

# 纹状体中与尖峰时间相关的可塑性

Spike-timing dependent plasticity in the striatum

Elodie Fino<sup>1, 2, 3\*</sup> and Laurent Venance<sup>1, 2\*</sup>

<sup>1</sup> Dynamics and Pathophysiology of Neuronal Networks (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale Unité Mixte de Recherche en Santé 667), Center for Interdisciplinary Research in Biology, Collège de France, Paris, France

<sup>2</sup> Université Pierre et Marie Curie, Paris, France

<sup>3</sup> Department of Biological Science, Columbia University, New York, NY, USA

(Song Jian, translate)

纹状体是基底神经节的主要输入核，基底神经节是一组相互连接的皮层下核，与行为选择、程序性学习和记忆的基本过程相关。纹状体接收来自大脑皮层和丘脑的传入信号。接着，它将整合的信息传递到基底神经节输出核，通过这个核，它可以选择性地激活行为效应因子 (behavioral effectors)。纹状体输出神经元是 GABA 能中型棘状神经元 (medium-sized spiny neurons, MSNs)，负责行为相关信息的检测和整合。这种特性赋予纹状体从背景噪声中提取相关信息的能力，并选择适应环境刺激的认知运动序列。长期突触效能的改变被认为是学习和记忆的基础，皮质纹状体的长期可塑性为基底神经节在程序性学习中的功能提供了基本机制。在这里，我们回顾了皮质纹状体突触中发生的不同形式的峰时间依赖可塑性 (spike-timing dependent plasticity, STDP)。大多数研究都集中在 MSNs 及其开发长期可塑性 (long-term plasticity) 的能力上。然而，纹状体间神经元 (快速峰 GABA 能的 (fast-spiking GABAergic)、一氧化氮合酶 (NO-synthase) 和胆碱能间神经元 (cholinergic interneurons)) 也接受来自皮质的单突触传入，并严格控制皮质纹状体信息处理。因此，充分了解纹状体发展长期可塑性的能力需要考虑纹状体神经元的多样性。皮质纹状体 STDP 在不同的神经元亚群和实验条件下具有不同的峰时间依赖性 (spike-timing dependence)。这种复杂性突出了皮质纹状体通路在可塑性方面的非凡潜力。

**关键词：**峰时间依赖可塑性，皮质纹状体，纹状体，GABA 能间神经元，胆碱能间神经元，LTP，LTD，基底神经节

## 基底神经节及其主要输入通路:皮质纹状体通路

基底神经节参与与环境刺激相关的认知和运动序列的学习和记忆 (Graybiel 等人, 1994; Packard 和 Knowlton, 2002; Graybiel, 2005; Yin 和 Knowlton, 2006)。学习和记忆被认为是长期突触效能变化的基础 (Bliss 和 Collingridge, 1993; Martin 和 Morris, 2002; Lynch, 2004; Malenka 和 Bear, 2004)。因此，基底神经节内不同关键通路的长期可塑性，为基底神经节的程序性学习和记忆功能提供了基本机制 (Yin 等人, 2009)。作为基底神经节的主要输入结构 (图 1)，纹状体被认为是感觉运动和认知关联的记忆形成的主要场所，这表明皮质纹状体突触可塑性的不同形式的出现的重要性 (Calabresi 等人, 1996; Mahon 等人, 2004; Costa, 2007; Kreitzer 和 Malenka, 2008; Di Filippo 等人, 2009)。此外，皮质纹状体可塑性在影响基底神经节的几种病理中被严重改变 (Kreitzer 和 Malenka, 2008; Calabresi 等人, 2009)。因此，有必要了解皮质和纹状体活动的条件下，长期可塑性发生在皮质纹状体突触。现在已经确定突触前和突触后神经元活动的时间关系是诱导活动依赖的长期可塑性的决定因素，这一过程被称为 STDP，描述了从

昆虫到哺乳动物的大脑结构(Sjostrom 和 Nelson, 2002; Bi 和 Rubin, 2005; Dan 和 Poo, 2006; Caporale 和 Dan, 2008)。在这篇综述中,我们将关注最近报道的皮质纹状体突触作为 Hebb 突触学习规则的 STDP 实验。

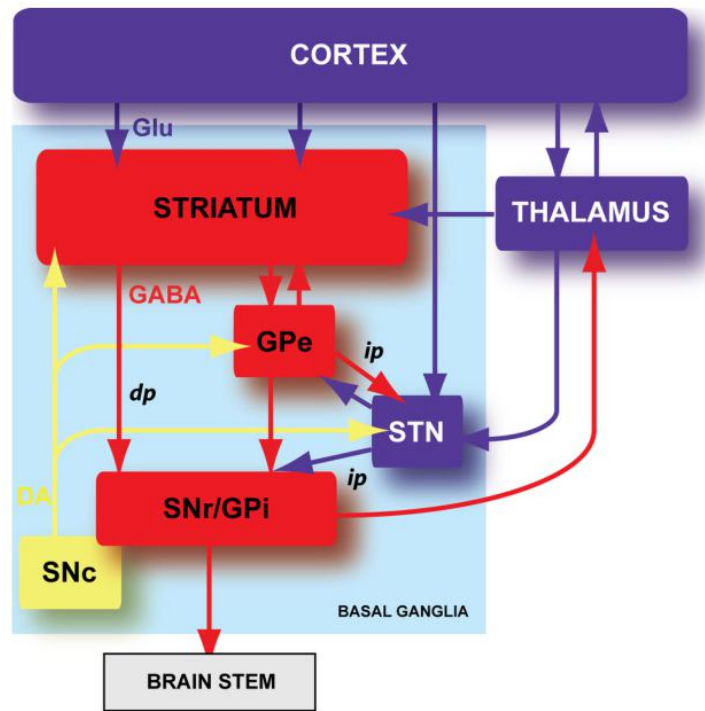


图 1: 基底神经节的结构示意图。基底神经节是紧密相连的皮层下核团的集合。蓝色表示谷氨酸 (Glu) 结构, 红色表示 GABA (GABA) 核, 黄色表示多巴胺 (DA) 核。GPe: 苍白球外部; GPi: 苍白球内部; SNr: 黑质网状部; SNc: 黑质致密部; dp: 直接通路; ip: 间接通路。

基底神经节由六个核组成:两个输入核:纹状体和丘脑下核(STN), 两个输出核:黑质网状部(SNr)和苍白球内段(GPi), 一个中继核, 苍白球外段(GPe)和一个多巴胺能神经调节核, 黑质致密部(SNc)(图 1)。纹状体是基底神经节的主要输入核, 从大脑皮层和丘脑接收大量的谷氨酸能输入。反过来, 纹状体中继综合皮层信息向两个基底神经节输出核 (SNr 和 GPi) 传递, 通过两个解剖功能 (anatomo-functional) 途径: 直接通路(皮质-纹状体-黑质)和间接通路(皮质-纹状体-苍白球-黑质)(图 1)。在运动控制中, 直接和间接通路产生相反的影响, 分别使抑制和使兴奋基底核输出。因此, 直接通路的激活会启动或促进运动, 而间接通路的激活则构成制动。SNc 多巴胺能神经元对不同基底节核团的神经调节起着中心作用, 因为多巴胺在基底节皮层信息整合中起到了激发作用(Redgrave 和 Gurney, 2006; Costa, 2007; Schultz, 2007)。

大多数基底神经节模型强调皮质纹状体连接的重要性。然而, 丘脑内的谷氨酸能神经元也支配纹状体(Groenewegen 和 Berendse, 1994; Smith 等人, 2004)。MSNs 上的皮质纹状体和丘脑纹状体突触数量几乎相等(Smith 等人, 2004), 但表现出不同的功能特征(Smeal 等人, 2007; Ding 等人, 2008)。由于缺乏针对丘脑纹状体长期可塑性的实验数据, 我们将在这篇综述中重点讨论皮质纹状体通路。

