

## 低铅暴露对大鼠海马突触可塑性范围的影响

甄娟, 陈聚涛, 阮迪云\*, 汪铭, 孟晓梅, 徐牧, 徐耀忠

(中国科学技术大学生命科学学院, 安徽 合肥 230027)

**摘要:**长时程增强(LTP)和长时程抑制(LTD), 作为突触可塑性变化的两种主要形式, 被认为是学习记忆的可能机制。突触可塑性范围可以定量的表征突触可塑性的变化。应用在体电生理技术, 在同一只动物上记录 LTP 和 LTD, 研究了发育过程中慢性铅暴露对大鼠海马齿状回颗粒细胞突触可塑性范围和双脉冲易化的影响。对照组的 LTP、LTD 的幅度分别是  $187.9 \pm 6.2\%$  ( $n=7$ ),  $85.2 \pm 1.6\%$  ( $n=7$ ), 而铅处理组分别为  $140.5 \pm 1.2\%$  ( $n=7$ ),  $102.8 \pm 3.8\%$  ( $n=7$ )。与对照组相比, 铅处理组的 LTP 的幅度降低了 47.4%, LTD 的诱导几乎完全被铅损伤。先诱导出 LTP 后再通过低频刺激可以在铅处理组诱导出 LTD ( $81.5 \pm 2.2\%$  ( $n=7$ )), 但远远小于对照组 ( $66.8 \pm 4.3\%$  ( $n=7$ ))。对照组突触可塑性范围是  $103.1 \pm 11.5\%$  ( $n=7$ ), 是铅处理组突触可塑性范围 ( $37.7 \pm 9.6\%$  ( $n=7$ )) 的 2.7 倍。在对照组, 双脉冲易化反应是从脉冲间隔 20ms 时开始, 而铅处理组则是从 50ms 开始。当脉冲间隔为 70ms 时, 两组的双脉冲易化幅度均达到最大值, 但易化的强度有显著的差异, 分别为  $211.6 \pm 32.2\%$  ( $n=7$ ),  $111.1 \pm 26.9\%$  ( $n=7$ )。结果表明: 铅显著地抑制了大鼠海马齿状回颗粒细胞的双脉冲易化效应, 降低了双脉冲易化的间隔范围和突触可塑性范围。这可能是铅损伤学习记忆功能的机制之一。

**关键词:** 铅; LTP; LTD; 大鼠; 海马; 齿状回

**中图分类号:** Q421 **文献标识码:** A **文章编号:** 1000-6737(2001)02-0363-08

海马是学习记忆的关键部位, 而长时程增强效应(Long Term Potentiation, LTP)被认为是海马形成记忆的重要机制<sup>[13]</sup>。自 1970 年 Bliss 等人发现 LTP 以来<sup>[16]</sup>, LTP 已得到广泛的研究。它的诱导和维持机制被认为既包括突触前递质释放量的增加<sup>[6]</sup>, 又包括突触后 NMDA 受体的激活<sup>[15-17]</sup>。钙离子内流<sup>[17]</sup>以及 NO<sup>[7]</sup>等逆行信使也有很大的作用。近年来研究神经突触可塑性的另一个重要模式是长时程抑制效应(Long Term Depression, LTD), 它首先在小脑的蒲肯野细胞被诱导<sup>[19]</sup>, 在海马突触通路中, 采用低频刺激也可以诱导出 LTD。LTD 可以分为不同的类型, 在同一通路上采用低频刺激所引起的 LTD 称为同突触 LTD。它的机制与胞内钙离子浓度和突触后 NMDA 受体的激活有关<sup>[20]</sup>。LTP 和 LTD 的幅度之和定义为突触可塑性范围, 可以用来表征突触传递的效率<sup>[11]</sup>。双脉冲易化(paired-pulse facilitation)作为一种短时程突触传递效率的增强模型, 通常被认为与突触前的递质释放量增加有关<sup>[14]</sup>, 在一定的时间间隔内的两个脉冲所引发的钙离子内流的叠加, 使突触前递质的释放量增加,

收稿日期: 2000-09-25

\* 通讯作者; E-mail: ruandy@ustc.edu.cn

基金项目: 中国科学院资环局(KZCX2-410)、国家基金委(No.39630270, No.30000093)、国家重大基础研究项目(G1999054000)和国家博士点基金(1999035811)资助

作者简介: 甄娟, 1976年生, 硕士生, 电话: 0551-3606374, E-mail: juanz@mail.ustc.edu.cn.

