

通过巨大枪乌贼膜的钠和钾离子携带的电流

A. L. HODGKIN 和 A. F. HUXLEY

来自海洋生物学会实验室，普利茅斯和剑桥大学生理学实验室

(1951年10月24日收到)

在前面的论文 (Hodgkin, Huxley & Katz, 1952) 中, 我们给出了流过鱿鱼巨轴的膜的电流的时间过程的一般描述, 当膜上的电位差突然从其静止值变化时, 并通过反馈电路 (“电压钳” 程序) 保持在新的水平。本文主要关注携带膜电流各相的离子的特性。在这些条件下获得的膜电流记录的最显著特征之一是当膜电位从其静止值降低约 10 和 100mV 之间时。初始电流 (在通过膜容量的快速脉冲完成之后) 处于向内方向, 也就是说, 相同电压变化将导致流入欧姆电阻的电流方向的反向。内向电流具有正确的数量级, 并且发生在正确的膜电位范围内, 是在动作电位的上升阶段期间负责充电膜容量的电流。这表明电压钳记录中的内向电流相可能由钠离子携带, 因为有很多证据 (由 Hodgkin 评论, 1951), 动作电位的上升阶段是由这些离子的进入引起的, 移动在集中和潜在差异的影响下。为了研究这种可能性, 我们进行了电压钳运行, 轴突被钠浓度降低的溶液包围。胆碱被用作惰性阳离子, 因为用这种离子取代钠使得鱿鱼轴突完全不合适, 但不会降低静息电位 (Hodgkin & Katz, 1949; Hodgkin, Huxley & Katz, 1949)。

方法

该装置和实验程序在前面的论文 (Hodgkin 等, 1952) 中有充分描述。采用了“无补偿的反馈”。海水用作常规溶液。通过将不同比例的海水与以下组成的等渗“胆碱海水”混合来制备钠缺乏溶液:

Ion	g. ions/kg. H ₂ O	Ion	g. ions/kg. H ₂ O
Choline ⁺	484	Mg ⁺⁺	54
K ⁺	10	Cl ⁻	621
Ca ⁺⁺	11	HCO ₃ ⁻	3

混合物的含量以钠含量表示, 表示为海水 (30% 钠海水等) 的百分比。

结果

在无钠溶液中的电压钳

图 1 显示了用海水包围的轴突和无钠溶液进行的电压钳记录之间的主要差异。每个记录给出当它被去极化 65mV 时穿过膜的电流。在创造了最高记录之后，轴突周围的海水被胆碱海水取代，并取得了中间记录。液体再次变为海水，并记录下来的记录。所有三个记录中的放大器增益相同，但是给定的偏转表示胆碱溶液中的电流较小，因为电流是通过沿着充满围绕轴突的流体的通道的电位降来检测的，并且电阻率是胆碱海水比普通海水高约 23%，图 1 所示的最重要的特征如下：（1）当外部钠浓度降至零时，内向电流消失，并被外向电流中的早期驼峰取代。（2）后期外向电流仅稍微改变，在无钠溶液中稳定水平降低 15-20%。（3）更换海水后，变化发生逆转。底部记录中的电流略小于顶部记录中的电流，但是这种变化不能归因于胆碱的作用，因为当轴突在海水中保持相同的时间长度时发生类似的下降。具有不同去极化强度的一系列类似记录显示在图 2 中。在 -28 和 -84mV 之间的所有强度下都可以看到与图 1 相关的特征。在最弱的去极化（-14 mV）下，无钠记录中的向外电流的早期阶段太小而无法检测到。在最高强度下，即使在海水中，早期电流也向外流动，然后在无钠溶液中增加。这些结果与内向电流由钠离子携带的假设定性一致，钠离子作为膜电位降低的早期结果，允许在两者中穿过膜。驱动力下的方向是浓度差和跨膜电势差的影响的结果。

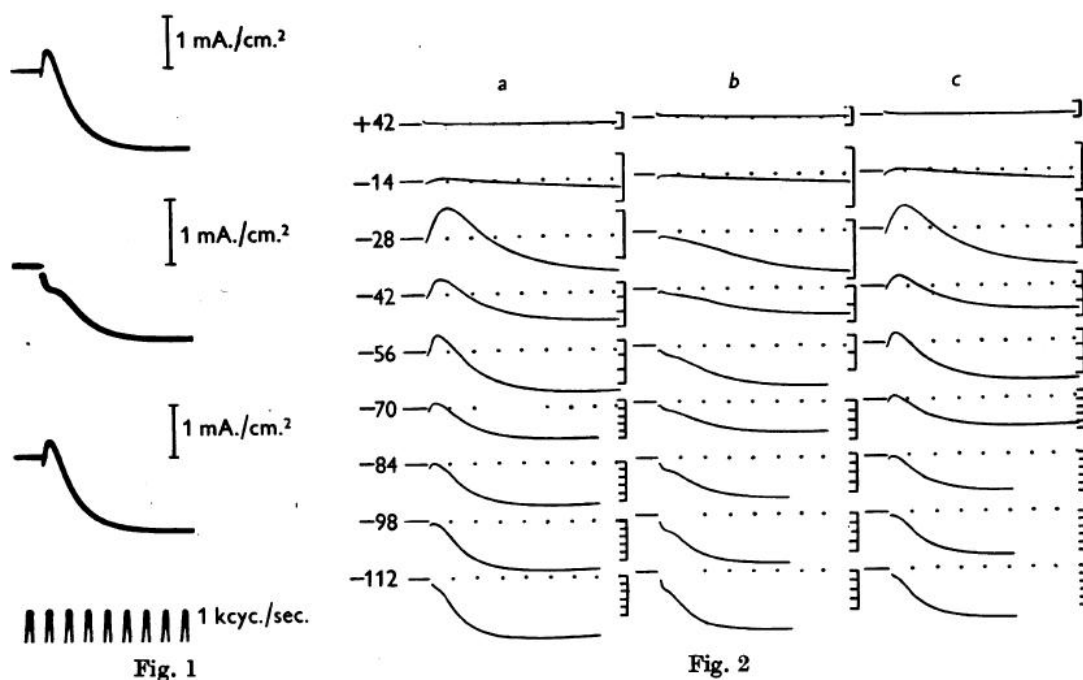


图 1. “电压钳”期间膜电流的记录，其中膜电位降低了 65 mV。最高记录：海水中的轴突。中心记录：胆碱海水中的轴突。底部记录：更换海水后。Axon 15; 温度 110°C。向内电流在

该图和所有其他图中向上显示。

图 2. “电压钳”期间膜电流的记录。 a, 海水中的轴突; b, 胆碱海水中的轴突; c, 更换海水后。膜电位的位移以 mV 表示。Axon 21; 温度 8.5°C。垂直刻度: 1 刻度为 0.5 mA / cm²。水平刻度: 点之间的间隔为 1 毫秒。