## 纹状体表面下明显的解剖学上的异质性

纹状体显示出许多异质性，不仅基于其解剖功能组织（纹体小体与基质室、体感/运动/前额叶投射区），还基于细胞多样性(Graybiel, 1990; Groenewegen 等人, 1990; Deniau 和 Thierry, 1997)。纹状体是由绝大多数(95%的啮齿类动物, 80%的灵长类动物)纹状体输出神经元组成, 即中型棘状神经元(MSNs)。在 MSNs 中, 可以根据受体、通道、多肽或通讯方式的特异性表达来区分不同的群类(Graybiel, 1990; Gerfen, 1992; Nicola 等人, 2000; Venance 等人, 2004; Vandecasteele 等人, 2007)。此外, 纹状体还包括 GABA 能和胆碱能间神经元, 它们紧密地调节 MSN 的兴奋性, 从而调节皮质纹状体的信息处理。因此, 纹状体是一个高度复杂的结构, 其复杂性与突触可塑性的不同模式之间的联系需要被描述出来。

## 纹状体输出神经元:中型棘状神经元

中型棘状神经元负责检测和整合行为相关信息。无论在体内还是体外, MSNs 的特点是其自发活动水平较低, 这可以用一组电压门控钾电流和钠电流引起的非线性电膜特性来解释(Nisenbaum 等人, 1994; Nisenbaum 和 Wilson, 1995)。这些非线性的膜特性允许对微小且不相关的突触事件进行有效的过滤。因此, 静息的 MSNs 需要强大的相关皮层输入来放电(Calabresi 等人, 1987; Nisenbaum 和 Wilson, 1995)。因此, MSNs 作为皮层活动的符合检测器 (coincidence detectors), 具有从背景噪声中提取相关信息的能力。在 MSNs 中, 可以根据受体或肽的特异性表达来区分不同的亚群。具体来说, MSN 表达主要是多巴胺 1 型(D1)或 2 型受体(D2), 分别通过直接或间接通路来投射(图 1)。由于 D1-EGFP 和 D2-EGFP 小鼠是区分直接或间接途径 MSN 的有用工具, 因此目前对这种异质性的研究最多(Surmeier 等人, 2007; Valjent 等人, 2009)。然而, 如果 MSNs 在小鼠中出现分离(D2-GFP 染色局限于间接途径; Matamales 等人, 2009), 它在大鼠和灵长类动物中存在大量(分别为 30%和 80%)的 MSNs, 这些 MSNs 投射到直接和间接途径(Kawaguchi 等人, 1990; Wu 等人, 2000; Levesque 和 Parent, 2005)。

## GABA 能的中间神经元

可分为三类纹状体 GABA 能神经元: (1)小清蛋白阳性细胞 (parvalbumin positive cells) (快峰中间神经元)(Kawaguchi, 1993), (2)钙结合蛋白阳性细胞 (calretinin positive cells) (Figueredo-Cardenas 等人, 1996)(他们的电生理特性仍有待确定)(Tepper 和 Bolam, 2004)以及(3)神经元型一氧化氮合酶(neuronal nitric oxide synthase, nNOS)中间神经元(持续低阈值尖峰细胞, persistent and low-threshold spiking cells, PLTS)(Kawaguchi, 1993)。快峰的 GABA 能间神经元发挥强大的抑制权重(图 2A), 因为它们可以延迟或阻止 MSNs 的动作电位的发射(Kita, 1996; Plenz 和 Kitai, 1998; Koos 和 Tepper, 1999)。这些间神经元优先与细胞体上的 MSNs 接触(Kita 等, 1990; Bennett 和 Bolam, 1994)这增强了抑制性分流。因为他们也接受皮层输入(Bennett 和 Bolam, 1994; Ramanathan 等, 2002; Mallet 等人, 2005), 快峰间神经元可以提供前馈机制, 增加 MSN 对皮质输入的选择性和皮质纹状体信息处理的漏斗效应。与快峰间神经元相比, nNOS 间神经元主要在脊髓颈部接触 MSN, 突触数量较少(Kubota 和 Kawaguchi, 2000)。皮层谷氨酸能传入神经和纹状体 nNOS 间神经元之间突触的解剖学和功能存在

已被报道(Vuillet 等人, 1989; Fino 等人, 2009b)。除了 NOS 外, nNOS 间神经元还表达合成的 GABA 酶(Vuillet 等人, 1990; Kawaguchi, 1993; Figueredo-Cardenas 等人, 1996; Kubota 和 Kawaguchi, 2000), 并已被表征为 GABA 能细胞, 有效抑制 MSNs(图 2B)(Koos 和 Tepper, 1999; Tepper 和 Bolam, 2004)。它们也通过 NO 释放对 MSNs 产生抑制作用(Sardo 等人, 2002; West and Grace, 2004)。NO 通过阻断 NO 合成或应用 NO 阻止或促进在高频刺激(high-frequency stimulation, HFS)后诱导长期抑制(long-term depression, LTD), 从而调节 MSN 突触可塑性(Calabresi 等人, 1999; Sergeeva 等人, 2007)。

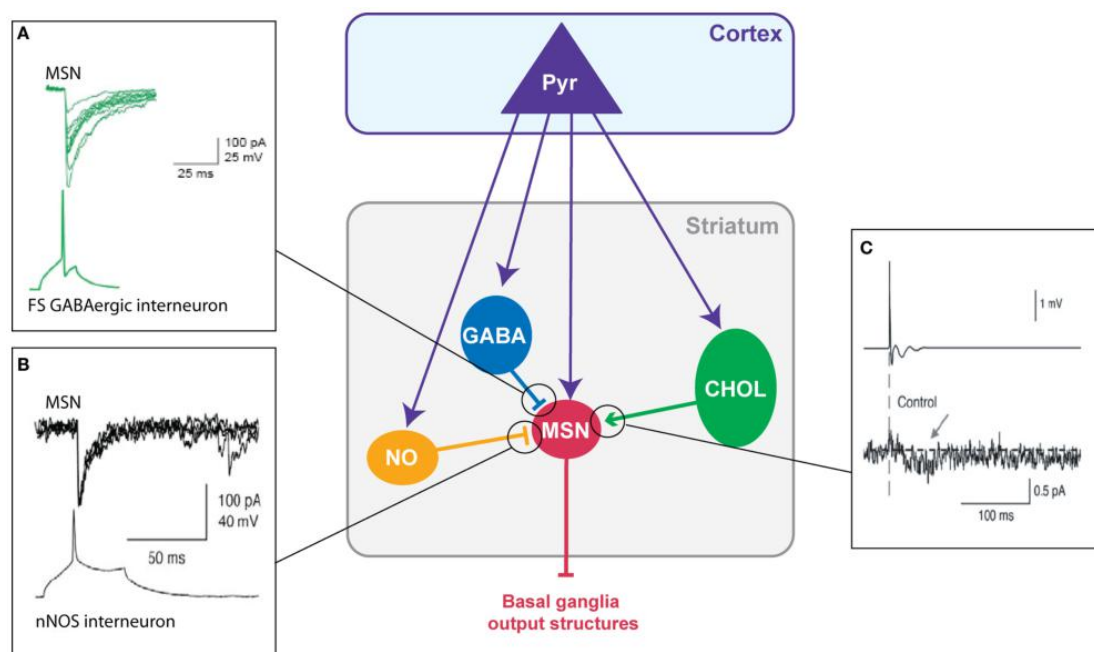


图 2: 纹状体神经元之间的化学传递。(A) 快速增加的 GABA 能中间神经元对 MSN 有很强的抑制作用: 中间神经元的动作电位引起 MSN 中的 IPSC (改编自 Tepper 等人, 2004)。(B) 双膜片钳记录显示 nNOS 中间神经元对 MSNs 的抑制作用 (改编自 Tepper 和 Bolam, 2004) (C) 胆碱能中间神经元对 MSNs 兴奋作用的说明: 胆碱能中间神经元的细胞外诱发动作电位诱发 MSNs 的 EPSC (改编自 Lin 等人, 2004)。

