

Simulación de las tasas de disparo inducidas por receptores de glutamato en sinapsis auditivas de listón

V. González-Vélez^{1,*}, N. Castañeda-Villa²

¹ Departamento de Ciencias Básicas, Universidad Autónoma Metropolitana Azcapotzalco, México, CDMX, México

² Departamento de Ingeniería Eléctrica, Universidad Autónoma Metropolitana Iztapalapa, México, CDMX, México

*vgv@correo.azc.uam.mx

Resumen— La tasa de disparo de las fibras del nervio auditivo es una medida de los procesos electrofisiológicos subyacentes a la audición periférica. En este trabajo se presentan simulaciones de las tasas de disparo inducidas en el nervio auditivo como respuesta a tres tonos puros de diferentes intensidades y frecuencias. Nuestros resultados nos permiten observar el fenómeno de bloqueo de fase, así como una menor tasa de arranque de disparo a bajas intensidades, con un mayor *umbral*, para las fibras de alta frecuencia. Estos resultados son importantes para poder simular y estudiar pérdidas auditivas neurosensoriales inducidas por ototóxicos o exposición al ruido, así como predecir el desempeño de un sujeto hipoacúsico usuario de un dispositivo electrónico como un auxiliar auditivo y/o un implante coclear.

Palabras clave— IHC, Receptores de glutamato, Sinapsis auditiva de listón, Tasa de disparo

I. INTRODUCCIÓN

Las células ciliadas internas (IHC, por sus siglas en inglés) de la cóclea transforman los sonidos en potenciales de acción y a través de sus sinapsis de listón se generan espigas en las fibras del nervio auditivo (AN, por sus siglas en inglés) [1], las cuales finalmente llegarán a la corteza auditiva. La simulación de la respuesta de las fibras del AN, específicamente la tasa de disparo (FR, por sus siglas en inglés) de estas fibras, proporciona una herramienta muy útil para comprender los procesos electrofisiológicos subyacentes en la audición periférica [2]. Las principales propiedades de las FR provocadas por las características del sonido –frecuencia e intensidad– se resumen el siguiente párrafo.

El incremento de la intensidad del sonido produce un aumento monotónico en la FR del nervio, con una relación aproximadamente sigmoideal. El intervalo en el cual una fibra cambia su FR desde un nivel umbral como resultado del incremento de la intensidad del sonido y alcanza un nivel de saturación se denomina rango dinámico de la fibra. La FR a bajas intensidades está inversamente relacionada con el umbral a la frecuencia característica de la fibra. Otra propiedad de las fibras del AN conocida como bloqueo de fase se deriva de la polarización del haz de las IHCs y la

rectificación de media onda resultante, que se observa en los potenciales receptores de estas células a frecuencias características por debajo de los 5,000 Hz [3] (en [3] se pueden observar ejemplos de las propiedades de la respuesta individual de las fibras nerviosas auditivas de ratones). Es importante notar que los cambios en las propiedades de las FR pueden deberse a pérdidas auditivas neurosensoriales inducidas por ejemplo por ototóxicos, a la exposición al ruido [4], a hiperacusia o a acufeno [5].

Este artículo tiene como objetivo simular las FR inducidas por la activación de los receptores tipo AMPA sensibles a glutamato que se encuentran localizados en la membrana postsináptica de la sinapsis de listón, y que son los principales responsables de las corrientes postsinápticas a tiempos cortos presentes en sinapsis de listón del trayecto auditivo [6]. Estas sinapsis están formadas en su lado presináptico por las células IHCs y en su lado postsináptico por el AN. El objetivo final es poder estudiar los mecanismos intracelulares que están involucrados en las respuestas del trayecto auditivo a diferentes sonidos.

II. METODOLOGÍA

Se generaron paquetes de tono puros de 125, 1000 y 8000Hz de 50 ms de duración cada uno, variando la intensidad entre 20 y 100 dB en pasos de 5 dB¹; se escogieron estas frecuencias ya que estimularían la parte apical, media y basal de la membrana basilar, y las intensidades se eligieron para evaluar las características de las FR obtenidas con nuestro modelo.