当轴突在海水中时, 膜[Na]_o差 E 也有助于向内并阻碍向外通量, 只要它是正的, 即在与静止电位相同的方向上。因此, 除非去极化足够强以使 E 达到足够大的负值以克服浓度差异的影响, 否则由钠离子的正电荷携带的净电流是向内的。通量相等的 E 的临界值, 因此净钠电流为零, 将被称为钠电位, E_{Na} 它的值应该由能特斯方程给出

$$E_{Na} = \frac{RT}{F} \log_e \frac{[Na]_i}{[Na]_o} \quad (1)$$

当 E 的值比这更负时, 净钠通量是向外的, 导致在图 2 的第一和第三列的最低记录中看到的向外电流的早期阶段, 其中轴突在海水中并且是去极化的。一系列电压钳记录特别好地表明, 随着去极化强度的增加, 从初始上升到初始下降的这种转变再现如前一篇论文的图 14 所示。当轴突置于无钠培养基中时, 例如“胆碱海水”, 钠不会向内流动, 钠电流必须始终向外。这将解释向外电流的早期驼峰, 除了图 2 中心柱中的最低去极化强度之外。

钠浓度降低的电压钳

将钠浓度降低到海水中 30% 和 10% 的结果如图 2 和 3 所示。这些数字未显示通过膜的电流的实际记录。曲线是离子电流对时间的曲线图, 通过从记录的总电流中减去通过容量的电流获得。假设阳极记录的初始浪涌仅由容量电流组成, 并且通过将其与所施加的电压变化的幅度成比例地缩放来估计其他强度下的容量电流。正如预期的那样, 结果介于图 2 所示的海水中的轴突和胆碱海水中。存在向内电流, 但仅在随钠浓度降低的膜电位范围内, 并且在该范围内, 电流强度降低。一定的钠电位仍然存在, 超过该潜在的离子电流的早期驼峰向外, 但达到它所需的去极化强度随着钠浓度而降低。因此, 在图 3 的第一列中, 轴突在 30% 钠海水中, 通过 79mV 的去极化几乎完全达到钠电位。在第二列中, 围绕轴突的海水, 钠电位刚超过 108 mV 的去极化。在第 3 栏中, 在重新引入 30% 海水钠后, 通过 79mV 的去极化略微超过钠电位。类似地, 在图 4 中, 通过 105, 49 和 98mV 的去

极化几乎精确地达到钠电位。在三列中，轴突分别在海水，10%钠海水和海水中。在所有情况下，作为钠电位的曲线形式的变化顺序非常相似。

外部钠浓度和钠电位

估计不同钠浓度的溶液中的钠电位是特别重要的，因为它导致定量

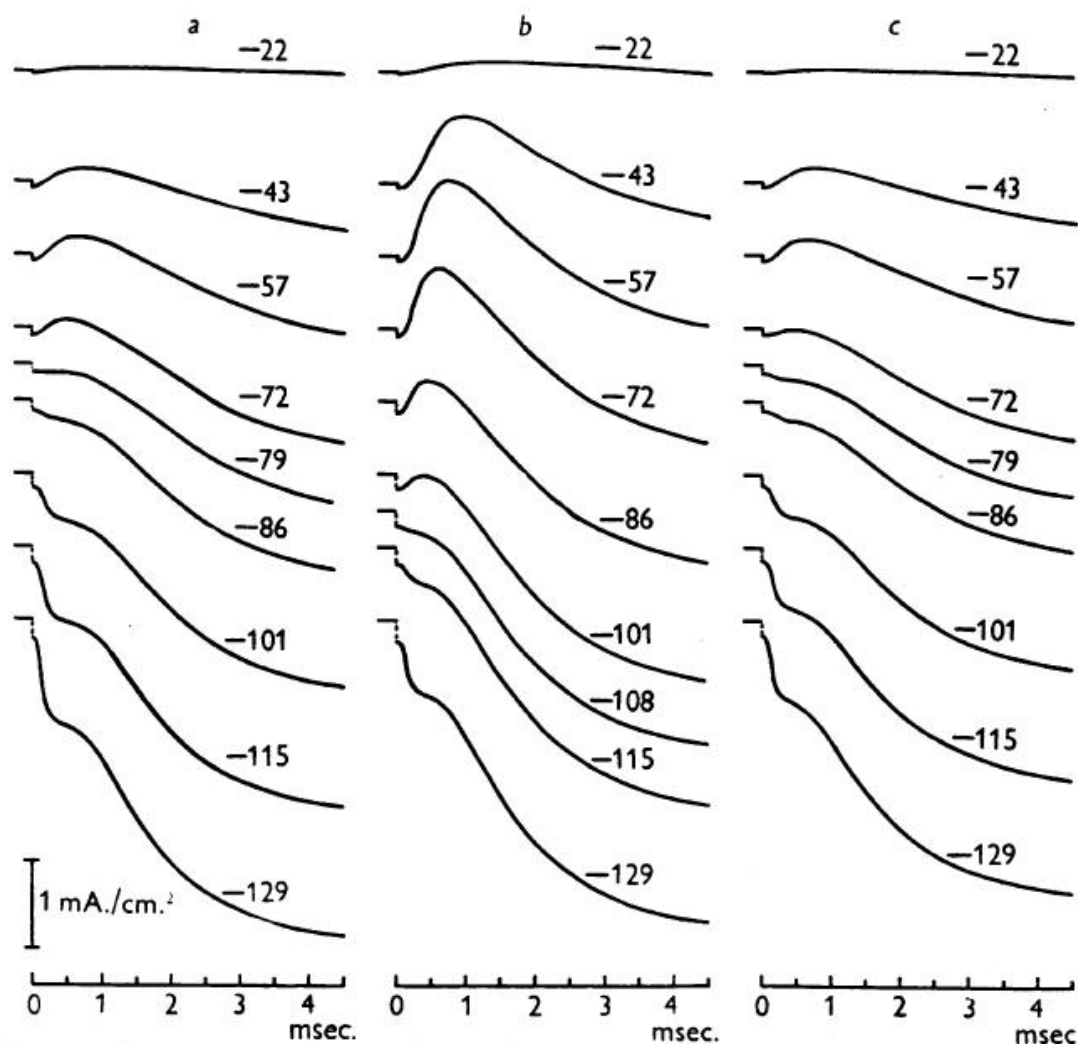


图 3. “电压钳”期间的离子电流密度曲线。a, 轴突在 30%海水钠中; b, 海水中的轴突; c, 更换 30%海水钠后。膜电位的位移以毫伏表示。Axon 20; 温度 6.30°C。

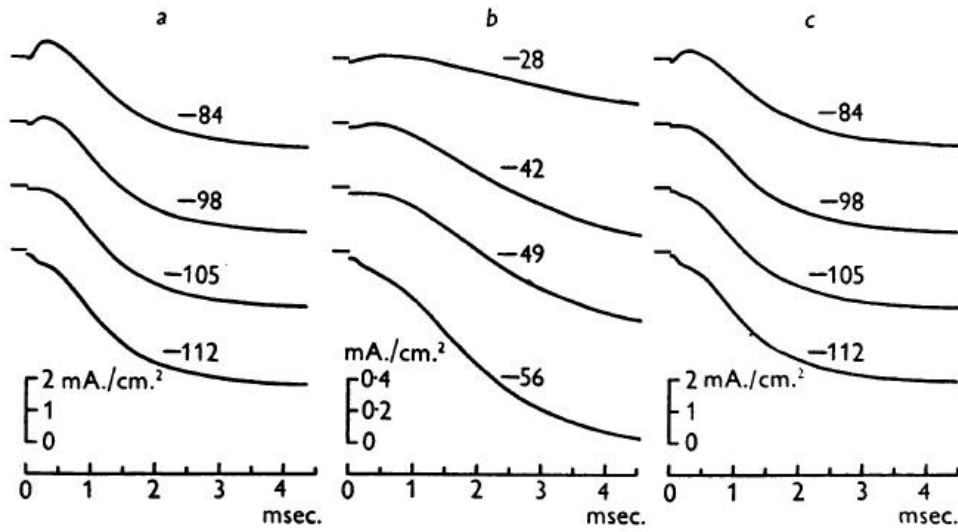


图 4. 在钠电位附近的电压钳位期间的离子电流密度曲线。 a, 海水中的轴突; b, 在 10% 海水钠中的轴突; c, 更换海水后。注意, 纵坐标比例在 b 中大于在 a 和 c 中。每个指示以毫伏为单位的膜电位移位。轴突 21。