## 胆碱能的间神经元

胆碱能间神经元接受皮层输入(Thomas 等人, 2000; Reynolds 和 Wickens, 2004; Fino 等人, 2008)和调节 MSNs 的兴奋性。胆碱能细胞在体内以强直性方式激活, 并在纹状体网络中提供同步信号, 以响应对奖赏的感觉线索预测(Aosaki 等人, 1994; Kimura 等人, 2003; Morris 等, 2004; Apicella, 2007)。事实上, 多巴胺控制着胆碱能细胞的放电活动。胆碱能间神经元通过多种毒蕈碱受体调节 MSNs 的活性(Bennett 和 Bolam, 1994)。直接和间接途径的 MSNs 具有明显的毒蕈碱受体表达模式。直接途径的 MSNs 同时表达毒蕈菌素 1 型、M1 型(兴奋型)和 4 型、M4 型(抑制性)受体, 间接途径的 MSNs 同时表达 M1 型受体(Acquas 和 DiChiara, 2002)。因此, 相同的胆碱能中间神经元的皮质突触权重的变化应该会导致两个亚群的 MSNs 产生相反的影响。然而, 毒蕈碱激动剂(乙酰胆碱或毒蕈碱)主要通过增加其活性(Perez-Rosello 等人, 2005)或由于 M1 受体激活而引起的 EPSC 振幅(Lin 等人, 2004; Pakhotin 和 Bracci, 2007)对 MSNs 具有兴奋作用(图 2C)。此外, 乙酰胆碱作用于主要位于多巴胺能末端纹状体内的烟碱受体

(Clarke 和 Pert, 1985; Exley 和 Cragg, 2008)。最后, 胆碱能中间神经元也强烈影响皮质纹状体 HFS 介导的 MSNs 可塑性, 因为它们有利于通过激活毒蕈碱受体诱导长期增强 (LTP) (Centonze 等人, 2003; Surmeier 等人, 2007), 而烟碱受体激活有助于诱导 LTD (Partridge 等, 2002)。

因此, 除了 MSNs 外, 纹状体间神经元直接与大脑皮层相连, 控制纹状体微回路, 控制皮质纹状体信息处理, 因此考虑纹状体神经元的突触可塑性是很有必要的。

## 纹状体输出神经元的峰时间可塑性

皮质纹状体可塑性已经通过使用低(1Hz)、中(10Hz)或高频率刺激(100Hz)的经典调节方案得到了广泛的研究 (Mahon 等人, 2004; Kreitzer 和 Malenka, 2008; Di Filippo 等人, 2009)。应用于纹状体或胼胝体的纹状体传入纤维的 HFS 在 MSN 突触处导致 LTD (Calabresi 等人, 1992a), 但当在皮层内进行电刺激时则导致 LTP (Fino 等人, 2005)。HFS 诱导的 LTD 依赖于 1 组代谢型谷氨酸受体、多巴胺 D2 受体、电压敏感性钙通道和 CB1 受体的激活 (Di Filippo 等人, 2009; Kreitzer 和 Malenka, 2008)。皮质纹状体 LTP 是由皮质 HFS 诱导的 (Fino 等人, 2005), 而当刺激纹状体或胼胝体时, 需要去除细胞外镁离子以观察 LTP (Calabresi 等人, 1992a, b)。HFS 诱导的 LTP 需要 NMDA 受体的激活 (Di Filippo 等, 2009; Kreitzer 和 Malenka, 2008)。

STDP 是基于突触前和突触后活动在几毫秒内的准一致性。尽管有许多关于皮质纹状体可塑性的研究, 到目前为止, 在 MSNs 上皮质纹状体突触的 STDP 只在三个不同的研究中被探索过 (Fino 等, 2005; Pawlak 和 Kerr, 2008; Shen 等人, 2008)。据报道, STDP 是一种发生在皮质纹状体突触的非常有效的现象, 因为它发生在大约 80% 的细胞中 (Fino 等, 2005; Pawlak 和 Kerr, 2008)。根据不同的实验条件, 已经报道了不同的峰时间依赖性。使用经典的 STDP 方案 (100 对 1Hz 的成对刺激), 无需药物操作, 观察到时间依赖性逆转 (Fino 等人, 2005), 与其他哺乳动物脑结构中所描述的时间依赖性相比 (Markram 等人, 1997; Dan 和 Poo, 2004, 2006)。事实上, 在 MSNs 中, 突触后-突触前配对诱导 STDP-LTP (t-LTP) 和突触前-突触后配对诱导 STDP-LTD (t-LTD) (Fino 等, 2005) (图 3A)。相反, 0.1 Hz 的成对刺激和 GABAA 传输的阻断被发现在突触后-突触前配对后激发 t-LTD, 在突触前-突触后配对后激发 t-LTP (Pawlak 和 Kerr, 2008) (图 3B)。最近, 另一项使用与 GABAA 传输阻断相关的  $\theta$ -进发协议的研究报告称, 在突触后-突触前配对后, 表达 MSNs 的 D1 受体缺乏 STDP (Shen 等人, 2008)。因此, 在特定的实验条件下, 可以揭示纹状体解剖功能的异质性, 突出纹状体的复杂性。根据不同的实验条件, 不同的受体和细胞内途径似乎是 MSN-STDP 的基础。事实上, 0.1 Hz 配对诱导的 t-LTP 和 t-LTD 依赖于一个符合检测器 (coincidence detectors), 即与 D1 受体激活相关的 NMDA 受体 (Pawlak 和 Kerr, 2008)。由 1Hz 配对诱导的 t-LTP 和 t-LTD 得到不同的图像, 因为它们由独立的信号机制介导, 每个机制由不同的符合检测器控制。即, t-LTP 依赖于 NMDA 受体, 而 t-LTD 则需要不同的符合检测器: 磷脂酶 C $\beta$  (phospholipase C $\beta$ , PLC $\beta$ )、肌醇三磷酸受体 (inositol-triphosphate receptor, IP3R) 门控钙库 (gated calcium stores) 和二酰甘油脂肪酶  $\alpha$  (diacylglycerol lipase  $\alpha$ , DGL $\alpha$ ) (Fino 等人, 2010)。PLC $\beta$  的激活受 I 组代谢型谷氨酸受体、1 型毒蕈碱受体和电压敏感性钙通道活性的控制。PLC $\beta$ 、

IP3Rs 和 DGL $\alpha$ 的激活导致 2-花生酰甘油 (2-arachido-noyl-glycerol) 和大麻素 (cannabinoid) CB1 受体介导的内源性大麻素 (endocannabinoids) 逆行信号转导(Fino 等人, 2010)。类似地, 在基于 $\theta$ -进发的 STDP 中, t-LTP 依赖于 NMDA 受体和 D1 受体的激活, 而 t-LTD 依赖于 mGluRs、内源性大麻素和多巴胺能 D2 受体的激活(Shen 等人, 2008)。皮质纹状体 STDP 中涉及的信号通路与 HFS 或 LFS 诱导的皮质纹状体可塑性所需要的信号通路相似。这些观察表明, 皮质纹状体通路是一个高度敏感的系统, 根据皮质纹状体的配对活动, 涉及不同的信号级联。

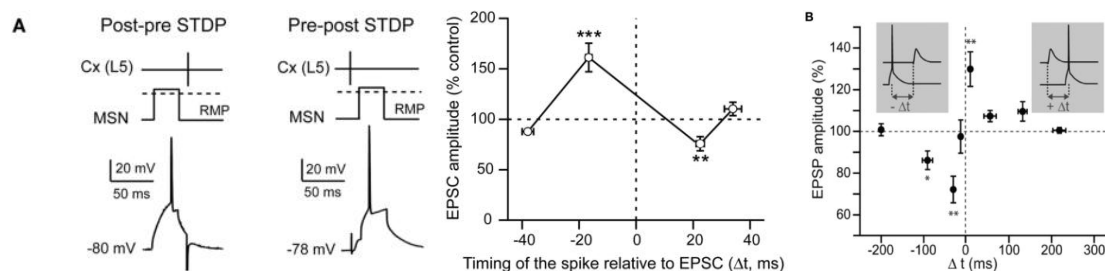


图 3:MSN 中的尖峰时间依赖性可塑性。(A) STDP 在皮质-纹状体突触处诱发了有效的双向可塑性: 配对前(在自然条件下, 在 1Hz 下 100 对配对刺激)和配对后分别诱发 t-LTP 和 t-LTD (改编自 Fino 等人, 2005)。(b) STDP (60 个配对刺激在 0.1 Hz, 在苦味毒素条件下): 分别在前和术前配对后分别诱导 t-LTD 和 t-LTP (适合于 Pawlak 和 Kerr, 2008)。综上所述, 虽然棘突时间依赖性对实验条件有高度依赖性, 但它突出了皮质-纹状体可塑性的广泛潜力。