从而使第二个反应增强。同时由于 NMDA 受体的慢作用方式,在此时间段刚好是 NMDA 受体激活时间,所以也有突触后的作用<sup>[4]</sup>。

铅是一种被广泛使用的重金属,也是一种作用广泛的神经毒素。铅中毒已经成为一个严重的环境和社会问题。铅对儿童的影响更大,国内外的大量研究表明,儿童的血铅水平与智商(IQ 值)显著相关,血铅水平每增加  $10\mu\text{g}/\text{dl}$  时,智商平均降低 1-3 分。铅能降低海马 CA1 区和 DG 区神经元的 LTP 的幅度,减少去极化诱发的递质释放量<sup>[2,5]</sup>,降低 NMDA 受体复合物活性<sup>[3,4]</sup>。我们曾在不同动物的脑片上分别记录了 EPSP 诱导的 LTP 和 LTD,发现铅降低了海马 CA1 区 EPSP 突触可塑性范围<sup>[1]</sup>,但由于在同一动物上在体记录海马神经元 LTP 和 LTD 的变化所需的技术难度较大,尚未见报道。本文采用在同一动物体上记录 LTP 和 LTD 的技术,研究了发育早期铅暴露对成年大鼠海马 DG 区神经元突触可塑性范围的影响,从一个方面阐述铅对学习和记忆的作用机制。

## 1 材料和方法

### 1.1 动物准备:

将怀孕的 Wistar 母鼠随机分为两组:铅处理组和对照组。自新生小鼠出生后第一天(即第 0 天)起,给铅处理组母鼠每天喂 0.2% 的醋酸铅溶液 2ml,幼鼠经母乳摄入铅。每窝幼鼠性别、只数相等,室温保持在  $18-22^{\circ}\text{C}$ ,一直到幼鼠 21 天断奶时为止。对照组喂 2ml 的蒸馏水。21 天后断奶,移去母鼠,小鼠分窝正常饲养,90 天后进行在体电生理实验。

### 1.2 刺激与记录:

成年大鼠(90 天后),用 10% 乌拉坦溶液按体重 ( $1.8\text{ml}/100\text{g}$ ) 进行腹腔注射,将大鼠麻醉,头部固定在立体定位仪上,暴露头骨,在实验过程中,维持动物体温在  $37\pm 1^{\circ}\text{C}$ ,心电监视。刺激海马穿通纤维,记录海马齿状回颗粒细胞的群峰电位(PS)。刺激电极为环氧树脂绝缘双极电极,两尖端相距约 0.3mm,尖端直径  $250\mu\text{m}$ ,参考电极接地,根据大白鼠脑切片图谱,刺激电极位置:以人字缝为零点,向后约 7.8mm,中线偏右 4.4mm,插入深度约 2.8-3.0mm。记录电极是用  $2\text{mol/LNaCl}$  灌制的玻璃微电极,尖端约  $3-5\mu\text{m}$ ,阻抗  $1-3\text{M}\Omega$ 。插入位置:人字缝向后 3.8mm,中线偏右 2.0-2.2mm,插入深度约 2.0-4.0mm。刺激波形为波宽 0.2mm,频率 0.05Hz 的恒流方波作为条件刺激,改变刺激强度(0-0.6mA),测定输入和输出(I/O)曲线,每一个刺激强度取 5 个反应,然后平均得到 I/O 曲线。根据 I/O 曲线,选择最大反应的刺激强度的一半作为刺激强度,以后测定 LTP, LTD 和双脉冲反应的刺激强度不变。双脉冲的间隔为 10-100ms,频率为 0.05Hz,每个间隔采样 5 个,取平均值,测定恢复功能曲线。