测试我们的假设。等式给出了海水中的钠电位 E_{Na} , 当外部钠浓度降低到 $[Na]$ 时,

相应的量 E'_{Na} 由下式给出: $E'_{Na} = \frac{RT}{F} \log_e \frac{[Na]_i}{[Na]'_o}$

$$E'_{Na} - E_{Na} = \frac{RT}{F} (\log_e \frac{[Na]_i}{[Na]'_o} - \log_e \frac{[Na]_i}{[Na]_o}) = \frac{RT}{F} \log_e \frac{[Na]_o}{[Na]'_o} \quad (2)$$

对应于这些值的膜电位 V 的位移是

$V_{Na} = E_{Na} - E_r$ 和 $V'_{Na} = E'_{Na} - E_r$ 其中 E_r , E'_r 分别是海水和测试溶液中静息电值

$$(V'_{Na} - V_{Na}) + (E'_r - E_r) = \frac{RT}{F} \log_e \frac{[Na]_o}{[Na]'_o} \quad (3)$$

该等式中的每个项可以通过实验确定, 并且在两个轴突上的四个实验中获得数据。结果在表 1 中给出, 其中观察到的钠电位的变化与通过等式 (3) 从钠浓度的变化预测的变化进行比较。这将是可以看出, 存在良好的一致性, 提供了强有力的证据, 证明记录的离子电流的早期上升或下降是由钠离子携带的, 在它们的浓度差异和膜上的电势差的影响下移动。

表 1. 当轴突周围的流体从海水变为低钠溶液时, 钠电位的观察和理论变化的比较。观察到的变化:

Axon no.	Temp. (° C.)	$\frac{[Na]_i'}{[Na]_o}$	V_{Na} (mV.)	V'_{Na} (mV.)	$(E_r' - E_r)$ (mV.)	Sodium potential shift	
						Observed (mV.)	Theoretical (mV.)
20	6.3	0.3	-105	-78	+3	+30	+28.9
20	6.3	0.1	-96	-45	+4	+55	+55.3
21	8.5	0.1	-100	-48	+4	+56	+55.6
21	8.5	0.1	-95	-45	+4	+54	+55.6

在以下段落中给出了进入等式 (3) 的量的估计的细节。

V_{Na} 的测定

在钠电位下，既没有向内的钠电流，也没有表现出离子电流的初始上升，也没有向外的钠电流，这可以通过向外电流的早期驼峰来表示。发现这两个标准实际上确实非常明显地定义钠电位，即一旦离子电流显示出初始下降就出现驼峰。因此允许采用 V_{Na} 去极化的强度给出了水平开始的离子电流曲线。该标准比没有驼峰更方便应用，因为记录是以相当宽的 V 间隔（通常为 7 mV）拍摄的，并且为了估计 V_{Na} 至最接近的 0-5 mV，需要插值程序。静息潜力的变化。用普通毛细管内电极进行的实验表明，静息电位平均增加 4 mV。当轴突周围的海水被胆碱海水取代时（对于该图中包含的外部溶液中的结电位，校正为 1-5mV）。对于中等钠浓度，假设静息电位的变化与钠浓度的变化成比例。例如，30% 钠海水中的静息电位为 2-8mV。高于海水。轴突状况的缓慢变化。当轴突保持在海水中时，其钠含量上升（Steinbach & Spiegelman, 1943; Keynes & Lewis, 1951）并且其静息潜力下降。这两种效应都使 E 和 E_{Na} 更加接近，从而减小了 V_{Na} 的绝对值。在比较 V_{Na} 因此，在两种解决方案中，有必要确定 V_{Na} 。先在一个解决方案中，然后在另一个解决方案中，最后在第一个解决方案中 V_{Na} 的第二个值。然后将其与第一和第三的平均值进行比较。

内部钠浓度和钠电位

在新安装的纤维中，钠电位和静息电位之间的平均差异为 -109mV。（10 个轴突，范围为 -95 至 -119mV，平均温度为 8°C）。这些纤维的平均静息电位为 56 mV。当用含有海水的微电极测量时。到测量钠电位时，静息电位可能下降了几毫伏，可能为 50 mV。允许 10-15 mV。对于海水和轴浆之间的结合电位（Curtis & Cole, 1942; Hodgkin & Katz, 1949），这给出了 60-65mV 的绝对静止电位。然后钠电

位的绝对值为-45 至 -50mV. 海水中的钠浓度约为 460 *m.mho/kg*. (Webb, 1939, 1940) 使钠的内部浓度必须为 60-70 *m.mho/kg*. 以满足等式 1. 这似乎是非常合理的估计, 因为新鲜解剖的轴突中的钠浓度为约 50 *m.mho/kg*. 而在轴突中保持 2 或 3 小时. 大约 100 *m.mho/kg*. (Steinbach & Spiegelman, 1943; Keynes & Lewis, 1951; Manery, 1939, 对于轴浆中的一小部分水)。

到目前为止长时间的外向电流

本文一直关注电压钳中流过的膜电流的最早阶段。与施加的电压脉冲具有相反符号的唯一电流是当周围介质包含钠离子时在一定范围的去极化上发生的向内电流。该向内电流总是瞬态的, 经过一段时间后转换成向外的电流, 该时间取决于去极化的强度和温度。长时间的电流类似于欧姆电阻中与所施加的电压变化具有相同符号的电流, 但不同之处在于由于去极化引起的向外电流随着密度的延迟而上升, 密度可能是相关的 50-100 倍。具有类似的膜电位增加。图 1-3 表明这种晚期电流受轴突周围液体中钠浓度的影响不大。在膜电位下降之后延迟产生的向外电流显然是为了解释动作电位的下降阶段所需要的。在电压钳中达到的向外电流可能会 (稳定地超过动作电位中出现的最大值; 这可能是因为动作电位的持续时间不足以使向外电流达到其最大值。这些事实表明与长时间去极化相关的外向电流是导致动作电位下降阶段的相同电流。因此, 证据 (霍奇金, 1951 年评论) 后者是由钾离子离开轴突引起的, 因此建议前者是也由钾离子携带。现在已经通过示踪技术 (未发表的实验) 在棕褐色轴突中获得了由钾离子携带这种长的连续和向外的膜电流的直接证据。因此, 我们假设这种延迟的外向电流由钾离子携带, 我们将其称为“钾电流”。由于它是向外的, 它不受外部钾浓度的明显影响, 并且通过类似于刚刚描述的具有改变的外部钠浓度的实验, 不能容易地获得有或作为载体的钾的证据。在海水和胆碱中。正如已经提到的, 无论轴突被海水包围还是被钠浓度降低的溶液之一包围, 在恒定去极化期间当前记录的后期部分大致相同。但是, 存在一些差异。对于给定的去极化强度, 在低钠溶液中最大外向电流小约 10% 或 20%, 而在向外电流未完全保持的较高强度下, 最大值出现在低钠溶液中较早。幅度差异的一部分由静息电位的差异来解释。由于低钠介质中的静息电位更大, 因此在电压钳位期间需要更高的去极化强度以达到给定的膜电位。