这些研究之间的差异, 而不是呈现为相互矛盾的, 应被视为许多有前途的线索破译纹状体的异常复杂性和其潜力, 以显示各种皮质脊髓纹状体可塑性。第一个重要的观察是, 不同的实验条件和不同的 STDP 方案可以导致长期的可塑性。在任何情况下, 不同的实验条件可以解释结果之间的差异。首先, 使用的不同物种(小鼠和大鼠)可能有影响, 特别是在分析直接和间接途径时。第二, 电刺激突触前元件的位置要么在躯体感觉皮层的第 5 层(Fino 等人, 2005), 要么在胼胝体(Pawlak 和 Kerr, 2008), 要么直接在 MSN 树突的纹状体内(Shen 等人, 2008)。此外, STDP 协议是不同的, 因为它们包含在突触后 MSNs 中单个动作电位的发射(Fino 等人, 2005; Pawlak 和 Kerr, 2008)或行动电位的进发(Shen 等人, 2008)。配对的频率在 0.1 Hz (Pawlak 和 Kerr, 2008)、1 Hz (Fino 等人, 2005)和 5 Hz (Shen 等人, 2008)之间变化。最后, 也是最重要的, 皮质纹状体 STDP 的经典时间依赖性已经被观察到, 而 GABA 能的传输被阻断(Pawlak 和 Kerr, 2008; Shen 等人, 2008)和反向 STDP 没有任何 GABA 能回路的封锁(Fino 等人, 2005)。GABA 能微回路, 包括 GABA 能间神经元和 MSN 络脉, 在纹状体的局部相互作用中起着至关重要的作用(Koos 和 Tepper, 1999; Tepper 等, 2004; Venance 等人, 2004)。因此, 有必要评估 GABA 能回路在皮质纹状体峰期依赖性中的作用。

## 在纹状体间神经元的 STDP

皮质纹状体的长期可塑性, 即纹状体输出神经元, 一直是人们关注的焦点。然而, 如前所述, 纹状体间神经元调节 MSN 的兴奋性, 并通过来自皮质的谷氨酸能传入与 MSN 单突触联系, 因此, 它们在皮质-纹状体信息处理中起决定作用。尽管存在它们的作用, 纹状体间神经元长期可塑性的诱导还很少被提及。据报道, 胼胝体中的 HFS 可诱导胆碱能间神经元的 LTP(Suzuki 等人, 2001; Bonsi 等人,

2004)。最近的研究表明，三种类型的纹状体间神经元，胆碱能的、快峰的 GABA 能和 nNOS 间神经元，在 STDP 配对(在自然条件下，100 对 1 Hz 的刺激)后能够形成长期可塑性(图 4)(Fino 等人，2008，2009b)。快峰的 GABA 能间神经元表现出 STDP，具有与大脑皮层或海马区所描述的 STDP 相似的峰时间依赖性。事实上，在 GABA 能间神经元中，突触后-突触前配对诱导 t-LTD 和突触前-突触后配对诱导 t-LTP(图 4A)。t-LTP 和 t-LTD 依赖于 NMDA 受体的激活(Fino 等人，2008)。关于胆碱能间神经元，我们观察到部分逆转的 STDP:突触后-突触前配对诱导 t-LTP 和 t-LTD (t-LTP 占大多数)，而突触前-突触后配对诱导 t-LTD(图 4b)。有趣的是，胆碱能间神经元的兴奋状态与突触后-突触前配对后诱导 t-LTD 或 t-LTP 相关(Fino 等人，2008)。药理学实验表明，t-LTP 依赖于 NMDA 受体的激活，而 t-LTD 依赖于组 1 谷氨酸代谢型受体(glutamate metabotropic receptors , mGluR)的激活(Fino 等人，2008)。关于 nNOS 中间神经元，STDP 是典型的因为它显示一个不对称的时间依赖性:t-LTD 是由突触后-突触前配对( $-65 < \Delta t < 0$ ms)和“早期”突触前-突触后配对 ( $0 < \Delta t < +30$ ms) 序列诱导的，而 t-LTP 是完全由“后期”突触前-突触后配对序列( $+30 < \Delta t < +65$ ms)(图 4C)(Fino 等人，2009b)。这是 STDP 的第一个例子，这种形式的不对称可塑性(t-LTD)跨越了阴性和阳性 $\Delta t$ ，随后是另一种形式的突触效能改变(t-LTP)。关于 nNOS 中间神经元，STDP 下的信号通路尚不清楚。

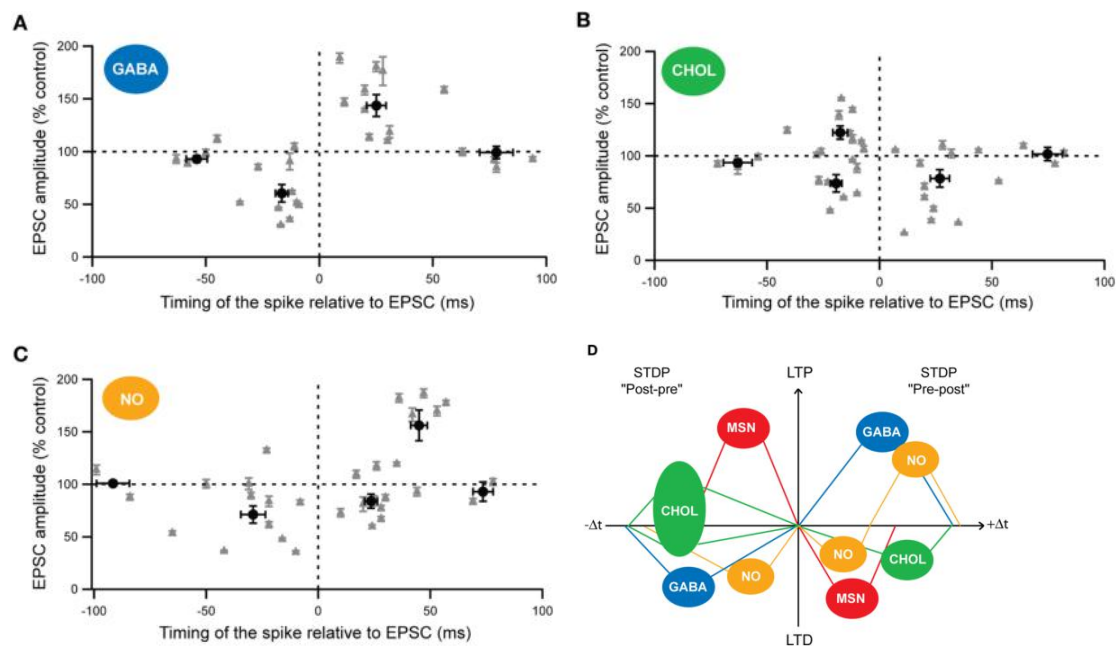


图 4:MSN 和纹状体间神经元间 STDP 的细胞特异性。(A-C) 不同纹状体间神经元 STDP 的尖峰时间依赖性: (A) 快速尖峰 GABA 能间神经元 (GABA), (B) 胆碱能间神经元 (CHOL) 和 (C) nNOS 间神经元 (NO)。每一个记录到的神经元都用一个灰色三角形表示, STDP 配对后 1 小时突触效能的平均值 (SEM) 用黑点表示。(D) 不同纹状体间神经元在前 (左) 或后 (右) 配对 (100 次 1Hz 配对刺激) 后产生的 STDP 尖峰时间依赖性的细胞特异性图示。(改编自 Fino 等人, 2005、2008、2009 b)。

这些结果表明,在纹状体神经元群中存在显著的细胞特异性 (cell-specificity) 的峰时间依赖(图 4D)和信号级联。这样细胞特异性 STDP 也被观察到在耳蜗核主细胞及甘氨酸能间神经元 (glycinergic interneurons) 显示不同 STDP 时间依赖性 (Tzounopoulos 等人, 2004), 在皮层中, 锥体细胞和第 4 层棘星状细胞具有不同

的时间依赖性(Markram 等人, 1997; Egger 等人, 1999)。

## 纹状体 STDP 细胞特异性的结果

所有不同的纹状体神经元亚型的共同特征是, STDP 可在 MSNs(90%)、快峰 GABA 能(95%)、胆碱能(86%)和 nNOS 间神经元(90%)中大量诱导(Fino 等人, 2005, 2008, 2009b; Pawlak 和 Kerr, 2008)。

