. F., & Szabo, Z. (2003). Positron emission tomography of striatal serotonin transporters in Parkinson disease. *Archives of neurology*, *60*(9), 1223–1229.
- Kim, S. G., Uğurbil, K., & Strick, P. L. (1994). Activation of a cerebellar output nucleus during cognitive processing. *Science (New York, N.Y.)*, *265*(5174), 949–951.
- Kim, Y. S., & Yoon, B. E. (2017). Altered GABAergic Signaling in Brain Disease at Various Stages of Life. *Experimental neurobiology*, *26*(3), 122–131.
- Kimchi, E. Y., Torregrossa, M. M., Taylor, J. R., & Laubach, M. (2009). Neuronal correlates of instrumental learning in the dorsal striatum. *Journal of neurophysiology*, *102*(1), 475–489.
- Kimura M. (1990). Behaviorally contingent property of movement-related activity of the primate putamen. *Journal of neurophysiology*, *63*(6), 1277–1296.
- Kimura, M., Minamimoto, T., Matsumoto, N., & Hori, Y. (2004). Monitoring and switching of cortico-basal ganglia loop functions by the thalamo-striatal system. *Neuroscience research*, *48*(4), 355–360.
- Kincaid, A. E., Zheng, T., & Wilson, C. J. (1998). Connectivity and convergence of single corticostriatal axons. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, *18*(12), 4722–4731.
- Kinomura, S., Larsson, J., Gulyás, B., & Roland, P. E. (1996). Activation by attention of the human reticular formation and thalamic intralaminar nuclei. *Science (New York, N.Y.)*, *271*(5248), 512–515.
- Kirmse, K., Dvorzak, A., Kirischuk, S., & Grantyn, R. (2008). GABA transporter 1 tunes GABAergic synaptic transmission at output neurons of the mouse neostriatum. *The Journal of physiology*, *586*(23), 5665–5678.
- Kita, T., & Kita, H. (2012). The subthalamic nucleus is one of multiple innervation sites for long-range corticofugal axons: a single-axon tracing study in the rat. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, *32*(17), 5990–5999.
- Kita, T., Kita, H., & Kitai, S. T. (1984). Passive electrical membrane properties of rat neostriatal neurons in an in vitro slice preparation. *Brain research*, *300*(1), 129–139.

- Kita H. (1993). GABAergic circuits of the striatum. *Progress in brain research*, 99, 51–72.
- Kita, H., & Kitai, S. T. (1987). Efferent projections of the subthalamic nucleus in the rat: light and electron microscopic analysis with the PHA-L method. *The Journal of comparative neurology*, 260(3), 435–452.
- Kita, H., & Kitai, S. T. (1991). Intracellular study of rat globus pallidus neurons: membrane properties and responses to neostriatal, subthalamic and nigral stimulation. *Brain research*, 564(2), 296–305.
- Kita, H., Kosaka, T., & Heizmann, C. W. (1990). Parvalbumin-immunoreactive neurons in the rat neostriatum: a light and electron microscopic study. *Brain research*, 536(1-2), 1–15.
- Kitai, S. T., & Deniau, J. M. (1981). Cortical inputs to the subthalamus: intracellular analysis. *Brain research*, 214(2), 411–415.
- Kita, T., Shigematsu, N., & Kita, H. (2016). Intralaminar and tectal projections to the subthalamus in the rat. *The European journal of neuroscience*, 44(11), 2899–2908.
- Kobayashi, S., & Nakamura, Y. (2003). Synaptic organization of the rat parafascicular nucleus, with special reference to its afferents from the superior colliculus and the pedunculopontine tegmental nucleus. *Brain research*, 980(1), 80–91.
- Koch, G., Brusa, L., Carrillo, F., Lo Gerfo, E., Torriero, S., Oliveri, M., Mir, P., Caltagirone, C., & Stanzione, P. (2009). Cerebellar magnetic stimulation decreases levodopa-induced dyskinesias in Parkinson disease. *Neurology*, 73(2), 113–119.
- Kocsis, J. D., & Kitai, S. T. (1977). Dual excitatory inputs to caudate spiny neurons from substantia nigra stimulation. *Brain research*, 138(2), 271–283.
- Koester, H. J., & 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. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 95(16), 9596–9601.
- Koós, T., & Tepper, J. M. (2002). Dual cholinergic control of fast-spiking interneurons in the neostriatum. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 22(2), 529–535.
- Koós, T., & Tepper, J. M. (1999). Inhibitory control of neostriatal projection neurons by GABAergic interneurons. *Nature neuroscience*, 2(5), 467–472.
- Koós, T., Tepper, J. M., & Wilson, C. J. (2004). Comparison of IPSCs evoked by spiny and fast-spiking neurons in the neostriatum. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 24(36), 7916–7922.
- Konorski J (1948) Conditioned reflexes and neuron organization. Cambridge University Press, Cambridge
- Koralek, A. C., Costa, R. M., & Carmena, J. M. (2013). Temporally precise cell-specific coherence develops in corticostriatal networks during learning. *Neuron*, 79(5), 865–872.

- Koralek, A. C., Jin, X., Long, J. D., 2nd, Costa, R. M., & Carmena, J. M. (2012). Corticostriatal plasticity is necessary for learning intentional neuroprosthetic skills. *Nature*, *483*(7389), 331–335.
- Kosillo, P., Zhang, Y. F., Threlfell, S., & Cragg, S. J. (2016). Cortical Control of Striatal Dopamine Transmission via Striatal Cholinergic Interneurons. *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)*, *26*(11), 4160–4169.
- Kovalchuk, Y., Eilers, J., Lisman, J., & Konnerth, A. (2000). NMDA receptor-mediated subthreshold Ca(2+) signals in spines of hippocampal neurons. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, *20*(5), 1791–1799.
- Krauthamer GM, Krol JG, Grunweg BS (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., Kay, K., Thwin, M. T., Deisseroth, K., & Kreitzer, A. C. (2010). Regulation of parkinsonian motor behaviours by optogenetic control of basal ganglia circuitry. *Nature*, *466*(7306), 622–626.
- Kravitz, A. V., & Kreitzer, A. C. (2012). Striatal mechanisms underlying movement, reinforcement, and punishment. *Physiology (Bethesda, Md.)*, *27*(3), 167–177.
- Kravitz, A. V., Tye, L. D., & Kreitzer, A. C. (2012). Distinct roles for direct and indirect pathway striatal neurons in reinforcement. *Nature neuroscience*, *15*(6), 816–818.
- Kreitzer A. C. (2009). Physiology and pharmacology of striatal neurons. *Annual review of neuroscience*, *32*, 127–147.
- Kreitzer, A. C., & Malenka, R. C. (2008). Striatal plasticity and basal ganglia circuit function. *Neuron*, *60*(4), 543–554.
- Kress, G. J., Yamawaki, N., Wokosin, D. L., Wickersham, I. R., Shepherd, G. M., & Surmeier, D. J. (2013). Convergent cortical innervation of striatal projection neurons. *Nature neuroscience*, *16*(6), 665–667.
- Krout, K. E., Belzer, R. E., & Loewy, A. D. (2002). Brainstem projections to midline and intralaminar thalamic nuclei of the rat. *The Journal of comparative neurology*, *448*(1), 53–101.
- Kubota, Y., & Kawaguchi, Y. (2000). Dependence of GABAergic synaptic areas on the interneuron type and target size. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, *20*(1), 375–386.
- Kubota, Y., & Kawaguchi, Y. (1993). Spatial distributions of chemically identified intrinsic neurons in relation to patch and matrix compartments of rat neostriatum. *The Journal of comparative neurology*, *332*(4), 499–513.
- Kubota, Y., Mikawa, S., & Kawaguchi, Y. (1993). Neostriatal GABAergic interneurons contain NOS, calretinin or parvalbumin. *Neuroreport*, *5*(3), 205–208.
- Künzle H. (1978). An autoradiographic analysis of the efferent connections from premotor and adjacent prefrontal regions (areas 6 and 9) in macaca fascicularis. *Brain, behavior and evolution*, *15*(3), 185–234.

Künzle H. (1976). Thalamic projections from the precentral motor cortex in *Macaca fascicularis*. *Brain research*, 105(2), 253–267.

Kupferschmidt, D. A., Juczewski, K., Cui, G., Johnson, K. A., & Lovinger, D. M. (2017). Parallel, but Dissociable, Processing in Discrete Corticostriatal Inputs Encodes Skill Learning. *Neuron*, 96(2), 476–489.e5.

L

Lacey, C. J., Bolam, J. P., & Magill, P. J. (2007). Novel and distinct operational principles of intralaminar thalamic neurons and their striatal projections. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 27(16), 4374–4384.

Lacey, C. J., Boyes, J., Gerlach, O., Chen, L., Magill, P. J., & Bolam, J. P. (2005). GABA(B) receptors at glutamatergic synapses in the rat striatum. *Neuroscience*, 136(4), 1083–1095.

Lanciego, J. L., Gonzalo, N., Castle, M., Sanchez-Escobar, C., Aymerich, M. S., & Obeso, J. A. (2004). Thalamic innervation of striatal and subthalamic neurons projecting to the rat entopeduncular nucleus. *The European journal of neuroscience*, 19(5), 1267–1277.

Lanciego, J. L., Luquin, N., & Obeso, J. A. (2012). Functional neuroanatomy of the basal ganglia. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 2(12), a009621.

Lapper, S. R., Smith, Y., Sadikot, A. F., Parent, A., & Bolam, J. P. (1992). Cortical input to parvalbumin-immunoreactive neurones in the putamen of the squirrel monkey. *Brain research*, 580(1-2), 215–224.

Lapper, S. R., & 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(3), 533–545.

Laverne, G., Pesce, J., Reynders, A., Combrisson, E., Gascon, E., Melon, C., Kerkerian-Le Goff, L., Maurice, N., & Beurrier, C. (2022). Cholinergic interneuron inhibition potentiates corticostriatal transmission in direct medium spiny neurons and rescues motor learning in parkinsonism. *Cell reports*, 40(1), 111034.

Lehéricy, S., Benali, H., Van de Moortele, P. F., Péligrini-Issac, M., Waechter, T., Ugurbil, K., & Doyon, J. (2005). Distinct basal ganglia territories are engaged in early and advanced motor sequence learning. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(35), 12566–12571.

Lei, W., Jiao, Y., Del Mar, N., & Reiner, A. (2004). Evidence for differential cortical input to direct pathway versus indirect pathway striatal projection neurons in rats. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 24(38), 8289–8299.

Leichnetz, G. R., & Goldberg, M. E. (1988). Higher centers concerned with eye movement and visual attention: cerebral cortex and thalamus. *Reviews of oculomotor research*, 2, 365–429.