通过在一个解决方案中采用的实际强度之间的插值可以允许这种差异。在大多数情况下，这个程序并没有完全消除振幅之间的差异。然而，还有两种可能有助于产生影响的效果。首先，在低钠溶液中，不使用“补偿反馈”的效果可能更大（见前文，第 445 页）。这进一步降低了跨膜实际发生的电压变化的幅度。第二，电流达到最大值的事实表明，极化（在论文之前，第 445 页）对低钠溶液有更大的影响。我们对这些效果中的任何一个都不太了解估计数量它们可能会降低钾电流。它们似乎至少可能解释了整个差异，因此我们暂时假设用胆碱海水代替海水对钾电流没有直接影响。

将离子电流分离为 I_{Na} 和 I_K

迄今为止所描述的结果表明，去极化期间的离子电流由两个或多或少独立的并联组分，钠离子携带的早期瞬态电流和电流的延迟长期相组成。由钾离子携带。在每种情况下，电流的方向由相关离子的电势的梯度确定。如果能够分别估计这两个组成部分的时间进程，那将显然是非常有趣的。如果我们对围绕轴突改变解决方案的效果做出某些假设，那么在图 2 中所示的数据中有足够的信息可以做到这一点。如果我们将轴突在低钠溶液中的电流与海水中的电流进行比较，两种情况下电压钳位期间的膜电位相同，那么我们的假设是：

- (1) 钾电流的时间过程两种情况都是一样的。
- (2) 钠电流的时间过程在两种情况下相似，幅度有时改变方向，而不是时间尺度或时间形式。
- (3) $\frac{dI_K}{dt} = 0$ 最初的时间约为 I_{Na} 达到其最大值的三分之一。

这些假设中的前两个是最简单的，并且不与我们描述的任何结果相冲突，而第三个假设通过钠电位附近的记录形式强烈建议，如第 p454. 节所述。这些要点是首先尝试这套假设的充分理由，但它们的理由只能来自它们所带来的结果的一致性。在最后一节末尾提到的两种解决方案中，缺乏补偿和极化现象的影响之间的差异当然会导致离子电流后期分析中的某些误差。我们进行这项分析的程序如下：（1）采用一系列强度范围内的三个系列电压钳记录，第一个在选择用于比较的解决方案中的轴突，第二个用于轴突在另一个解决方案中，第三个是第一个解决方案。这样的一组记录在图 2 中再现。将每条记录投影到一个网格上，其中线条对应于相等的时间和电流间隔，并且在电压变化开始后的一系列时间间隔测

量电流。

(3) 通过膜容量的初始电流脉冲的时间过程由阳极记录确定，如 p452，并从测量的总电流中减去。在这两种解决方案中需要进行不同的校正，因为容量电流在低钠溶液中的时间过程较慢，这可能是由于它们的导电性较低。

该过程产生一系列离子电流随时间变化的曲线，如图 3 所示。

(4) 对第一和第三系列中相同强度的每对曲线进行平均，以便允许在实验期间发生的轴突状况的缓慢恶化。

(5) 通过在第二系列或一系列平均曲线中的连续曲线之间插值，允许静息电位的差异。

(6) 我们现在已经获得了两种溶液中离子电流随时间的曲线，其中去极化的强度在电压钳位期间达到相同的膜电位。离子电流在海水中称为 I_i ，在低钠溶液中称为 I'_i 。两种情况下钠和钾携带的成分分别称为 I_{Na} ， I'_{Na} ， I_K 和 I'_K

下一步是绘制 I'_i ，并测量结果图的初始斜率 $k = \frac{I'_{Na}}{I_{Na}}$ （对应于电压钳的开始）。

由于我们假设最初 $\frac{dI_K}{dt} = 0$ ，并且 I_{Na} 和 I'_{Na} 具有相似的时间过程，因此 $k = \frac{I'_{Na}}{I_{Na}}$ 。此外，因为我们假设 $I_K = I'_K$

$$I_i - I'_i = I_{Na} - I'_{Na} = I_{Na}(1 - k)$$

$$I_{Na} = (I_i - I'_i)/(1 - k) \quad (4)$$

$$I'_{Na} = k (I_i - I'_i)/(1 - k) \quad (5)$$

$$I_K = I'_K = I_i - I_{Na} = (I'_i - kI_i)/(1 - k) \quad (6)$$

这些等式在任何时间根据当时的已知量 I_i 和 I'_i 给出分量电流的值。因此，可以通过这些方程构建 I_{Na} 和 I_K 随时间的曲线。

该过程在图 5 中示出，其示出了两对离子电流曲线以及 I_{Na} ， I'_{Na} 和 I_K 相对于时间的推导曲线。来自该实验的完整的 I_K 曲线族示于图 6b 中，而图 6a 示出了通过来自另一实验的相同程序得到的族。这些曲线的令人满意的特征在某种程度上是对假设的有效性的检查，即一般形状在所有强度上都是相同的。如果 I_{Na} 和 I'_{Na}

的时间过程不是类似的形式，则公式（6）不能正确地去掉钠电流。那么在远离钠电位的电位下的钾电流曲线不太可能类似于钠电位，其中钠电流为零，等式（6）减少到 I_K ，因为 $k = \infty$ 。另一方面，显然不一致的是，在脉冲开始后，图 5 下部的 I_{Na} 和 I'_{Na} 在 2 毫秒处反转它们的方向。这是事实的直接结果，讨论了在上面的第 456 页中，即使在允许静止电位变化的情况下，海水中的后期外向电流比在低温溶液中稍大一些。

