

ΕΡΓΑΣΙΑ: ΝΕΥΡΟΕΠΙΣΤΗΜΕΣ ΚΑΙ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑ

ΔΕΝ ΕΧΕΤΕ ΑΤΑΛΑΒΕΙ ΤΙΠΟΤΑ -
ΟΛΗ Η ΕΡΓΑΣΙΑ ΕΙΝΑΙ ΤΕΛΕΙΩΣ
ΛΑΘΟΣ -

Αν δεν ξαναπροσπαθήσετε να
αποδώσετε και όχι να
μεταφραστείτε χωρίς να
καταλαβαίνετε
να παρουσιάσετε

GABAergic interneurons and memory

John J. Tukker, Nikolaus Maier, Panagiota Poirazi, Rosanna P.
Sammons, Dietmar Schmitz

ενδονευρωνες

GABAεργικά ~~ενδονευρώνια~~ του ιππόκαμπτου και μνήμη

ΟΜΑΔΑ 6: ΚΑΛΕΣΗ ΧΡΙΣΤΙΝΑ, ΜΠΟΣΚΟΥ ΧΡΥΣΟΥΛΑ

Περίληψη

Ένα από τα πιο συναρπαστικά ερωτήματα στη νευροεπιστήμη αφορά την ικανότητα του εγκεφάλου να συλλέγει και να αποθηκεύει πληροφορίες με αποτελεσματικό και διαρκή τρόπο. Ο εγκέφαλος πρέπει να επεξεργάζεται συνεχείς εισροές από τα αισθητήρια όργανα, ενώ ταυτόχρονα κωδικοποιεί μνήμες που μπορούν να διαρκέσουν μια ολόκληρη ζωή. Ποιοι είναι οι μηχανισμοί σε κυτταρικό, υποκυτταρικό και δικτυακό επίπεδο που υποκρύπτουν αυτή την αξιοθαύμαστη ικανότητα μακροπρόθεσμης αποθήκευσης πληροφοριών; Επιπλέον, ποια είναι η συμβολή των διαφόρων τύπων GABAεργικών ενδονευρώνων σε αυτή τη διαδικασία; Δεδομένου ότι ο ιππόκαμπος διαδραματίζει κεντρικό ρόλο στη μνήμη, η ανασκόπησή μας επικεντρώνεται σε τρεις πτυχές:

- (1) την περιγραφή των τύπων ενδονευρώνων του ιππόκαμπτου και της συνδεσιμότητάς τους,
 - (2) την πλαστικότητα των ενδονευρώνων και
 - (3) τα πρότυπα δραστηριότητας των ενδονευρώνων κατά τη διάρκεια των ρυθμών που σχετίζονται με τη μνήμη, συμπεριλαμβανομένου του ρόλου των ενδονευρώνων μακράς εμβέλειας και της αποθάρρυνσης. Θα εξετάσουμε πώς αυτά τα τρία στοιχεία, που μαζί αναδεικνύουν την αξιοσημείωτη ποικιλομορφία των ανασταλτικών κυκλωμάτων, διαμορφώνουν την επεξεργασία των αναμνήσεων στον ιππόκαμπο.
- Σε αυτή την ανασκόπηση συνοψίζονται οι τρέχουσες πληροφορίες σχετικά με τους GABAεργικούς ενδονευρώνες του ιππόκαμπτου, με έμφαση στα πρότυπα σύνδεσής τους, στους μηχανισμούς επαγωγής πλαστικότητας και στη ρύθμιση των ταλαντωτικών ρυθμών κατά τη διάρκεια της επεξεργασίας της μνήμης.

Εισαγωγή

Τις τελευταίες δεκαετίες, μια πληθώρα συναρπαστικών ερευνών έχει αναβαθμίσει την κατανόησή μας για τον τρόπο με τον οποίο ο εγκέφαλος των θηλαστικών μαθαίνει και αποθηκεύει νέες πληροφορίες. Για μεγάλο χρονικό διάστημα, η έρευνα εστίαζε στον ρόλο των πυραμιδικών νευρώνων κατά τη διάρκεια των διαδικασιών μνήμης.¹ Ωστόσο, πρόσφατες ανακαλύψεις σχετικά με τον ρόλο των ανασταλτικών νευρώνων στη μάθηση και τη διαμόρφωση της μνήμης έχουν οδηγήσει σε μια αυξανόμενη εκτίμηση των ανασταλτικών ενδονευρώνων που εκφράζουν γ-αμινοβουτυρικό οξύ (GABAergic).

Σε αυτή την ανασκόπηση, αρχικά επισημαίνουμε τις πρόσφατες εξελίξεις σχετικά με την ποικιλομορφία των ενδονευρώνων του ιππόκαμπου, συμπεριλαμβανομένης μιας επισκόπησης της θέσης τους στο μικροκυκλωματικό δίκτυο. Στη συνέχεια, συνοψίζουμε τις γνώσεις μας σχετικά με τα φαινόμενα της συναπτικής και της ενδογενούς πλαστικότητας στους ενδονευρώνες. Για μερικούς τύπους, συζητάμε τη συμβολή τους στην επαγωγή και ρύθμιση των ταλαντωτικών ρυθμών, οι οποίοι πιθανώς αντανakλούν σημαντικούς ρόλους κατά την κωδικοποίηση και την εδραίωση της μνήμης. Τελειώνουμε θέτοντας μια σειρά από κρίσιμα ερωτήματα που πρέπει να απαντηθούν προκειμένου να κατανοήσουμε καλύτερα πώς η ποικιλομορφία των ενδονευρώνων επηρεάζει τη διαμόρφωση της μνήμης στον ιππόκαμπο.

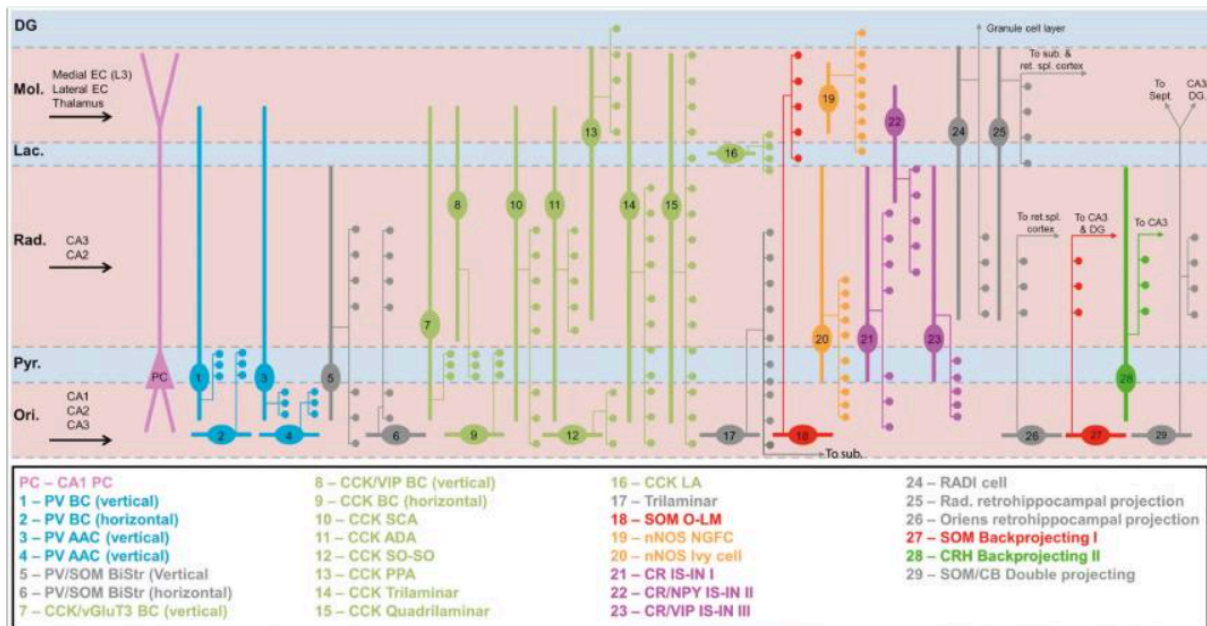
Τύποι ενδονευρώνων και μικροκυκλώματα

«Κλασικές» ταξινομήσεις ενδονευρώνων

Μια κλασική διάκριση στα φλοιώδη κυκλώματα είναι μεταξύ της πλειοψηφίας (80%–90%) των διεγερτικών γλουταμινεργικών πυραμιδικών κυττάρων (PC) και μιας μειοψηφίας ανασταλτικών GABAεργικών ενδονευρώνων. Η τελευταία ομάδα αποτελεί έναν εντυπωσιακά ετερογενή πληθυσμό τύπων ενδονευρώνων που ορίστηκαν κατά τη διάρκεια περισσότερων από ενός αιώνων έρευνας, με βάση τη μορφολογία (π.χ. κύτταρα καλαθιού [BC]), τις ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες (π.χ. γρήγορη εκφόρτιση [FS]), τη συνδεσιμότητα/στοχευτικότητα (π.χ. αξονική-αξονική [AAC]) ή την έκφραση συγκεκριμένων μοριακών δεικτών (π.χ. σωματοστατίνη [SOM]). Δεκατίες έρευνας στην περιοχή CA1 του ιππόκαμπου τρωκτικών, συμπεριλαμβανομένων καταγραφών σε αναισθητοποιημένα και ξύπνια ζώα, οδήγησαν στον προσδιορισμό 29 διαφορετικών τύπων (Εικόνα 1), πολλοί από τους οποίους έχουν διαφορετικούς ρόλους *in vivo*. Πριν από περίπου μια δεκαετία, διαπιστώθηκε ότι οι φλοιώδεις ενδονευρώνες χωρίζονται σε τρεις κατηγορίες που δεν αλληλεπικαλύπτονται σε μεγάλο βαθμό και έχουν διαφορετική αναπτυξιακή προέλευση:

- (1) ενδονευρώνες που εκφράζουν παρβαλμίνη (PV) και SOM, ????? παρβαλβουμίνη
- (2) που προέρχονται από την ξσω γαγγλιακή προεξοχή (MGE), και ????
- (3) ενδονευρώνες που εκφράζουν τον υποδοχέα σεροτονίνης 3a (5HT3aR), που προέρχονται από την ουραία γαγγλιακή προεξοχή (CGE).

?????



Εικόνα 1: Ποικιλότητα των ενδονευρώνων του ιππόκαμπου

Επισκόπηση των τύπων ενδονευρώνων στο CA1, με βάση ένα συνδυασμό μορφολογιών και ενός μικρού αριθμού μοριακών δεικτών. Για κάθε τύπο, οι απολήξεις των αξόνων υποδεικνύονται με χρωματιστές κουκκίδες και η κατανομή των δενδριτών με παχύτερες γραμμές. Οι εξωτερικές εισόδους υποδεικνύονται με μαύρα βέλη στα κατάλληλα στρώματα. Οι τύποι 17 και 24-29 περιλαμβάνουν εξωτερικές προβολές, που υποδεικνύονται με βέλη. Έχουν αναφερθεί και άλλες προβολές, αλλά δεν περιλαμβάνονται εδώ. Για να υποδειχθεί η σωματική και δενδριτική θέση των πυραμιδικών κυττάρων σε σχέση με τους τερματικούς άξονες των ενδονευρώνων, περιλαμβάνεται ένα σχηματικό πυραμιδικό κύτταρο (PC, ροζ).

Για τα **ενδονευρώνια** που προέρχονται από MGE, η διχοτόμηση μεταξύ των κυττάρων SOM και PV έχει αποδειχθεί πολύτιμη, με πολλές μελέτες να δείχνουν λειτουργικές διαφορές μεταξύ των ενδονευρώνων SOM που στοχεύουν τους δενδρίτες και έχουν αργή ^{καταλαμβάνετε τι λετε?} πυροδότηση, από τη μία πλευρά, και των ενδονευρώνων που στοχεύουν το **σωματίδιο**, FS BC που στοχεύουν στο **σωματίδιο** από την άλλη. Ωστόσο, εντός αυτών των δύο κατηγοριών, υπάρχει σημαντική ποικιλομορφία όσον αφορά τη μορφολογία και τις ιδιότητες πυροδότησης. Το γεγονός ότι ο ιππόκαμπος έχει ένα μόνο στρώμα PC και εισόδους διαχωρισμένες σε τρία επιπλέον στρώματα οδηγεί σε ορισμένους μοναδικούς μορφολογικούς τύπους κυττάρων σε σύγκριση με τον νεοφλοιό. Για παράδειγμα, το κύτταρο oriens-lacunosum-moleculare (O-LM) με δενδρίτες στο στρώμα oriens (SO) επεκτείνει έναν άξονα στο στρώμα lacunosum-moleculare (SLM), όπου διακλαδίζεται εκτενώς και στοχεύει τους κορυφαίους δενδρίτες των PC. Το διπλοστρωματικό κύτταρο (BiC) ορίζεται από άξονες που περιορίζονται στο στρώμα radiatum (SR) και στο SO. Αυτοί οι δύο τύποι ενδονευρώνων έχουν αναφερθεί ότι συν-εκφράζουν SOM και PV (Εικόνα 1). Τα άλλα δύο στερεοτυπικά PV **ενδονευρώνια** στον ιππόκαμπο είναι τα κύτταρα AAC (γνωστά και ως **κύτταρα πολυελαίου**), που στοχεύουν τα αρχικά τμήματα των αξόνων των PC και τα FS BC, που στοχεύουν τα **σωμάτια** των PC και τους εγγύς δενδρίτες. Και τα δύο εμφανίζουν FS αποκρίσεις σε **αποπολωτικές εισόδους** και πυροδοτούνται με υψηλούς ρυθμούς in vivo. Αντίθετα, τα κύτταρα SOM έχουν συνήθως χαμηλότερους ρυθμούς πυροδότησης παρά το χαμηλό όριο πυροδότησής τους. **ΔΕΝ ΚΑΝΟΥΜΕ ΑΠΛΗ ΜΕΤΑΦΡΑΣΗ -Προσπαθούμε να καταλάβουμε και να αποδώσουμε**

Για τα **ενδονευρώνια** που προέρχονται από CGE, έχουν οριστεί τρεις κύριες υποκατηγορίες με βάση τις εκφράσεις των Lamp5, Snca ή των εντερικών πεπτιδίων που εκφράζουν αγγειοδραστικότητα (VIP). Τα ενδονευρώνια Lamp5 περιλαμβάνουν **κύτταρα κισσού** και νευρογλοιαφόρμας (NGFC). Το κύτταρο ivy είναι ο πιο κοινός τύπος ενδονευρώνα στο

CA142. Έχει μια ξεχωριστή μορφολογία με ένα σχετικά εκτεταμένο νευραξονικό νέφος που εκτείνεται σε διάφορα στρώματα του ιππόκαμπου και συν-εκφράζει νευρωνική συνθάση νιτρικού οξειδίου (nNOS), υποδηλώνοντας οπισθοδρομική σηματοδότηση μέσω νιτρικού οξειδίου (NO). Τα NGFC μορφολογικά μοιάζουν με συμπαγή κύτταρα *iny*, με ένα διακριτό «θαμνώδες» δενδριτικό δέντρο και ένα πυκνό νευραξονικό νέφος. Τα κύτταρα των οποίων οι δενδρίτες εμπίπτουν στο αξονικό δέντρο αυτών των δύο κύριων τύπων κυττάρων αναστέλλονται μέσω της «μετάδοσης όγκου» του GABA, η οποία προκαλεί ένα συνδυασμό αργών συναπτικών ρευμάτων που μεσολαβούνται από υποδοχείς GABA-A και ενεργοποίηση εξωσυναπτικών υποδοχέων GABA-B που μεσολαβείται από διαρροή. Παραδόξως, αν και τα κύτταρα *kissou* εκφράζουν *Lamp5* (έναν δείκτη για μια κύρια υποκατηγορία των ενδονευρώνων CGE, όπως αναφέρθηκε παραπάνω), φαίνεται να προέρχονται από το MGE, μαζί με έναν υποπληθυσμό NGFC που εκφράζουν nNOS. Τα κύτταρα *Shcg* αποδείχθηκε ότι περιλαμβάνουν πολλούς τύπους κυττάρων θετικών στη χολοκυστοκινίνη (CCK). Ωστόσο, τα κύτταρα CCK αποτελούν μια εξαιρετικά ποικιλόμορφη ομάδα στον ιππόκαμπο (Εικόνα 1) που εκτείνεται πέρα από τα κύτταρα *Shcg*. Η πλειονότητα των κυττάρων στην υποκατηγορία VIP είναι ειδικά για τα ενδονευρώνια (IS), στοχεύοντας συγκεκριμένα άλλα ενδονευρώνια και όχι τα PC. Έχουν περιγραφεί τρεις τύποι ενδονευρώνων IS, κυρίως στον ιππόκαμπο (Εικόνα 1), οι οποίοι πιθανόν διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην αποθάρρυνση της αναστολής.

Συνολικά, οι παραπάνω μελέτες υπογραμμίζουν την εκτεταμένη ποικιλομορφία των σημαντικότερων τύπων ενδονευρώνων στον ιππόκαμπο. Αν και πρόσφατα σύνολα δεδομένων μεταγραφωμικής ανάλυσης μονών κυττάρων έχουν οδηγήσει σε μια πιο εκτεταμένη ταξινόμηση των ενδονευρώνων του ιππόκαμπου, με έως και ~100 τύπους να έχουν περιγραφεί, η λειτουργική σημασία αυτών των μεταγραφωμικών τύπων παραμένει ως επί το πλείστον ανεξερεύνητη. Πράγματι, το ερώτημα σχετικά με τον πιο χρήσιμο τρόπο ταξινόμησης ενός τύπου κυττάρου δεν είναι ασήμαντο και εξαρτάται από το ερώτημα που επιθυμεί κανείς να εξετάσει. Αν και αυτή η νέα μέθοδος ταξινόμησης παρουσιάζει μια συναρπαστική και σημαντική προοπτική για μελλοντική έρευνα, υπάρχει ακόμη πολύ δουλειά που πρέπει να γίνει για να προσδιοριστεί πώς αυτοί οι μεταγραφωματικοί τύποι κυττάρων σχετίζονται με τις πιο παραδοσιακές ταξινομήσεις, όπως οι μορφολογικοί ή μοριακοί δείκτες. Επομένως, σε αυτή την ανασκόπηση, εστιάζουμε σε δημοσιευμένες εργασίες στο επίπεδο των τύπων ενδονευρώνων που περιγράφονται παραπάνω.