Leroy, F., Brann, D. H., Meira, T., & Siegelbaum, S. A. (2017). Input-Timing-Dependent Plasticity in the Hippocampal CA2 Region and Its Potential Role in Social Memory. *Neuron*, 95(5), 1089–1102.e5.

- Letzkus, J. J., Kampa, B. M., & Stuart, G. J. (2006). Learning rules for spike timing-dependent plasticity depend on dendritic synapse location. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, *26*(41), 10420–10429.
- Lévesque, M., & Parent, A. (2005). The striatofugal fiber system in primates: a reevaluation of its organization based on single-axon tracing studies. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *102*(33), 11888–11893.
- Levy, W.B., and Steward, O. (1983). Temporal contiguity requirements for long-term associative potentiation/depression in the hippocampus. *Neuroscience* *8*, 791–797.
- Liljeholm, M., & O'Doherty, J. P. (2012). Contributions of the striatum to learning, motivation, and performance: an associative account. *Trends in cognitive sciences*, *16*(9), 467–475.
- Linden, D. J., & Connor, J. A. (1995). Long-term synaptic depression. *Annual review of neuroscience*, *18*, 319–357.
- Lindvall, O., & Björklund, A. (1979). Dopaminergic innervation of the globus pallidus by collaterals from the nigrostriatal pathway. *Brain research*, *172*(1), 169–173.
- Lisman J. (1989). A mechanism for the Hebb and the anti-Hebb processes underlying learning and memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *86*(23), 9574–9578.
- Lisman, J., & Spruston, N. (2005). Postsynaptic depolarization requirements for LTP and LTD: a critique of spike timing-dependent plasticity. *Nature neuroscience*, *8*(7), 839–841.
- Lisman, J., & Spruston, N. (2010). Questions about STDP as a General Model of Synaptic Plasticity. *Frontiers in synaptic neuroscience*, *2*, 140.
- Lisman, J., Yasuda, R., & Raghavachari, S. (2012). Mechanisms of CaMKII action in long-term potentiation. *Nature reviews. Neuroscience*, *13*(3), 169–182.
- Logie, C., Bagetta, V., & Bracci, E. (2013). Presynaptic control of corticostriatal synapses by endogenous GABA. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, *33*(39), 15425–15431.
- Lømo, T. (1966). Frequency potentiation of excitatory activity in the dentate area of the hippocampal formation. *Acta Physiol Scand*, *68* : 128.
- Lorenzini, C. A., Baldi, E., Bucherelli, C., & Tassoni, G. (1995). Time-dependent deficits of rat's memory consolidation induced by tetrodotoxin injections into the caudate-putamen, nucleus accumbens, and globus pallidus. *Neurobiology of learning and memory*, *63*(1), 87–93.
- Lovinger, D. M., Partridge, J. G., & Tang, K. C. (2003). Plastic control of striatal glutamatergic transmission by ensemble actions of several neurotransmitters and targets for drugs of abuse. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1003*, 226–240.
- Lowe G. (2002). Inhibition of backpropagating action potentials in mitral cell secondary dendrites. *Journal of neurophysiology*, *88*(1), 64–85.

Luo, R., Janssen, M. J., Partridge, J. G., & Vicini, S. (2013). Direct and GABA-mediated indirect effects of nicotinic ACh receptor agonists on striatal neurones. *The Journal of physiology*, *591*(1), 203–217.

Lynch, G. S., Lucas, P. A., & Deadwyler, S. A. (1972). The demonstration of acetylcholinesterase containing neurones within the caudate nucleus of the rat. *Brain research*, *45*(2), 617–621.

Lynch M. A. (2004). Long-term potentiation and memory. *Physiological reviews*, *84*(1), 87–136.

M

Ma, T., Cheng, Y., Roltsch Hellard, E., Wang, X., Lu, J., Gao, X., Huang, C., Wei, X. Y., Ji, J. Y., & Wang, J. (2018). Bidirectional and long-lasting control of alcohol-seeking behavior by corticostriatal LTP and LTD. *Nature neuroscience*, *21*(3), 373–383.

Magee, J. C., & Johnston, D. (1997). A synaptically controlled, associative signal for Hebbian plasticity in hippocampal neurons. *Science (New York, N.Y.)*, *275*(5297), 209–213.

Mahon, S., Deniau, J. M., & Charpier, S. (2004). Corticostriatal plasticity: life after the depression. *Trends in neurosciences*, *27*(8), 460–467.

Mahon, S., Deniau, J. M., & Charpier, S. (2001). Relationship between EEG potentials and intracellular activity of striatal and cortico-striatal neurons: an in vivo study under different anesthetics. *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)*, *11*(4), 360–373.

Mahon, S., Deniau, J. M., Charpier, S., & Delord, B. (2000). Role of a striatal slowly inactivating potassium current in short-term facilitation of corticostriatal inputs: a computer simulation study. *Learning & memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)*, *7*(5), 357–362.

Mahon, S., Vautrelle, N., Pezard, L., Slaght, S. J., Deniau, J. M., Chouvet, G., & Charpier, S. (2006). Distinct patterns of striatal medium spiny neuron activity during the natural sleep-wake cycle. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, *26*(48), 12587–12595.

Makino, H., Hwang, E. J., Hedrick, N. G., & Komiyama, T. (2016). Circuit Mechanisms of Sensorimotor Learning. *Neuron*, *92*(4), 705–721.

Markram, H., Gerstner, W., & Sjöström, P. J. (2012). Spike-timing-dependent plasticity: a comprehensive overview. *Frontiers in synaptic neuroscience*, *4*, 2.

Malenka, R. C., & Bear, M. F. (2004). LTP and LTD: an embarrassment of riches. *Neuron*, *44*(1), 5–21.

Mallet, N., Le Moine, C., Charpier, S., & Gonon, F. (2005). Feedforward inhibition of projection neurons by fast-spiking GABA interneurons in the rat striatum in vivo. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, *25*(15), 3857–3869.

Mallet, N., Micklem, B. R., Henny, P., Brown, M. T., Williams, C., Bolam, J. P., Nakamura, K. C., & Magill, P. J. (2012). Dichotomous organization of the external globus pallidus. *Neuron*, *74*(6), 1075–1086.

Mallet, N., Schmidt, R., Leventhal, D., Chen, F., Amer, N., Boraud, T., & Berke, J. D. (2016). Arkypallidal Cells Send a Stop Signal to Striatum. *Neuron*, *89*(2), 308–316.

- Mandelbaum, G., Taranda, J., Haynes, T. M., Hochbaum, D. R., Huang, K. W., Hyun, M., Umadevi Venkataraju, K., Straub, C., Wang, W., Robertson, K., Osten, P., & Sabatini, B. L. (2019). Distinct Cortical-Thalamic-Striatal Circuits through the Parafascicular Nucleus. *Neuron*, *102*(3), 636–652.e7.
- Marini, G., Pianca, L., & Tredici, G. (1996). Thalamocortical projection from the parafascicular nucleus to layer V pyramidal cells in frontal and cingulate areas of the rat. *Neuroscience letters*, *203*(2), 81–84.
- Markram, H., Lübke, J., Frotscher, M., & Sakmann, B. (1997). Regulation of synaptic efficacy by coincidence of postsynaptic APs and EPSPs. *Science (New York, N.Y.)*, *275*(5297), 213–215.
- Mao, Q., Qin, W. Z., Zhang, A., & Ye, N. (2020). Recent advances in dopaminergic strategies for the treatment of Parkinson's disease. *Acta pharmacologica Sinica*, *41*(4), 471–482.
- Markowitz, J. E., Gillis, W. F., Beron, C. C., Neufeld, S. Q., Robertson, K., Bhagat, N. D., Peterson, R. E., Peterson, E., Hyun, M., Linderman, S. W., Sabatini, B. L., & Datta, S. R. (2018). The Striatum Organizes 3D Behavior via Moment-to-Moment Action Selection. *Cell*, *174*(1), 44–58.e17.
- Markram, H., Gerstner, W., & Sjöström, P. J. (2011). A history of spike-timing-dependent plasticity. *Frontiers in synaptic neuroscience*, *3*, 4.
- Martin, S. J., & Morris, R. G. (2002). New life in an old idea: the synaptic plasticity and memory hypothesis revisited. *Hippocampus*, *12*(5), 609–636.
- Mathur, B. N., Capik, N. A., Alvarez, V. A., & Lovinger, D. M. (2011). Serotonin induces long-term depression at corticostriatal synapses. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, *31*(20), 7402–7411.
- Matsumoto, N., Minamimoto, T., Graybiel, A. M., & Kimura, M. (2001). Neurons in the thalamic CM-Pf complex supply striatal neurons with information about behaviorally significant sensory events. *Journal of neurophysiology*, *85*(2), 960–976.
- Mazzone, P., Stocchi, F., Galati, S., Insola, A., Altibrandi, M. G., Modugno, N., Tropepi, D., Brusa, L., & 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 : journal of the International Neuromodulation Society*, *9*(3), 221–228.
- McColgan, P., & Tabrizi, S. J. (2018). Huntington's disease: a clinical review. *European journal of neurology*, *25*(1), 24–34.
- McCormick, D. A., Wang, Z., & Huguenard, J. (1993). Neurotransmitter control of neocortical neuronal activity and excitability. *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)*, *3*(5), 387–398.
- McFarland, N. R., & Haber, S. N. (2002). Thalamic relay nuclei of the basal ganglia form both reciprocal and nonreciprocal cortical connections, linking multiple frontal cortical areas. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, *22*(18), 8117–8132.
- McGeorge, A. J., & Faull, R. L. (1989). The organization of the projection from the cerebral cortex to the striatum in the rat. *Neuroscience*, *29*(3), 503–537.