在纹状体神经元中, STDP 诱导的时间窗表现出明显的细胞特异性。事实上, MSNs ( $-30 < \Delta t < 30 \text{ms}$ ) 的范围比快峰 GABA 能 ( $-40 < \Delta t < 60 \text{ms}$ )、胆碱能 ( $-50 < \Delta t < 60 \text{ms}$ ) 和 nNOS ( $-65 < \Delta t < 65 \text{ms}$ ) 中间神经元的范围窄(Fino 等人, 2005, 2008, 2009 b)。不同的纹状体间神经元对 STDP 诱导的时间窗比 MSNs 大。在功能上, 这意味着在  $\Delta t < -30 \text{ms}$  和  $\Delta t > +30 \text{ms}$  时, 间神经元上的突触仍受长期可塑性影响, 而 MSNs 本身的突触效能变化不受影响。此外, 间神经元在 MSNs 出现之前被皮质传入神经吸收 (recruit) (Mallet 等人, 2005; Fino 等人, 2008), 这意味着它们能够直接影响 MSNs 对皮质信息的整合。

考虑到 STDP 的细胞特异性以及纹状体间神经元和 MSNs 之间的局部相互作用, 我们提出了不同 STDP 相互作用对纹状体输出影响的简化方案(图 5)。值得注意的是, 该方案基于在相同实验条件下获得的数据: 采用相同的 STDP 方案 (100 次 1Hz 配对刺激), 在不影响 GABA 能传输的情况下进行水平脑切片。预处理后的配对在 MSN 中诱导 t-LTP, 在 GABA 能和 nNOS 间神经元中诱导 t-LTD, 在胆碱能间神经元中诱导两种形式的可塑性(以 t-LTP 为主)(图 4D 和 5A)。相反, 在预处理后, MSNs 和胆碱能间质细胞产生 t-LTD, 而 GABA 能和 nNOS 间质细胞则表现出与 STDP 方向完全相反的 t-LTP(图 4D 和 5B)。问题是:STDP 的细胞特异性是如何影响纹状体输出的?为了回答这个问题, 我们需要考虑纹状体间神经元和 MSNs 之间的局部相互作用。如前所述, 间质神经元与 MSNs 的局部相互作用特征如下:GABA 能和 nNOS 间质神经元对 MSNs 有很强的抑制作用, 我们将在此考虑胆碱能间质神经元的兴奋作用(图 2)。

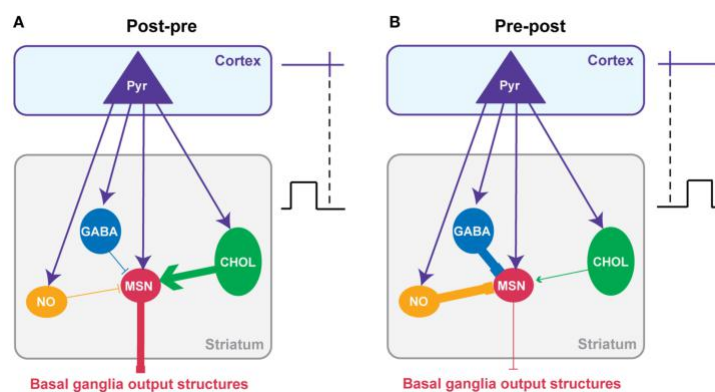


图 5: 皮质-纹状体 STDP 细胞特异性对纹状体输出的假定功能影响。考虑到纹状体间神经元和 MSNs 之间的主要突触相互作用, 建立了不同纹状体神经元群 STDP 相互作用的简化模型。联合 STDP 对纹状体输出的影响在突触前-突触后配对 (A) 或突触后-突触前配对 (B) 突触前-突触后配对被考虑。(A) 突触前-突触后配对, 在增强 MSNs 和胆碱能中间神经元突触效应的同时, 抑制了中间神经元的 GABA 能抑制。因此, 纹状体输出的突触重量有望增加。(B) 相反, 突触前-突触后配对, 中间神经元对 MSNs 的 GABA 能抑制作用增强, 而 MSNs 和胆碱能中间神经元的突触重量降低。因此, 预期纹状体的输出会减少。总之, 纹状体 STDP 发生在不同的纹状体神经元群, 可能协同作用增加或减少纹状体输出。



对于突触后-突触前皮质纹状体配对的活动, MSN 突触效能的增强的作用将被 GABA 能和 nNOS 中间神经元抑制权重的降低所加强。此外, 胆碱能神经元的兴奋作用将在其水平上通过 t-LTP 的诱导而增加。因此, 所有这些突触效能的改变将协同作用, 增加纹状体的输出(图 5A)。相反, 在突触前-突触后配对后, 皮质纹状体传递被抑制, 这将通过 GABA 能和 nNOS 间神经元抑制的增加和胆碱能间神经元兴奋作用的降低而加强(图 5B)。综上所述, 纹状体间神经元与 MSNs 的 STDP 共同作用, 可增加或减少纹状体的输出。

当然, 这个方案很简单, 没有考虑到纹状体内所有的精细调节和 STDP 的特异性。事实上, 它只考虑胆碱能间神经元通过 M1 受体对 MSNs 的兴奋作用, 尽管也有报道称 M4 受体介导的抑制作用(Acquas 和 DiChiara, 2002)。此外, 尽管突触后-突触前序列诱导了胆碱能间神经元的大部分 t-LTP, 但也诱导了 t-LTD; t-LTP 或 t-LTD 的发生依赖于细胞的兴奋性(Fino 等人, 2008)。我们还应该考虑到, nNOS 间神经元表现出一种特定的 STDP 时间依赖性, 因为在突触后-突触前序列中, 它们发展为短 t-LTD 和长 t-LTP (Fino 等人, 2009b)。最后, 我们需要考虑纹状体内部的局部调制的强烈影响, 例如来自 SNc 的多巴胺能传入(Nicola 等人, 2000; Costa, 2007)。然而, 这个方案有助于理解所有这些 STDP 是如何协同作用的。这些结果表明, 正确理解皮层信息与纹状体的整合及其向基底神经节输出结构的传递是非常重要的。

## 阈下事件作为皮质纹状体长期可塑性的 Hebb 信号: 阈下去极化依赖的可塑性

在当前的活动依赖可塑性的概念中, 正如 STDP 所强调的, 动作电位是诱发长期突触可塑性的生理相关编码事件的决定因素, 以诱导长期突触可塑性。然而, 神经元活动并不能系统地导致动作电位, 在许多情况下, 还会导致阈下事件。因此, 实验数据表明, 反向传播的动作电位并不是诱导长期突触可塑性所必需的唯一突触后去极化事件。在海马体中, 无论突触后去极化(阈下 EPSP 与动作电位)的振幅如何, 1Hz 的低频刺激都只诱导有限电位(Staubli 和 Ji, 1996); 突触后去极化的振幅只影响 LTD 的大小。相对长时间(1 分钟; Artola 等人, 1990 和 250ms; Sjöström 等人, 2004)保持膜电位的变化分别与 $\theta$ -迸发或动作电位配对, 诱发 LTP (Artola 等人, 1990) 或 LTD (Sjöström 等人, 2004)。

由于 MSN 的电生理特性(Calabresi 等人, 1987; Nisenbaum 和 Wilson, 1995), 皮层输入并不系统地触发动作电位, 而是广泛的突触后去极化, 这些去极化大部分仍在阈下(Wilson, 1995; Stern 等人, 1997, 1998; Mahon 等人, 2006)(图 6A)。因此, 考虑到纹状体在感觉运动和认知学习中的作用, 阈下信号在 MSN 皮质纹状体突触长期编码中的意义将是决定性的。此外, 阈下去极化反向传播在 MSNs 的树突状树中非常有效, 并调节电压敏感钙通道的活性(Carter 等人, 2007)。MSNs 中的阈下去极化与一种类似的皮质活动同时发生, 能够诱发长期的突触可塑性, 这种可塑性被称为阈下去极化依赖可塑性(SDDP 与阈下去极化的“sd”编码)(Fino 等, 2009a)(图 6B, C)。皮质纹状体 STDP 诱导方案与皮质纹状体 STDP 相似: 去极化持续时间相同(30ms), 刺激频率相同, 但突触后去极化仍在阈下。突触前-突触后配对(皮层刺激后诱发的阈下去极化)主要诱发 sd-LTD, 突触后-突触前配对(皮层刺激前诱发的阈下去极化)主要诱发 sd-LTP 或 sd-LTD。sd-LTP 和 sd-LTD