Ενδονευρώνες μακράς εμβέλειας

Αν και τα GABAergic κύτταρα θεωρούνται κυρίως ως ενδονευρώνες τοπικής δράσης, υπάρχει επίσης μια ποικιλόμορφη ομάδα ενδονευρώνων μακράς εμβέλειας (LRP). Στον ιππόκαμπο έχουν περιγραφεί **τρία** κύρια πρότυπα προβολής, τα οποία πιθανώς σχετίζονται με διαφορετικούς λειτουργικούς ρόλους.

Η **πρώτη ομάδα**, οι ενδονευρώνες με προβολή στον οπισθοϊππόκαμπο στην CA1, χαρακτηρίζεται από προβολές μακράς εμβέλειας που περιορίζονται στον ενδορινικό φλοιό (EC) και στους πυρήνες του υποκυκλικού συμπλέγματος (περιοχές που συχνά περιγράφονται ως «οπισθοϊππόκαμπος»). Αυτή η ομάδα περιλαμβάνει «τριεπίπεδα» κύτταρα (Εικόνα 1), τα οποία είναι SOM- και PV-αρνητικά, νευρώνες που εκφράζουν μουσκαρινικούς υποδοχείς ακετυλοχολίνης τύπου 2 (M2R) και στέλνουν προβολές στο υποσικουλικό. Τα VIP+ LRP ενδονευρώνια που εκφράζουν ταυτόχρονα M2Rs και καλβινδίνη δεν προβάλλουν μόνο στο υποκίκλιο, όπου στοχεύουν τόσο τα ανασταλτικά ενδονευρώνια

όσο και τα PC, αλλά δημιουργούν επίσης τοπικές συναπτικές επαφές με κύτταρα O-LM, BiC και BC. Ως εκ τούτου, μπορεί επίσης να μεσολαβούν στην τοπική αποθάρρυνση.

Οι οπισθοπροβαλλόμενοι ενδονευρώνες αποτελούν τη **δεύτερη ομάδα** ενδονευρώνων LRP στην CA1, με προβολές «πίσω» σε μεγάλα τμήματα των ανάντη περιοχών της CA3 και του οδοντωτού γύρου (DG). Αυτή η ομάδα είναι ετερογενής όσον αφορά τους ακριβείς στόχους, τα προφίλ έκφρασης και τα μοτίβα ενεργοποίησης κατά τη διάρκεια των ρυθμών που σχετίζονται με τη μνήμη. Δύο τύποι με άξονες που εκτείνονται στο μοριακό στρώμα του DG φαίνεται να είναι SOM+ (Σχήμα 1). Οι ενδονευρώνες SOM+ που συν-εκφράζουν nNOS μπορεί επίσης να περιλαμβάνουν κύτταρα με οπισθοπροβολή. Σημειώνεται ότι έχουν επίσης αναφερθεί ενδονευρώνες SOM-αρνητικοί με οπισθοπροβολή προς το CA3 που εκφράζουν την ορμόνη απελευθέρωσης κορτικοτροπίνης (CRH) και CCK (Εικόνα 1).

Οι ενδονευρώνες που προβάλλουν εκτός του ιππόκαμπου αποτελούν την **τρίτη κύρια ομάδα** ενδονευρώνων LRP. Αυτή η ομάδα περιλαμβάνει έναν πληθυσμό κυττάρων SOM που προβάλλουν σε μία ή περισσότερες περιοχές εκτός του ιππόκαμπου, συμπεριλαμβανομένου του ομόπλευρου μεσαίου διαφράγματος (MS), του μεσαίου EC (MEC), του ραβδωτού σώματος και του αντίθετου DG. Αυτός ο πληθυσμός περιλαμβάνει ορισμένα κύτταρα «διπλής προβολής» που εκφράζουν SOM και καλβινδίνη (Εικόνα 1) και στοχεύουν περιοχές πίσω από τον ιππόκαμπο και το MS57. Σε ορισμένες περιπτώσεις, αυτά τα κύτταρα εκφράζουν επιπλέον νευροπεπτίδιο Υ (NPY). Μια μερική επικάλυψη με τα κύτταρα SOM περιγράφηκε για τα λεγόμενα κύτταρα theta-off-ripple-on (TORO), με πολλαπλούς εξω-ιπποκάμπιους στόχους, συμπεριλαμβανομένων του υποσώματος, του πλευρικού EC (LEC) και του MEC, του οπισθοσπληνιϊκού φλοιού, του MS και άλλων. Αυτά τα κύτταρα ταξινομήθηκαν όχι μόνο με βάση τις λειτουργικές τους ιδιότητες (όπως υποδηλώνει το όνομά τους, βλ. ενότητα «Μοτίβα δραστηριότητας των ενδονευρώνων του ιππόκαμπου σε ρυθμό θήτα και SWRs»), αλλά και με βάση την ισχυρή έκφραση του M2R. Τα SOM-αρνητικά «radiatum-retrohippocampal neurons» (Εικόνα 1) προβάλλουν σε περιοχές του οπισθοιπποκάμπου, στον οπισθοσπληνικό φλοιό και στο indusium griseum. Πιο πρόσφατα, έχει περιγραφεί και ένας άλλος τύπος SOM-αρνητικού ενδονευρώνα που εκφράζει nNOS και προβάλλεται σε πολλές διαφορετικές περιοχές εκτός του ιππόκαμπου.

Συνδεσιμότητα και μικροκυκλώματα

Ο ρόλος κάθε τύπου ενδονευρώνα δεν καθορίζεται μόνο από τα προφίλ έκφρασής του, τη μορφολογία του και τις εγγενείς ηλεκτρικές του ιδιότητες, αλλά και από τη συνδεσιμότητά του. Την τελευταία δεκαετία, έχουν σημειωθεί τεράστιες προόδους στις τεχνικές που επιτρέπουν τη διεξαγωγή συνδετικών μελετών, τόσο σε δομικό όσο και σε λειτουργικό επίπεδο. Από δομική άποψη, μια σειρά μελετών αποκάλυψε τη συνδεσιμότητα μεταξύ των πυραμιδικών νευρώνων CA1 και έντεκα σημαντικών τύπων ενδονευρώνων: ένα CA1 PC λαμβάνει περίπου 1.120 ανασταλτικές συνάψεις, συμπεριλαμβανομένων περίπου 420 από κύτταρα Ivy, 180 από PV BC, 140 από NGFC. Τα BiC και τα CCK BC συμβάλλουν το καθένα με περίπου 100 συνάψεις, τα κύτταρα O-LM με περίπου 80 και τα κύτταρα AAC με 30. Πιο πρόσφατα, οι ανακατασκευές EM έχουν επιτρέψει άνευ προηγουμένου γνώσεις σχετικά με τα μοτίβα συνδεσιμότητας των ενδονευρώνων σε διάφορες περιοχές του εγκεφάλου και σε διάφορα είδη θηλαστικών. Δυστυχώς, από ό,τι γνωρίζουμε, τέτοια δεδομένα δεν είναι ακόμη διαθέσιμα για ολόκληρο τον ιππόκαμπο. Αν και έχει σημειωθεί σημαντική πρόοδος όσον αφορά τη σύνδεση της ανακατασκευής EM με τη λειτουργία των ανακατασκευασμένων νευρώνων, γενικά, αυτή η προσέγγιση «συνδετικής» εξακολουθεί να περιορίζεται από τις

δυσκολίες στην επισήμανση συγκεκριμένων τύπων κυττάρων στην ηλεκτρονική μικροσκοπία. Επιπλέον, ο όγκος που μπορεί να ανακατασκευαστεί εξακολουθεί να είναι περιορισμένος. Αυτοί οι περιορισμοί σημαίνουν ότι μπορεί κανείς να προσδιορίσει μόνο τη συνδεσιμότητα των κυττάρων με τα κοντινά σωματίδια, με περιορισμένη πρόσβαση στα μεταγραφωματικά δεδομένα για τα συνδεδεμένα κύτταρα.

Οι πρόσφατες εξελίξεις στη μεθοδολογία patch-clamp επιτρέπουν πλέον την ταυτόχρονη καταγραφή έως και 12 νευρώνων και έχουν αποδώσει μεγάλα σύνολα δεδομένων που αποκαλύπτουν λεπτομέρειες των τοπικών μικροκυκλωμάτων. Αν και οι περισσότερες από αυτές τις μελέτες έχουν επικεντρωθεί στη διεγερτική συνδεσιμότητα στον ιππόκαμπο, μια σειρά μελετών έχει διασαφηνίσει τη συνδεσιμότητα για διάφορες υποκατηγορίες ενδονευρώνων στο υποκυκλικό σύμπλεγμα και στο MEC. Για παράδειγμα, τα φαινόμενα sharp-wave ripple (SWR) που διαδίδονται από την περιοχή CA1 στο υποσικουλικό σύμπλεγμα σχετίζονται με την επιλεκτική ενεργοποίηση των PC που εκπέμπουν ριπές και όχι των PC που εκπέμπουν κανονικά. Σύμφωνα με αυτή την παρατήρηση, τα PC τακτικής ενεργοποίησης, αλλά όχι τα PC εκρήξεων, είναι πιο έντονα συνδεδεμένα με τα ενδονευρώνια FS PV. Μια τέτοια συγκεκριμένη ανασταλτική νεύρωση των κύριων τύπων κυττάρων έχει επίσης παρατηρηθεί στο EC82 και στο CA183 και υποτίθεται ότι διαχωρίζει διαφορετικές ροές πληροφοριών. Σύμφωνα με αυτή την ιδέα, τα κύτταρα εκκένωσης ριπής και τα κύτταρα τακτικής εκκένωσης στο υποσέλιδο έχουν διαφορετικούς στόχους προβολής μακράς εμβέλειας, και το περιγραφόμενο σχήμα συνδεσιμότητας μπορεί να βοηθήσει στην επιλεκτική διαμεσολάβηση των πληροφοριών που μεταφέρονται κατά τη διάρκεια των SWR σε συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου. Εντός της περιοχής CA1, υπάρχουν επίσης δύο κύριοι πληθυσμοί PC που κατοικούν σε διαφορετικά υποστρώματα του στρώματος pyramidal (SP). Ένας τύπος (ο «βαθύς» PC) φαίνεται να αναστέλλεται επιλεκτικά κατά τη διάρκεια των SWR. Η αναστολή των βαθιών PC φαίνεται να μεσολαβείται κυρίως από PV BC, ενώ η αναστολή των επιφανειακών PC μεσολαβείται περισσότερο από CCK BC. Έτσι, τόσο το subiculum όσο και το CA1 επιδεικνύουν κατανομή εργασίας όσον αφορά την νεύρωση των ενδονευρώνων μεταξύ των υποπληθυσμών PC. Ωστόσο, η ακριβής συμβολή των διαφορετικών τύπων ενδονευρώνων στην οριοθέτηση διακριτών ροών εξόδου παραμένει ασαφής.

Εκτός από τον έλεγχο των ροών πληροφοριών που μεσολαβούν από διεγερτικές οδούς, οι ενδονευρώνες μπορούν επίσης να αναστέλλουν άλλους ενδονευρώνες, οδηγώντας σε αποθάρρυνση. Έχει αποδειχθεί ότι αυτή η αποθάρρυνση συμβάλλει στη μάθηση στις περιοχές του νεοφλοιού. Αντίθετα, ο ρόλος της αποθάρρυνσης στον ιππόκαμπο κατά τη διάρκεια υπολογισμών υψηλού επιπέδου, όπως η δημιουργία μνήμης, μόλις αρχίζει να αποκαλύπτεται. Τα σήματα αποθάρρυνσης του ιππόκαμπου μπορούν να μεσολαβούνται από διαφορετικά στοιχεία κυκλώματος, είτε από ενδονευρώνες IS (αναστολή IS, [1]), ενδονευρώνες μη IS που έρχονται σε επαφή με ανασταλτικούς νευρώνες του ίδιου τύπου (ομοτυπική αναστολή μη IS, [2]), μη IS ενδονευρώνες που έρχονται σε επαφή με άλλους ενδονευρώνες (μη IS ετεροτυπική αναστολή, [3]), ή ανασταλτικές εισόδους από άλλες περιοχές του εγκεφάλου, όπως το MS ή το EC, σε διαφορετικούς τύπους ενδονευρώνων του ιππόκαμπου (εξωιπποκάμπου μακρινής εμβέλειας GABAergic είσοδος, 58 [4]). Στις επόμενες παραγράφους, συνοψίζουμε εν συντομία τα κύρια χαρακτηριστικά των ανασταλτικών ενδονευρώνων του ιππόκαμπου.

(1) Ο Freund και οι συνεργάτες του χαρακτήρισαν για πρώτη φορά τα ενδονευρικά κύτταρα IS και έδειξαν ότι αυτά τα κύτταρα εκφράζουν καλρετινίνη (CR) (IS-1), VIP (IS-2) ή και τα δύο (IS-3). Οι μετασυναπτικοί τοπικοί στόχοι των ενδονευρώνων IS περιλαμβάνουν όχι μόνο άλλους τύπους κυττάρων IS και ενδονευρώνες που στοχεύουν τους δενδρίτες των

πιραμιδικών νευρώνων (όπως BiCs, κύτταρα O-LM και άλλα), αλλά και BCs που εκφράζουν CCK/VIP. Εκτός από αυτούς τους «κλασικούς» τύπους, πρόσφατα χαρακτηρίστηκε ένας άλλος ενδονευρώνας IS, συγκεκριμένα οι ενδονευρώνες που εκφράζουν VIP με μακροπρόθεσμες προβολές στο υποσέκλιο61 (VIP-LRP), υποδεικνύοντας έναν πιθανό ρόλο των VIP-LRP INs στο συντονισμό της δραστηριότητας του ιππόκαμπου και του υποσέκλιου κατά τη διάρκεια της μνημονικής επεξεργασίας. Εκτός από τα κύτταρα IS, η αποθάρρυνση που προκαλείται από ενδονευρώνες μη IS είναι επίσης καλά τεκμηριωμένη στο CA1.

(2) Για ομοτυπικές συνδέσεις, ζευγαρωμένες ενδοκυτταρικές καταγραφές από τομές του ιππόκαμπου έχουν δείξει συναπτική μετάδοση μεταξύ PV interneurons, CCK interneurons και NGFCs.

(3) Για ετεροτυπικές συνδέσεις, έχουν ταυτοποιηθεί ανατομικά αμφίδρομες συναπτικές συνδέσεις μεταξύ PV και CCK BCs, και ζευγαρωμένες καταγραφές *in vitro* έδειξαν αναστολή των PV BCs από CCK BCs. Πιο πρόσφατα, οι Dudok κ.λπ. χρησιμοποίησαν ένα συνδυασμό ανοσοκυτταροχημείας, οπτογενετικής και απεικόνισης Ca^{2+} *in vivo* για να αποκαλύψουν τις συνδέσεις PV με CCK BC. Σύμφωνα με αυτό, η αμοιβαία σηματοδότηση μεταξύ των δύο τύπων BC, CCK BC και PV κυττάρων μπορεί να εκφράσει συμπληρωματικά επίπεδα δραστηριότητας ανάλογα με την κατάσταση του εγκεφάλου. Αυτά τα ευρήματα είναι ιδιαίτερα σημαντικά, δεδομένης της σημασίας της αναστολής που μεσολαβείται από τα PV interneuron στην ελεγχόμενη από τον ιππόκαμπο διαμόρφωση της μνήμης που σχετίζεται με τις ταλαντώσεις θήτα και ripple.