- McKeon, P. N., Bunce, G. W., Patton, M. H., Chen, R., & Mathur, B. N. (2022). Cortical control of striatal fast-spiking interneuron synchrony. *The Journal of physiology*, *600*(9), 2189–2202.
- Mehaffey, W. H., & Doupe, A. J. (2015). Naturalistic stimulation drives opposing heterosynaptic plasticity at two inputs to songbird cortex. *Nature neuroscience*, *18*(9), 1272–1280.
- Menardy, F., Varani, A. P., Combes, A., Léna, C., & Popa, D. (2019). Functional Alteration of Cerebello-Cerebral Coupling in an Experimental Mouse Model of Parkinson's Disease. *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)*, *29*(4), 1752–1766.
- Mendes, A. 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
- Mendes, A., Vignoud, G., Perez, S., Perrin, E., Touboul, J., & Venance, L. (2020). Concurrent Thalamostriatal and Corticostriatal Spike-Timing-Dependent Plasticity and Heterosynaptic Interactions Shape Striatal Plasticity Map. *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)*, *30*(8), 4381–4401.
- Mercuri, N. B., Calabresi, P., Stefani, A., Stratta, F., & Bernardi, G. (1991). GABA depolarizes neurons in the rat striatum: an in vivo study. *Synapse (New York, N.Y.)*, *8*(1), 38–40.
- Mermelstein, P. G., Song, W. J., Tkatch, T., Yan, Z., & Surmeier, D. J. (1998). Inwardly rectifying potassium (IRK) currents are correlated with IRK subunit expression in rat nucleus accumbens medium spiny neurons. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, *18*(17), 6650–6661.
- Messier, J., Adamovich, S., Jack, D., Hening, W., Sage, J., & Poizner, H. (2007). Visuomotor learning in immersive 3D virtual reality in Parkinson's disease and in aging. *Experimental brain research*, *179*(3), 457–474.
- Meyer-Luehmann, M., Thompson, J. F., Berridge, K. C., & Aldridge, J. W. (2002). Substantia nigra pars reticulata neurons code initiation of a serial pattern: implications for natural action sequences and sequential disorders. *The European journal of neuroscience*, *16*(8), 1599–1608.
- Migueluez, C., Morera-Herreras, T., Torrecilla, M., Ruiz-Ortega, J. A., & Ugedo, L. (2014). Interaction between the 5-HT system and the basal ganglia: functional implication and therapeutic perspective in Parkinson's disease. *Frontiers in neural circuits*, *8*, 21.
- Milardi, D., Arrigo, A., Anastasi, G., Cacciola, A., Marino, S., Mormina, E., Calamuneri, A., Bruschetta, D., Cutroneo, G., Trimarchi, F., & Quartarone, A. (2016). Extensive Direct Subcortical Cerebellum-Basal Ganglia Connections in Human Brain as Revealed by Constrained Spherical Deconvolution Tractography. *Frontiers in neuroanatomy*, *10*, 29.
- Milardi, D., Gaeta, M., Marino, S., Arrigo, A., Vaccarino, G., Mormina, E., Rizzo, G., Milazzo, C., Finocchio, G., Baglieri, A., Anastasi, G., & Quartarone, A. (2015). Basal ganglia network by constrained spherical deconvolution: a possible cortico-pallidal pathway?. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, *30*(3), 342–349.

- Milardi, D., Quartarone, A., Bramanti, A., Anastasi, G., Bertino, S., Basile, G. A., Buonasera, P., Pilone, G., Celeste, G., Rizzo, G., Bruschetta, D., & Cacciola, A. (2019). The Cortico-Basal Ganglia-Cerebellar Network: Past, Present and Future Perspectives. *Frontiers in systems neuroscience*, *13*, 61.
- Milner, B. (1962). Les troubles de la memoire accompagnant des lesions hippocampiques bilaterales. *Physiologie de l'hippocampe*, *107*, 257-272.
- Minamimoto, T., Hori, Y., & Kimura, M. (2005). Complementary process to response bias in the centromedian nucleus of the thalamus. *Science (New York, N.Y.)*, *308*(5729), 1798–1801.
- Minamimoto T, Kimura M (2002) Participation of the thalamic CM-Pf complex in attentional orienting. *J Neurophysiol* *87*:3090-3101.
- Mink J. W. (2003). The Basal Ganglia and involuntary movements: impaired inhibition of competing motor patterns. *Archives of neurology*, *60*(10), 1365–1368.
- Mink J. W. (1996). The basal ganglia: focused selection and inhibition of competing motor programs. *Progress in neurobiology*, *50*(4), 381–425.
- Mishkin, M., Malamut, B. & Bachevalier, J. (1984). Memories and habits: Two neural systems. In G. Lynch, J. L. McGaugh & N. M. Weinberger (ed.), *Neurobiology of Learning and Memory* (pp. 65-77) . Guilford.
- Miyachi, S., Hikosaka, O., Miyashita, K., Kárádi, Z., & Rand, M. K. (1997). Differential roles of monkey striatum in learning of sequential hand movement. *Experimental brain research*, *115*(1), 1–5.
- Mogenson, G. J., Ciriello, J., Garland, J., & Wu, M. (1987). Ventral pallidum projections to mediodorsal nucleus of the thalamus: an anatomical and electrophysiological investigation in the rat. *Brain research*, *404*(1-2), 221–230.
- Monakow, K. H., Akert, K., & Künzle, H. (1978). Projections of the precentral motor cortex and other cortical areas of the frontal lobe to the subthalamic nucleus in the monkey. *Experimental brain research*, *33*(3-4), 395–403.
- Montague, P. R., Dayan, P., & Sejnowski, T. J. (1996). A framework for mesencephalic dopamine systems based on predictive Hebbian learning. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, *16*(5), 1936–1947.
- Moore, R. Y., Bhatnagar, R. K., & Heller, A. (1971). Anatomical and chemical studies of a nigro-striatal projection in the cat. *Brain research*, *30*(1), 119–135.
- Morera-Herreras, T., Gioanni, Y., Perez, S., Vignoud, G., & Venance, L. (2019). Environmental enrichment shapes striatal spike-timing-dependent plasticity in vivo. *Scientific reports*, *9*(1), 19451.
- Morita, K., Morishima, M., Sakai, K., & Kawaguchi, Y. (2012). Reinforcement learning: computing the temporal difference of values via distinct corticostriatal pathways. *Trends in neurosciences*, *35*(8), 457–467.
- Morris, G., Arkadir, D., Nevet, A., Vaadia, E., and Bergman, H. (2004). Coincident but Distinct Messages of Midbrain Dopamine and Striatal Tonicly Active Neurons. *Neuron* *43*, 133–143.

Moss, J., & Bolam, J. P. (2008). A dopaminergic axon lattice in the striatum and its relationship with cortical and thalamic terminals. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 28(44), 11221–11230.

Mouroux, M., Hassani, O. K., & Féger, J. (1995). Electrophysiological study of the excitatory parafascicular projection to the subthalamic nucleus and evidence for ipsi- and contralateral controls. *Neuroscience*, 67(2), 399–407.

N

Naito, A., & Kita, H. (1994a). The cortico-nigral projection in the rat: an anterograde tracing study with biotinylated dextran amine. *Brain research*, 637(1-2), 317–322.

Naito, A., & Kita, H. (1994b). The cortico-pallidal projection in the rat: an anterograde tracing study with biotinylated dextran amine. *Brain research*, 653(1-2), 251–257.

Nakamura, T., Nagata, M., Yagi, T., Graybiel, A. M., Yamamori, T., & Kitsukawa, T. (2017). Learning new sequential stepping patterns requires striatal plasticity during the earliest phase of acquisition. *The European journal of neuroscience*, 45(7), 901–911.

Nakamura, Y., Otake, K., & Tokuno, H. (2006). The parafascicular nucleus relays spinal inputs to the striatum: an electron microscope study in the rat. *Neuroscience research*, 56(1), 73–79.

Nambu, A., Tokuno, H., & Takada, M. (2002). Functional significance of the cortico-subthalamo-pallidal 'hyperdirect' pathway. *Neuroscience research*, 43(2), 111–117.

Nanda, B., Galvan, A., Smith, Y., & Wichmann, T. (2009). Effects of stimulation of the centromedian nucleus of the thalamus on the activity of striatal cells in awake rhesus monkeys. *The European journal of neuroscience*, 29(3), 588–598.

Nelson, A. B., Bussert, T. G., Kreitzer, A. C., & Seal, R. P. (2014). Striatal cholinergic neurotransmission requires VGLUT3. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 34(26), 8772–8777.

Nelson, A. B., Hammack, N., Yang, C. F., Shah, N. M., Seal, R. P., & Kreitzer, A. C. (2014). Striatal cholinergic interneurons Drive GABA release from dopamine terminals. *Neuron*, 82(1), 63–70.

Nevian, T., & Sakmann, B. (2006). Spine Ca²⁺ signaling in spike-timing-dependent plasticity. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 26(43), 11001–11013.

Nieoullon, A., Cheramy, A., & Glowinski, J. (1978). Release of dopamine in both caudate nuclei and both substantia nigrae in response to unilateral stimulation of cerebellar nuclei in the cat. *Brain research*, 148(1), 143–152.

Nisenbaum, E. S., & Wilson, C. J. (1995). Potassium currents responsible for inward and outward rectification in rat neostriatal spiny projection neurons. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 15(6), 4449–4463.

Nisenbaum, E. S., Xu, Z. C., & Wilson, C. J. (1994). Contribution of a slowly inactivating potassium current to the transition to firing of neostriatal spiny projection neurons. *Journal of neurophysiology*, 71(3), 1174–1189.

Nishiyama, M., Hong, K., Mikoshiba, K., Poo, M. M., & Kato, K. (2000). Calcium stores regulate the polarity and input specificity of synaptic modification. *Nature*, 408(6812), 584–588.

O

Obeso, J. A., Rodríguez-Oroz, M. C., Benitez-Temino, B., Blesa, F. J., Guridi, J., Marin, C., & Rodriguez, M. (2008). Functional organization of the basal ganglia: therapeutic implications for Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 23 Suppl 3, S548–S559

O'Donnell, P., & Grace, A. A. (1997). Cortical afferents modulate striatal gap junction permeability via nitric oxide. *Neuroscience*, 76(1), 1–5.

O'Hare, J. K., Ade, K. K., Sukharnikova, T., Van Hooser, S. D., Palmeri, M. L., Yin, H. H., & Calakos, N. (2016). Pathway-Specific Striatal Substrates for Habitual Behavior. *Neuron*, 89(3), 472–479.

Oh, S. W., Harris, J. A., Ng, L., Winslow, B., Cain, N., Mihalas, S., Wang, Q., Lau, C., Kuan, L., Henry, A. M., Mortrud, M. T., Ouellette, B., Nguyen, T. N., Sorensen, S. A., Slaughterbeck, C. R., Wakeman, W., Li, Y., Feng, D., Ho, A., Nicholas, E., ... Zeng, H. (2014). A mesoscale connectome of the mouse brain. *Nature*, 508(7495), 207–214.

Oldenburg, I. A., & Ding, J. B. (2011). Cholinergic modulation of synaptic integration and dendritic excitability in the striatum. *Current opinion in neurobiology*, 21(3), 425–432.

Oldenburg, I. A., & Sabatini, B. L. (2015). Antagonistic but Not Symmetric Regulation of Primary Motor Cortex by Basal Ganglia Direct and Indirect Pathways. *Neuron*, 86(5), 1174–1181.

Oorschot DE. (2013) The percentage of interneurons in the dorsal striatum of the rat, cat, monkey and human: a critique of the evidence. *Basal Ganglia* 3:19–24.