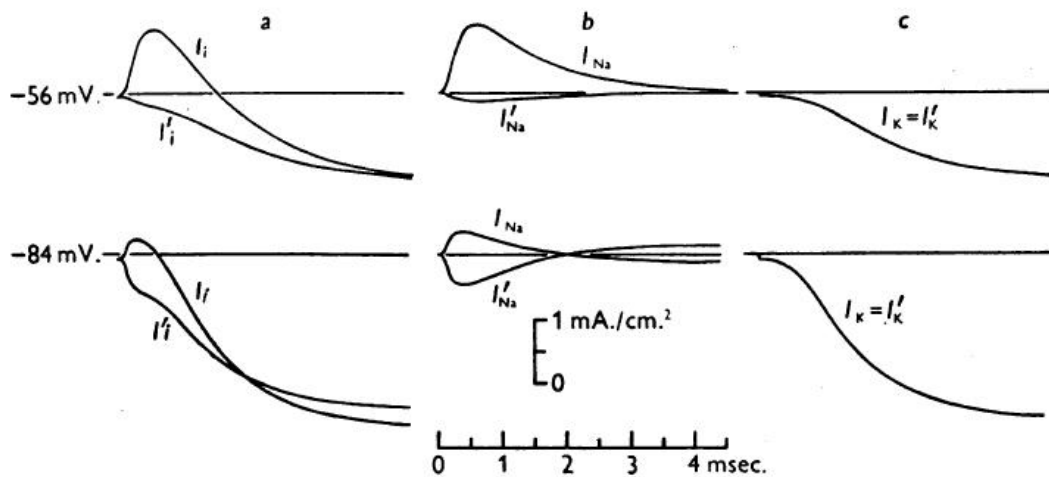


图 5. 说明离子电流分离成 I_{Na} 的曲线和 I_K 的上半部分。a, 离子电流: I'_i , 海水中的轴突, 膜电位降低 56 mV; I_i 轴突在 10% 钠海水中, 膜电位降低 60 mV (I_i 之前和之后的曲线的平均值)。 b, 钠电流: I_{Na} , 海水中的钠电流; 钠电流在 10% 钠海水中。 c, 钾电流, 两种溶液相同。图的下半部分。同样, 但膜电位降低了 84 mV。在海水和 88 毫伏。在 10% 海水钠中。所有曲线的时间尺度相同。Axon 21; 温度 8.5°C

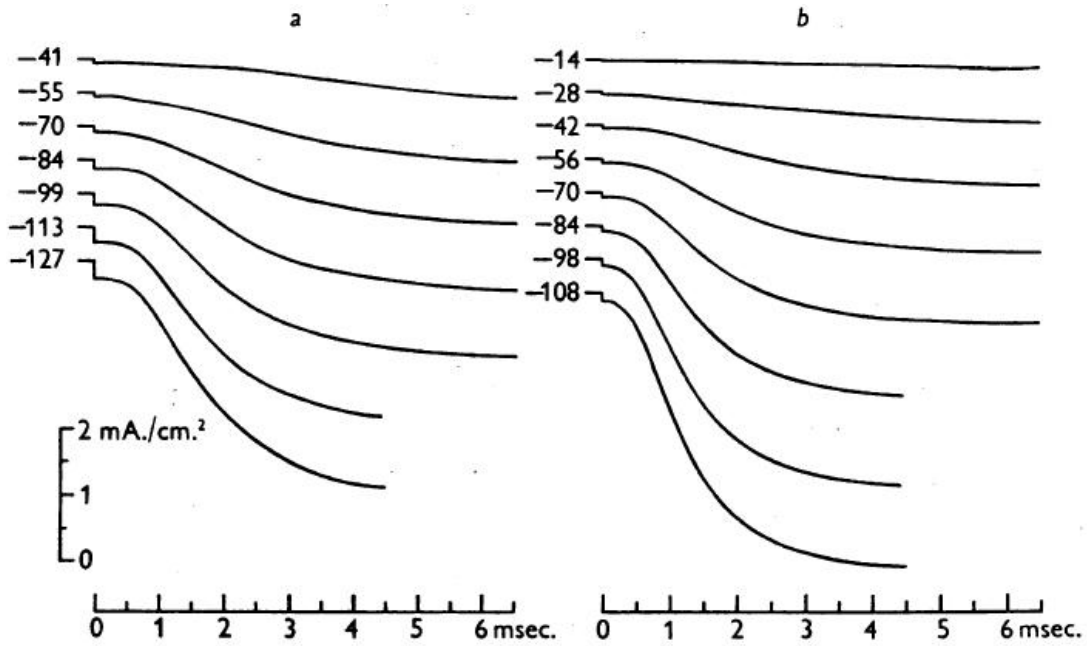


图 6. 各种去极化强度的钾离子电流随时间的变化曲线。当轴突在海水中时，膜电位的位移表示为每条曲线，以毫伏为单位。a, 源自在 30%海水钠，海水和 30%海水钠中的轴突的电压钳。Axon20; 温度 6.30°C, b. 来自 10%海水钠，海水和 10%海水钠中的轴突电压钳。Axon21; 温度 8.50°C

有人指出，差异很可能是由于缺乏补偿和“两极分化”。在消除这些影响之前，在较长时间内估计钠电流将是非常不可靠的，并且这些误差将相应地降低钾电流的估计值。

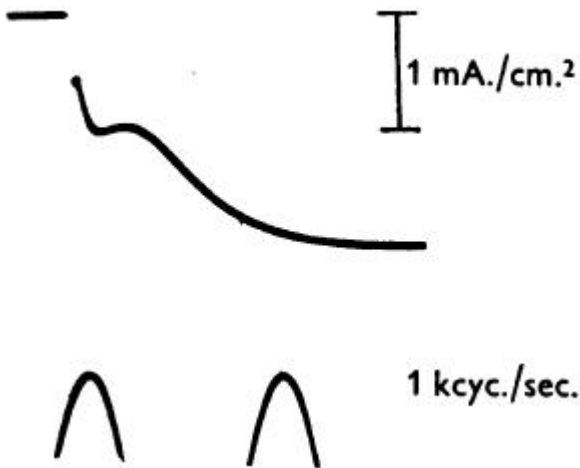


图 7. 在胆碱海水中轴突电压钳期间的膜电流记录，显示出向外电流的早期最大值。钳位期间膜电位的位移 = -84 mV。Axon24; 温度 20°C

所有钠电流曲线都表明 I_{Na} 上升到峰值然后下降。对于弱去极化（小于 40 mV），

稳态值肯定与峰值方向相同，但是在较高强度下，测得的 I_{Na} 趋向于可能具有任一方向的值。由于在脉冲期间 I_{Na} 的最后一次反转中提到的误差源，如果这些误差大于我们假设 I_{Na} 从其峰值的整个表观下降也可能是虚假的。在发表关于这种技术的初步工作的报告时（Hodgkin 等人，1949），我们无法确定这一点，并暂时假设 I_{Na} 在达到其最大值后没有下降。我们现在确信今年秋天是真实的：（1）因为技术的改进；（2）由于其他类型的段落的进一步实验可以引起明显的在本系列的下两篇论文（Hodgkin&Huxley, 1952a, b）中有所描述；（3）因为我们偶尔观察到图 7 所示种类的记录。这是电压钳中膜电流的记录，其中胆碱海水中的轴突被去极化 84mV。可以看出，向外电流的早期隆起（由于钠离子）是如此明显，以至于总电流在约 0-2 毫秒达到最大值。然后在最终由于钾离子的运动而上升到高原之前下降。除非我们做出非常不可靠的假设本身具有这种双峰形式，否则这条曲线只能通过假设 I_{Na} （在这种情况下向外）在通过最大值后下降来解释。毫无疑问，由于 I_{Na} 通常比 I_K 更小，因此这种明确的最大值没有被定期观察到。我们在这里没有呈现一族 I_{Na} 曲线，因为曲线的序列在钠电位处被中断。由于这个原因，在本文后面导出的“钠电导”曲线中更好地给出了信息（第 461-2 页和第 8 页）。对于海水和低钠溶液中的轴突，峰值钠电流随去极化强度的变化如图 13 所示。