的发生与 MSN 兴奋性水平有关。皮质纹状体 SDDP 和 STDP 的比较表明，突触后阈下去极化足以诱导双向长时程可塑性，而突触后动作电位对可塑性的严格定向和时间窗的精确性起决定作用(Fino 等人, 2009)(图 6)。同样的受体参与皮质纹状体 STDP 和 SDDP 的诱导，因为 sd-LTD 依赖于 CB1-受体的激活，而 sd-LTP 需要 NMDA 受体的激活。这种类似的药理学研究表明，阈下事件在 MSNs 中的树突状细胞中非常有效地传播，因为在突触前激活的同时，它们能够激活 NMDA 受体，或诱导内源性大麻素的释放，类似于反向传播的动作电位。

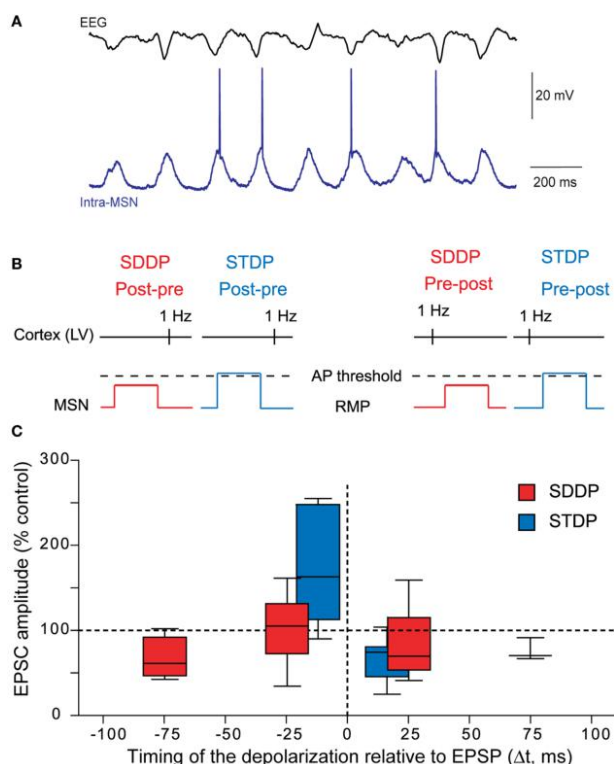


图 6: 超过动作电位，阈下去极化依赖性可塑性。(A) 体内同时记录皮质活动的脑电图和一个 MSN 的细胞内记录。同步的皮质活动在 MSN 中触发动作电位，但也导致阈下事件(改编自 Mahon 等人, 2001)。(B) 后-前和前-后 SDDP 和 STDP 协议的示意图(这两个协议因是否存在突触后动作电位而不同)。(C) 比较 SDDP 和 STDP 的发生、方向、大小和时间范围。SDDP 和 STDP 协议引起的长时程突触效应变化，用盒形图和触须图说明。与 SDDP 相比，STDP 的变化是严格定向的。与 STDP 相比，SDDP 在较宽的时间窗内(110 vs.30ms)可诱导变化。(改编自 Fino 等人, 2009a)。

SDDP 证明 MSN 能够充分考虑突触后阈下信号与皮质活动的结合，并根据这些活动之间的时间和神经元的兴奋性，生成具有鲁棒性的 sd-LTD 或 sd-LTP。SDDP 可能对皮质纹状体传递有多种结果。因此，SDDP 引起的皮质传递效率的改变有望改变 MSN 符合性检测和触发的阈值。事实上，海马中  $\theta$ -迸发诱发的 LTP 被证明有助于符合性检测(Xu 等人, 2006)。因此，在 MSNs 中，SDDP 应引起尖峰时间的暂时性偏移，从而改变随后 STDP 的发生和大小。SDDP 对 STDP 的这种影响是由于 STDP 在时间上受到高度限制，动作电位的时间位置对诱导的长期塑性取向和幅度具有决定权。总之，SDDP 大大扩展了神经元的长期编码能力，超越了动作电位，使神经元成为真正的模拟元件。

## 结论

对皮质-纹状体通路中不同形式的非突触和突触可塑性的描述，是朝着理解皮质-基底神经节信息处理和程序学习的细胞基础的目标迈出的一步。然而，为了充分了解纹状体可塑性的形态，从而了解 MSNs 操作的符合性检测的强度，考虑纹状体间室的异质性，神经调节剂（多巴胺，5-羟色胺，乙酰胆碱）并充分整合神经元亚群的多样性。此外，尽管皮质神经通路是基底节的主要输入通路，负责选择与行为相关的信息，探索纹状体下游基底节核的突触可塑性，以全面了解皮质基底节信息处理过程中的连续性。也就是说，STDP 也应该在中继（GPe）或输出（SNr 和 GPi）核上进行研究（图 1）。最后，还需要在活体内研究皮质激素 STDP 对皮质和丘脑活动选择的真正影响。在体内研究皮质激素介导的 STDP 在自然行为中的作用，将是理解基底节过程性学习和记忆的细胞和突触机制的关键一步。

## 参考文献

- Acquas, E., and DiChiara, G. (2002). Dopamine-Acetylcholine interactions. *Handb. Exp. Pharmacol.* 154, 85-115.
- Aosaki, T., Graybiel, A. M., and Kimura, M. (1994). Effect of the nigrostriatal dopamine system on acquired neural responses in the striatum of behaving monkeys. *Science* 265, 412-415.
- Apicella, P. (2007). Leading tonically active neurons of the striatum from reward detection to context recognition. *Trends Neurosci.* 30, 299-306.
- Artola, A., Brocher, S., and Singer, W. (1990). Different voltage-dependent thresholds for inducing long-term depression and long-term potentiation in slices of rat visual cortex. *Nature* 347, 69-72.
- Bennett, B. D., and Bolam, J. P. (1994). Synaptic input and output of parvalbumin-immunoreactive neurons in the neostriatum of the rat. *Neuroscience* 62, 707-719.
- Bi, G. Q., and Rubin, J. (2005). Timing in synaptic plasticity: from detection to integration. *Trends Neurosci.* 28, 222-228.
- Bliss, T. V., and Collingridge, G. L. (1993). A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature* 361, 31-39.
- Bonsi, P., De Persis, C., Calabresi, P., Bernardi, G., and Pisani, A. (2004). Coordinate high-frequency pattern of stimulation and calcium levels control the induction of LTP in striatal cholinergic interneurons. *Learn. Mem.* 11, 755-760.
- Calabresi, P., Gubellini, P., Centonze, D., Sancsario, G., Morello, M., Giorgi, M., Pisani, A., and Bernardi, G. (1999). A critical role of the nitric oxide/cGMP pathway in corticostriatal long-term depression. *J. Neurosci.* 19, 2489-2499.
- Calabresi, P., Maj, R., Pisani, A., Mercuri, N. B., and Bernardi, G. (1992a). Long-term synaptic depression in the striatum: physiological and pharmacological characterization. *J. Neurosci.* 12, 4224-4233.
- Calabresi, P., Pisani, A., Mercuri, N. B., and Bernardi, G. (1992b). Long-term potentiation in the striatum is unmasked by removing the voltage-dependent magnesium block of NMDA receptor channels. *Eur. J. Neurosci.* 4, 929-935.
- Calabresi, P., Mercuri, N. B., and Di Filippo, M. (2009). Synaptic plasticity, dopamine and Parkinson's disease: one step ahead. *Brain* 132, 285-287.
- Calabresi, P., Miggeld, U., and Dodt, H. U. (1987). Intrinsic membrane properties of neostriatal neurons can account for their low level of spontaneous activity. *Neuroscience* 20, 293-303.
- Calabresi, P., Pisani, A., Mercuri, N. B., and Bernardi, G. (1996). The corticostriatal projection: from synaptic plasticity to dysfunctions of the basal ganglia. *Trends Neurosci.* 19, 19-24.
- Caporale, N., and Dan, Y. (2008). Spike timing-dependent plasticity: a Hebbian learning rule. *Annu. Rev. Neurosci.* 31, 25-46.
- Carter, A. G., Soler-Llavina, G. J., and Sabatini, B. L. (2007). Timing and location of synaptic inputs determine modes of subthreshold integration in striatal medium spiny neurons. *J. Neurosci.* 27, 8967-8977.
- Centonze, D., Gubellini, P., Pisani, A., Bernardi, G., and Calabresi, P. (2003). Dopamine, acetylcholine and nitric oxide systems

interact to induce corticostriatal synaptic plasticity. *Rev. Neurosci.* 14, 207-216.