Ormond, J., & Woodin, M. A. (2009). Disinhibition mediates a form of hippocampal long-term potentiation in area CA1. *PLoS one*, 4(9), e7224.

Osinga, T. E., Links, T. P., Dullaart, R., Pacak, K., van der Horst-Schrivers, A., Kerstens, M. N., & Kema, I. P. (2017). Emerging role of dopamine in neovascularization of pheochromocytoma and paraganglioma. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 31(6), 2226–2240.

Ostry, D. J., & Gribble, P. L. (2016). Sensory Plasticity in Human Motor Learning. *Trends in neurosciences*, 39(2), 114–123.

Owen, S. F., Berke, J. D., & Kreitzer, A. C. (2018). Fast-Spiking Interneurons Supply Feedforward Control of Bursting, Calcium, and Plasticity for Efficient Learning. *Cell*, 172(4), 683–695.e15.

P

- Packard, M. G., Hirsh, R., & White, N. M. (1989). Differential effects of fornix and caudate nucleus lesions on two radial maze tasks: evidence for multiple memory systems. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 9(5), 1465–1472.
- Packard, M. G., & Knowlton, B. J. (2002). Learning and memory functions of the Basal Ganglia. *Annual review of neuroscience*, 25, 563–593.
- Packard, M. G., & McGaugh, J. L. (1996). Inactivation of hippocampus or caudate nucleus with lidocaine differentially affects expression of place and response learning. *Neurobiology of learning and memory*, 65(1), 65–72.
- Packard, M. G., & McGaugh, J. L. (1992). Double dissociation of fornix and caudate nucleus lesions on acquisition of two water maze tasks: further evidence for multiple memory systems. *Behavioral neuroscience*, 106(3), 439–446.
- Paille, V., Fino, E., Du, K., Morera-Herreras, T., Perez, S., Kotaleski, J. H., & Venance, L. (2013). GABAergic circuits control spike-timing-dependent plasticity. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 33(22), 9353–9363.
- Paladini, C. A., & Williams, J. T. (2004). Noradrenergic inhibition of midbrain dopamine neurons. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 24(19), 4568–4575.
- Parent, A., Mackey, A., & De Bellefeuille, L. (1983). The subcortical afferents to caudate nucleus and putamen in primate: a fluorescence retrograde double labeling study. *Neuroscience*, 10(4), 1137–1150.
- Parent, M., & Parent, A. (2005). Single-axon tracing and three-dimensional reconstruction of centre median-parafascicular thalamic neurons in primates. *The Journal of comparative neurology*, 481(1), 127–144.
- Parent, A., Sato, F., Wu, Y., Gauthier, J., Lévesque, M., & Parent, M. (2000). Organization of the basal ganglia: the importance of axonal collateralization. *Trends in neurosciences*, 23(10 Suppl), S20–S27.
- Parent, M., Wallman, M. J., & Descarries, L. (2010). Distribution and ultrastructural features of the serotonin innervation in rat and squirrel monkey subthalamic nucleus. *The European journal of neuroscience*, 31(7), 1233–1242.
- Park, M. R., Falls, W. M., & Kitai, S. T. (1982). An intracellular HRP study of the rat globus pallidus. I. Responses and light microscopic analysis. *The Journal of comparative neurology*, 211(3), 284–294.
- Parker, P. R., Lalive, A. L., & Kreitzer, A. C. (2016). Pathway-Specific Remodeling of Thalamostriatal Synapses in Parkinsonian Mice. *Neuron*, 89(4), 734–740.
- Parthasarathy, H. B., & Graybiel, A. M. (1997). Cortically driven immediate-early gene expression reflects modular influence of sensorimotor cortex on identified striatal neurons in the squirrel monkey. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 17(7), 2477–2491.

- Pasik, P., Pasik, T., Holstein, G. R., & Hámori, J. (1988). GABAergic elements in the neuronal circuits of the monkey neostriatum: a light and electron microscopic immunocytochemical study. *The Journal of comparative neurology*, *270*(2), 157–170.
- Pavlov, Ivan (1903). "The Experimental Psychology and Psychopathology of Animals." The 14th International Medical Congress, Madrid, Spain, April 23-30, 1903.
- Pawlak, V., & Kerr, J. N. (2008). Dopamine receptor activation is required for corticostriatal spike-timing-dependent plasticity. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, *28*(10), 2435–2446.
- Paxinos, G. (2004). *The Rat Nervous System* (3^e éd). San Diego: Elsevier Academic Press, 1309.
- Payoux, P., Remy, P., Damier, P., Miloudi, M., Loubinoux, I., Pidoux, B., Gaura, V., Rascol, O., Samson, Y., & Agid, Y. (2004). Subthalamic nucleus stimulation reduces abnormal motor cortical overactivity in Parkinson disease. *Archives of neurology*, *61*(8), 1307–1313.
- Peppe, A., Gasbarra, A., Stefani, A., Chiavalon, C., Pierantozzi, M., Ferri, E., Stanzione, P., Caltagirone, C., & 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 & related disorders*, *14*(6), 501–504.
- Perez, S., Cui, Y., Vignoud, G., Perrin, E., Mendes, A., Zheng, Z., Touboul, J., & Venance, L. (2022). Striatum expresses region-specific plasticity consistent with distinct memory abilities. *Cell reports*, *38*(11), 110521.
- Pérez-Ramírez, M. B., Laville, A., Tapia, D., Duhne, M., Lara-González, E., Bargas, J., & Galarraga, E. (2015). KV7 Channels Regulate Firing during Synaptic Integration in GABAergic Striatal Neurons. *Neural plasticity*, *2015*, 472676.
- Perez-Rosello, T., Figueroa, A., Salgado, H., Vilchis, C., Tecuapetla, F., Guzman, J. N., Galarraga, E., & Bargas, J. (2005). Cholinergic control of firing pattern and neurotransmission in rat neostriatal projection neurons: role of CaV2.1 and CaV2.2 Ca²⁺ channels. *Journal of neurophysiology*, *93*(5), 2507–2519.
- Perrin, E., & Venance, L. (2019). Bridging the gap between striatal plasticity and learning. *Current opinion in neurobiology*, *54*, 104–112.
- Peschanski, M., & Besson, J. M. (1984). A spino-reticulo-thalamic pathway in the rat: an anatomical study with reference to pain transmission. *Neuroscience*, *12*(1), 165–178.
- Peters, A. J., Fabre, J., Steinmetz, N. A., Harris, K. D., & Carandini, M. (2021). Striatal activity topographically reflects cortical activity. *Nature*, *591*(7850), 420–425.
- Peterson, L., & Peterson, M. J. (1959). Short-term retention of individual verbal items. *Journal of Experimental Psychology*, *58*(3), 193–198.
- Picconi, B., Centonze, D., Håkansson, K., Bernardi, G., Greengard, P., Fisone, G., Cenci, M. A., & Calabresi, P. (2003). Loss of bidirectional striatal synaptic plasticity in L-DOPA-induced dyskinesia. *Nature neuroscience*, *6*(5), 501–506.

Picconi, B., Paillé, V., Ghiglieri, V., Bagetta, V., Barone, I., Lindgren, H. S., Bernardi, G., Angela Cenci, M., & Calabresi, P. (2008). L-DOPA dosage is critically involved in dyskinesia via loss of synaptic depotentiation. *Neurobiology of disease*, *29*(2), 327–335.

Picconi, B., Passino, E., Sgobio, C., Bonsi, P., Barone, I., Ghiglieri, V., Pisani, A., Bernardi, G., Ammassari-Teule, M., & Calabresi, P. (2006). Plastic and behavioral abnormalities in experimental Huntington's disease: a crucial role for cholinergic interneurons. *Neurobiology of disease*, *22*(1), 143–152.

Pidoux, M., Mahon, S., Deniau, J. M., & Charpier, S. (2011). Integration and propagation of somatosensory responses in the corticostriatal pathway: an intracellular study in vivo. *The Journal of physiology*, *589*(Pt 2), 263–281.

Piette, C., Cui, Y., Gervasi, N., & Venance, L. (2020). Lights on Endocannabinoid-Mediated Synaptic Potentiation. *Frontiers in molecular neuroscience*, *13*, 132.

Pisani, A., Bonsi, P., Centonze, D., Calabresi, P., & Bernardi, G. (2000). Activation of D2-like dopamine receptors reduces synaptic inputs to striatal cholinergic interneurons. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, *20*(7), RC69.

Planert, H., Berger, T. K., & 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*(3), e57054.

Planert, H., Szydlowski, S. N., Hjorth, J. J., Grillner, S., & Silberberg, G. (2010). Dynamics of synaptic transmission between fast-spiking interneurons and striatal projection neurons of the direct and indirect pathways. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, *30*(9), 3499–3507.

Plotkin, J. L., & Surmeier, D. J. (2015). Corticostriatal synaptic adaptations in Huntington's disease. *Current opinion in neurobiology*, *33*, 53–62.

Poldrack, R. A., Prabhakaran, V., Seger, C. A., & Gabrieli, J. D. (1999). Striatal activation during acquisition of a cognitive skill. *Neuropsychology*, *13*(4), 564–574.

Ponvert, N. D., & Jaramillo, S. (2019). Auditory Thalamostriatal and Corticostriatal Pathways Convey Complementary Information about Sound Features. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, *39*(2), 271–280.

Powell, T. P., & Cowan, W. M. (1954). The connexions of the midline and intralaminar nuclei of the thalamus of the rat. *Journal of anatomy*, *88*(3), 307–319.

Q

R

Ragsdale, C. W., Jr, & Graybiel, A. M. (1991). Compartmental organization of the thalamostriatal connection in the cat. *The Journal of comparative neurology*, *311*(1), 134–167.