Para cada uno de los tonos elegidos se utilizó el modelo probabilístico propuesto por Meddis [7] que incluye varios filtros para simular el funcionamiento del oído medio y el movimiento de la membrana basilar, así como un módulo que calcula la dinámica de secreción de glutamato de una IHC en función de la intensidad de los estímulos acústicos definidos por el usuario. El código del modelo de Meddis está implementado en Matlab [8] y está accesible como una toolbox del software. Nuestro modelo toma la salida del

¹ La amplitud está en una escala arbitraria y se ajustó para estar de acuerdo con lo reportado por Meddis [7].

código de Meddis y calcula la tasa de disparo inducida por la apertura de los receptores postsinápticos.

Para estimar la apertura de los receptores postsinápticos se usó un modelo cinético de receptores AMPA implementado también en Matlab, el cual ya fue previamente validado y reportado [9]. En este trabajo se consideró que hay 100 receptores uniformemente distribuidos sobre la membrana postsináptica, la cual se asume como un disco de 0.1 micras de radio, en congruencia con datos reportados para cócleas de mamíferos [6]. Para el cálculo de la FR se asume que ésta es proporcional al número de receptores activos en cada paso de tiempo. Finalmente, el arranque de FR se obtiene como la tasa máxima durante los primeros 10 ms de la respuesta, calculando *bins* de 0.1 ms de ancho. Esta metodología ha sido reportada para estimar la FR en función del nivel de intensidad del estímulo para fibras del AN [10].

III. RESULTADOS

La fig. 1 muestra la respuesta de cada una de las etapas de nuestras simulaciones para los tonos puros de 125, 1000 y 8000 Hz a 60dB, como ejemplo del procesamiento que se hizo para generar los resultados mostrados en las figs. 2 y 3. En las gráficas superiores de la fig. 1 se muestran los tonos puros con duración de 50 ms. Las gráficas medias representan los eventos de secreción de glutamato correspondientes a cada uno de los tonos. Finalmente las gráficas inferiores corresponden a las FRs simuladas para la etapa postsináptica de la sinapsis de listón. Cabe mencionar que la simulación de la tasa de disparo para el tono de 125 Hz permite observar la propiedad de *bloqueo de fase*, como se ha reportado para tonos de baja frecuencia [3].

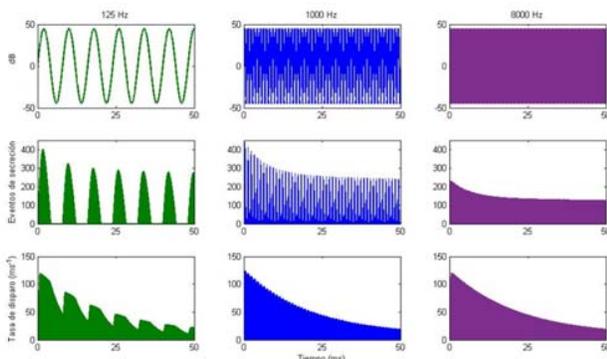


Fig. 1. Tasas de disparo simuladas para la etapa postsináptica de la sinapsis de listón. Superior: tonos puros a 60dB, medio: eventos de secreción de glutamato, e inferior: tasas de disparo.

La fig. 2 muestra cómo se calcula el arranque de las FR. La flecha indica este valor, que como se aprecia, es el

máximo de las FR calculada por *bines* de 0.1ms, siguiendo el método reportado en [9]. En la fig. se muestra un ejemplo para el tono de 8000 Hz a 60 dB. Se grafican los primeros 10ms para mejor observación de la tasa máxima.