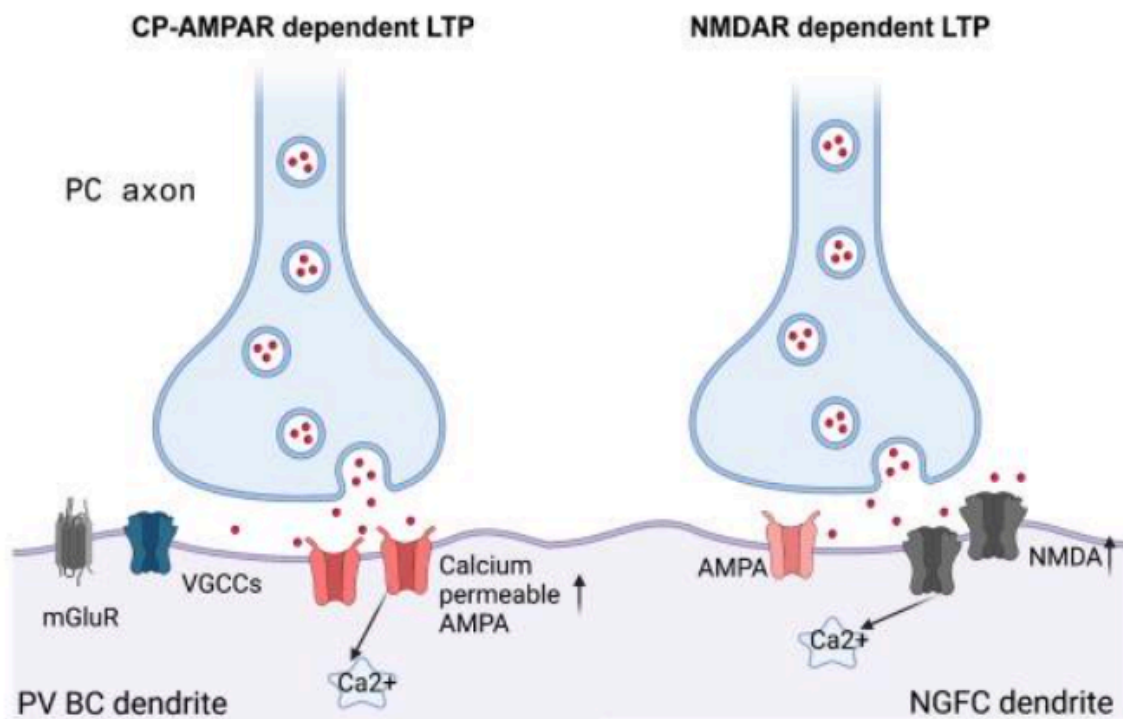
(4) Επί του παρόντος, οι περισσότερες από τις γνώσεις μας σχετικά με τις επιδράσεις της αποθάρρυνσης στην εξαρτώμενη από τον ιππόκαμπο λειτουργία βασίζονται στην GABAergic εξω-ιπποκάμπια «μακροπρόθεσμη» είσοδο που ελέγχει τα CA1 interneurons. Σημαντικές ανασταλτικές προβολές προς το CA1 προέρχονται από το MS, κυρίως από PV κύτταρα που στοχεύουν ενδονευρώνες, συμπεριλαμβανομένων των PV τύπων καθώς και των τριπλοεπίπεδων και TORO κυττάρων. Όπως φαίνεται στη λειτουργική απεικόνιση Ca^{2+} σε ποντίκια σε κατάσταση δραστηριότητας, οι GABAergικές προβολές του σεπτο-ιππόκαμπου (S-H) που περιβάλλουν και αναστέλλουν τα κύτταρα TORO είναι ενεργές κατά τη διάρκεια της κίνησης που σχετίζεται με τη θήτα, και οι ανασταλτικές προβολές S-H συμβάλλουν στην κωδικοποίηση της αισθητηριακής σημασίας. Επιπλέον, ο ρόλος της αποθάρρυνσης μέσω των GABAergic S-H προβολών έχει αποδειχθεί άμεσα για τη μνήμη του συνειδητού φόβου, όπου αυτές οι εισόδους εμφανίζουν δραστηριότητα κατά την ανάκτηση της μνήμης, καταστέλλοντας έτσι τους ενδονευρώνες CA1. Η οξεία χημειογενετική καταστολή των S-H GABAergic εισόδων είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση της δραστηριότητας των PV ενδονευρώνων στο CA1 και την καταστολή της ανάκτησης της μνήμης του φόβου. Έτσι, η ανάκληση της μνήμης φαίνεται να εξαρτάται από την GABAergic εισροή από το MS που δρα στα PV interneurons, αποσυμπιέζοντας τα PCs και αυξάνοντας τη δραστηριότητά τους. Σύμφωνα με αυτόν τον σημαντικό ρόλο της αποσυμπίεσης S-H στη διαμόρφωση της μνήμης του ιππόκαμπου, η σηματοδότηση S-H έχει αποδειχθεί ότι εξασθενεί κατά τη φυσιολογική γήρανση και σε ένα μοντέλο ποντικού με νόσο Alzheimer. Αυτό το εύρημα υποδηλώνει ότι η μειωμένη αποσυμπίεση μπορεί να συμμετέχει στην παθολογία ορισμένων μορφών άνοιας. Περιγράψαμε την πρόοδο στην κατανόηση της ποικιλομορφίας των ενδονευρώνων στον ιππόκαμπο. Συζητήσαμε τις κύριες μεθόδους με τις οποίες ταξινομούνται σήμερα οι ενδονευρώνες και πώς νέες μέθοδοι θα μπορούσαν να επεκτείνουν τις μελλοντικές ταξινομήσεις. Επιπλέον, παρουσιάσαμε τις τρέχουσες γνώσεις σχετικά με τη συνδεσιμότητα των ενδονευρώνων και τον ρόλο τους στην τοπολογία των τοπικών και ευρύτερων εγκεφαλικών κυκλωμάτων. Αυτή η τοπολογία καθορίζει τη ροή των πληροφοριών εντός και μεταξύ των εγκεφαλικών περιοχών. Ωστόσο, για να κατανοήσουμε τελικά τη δημιουργία της

μνήμης, η γνώση της τοπολογίας από μόνη της δεν είναι επαρκής. Ένα άλλο σημαντικό χαρακτηριστικό των νευρωνικών δικτύων είναι η ικανότητά τους για πλαστικότητα. Στην επόμενη ενότητα, συζητάμε επομένως τις τρέχουσες γνώσεις σχετικά με τους μηχανισμούς πλαστικότητας που ασκούνται από διαφορετικές υποκατηγορίες ενδονευρώνων στον ιππόκαμπο.

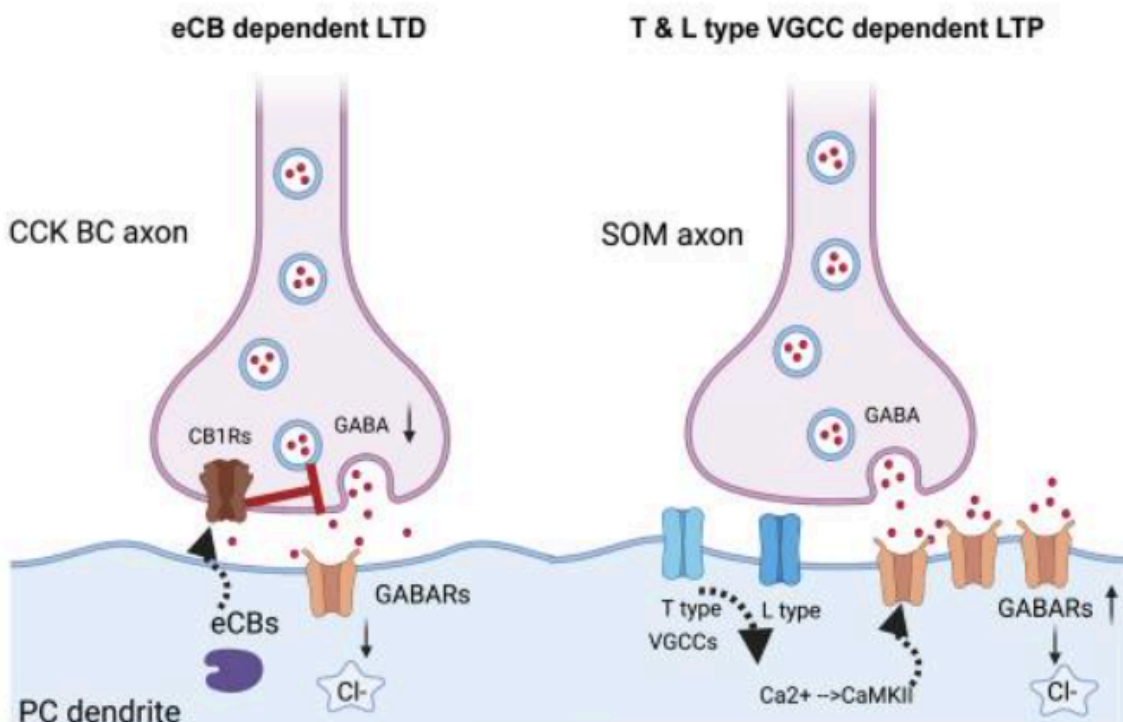
Πλαστικότητα της συναπτικής μετάδοσης και εγγενής διεγερσιμότητα στους ενδονευρώνες του ιππόκαμπου

Αν και η επαγωγή πλαστικότητας στους PC είναι ένα καλά μελετημένο φαινόμενο που θεωρείται ότι αποτελεί τη βάση των διαδικασιών που σχετίζονται με τη μνήμη στον ιππόκαμπο και πέραν αυτού, η πλαστικότητα των ενδονευρώνων του ιππόκαμπου έχει αρχίσει να διασαφηνίζεται μόνο πρόσφατα. Μέχρι στιγμής, η καλύτερα μελετημένη μορφή συναπτικής πλαστικότητας στα ενδονευρώνια του ιππόκαμπου είναι η πλαστικότητα των γλουταμινεργικών συνάψεων που σχηματίζονται από τα PC στα ενδονευρώνια (συναπτική πλαστικότητα PC προς IN). Η συναπτική πλαστικότητα PC προς IN (όπως η μακροχρόνια ενδυνάμωση [LTP] και η μακροχρόνια κατάθλιψη [LTD]) αναφέρεται συνήθως σε αλλαγές στην ποσότητα και/ή τις ιδιότητες των μετασυναπτικών υποδοχέων των ενδονευρώνων, όπως συζητήθηκε σε πρόσφατες ανασκοπήσεις. Είναι σημαντικό ότι η πλαστικότητα έχει επίσης τεκμηριωθεί στις GABAεργικές συνάψεις στα PC. Αυτή η συναπτική πλαστικότητα IN προς PC, γνωστή και ως προσυναπτική ανασταλτική πλαστικότητα, περιλαμβάνει αλλαγές στους μετασυναπτικούς υποδοχείς GABA ή στην ποσότητα της απελευθέρωσης GABA και μπορεί να οδηγήσει είτε σε LTP είτε σε LTD. Επιπλέον, εκτός από τη συναπτική πλαστικότητα, οι αλλαγές στις ιδιότητες των εξαρτώμενων από την τάση αγωγιμότητας που μεσολαβούν στην ενσωμάτωση των εισερχόμενων σημάτων (π.χ. κανάλια καλίου) μπορούν να προκαλέσουν αλλοιώσεις στην διεγερσιμότητα ενός νευρώνα. Αυτή η πλαστικότητα της εγγενούς διεγερσιμότητας (IE) μπορεί να είναι ειδική για την είσοδο ή το κύτταρο και περιγράφηκε πρόσφατα σε λίγους μόνο τύπους ενδονευρώνων. Αυτή η ενότητα έχει ως στόχο να συνοψίσει τις τρέχουσες γνώσεις σχετικά με τις διάφορες μορφές πλαστικότητας «προς και από» τα ενδονευρώνια, με έμφαση στις περιοχές του ιππόκαμπου. Ξεκινάμε με τη συζήτηση μελετών που σχετίζονται με τη συναπτική πλαστικότητα (Εικόνα 2), ακολουθούμενη από τις πρόσφατες εξελίξεις στους μηχανισμούς της ενδογενούς πλαστικότητας.

A PC to IN



B IN to PC



Εικόνα 2: Α) Έχει αποδειχθεί ότι ο σχηματισμός συναπτικής LTP από PC σε IN εξαρτάται είτε από CP-AMPA,

π.χ. σε PV BCs (αριστερά), είτε από NMDAR, π.χ. σε NGFCs (δεξιά). Οι κόκκινες κουκκίδες αντιπροσωπεύουν την απελευθέρωση γλουταμινικού.

B) Παράδειγμα πλαστικότητας IN σε PC. Πρόκληση προσυναπτικής LTD σε συνάψεις CCK BC σε PC (αριστερά): η μετασυναπτική (PC) σηματοδότηση eCB μεσολαβεί στην ενεργοποίηση των προσυναπτικών CB1Rs, τα οποία με τη σειρά τους ρυθμίζουν τη μείωση της απελευθέρωσης GABA από τους αξονικούς τερματικούς σταθμούς CCK-BC. Τύπου T και L VGCC-εξαρτώμενη LTP στις συνάψεις SOM προς PC (δεξιά): η ταυτόχρονη ενεργοποίηση τόσο του προσυναπτικού SOM κυττάρου όσο και του μετασυναπτικού PC κυττάρου οδηγεί στην ενεργοποίηση των VGCC τύπου T και L στους δένδριτες PC, η οποία προκαλεί την ενεργοποίηση της CaMKII. Η ενεργοποίηση της CaMKII οδηγεί σε ανασταλτική LTP στις συνάψεις SOM προς PC. Οι κόκκινες κουκκίδες αντιπροσωπεύουν την απελευθέρωση GABA.

Συναπτική πλαστικότητα PC προς IN

Οι μελέτες σχετικά με τη συναπτική πλαστικότητα PC προς IN χρονολογούνται από τη δεκαετία του 1980, όταν η επαγωγή LTP σε ενδονευρώνες επιτεύχθηκε μέσω τετανικής διέγερσης στην περιοχή CA1 in vivo. Το ενδιαφέρον αυτό ανανεώθηκε πρόσφατα τόσο για τους ενδονευρώνες του ιππόκαμπου όσο και για τους ενδονευρώνες του φλοιού σε τρωκτικά. Αρκετές από αυτές τις μελέτες υπογραμμίζουν την ποικιλομορφία των μορφών επαγωγής πλαστικότητας που προκύπτουν από την αφθονία των ενεργών μηχανισμών μεμβράνης και την ετερογενή κατανομή τους σε διαφορετικούς τύπους ενδονευρώνων ή ακόμη και υποτύπους. Για παράδειγμα, στα ενδονευρώνια του ιππόκαμπου στο SLM και συγκεκριμένα στα NGFC, η LTP βρέθηκε να εξαρτάται από το NMDAR (Εικόνα 2A, δεξιά), επιτρέποντας την επαγωγή συναπτικής πλαστικότητας παρόμοιας με αυτή που έχει αναφερθεί για τα PC. Αυτή η μορφή συναπτικής πλαστικότητας που εξαρτάται από το NMDAR είναι επίσης γνωστή ως πλαστικότητα Hebbian τόσο για τα PC όσο και για τα ενδονευρώνια. Ωστόσο, εκτός από τα NGFC, οι συγκεκριμένοι τύποι ενδονευρώνων που εμφανίζουν αυτή τη μορφή Hebbian LTP παραμένουν άγνωστοι. Εκτός από την πλαστικότητα που εξαρτάται από NMDAR, σε διάφορους τύπους ενδονευρώνων, συμπεριλαμβανομένων των PV BCs και των O-LM κυττάρων στο CA1, η επαγωγή LTP μεσολαβείται κυρίως από AMPARs διαπερατά από ασβέστιο (CP-AMPArs, συχνά αναφερόμενα ως αντι-Hebbian συναπτική πλαστικότητα, Εικόνα 2A, αριστερά). Μια άλλη επαγωγή LTP ανεξάρτητη από NMDA, που εξαρτάται από τους μεταβολοτροπικούς υποδοχείς γλουταμινικού τύπου 1 (mGluR1s), έχει τεκμηριωθεί για τα ενδονευρώνια CA1 SO. Ωστόσο, οι ακριβείς υποτύποι των ενδονευρώνων δεν έχουν περιγραφεί. Αν και αρχικά χαρακτηρίστηκε ως Hebbian, μια μεταγενέστερη μελέτη ανέφερε ότι η αλληλεπίδραση μεταξύ των mGluR1s και των μουσκαρινικών υποδοχέων (mAChRs) έχει ως αποτέλεσμα CP-AMPA-εξαρτώμενη και όχι NMDAR-εξαρτώμενη μετασυναπτική LTP. Η επαγωγή της LTD, από την άλλη πλευρά, έχει μελετηθεί σημαντικά λιγότερο στις συνάψεις PC προς IN στον ιππόκαμπο. Έχει προταθεί ότι μεσολαβείται από τους υποδοχείς mGluR1 ή NMDA. Συνολικά, τόσο η επαγωγή της LTP (εξαρτώμενη από NMDAR ή CP-AMPA) (Σχήμα 2A) όσο και η επαγωγή της LTD έχουν αναφερθεί σε ορισμένους ευρέως καθορισμένους τύπους ενδονευρώνων του ιππόκαμπου, κυρίως της κατηγορίας PV. Ωστόσο, απαιτείται περαιτέρω έρευνα για να χαρτογραφηθούν οι διαφορετικές μορφές επαγωγής συναπτικής πλαστικότητας σε όλους τους υποτύπους των ενδονευρώνων του ιππόκαμπου (π.χ. σε διακριτούς υποτύπους PV, SOM και VIP) προκειμένου να περιγραφούν οι μηχανισμοί που μεσολαβούν σε κάθε μορφή πλαστικότητας.

Συναπτική πλαστικότητα IN προς PC

Τόσο η LTP όσο και η LTD έχουν περιγραφεί σε συνδέσεις IN προς PC σε πολλαπλές περιοχές του εγκεφάλου, συμπεριλαμβανομένων των περιοχών του ιππόκαμπου. Έχει αποδειχθεί ότι η αποπόλωση των πυραμιδικών νευρώνων μπορεί να ρυθμίσει την αύξηση ή

τη μείωση της απελευθέρωσης GABA, η οποία ενισχύει (LTP) ή μειώνει (LTD) τα προκύπτοντα ανασταλτικά μετασυναπτικά δυναμικά (iPSPs) στους δενδρίτες PC. Αυτή η οπισθοδρομική σηματοδότηση από τα PC στα προσυναπτικά interneurons μεσολαβείται από μόρια όπως τα ενδοκανναβινοειδή (eCBs), το NO και ο νευροτροφικός παράγοντας που προέρχεται από τον εγκέφαλο (BDNF), τα οποία μπορούν να επηρεάσουν τον μηχανισμό απελευθέρωσης GABA στα interneurons ενεργοποιώντας υποδοχείς στους τερματικούς άξονες των interneurons (π.χ. υποδοχείς κανναβινοειδών [CBRs]). Σε αντίθεση με τις μορφές πλαστικότητας PC προς IN, όπου είναι γνωστά τα περισσότερα για την επαγωγή LTP, για τη συναπτική πλαστικότητα IN προς PC, η πιο χαρακτηριστική μορφή είναι η επαγωγή LTD στους GABAergic αξονικούς τερματικούς σταθμούς. Οι κύριοι αναδρομικοί αγγελιοφόροι σημάτων για αυτό το IN προς PC LTD (συχνά αποκαλούμενο προσυναπτικό iLTD) αποτελούνται από eCB, τα οποία μειώνουν την απελευθέρωση GABA μέσω της ενεργοποίησης των CBR127 (Εικόνα 2B, αριστερά). Για τα CCK-θετικά BC, ειδικότερα, οι CBR-αντίστροφοι αγωνιστές μπορούν να αυξήσουν την απελευθέρωση GABA. Αν και τα CBR είναι άφθονα στα κανονικά CCK-θετικά BC, αυτό δεν ισχύει για τα FS BC, γεγονός που υποδηλώνει ότι η eCB-εξαρτώμενη IN προς PC LTD εξαρτάται από τον τύπο των ενδονευρώνων. Άλλες μελέτες υποδηλώνουν ότι η IN προς PC iLTD μπορεί επίσης να επιτευχθεί με εναλλακτικούς μηχανισμούς. Συγκεκριμένα, στα CA2 PV-θετικά interneurons, η απελευθέρωση GABA μειώνεται μετά από διέγερση των CA3 Schaffer collaterals μέσω της ενεργοποίησης των δέλτα οπιοειδών υποδοχέων στους δενδρίτες τους. Σε αυτή τη μελέτη, η επαγωγή της πλαστικότητας PC προς IN συσχετίστηκε με την ικανότητα των CA2 PV-θετικών interneurons να ελέγχουν τη μετάδοση CA3 προς CA2.