Clarke, P. B., and Pert, A. (1985). Autoradiographic evidence for nicotine receptors on nigrostriatal and mesolimbic dopaminergic neurons. *Brain Res.* 348, 355-358.

Costa, R. M. (2007). Plastic corticostriatal circuits for action learning: what's dopamine got to do with it? *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1104, 172-191.

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

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

Deniau, J. M., and Thierry, A. M. (1997). Anatomical segregation of information processing in the rat substantia nigra pars reticulata. *Adv. Neurol.* 74, 83-96.

Di Filippo, M., Picconi, B., Tantucci, M., Ghiglieri, V., Bagezza, V., Sgobio, C., Tozzi, A., Parnetti, L., and Calabresi, P. (2009). Short-term and long-term plasticity at corticostriatal synapses: implications for learning and memory. *Behav. Brain Res.* 199, 108-118.

Ding, J., Peterson, J. D., and Surmeier, D. J. (2008). Corticostriatal and thalamostriatal synapses have distinctive properties. *J. Neurosci.* 28, 6483-6492.

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

Exley, R., and Cragg, S. J. (2008). Presynaptic nicotinic receptors: a dynamic and diverse cholinergic filter of striatal dopamine neurotransmission. *Br. J. Pharmacol.* 153(Suppl. 1), S283-S297.

Figueredo-Cardenas, G., Medina, L., and Reiner, A. (1996). Calretinin is largely localized to a unique population of striatal interneurons in rats. *Brain Res.* 709, 145-150.

Fino, E., Deniau, J. M., and Venance, L. (2008). Cell-specific spike-timing-dependent plasticity in GABAergic and cholinergic interneurons in corticostriatal rat brain slices. *J. Physiol. (Lond.)* 586, 265-282.

Fino, E., Deniau, J. M., and Venance, L. (2009a). Brief subthreshold events can act as Hebbian signals for long-term plasticity. *PLoS ONE* 4, e6557. doi:10.1371/journal.pone.0006557.

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

Fino, E., Glowinski, J., and 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., and Venance, L. (2010). Distinct coincidence detectors govern the corticostriatal spike timing dependent plasticity. *J. Physiol. (Lond.)* (in press).

Gerfen, C. R. (1992). The neostriatal mosaic: multiple levels of compartmental organization in the basal ganglia. *Annu. Rev. Neurosci.* 15, 285-320.

Graybiel, A. M. (1990). Neurotransmitters and neuromodulators in the basal ganglia. *Trends Neurosci.* 13, 244-254.

Graybiel, A. M. (2005). The basal ganglia: learning new tricks and loving it. *Curr. Opin. Neurobiol.* 15, 638-644.

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

Groenewegen, H. J., and Berendse, H. W. (1994). The specificity of the non-specific midline and intralaminar thalamic nuclei. *Trends Neurosci.* 17, 52-57.

Groenewegen, H. J., Berendse, H. W., Wolters, J. G., and Lohman, A. H. (1990). The anatomical relationship of the prefrontal cortex with the striatopallidal system, the thalamus and the amygdala: evidence for a parallel organization. *Prog. Brain Res.* 85, 95-116; discussion 116-118.

Kawaguchi, Y. (1993). Physiological, morphological, and histochemical characterization of three classes of interneurons in rat neostriatum. *J. Neurosci.* 13, 4908-4923.

Kawaguchi, Y., Wilson, C. J., and Emson, P. C. (1990). Projection subtypes of rat neostriatal matrix cells revealed by intracellular

injection of biocytin. *J. Neurosci.* 10, 3421-3438.

Kimura, M., Yamada, H., and Matsumoto, N. (2003). Tonicly active neurons in the striatum encode motivational contexts of action. *Brain Dev.* 25(Suppl. 1), S20-S23.

Kita, H. (1996). Glutamatergic and GABAergic postsynaptic responses of striatal spiny neurons to intrastriatal and cortical stimulation recorded in slice preparations. *Neuroscience* 70, 925-940.

Kita, H., Kosaka, T., and Heizmann, C. W. (1990). Parvalbumin-immunoreactive neurons in the rat neostriatum: a light and electron microscopic study. *Brain Res.* 536, 1-15.

Koos, T., and Tepper, J. M. (1999). Inhibitory control of neostriatal projection neurons by GABAergic interneurons. *Nat. Neurosci.* 2, 467-472.

Kreitzer, A. C., and Malenka, R. C. (2008). Striatal plasticity and basal ganglia circuit function. *Neuron* 60, 543-554.

Kubota, Y., and Kawaguchi, Y. (2000). Dependence of GABAergic synaptic areas on the interneuron type and target size. *J. Neurosci.* 20, 375-386.

Levesque, M., and Parent, A. (2005). The striatofugal fiber system in primates: a reevaluation of its organization based on single-axon tracing studies. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 102, 11888-11893.

Lin, J. Y., Chung, K. K., de Castro, D., Funk, G. D., and Lipski, J. (2004). Effects of muscarinic acetylcholine receptor activation on membrane currents and intracellular messengers in medium spiny neurones of the rat striatum. *Eur. J. Neurosci.* 20, 1219-1230.

Lynch, M. A. (2004). Long-term potentiation and memory. *Physiol. Rev.* 84, 87-136.

Mahon, S., Deniau, J. M., and Charpier, S. (2001). Relationship between EEG potentials and intracellular activity of striatal and cortico-striatal neurons: an in vivo study under different anesthetics. *Cereb. Cortex* 11, 360-373.

Mahon, S., Deniau, J. M., and Charpier, S. (2004). Corticostriatal plasticity: life after the depression. *Trends Neurosci.* 27, 460-467.

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.

Malenka, R. C., and Bear, M. F. (2004). LTP and LTD: an embarrassment of riches. *Neuron* 44, 5-21.

Mallet, N., Le Moine, C., Charpier, S., and Gonon, F. (2005). Feedforward inhibition of projection neurons by fast-spiking GABA interneurons in the rat striatum in vivo. *J. Neurosci.* 25, 3857-3869.

Markram, H., Lubke, J., Frotscher, M., and Sakmann, B. (1997). Regulation of synaptic efficacy by coincidence of postsynaptic APs and EPSPs. *Science* 275, 213-215.

Martin, S. J., and Morris, R. G. (2002). New life in an old idea: the synaptic plasticity and memory hypothesis revisited. *Hippocampus* 12, 609-636.

Matamales, M., Bertran-Gonzalez, J., Salomon, L., Degos, B., Deniau, J. M., Valjent, E., Herve, D., and Girault, J. A. (2009). Striatal medium-sized spiny neurons: identification by nuclear staining and study of neuronal sub-populations in BAC transgenic mice. *PLoS ONE* 4, e4770. doi:10.1371/journal.pone.0004770.

Morris, G., Arkadir, D., Nevet, A., Vaadia, E., and Bergman, H. (2004). Coincident but distinct messages of midbrain dopamine and striatal tonically active neurons. *Neuron* 43, 133-143.

Nicola, S. M., Surmeier, J., and Malenka, R. C. (2000). Dopaminergic modulation of neuronal excitability in the striatum and nucleus accumbens. *Annu. Rev. Neurosci.* 23, 185-215.

Nisenbaum, E. S., and Wilson, C. J. (1995). Potassium currents responsible for inward and outward rectification in rat neostriatal spiny projection neurons. *J. Neurosci.* 15, 4449-4463.

Nisenbaum, E. S., Xu, Z. C., and Wilson, C. J. (1994). Contribution of a slowly inactivating potassium current to the transition to firing of neostriatal spiny projection neurons. *J. Neurophysiol.* 71, 1174-1189.

Packard, M. G., and Knowlton, B. J. (2002). Learning and memory functions of the Basal Ganglia. *Annu. Rev. Neurosci.* 25, 563-593.