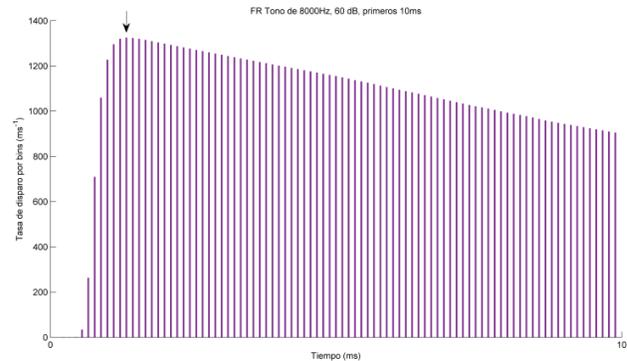


Fig. 2. Tasas de disparo (FR) en los primeros 10 ms. La flecha indica el valor máximo tomado como la tasa de arranque (onset FR).

En la fig. 3 se observa la tasa de arranque de FR (onset FR) en función de la intensidad del estímulo para los tres tonos puros; en verde 125 Hz, en azul 1000 Hz y en morado 8000 Hz. En esta gráfica es posible observar el crecimiento monótono y la forma sigmoide de la función para las tres frecuencias, tal como ha sido reportado [3]. Cabe mencionar que para los datos de 125 Hz, es posible interpolarlos con un polinomio de grado 3, mientras que los datos de 1000 y 8000 Hz requieren un polinomio grado 6. Esto habla del fuerte grado de cooperatividad (no linealidad) del fenómeno, lo que significa que no solamente se reclutan más receptores a mayor frecuencia (fenómeno lineal) sino que hay un efecto de mayor probabilidad de la respuesta de los receptores a mayor frecuencia. Este resultado es congruente con observaciones experimentales que indican que la presencia de agrupamientos (clusters) de receptores postsinápticos [6].

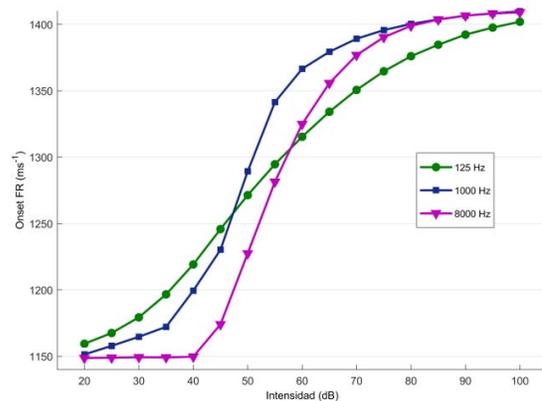


Fig. 3. Arranque de FR en función de la intensidad de los tres tonos puros: verde: 125Hz, azul: 1000Hz y morado: 8000Hz.

IV. DISCUSIÓN

En un trabajo previo se simuló la respuesta postsináptica generada por las IHCs para las mismas frecuencias utilizadas en este artículo (125, 1000 y 8000 Hz) pero en un rango menor de intensidades de estimulación (40 a 80dB). Se simuló y analizó tanto el porcentaje de receptores de glutamato abiertos contra el tiempo, como el promedio de los porcentajes de estos receptores contra la intensidad sonora [11]. En esta ocasión se simulan las FR inducidas por la activación de los receptores sensibles a glutamato localizados en la membrana postsináptica de la sinapsis de listón, a las mismas tres frecuencias pero aumentando el intervalo de las intensidades de estimulación (20 a 100 dB), lo cual permitió observar las principales propiedades de las FR.

Hablando de la FR (fig. 1), se observa la propiedad de *bloqueo de fase* en la frecuencia de 125Hz. Aunque en la literatura se reporta que esta propiedad se presenta en fibras que responden a frecuencias menores a 5,000 Hz, no fue posible observar claramente esto usando el tono de 1,000 Hz. Sin embargo, en la tasa de arranque (onset FR) contra la intensidad (fig. 3) se identifican tres zonas: la primera a niveles de intensidad por debajo de los 40 dB donde las fibras de 8000 Hz presentan valores menores que 125 y 1000Hz, es decir, su arranque se da hasta los 45dB, lo cual indica que la fibra de 8000 Hz, tiene un mayor *umbral* de arranque. La segunda zona es la región donde la descarga de la fibra aumenta gradualmente dependiendo de la intensidad del estímulo; en este caso, aproximadamente entre 40 y 60 dB. Y la tercera zona es donde la intensidad del estímulo es suficientemente grande para lograr que la fibra no dispare más rápido, alcanzando una tasa casi constante que suele asociarse con la *saturación* de la fibra.