Επιπλέον, μια πρόσφατη in vitro μελέτη έδειξε την επαγωγή είτε LTP είτε LTD κατά την ταυτόχρονη ενεργοποίηση τόσο των ανασταλτικών προσυναπτικών όσο και των διεγερτικών μετασυναπτικών νευρώνων στο CA1. Συγκεκριμένα, οι συνάψεις CA1 PV interneuron προς PC στο SP υφίστανται LTD κατά την ενεργοποίηση των μετασυναπτικών διαύλων ασβεστίου τύπου T (VGCCs) και της καλσινευρίνης, οι οποίοι με τη σειρά τους ρυθμίζουν την ποσότητα των υποδοχέων GABA στο διεγερτικό μετασυναπτικό κύτταρο. Αντίθετα, υπό το ίδιο πρωτόκολλο διέγερσης, οι συνάψεις CA1 SOM interneuron προς PC στα στρώματα SO και SLM υφίστανται LTP (Εικόνα 2B, δεξιά). Αν και σε αυτή την περίπτωση ενεργοποιήθηκαν VGCC τύπου T, παρόμοια με τις συνάψεις PV-PC, η από κοινού ενεργοποίηση των VGCC τύπου L (που βρίσκονται στους δενδρίτες PC) είχε ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης II (CaMKII) που εξαρτάται από το ασβέστιο-καλμοδουλίνη (CaM) και, με τη σειρά της, την LTP SOM προς PC.

Συνολικά, τα παραπάνω δεδομένα καταδεικνύουν την πληθώρα μηχανισμών που οδηγούν στην επαγωγή της συναπτικής πλαστικότητας προς και από διακριτά ενδονευρώνια. Ωστόσο, οι γνώσεις μας παραμένουν περιορισμένες στις υποκατηγορίες PV και SOM, καθώς και στους τύπους CCK και NGFC. Μελλοντικές μελέτες θα πρέπει να περιγράψουν τους μηχανισμούς και τις μορφές της συναπτικής πλαστικότητας σε άλλους τύπους ενδονευρώνων, συμπεριλαμβανομένων των κυττάρων inγ και VIP, μεταξύ άλλων, καθώς και την πιθανότητα επαγωγής πλαστικότητας στις συνάψεις ενδονευρώνων-ενδονευρώνων.

Ενδογενής διεγερσιμότητα

Πολλαπλά ιοντικά κανάλια και μεταφορείς, που βρίσκονται σε σημεία εισόδου (δενδρίτες) ή εξόδου (άξονες) των νευρώνων, συμμετέχουν στην πλαστικότητα της ΙΕ. Παρακάτω, συνοψίζουμε τα ευρήματα που σχετίζονται με την ΙΕ των ενδονευρώνων του ιππόκαμπου και

συζητάμε τα πιθανά πλεονεκτήματα αυτής της μορφής πλαστικότητας στην επεξεργασία της μνήμης.

Σε μια προηγούμενη μελέτη σχετικά με τα DG BC, αποδείχθηκε ότι μετά από τετανική διέγερση των γλουταμινεργικών εισόδων, τα ενδονευρώνια παρουσίασαν μια μακροπρόθεσμη αλλαγή στον ρυθμό της ηλεκτρογενούς λειτουργίας της αντλίας Na^+/K^+ -ATPase. Ως αποτέλεσμα, τα ενδονευρώνια ανταποκρίνονταν στα ερεθίσματα με αιχμές αντί για τα προηγούμενως παραγόμενα υποκατωφλιαία διεγερτικά μετασυναπτικά δυναμικά (EPSPs). Αυτή η ενδογενής πλαστικότητα που εξαρτάται από την Na^+/K^+ ATPase στα DG BCs απαιτούσε επίσης την ενεργοποίηση των CP-AMPArs και την αύξηση των ενδοκυτταρικών αποθεμάτων Ca^{2+} , αλλά όχι των υποδοχέων NMDA.

ργότερα, διαπιστώθηκε ότι και τα FS BC στον ιππόκαμπο (και στο νεοφλοιώδες L2/3) παρουσίαζαν πλαστικότητα της IE τους. Σε αυτή την περίπτωση, η ενεργοποίηση του ErbB4, ενός υποδοχέα Neuregulin 1 (NRG1) που υπάρχει στα FS PV BC στο SO των CA1 και CA3, είχε ως αποτέλεσμα την ενίσχυση της εξαρτώμενης από την τάση διεγερσιμότητας που μεσολαβείται από την υπορύθμιση των διαύλων καλίου $\text{Kv}1.1$. Συγκεκριμένα, το ErbB4 επηρεάζει τη φωσφορυλίωση της τυροσίνης της πρωτεΐνης του διαύλου $\text{Kv}1.1$, μια βιοχημική αντίδραση που, με τη σειρά της, ρυθμίζει την ανταπόκριση κοντά στο κατώφλι (την κλίση της έναρξης των αιχμών) και το κατώφλι των αιχμών των FS BC. Οι υποδοχείς NRG1 έχουν αποδειχθεί ότι ρυθμίζουν τις γάμμα ταλαντώσεις στον ιππόκαμπο. Ωστόσο, η ενδογενής πλαστικότητα των FS BC που μεσολαβείται από το NRG1 κατά τη διάρκεια των γάμμα ταλαντώσεων δεν έχει ακόμη τεκμηριωθεί. Ένας άλλος μηχανισμός μακροχρόνιας (>30 λεπτά) ενδυνάμωσης της IE (LTP-IE) στα CA1 FS PV BCs αποδείχθηκε μετά από μια σύντομη διέγερση υψηλής συχνότητας των παράπλευρων συνδέσεων Schaffer του CA3, η οποία ενεργοποίησε τους υποδοχείς μεταβοτροπικού γλουταμινικού υποτύπου 5 (mGluR5), οδηγώντας στην υπορύθμιση των διαύλων καλίου $\text{Kv}1$. Αυτή η LTP-IE διευκόλυνε την αναστολή προώθησης στα κυκλώματα CA1. Οι συγγραφείς αυτής της μελέτης πρότειναν επίσης μια σύνδεση μεταξύ της IE και της ρύθμισης της ταλαντωτικής δραστηριότητας των BC. Διαπίστωσαν ότι η LTP-IE ενίσχυσε την ενεργοποίηση αυτών των ενδονευρώνων εντός της συχνότητας της ζώνης γ. Αυτή η μείωση οδήγησε σε εξασθένηση της μετα-υπερπόλωσης (AHP), η οποία παρατηρήθηκε επίσης στους πυραμιδικούς νευρώνες στην ίδια μελέτη. Αξίζει να σημειωθεί ότι πρόσφατα διαπιστώθηκε επαγωγή πλαστικότητας IE τόσο σε τρωκτικά όσο και σε ανθρώπινους NGFCs στο SLM του ιππόκαμπου. Για τους NGFCs ποντικών, αποδείχθηκε ότι τα κανάλια καλίου $\text{Kv}4$ επηρεάζουν αποτελεσματικά το χρονισμό και το κατώφλι του δυναμικού δράσης. Εκφραζόμενα στον σωματοδενδριτικό τομέα αυτών των νευρώνων, τα κανάλια $\text{Kv}4$ προτάθηκαν να προκαλούν σωματική διεγερσιμότητα που προκαλείται από αποπόλωση (STP-SE) και ενισχυμένη δένδριτική ενσωμάτωση. Μια πρόσφατη μελέτη σχετικά με τους ενδονευρώνες CA1 O-LM αποκάλυψε μια εκπληκτική σχέση μεταξύ της επαγωγής της προσυναπτικής και της πλαστικότητας IE. Η άμεση αλληλεπίδραση μεταξύ των eCB και των καναλιών καλίου $\text{Kv}7$ στους δένδριτες αυτών των ενδονευρώνων είχε ως αποτέλεσμα LTD της IE (LTD-IE) μετά από συναπτική LTD της απελευθέρωσης GABA στους προσυναπτικούς ενδονευρωνικούς αξονικούς κουμπώματα. Συνολικά, η μελέτη αυτή αποκάλυψε ότι η βιοσύνθεση των eCB μπορεί να προκαλέσει τόσο συναπτική κατάθλιψη όσο και κατάθλιψη της IE μέσω της αλληλεπίδρασης μεταξύ των υποδοχέων CB1 και των διαύλων καλίου $\text{Kv}7$, αντίστοιχα. Η εργασία της ίδιας ομάδας έδειξε επίσης ότι η *in vitro* διέγερση χαμηλής συχνότητας στα 5 Hz (διέγερση σχετιζόμενη με τη συχνότητα θήτα) προκαλεί LTP-IE σε συνδυασμό με συναπτική LTP σε κύτταρα CA1 O-LM. Αν και η συναπτική LTP μεσολαβήθηκε από CP-AMPArs, η LTP-IE προκλήθηκε μετά από

mGluR1-εξαρτώμενη υπορύθμιση των υπερπολωτικών ενεργοποιημένων κυκλικών νουκλεοτιδίων (HCN) και των καναλιών καλίου Kv7.

Συμπερασματικά, τα παραπάνω δεδομένα υποδεικνύουν ότι, παράλληλα με τη συναπτική πλαστικότητα, η διεγερσιμότητα των ενδονευρώνων του ιππόκαμπου μπορεί να ρυθμιστεί μέσω τροποποιήσεων των εγγενών ιδιοτήτων τους, συχνά σε συνδυασμό με τροποποιήσεις σε συναπτικό επίπεδο (π.χ. ρύθμιση προς τα πάνω του mGluR5 ή μεσολάβηση των eCBs στη μείωση της απελευθέρωσης GABA). Αυτή η ευελιξία των ενδονευρώνων να αλλάζουν τη διεγερσιμότητά τους μπορεί να έχει σημαντική επίδραση στη λειτουργία τους σε επίπεδο κυκλώματος του ιππόκαμπου. Για παράδειγμα, η LTP-IE των CA1 PV BCs μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη αναστολή προώθησης και, κατά συνέπεια, σε μείωση της ενεργοποίησης των PC. Επομένως, αυτή η πλαστικότητα μπορεί να αντιπροσωπεύει έναν δυναμικό μηχανισμό ελέγχου της διεγερτικής ώθησης εντός του CA1. Σύμφωνα με τους συγγραφείς, η LTP-IE στα PV κύτταρα θα μπορούσε να μεσολαβήσει στην απόκρισή τους κατά τη διάρκεια των γάμμα ταλαντώσεων. Τι θα μπορούσε να σημαίνει αυτό για τα PC ή άλλες κατηγορίες ενδονευρώνων που λαμβάνουν αναστολή από τα PV κύτταρα; Μια πιθανότητα θα μπορούσε να είναι ότι η δραστηριότητά τους κατά τη διάρκεια των γάμμα ταλαντώσεων θα μπορούσε να χρησιμεύσει ως μηχανισμός αναδιάρθρωσης του δικτύου, ρυθμίζοντας την ισορροπία μεταξύ διέγερσης και αναστολής. Καθώς αυξάνεται η ισχύς της κίνησης των PV κυττάρων, μια πιθανή μείωση της ισχύος των PC ή άλλων ενδονευρώνων θα μπορούσε να οδηγήσει σε μια συνολική αλλαγή στα μοτίβα λειτουργικής συνδεσιμότητας. Σε γενικές γραμμές, η ανάλυση του τρόπου με τον οποίο η LTP-IE στα PV κύτταρα επηρεάζει τη γάμμα δραστηριότητα θα αποδειχθεί πολύτιμη. Αν και τα δεδομένα υποδηλώνουν ότι η πλαστικότητα της συναπτικής μετάδοσης στα PV κύτταρα μπορεί να επηρεάσει την επαγωγή της γάμμα δραστηριότητας, δεν είναι γνωστό εάν η LTP-IE σε αυτούς τους νευρώνες θα μπορούσε επίσης να επηρεάσει την επαγωγή της γάμμα δραστηριότητας. Τέλος, τα PV κύτταρα είναι ιδιαίτερα ενεργά κατά τη διάρκεια άλλων ταλαντωτικών καταστάσεων στον ιππόκαμπο, συγκεκριμένα των θήτα και SWR, και ως εκ τούτου, η πλαστικότητα IE μπορεί επίσης να συμβάλλει σε αυτά τα γεγονότα. α δεδομένα από τα ενδονευρώνια O-LM υποδεικνύουν ότι η πλαστικότητα IE μπορεί να εκφραστεί σε αυτά τα κύτταρα είτε ως κατάθλιψη είτε ως ενδυνάμωση. Τα κύτταρα CA1 O-LM ελέγχουν τη διέγερση των απομακρυσμένων δενδριτικών διαμερισμάτων των PC. Ως εκ τούτου, έχει προταθεί ότι ρυθμίζουν την ενσωμάτωση διαφορετικών διεγερτικών εισροών στα PC CA1. Οι πιο μελετημένες οδοί περιλαμβάνουν ενδοιπποκάμπιες εισόδους από το CA3 και αισθητηριακές εισόδους από το EC μέσω της κροταφο-αμμονιακής οδού. Ένα προφανές ερώτημα είναι εάν η πλαστικότητα O-LM IE θα μπορούσε να επηρεάσει τον τρόπο με τον οποίο τα PC ενσωματώνουν αυτές τις εισόδους. Η LTP-IE στα κύτταρα O-LM θα αυξήσει την ισχύ των ανασταλτικών συνάψεων στους απομακρυσμένους δενδρίτες των PC. Ως αποτέλεσμα, οι αισθητηριακές εισόδους σε αυτούς τους δενδρίτες ενδέχεται να εξασθενήσουν. Καθώς η πλαστικότητα της IE αλλάζει στα κύτταρα PV, θα είναι σημαντικό να κατανοήσουμε την επίδραση της πλαστικότητας της IE των O-LM στις ταλαντώσεις που σχετίζονται με τη μνήμη. Συγκεκριμένα, ποιο θα μπορούσε να είναι το πλεονέκτημα μιας τέτοιας συνεργασίας μεταξύ της συναπτικής και της ενδογενούς πλαστικότητας; Πώς μπορεί αυτή η πλαστικότητα να ρυθμίζει τόσο τις ενδο- όσο και τις εξω-ιπποκάμπιες εισόδους κατά τη διάρκεια της κωδικοποίησης της μνήμης; Θα ήταν ενδιαφέρον να εξεταστεί η επίδραση της IE των κυττάρων O-LM στη ρύθμιση των ενδο-ιπποκάμπιων και αισθητηριακών εισόδων κατά τη διάρκεια της κωδικοποίησης της χωρικής μνήμης.

Στην παραπάνω ενότητα, συζητήσαμε τους διάφορους μηχανισμούς πλαστικότητας των ενδονευρώνων του ιππόκαμπου. Αν και η πλήρης κατανόηση του τρόπου με τον οποίο οι

ενδονευρώνες ασκούν έλεγχο στα λειτουργικά κυκλώματα εξακολουθεί να ξεπερνά τις τρέχουσες γνώσεις μας, συνδυάζοντας τις γνώσεις μας για τους τύπους των ενδονευρώνων, τα σχήματα συνδεσιμότητάς τους και τους μηχανισμούς πλαστικότητας που επιδεικνύουν, μπορούμε να αρχίσουμε να σχηματίζουμε μια εικόνα για τον τρόπο με τον οποίο οι ενδονευρώνες μπορεί να ρυθμίζουν ορισμένα σημεία αυτών των κυκλωμάτων. Στην επόμενη ενότητα, συνοψίζουμε την τρέχουσα κατάσταση των γνώσεων σχετικά με τις λειτουργίες των ενδονευρώνων κατά τη διάρκεια συγχρονισμένων δραστηριοτήτων που σχετίζονται με την επεξεργασία της μνήμης που εξαρτάται από τον ιππόκαμπο.

Μοτίβα δραστηριότητας των ενδονευρώνων του ιππόκαμπου σε ρυθμό θήτα και SWR

Στον ιππόκαμπο, τα κυρίαρχα ηλεκτρογραφικά χαρακτηριστικά ποικίλλουν ανάλογα με το συμπεριφορικό πλαίσιο του ζώου: οι ταλαντώσεις θήτα (~4–10 Hz) είναι παρούσες κατά τη διάρκεια των κινητικών συμπεριφορών και του ύπνου με γρήγορες κινήσεις των ματιών. Αντίθετα, κατά τη διάρκεια της ανενεργής εγρήγορσης και του ύπνου με αργά κύματα, κυριαρχούν οι κυματισμοί και τα SWR (~120–250 Hz). Η ταλαντωτική δραστηριότητα θήτα έχει συνδεθεί με τη μάθηση και την κωδικοποίηση της μνήμης στον ιππόκαμπο, ενώ η δραστηριότητα που σχετίζεται με τα SWR συνδέθηκε με την ικανότητα του ιππόκαμπου να ενοποιεί και να ανακαλεί μνήμες που αποθηκεύονται κατά τη διάρκεια των ταλαντώσεων θήτα. Παρακάτω, συνοψίζουμε τα μοτίβα ενεργοποίησης των καλύτερα μελετημένων τοπικών και LRP CA1 ενδονευρώνων και τη συμμετοχή τους σε αυτούς τους βασικούς ρυθμούς του ιππόκαμπου.

Μοτίβα ενεργοποίησης των τοπικών ενδονευρώνων

Στον εγκέφαλο των τρωκτικών, περίπου το 10% όλων των νευρώνων ενεργοποιείται κατά τη διάρκεια μιας περιόδου SWR, καθιστώντας αυτό το μοτίβο δικτύου τον πιο συγχρονισμένο τύπο ταλάντωσης νευρωνικού δικτύου στον εγκέφαλο των θηλαστικών.⁷ Ωστόσο, τα επίπεδα δραστηριότητας των διεγερτικών και ανασταλτικών κυττάρων κατά τη διάρκεια των SWR παρουσιάζουν σημαντικές διαφορές: έως και το 30% των PC CA1 προσλαμβάνονται στο ενεργό δίκτυο και παρουσιάζουν τη μεγαλύτερη σχετική αύξηση στην ενεργοποίηση σε σύγκριση με τις περιόδους χωρίς SWR (αύξηση περίπου 9 φορές¹⁵⁹). Ταυτόχρονα, έως και το 70% των ανασταλτικών ενδονευρώνων καταγράφηκε στο στρώμα PC του CA1 ή κοντά σε αυτό, παρουσιάζοντας τετραπλάσια αύξηση του ρυθμού ενεργοποίησης σε σύγκριση με τα επίπεδα κατά τη διάρκεια περιόδων χωρίς SWR.¹⁶⁰ Σε απόλυτους όρους, παρά την πολύ μεγαλύτερη αύξηση στα PC, ο μέσος ρυθμός ενεργοποίησης κατά τη διάρκεια των SWR εξακολουθεί να είναι πολύ χαμηλότερος στα PC (~10 Hz) από ό,τι στα ανασταλτικά ενδονευρώνια (έως 100 Hz). Οι σημαντικές μελέτες των Somogyi, Klausberger και συνεργατών, σε αναισθητοποιημένους και αργότερα σε ελεύθερα κινούμενους αρουραίους, μαζί με πιο πρόσφατες εργασίες, έχουν παράσχει μια λεπτομερή περιγραφή των μοτίβων δραστηριότητας διαφορετικών τύπων ενδονευρώνων κατά τη διάρκεια των ταλαντώσεων θήτα και ριπλ.