其他离子携带的电流

似乎可以通过两个离子即钠和钾在膜上传输的电流的变化来解释电压钳位期间电流随时间的变化。然而，如果膜允许一种或多种其他离子物质的恒定通量，则由它们携带的电流将形成由我们的程序推导的 I_K 的一部分，因为该电流将独立于时间和钠浓度。 I_K 的定义是在脉冲的最早部分期间满足这些标准。原因将在下一篇论文（Hodgkin&Huxley, 1952a）中给出，假设其他离子携带的电流是可观的，尽管不是非常重要，除非膜电位接近或高于其静止值。图 1 和 2 中的每条 IK 曲线都是如此。因此，图 5 和 6 包括由其他离子携带的很小的恒定分量。该组件可能占电压脉冲开始时 I_K 的大部分步骤。

离子电流在电导率方面的表达

一般考虑因素。前面的部分已经表明，通过膜的离子电流主要由钠离子和钾离子携带，在每种情况下在驱动力下移动，该驱动力是膜两侧上离子浓度差的结果，并且跨膜的电势差。该驱动力单独决定了每种离子物质携带的电流的方向，但电流的大小也取决于膜允许离子通过的自由度。最后一个因素是膜对所讨论的离子物质的“渗透性”的真实测量。正如 Teorell (1949a) 所指出的，不考虑电力的渗透率定义与离子的运动无关，尽管它可能适用于不带电的溶质。在该离子的平衡电位下，特定离子种类的驱动力明显为零。因此，可以测量驱动力作为膜电位和平衡电位之间的差异。使用与等式 (1) - (3) 中相同的符号，钠离子的驱动力将是 $(E - E_{Na})$ ，其也等于 $(V - V_{Na})$ 。因此可以通过 $I_{Na} / (E - E_{Na})$ 测量膜对钠离子的渗透性。我们用 g_{Na} 表示的这个商具有电导的尺寸(电流除以电位差)，因此将被称为膜的钠电导。类似地，膜对钾离子的渗透性通过钾电导测量，其定义为 $I_K / (E - E_K)$ 。以这种方式定义的电导可以称为弦电导，并且必须与定义为斜率电导 (G) 区分开。无论 I_{Na} 和 $(E - E_{Na})$ 之间，或者 I_K 和 $(E - E_K)$ 之间的关系如何，这些定义都是有效的，但定义的有用性以及它们测量膜的真实性质的程度显然会很大如果这些关系中的每一个都是直接的比例，那么 g_{Na} 和 g_K 与它们被测量的驱动力的强度无关。将在下一篇论文 (Hodgkin & Huxley, 1952a) 中展示，对于钠和钾电流，在海水环绕的轴突中，当测量速度如此之快以至于膜的状态具有这种情况时。没时间改变。

适用于测量钠和钾电流

钠电流，钾电流和钠电位的测定已在本文前面的部分中描述。发现钾电位 E_K 的方法在下一篇论文 (Hodgkin & Huxley, 1952a) 中有描述，这里使用的值取自该论文。我们有

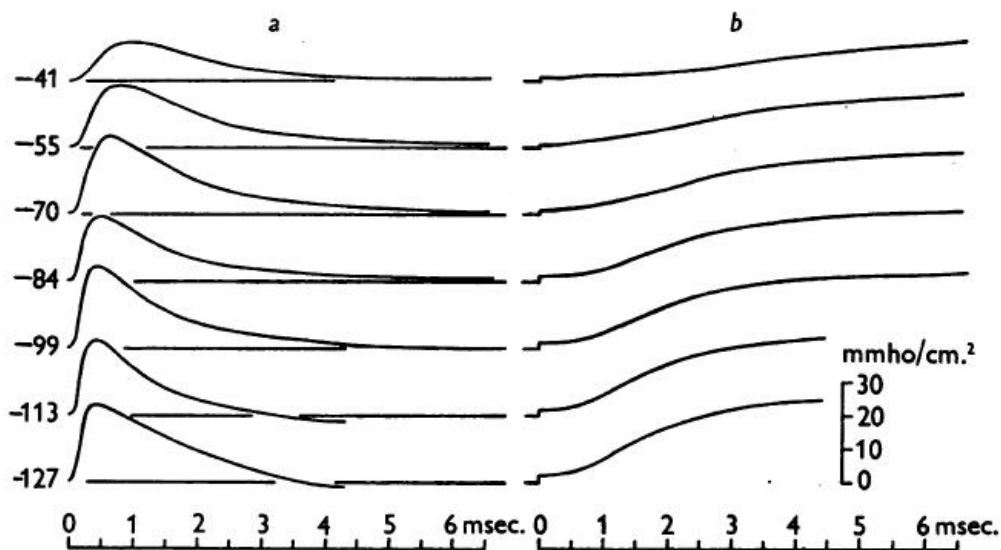


图 8. 钠电导 (a) 和钾电导 (b) 的曲线。当轴突在海水中时，膜电位 (毫伏) 的位移表示在每条曲线上。在相同实验中 I_i 和 I_K 的曲线示于图 2 和 3 中。分别如图 3 所示。Axon 20; 温度 6.30°C.

因此，在电压钳位期间，有足够的数用来估计 g_{Na} 和 g_K 作为时间的函数。对于各种去极化强度， g_{Na} 和 g_K 曲线的家族如图 8 所示。钠电导由海水中的钠电流除以海水中膜电位和钠电位之间的差异计算得出。如果对低钠溶液中的相应量采用相同的程序，则可以获得类似的家族，但家族成员的相对幅度会略有不同。从海水数字获得的值更有趣，因为它们指的是更正常的条件，并且因为仅在这种情况下钠电流和电压之间的瞬时关系是线性的 (Hodgkin & Huxley, 1952 a)。 g_K 不会出现相应的区别，因为 I_K 和 E_K 在两种解决方案中都是相同的。图 8 中的各个曲线的形状当然类似于 I_{Na} 或 I_K 的曲线的形状，如图 8 和 9 所示。如图 5 和 6 所示，由于在任何一个电压钳位期间每个离子的驱动力是恒定的。然而，具有去极化强度的曲线的幅度变化不如电流曲线那么明显。对于钾，这可以通过比较图来看出。图 6a 和 8b 涉及相同的实验。对于钠，从图 8a 可以清楚地看出，电导曲线在钠电位下没有显著变化，而电流曲线在此时反转它们的方向。

膜电位和电导量

去极化强度对电导量的影响如图 4 和 5 所示。对于每个实验，在强度约 100mV

的电压钳中达到 g_{Na} 和 g_K 的最大值。被视为统一，其他强度的最大值用这些来表示。 g_{Na} 的值仅来自四个实验，其中在海水和低钠溶液中有足够的数据用于完成分析。在另外两个实验中也估计了 g_K 的最大值。这是可能的，没有完整的分析，因为当轴突在胆碱海水中时，晚期电流几乎完全由钾携带。两条曲线的形状非常相似。在高强度下它们变得平坦，而在低强度时它们接近直线。由于纵坐标是以对数标度绘制的，这意味着峰值电导随着去极化强度呈指数增加。钠电导接近的渐近线可能比钾数据更陡峭；峰值钠电导增加 e 倍，增加 4 mV。去极化的力量；对于钾，相应的数字是 5 mV. 在 100mV 的去极化时的电导值，在图 1 和图 2 中表示为 1。表 2 中给出了图 9 和图 10 中所示的情况。在所有这些情况下，进行了足够的测量以构建曲线，在我们获取分析所基于的记录之前，轴突已用于其他观察。在一些情况下，可以在同一实验开始时估计一个或两个钠和钾峰电导值，这些值远远高于表 2 中的相应值，因此必须通过纤维的劣化来抑制。在几种纤维的实验开始时估计了高强度峰 g_K 和 g_{Na} 的更具代表性的值。可以毫无困难地估计长时间的钾电流，因为 I_{Na} 可以忽略不计，特别是在这些接近钠电位的去极化时。在 3-11°C 下的九根纤维在 -100mV 下给出 g_K 的峰值。范围从 22 到 41 $m.mho/cm^2$ ，平均值为 28；在 19-23°C 下的五根纤维给出了一系列的纤维