- Pakhotin, P., and Bracci, E. (2007). Cholinergic interneurons control the excitatory input to the striatum. *J. Neurosci.* 27, 391-400.
- Partridge, J. G., Apparsundaram, S., Gerhardt, G. A., Ronesi, J., and Lovinger, D. M. (2002). Nicotinic acetylcholine receptors interact with dopamine in induction of striatal long-term depression. *J. Neurosci.* 22, 2541-2549.
- Pawlak, V., and Kerr, J. N. (2008). Dopamine receptor activation is required for corticostriatal spike-timing-dependent plasticity. *J. Neurosci.* 28, 2435-2446.
- Perez-Rosello, T., Figueroa, A., Salgado, H., Vilchis, C., Tecuapetla, F., Guzman, J. N., Galarraga, E., and Bargas, J. (2005). Cholinergic control of firing pattern and neurotransmission in rat neostriatal projection neurons: role of CaV2.1 and CaV2.2 Ca<sup>2+</sup> channels. *J. Neurophysiol.* 93, 2507-2519.
- Plenz, D., and Kitai, S. T. (1998). Up and down states in striatal medium spiny neurons simultaneously recorded with spontaneous activity in fast-spiking interneurons studied in cortex-striatum-substantia nigra organotypic cultures. *J. Neurosci.* 18, 266-283.
- Ramanathan, S., Hanley, J. J., Deniau, J. M., and Bolam, J. P. (2002). Synaptic convergence of motor and somatosensory cortical afferents onto GABAergic interneurons in the rat striatum. *J. Neurosci.* 22, 8158-8169.
- Redgrave, P., and Gurney, K. (2006). The short-latency dopamine signal: a role in discovering novel actions? *Nat. Rev. Neurosci.* 7, 967-975.
- Reynolds, J. N., and Wickens, J. R. (2004). The corticostriatal input to giant aspiny interneurons in the rat: a candidate pathway for synchronising the response to reward-related cues. *Brain Res.* 1011, 115-128.
- Sardo, P., Ferraro, G., Di Giovanni, G., Galati, S., and La Grutta, V. (2002). Inhibition of nitric oxide synthase influences the activity of striatal neurons in the rat. *Neurosci. Lett.* 325, 179-182.
- Schultz, W. (2007). Behavioral dopamine signals. *Trends Neurosci.* 30, 203-210.
- Sergeeva, O. A., Doreulee, N., Chepkova, A. N., Kazmierczak, T., and Haas, H. L. (2007). Long-term depression of cortico-striatal synaptic transmission by DHPG depends on endocannabinoid release and nitric oxide synthesis. *Eur. J. Neurosci.* 26, 1889-1894.
- Shen, W., Flajolet, M., Greengard, P., and Surmeier, D. J. (2008). Dichotomous dopaminergic control of striatal synaptic plasticity. *Science* 321, 848-851.
- Sjöström, P. J., and Nelson, S. B. (2002). Spike timing, calcium signals and synaptic plasticity. *Curr. Opin. Neurobiol.* 12, 305-314.
- Sjöström, P. J., Turrigiano, G. G., and Nelson, S. B. (2004). Endocannabinoid- dependent neocortical layer-5 LTD in the absence of postsynaptic spiking. *J. Neurophysiol.* 92, 3338-3343.
- Smeal, R. M., Gaspar, R. C., Keefe, K. A., and Wilcox, K. S. (2007). A rat brain slice preparation for characterizing both thalamostriatal and corticostriatal afferents. *J. Neurosci. Methods* 159, 224-235.
- Smith, Y., Raju, D. V., Pare, J. F., and Sidibe, M. (2004). The thalamostriatal system: a highly specific network of the basal ganglia circuitry. *Trends Neurosci.* 27, 520-527.
- Staubli, U. V., and Ji, Z. X. (1996). The induction of homovs. heterosynaptic LTD in area CA1 of hippocampal slices from adult rats. *Brain Res.* 714, 169-176.
- Stern, E. A., Jaeger, D., and Wilson, C. J. (1998). Membrane potential synchrony of simultaneously recorded striatal spiny neurons in vivo. *Nature* 394, 475-478.
- Stern, E. A., Kincaid, A. E., and Wilson, C. J. (1997). Spontaneous subthreshold membrane potential fluctuations and action potential variability of rat corticostriatal and striatal neurons in vivo. *J. Neurophysiol.* 77, 1697-1715.
- Surmeier, D. J., Ding, J., Day, M., Wang, Z., and Shen, W. (2007). D1 and D2 dopamine-receptor modulation of striatal glutamatergic signaling in striatal medium spiny neurons. *Trends Neurosci.* 30, 228-235.
- Suzuki, T., Miura, M., Nishimura, K., and Aosaki, T. (2001). Dopamine- dependent synaptic plasticity in the striatal cholinergic interneurons. *J. Neurosci.* 21, 6492-6501.

- Tepper, J. M., and Bolam, J. P. (2004). Functional diversity and specificity of neostriatal interneurons. *Curr. Opin. Neurobiol.* 14, 685-692.
- Tepper, J. M., Koos, T., and Wilson, C. J. (2004). GABAergic microcircuits in the neostriatum. *Trends Neurosci.* 27, 662-669.
- Thomas, T. M., Smith, Y., Levey, A. I., and Hersch, S. M. (2000). Cortical inputs to m2-immunoreactive striatal interneurons in rat and monkey. *Synapse* 37, 252-261.
- Tzounopoulos, T., Kim, Y., Oertel, D., and Trussell, L. O. (2004). Cell-specific, spike timing-dependent plasticities in the dorsal cochlear nucleus. *Nat. Neurosci.* 7, 719-725.
- Valjent, E., Bertran-Gonzalez, J., Herve, D., Fisone, G., and Girault, J. A. (2009). Looking BAC at striatal signaling: cell-specific analysis in new transgenic mice. *Trends Neurosci.* 32, 538-547.
- Vandecasteele, M., Deniau, J. M., Glowinski, J., and Venance, L. (2007). Electrical synapses in basal ganglia. *Rev. Neurosci.* 18, 15-35.
- Venance, L., Glowinski, J., and Giaume, C. (2004). Electrical and chemical transmission between striatal GABAergic output neurones in rat brain slices. *J. Physiol. (Lond.)* 559, 215-230.
- Vuillet, J., Kerkerian, L., Kachidian, P., Bosler, O., and Nieoullon, A. (1989). Ultrastructural correlates of functional relationships between nigral dopaminergic or cortical afferent fibers and neuropeptide Y-containing neurons in the rat striatum. *Neurosci. Lett.* 100, 99-104.
- Vuillet, J., Kerkerian-Le Goff, L., Kachidian, P., Dusticier, G., Bosler, O., and Nieoullon, A. (1990). Striatal NPY-containing neurons receive GABAergic afferents and may also contain GABA: an electron microscopic study in the rat. *Eur. J. Neurosci.* 2, 672-681.
- West, A. R., and 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. *J. Neurosci.* 24, 1924-1935.
- Wilson, C. J. (1995). The contribution of cortical neurons to the firing pattern of striatal spiny neurons, in *Models of Information Processing in the Basal Ganglia*, eds J. C. Houk, J. L. Davies, and D. G. Beiser (Cambridge, MIT Press), 29-50.
- Wu, Y., Richard, S., and Parent, A. (2000). The organization of the striatal output system: a single-cell juxtacellular labeling study in the rat. *Neurosci. Res.* 38, 49-62.
- Xu, N. L., Ye, C. Q., Poo, M. M., and Zhang, X. H. (2006). Coincidence detection of synaptic inputs is facilitated at the distal dendrites after long-term potentiation induction. *J. Neurosci.* 26, 3002-3009.
- Yin, H. H., and Knowlton, B. J. (2006). The role of the basal ganglia in habit formation. *Nat. Rev. Neurosci.* 7, 464-476.
- Yin, H. H., Mulcare, S. P., Hilario, M. R., 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.

**Conflict of Interest Statement:** The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationship that could be construed as a potential conflict of interest.

Received: 08 February 2010 ; paper pending published: 14 March 2010 ; accepted: 17 May 2010 ; published online: 10 June 2010.

Citation: Fino E and Venance L (2010) Spike-timing dependent plasticity in the striatum. *Front. Syn. Neurosci.* 2:6. doi: 10.3389/fnsyn.2010.00006

Copyright © 2010 Fino and Venance. This is an open-access article subject to an exclusive license agreement between the authors and the Frontiers Research Foundation, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original authors and source are credited.