- Rajakumar, N., Elisevich, K., & Flumerfelt, B. A. (1994). The pallidostriatal projection in the rat: a recurrent inhibitory loop?. *Brain research*, *651*(1-2), 332–336.
- Raju, D. V., Ahern, T. H., Shah, D. J., Wright, T. M., Standaert, D. G., Hall, R. A., & Smith, Y. (2008). Differential synaptic plasticity of the corticostriatal and thalamostriatal systems in an MPTP-treated monkey model of parkinsonism. *The European journal of neuroscience*, *27*(7), 1647–1658.
- Raju, D. V., Shah, D. J., Wright, T. M., Hall, R. A., & Smith, Y. (2006). Differential synaptology of vGluT2-containing thalamostriatal afferents between the patch and matrix compartments in rats. *The Journal of comparative neurology*, *499*(2), 231–243.
- Ramanathan, S., Hanley, J. J., Deniau, J. M., & Bolam, J. P. (2002). Synaptic convergence of motor and somatosensory cortical afferents onto GABAergic interneurons in the rat striatum. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, *22*(18), 8158–8169.
- Rascol, O., Fabbri, M., & Poewe, W. (2021). Amantadine in the treatment of Parkinson's disease and other movement disorders. *The Lancet. Neurology*, *20*(12), 1048–1056.
- Redgrave, P., Prescott, T. J., & Gurney, K. (1999). The basal ganglia: a vertebrate solution to the selection problem?. *Neuroscience*, *89*(4), 1009–1023.
- Reiner, A., Albin, R. L., Anderson, K. D., D'Amato, C. J., Penney, J. B., & Young, A. B. (1988). Differential loss of striatal projection neurons in Huntington disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *85*(15), 5733–5737.
- Reiner, A., Jiao, Y., Del Mar, N., Laverghetta, A. V., & Lei, W. L. (2003). Differential morphology of pyramidal tract-type and intratelencephalically projecting-type corticostriatal neurons and their intrastriatal terminals in rats. *The Journal of comparative neurology*, *457*(4), 420–440.
- Reiner, A., Medina, L., & Veenman, C. L. (1998). Structural and functional evolution of the basal ganglia in vertebrates. *Brain research. Brain research reviews*, *28*(3), 235–285.
- Requarth, T., & Sawtell, N. B. (2011). Neural mechanisms for filtering self-generated sensory signals in cerebellum-like circuits. *Current opinion in neurobiology*, *21*(4), 602–608.
- Reynolds, J. N., Hyland, B. I., & Wickens, J. R. (2001). A cellular mechanism of reward-related learning. *Nature*, *413*(6851), 67–70.
- Reynolds, J. N., & 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 research*, *1011*(1), 115–128.
- Rice, M. E., & Cragg, S. J. (2008). Dopamine spillover after quantal release: rethinking dopamine transmission in the nigrostriatal pathway. *Brain research reviews*, *58*(2), 303–313.
- Riley, D. E., & Lang, A. E. (1993). The spectrum of levodopa-related fluctuations in Parkinson's disease. *Neurology*, *43*(8), 1459–1464.
- Robbins, T. W., Ersche, K. D., & Everitt, B. J. (2008). Drug addiction and the memory systems of the brain. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1141*, 1–21.

Robertson, G. S., Vincent, S. R., & Fibiger, H. C. (1992). D1 and D2 dopamine receptors differentially regulate c-fos expression in striatonigral and striatopallidal neurons. *Neuroscience*, *49*(2), 285–296.

Rock, C., Zurita, H., Wilson, C., and Apicella, A. J. (2016). An inhibitory corticostriatal pathway. *eLife* *5*:e15890.

Rogawski, M. A., Beinfeld, M. C., Hays, S. E., Hökfelt, T., & Skirboll, L. R. (1985). Cholecystokinin and cultured spinal neurons. Immunohistochemistry, receptor binding, and neurophysiology. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *448*, 403–412.

Rosenmund, C., Feltz, A., & Westbrook, G. L. (1995). Calcium-dependent inactivation of synaptic NMDA receptors in hippocampal neurons. *Journal of neurophysiology*, *73*(1), 427–430.

Rothwell, P. E., Hayton, S. J., Sun, G. L., Fuccillo, M. V., Lim, B. K., & Malenka, R. C. (2015). Input- and Output-Specific Regulation of Serial Order Performance by Corticostriatal Circuits. *Neuron*, *88*(2), 345–356.

Royce, G. J., Bromley, S., & Gracco, C. (1991). Subcortical projections to the centromedian and parafascicular thalamic nuclei in the cat. *The Journal of comparative neurology*, *306*(1), 129–155.

Royce, G. J., & Mourey, R. J. (1985). Efferent connections of the centromedian and parafascicular thalamic nuclei: an autoradiographic investigation in the cat. *The Journal of comparative neurology*, *235*(3), 277–300.

Rudkin, T. M., & Sadikot, A. F. (1999). Thalamic input to parvalbumin-immunoreactive GABAergic interneurons: organization in normal striatum and effect of neonatal decortication. *Neuroscience*, *88*(4), 1165–1175.

Rueter, L. E., Tecott, L. H., & Blier, P. (2000). In vivo electrophysiological examination of 5-HT₂C responses in 5-HT₂C receptor mutant mice. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*, *361*(5), 484–491.

Ruitenbergh, M. F., Duthoo, W., Santens, P., Notebaert, W., & Abrahamse, E. L. (2015). Sequential movement skill in Parkinson's disease: a state-of-the-art. *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior*, *65*, 102–112.

S

Saalmann Y. B. (2014). Intralaminar and medial thalamic influence on cortical synchrony, information transmission and cognition. *Frontiers in systems neuroscience*, *8*, 83.

Sadikot, A. F., Parent, A., & François, C. (1992). Efferent connections of the centromedian and parafascicular thalamic nuclei in the squirrel monkey: a PHA-L study of subcortical projections. *The Journal of comparative neurology*, *315*(2), 137–159.

Sadikot, A. F., Parent, A., & François, C. (1990). The centre médian and parafascicular thalamic nuclei project respectively to the sensorimotor and associative-limbic striatal territories in the squirrel monkey. *Brain research*, *510*(1), 161–165.

- Sadikot, A. F., & Rymar, V. V. (2009). The primate centromedian-parafascicular complex: anatomical organization with a note on neuromodulation. *Brain research bulletin*, *78*(2-3), 122–130.
- Sakai, S. T., Grofova, I., & Bruce, K. (1998). Nigrothalamic projections and nigrothalamocortical pathway to the medial agranular cortex in the rat: single- and double-labeling light and electron microscopic studies. *The Journal of comparative neurology*, *391*(4), 506–525.
- Sakai, S. T., Inase, M., & Tanji, J. (1996). Comparison of cerebellothalamic and pallidothalamic projections in the monkey (*Macaca fuscata*): a double anterograde labeling study. *The Journal of comparative neurology*, *368*(2), 215–228.
- Samejima, K., Ueda, Y., Doya, K., & Kimura, M. (2005). Representation of action-specific reward values in the striatum. *Science (New York, N.Y.)*, *310*(5752), 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.
- Saunders, A., Oldenburg, I. A., Berezovskii, V. K., Johnson, C. A., Kingery, N. D., Elliott, H. L., Xie, T., Gerfen, C. R., & Sabatini, B. L. (2015). A direct GABAergic output from the basal ganglia to frontal cortex. *Nature*, *521*(7550), 85–89.
- Schiller, J., & Schiller, Y. (2001). NMDA receptor-mediated dendritic spikes and coincident signal amplification. *Current opinion in neurobiology*, *11*(3), 343–348.
- Schiller, J., Major, G., Koester, H. J., & Schiller, Y. (2000). NMDA spikes in basal dendrites of cortical pyramidal neurons. *Nature*, *404*(6775), 285–289.
- Schiller, J., Schiller, Y., & Clapham, D. E. (1998). NMDA receptors amplify calcium influx into dendritic spines during associative pre- and postsynaptic activation. *Nature neuroscience*, *1*(2), 114–118.
- Schulz, J. M., Redgrave, P., Mehring, C., Aertsen, A., Clements, K. M., Wickens, J. R., & Reynolds, J. N. (2009). Short-latency activation of striatal spiny neurons via subcortical visual pathways. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, *29*(19), 6336–6347.
- Schulz, J. M., Redgrave, P., & Reynolds, J. N. (2010). Cortico-striatal spike-timing dependent plasticity after activation of subcortical pathways. *Frontiers in synaptic neuroscience*, *2*, 23.
- Schultz, W., Tremblay, L., & Hollerman, J. R. (2003). Changes in behavior-related neuronal activity in the striatum during learning. *Trends in neurosciences*, *26*(6), 321–328.
- Schultz, W., Tremblay, L., & Hollerman, J. R. (2000). Reward processing in primate orbitofrontal cortex and basal ganglia. *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)*, *10*(3), 272–284.
- Schultz, W., Dayan, P., & Montague, P. R. (1997). A neural substrate of prediction and reward. *Science (New York, N.Y.)*, *275*(5306), 1593–1599.
- Scott, S. H., Cluff, T., Lowrey, C. R., & Takei, T. (2015). Feedback control during voluntary motor actions. *Current opinion in neurobiology*, *33*, 85–94.

- Sejnowski T. J. (1999). The book of Hebb. *Neuron*, 24(4), 773–776.
- Shadmehr, R., Smith, M. A., & Krakauer, J. W. (2010). Error correction, sensory prediction, and adaptation in motor control. *Annual review of neuroscience*, 33, 89–108.
- Shallice, T. (1988). *From neuropsychology to mental structure*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Shan, Q., Christie, M. J., & Balleine, B. W. (2015). Plasticity in striatopallidal projection neurons mediates the acquisition of habitual actions. *The European journal of neuroscience*, 42(4), 2097–2104.
- Shen, W., Flajolet, M., Greengard, P., & Surmeier, D. J. (2008). Dichotomous dopaminergic control of striatal synaptic plasticity. *Science (New York, N.Y.)*, 321(5890), 848–851.
- Shen, W., Hamilton, S. E., Nathanson, N. M., & Surmeier, D. J. (2005). Cholinergic suppression of KCNQ channel currents enhances excitability of striatal medium spiny neurons. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 25(32), 7449–7458.
- Shen, W., Tian, X., Day, M., Ulrich, S., Tkatch, T., Nathanson, N. M., & Surmeier, D. J. (2007). Cholinergic modulation of Kir2 channels selectively elevates dendritic excitability in striatopallidal neurons. *Nature neuroscience*, 10(11), 1458–1466.
- Shepherd G. M. (2013). Corticostriatal connectivity and its role in disease. *Nature reviews. Neuroscience*, 14(4), 278–291.
- Sherman S. M. (2016). Thalamus plays a central role in ongoing cortical functioning. *Nature neuroscience*, 19(4), 533–541.
- Shouval, H. Z., Bear, M. F., & Cooper, L. N. (2002). A unified model of NMDA receptor-dependent bidirectional synaptic plasticity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99(16), 10831–10836.
- Sciamanna, G., Tassone, A., Mandolesi, G., Puglisi, F., Ponterio, G., Martella, G., Madeo, G., Bernardi, G., Standaert, D. G., Bonsi, P., & Pisani, A. (2012). Cholinergic dysfunction alters synaptic integration between thalamostriatal and corticostriatal inputs in DYT1 dystonia. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 32(35), 11991–12004.
- Sidibé, M., Paré, J. F., & Smith, Y. (2002). Nigral and pallidal inputs to functionally segregated thalamostriatal neurons in the centromedian/parafascicular intralaminar nuclear complex in monkey. *The Journal of comparative neurology*, 447(3), 286–299.
- Sidibé, M., & 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. *The Journal of comparative neurology*, 365(3), 445–465.
- Sidibé, M., & Smith, Y. (1999). Thalamic inputs to striatal interneurons in monkeys: synaptic organization and co-localization of calcium binding proteins. *Neuroscience*, 89(4), 1189–1208.
- Simonyan K. (2019). Recent advances in understanding the role of the basal ganglia. *F1000Research*, 8, F1000 Faculty Rev-122.