### 1.3 LTP 和 LTD 记录:

LTP 的诱导是先用条件刺激采集约 15min,作为平均的基值(100%),然后施加高频刺激。高频刺激参数为:10 个串,每串由 250Hz 的 10 个脉冲组成。高频刺激后,用条件刺激稳定记录 45min,得到 LTP。LTD 的诱导是在休息 1h 后,先采用条件刺激,连续刺激 15min,作为测量 LTD 平均的基值(100%),然后用频率为 1Hz 的脉冲刺激 15min,共 900 个脉冲,作为诱发 LTD 的低频刺激。而后再用条件刺激稳定记录低频刺激后 45min,得到 LTD。实验结束后,通电流用于灼烧以确定记录和刺激电极的实际位置。

### 1.4 数据分析:

PS 的大小是以第二个下降相的最低点到两个波形的上升波峰连线的中点距离来度量。数据采用 Mean(平均值)  $\pm$  S. E. M. (平均标准误差) 来表示。t-检验中,  $P < 0.05$  认为有显著性差异。

## 2 结 果

每次实验结束后将动物断头, 取出海马, 用原子吸收光谱测定海马组织中的铅含量, 结果如表 1 所示:

Table 1 Lead concentration in hippocampus of rat

Day	Control Group	Lead-exposed Group
5d	209.7	411.9
10d	224.9	540.1
20d	154.5	299.4
30d	132.4	163.4
60d	135.4	221.4

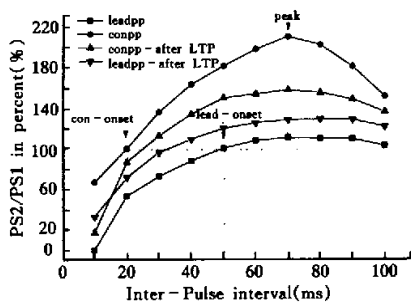


Fig.1 Effect of lead on the PPF of PS in the area DG of rat hippocampus before and after the induction of LTP. Down arrows show the onset and the peak point of PPF in the control and lead-exposed groups

在脉冲间隔内, 对照组和铅处理组的双脉冲易化宽度分别是 80ms 和 50ms, 铅明显地抑制了双脉冲易化效应, 降低了双脉冲易化的间隔范围。

### 2.2 铅对大白鼠海马齿状回的突触可塑性范围的影响

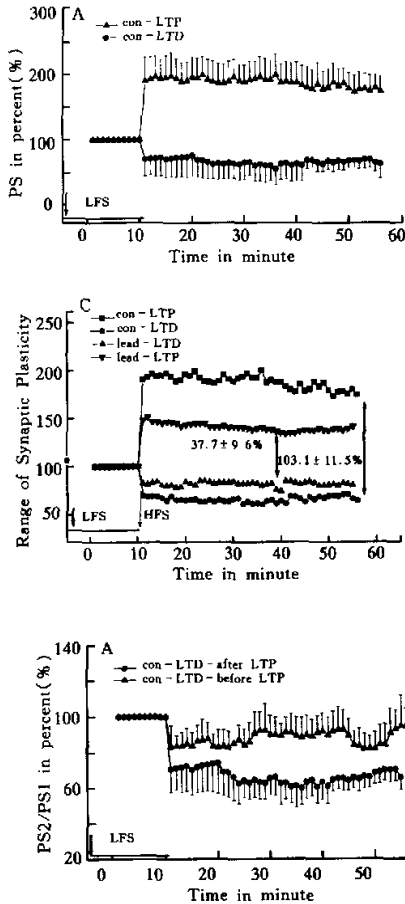
刺激海马穿通纤维, 记录海马 DG 区的细胞外场电位 PS。PS 诱导的 LTP、LTD 的幅度分别用高频或低频刺激后能得到的反应波形的幅度与刺激前用条件刺激所得到的反应波形幅度之比来表示。图 2A、B 分别示出了对照组和铅处理组大鼠海马齿状回 PS 所诱导 LTP 和 LTD 的幅度; 图 2C 则示出了它们的突触可塑性范围的大小。图 2 表明, 强直后 45 分钟内, 对照组 PS 诱导的稳定的 LTP 平均幅度为  $187.9 \pm 7.1\%$  ( $n=7$ ), 铅处理组 PS 的 LTP 幅度平均为