Εξω-ιπποκάμπια επικοινωνία μνήμης μέσω ανασταλτικών προβολών μεγάλου βεληνικού

Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι ορισμένοι GABAεργικοί ενδονευρώνες στον ιππόκαμπο συνδέονται με άλλες περιοχές του φλοιού. Ποια είναι η συμβολή αυτών των ανασταλτικών προβολών μεγάλου βεληνικού στην οσκιλογένεση και στη μετάβαση των πληροφοριών που σχετίζονται με τη μνήμη από τον ιππόκαμπο σε άλλες περιοχές του εγκεφάλου; Για να απαντήσουμε σε αυτό το ερώτημα, πρέπει πρώτα να ταξινομήσουμε και να χαρακτηρίσουμε

τις ιδιότητές τους. Με άλλα λόγια, απαιτείται μια λεπτομερής περιγραφή των ανατομικών, μορφολογικών και εγγενών χαρακτηριστικών αυτών των «ειδικών» ενδονευρώνων, ώστε να μπορούμε να τους στοχεύσουμε επιλεκτικά και να ρυθμίσουμε τη δραστηριότητά τους κατά τη διάρκεια της επεξεργασίας της μνήμης και των σχετικών ρυθμών in vivo. Ένα άλλο ερώτημα που προκύπτει από την ύπαρξη αυτών των νευρώνων είναι τι διαφοροποιεί αυτούς τους ενδονευρώνες LRP από τους αντίστοιχους νευρώνες που στοχεύουν τοπικά. Υπάρχει ένα σύνολο αποκλειστικών αναπτυξιακών, μορφολογικών ή μοριακών χαρακτηριστικών που θα μπορούσαν να διαφοροποιήσουν τους τοπικούς και τους μακρινής απόστασης ενδονευρώνες; Εάν ναι, τότε οι ενδονευρώνες LRP αποτελούν μια ξεχωριστή λειτουργική κατηγορία μεταξύ των ανασταλτικών στοιχείων του ιππόκαμπου; Τα διαθέσιμα έως τώρα δεδομένα δείχνουν ότι αυτά τα κύτταρα εκφράζουν παρόμοιους μοριακούς δείκτες με τους τοπικούς ενδονευρώνες (π.χ. VIP, SOM ή calbindin/M2Rs), γεγονός που καθιστά τη ταξινόμησή τους με βάση ένα μόνο μοριακό προφίλ αρκετά δύσκολη. Φαίνεται ότι η διαφοροποίησή τους είναι δυνατή μέσω του συνδυασμού πολλαπλών δεικτών, αλλά αυτό μένει να επιβεβαιωθεί. Οι συγκεκριμένοι ενδονευρώνες φαίνεται να διαδραματίζουν σημαντικούς ρόλους κατά τις ταλαντώσεις που σχετίζονται με τη μνήμη στον ιππόκαμπο. Για παράδειγμα, έχει βρεθεί ότι τα TORO κύτταρα μεταδίδουν πληροφορίες σε άλλες περιοχές, συγκεκριμένα κατά τη διάρκεια των SWRs στην περιοχή CA1, υποδεικνύοντας έναν πιθανό μηχανισμό που συμβάλλει στη μεταβίβαση πληροφοριών σχετικών με τη μνήμη εκτός του ιππόκαμπου. Αυτό εγείρει δύο βασικά ερωτήματα: Ποια είναι η τοπική συμβολή αυτών των απομακρυσμένα προβάτων ανασταλτικών ενδονευρώνων στη δημιουργία των κυματισμών (ripples); Και ποιος είναι ο ρόλος της αναστολής που σχετίζεται με τους κυματισμούς, την οποία ασκούν τα TORO κύτταρα, σε απομακρυσμένες περιοχές του εγκεφάλου; Ελπίζουμε ότι μελλοντικές έρευνες θα ρίξουν φως σε αυτά τα συναρπαστικά ερωτήματα.

Μια ακόμη ενδιαφέρουσα πιθανότητα είναι ότι ο ιππόκαμπος όχι μόνο «στέλνει» πληροφορίες που σχετίζονται με τη μνήμη, αλλά και «λαμβάνει» τέτοιου είδους πληροφορίες μέσω στοχευμένης ανασταλτικής μετάδοσης. Υποστηρίζοντας αυτήν την πιθανότητα, μια πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι οι LRP ενδονευρώνες από τον προμετωπιαίο φλοιό (PFC) στοχεύουν τα VIP+ κύτταρα της περιοχής CA1 κατά τη διάρκεια της κωδικοποίησης μνήμης. Μια τέτοια μορφή επικοινωνίας θα μπορούσε να αποτελεί βασικό μηχανισμό που διευκολύνει ευέλικτες αλλαγές στα κυκλώματα του ιππόκαμπου μέσω διατομεακής ρύθμισης της τοπικής αποαναστολής. Συνολικά, παρόλο που γνωρίζουμε ακόμη λίγα για τον λειτουργικό ρόλο των LRP GABAεργικών ενδονευρώνων, είναι πιθανό να αποτελούν ένα ιδιαίτερα ισχυρό «εργαλειοσύνολο» για τη μεταφορά και λήψη πληροφοριών που σχετίζονται με τη μνήμη, τόσο εντός του ιππόκαμπου όσο και πέρα από αυτόν.

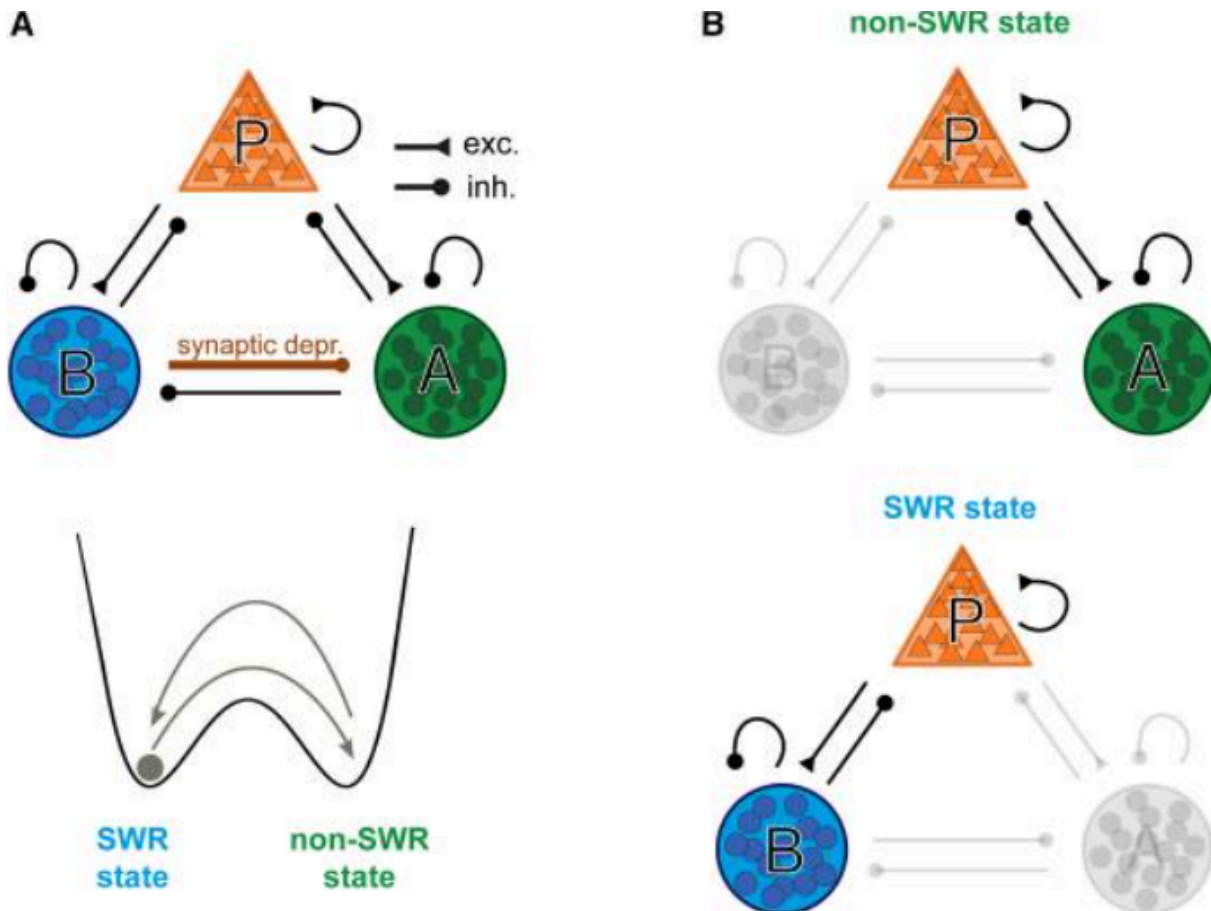
Υπάρχει κάποια σχέση μεταξύ της επαγωγής πλαστικότητας στους ενδονευρώνες του ιππόκαμπου και του ρόλου τους στον έλεγχο της δυναμικής των νευρωνικών κυκλωμάτων και των ρυθμών που σχετίζονται με τη μνήμη;

Η συναπτική και η εσωτερική (intrinsic) πλαστικότητα μπορεί να αποτελούν έναν ιδανικό μηχανισμό που επιτρέπει στους ενδονευρώνες να ρυθμίζουν τη μνήμη υπό διαφορετικά ταλαντωτικά γεγονότα. Δεδομένου ότι η συναπτική και η εσωτερική πλαστικότητα είναι ευρέως αποδεκτοί μηχανισμοί για την αναδιαμόρφωση της διεγερσιμότητας των νευρωνικών δικτύων, είναι πολύ πιθανό ότι η «κατάσταση πλαστικότητας» των ενδονευρώνων θα καθορίζει το αν θα είναι ενεργοί (μέσω ενίσχυσης) ή σιωπηλοί (μέσω αποδυνάμωσης). Με άλλα λόγια, το πότε και σε ποιο βαθμό θα συμμετέχουν σε διαφορετικά πρότυπα ρυθμικής δραστηριότητας κατά τη διαδικασία σχηματισμού μνήμης. Όπως αναφέρθηκε στην ενότητα για την πλαστικότητα της συναπτικής μετάδοσης και της εσωτερικής διεγερσιμότητας στους ιπποκαμπικούς ενδονευρώνες, έχουν βρεθεί πολλαπλοί και διακριτοί μηχανισμοί συναπτικής

(PC→IN ή IN→PC) και εσωτερικής πλαστικότητας σε ορισμένους υποτύπους ενδονευρώνων του ιππόκαμπου. Τα περισσότερα διαθέσιμα δεδομένα αφορούν την κατηγορία PV.

Ενδιαφέρον παρουσιάζει ότι έχει αναφερθεί άμεση σχέση μεταξύ πλαστικότητας PV ενδονευρώνων και σχηματισμού μνήμης. Η πλαστικότητα σε επίπεδο δικτύου των PV+ ενδονευρώνων έχει μέχρι στιγμής συσχετιστεί με διαφορετικές λειτουργίες μνήμης μέσω αλλαγών στη μοριακή σύσταση υποπληθυσμών των FS BCs στον ιππόκαμπο, συγκεκριμένα μεταβολές στα επίπεδα PV και GAD67. Πιο συγκεκριμένα, ένα δίκτυο με χαμηλή συγκέντρωση PV στους FS BCs βρέθηκε να ενισχύει τη χωρική μάθηση (που σχετίζεται με τη θήτα δραστηριότητα), ενώ η μάθηση μειωνόταν στη διαμόρφωση του δικτύου με υψηλό PV. Επιπλέον, αυτή η μακροπρόθεσμη —και όχι βραχυπρόθεσμη— πλαστικότητα (που προκαλείται από μάθηση) στους τοπικούς PV FS BCs ήταν απαραίτητη για την εδραίωση της μακροπρόθεσμης μνήμης, αλλά όχι της βραχυπρόθεσμης ή ενδιάμεσης (που σχετίζονται με SWR δραστηριότητα). Επιπρόσθετα, η εσωτερική διεγερσιμότητα των PV FS BCs, ως αποτέλεσμα εισόδων από τους Schaffer collaterals του CA3, έδειξε αύξηση της δραστηριότητάς τους κατά τη διάρκεια γάμμα ταλαντώσεων. Τέλος, η πλαστικότητα στους CA1 PV ενδονευρώνες βρέθηκε πρόσφατα να εξαρτάται από το γ-ισόμορφο της CaMKII, το οποίο είναι επίσης κρίσιμο για αλλαγές στον ρυθμό εκφόρτισης σχετιζόμενες με μνήμη και για τις θήτα ταλαντώσεις (Εικόνα 3).

Τα παραπάνω ευρήματα ανοίγουν τον δρόμο για τη σύνδεση της πλαστικότητας των PV ενδονευρώνων με καταστάσεις μνήμης. Ωστόσο, αυτά τα δεδομένα αφορούν ολόκληρη την κατηγορία PV, συμπεριλαμβανομένων των BiCs, FS BCs, AACs και O-LM κυττάρων. Έτσι, θα είχε μεγάλο ενδιαφέρον να διερευνηθεί αν τα παραπάνω ισχύουν σε όλους ή μόνο σε συγκεκριμένους υποτύπους PV. Δεδομένης της μοριακής τους ετερογένειας, είναι πιθανό η επαγωγή πλαστικότητας σε υποτύπους PV, αλλά και σε άλλες ποικίλες κατηγορίες —π.χ. VIP κύτταρα— να ρυθμίζεται από διαφορετικά μόρια. Μελλοντικά, τα μεταγραφικά δεδομένα μπορεί να αποτελέσουν ένα ισχυρό εργαλείο για την πρόβλεψη των μηχανισμών επαγωγής πλαστικότητας βασισμένων στη γονιδιακή ρύθμιση. Η εύρεση μιας σύνδεσης μεταξύ της επαγωγής πλαστικότητας στους ενδονευρώνες και της ταλαντωτικής δραστηριότητας θα μας φέρει ένα σημαντικό βήμα πιο κοντά στην κατανόηση του τρόπου με τον οποίο σχηματίζονται οι κυτταρικές ομάδες, τα engrams και τελικά οι μνήμες.



Εικόνα 3: Πιθανός ρόλος της αποαναστολής στη δημιουργία των SWRs

(Α) Πάνω: το μοντέλο δικτύου τριών πληθυσμών αποτελείται από διεγερτικά κύτταρα (P) και δύο ομάδες ενδονευρώνων (PV BCs και anti-SWR κύτταρα, B και A αντίστοιχα). Τα βέλη που καταλήγουν σε τρίγωνο δείχνουν διεγερτικές συνδέσεις, ενώ τα βέλη που καταλήγουν σε κύκλο δείχνουν ανασταλτικές συνδέσεις. Η σύνδεση των PV BCs προς τα anti-SWR κύτταρα εμπλέκει έναν μηχανισμό βραχυπρόθεσμης συναπτικής αποδυνάμωσης (dark red). Κάτω: σχηματική αναπαράσταση της συμπεριφοράς του δικτύου με ένα «σωματίδιο» (γκρι κουκκίδα) που κινείται σε ένα τοπίο δυναμικού. Η δυναμική του δικτύου εναλλάσσεται μεταξύ των καταστάσεων non-SWR και SWR (βέλη). Το χρώμα του κειμένου αντιπροσωπεύει τον κυρίαρχο τύπο ενδονευρώνα που είναι ενεργός σε κάθε κατάσταση — κυριαρχία των B κυττάρων στην κατάσταση SWR και κυριαρχία των A κυττάρων στην κατάσταση non-SWR. Εξωτερικοί παράγοντες (π.χ. έγχυση ρεύματος ή δυναμική συναπτική αποδυνάμωση) μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να προκαλέσουν μεταβάσεις ανάμεσα στις δύο καταστάσεις.

(Β) Σχηματική απεικόνιση των κυρίαρχων υποδικτύων στις καταστάσεις non-SWR και SWR.

Πάνω: κατάσταση non-SWR — η αλληλεπίδραση μεταξύ P και A κυττάρων καθορίζει τη δραστηριότητα του δικτύου, ενώ τα B κύτταρα είναι σχεδόν σιωπηλά. Παρά τον χαμηλό ρυθμό πυροδότησης των P κυττάρων, οι είσοδοί τους στα A κύτταρα είναι απαραίτητες για να διατηρούν τα A κύτταρα ενεργά.

Κάτω: κατάσταση SWR — τα ενεργά P και B κύτταρα κυριαρχούν στη δραστηριότητα του δικτύου, ενώ τα A κύτταρα είναι σχεδόν σιωπηλά.

Συμπεράσματα και προοπτικές

Παρά τον σχετικά μικρό αριθμό τους σε σύγκριση με τα διεγερτικά κύτταρα, οι ενδονευρώνες αποτελούν αναμφισβήτητα έναν από τους βασικούς καθοριστικούς παράγοντες της φυσιολογικής λειτουργίας του εγκεφάλου. Σε αυτήν την ανασκόπηση επιχειρήσαμε να περιγράψουμε την ποικιλομορφία των ιπποκαμπικών ενδονευρώνων μέσα από το πρίσμα

της μνήμης. Συζητήσαμε τις γνωστές διαφορές στα μοριακά, ανατομικά, ηλεκτροφυσιολογικά και συνδεσμικά προφίλ των πολυάριθμων τοπικών και απομακρυσμένα προβαλλόντων υποτύπων ενδονευρώνων του ιππόκαμπου και επισημάνουμε τα τρέχοντα κενά γνώσης. Επιπλέον, συνοψίσαμε τις διάφορες μορφές και τους υποκείμενους μηχανισμούς τόσο της συναπτικής πλαστικότητας όσο και της πλαστικότητας της εσωτερικής διεγερσιμότητας που έχουν αναφερθεί σε ορισμένους υποτύπους ενδονευρώνων στον ιππόκαμπο. Τέλος, παρουσιάσαμε μια επισκόπηση των τοπικών και απομακρυσμένα προβαλλόντων ενδονευρώνων στους δύο κυρίαρχους ρυθμούς που σχετίζονται με τη μνήμη — τον θήτα ρυθμό και τα SWRs.