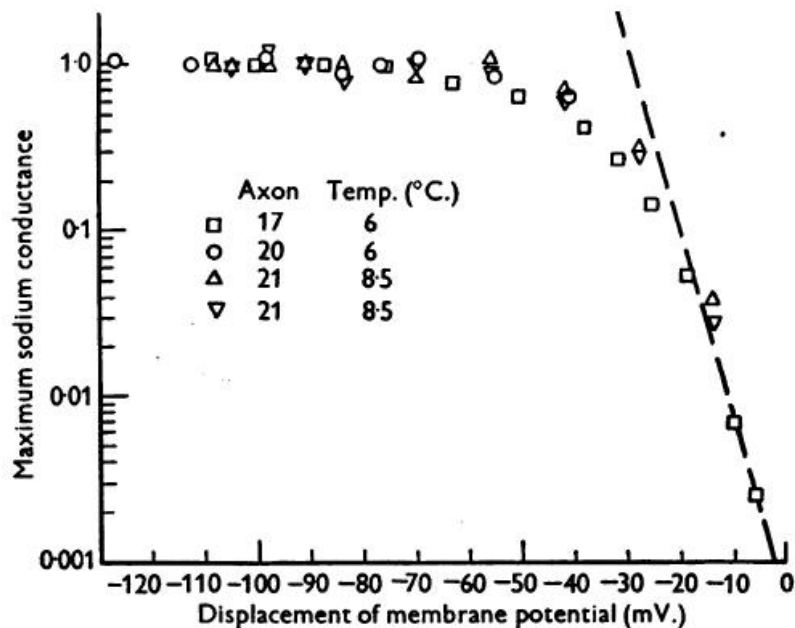


图 9. 电压钳期间达到的最大钠电导。纵坐标：相对于 100mV 去极化达到的值的峰值电导，

对数标度。横坐标：膜电位从静止值的位移（去极化阴性）。

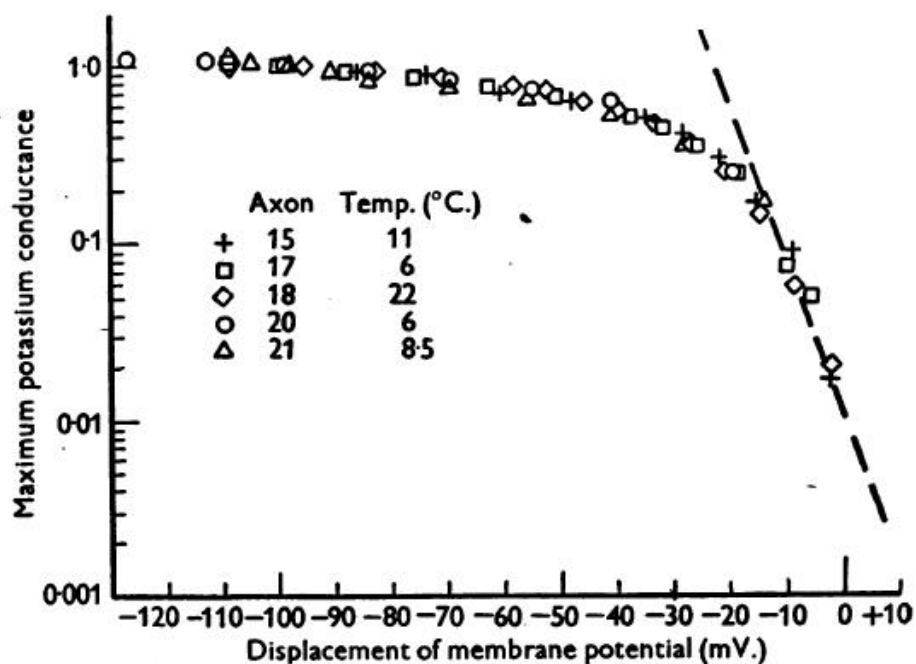


图 10. 电压钳期间达到的最大钾电导。纵坐标：相对于 100mV 的去极化达到的值的最大电导，对数标度。横坐标：膜电位从静止值的位移（去极化阴性）。

表 2. 去极化时的钠和钾电导的峰值为 100mV。与图 1 相同的实验。在每种情况下，该表中给出的值在图 9 或图 10 中表示为相对单位。

Axon no.	Temp. (°C.)	Peak conductances at -100 mV.	
		Sodium (m.mho/cm. ²)	Potassium (m.mho/cm. ²)
15	11	—	21
17	6	18	20
18	21	—	28
20	6	22	23
21	8.5	23	31
21	8.5	17	—
		Mean 20	25

通过测量约 60mV 去极化时的峰值内向电流，获得峰值钠电导的值 33-37 m.mho/cm²，平均值 35。并除以 (V - V_{Na}) 的对应值。它们可能低 10-20%，因为钾和其他离子携带的电流使峰值内向电流小于峰值钠电流，并且因为峰值电导为 60 mV。去极化略小于 100 mV 时的去极化。在 3-9°C 下的五根纤维给出的值为 22 至 48 m.mho/cm²，平均值为 30；在 22°C 下的单根纤维得到 24 m.mho/cm²。

这些结果表明, g_K 和 g_{Na} 都可以显著高于表 2 中给出的完全分析实验的值。可以总结为, 平均而言, 新安装的纤维具有约 $30-35 \text{ m.mho/cm}^2$ 的最大电导率均为钠和钾, 对应于约 30 欧姆的电阻。该值可以与约 1000 欧姆的静息电阻 (Cole & Hodgkin, 1939) 和动作电位峰值处的电阻 (约 25 欧姆) 进行比较 (Cole & Curtis, 1939 年)。

膜电位和电导率上升率

从图 8 中可以明显看出, 去极化的强度不仅影响电压钳中 g_{Na} 和 g_K 所达到的最大值, 而且还影响接近这些最大值的速率。通过绘制电导的最大上升速率与膜电位的位移的关系可以很好地显示出这一点。对于图 11 中的钠电导和图 12 中的钾电导已经进行了这样做。的数据来自完全分析的运行, 但是在钠的情况下, 足以采取总的最大上升速率。离子电流, 轴突在海水中, 除以 $(V - V_{Na})$ 。最大上升速率很早发生, dI_K/dt 实际上仍为零, 因此 $dI_i/dt = dI_{Na}/dt$ 。这些图表显示, 随着去极化强度的增加, 两种电导的上升速率继续增加, 甚至超过电导本身达到的最大值变得实际上恒定的点。

讨论

现阶段仅讨论本文所述结果的两个方面。首先是钠电流与外部钠浓度之间的关系; 第二是将结果应用于动作潜力的解释。将继续讨论本系列的最终论文 (Hodgkin & Huxley, 1952c)。