### 2.1 铅对双脉冲易化的影响

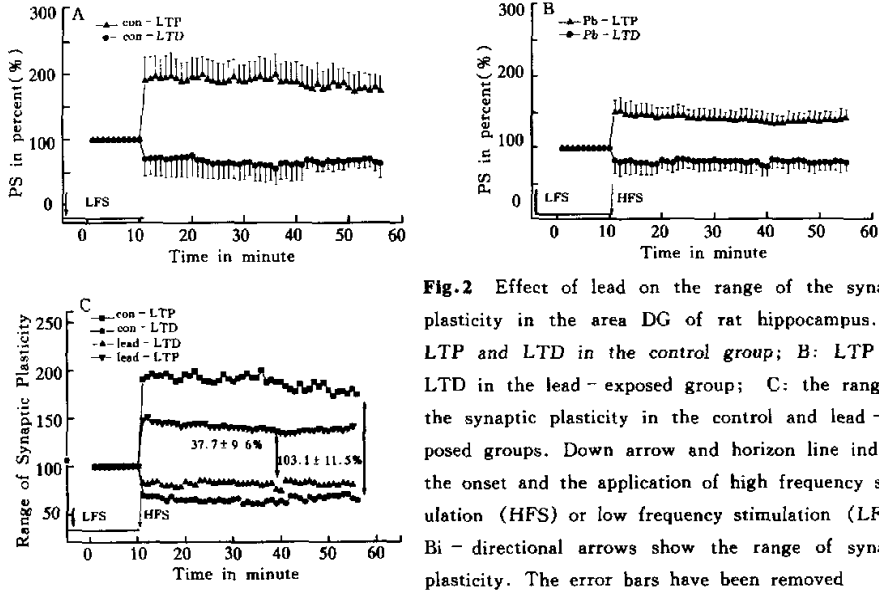
图 1 示出对照组和铅处理组的海马齿状回颗粒细胞的双脉冲反应曲线。脉冲间隔 (Inter-Pulse Interval, IPI) 为 10-100ms。纵坐标为第二个反应与第一个反应的比值 (PS2/PS1), 横坐标为脉冲间隔。结果表明, 对照组的双脉冲易化增强起始点是 20ms, 而铅处理组则在 50ms 时才表现易化现象, 铅处理组的易化起始点迟于对照组 30ms。两组均在 70ms 时达到最大值, 但易化的强度有显著差异, 对照组和铅处理组分别是  $211.6 \pm 32.2\%$  ( $n=8$ ),  $111.1 \pm 26.9\%$  ( $n=7$ ) ( $P < 0.01$ )。在脉冲间隔 70ms 时, 对照组易化强度增强了 111.6%, 铅成立组只有微弱的易化作用 11.1%, 在双脉冲间隔为 0-100ms 的时

140.5 ± 4.9% (n = 7), 与对照组相比较降低了 47.4%, 有显著性差异 (P < 0.001, n = 7)。铅处理组没有诱导出稳定的 LTD, 基本维持低频刺激前的反应水平, 约为 102.8 ± 3.8% (n = 7), 而对照组则可以诱导出稳定的 LTD 反应并能维持在 84.8 ± 4.4% (n = 7), 二者有显著的差异 (P < 0.001)。在图 2C 中, 将 LTP 和 LTD 绘于同一图中, 以 LTP 和 LTD 之和 (即所围成的面积) 来表征突触可塑性范围。结果表明, 对照组和铅处理组的突触可塑性范围分别为 103.1 ± 11.5% 和 37.7 ± 9.6%, 铅处理组的可塑性范围非常小。对照组的突触可塑性范围远远大于铅处理组, 是铅处理组的 2.7 倍。