Παρά τη σημαντική πρόοδο των τελευταίων δεκαετιών, εξακολουθούμε να μην διαθέτουμε μια πλήρη κατανόηση τόσο των χαρακτηριστικών μεμονωμένων ενδονευρώνων όσο και των λειτουργικών τους ρόλων σε επίπεδο κυκλωμάτων και συμπεριφοράς. Με τη βοήθεια ολοένα πιο εξελιγμένων τεχνικών που επιτρέπουν πιο ολοκληρωμένο χαρακτηρισμό των κυττάρων, το πρώτο βήμα προς αυτόν τον στόχο θα είναι η δημιουργία μιας πλήρους χαρτογράφησης του «φάσματος» των ενδονευρώνων. Επιπρόσθετες τεχνολογικές εξελίξεις που θα επιτρέπουν στοχευμένους χειρισμούς αυτών των υποτύπων σε ζώα που συμπεριφέρονται θα ανοίξουν τον δρόμο για τα επόμενα βήματα. Η στιγμή είναι κατάλληλη για ένα τόσο συναρπαστικό εγχείρημα.

Δεν χρειάζεται να
αντιγράψετε τη
βιβλιογραφία

Βιβλιογραφία:

1. Holtmaat A., Caroni P. Functional and structural underpinnings of neuronal assembly formation in learning. *Nat. Neurosci.* 2016;19:1553–1562. doi: 10.1038/nn.4418. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
2. Cummings K.A., Lacagnina A.F., Clem R.L. GABAergic microcircuitry of fear memory encoding. *Neurobiol. Learn. Mem.* 2021;184:107504. doi: 10.1016/j.nlm.2021.107504. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
3. Giorgi C., Marinelli S. Roles and transcriptional responses of inhibitory neurons in learning and memory. *Front. Mol. Neurosci.* 2021;14:689952. doi: 10.3389/fnmol.2021.689952. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
4. Topolnik L., Tamboli S. The role of inhibitory circuits in hippocampal memory processing. *Nat. Rev. Neurosci.* 2022;23:476–492. doi: 10.1038/s41583-022-00599-0. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
5. Tziliavaki A., Kastellakis G., Schmitz D., Poirazi P. GABAergic interneurons with nonlinear dendrites: from neuronal computations to memory engrams. *Neuroscience*. 2022;489:34–43. doi: 10.1016/j.neuroscience.2021.11.033. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
6. Lucas E.K., Clem R.L. GABAergic interneurons: the orchestra or the conductor in fear learning and memory? *Brain Res. Bull.* 2018;141:13–19. doi: 10.1016/j.brainresbull.2017.11.016. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
7. Booker S.A., Vida I. Morphological diversity and connectivity of hippocampal interneurons. *Cell Tissue Res.* 2018;373:619–641. doi: 10.1007/s00441-018-2882-2. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
8. DeFelipe J., López-Cruz P.L., Benavides-Piccione R., Bielza C., Larrañaga P., Anderson S., Burkhalter A., Cauli B., Fairén A., Feldmeyer D., et al. New insights into the classification and nomenclature of cortical GABAergic interneurons. *Nat. Rev. Neurosci.* 2013;14:202–216. doi: 10.1038/nrn3444. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

9. Fishell G., Kepecs A. Interneuron types as attractors and controllers. *Annu. Rev. Neurosci.* 2020;43:1–30. doi: 10.1146/annurev-neuro-070918-050421. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
10. Klausberger T., Somogyi P. Neuronal diversity and temporal dynamics: the unity of hippocampal circuit operations. *Science*. 2008;321:53–57. doi: 10.1126/science.1149381. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
11. Pelkey K.A., Chittajallu R., Craig M.T., Tricoire L., Wester J.C., McBain C.J. Hippocampal GABAergic inhibitory interneurons. *Physiol. Rev.* 2017;97:1619–1747. doi: 10.1152/physrev.00007.2017. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
12. Tremblay R., Lee S., Rudy B. GABAergic interneurons in the neocortex: from cellular properties to circuits. *Neuron*. 2016;91:260–292. doi: 10.1016/j.neuron.2016.06.033. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
13. Dudok B., Klein P.M., Hwaun E., Lee B.R., Yao Z., Fong O., Bowler J.C., Terada S., Sparks F.T., Szabo G.G., et al. Alternating sources of perisomatic inhibition during behavior. *Neuron*. 2021;109:997–1012.e9. doi: 10.1016/j.neuron.2021.01.003. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
14. Dudok B., Szoboszlay M., Paul A., Klein P.M., Liao Z., Hwaun E., Szabo G.G., Geiller T., Vancura B., Wang B.S., et al. Recruitment and inhibitory action of hippocampal axo-axonic cells during behavior. *Neuron*. 2021;109:3838–3850.e8. doi: 10.1016/j.neuron.2021.09.033. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
15. Lapray D., Lasztoczi B., Lagler M., Viney T.J., Katona L., Valenti O., Hartwich K., Borhegyi Z., Somogyi P., Klausberger T. Behavior-dependent specialization of identified hippocampal interneurons. *Nat. Neurosci.* 2012;15:1265–1271. doi: 10.1038/nn.3176. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
16. Katona L., Lapray D., Viney T.J., Oulhaj A., Borhegyi Z., Micklem B., Klausberger T., Somogyi P. Sleep and movement differentiates actions of two types of somatostatin-expressing GABAergic interneuron in rat hippocampus. *Neuron*. 2014;82:872–886. doi: 10.1016/j.neuron.2014.04.007. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
17. Sanchez-Aguilera A., Wheeler D.W., Jurado-Parras T., Valero M., Nokia M.S., Cid E., Fernandez-Lamo I., Sutton N., García-Rincón D., de la Prida L.M., et al. An update to Hippocampome.org by integrating single-cell phenotypes with circuit function in vivo. *PLoS Biol.* 2021;19:e3001213. doi: 10.1371/journal.pbio.3001213. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
18. Somogyi P., Katona L., Klausberger T., Lasztóczy B., Viney T.J. Temporal redistribution of inhibition over neuronal subcellular domains underlies state-dependent rhythmic change of excitability in the hippocampus. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 2014;369:20120518. doi: 10.1098/rstb.2012.0518. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
19. Tukker J.J., Fuentealba P., Hartwich K., Somogyi P., Klausberger T. Cell type-specific tuning of hippocampal interneuron firing during gamma oscillations in vivo. *J. Neurosci.* 2007;27:8184–8189. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1685-07.2007. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
20. Szabo G.G., Farrell J.S., Dudok B., Hou W.H., Ortiz A.L., Varga C., Moolchand P., Gulsever C.I., Gschwind T., Dimidschstein J., et al. Ripple-selective GABAergic projection cells in the hippocampus. *Neuron*. 2022;110:1959–1977.e9. doi: 10.1016/j.neuron.2022.04.002. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
21. Viney T.J., Lasztoczi B., Katona L., Crump M.G., Tukker J.J., Klausberger T., Somogyi P. Network state-dependent inhibition of identified hippocampal CA3 axo-axonic cells in vivo. *Nat. Neurosci.* 2013;16:1802–1811. doi: 10.1038/nn.3550. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
22. Klausberger T., Magill P.J., Márton L.F., Roberts J.D., Cobden P.M., Buzsáki G., Somogyi P. Brain-state- and cell-type-specific firing of hippocampal interneurons in vivo. *Nature*. 2003;421:844–848. doi: 10.1038/nature01374. [\[DOI\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

23. Varga C., Golshani P., Soltesz I. Frequency-invariant temporal ordering of interneuronal discharges during hippocampal oscillations in awake mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2012;109:E2726–E2734. doi: 10.1073/pnas.1210929109. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
24. Varga C., Oijala M., Lish J., Szabo G.G., Bezaire M., Marchionni I., Golshani P., Soltesz I. Functional fission of parvalbumin interneuron classes during fast network events. *eLife*. 2014;3 doi: 10.7554/eLife.04006. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
25. Lee S., Hjerling-Leffler J., Zagha E., Fishell G., Rudy B. The largest group of superficial neocortical GABAergic interneurons expresses ionotropic serotonin receptors. *J. Neurosci*. 2010;30:16796–16808. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1869-10.2010. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
26. Rudy B., Fishell G., Lee S., Hjerling-Leffler J. Three groups of interneurons account for nearly 100% of neocortical GABAergic neurons. *Dev. Neurobiol*. 2011;71:45–61. doi: 10.1002/dneu.20853. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
27. de Filippo R., Rost B.R., Stumpf A., Cooper C., Tukker J.J., Harms C., Beed P., Schmitz D. Somatostatin interneurons activated by 5-HT_{2A} receptor suppress slow oscillations in medial entorhinal cortex. *eLife*. 2021;10 doi: 10.7554/eLife.66960. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
28. Jouhanneau J.S., Kremkow J., Poulet J.F.A. Single synaptic inputs drive high-precision action potentials in parvalbumin expressing GABA-ergic cortical neurons in vivo. *Nat. Commun*. 2018;9:1540. doi: 10.1038/s41467-018-03995-2. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
29. Khan A.G., Poort J., Chadwick A., Blot A., Sahani M., Mrsic-Flogel T.D., Hofer S.B. Distinct learning-induced changes in stimulus selectivity and interactions of GABAergic interneuron classes in visual cortex. *Nat. Neurosci*. 2018;21:851–859. doi: 10.1038/s41593-018-0143-z. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
30. Miao C., Cao Q., Moser M.B., Moser E.I. Parvalbumin and somatostatin interneurons control different space-coding networks in the medial entorhinal cortex. *Cell*. 2017;171:507–521.e17. doi: 10.1016/j.cell.2017.08.050. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
31. Royer S., Zemelman B.V., Losonczy A., Kim J., Chance F., Magee J.C., Buzsáki G. Control of timing, rate and bursts of hippocampal place cells by dendritic and somatic inhibition. *Nat. Neurosci*. 2012;15:769–775. doi: 10.1038/nn.3077. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
32. Gulyás A.I., Miles R., Hájos N., Freund T.F. Precision and variability in postsynaptic target selection of inhibitory cells in the hippocampal CA3 region. *Eur. J. Neurosci*. 1993;5:1729–1751. doi: 10.1111/j.1460-9568.1993.tb00240.x. [\[DOI\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
33. McBain C.J., DiChiara T.J., Kauer J.A. Activation of metabotropic glutamate receptors differentially affects two classes of hippocampal interneurons and potentiates excitatory synaptic transmission. *J. Neurosci*. 1994;14:4433–4445. doi: 10.1523/JNEUROSCI.14-07-04433.1994. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
34. Sik A., Penttonen M., Ylinen A., Buzsáki G. Hippocampal CA1 interneurons: an in vivo intracellular labeling study. *J. Neurosci*. 1995;15:6651–6665. doi: 10.1523/JNEUROSCI.15-10-06651.1995. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
35. Buhl E.H., Halasy K., Somogyi P. Diverse sources of hippocampal unitary inhibitory postsynaptic potentials and the number of synaptic release sites. *Nature*. 1994;368:823–828. doi: 10.1038/368823a0. [\[DOI\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
36. Katona I., Acsády L., Freund T.F. Postsynaptic targets of somatostatin-immunoreactive interneurons in the rat hippocampus. *Neuroscience*. 1999;88:37–55. doi: 10.1016/s0306-4522(98)00302-9. [\[DOI\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
37. Somogyi P. A specific “axo-axonal” interneuron in the visual cortex of the rat. *Brain Res*. 1977;136:345–350. doi: 10.1016/0006-8993(77)90808-3. [\[DOI\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

- 38.Somogyi P., Freund T.F., Cowey A. The axo-axonic interneuron in the cerebral cortex of the rat, cat and monkey. *Neuroscience*. 1982;7:2577–2607. doi: 10.1016/0306-4522(82)90086-0. [\[DOI\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- 39.Buhl E.H., Han Z.S., Lörinczi Z., Stezhka V.V., Karnup S.V., Somogyi P. Physiological properties of anatomically identified axo-axonic cells in the rat hippocampus. *J. Neurophysiol*. 1994;71:1289–1307. doi: 10.1152/jn.1994.71.4.1289. [\[DOI\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- 40.Kawaguchi Y., Kubota Y. Physiological and morphological identification of somatostatin- or vasoactive intestinal polypeptide-containing cells among GABAergic cell subtypes in rat frontal cortex. *J. Neurosci*. 1996;16:2701–2715. doi: 10.1523/JNEUROSCI.16-08-02701.1996. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- 41.Yao Z., van Velthoven C.T.J., Nguyen T.N., Goldy J., Seden-Cortes A.E., Baftizadeh F., Bertagnoli D., Casper T., Chiang M., Crichton K., et al. A taxonomy of transcriptomic cell types across the isocortex and hippocampal formation. *Cell*. 2021;184:3222–3241.e26. doi: 10.1016/j.cell.2021.04.021. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- 42.Fuentealba P., Begum R., Capogna M., Jinno S., Márton L.F., Csicsvari J., Thomson A., Somogyi P., Klausberger T. Ivy cells: a population of nitric-oxide-producing, slow-spiking GABAergic neurons and their involvement in hippocampal network activity. *Neuron*. 2008;57:917–929. doi: 10.1016/j.neuron.2008.01.034. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- 43.Cajal S.R. Vol. 2. A. Maloine; 1911. *Histologie Du Système Nerveux de l'Homme et Des Vertébrés*. [\[Google Scholar\]](#)
- 44.Armstrong C., Krook-Magnuson E., Soltesz I. Neurogliaform and Ivy cells: a major family of nNOS expressing GABAergic neurons. *Front. Neural Circuits*. 2012;6:23. doi: 10.3389/fncir.2012.00023. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- 45.Szabadics J., Tamás G., Soltesz I. Different transmitter transients underlie presynaptic cell type specificity of GABAA, slow and GABAA, fast. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2007;104:14831–14836. doi: 10.1073/pnas.0707204104. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- 46.Tricoire L., Pelkey K.A., Daw M.I., Sousa V.H., Miyoshi G., Jeffries B., Cauli B., Fishell G., McBain C.J. Common origins of hippocampal Ivy and nitric oxide synthase expressing neurogliaform cells. *J. Neurosci*. 2010;30:2165–2176. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5123-09.2010. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- 47.Harris K.D., Hochgerner H., Skene N.G., Magno L., Katona L., Bengtsson Gonzales C., Somogyi P., Kessaris N., Linnarsson S., Hjerling-Leffler J. Classes and continua of hippocampal CA1 inhibitory neurons revealed by single-cell transcriptomics. *PLoS Biol*. 2018;16:e2006387. doi: 10.1371/journal.pbio.2006387. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- 48.Cope D.W., Maccaferri G., Márton L.F., Roberts J.D.B., Cobden P.M., Somogyi P. Cholecystinin-immunopositive basket and Schaffer collateral-associated interneurons target different domains of pyramidal cells in the CA1 area of the rat hippocampus. *Neuroscience*. 2002;109:63–80. doi: 10.1016/s0306-4522(01)00440-7. [\[DOI\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- 49.Lasztóczy B., Tukker J.J., Somogyi P., Klausberger T. Terminal field and firing selectivity of cholecystinin-expressing interneurons in the hippocampal CA3 area. *J. Neurosci*. 2011;31:18073–18093. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3573-11.2011. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- 50.Guet-McCreight A., Skinner F.K., Topolnik L. Common principles in functional organization of VIP/calretinin cell-driven disinhibitory circuits across cortical areas. *Front. Neural Circuits*. 2020;14:32. doi: 10.3389/fncir.2020.00032. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- 51.Zeisel A., Muñoz-Manchado A.B., Codeluppi S., Lönnerberg P., La Manno G., Juréus A., Marques S., Munguba H., He L., Betsholtz C., et al. Brain structure. Cell types in the mouse cortex and hippocampus revealed by single-cell RNA-seq. *Science*. 2015;347:1138–1142. doi: 10.1126/science.aaa1934. [\[DOI\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- 52.Zeng H. What is a cell type and how to define it? *Cell*. 2022;185:2739–2755. doi: 10.1016/j.cell.2022.06.031. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