- Simpson, E. H., Kellendonk, C., & Kandel, E. (2010). A possible role for the striatum in the pathogenesis of the cognitive symptoms of schizophrenia. *Neuron*, *65*(5), 585–596.
- Sjöström, P. J., & Häusser, M. (2006). A cooperative switch determines the sign of synaptic plasticity in distal dendrites of neocortical pyramidal neurons. *Neuron*, *51*(2), 227–238.
- Sjöström, P. J., & Nelson, S. B. (2002). Spike timing, calcium signals and synaptic plasticity. *Current opinion in neurobiology*, *12*(3), 305–314.
- Sjöström, P. J., Turrigiano, G. G., & Nelson, S. B. (2004). Endocannabinoid-dependent neocortical layer-5 LTD in the absence of postsynaptic spiking. *Journal of neurophysiology*, *92*(6), 3338–3343.
- Sjöström, P. J., Turrigiano, G. G., & Nelson, S. B. (2001). Rate, timing, and cooperativity jointly determine cortical synaptic plasticity. *Neuron*, *32*(6), 1149–1164.
- Smeal, R. M., Keefe, K. A., & Wilcox, K. S. (2008). Differences in excitatory transmission between thalamic and cortical afferents to single spiny efferent neurons of rat dorsal striatum. *The European journal of neuroscience*, *28*(10), 2041–2052.
- Smeal, R. M., Gaspar, R. C., Keefe, K. A., & Wilcox, K. S. (2007). A rat brain slice preparation for characterizing both thalamostriatal and corticostriatal afferents. *Journal of neuroscience methods*, *159*(2), 224–235.
- Smith, Y., Bennett, B. D., Bolam, J. P., Parent, A., & Sadikot, A. F. (1994). Synaptic relationships between dopaminergic afferents and cortical or thalamic input in the sensorimotor territory of the striatum in monkey. *The Journal of comparative neurology*, *344*(1), 1–19.
- Smith, A. D., & Bolam, J. P. (1990). The neural network of the basal ganglia as revealed by the study of synaptic connections of identified neurones. *Trends in neurosciences*, *13*(7), 259–265.
- Smith, Y., Galvan, A., Ellender, T. J., Doig, N., Villalba, R. M., Huerta-Ocampo, I., Wichmann, T., & Bolam, J. P. (2014). The thalamostriatal system in normal and diseased states. *Frontiers in systems neuroscience*, *8*, 5.
- Smith, K. S., & Graybiel, A. M. (2014). Investigating habits: strategies, technologies and models. *Frontiers in behavioral neuroscience*, *8*, 39.
- Smith, K. S., & Graybiel, A. M. (2013). A dual operator view of habitual behavior reflecting cortical and striatal dynamics. *Neuron*, *79*(2), 361–374.
- Smith, Y., Lavoie, B., Dumas, J., & Parent, A. (1989). Evidence for a distinct nigropallidal dopaminergic projection in the squirrel monkey. *Brain research*, *482*(2), 381–386.
- Smith, Y., & Parent, A. (1986). Differential connections of caudate nucleus and putamen in the squirrel monkey (*Saimiri sciureus*). *Neuroscience*, *18*(2), 347–371.
- Smith, Y., & Parent, A. (1988). Neurons of the subthalamic nucleus in primates display glutamate but not GABA immunoreactivity. *Brain research*, *453*(1-2), 353–356.

- Smith, Y., Raju, D. V., Pare, J. F., & Sidibe, M. (2004). The thalamostriatal system: a highly specific network of the basal ganglia circuitry. *Trends in neurosciences*, 27(9), 520–527.
- Smith, Y., Raju, D., Nanda, B., Pare, J. F., Galvan, A., & Wichmann, T. (2009). The thalamostriatal systems: anatomical and functional organization in normal and parkinsonian states. *Brain research bulletin*, 78(2-3), 60–68.
- Smith, Y., Surmeier, D. J., Redgrave, P., & Kimura, M. (2011). Thalamic contributions to Basal Ganglia-related behavioral switching and reinforcement. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 31(45), 16102–16106.
- Smith, Y., & Wichmann, T. (2015). The cortico-pallidal projection: an additional route for cortical regulation of the basal ganglia circuitry. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 30(3), 293–295. <https://doi.org/10.1002/mds.26095>
- Snider, R. S., Maiti, A., & Snider, S. R. (1976). Cerebellar pathways to ventral midbrain and nigra. *Experimental neurology*, 53(3), 714–728.
- Sperling, G. (1960). The information available in brief visual presentations. *Psychological Monographs: General and Applied*, 74(11), 1–29.
- Spruston N. (2008). Pyramidal neurons: dendritic structure and synaptic integration. *Nature reviews. Neuroscience*, 9(3), 206–221.
- Squire, L. R. (1992). Memory and the hippocampus: a synthesis from findings with rats, monkeys, and humans. *Psychological Review*, 99, 195-231.
- Squire L. R. (2004). Memory systems of the brain: a brief history and current perspective. *Neurobiology of learning and memory*, 82(3), 171–177.
- Staines, W. A., Atmadja, S., & Fibiger, H. C. (1981). Demonstration of a pallidostriatal pathway by retrograde transport of HRP-labeled lectin. *Brain research*, 206(2), 446–450.
- Stalnaker, T. A., Calhoun, G. G., Ogawa, M., Roesch, M. R., & Schoenbaum, G. (2010). Neural correlates of stimulus-response and response-outcome associations in dorsolateral versus dorsomedial striatum. *Frontiers in integrative neuroscience*, 4, 12.
- Stefani, A., Peppe, A., Pierantozzi, M., Galati, S., Moschella, V., Stanzione, P., & Mazzone, P. (2009). Multi-target strategy for Parkinsonian patients: the role of deep brain stimulation in the centromedian-parafascicularis complex. *Brain research bulletin*, 78(2-3), 113–118.
- Stefanova, E. D., Kostic, V. S., Ziropadja, L., Markovic, M., & Ocic, G. G. (2000). Visuomotor skill learning on serial reaction time task in patients with early Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 15(6), 1095–1103.
- Steinbusch H. W. (1981). Distribution of serotonin-immunoreactivity in the central nervous system of the rat-cell bodies and terminals. *Neuroscience*, 6(4), 557–618.

- Stephenson-Jones, M., Ericsson, J., Robertson, B., & Grillner, S. (2012). Evolution of the basal ganglia: dual-output pathways conserved throughout vertebrate phylogeny. *The Journal of comparative neurology*, *520*(13), 2957–2973.
- Stephenson-Jones, M., Kardamakis, A. A., Robertson, B., & Grillner, S. (2013). Independent circuits in the basal ganglia for the evaluation and selection of actions. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *110*(38), E3670–E3679.
- Stephenson-Jones, M., Yu, K., Ahrens, S., Tucciarone, J. M., van Huijstee, A. N., Mejia, L. A., Penzo, M. A., Tai, L. H., Wilbrecht, L., & Li, B. (2016). A basal ganglia circuit for evaluating action outcomes. *Nature*, *539*(7628), 289–293.
- Stepniewska, I., Preuss, T. M., & Kaas, J. H. (1994). Thalamic connections of the primary motor cortex (M1) of owl monkeys. *The Journal of comparative neurology*, *349*(4), 558–582.
- Steriade, M., & Glenn, L. L. (1982). Neocortical and caudate projections of intralaminar thalamic neurons and their synaptic excitation from midbrain reticular core. *Journal of neurophysiology*, *48*(2), 352–371.
- Stern, E. A., Jaeger, D., & Wilson, C. J. (1998). Membrane potential synchrony of simultaneously recorded striatal spiny neurons in vivo. *Nature*, *394*(6692), 475–478.
- Storm J. F. (1987). Action potential repolarization and a fast after-hyperpolarization in rat hippocampal pyramidal cells. *The Journal of physiology*, *385*, 733–759.
- Straub, C., Saulnier, J. L., Bègue, A., Feng, D. D., Huang, K. W., & Sabatini, B. L. (2016). Principles of Synaptic Organization of GABAergic Interneurons in the Striatum. *Neuron*, *92*(1), 84–92.
- Stuart, G. J., & Häusser, M. (2001). Dendritic coincidence detection of EPSPs and action potentials. *Nature neuroscience*, *4*(1), 63–71.
- Stuart, G. J., & Sakmann, B. (1994). Active propagation of somatic action potentials into neocortical pyramidal cell dendrites. *Nature*, *367*(6458), 69–72.
- Stuart, G. J., & Spruston, N. (2015). Dendritic integration: 60 years of progress. *Nature neuroscience*, *18*(12), 1713–1721.
- Sullivan, M. A., Chen, H., & Morikawa, H. (2008). Recurrent inhibitory network among striatal cholinergic interneurons. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, *28*(35), 8682–8690.
- Surmeier, D. J., Eberwine, J., Wilson, C. J., Cao, Y., Stefani, A., & Kitai, S. T. (1992). Dopamine receptor subtypes colocalize in rat striatonigral neurons. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *89*(21), 10178–10182.
- Surmeier, D. J., Song, W. J., & Yan, Z. (1996). Coordinated expression of dopamine receptors in neostriatal medium spiny neurons. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, *16*(20), 6579–6591.