### 2.3 LTP 的诱导对 LTD 的影响



**Fig.3** Effect of the induction of LTP on the induction of LTD. A: LTD induced before and after the induction of LTP in the control group; B: LTD induced before and after the induction of LTP in the lead-exposed group. Down arrows and horizon line indicate the onset and the application of LFS



**Fig.2** Effect of lead on the range of the synaptic plasticity in the area DG of rat hippocampus. A: LTP and LTD in the control group; B: LTP and LTD in the lead-exposed group; C: the range of the synaptic plasticity in the control and lead-exposed groups. Down arrow and horizon line indicate the onset and the application of high frequency stimulation (HFS) or low frequency stimulation (LFS). Bi-directional arrows show the range of synaptic plasticity. The error bars have been removed

由于 LTD 的产生和维持与细胞内钙离子浓度变化有关,我们研究了先诱导 LTP 对诱导 LTD 的影响。图 3A,B 分别显示了对照组和铅处理组 PS 所诱导的 LTP 对于 LTD 的影响。图 3A 表明,对照组 PS 在先诱导出 LTP 后,再诱导 LTD 的幅度为:  $66.8 \pm 4.3\%$  ( $n=7$ ), 比在 LTP 之前诱导的 LTD ( $87.8 \pm 6.0\%$  ( $n=7$ )) 幅度值增加了 21%, 也就是说抑制程度增强了 132%, 差异明显 ( $P < 0.001$ ,  $n=7$ )。图 3B, 铅处理组 PS 在先诱导出 LTP 后,再诱导 LTD 的幅度为:  $81.5 \pm 2.3\%$  ( $n=7$ ), 比单纯诱导 LTD ( $102.8 \pm 3.8\%$  ( $n=7$ )) 的幅度增加了 21%, 相当于抑制程度增强了 127%, 差异明显 ( $P < 0.001$ )。结果表明先产生 LTP, 可以显著的增加对照组和铅处理组的长时程抑制的幅度。

### 3 讨 论

双脉冲易化作为一种短时程的突触可塑性模型,被认为主要是突触前效应,在较短的刺激间隔内,由于递质释放量的增加,导致第二个脉冲反应增强。在一个合适的脉冲间隔中,双脉冲反应达到最大,一般是 60-80ms 之间<sup>[1]</sup>。本实验结果表明,铅处理组的双脉冲易化效应远远小于对照组,包括易化范围和易化幅度。这是因为慢性铅暴露降低了齿状回突触前谷氨酸递质的释放<sup>[2]</sup>,且铅与钙离子竞争电压依赖性钙离子通道,降低了钙离子依赖的突触前递质释放<sup>[3]</sup>。

双脉冲易化效应,也有突触后机制的作用,主要是激活突触后 NMDA 受体所引起的效应<sup>[4,14]</sup>。由于 NMDA 受体本身具有慢启动和作用时间长等特点,而且在双脉冲易化过程中, MK-801 可以抑制双脉冲易化的产生,所以认为双脉冲易化主要是 NMDA 受体激活的通道电流的作用。由于铅能与 NMDA 受体上钙离子竞争钙通道,降低 NMDA 受体通道电流<sup>[3]</sup>,所以铅降低了双脉冲易化强度,而且也大大减小了易化范围。