53. Yuste R., Hawrylycz M., Aalling N., Aguilar-Valles A., Arendt D., Armañanzas R., Ascoli G.A., Bielza C., Bokharaie V., Bergmann T.B., et al. A community-based transcriptomics classification and nomenclature of neocortical cell types. *Nat. Neurosci.* 2020;23:1456–1468. doi: 10.1038/s41593-020-0685-8. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
54. Petilla Interneuron Nomenclature Group. Ascoli G.A., Alonso-Nanclares L., Anderson S.A., Barrionuevo G., Benavides-Piccione R., Burkhalter A., Buzsáki G., Cauli B., Defelipe J., et al. Petilla terminology: nomenclature of features of GABAergic interneurons of the cerebral cortex. *Nat. Rev. Neurosci.* 2008;9:557–568. doi: 10.1038/nrn2402. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
55. Battaglia D., Karagiannis A., Gallopin T., Gutch H.W., Cauli B. Beyond the frontiers of neuronal types. *Front. Neural Circuits.* 2013;7:13. doi: 10.3389/fncir.2013.00013. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
56. Bota M., Swanson L.W. The neuron classification problem. *Brain Res. Rev.* 2007;56:79–88. doi: 10.1016/j.brainresrev.2007.05.005. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
57. Jinno S., Klausberger T., Marton L.F., Dalezios Y., Roberts J.D., Fuentealba P., Bushong E.A., Henze D., Buzsáki G., Somogyi P. Neuronal diversity in GABAergic long-range projections from the hippocampus. *J. Neurosci.* 2007;27:8790–8804. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1847-07.2007. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
58. Melzer S., Monyer H. Diversity and function of corticopetal and corticofugal GABAergic projection neurons. *Nat. Rev. Neurosci.* 2020;21:499–515. doi: 10.1038/s41583-020-0344-9. [\[DOI\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
59. Katona L., Hartwich K., Tomioka R., Somogyi J., Roberts J.D.B., Wagner K., Joshi A., Klausberger T., Rockland K.S., Somogyi P. Synaptic organisation and behaviour-dependent activity of mGluR8a-innervated GABAergic trilaminar cells projecting from the hippocampus to the subiculum. *Brain Struct. Funct.* 2020;225:705–734. doi: 10.1007/s00429-020-02029-2. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
60. Ferraguti F., Klausberger T., Cobden P., Baude A., Roberts J.D., Szucs P., Kinoshita A., Shigemoto R., Somogyi P., Dalezios Y. Metabotropic glutamate receptor 8-expressing nerve terminals target subsets of GABAergic neurons in the hippocampus. *J. Neurosci.* 2005;25:10520–10536. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2547-05.2005. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
61. Francavilla R., Villette V., Luo X., Chamberland S., Muñoz-Pino E., Camiré O., Wagner K., Kis V., Somogyi P., Topolnik L. Connectivity and network state-dependent recruitment of long-range VIP-GABAergic neurons in the mouse hippocampus. *Nat. Commun.* 2018;9:5043. doi: 10.1038/s41467-018-07162-5. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
62. Luo X., Muñoz-Pino E., Francavilla R., Vallée M., Droit A., Topolnik L. Transcriptomic profile of the subiculum-projecting VIP GABAergic neurons in the mouse CA1 hippocampus. *Brain Struct. Funct.* 2019;224:2269–2280. doi: 10.1007/s00429-019-01883-z. [\[DOI\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
63. Sik A., Ylinen A., Penttonen M., Buzsáki G. Inhibitory CA1-CA3-hilar region feedback in the hippocampus. *Science.* 1994;265:1722–1724. doi: 10.1126/science.8085161. [\[DOI\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
64. Katona L., Micklem B., Borhegyi Z., Swiejkowski D.A., Valenti O., Viney T.J., Kotzadimitriou D., Klausberger T., Somogyi P. Behavior-dependent activity patterns of GABAergic long-range projecting neurons in the rat hippocampus. *Hippocampus.* 2017;27:359–377. doi: 10.1002/hipo.22696. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
65. Szabo G.G., Du X., Oijala M., Varga C., Parent J.M., Soltesz I. Extended interneuronal network of the dentate gyrus. *Cell Rep.* 2017;20:1262–1268. doi: 10.1016/j.celrep.2017.07.042. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
66. Hooper A., Maguire J. Characterization of a novel subtype of hippocampal interneurons that express corticotropin-releasing hormone. *Hippocampus.* 2016;26:41–53. doi: 10.1002/hipo.22487. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

67. Melzer S., Michael M., Caputi A., Eliava M., Fuchs E.C., Whittington M.A., Monyer H. Long-range-projecting GABAergic neurons modulate inhibition in hippocampus and entorhinal cortex. *Science*. 2012;335:1506–1510. doi: 10.1126/science.1217139. [\[DOI\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
68. Jinno S., Kosaka T. Colocalization of parvalbumin and somatostatin-like immunoreactivity in the mouse hippocampus: quantitative analysis with optical disector. *J. Comp. Neurol.* 2000;428:377–388. doi: 10.1002/1096-9861(20001218)428:3<#x0003c;377::AID-CNE1>3.0.CO;2-L. [\[DOI\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
69. Christenson Wick Z., Tetzlaff M.R., Krook-Magnuson E. Novel long-range inhibitory nNOS-expressing hippocampal cells. *eLife*. 2019;8 doi: 10.7554/eLife.46816. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
70. Bezaire M.J., Soltesz I. Quantitative assessment of CA1 local circuits: knowledge base for interneuron-pyramidal cell connectivity. *Hippocampus*. 2013;23:751–785. doi: 10.1002/hipo.22141. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
71. Gour A., Boergens K.M., Heike N., Hua Y., Laserstein P., Song K., Helmstaedter M. Postnatal connectomic development of inhibition in mouse barrel cortex. *Science*. 2021;371 doi: 10.1126/science.abb4534. [\[DOI\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
72. Schneider-Mizell C.M., Bodor A.L., Collman F., Brittain D., Bleckert A., Dorkenwald S., Turner N.L., Macrina T., Lee K., Lu R., et al. Structure and function of axo-axonic inhibition. *eLife*. 2021;10 doi: 10.7554/eLife.73783. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
73. Bloss E.B., Cembrowski M.S., Karsh B., Colonell J., Fetter R.D., Spruston N. Single excitatory axons form clustered synapses onto CA1 pyramidal cell dendrites. *Nat. Neurosci.* 2018;21:353–363. doi: 10.1038/s41593-018-0084-6. [\[DOI\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
74. Mishchenko Y., Hu T., Spacek J., Mendenhall J., Harris K.M., Chklovskii D.B. Ultrastructural analysis of hippocampal neuropil from the connectomics perspective. *Neuron*. 2010;67:1009–1020. doi: 10.1016/j.neuron.2010.08.014. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
75. Turner N.L., Macrina T., Bae J.A., Yang R., Wilson A.M., Schneider-Mizell C., Lee K., Lu R., Wu J., Bodor A.L., et al. Reconstruction of neocortex: organelles, compartments, cells, circuits, and activity. *Cell*. 2022;185:1082–1100.e24. doi: 10.1016/j.cell.2022.01.023. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
76. Guzman S.J., Schlögl A., Frotscher M., Jonas P. Synaptic mechanisms of pattern completion in the hippocampal CA3 network. *Science*. 2016;353:1117–1123. doi: 10.1126/science.aaf1836. [\[DOI\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
77. Perin R., Berger T.K., Markram H. A synaptic organizing principle for cortical neuronal groups. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2011;108:5419–5424. doi: 10.1073/pnas.1016051108. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
78. Böhm C., Peng Y., Maier N., Winterer J., Poulet J.F., Geiger J.R., Schmitz D. Functional diversity of subicular principal cells during hippocampal ripples. *J. Neurosci.* 2015;35:13608–13618. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5034-14.2015. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
79. Peng Y., Barreda Tomás F.J., Klisch C., Vida I., Geiger J.R.P. Layer-specific organization of local excitatory and inhibitory synaptic connectivity in the rat presubiculum. *Cereb. Cortex*. 2017;27:2435–2452. doi: 10.1093/cercor/bhx049. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
80. Sammons R.P., Tzilivaki A., Schmitz D. Local microcircuitry of pas shows distinct and common features of excitatory and inhibitory connectivity. *Cereb. Cortex*. July 2021;32:76–92. doi: 10.1093/cercor/bhab195. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
81. Fuchs E.C., Neitz A., Pinna R., Melzer S., Caputi A., Monyer H. Local and distant input controlling excitation in layer II of the medial entorhinal cortex. *Neuron*. 2016;89:194–208. doi: 10.1016/j.neuron.2015.11.029. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

- 82.Varga C., Lee S.Y., Soltesz I. Target-selective GABAergic control of entorhinal cortex output. *Nat. Neurosci.* 2010;13:822–824. doi: 10.1038/nn.2570. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- 83.Lee S.H., Marchionni I., Bezaire M., Varga C., Danielson N., Lovett-Barron M., Losonczy A., Soltesz I. Parvalbumin-positive basket cells differentiate among hippocampal pyramidal cells. *Neuron.* 2014;82:1129–1144. doi: 10.1016/j.neuron.2014.03.034. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- 84.Soltesz I., Losonczy A. CA1 pyramidal cell diversity enabling parallel information processing in the hippocampus. *Nat. Neurosci.* 2018;21:484–493. doi: 10.1038/s41593-018-0118-0. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- 85.Cembrowski M.S., Phillips M.G., DiLisio S.F., Shields B.C., Winnubst J., Chandrashekar J., Bas E., Spruston N. Dissociable structural and functional hippocampal outputs via distinct subiculum cell classes. *Cell.* 2018;173:1280–1292.e18. doi: 10.1016/j.cell.2018.03.031. [\[DOI\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- 86.Kim Y., Spruston N. Target-specific output patterns are predicted by the distribution of regular-spiking and bursting pyramidal neurons in the subiculum. *Hippocampus.* 2012;22:693–706. doi: 10.1002/hipo.20931. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- 87.Valero M., de la Prida L.M. The hippocampus in depth: a sublayer-specific perspective of entorhinal-hippocampal function. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2018;52:107–114. doi: 10.1016/j.conb.2018.04.013. [\[DOI\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- 88.Geiller T., Royer S., Choi J.S. Segregated cell populations enable distinct parallel encoding within the radial axis of the CA1 pyramidal layer. *Exp. Neurobiol.* 2017;26:1–10. doi: 10.5607/en.2017.26.1.1. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- 89.Stark E., Roux L., Eichler R., Senzai Y., Royer S., Buzsáki G. Pyramidal cell-interneuron interactions underlie hippocampal ripple oscillations. *Neuron.* 2014;83:467–480. doi: 10.1016/j.neuron.2014.06.023. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- 90.Valero M., Cid E., Averkin R.G., Aguilar J., Sanchez-Aguilera A., Viney T.J., Gomez-Dominguez D., Bellistri E., de la Prida L.M. Determinants of different deep and superficial CA1 pyramidal cell dynamics during sharp-wave ripples. *Nat. Neurosci.* 2015;18:1281–1290. doi: 10.1038/nn.4074. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- 91.Abs E., Poorthuis R.B., Apelblat D., Muhammad K., Pardi M.B., Enke L., Kushinsky D., Pu D.L., Eizinger M.F., Conzelmann K.K., et al. Learning-related plasticity in dendrite-targeting layer 1 interneurons. *Neuron.* 2018;100:684–699.e6. doi: 10.1016/j.neuron.2018.09.001. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- 92.Acsády L., Arabadzisz D., Freund T.F. Correlated morphological and neurochemical features identify different subsets of vasoactive intestinal polypeptide-immunoreactive interneurons in rat hippocampus. *Neuroscience.* 1996;73:299–315. doi: 10.1016/0306-4522(95)00610-9. [\[DOI\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- 93.Gulyás A.I., Hájos N., Freund T.F. Interneurons containing calretinin are specialized to control other interneurons in the rat hippocampus. *J. Neurosci.* 1996;16:3397–3411. doi: 10.1523/JNEUROSCI.16-10-03397.1996. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- 94.Luo X., Guet-McCreight A., Villette V., Francavilla R., Marino B., Chamberland S., Skinner F.K., Topolnik L. Synaptic mechanisms underlying the network state-dependent recruitment of VIP-expressing interneurons in the CA1 hippocampus. *Cereb. Cortex.* 2020;30:3667–3685. doi: 10.1093/cercor/bhz334. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- 95.Tyan L., Chamberland S., Magnin E., Camiré O., Francavilla R., David L.S., Deisseroth K., Topolnik L. Dendritic inhibition provided by interneuron-specific cells controls the firing rate and timing of the hippocampal feedback inhibitory circuitry. *J. Neurosci.* 2014;34:4534–4547. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3813-13.2014. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- 96.Daw M.I., Tricoire L., Erdelyi F., Szabo G., McBain C.J. Asynchronous transmitter release from cholecystokinin-containing inhibitory interneurons is widespread and target-cell independent. *J.*

- Neurosci. 2009;29:11112–11122. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5760-08.2009. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- 97.Cobb S.R., Halasy K., Vida I., Nyiri G., Tamás G., Buhl E.H., Somogyi P. Synaptic effects of identified interneurons innervating both interneurons and pyramidal cells in the rat hippocampus. *Neuroscience*. 1997;79:629–648. doi: 10.1016/s0306-4522(97)00055-9. [\[DOI\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- 98.Ali A.B. Presynaptic inhibition of GABAA receptor-mediated unitary IPSPs by cannabinoid receptors at synapses between CCK-positive interneurons in rat hippocampus. *J. Neurophysiol.* 2007;98:861–869. doi: 10.1152/jn.00156.2007. [\[DOI\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- 99.Price C.J., Cauli B., Kovacs E.R., Kulik A., Lambolez B., Shigemoto R., Capogna M. Neurogliaform neurons form a novel inhibitory network in the hippocampal CA1 area. *J. Neurosci.* 2005;25:6775–6786. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1135-05.2005. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- 100.Elfant D., Pál B.Z., Emptage N., Capogna M. Specific inhibitory synapses shift the balance from feedforward to feedback inhibition of hippocampal CA1 pyramidal cells. *Eur. J. Neurosci.* 2008;27:104–113. doi: 10.1111/j.1460-9568.2007.06001.x. [\[DOI\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- 101.Karson M.A., Tang A.H., Milner T.A., Alger B.E. Synaptic cross talk between perisomatic-targeting interneuron classes expressing cholecystokinin and parvalbumin in hippocampus. *J. Neurosci.* 2009;29:4140–4154. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5264-08.2009. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- 102.Freund T.F., Antal M. GABA-containing neurons in the septum control inhibitory interneurons in the hippocampus. *Nature*. 1988;336:170–173. doi: 10.1038/336170a0. [\[DOI\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- 103.Unal G., Joshi A., Viney T.J., Kis V., Somogyi P. Synaptic targets of medial septal projections in the hippocampus and extrahippocampal cortices of the mouse. *J. Neurosci.* 2015;35:15812–15826. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2639-15.2015. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- 104.Unal G., Crump M.G., Viney T.J., Éltés T., Katona L., Klausberger T., Somogyi P. Spatio-temporal specialization of GABAergic septo-hippocampal neurons for rhythmic network activity. *Brain Struct. Funct.* 2018;223:2409–2432. doi: 10.1007/s00429-018-1626-0. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- 105.Sans-Dublanç A., Razzauti A., Desikan S., Pascual M., Monyer H., Sindreu C. Septal GABAergic inputs to CA1 govern contextual memory retrieval. *Sci. Adv.* 2020;6:eaba5003. doi: 10.1126/sciadv.aba5003. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- 106.Malik R., Li Y., Schamiloglu S., Sohal V.S. Top-down control of hippocampal signal-to-noise by prefrontal long-range inhibition. *Cell*. 2022;185:1602–1617.e17. doi: 10.1016/j.cell.2022.04.001. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- 107.Korotkova T., Fuchs E.C., Ponomarenko A., von Engelhardt J., Monyer H. NMDA receptor ablation on parvalbumin-positive interneurons impairs hippocampal synchrony, spatial representations, and working memory. *Neuron*. 2010;68:557–569. doi: 10.1016/j.neuron.2010.09.017. [\[DOI\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- 108.Murray A.J., Sauer J.F., Riedel G., McClure C., Ansel L., Cheyne L., Bartos M., Wisden W., Wulff P. Parvalbumin-positive CA1 interneurons are required for spatial working but not for reference memory. *Nat. Neurosci.* 2011;14:297–299. doi: 10.1038/nn.2751. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- 109.Ognjanovski N., Schaeffer S., Wu J., Mofakham S., Maruyama D., Zochowski M., Aton S.J. Parvalbumin-expressing interneurons coordinate hippocampal network dynamics required for memory consolidation. *Nat. Commun.* 2017;8:15039. doi: 10.1038/ncomms15039. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- 110.Xia F., Richards B.A., Tran M.M., Josselyn S.A., Takehara-Nishiuchi K., Frankland P.W. Parvalbumin-positive interneurons mediate neocortical-hippocampal interactions that are necessary for memory consolidation. *eLife*. 2017;6 doi: 10.7554/eLife.27868. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

111. Kaifosh P., Lovett-Barron M., Turi G.F., Reardon T.R., Losonczy A. Septo-hippocampal GABAergic signaling across multiple modalities in awake mice. *Nat. Neurosci.* 2013;16:1182–1184. doi: 10.1038/nn.3482. [\[DOI\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
112. Rubio S.E., Vega-Flores G., Martínez A., Bosch C., Pérez-Mediavilla A., del Río J., Gruart A., Delgado-García J.M., Soriano E., Pascual M. Accelerated aging of the GABAergic septohippocampal pathway and decreased hippocampal rhythms in a mouse model of Alzheimer's disease. *FASEB J.* 2012;26:4458–4467. doi: 10.1096/fj.12-208413. [\[DOI\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
113. Govindarajan A., Kelleher R.J., Tonegawa S. A clustered plasticity model of long-term memory engrams. *Nat. Rev. Neurosci.* 2006;7:575–583. doi: 10.1038/nrn1937. [\[DOI\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
114. Lamsa K.P., Heeroma J.H., Somogyi P., Rusakov D.A., Kullmann D.M. Anti-Hebbian long-term potentiation in the hippocampal feedback inhibitory circuit. *Science.* 2007;315:1262–1266. doi: 10.1126/science.1137450. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
115. Kullmann D.M., Lamsa K.P. Long-term synaptic plasticity in hippocampal interneurons. *Nat. Rev. Neurosci.* 2007;8:687–699. doi: 10.1038/nrn2207. [\[DOI\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
116. Kullmann D.M., Lamsa K.P. LTP and LTD in cortical GABAergic interneurons: emerging rules and roles. *Neuropharmacology.* 2011;60:712–719. doi: 10.1016/j.neuropharm.2010.12.020. [\[DOI\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
117. Lamsa K., Lau P. Long-term plasticity of hippocampal interneurons during in vivo memory processes. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2019;54:20–27. doi: 10.1016/j.conb.2018.08.006. [\[DOI\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
118. Castillo P.E., Younts T.J., Chávez A.E., Hashimoto-dani Y. Endocannabinoid signaling and synaptic function. *Neuron.* 2012;76:70–81. doi: 10.1016/j.neuron.2012.09.020. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
119. Campanac E., Gasselin C., Baude A., Rama S., Ankri N., Debanne D. Enhanced intrinsic excitability in basket cells maintains excitatory-inhibitory balance in hippocampal circuits. *Neuron.* 2013;77:712–722. doi: 10.1016/j.neuron.2012.12.020. [\[DOI\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
120. Debanne D., Inglebert Y., Russier M. Plasticity of intrinsic neuronal excitability. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2019;54:73–82. doi: 10.1016/j.conb.2018.09.001. [\[DOI\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
121. Incontro S., Sammari M., Azzaz F., Inglebert Y., Ankri N., Russier M., Fantini J., Debanne D. Endocannabinoids tune intrinsic excitability in O-LM interneurons by direct modulation of postsynaptic Kv7 channels. *J. Neurosci.* 2021;41:9521–9538. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1279-21.2021. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
122. Sammari M., Inglebert Y., Ankri N., Russier M., Incontro S., Debanne D. Theta patterns of stimulation induce synaptic and intrinsic potentiation in O-LM interneurons. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2022;119 doi: 10.1073/pnas.2205264119. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
123. Udakis M., Pedrosa V., Chamberlain S.E.L., Clopath C., Mellor J.R. Interneuron-specific plasticity at parvalbumin and somatostatin inhibitory synapses onto CA1 pyramidal neurons shapes hippocampal output. *Nat. Commun.* 2020;11:4395. doi: 10.1038/s41467-020-18074-8. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
124. Mercier M.S., Magloire V., Cornford J.H., Kullmann D.M. Long-term potentiation in neurogliaform interneurons modulates excitation-inhibition balance in the temporoammonic pathway. *J. Physiol.* 2022;600:4001–4017. doi: 10.1113/JP282753. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
125. Griguoli M., Cellot G., Cherubini E. In hippocampal oriens interneurons anti-Hebbian long-term potentiation requires cholinergic signaling via $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptors. *J. Neurosci.* 2013;33:1044–1049. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1070-12.2013. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
126. Le Duigou C., Savary E., Kullmann D.M., Miles R. Induction of anti-Hebbian LTP in CA1 stratum oriens interneurons: interactions between group I metabotropic glutamate receptors and M1

muscarinic receptors. *J. Neurosci.* 2015;35:13542–13554. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0956-15.2015. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