T

- Takehara-Nishiuchi K. (2021). Neurobiology of systems memory consolidation. *The European journal of neuroscience*, 54(8), 6850–6863.
- Tanimura, A., Du, Y., Kondapalli, J., Wokosin, D. L., & Surmeier, D. J. (2019). Cholinergic Interneurons Amplify Thalamostriatal Excitation of Striatal Indirect Pathway Neurons in Parkinson's Disease Models. *Neuron*, 101(3), 444–458.e6.
- Tecuapetla, F., Matias, S., Dugue, G. P., Mainen, Z. F., & Costa, R. M. (2014). Balanced activity in basal ganglia projection pathways is critical for contraversive movements. *Nature communications*, 5, 4315.
- Tecuapetla, F., Jin, X., Lima, S. Q., & Costa, R. M. (2016). Complementary Contributions of Striatal Projection Pathways to Action Initiation and Execution. *Cell*, 166(3), 703–715.
- Tepper, J. M., Abercrombie, E. D., & Bolam, J. P. (2007). Basal ganglia macrocircuits. *Progress in brain research*, 160, 3–7.
- Tepper, J. M., & Bolam, J. P. (2004). Functional diversity and specificity of neostriatal interneurons. *Current opinion in neurobiology*, 14(6), 685–692.
- Tepper, J. M., Koós, T., Ibanez-Sandoval, O., Tecuapetla, F., Faust, T. W., & Assous, M. (2018). Heterogeneity and Diversity of Striatal GABAergic Interneurons: Update 2018. *Frontiers in neuroanatomy*, 12, 91.
- Tepper, J. M., Koós, T., & Wilson, C. J. (2004). GABAergic microcircuits in the neostriatum. *Trends in neurosciences*, 27(11), 662–669.
- Tepper, J. M., Tecuapetla, F., Koós, T., & Ibáñez-Sandoval, O. (2010). Heterogeneity and diversity of striatal GABAergic interneurons. *Frontiers in neuroanatomy*, 4, 150.
- Tepper, J. M., Wilson, C. J., & Koós, T. (2008). Feedforward and feedback inhibition in neostriatal GABAergic spiny neurons. *Brain research reviews*, 58(2), 272–281.
- Testa-Silva, G., Verhoog, M. B., Goriounova, N. A., Loebel, A., Hjorth, J., Baayen, J. C., de Kock, C. P., & Mansvelder, H. D. (2010). Human synapses show a wide temporal window for spike-timing-dependent plasticity.
- Thomas, T. M., Smith, Y., Levey, A. I., & Hersch, S. M. (2000). Cortical inputs to m2-immunoreactive striatal interneurons in rat and monkey. *Synapse (New York, N.Y.)*, 37(4), 252–261.
- Thompson R. L. (1959). Effects of lesions in the caudate nuclei and dorsofrontal cortex on conditioned avoidance behavior in cats. *Journal of comparative and physiological psychology*, 52, 650–659.
- Thorn, C. A., Atallah, H., Howe, M., & Graybiel, A. M. (2010). Differential dynamics of activity changes in dorsolateral and dorsomedial striatal loops during learning. *Neuron*, 66(5), 781–795.
- Thorn, C. A., & Graybiel, A. M. (2014). Differential entrainment and learning-related dynamics of spike and local field potential activity in the sensorimotor and associative striatum. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 34(8), 2845–2859.

- Thorn, C. A., & Graybiel, A. M. (2010). Pausing to regroup: thalamic gating of cortico-basal ganglia networks. *Neuron*, *67*(2), 175–178.
- Threlfell, S., Lalic, T., Platt, N. J., Jennings, K. A., Deisseroth, K., & Cragg, S. J. (2012). Striatal dopamine release is triggered by synchronized activity in cholinergic interneurons. *Neuron*, *75*(1), 58–64.
- Todorov, D. I., Capps, R. A., Barnett, W. H., Latash, E. M., Kim, T., Hamade, K. C., Markin, S. N., Rybak, I. A., & Molkov, Y. I. (2019). The interplay between cerebellum and basal ganglia in motor adaptation: A modeling study. *PloS one*, *14*(4), e0214926.
- Tomioka R, Sakimura K, Yanagawa Y. Corticofugal gabaergic projection neurons in the mouse frontal cortex. *Frontiers in Neuroanatomy*. 2015;9:133.
- Tsubokawa, H., & Ross, W. N. (1996). IPSPs modulate spike backpropagation and associated [Ca²⁺]_i changes in the dendrites of hippocampal CA1 pyramidal neurons. *Journal of neurophysiology*, *76*(5), 2896–2906.
- Tritsch, N. X., Ding, J. B., & Sabatini, B. L. (2012). Dopaminergic neurons inhibit striatal output through non-canonical release of GABA. *Nature*, *490*(7419), 262–266.
- Tritsch, N. X., Granger, A. J., & Sabatini, B. L. (2016). Mechanisms and functions of GABA co-release. *Nature reviews. Neuroscience*, *17*(3), 139–145.
- 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.
- Tsumori, T., Yokota, S., Ono, K., & Yasui, Y. (2003). Nigrothalamostriatal and nigrothalamocortical pathways via the ventrolateral parafascicular nucleus. *Neuroreport*, *14*(1), 81–86.
- Tsumori, T., Yokota, S., Ono, K., & 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 research*, *957*(2), 231–241.
- Tulving, E. (1984a). Précis of Elements of episodic memory. *Behavioral and Brain Sciences*, *7*(2), 223–268.
- Tulving, E. (1984b). Relations among components and processes of memory. *Behavioral and Brain Sciences*, *7*(2), 257-268.
- Tunstall, M. J., Oorschot, D. E., Kean, A., & Wickens, J. R. (2002). Inhibitory interactions between spiny projection neurons in the rat striatum. *Journal of neurophysiology*, *88*(3), 1263–1269.
- Tzounopoulos, T., Kim, Y., Oertel, D., & Trussell, L. O. (2004). Cell-specific, spike timing-dependent plasticities in the dorsal cochlear nucleus. *Nature neuroscience*, *7*(7), 719–725.
- Tzounopoulos, T., Rubio, M. E., Keen, J. E., & Trussell, L. O. (2007). Coactivation of pre- and postsynaptic signaling mechanisms determines cell-specific spike-timing-dependent plasticity. *Neuron*, *54*(2), 291–301.

U

Ünal, B., Ibáñez-Sandoval, O., Shah, F., Abercrombie, E. D., & Tepper, J. M. (2011). Distribution of tyrosine hydroxylase-expressing interneurons with respect to anatomical organization of the neostriatum. *Frontiers in systems neuroscience*, *5*, 41.

Unzai, T., Kuramoto, E., Kaneko, T., & Fujiyama, F. (2017). Quantitative Analyses of the Projection of Individual Neurons from the Midline Thalamic Nuclei to the Striosome and Matrix Compartments of the Rat Striatum. *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)*, *27*(2), 1164–1181.

V

Valjent, E., Bertran-Gonzalez, J., Hervé, D., Fisone, G., & Girault, J. A. (2009). Looking BAC at striatal signaling: cell-specific analysis in new transgenic mice. *Trends in neurosciences*, *32*(10), 538–547.

Valtcheva, S., Paillé, 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. *Neuropharmacology*, *121*, 261–277.

Valtcheva, S., & Venance, L. (2019). Control of Long-Term Plasticity by Glutamate Transporters. *Frontiers in synaptic neuroscience*, *11*, 10.

Vandaele, Y., Mahajan, N. R., Ottenheimer, D. J., Richard, J. M., Mysore, S. P., & Janak, P. H. (2019). Distinct recruitment of dorsomedial and dorsolateral striatum erodes with extended training. *eLife*, *8*, e49536.

Vandermaelen, C. P., & Kitai, S. T. (1980). Intracellular analysis of synaptic potentials in rat neostriatum following stimulation of the cerebral cortex, thalamus, and substantia nigra. *Brain research bulletin*, *5*(6), 725–733.

Van der Werf, Y. D., Witter, M. P., & 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 research. Brain research reviews*, *39*(2-3), 107–140.

Veening, J. G., Cornelissen, F. M., & Lieven, P. A. (1980). The topical organization of the afferents to the caudatoputamen of the rat. A horseradish peroxidase study. *Neuroscience*, *5*(7), 1253–1268.

Venance, L., Glowinski, J., & Giaume, C. (2004). Electrical and chemical transmission between striatal GABAergic output neurones in rat brain slices. *The Journal of physiology*, *559*(Pt 1), 215–230.

Vercelli, A., Marini, G., & Tredici, G. (2003). Anatomical organization of the telencephalic connections of the parafascicular nucleus in adult and developing rats. *The European journal of neuroscience*, *18*(2), 275–289.

Vertes R. P. (1991). A PHA-L analysis of ascending projections of the dorsal raphe nucleus in the rat. *The Journal of comparative neurology*, *313*(4), 643–668.

Villalba, R. M., & 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., Wichmann, T., & Smith, Y. (2014). Neuronal loss in the caudal intralaminar thalamic nuclei in a primate model of Parkinson's disease. *Brain structure & function*, *219*(1), 381–394.

Vincent, S. R., Johansson, O., Hökfelt, T., Skirboll, L., Elde, R. P., Terenius, L., Kimmel, J., & Goldstein, M. (1983a). NADPH-diaphorase: a selective histochemical marker for striatal neurons containing both somatostatin- and avian pancreatic polypeptide (APP)-like immunoreactivities. *The Journal of comparative neurology*, *217*(3), 252–263.

Vincent, S. R., Staines, W. A., & Fibiger, H. C. (1983b). Histochemical demonstration of separate populations of somatostatin and cholinergic neurons in the rat striatum. *Neuroscience letters*, *35*(2), 111–114.

Voorn, P., Vanderschuren, L. J., Groenewegen, H. J., Robbins, T. W., & Pennartz, C. M. (2004). Putting a spin on the dorsal-ventral divide of the striatum. *Trends in neurosciences*, *27*(8), 468–474.

Vuillet, J., Kerkerian, L., Kachidian, P., Bosler, O., & Nieoullon, A. (1989). Ultrastructural correlates of functional relationships between nigral dopaminergic or cortical afferent fibers and neuropeptide Y-containing neurons in the rat striatum. *Neuroscience letters*, *100*(1-3), 99–104.

W

Wächter, T., Röhrich, S., Frank, A., Molina-Luna, K., Pekanovic, A., Hertler, B., Schubring-Giese, M., & Luft, A. R. (2010). Motor skill learning depends on protein synthesis in the dorsal striatum after training. *Experimental brain research*, *200*(3-4), 319–323.

Wall, N. R., De La Parra, M., Callaway, E. M., & Kreitzer, A. C. (2013). Differential innervation of direct- and indirect-pathway striatal projection neurons. *Neuron*, *79*(2), 347–360.

Wang, Z., Kai, L., Day, M., Ronesi, J., Yin, H. H., Ding, J., Tkatch, T., Lovinger, D. M., & Surmeier, D. J. (2006). Dopaminergic control of corticostriatal long-term synaptic depression in medium spiny neurons is mediated by cholinergic interneurons. *Neuron*, *50*(3), 443–452.

Wang, Y., Yin, X., Zhang, Z., Li, J., Zhao, W., & Guo, Z. V. (2021). A cortico-basal ganglia-thalamo-cortical channel underlying short-term memory. *Neuron*, *109*(21), 3486–3499.e7.

Waters, J., Schaefer, A., & Sakmann, B. (2005). Backpropagating action potentials in neurones: measurement, mechanisms and potential functions. *Progress in biophysics and molecular biology*, *87*(1), 145–170.

Watson, G., Hughes, R. N., Petter, E. A., Fallon, I. P., Kim, N., Severino, F., & Yin, H. H. (2021). Thalamic projections to the subthalamic nucleus contribute to movement initiation and rescue of parkinsonian symptoms. *Science advances*, *7*(6), eabe9192.