突触可塑性被认为是学习记忆的重要神经基础,它主要包括两个方面:长时程突触传递效率的增强和长时程抑制。通过高频和低频刺激,在海马 CA1 区和 DG 区都可以产生 LTP 或 LTD。所以作为突触可塑性,它具有双向调节作用,增强或抑制。在学习记忆的神经基础上,二者具有相同的重要意义。它们的产生机制都在于激活 NMDA 受体,使胞内钙离子浓度升高。但诱发 LTP 和 LTD 所需的钙离子浓度阈值不同:LTP 是通过激活蛋白激酶而引起大量的钙离子增加,而导致 LTP 产生<sup>[12]</sup>。激活蛋白磷酸化酶引起适量程度的钙离子增加,则导致 LTD 产生<sup>[20]</sup>。把突触可塑性范围定义为 LTP 和 LTD 之和是表征突触可塑性的一个极好的概念<sup>[1]</sup>。铅处理组与对照组相比较,可塑性范围大大减小,急性铅灌流在培养的海马细胞中可以通过降低通道激活频率选择性地抑制 NMDA 诱发的全细胞或单通道电流<sup>[8]</sup>,而且很多实验证明,铅作用于神经系统上的一种主要机制是通过与钙离子竞争电压门控钙离子通道而抑制钙离子内流<sup>[9]</sup>。我们也证明了,铅降低了 LTP 幅度,几乎完全抑制了 LTD。铅可能通过抑制了 NMDA 受体,作用于 NMDA 受体上钙离子作用位点,抑制胞内钙离子浓度升高而损伤 LTP 和 LTD 的诱导与维持。同时铅进入突触后细胞,将影响蛋白激酶的活性,PKC 对不同浓度的铅敏感,而 PKC 在 LTP 的维持中起重要作用<sup>[10]</sup>。这个结果与离体记录 CA1 结论一致。但也有人认为 DG 区的 LTD 诱导与 NMDA 受体无关,而是依赖于经由低电压激活的钙通道的钙离子内流和胞内钙库释放<sup>[11]</sup>,从我们的实验表明,由于铅降低了经由电压敏感的钙离子通道进入的钙离子浓度,而导致 LTD 诱导的完全损伤。发育过程中铅暴露使海马齿状回颗粒细胞

突触可塑性范围降低,这可能是低浓度铅暴露对儿童学习记忆和认知功能的损伤的重要机制。

在 LTP 发生过程中,存在着一种反馈机制,这种机制使得这种增强不会很快的衰减,并维持在一种平衡的状态<sup>[21]</sup>;Yang 报道了当突触兴奋和 GABA 联合使用时,幼鼠 LTD 的诱导被易化<sup>[22]</sup>;Gustafsson 和 Wigstrom 证实了当突触的抑制性递质被抑制时,LTP 的诱导被加强<sup>[24]</sup>。以前的工作也证明了在神经元中存在这种反馈机制<sup>[23]</sup>。计算表明,这种反馈可以在一定的活动区域内维持神经元的活性<sup>[25,27]</sup>。一种可能性是以 GABA 介导的抑制作用来提供海马反馈的稳定。Wagner 和 Alger 报道了 GABA 与 GABA 受体在诱导 LTD 中的作用,这可能是由于 LTP 和 LFS 的协同作用,引发了反馈的产生,使得 LTD 的诱发更加容易<sup>[28]</sup>。这种作用,在离体的实验中不明显,其幅度没有增加,与正常的 LTD 的幅度相似<sup>[26]</sup>。这说明反馈机制需要许多神经元的参与,是异突触的 LTD 和同突触 LTD 的联合反应,是海马神经元的综合作用的结果。