127. Chevalleyre V., Castillo P.E. Endocannabinoid-mediated metaplasticity in the hippocampus. *Neuron.* 2004;43:871–881. doi: 10.1016/j.neuron.2004.08.036. [\[DOI\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

128. Buzsáki G., Eidelberg E. Direct afferent excitation and long-term potentiation of hippocampal interneurons. *J. Neurophysiol.* 1982;48:597–607. doi: 10.1152/jn.1982.48.3.597. [\[DOI\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

129. Hainmueller T., Kriegstein K., Kulik A., Bartos M. Joint CP-AMPA and group I mGlu receptor activation is required for synaptic plasticity in dentate gyrus fast-spiking interneurons. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2014;111:13211–13216. doi: 10.1073/pnas.1409394111. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

130. Holly E.N., Davatolhagh M.F., Choi K., Alabi O.O., Vargas Cifuentes L., Fuccillo M.V. Striatal low-threshold spiking interneurons regulate goal-directed learning. *Neuron.* 2019;103:92–101.e6. doi: 10.1016/j.neuron.2019.04.016. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

131. Hu H., Gan J., Jonas P. Fast-spiking, parvalbumin+ GABAergic interneurons: from cellular design to microcircuit function. *Science.* 2014;345:1255263. doi: 10.1126/science.1255263. [\[DOI\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

132. Kullmann D.M., Moreau A.W., Bakiri Y., Nicholson E. Plasticity of inhibition. *Neuron.* 2012;75:951–962. doi: 10.1016/j.neuron.2012.07.030. [\[DOI\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

133. Perez Y., Morin F., Lacaille J.C. A hebbian form of long-term potentiation dependent on mGluR1a in hippocampal inhibitory interneurons. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2001;98:9401–9406. doi: 10.1073/pnas.161493498. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

134. Topolnik L., Congar P., Lacaille J.C. Differential regulation of metabotropic glutamate receptor- and AMPA receptor-mediated dendritic Ca²⁺ signals by presynaptic and postsynaptic activity in hippocampal interneurons. *J. Neurosci.* 2005;25:990–1001. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4388-04.2005. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

135. Tsetsenis T., Younts T.J., Chiu C.Q., Kaeser P.S., Castillo P.E., Südhof T.C. Rab3B protein is required for long-term depression of hippocampal inhibitory synapses and for normal reversal learning. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2011;108:14300–14305. doi: 10.1073/pnas.1112237108. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

136. Capogna M., Castillo P.E., Maffei A. The ins and outs of inhibitory synaptic plasticity: neuron types, molecular mechanisms and functional roles. *Eur. J. Neurosci.* 2021;54:6882–6901. doi: 10.1111/ejn.14907. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

137. Lee S.H., Ledri M., Tóth B., Marchionni I., Henstridge C.M., Dudok B., Kenesei K., Barna L., Szabó S.I., Renkecz T., et al. Multiple forms of endocannabinoid and endovanilloid signaling regulate the tonic control of GABA release. *J. Neurosci.* 2015;35:10039–10057. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4112-14.2015. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

138. Losonczy A., Biró A.A., Nusser Z. Persistently active cannabinoid receptors mute a subpopulation of hippocampal interneurons. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2004;101:1362–1367. doi: 10.1073/pnas.0304752101. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

139. Freund T.F. Interneuron diversity series: rhythm and mood in perisomatic inhibition. *Trends Neurosci.* 2003;26:489–495. doi: 10.1016/S0166-2236(03)00227-3. [\[DOI\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

140. Nasrallah K., Therreau L., Robert V., Huang A.J.Y., McHugh T.J., Piskowski R.A., Chevalleyre V. Routing hippocampal information flow through parvalbumin interneuron plasticity in area CA2. *Cell Rep.* 2019;27:86–98.e3. doi: 10.1016/j.celrep.2019.03.014. [\[DOI\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

141. Ross S.T., Soltesz I. Long-term plasticity in interneurons of the dentate gyrus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2001;98:8874–8879. doi: 10.1073/pnas.141042398. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

142. Neddens J., Buonanno A. Selective populations of hippocampal interneurons express ErbB4 and their number and distribution is altered in ErbB4 knockout mice. *Hippocampus.* 2010;20:724–744. doi: 10.1002/hipo.20675. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

- 143.Li K.X., Lu Y.M., Xu Z.H., Zhang J., Zhu J.M., Zhang J.M., Cao S.X., Chen X.J., Chen Z., Luo J.H., et al. Neuregulin 1 regulates excitability of fast-spiking neurons through Kv1.1 and acts in epilepsy. *Nat. Neurosci.* 2011;15:267–273. doi: 10.1038/nn.3006. [\[DOI\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- 144.Fisahn A., Neddens J., Yan L., Buonanno A. Neuregulin-1 modulates hippocampal gamma oscillations: implications for schizophrenia. *Cereb. Cortex.* 2009;19:612–618. doi: 10.1093/cercor/bhn107. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- 145.Dasgupta D., Sikdar S.K. Calcium permeable AMPA receptor-dependent long lasting plasticity of intrinsic excitability in fast spiking interneurons of the dentate gyrus decreases inhibition in the granule cell layer. *Hippocampus.* 2015;25:269–285. doi: 10.1002/hipo.22371. [\[DOI\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- 146.McKay B.M., Oh M.M., Disterhoft J.F. Learning increases intrinsic excitability of hippocampal interneurons. *J. Neurosci.* 2013;33:5499–5506. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4068-12.2013. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- 147.Chittajallu R., Auville K., Mahadevan V., Lai M., Hunt S., Calvigioni D., Pelkey K.A., Zaghloul K.A., McBain C.J. Activity-dependent tuning of intrinsic excitability in mouse and human neurogliaform cells. *eLife.* 2020;9 doi: 10.7554/eLife.57571. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- 148.Zarnadze S., Bäuerle P., Santos-Torres J., Böhm C., Schmitz D., Geiger J.R., Dugladze T., Gloveli T. Cell-specific synaptic plasticity induced by network oscillations. *eLife.* 2016;5 doi: 10.7554/eLife.14912. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- 149.Leão R.N., Mikulovic S., Leão K.E., Munguba H., Gezelius H., Enjin A., Patra K., Eriksson A., Loew L.M., Tort A.B., et al. OLM interneurons differentially modulate CA3 and entorhinal inputs to hippocampal CA1 neurons. *Nat. Neurosci.* 2012;15:1524–1530. doi: 10.1038/nn.3235. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- 150.O’Keefe J., Dostrovsky J. The hippocampus as a spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat. *Brain Res.* 1971;34:171–175. doi: 10.1016/0006-8993(71)90358-1. [\[DOI\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- 151.O’Keefe J. Place units in the hippocampus of the freely moving rat. *Exp. Neurol.* 1976;51:78–109. doi: 10.1016/0014-4886(76)90055-8. [\[DOI\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- 152.Jouvet M. Biogenic amines and the states of sleep. *Science.* 1969;163:32–41. doi: 10.1126/science.163.3862.32. [\[DOI\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- 153.Vanderwolf C.H. Hippocampal electrical activity and voluntary movement in the rat. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1969;26:407–418. doi: 10.1016/0013-4694(69)90092-3. [\[DOI\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- 154.Buzsáki G. Hippocampal sharp waves: their origin and significance. *Brain Res.* 1986;398:242–252. doi: 10.1016/0006-8993(86)91483-6. [\[DOI\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- 155.Buzsáki G., Horváth Z., Urioste R., Hetke J., Wise K. High-frequency network oscillation in the hippocampus. *Science.* 1992;256:1025–1027. doi: 10.1126/science.1589772. [\[DOI\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- 156.Suzuki S.S., Smith G.K. Spontaneous EEG spikes in the normal hippocampus. I. Behavioral correlates, laminar profiles and bilateral synchrony. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1987;67:348–359. doi: 10.1016/0013-4694(87)90123-4. [\[DOI\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- 157.Buzsáki G. Two-stage model of memory trace formation: a role for “noisy” brain states. *Neuroscience.* 1989;31:551–570. doi: 10.1016/0306-4522(89)90423-5. [\[DOI\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- 158.Buzsáki G. Hippocampal sharp wave-ripple: a cognitive biomarker for episodic memory and planning. *Hippocampus.* 2015;25:1073–1188. doi: 10.1002/hipo.22488. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- 159.Csicsvari J., Hirase H., Mamiya A., Buzsáki G. Ensemble patterns of hippocampal CA3-CA1 neurons during sharp wave-associated population events. *Neuron.* 2000;28:585–594. doi: 10.1016/s0896-6273(00)00135-5. [\[DOI\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

- 160.Csicsvari J., Hirase H., Czurkó A., Mamiya A., Buzsáki G. Oscillatory coupling of hippocampal pyramidal cells and interneurons in the behaving Rat. *J. Neurosci.* 1999;19:274–287. doi: 10.1523/JNEUROSCI.19-01-00274.1999. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- 161.Klausberger T., Márton L.F., Baude A., Roberts J.D.B., Magill P.J., Somogyi P. Spike timing of dendrite-targeting bistratified cells during hippocampal network oscillations in vivo. *Nat. Neurosci.* 2004;7:41–47. doi: 10.1038/nn1159. [\[DOI\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- 162.Klausberger T., Marton L.F., O'Neill J., Huck J.H., Dalezios Y., Fuentealba P., Suen W.Y., Papp E., Kaneko T., Watanabe M., et al. Complementary roles of cholecystokinin- and parvalbumin-expressing GABAergic neurons in hippocampal network oscillations. *J. Neurosci.* 2005;25:9782–9793. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3269-05.2005. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- 163.Geiller T., Vancura B., Terada S., Troullinou E., Chavlis S., Tsagkatakis G., Tsakalides P., Ócsai K., Poirazi P., Rózsa B.J., et al. Large-scale 3D two-photon imaging of molecularly identified CA1 interneuron dynamics in behaving mice. *Neuron.* 2020;108:968–983.e9. doi: 10.1016/j.neuron.2020.09.013. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- 164.Ganter P., Szücs P., Paulsen O., Somogyi P. Properties of horizontal axo-axonic cells in stratum oriens of the hippocampal CA1 area of rats in vitro. *Hippocampus.* 2004;14:232–243. doi: 10.1002/hipo.10170. [\[DOI\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- 165.Schlingloff D., Káli S., Freund T.F., Hájos N., Gulyás A.I. Mechanisms of sharp wave initiation and ripple generation. *J. Neurosci.* 2014;34:11385–11398. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0867-14.2014. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- 166.Ellender T.J., Nissen W., Colgin L.L., Mann E.O., Paulsen O. Priming of hippocampal population bursts by individual perisomatic-targeting interneurons. *J. Neurosci.* 2010;30:5979–5991. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3962-09.2010. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- 167.Rácz A., Ponomarenko A.A., Fuchs E.C., Monyer H. Augmented hippocampal ripple oscillations in mice with reduced fast excitation onto parvalbumin-positive cells. *J. Neurosci.* 2009;29:2563–2568. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5036-08.2009. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- 168.Fuentealba P., Tomioka R., Dalezios Y., Márton L.F., Studer M., Rockland K., Klausberger T., Somogyi P. Rhythmically active enkephalin-expressing GABAergic cells in the CA1 area of the hippocampus project to the subiculum and preferentially innervate interneurons. *J. Neurosci.* 2008;28:10017–10022. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2052-08.2008. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- 169.Turi G.F., Li W.K., Chavlis S., Pandi I., O'Hare J., Priestley J.B., Grosmark A.D., Liao Z., Ladow M., Zhang J.F., et al. Vasoactive intestinal polypeptide-expressing interneurons in the hippocampus support goal-oriented spatial learning. *Neuron.* 2019;101:1150–1165.e8. doi: 10.1016/j.neuron.2019.01.009. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- 170.Leroy F., de Solis C.A., Boyle L.M., Bock T., Lofaro O.M., Buss E.W., Asok A., Kandel E.R., Siegelbaum S.A. Enkephalin release from VIP interneurons in the hippocampal CA2/3a region mediates heterosynaptic plasticity and social memory. *Mol. Psychiatry.* 2022;27:2879–2900. doi: 10.1038/s41380-021-01124-y. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- 171.Racine A.S., Michon F.X., Laplante I., Lacaille J.C. Somatostatin contributes to long-term potentiation at excitatory synapses onto hippocampal somatostatinergic interneurons. *Mol. Brain.* 2021;14:130. doi: 10.1186/s13041-021-00830-6. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- 172.Basu J., Srinivas K.V., Cheung S.K., Taniguchi H., Huang Z.J., Siegelbaum S.A. A cortico-hippocampal learning rule shapes inhibitory microcircuit activity to enhance hippocampal information flow. *Neuron.* 2013;79:1208–1221. doi: 10.1016/j.neuron.2013.07.001. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- 173.He L., Caudill M.S., Jing J., Wang W., Sun Y., Tang J., Jiang X., Zoghbi H.Y. A weakened recurrent circuit in the hippocampus of Rett syndrome mice disrupts long-term memory

representations. *Neuron*. 2022;110:1689–1699.e6. doi: 10.1016/j.neuron.2022.02.014. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

174.Lovett-Barron M., Kaifosh P., Kheirbek M.A., Danielson N., Zaremba J.D., Reardon T.R., Turi G.F., Hen R., Zemelman B.V., Losonczy A. Dendritic inhibition in the hippocampus supports fear learning. *Science*. 2014;343:857–863. doi: 10.1126/science.1247485. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

175.Sharma V., Sood R., Khlaifia A., Eslamizade M.J., Hung T.Y., Lou D., Asgarihafshejani A., Lalzar M., Kiniry S.J., Stokes M.P., et al. eIF2 α controls memory consolidation via excitatory and somatostatin neurons. *Nature*. 2020;586:412–416. doi: 10.1038/s41586-020-2805-8. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

176.Gouwens N.W., Sorensen S.A., Baftizadeh F., Budzillo A., Lee B.R., Jarsky T., Alfiler L., Baker K., Barkan E., Berry K., et al. Integrated morphoelectric and transcriptomic classification of cortical gabaergic cells. *Cell*. 2020;183:935–953.e19. doi: 10.1016/j.cell.2020.09.057. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

177.Que L., Lukacsovich D., Luo W., Földy C. Transcriptional and morphological profiling of parvalbumin interneuron subpopulations in the mouse hippocampus. *Nat. Commun*. 2021;12:108. doi: 10.1038/s41467-020-20328-4. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

178.Tzilivaki A., Kastellakis G., Poirazi P. Challenging the point neuron dogma: FS basket cells as 2-stage nonlinear integrators. *Nat. Commun*. 2019;10:3664. doi: 10.1038/s41467-019-11537-7. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

179.Cornford J.H., Mercier M.S., Leite M., Magloire V., Häusser M., Kullmann D.M. Dendritic NMDA receptors in parvalbumin neurons enable strong and stable neuronal assemblies. *eLife*. 2019;8 doi: 10.7554/eLife.49872. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

180.Katona G., Kaszás A., Turi G.F., Hájos N., Tamás G., Vizi E.S., Rózsa B. Roller Coaster Scanning reveals spontaneous triggering of dendritic spikes in CA1 interneurons. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2011;108:2148–2153. doi: 10.1073/pnas.1009270108. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

181.Chiovini B., Turi G.F., Katona G., Kaszás A., Pálfi D., Maák P., Szalay G., Szabó M.F., Szabó G., Szadai Z., et al. Dendritic spikes induce ripples in parvalbumin interneurons during hippocampal sharp waves. *Neuron*. 2014;82:908–924. doi: 10.1016/j.neuron.2014.04.004. [\[DOI\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

182.Evangelista R., Cano G., Cooper C., Schmitz D., Maier N., Kempter R. Generation of sharp wave-ripple events by disinhibition. *J. Neurosci*. 2020;40:7811–7836. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2174-19.2020. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

183.Donato F., Rompani S.B., Caroni P. Parvalbumin-expressing basket-cell network plasticity induced by experience regulates adult learning. *Nature*. 2013;504:272–276. doi: 10.1038/nature12866. [\[DOI\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

184.Karunakaran S., Chowdhury A., Donato F., Quairiaux C., Michel C.M., Caroni P. PV plasticity sustained through D1/5 dopamine signaling required for long-term memory consolidation. *Nat. Neurosci*. 2016;19:454–464. doi: 10.1038/nn.4231. [\[DOI\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

185.He X., Li J., Zhou G., Yang J., McKenzie S., Li Y., Li W., Yu J., Wang Y., Qu J., et al. Gating of hippocampal rhythms and memory by synaptic plasticity in inhibitory interneurons. *Neuron*. 2021;109:1013–1028.e9. doi: 10.1016/j.neuron.2021.01.014. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