West, A. R., & Grace, A. A. (2004). The nitric oxide-guanylyl cyclase signaling pathway modulates membrane activity States and electrophysiological properties of striatal medium spiny neurons recorded in vivo. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, *24*(8), 1924–1935.

White N. M. (1989). A functional hypothesis concerning the striatal matrix and patches: mediation of S-R memory and reward. *Life sciences*, *45*(21), 1943–1957.

- White, N. M., Packard, M. G., & McDonald, R. J. (2013). Dissociation of memory systems: The story unfolds. *Behavioral neuroscience*, *127*(6), 813–834.
- Wiesel, T. N., & Hubel, D. H. (1963). Single-cell responses in striate cortex of kittens deprived of vision in one eye. *Journal of neurophysiology*, *26*, 1003–1017.
- Williams, S. R., Wozny, C., & Mitchell, S. J. (2007). The back and forth of dendritic plasticity. *Neuron*, *56*(6), 947–953.
- Willingham, D.B., Koroshetz, W.J. (1993). Evidence for dissociable motor skills in Huntington's disease patients. *Psychobiology* *21*, 173–182.
- Willis T. (1664). *Cerebri Anatome, cui Accessit Nervorum Descriptio et Usus*. London.
- Wilson CJ (1995) Models of information processing in the basal ganglia. (MIT Press, Cambridge).
- Wilson C. J. (1987). Morphology and synaptic connections of crossed corticostriatal neurons in the rat. *The Journal of comparative neurology*, *263*(4), 567–580.
- Wilson SAK. (1914). An experimental research into the anatomy of the corpus striatum. *Brain* *36*:427–92
- Wilson SAK. (1912). Progressive lenticular degeneration: a familiar nervous disease associated with cirrhosis of the liver. *Brain* *34*:295–509
- Wilson, C. J., Chang, H. T., & Kitai, S. T. (1990a). Firing patterns and synaptic potentials of identified giant aspiny interneurons in the rat neostriatum. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, *10*(2), 508–519.
- Wilson, C. J., Chang, H. T., & Kitai, S. T. (1983). Origins of post synaptic potentials evoked in spiny neostriatal projection neurons by thalamic stimulation in the rat. *Experimental brain research*, *51*(2), 217–226.
- Wilson, C. J., & Groves, P. M. (1981). Spontaneous firing patterns of identified spiny neurons in the rat neostriatum. *Brain research*, *220*(1), 67–80.
- Wilson, C. J., & Groves, P. M. (1980). Fine structure and synaptic connections of the common spiny neuron of the rat neostriatum: a study employing intracellular inject of horseradish peroxidase. *The Journal of comparative neurology*, *194*(3), 599–615.
- Wilson, C. J., & Kawaguchi, Y. (1996). The origins of two-state spontaneous membrane potential fluctuations of neostriatal spiny neurons. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, *16*(7), 2397–2410.
- Wilson, C. J., Xu, Z. C., Emson, P. C., & Feler, C. (1990b). Anatomical and physiological properties of the cortical and thalamic innervations of neostriatal tissue grafts. *Progress in brain research*, *82*, 417–426.
- Winocur, G., & Mills, J. A. (1969). Effects of caudate lesions on avoidance behavior in rats. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, *68*(4), 552–557.

Wise, S. P., & Jones, E. G. (1977). Cells of origin and terminal distribution of descending projections of the rat somatic sensory cortex. *The Journal of comparative neurology*, 175(2), 129–157.

Wittenberg, G. M., & Wang, S. S. (2006). Malleability of spike-timing-dependent plasticity at the CA3-CA1 synapse. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 26(24), 6610–6617.

Wolff, S., Ko, R., & Ölveczky, B. P. (2022). Distinct roles for motor cortical and thalamic inputs to striatum during motor skill learning and execution. *Science advances*, 8(8), eabk0231.

Wolpert, D. M., Miall, R. C., & Kawato, M. (1998). Internal models in the cerebellum. *Trends in cognitive sciences*, 2(9), 338–347.

Wu, Y. W., Kim, J. I., Tawfik, V. L., Lalchandani, R. R., Scherrer, G., & Ding, J. B. (2015). Input- and cell-type-specific endocannabinoid-dependent LTD in the striatum. *Cell reports*, 10(1), 75–87.

Wu, T., Long, X., Zang, Y., Wang, L., Hallett, M., Li, K., & Chan, P. (2009). Regional homogeneity changes in patients with Parkinson's disease. *Human brain mapping*, 30(5), 1502–1510.

Wu, Y., Richard, S., & Parent, A. (2000). The organization of the striatal output system: a single-cell juxtacellular labeling study in the rat. *Neuroscience research*, 38(1), 49–62.

X

Xenias, H. S., Ibáñez-Sandoval, O., Koós, T., & Tepper, J. M. (2015). Are striatal tyrosine hydroxylase interneurons dopaminergic?. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 35(16), 6584–6599.

Xiao, L., Bornmann, C., Hatstatt-Burklé, L., & Scheiffele, P. (2018). Regulation of striatal cells and goal-directed behavior by cerebellar outputs. *Nature communications*, 9(1), 3133.

Xiong, Q., Znamenskiy, P., & Zador, A. M. (2015). Selective corticostriatal plasticity during acquisition of an auditory discrimination task. *Nature*, 521(7552), 348–351.

Xu, Z. C., Wilson, C. J., & Emson, P. C. (1991). Restoration of thalamostriatal projections in rat neostriatal grafts: an electron microscopic analysis. *The Journal of comparative neurology*, 303(1), 22–34.

Xu, H., Perez, S., Cornil, A., Detraux, B., Prokin, I., Cui, Y., Degos, B., Berry, H., de Kerchove d'Exaerde, A., & Venance, L. (2018). Dopamine-endocannabinoid interactions mediate spike-timing-dependent potentiation in the striatum. *Nature communications*, 9(1), 4118.

Xu, J. Y., Zhang, J., & Chen, C. (2012). Long-lasting potentiation of hippocampal synaptic transmission by direct cortical input is mediated via endocannabinoids. *The Journal of physiology*, 590(10), 2305–2315.

Y

- Yamamoto, T., Noda, T., Miyata, M., & Nishimura, Y. (1984). Electrophysiological and morphological studies on thalamic neurons receiving entopedunculo- and cerebello-thalamic projections in the cat. *Brain research*, 301(2), 231–242.
- Yamasaki, D. S., Krauthamer, G. M., & Rhoades, R. W. (1986). Superior collicular projection to intralaminar thalamus in rat. *Brain research*, 378(2), 223–233.
- 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, S. N., Tang, Y. G., & Zucker, R. S. (1999). Selective induction of LTP and LTD by postsynaptic [Ca²⁺]_i elevation. *Journal of neurophysiology*, 81(2), 781–787.
- Yasukawa, T., Kita, T., Xue, Y., & Kita, H. (2004). Rat intralaminar thalamic nuclei projections to the globus pallidus: a biotinylated dextran amine anterograde tracing study. *The Journal of comparative neurology*, 471(2), 153–167.
- Yeterian, E. H., & Van Hoesen, G. W. (1978). Cortico-striate projections in the rhesus monkey: the organization of certain cortico-caudate connections. *Brain research*, 139(1), 43–63.
- Yin, H. H., Mulcare, S. P., Hilário, M. R., Clouse, E., Holloway, T., Davis, M. I., Hansson, A. C., Lovinger, D. M., & Costa, R. M. (2009). Dynamic reorganization of striatal circuits during the acquisition and consolidation of a skill. *Nature neuroscience*, 12(3), 333–341.
- Yin, H. H., & Knowlton, B. J. (2006). The role of the basal ganglia in habit formation. *Nature reviews. Neuroscience*, 7(6), 464–476.
- Yin, H. H., Knowlton, B. J., & Balleine, B. W. (2006). Inactivation of dorsolateral striatum enhances sensitivity to changes in the action-outcome contingency in instrumental conditioning. *Behavioural brain research*, 166(2), 189–196.
- Yin, H. H., Knowlton, B. J., & Balleine, B. W. (2005a). Blockade of NMDA receptors in the dorsomedial striatum prevents action-outcome learning in instrumental conditioning. *The European journal of neuroscience*, 22(2), 505–512.
- Yin, H. H., Ostlund, S. B., Knowlton, B. J., & Balleine, B. W. (2005b). The role of the dorsomedial striatum in instrumental conditioning. *The European journal of neuroscience*, 22(2), 513–523.
- Yin, H. H., Knowlton, B. J., & Balleine, B. W. (2004). Lesions of dorsolateral striatum preserve outcome expectancy but disrupt habit formation in instrumental learning. *The European journal of neuroscience*, 19(1), 181–189.
- Yttri, E. A., & Dudman, J. T. (2016). Opponent and bidirectional control of movement velocity in the basal ganglia. *Nature*, 533(7603), 402–406.
- Yuste R. (2013). Electrical compartmentalization in dendritic spines. *Annual review of neuroscience*, 36, 429–449.

Z

- Zackheim, J., & 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*(2), 423–436.
- Zhang, H., & Sulzer, D. (2004). Frequency-dependent modulation of dopamine release by nicotine. *Nature neuroscience*, *7*(6), 581–582.
- Zhao, Y., & Tzounopoulos, T. (2011). Physiological activation of cholinergic inputs controls associative synaptic plasticity via modulation of endocannabinoid signaling. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, *31*(9), 3158–3168.
- Zheng, T., & Wilson, C. J. (2002). Corticostriatal combinatorics: the implications of corticostriatal axonal arborizations. *Journal of neurophysiology*, *87*(2), 1007–1017.
- Zhou, F. M., & Lee, C. R. (2011). Intrinsic and integrative properties of substantia nigra pars reticulata neurons. *Neuroscience*, *198*, 69–94.
- Zhou, F. M., Wilson, C. J., & Dani, J. A. (2002). Cholinergic interneuron characteristics and nicotinic properties in the striatum. *Journal of neurobiology*, *53*(4), 590–605.
- Zhou, F. M., Liang, Y., & Dani, J. A. (2001). Endogenous nicotinic cholinergic activity regulates dopamine release in the striatum. *Nature neuroscience*, *4*(12), 1224–1229
- Zola-Morgan, S., Squire, L. R., & Mishkin, M. (1982). The neuroanatomy of amnesia: amygdala-hippocampus versus temporal stem. *Science (New York, N.Y.)*, *218*(4579), 1337–1339. Ht
- Zou, S., & Kumar, U. (2018). Cannabinoid Receptors and the Endocannabinoid System: Signaling and Function in the Central Nervous System. *International journal of molecular sciences*, *19*(3), 833.
- Zucker R. S. (1999). Calcium- and activity-dependent synaptic plasticity. *Current opinion in neurobiology*, *9*(3), 305–313.