#### 参考文献:

- [1] Zhao WF, Ruan DY, Xu YZ, et al. *The effects of chronic lead exposure on long-term depression in area CA1 and dentate gyrus of rat hippocampus in vitro*[J]. *Brain Res*, 1999,818(1):153-9.
- [2] Atchison WD, Narahashi T. *Mechanism of action of lead on neuromuscular junctions*[J]. *Neurotoxicology*, 1984,5(3):267-82.
- [3] Alkondon M, Costa AC, Radhakrishnan V, et al. *Selective blockade of NMDA-activated channel currents may be implicated in learning deficits caused by lead*[J]. *J.FEBS Lett*, 1990,261(1):124-30.
- [4] Busselberg D, Michael D, Platt B. *Pb<sup>2+</sup> reduces voltage- and N-methyl-D-aspartate (NMDA)-activated calcium channel currents*[J]. *Cell Mol. Neurobiol*, 1994,14(6):711-22.
- [5] Audesirk G., *Electrophysiology of lead intoxication: effects on voltage-sensitive ion channels*[J]. *Neurotoxicology*, 1993,14(2-3):137-47.
- [6] Lasley SM, Gilbert ME. *Presynaptic glutamatergic function in dentate gyrus in vivo is diminished by chronic exposure to inorganic lead*[J]. *Brain Res*, 1996.736(1-2):125-34.
- [7] Alger BE, Pitler TA. *Retrograde signaling at GABA<sub>A</sub>-receptor synapses in the mammalian CNS*[J]. *Trends Neurosci*, 1995,18(8):333-40.
- [8] Joy RM, Albertson TE. *NMDA receptors have a dominant role in population spike-paired pulse facilitation in the dentate gyrus of urethane-anesthetized rats*[J]. *Brain Res*, 1993,604(1-2):273-82.
- [9] Guilarte TR, Miceli RC, Jett DA. *Biochemical evidence of an interaction of lead at the zinc allosteric sites of the NMDA receptor complex: effects of neuronal development*[J]. *Neurotoxicology*, 1995,16(1):63-71.
- [10] Lisman J. *A mechanism for the Hebb and the anti-Hebb processes underlying learning and memory*[J]. *Proc Nat. Acad. Sci, USA*, 1989,86(23):9574-8.
- [11] Cooper GP, Suszkiw JB, Manalis RS. *Heavy metals: effects on synaptic transmission*[J]. *Neurotoxicology*, 1984,5(3):247-66.
- [12] Markovac J, Goldstein GW. *Picomolar concentrations of lead stimulate brain protein kinase C*[J]. *Nature*, 1988,334(6177):71-3.
- [13] Bliss TV, Collingridge GL. *A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus*[J]. *Nature*, 1993,361(6407):31-9.
- [14] Leung LS, Fu XW, *Factors affecting paired-pulse facilitation in hippocampal CA1 neurons in vitro*[J].

- Brain Res*, 1994, 650(1):75-84.
- [15] Collingridge GL, Bliss TV. *Memories of NMDA receptors and LTP*[J]. *Trends Neurosci*, 1995, 18(2): 54-6.
- [16] Collingridge GL. *The Sharpey-Schafer Prize Lecture. The mechanism of induction of NMDA receptor-dependent long-term potentiation in the hippocampus*[J]. *Exp Physiol*, 1992, 77(6):771-97.
- [17] Cohn J, Cory-Slechta DA. *Assessment of the role of dopaminergic systems in lead-induced learning impairments using a repeated acquisition and performance baseline*[J]. *Neurotoxicology*, 1994, 15(4): 913-26.
- [18] Bliss TV, Lomo T. *Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anesthetized rabbit following stimulation of the perforant path*[J]. *J. Physiol*, 1973, 232(2):331-56.
- [19] Ito M, Sakurai M, Tongroach P. *Climbing fibre induced depression of both mossy fibre responsiveness and glutamate sensitivity of cerebellar Purkinje cells*[J]. *J. Physiol*, 1982, 324:113-34.
- [20] David J, John A. *Long-Term Depression*[J], *Annu Rev. Neurosci*, 1995, 18:319-57.
- [21] Bienenstock EL, Cooper LN, Munro PW. *Theory for the development of neuron selectivity: orientation specificity and binocular interaction in visual cortex*[J]. *J. Neurosci*, 1982, 2(1):32-48.
- [22] Yang XD, Connor JA, Faber DS. *Weak excitation and simultaneous inhibition induce long-term depression in hippocampal CA1 neurons*[J]. *J Neurophysiol*, 1994, 71(4):1586-90.
- [23] Turrigiano G, Abbott LF, Marder E. *Activity-dependent changes in the intrinsic properties of cultured neurons*[J]. *Science*, 1994, 13, 264(5161):974-7.
- [24] Gustafsson B, Wigstrom H. *Long-term potentiation in the hippocampal CA1 region: its induction and early temporal development*[J]. *Prog Brain Res*, 1990, 83:223-32.
- [25] LeMasson G, Marder E, Abbott LF. *Activity-dependent regulation of conductances in model neurons*[J]. *Science*, 1993, 259(5103):1915-7.
- [26] Dudek SM, Bear MF. *Bidirectional long-term modification of synaptic effectiveness in the adult and immature hippocampus*[J]. *J Neurosci*, 1993, 13(7):2910-8.
- [27] Tsodyks MV, Skaggs We, et al. *Paradoxical effects of external modulation of inhibitory interneurons*[J]. *J Neurosci*, 1997, 17(11):4382-8.
- [28] Wagner JJ, Alger BE. *GABAergic and developmental influences on homosynaptic LTD and depotentiation in rat hippocampus*[J]. *J Neurosci*, 1995, 15(2):1577-86.