V. CONCLUSIÓN

En este artículo se simularon las FR inducidas por la activación de los receptores AMPA sensibles a glutamato localizados en la membrana postsináptica de la sinapsis de listón. Esta sinapsis está formada en su lado presináptico por las IHCs y en su lado postsináptico por el AN.

Entre las propiedades de las FR que pudimos observar con el modelo propuesto están la propiedad de *bloqueo de fase*, presente en las fibras de baja frecuencia (125Hz). También se observa la no linealidad asociada al fenómeno de transmisión sináptica que indica una mayor respuesta a mayor frecuencia pero de manera cooperativa.

BIBLIOGRAFÍA

[1] K. W. Grant, V. Summers, J. G. W. Bernstein, S. A.

Phatak, M. J. Makashay, E. Grassi, and G. Mehraei, "Auditory models of suprathreshold distortion in persons with sensorineural hearing loss.," *J. Acoust. Soc. Am.*, vol. 127, no. 3, pp. 1847–1847, 2010. doi: 10.1121/1.3384358

[2] M. S. A. Zilany and I. C. Bruce, "Modeling auditory-nerve responses for high sound pressure levels in the normal and impaired auditory periphery," no. September, 2006. doi: 10.1121/1.2225512

[3] A. Taberner and M. Liberman, "Response properties of single auditory nerve fibers in the mouse.," *J. Neurophysiol.*, pp. 557–569, 2005. doi:10.1152/jn.00574.2004

[4] I. C. Bruce, M. B. Sachs, and E. D. Young, "An auditory-periphery model of the effects of acoustic trauma on auditory nerve responses," vol. 113, no. January, pp. 369–388, 2003. doi: 10.1121/1.1519544

[5] J. J. Eggermont, "Hearing loss, hyperacusis, or tinnitus: What is modeled in animal research?," *Hear. Res.*, vol. 295, pp. 140–149, 2013. doi:10.1016/j.heares.2012.01.005

[6] G.L. Li, E. Keen, D. Andor-Ardó, A.J. Hudspeth and H. von Gersdorff, "The unitary event underlying multiquantal EPSCs at a hair cell's ribbon synapse", *J. Neurosci.*, vol. 29, pp. 7558-7568, 2009. doi: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0514-09.2009>

[7] R. Meddis, "Simulation of mechanical to neural transduction in the auditory receptor.," *J. Acoust. Soc. Am.*, vol. 79, no. 3, pp. 702–711, 1986.

[8] M. Slaney, "Auditory toolbox: A Matlab Toolbox for Auditory Modeling Work," *Interval Res. Corp. Tech. Rep.*, 1998.

[9] C. M. Gutiérrez, V. González-Vélez, and A. Gil, "Simulación de Corrientes Postsinápticas de Receptores de Glutamato. 1," en *Memorias del Congreso Nacional de Ingeniería Biomédica*, 2014, pp. 184–186. dx.doi.org/10.24254/CNIB.14.34

[10] X. Zhang, M. G. Heinz, and I. C. Bruce, "A phenomenological model for the responses of auditory-nerve fibers: I. Nonlinear tuning," vol. 109, no. 2, pp. 648–670, 2001. doi: <https://doi.org/10.1121/1.1336503>

[11] N. Castañeda-Villa, V. González-Vélez, and C. M. Gutiérrez, "Simulación de la respuesta postsináptica generada por las células ciliadas internas ante diferentes frecuencias e intensidades de estimulación.," in *Memorias del Congreso Nacional de Ingeniería Biomédica*, 2015, pp. 184–187. dx.doi.org/10.24254/CNIB.15.22