## EFFECT OF CHRONIC LEAD EXPOSURE ON THE RANGE OF SYNAPTIC PLASTICITY IN DENTATE GYRUS (DG) OF RAT HIPPOCAMPUS IN VIVO

ZHEN Juan, CHEN Ju-tao, RUAN Di-yun, WANG Ming, MENG Xiao-mei,

XU Mu, XU Yao-zhong

(School of Life Science, University of Science and Technology of China, Hefei,

Anhui 230027, China)

**Abstract:** Long-term potentiation (LTP) and long-term depression (LTD), two forms of synaptic plasticity, are believed to underlie the mechanism of learning and memory. The range of synaptic plasticity is defined as the sum of amplitudes of LTP and LTD. Previous studies have demonstrated that low-level lead exposure can de-

crease the range of synaptic plasticity of EPSP in the different slices in vitro. The present study is carried out to investigate the variation of the range of synaptic plasticity of population spike (PS) and paired-pulse facilitation (PPF) in hippocampal dentate gyrus in vivo following the developmental lead-exposure by electrophysiological techniques.

2.1 The amplitudes of PPF are greater in control group than that in lead-exposed group. The onset inter-pulse interval (IPI) of PPF in the control and lead-exposed groups are 20ms and 50ms respectively. When the IPI is at 70ms, PPF of PS in both control and lead-exposed groups reach the maximum:  $211.6 \pm 32.2\%$  ( $n=7$ ),  $111.1 \pm 26.9\%$  ( $n=7$ ) respectively. Compared with the control group, the lead-exposed group decreased by 100% in the amplitude of PPF of PS. The amplitude and range of IPI in the paired-pulse facilitation are impaired by lead.

2.2 The amplitude of LTP in the control group is  $187.9 \pm 6.2\%$  ( $n=7$ ), and the lead-exposed group is  $140.5 \pm 1.2\%$  ( $n=7$ ), less than 47.4% of the control one. There is almost no LTD of PS in lead-exposed group, while the amplitude of LTD in control is maintained at  $84.8 \pm 4.4\%$  ( $n=7$ ). After tetanic stimulation, low frequency stimulation can evoke LTD, which is much larger: LTD in control one is  $66.8 \pm 4.3\%$  ( $n=7$ ), and in lead one is  $81.5 \pm 2.2\%$  ( $n=7$ ).

2.3 The range of synaptic plasticity of PS in control and lead-exposed are  $103.1 \pm 11.5\%$  ( $n=7$ ),  $37.7 \pm 9.6\%$  ( $n=7$ ), respectively. It has a decrease by 64% in the range of synaptic plasticity of PS in lead-exposed group. The results demonstrate that low-level lead-exposure could reduce the range of synaptic plasticity, which might underlie the dysfunction of learning and memory by chronic lead-exposure.

**Key Words:** Lead; LTP; LTD; Rat; Hippocampus; Dentate Gyrus