钠电流和外部钠浓度

一般考虑和理论。我们在本文的前面部分已经表明, 有充分的理由相信膜的组成部分我们称之为 I_{Na} 的电流由钠离子携带, 钠离子沿着它们自身的电化学梯度移动, 它们的运动速度, 因此电流的大小也由自由的变化决定

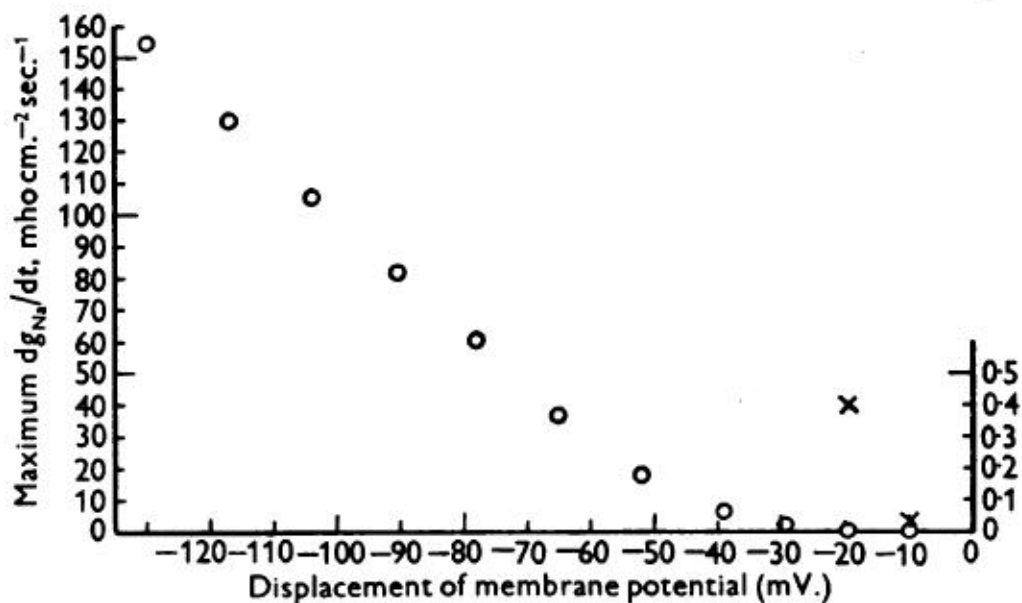


图 11.电压钳位期间钠电导的最大上升速率对膜电位的位移作图。应使用左侧的刻度读取圆圈。两个最低点也被重新绘制为垂直刻度的 100 倍的十字形, 并且将在右侧以刻度读取。在去极化的高强度下达到的峰值钠电导为 $16 m.mho/cm^2$ 。Axon41; 温度 $3.50^{\circ}C$ 。
补偿反馈。

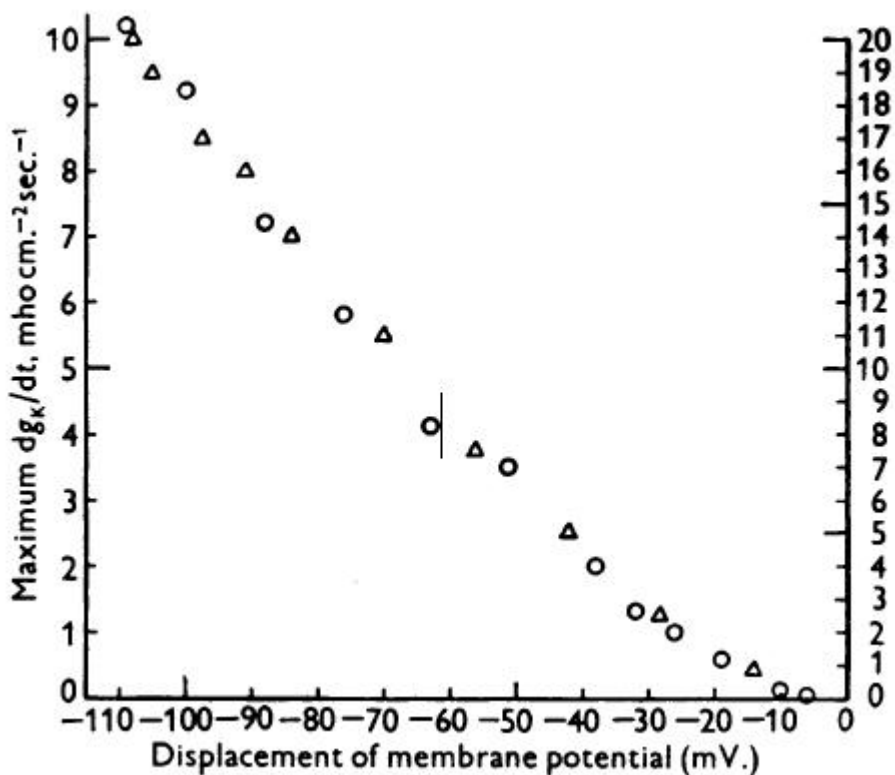


图 12.电压钳位期间钾电导的最大上升速率, 相对于膜电位的位移作图。圆圈, 左手刻度: 轴突号。温度 $60^{\circ}C$, 三角形, 右手刻度: 轴突号。温度 $8.50^{\circ}C$ 。在 $-100mV$ 。轴突的最大钾电

导率为 20 m.mho/cm^2 。轴突编号为 17 和 31 m.mho/cm^2 。

在这种驱动力下允许它们穿过膜。如果实际上是这种情况，我们应该预期钠离子将在两个方向上穿过膜，观察到的 I_{Na} 是这两个通量所携带的相反电流之间的差异。在钠潜力通量相等，使得 I_{Na} 为零；当膜电位从该值增加时，向内通量与向外通量的比率将增加，使得 I_{Na} 为正，反之亦然。通过对离子穿过膜的方式做出某些非常一般的假设，可以推导出预测钠浓度对钠电流的影响的方程式。这个等式所依赖的理论与 Behn (1897)，Teorell (1949b) 和 Ussing (1949) 的理论密切相关，但它们与它们的推导以及在它适用。我们仅假设任何单个离子在特定时间间隔内穿过膜的机会与存在的其他离子无关。因此，任何离子种类的向内通量 M_1 将与外部流体中该离子的浓度 c_1 成比例，并且不受 c_2 （其在轴突内的浓度）的影响。因此我们可以写

$$M_1 = k_1 c_1 \quad (7)$$

其中 k_1 是一个常数，它取决于膜的条件和它上面的电位差。类似地，向外通量 M_2 由下式给出

$$M_2 = k_2 c_2 \quad (8)$$

其中 k_2 是另一个常数，由与 k_1 相同的因子确定，但通常与它不同。于是

$$M_1 / M_2 = k_1 c_1 / k_2 c_2 \quad (9)$$

平衡的条件是 $M_1 = M_2$ ，所以

$$k_2 / k_1 = c^* / c_2$$

其中 c^* 是与（固定的）内部浓度平衡的外部浓度，在 E 的现有值下，即膜电位。在 (9) 中代替，我们有

$$M_1 / M_2 = c_1 / c^* \quad (10)$$

现在 $k_2 / k_1 = c^* / c_2 = \exp(-EF/RT)$ 和 $c^* / c_2 = \exp(-EF/RT)$ ，其中 E^* 是所讨论的离子的平衡电位，因此

$$c_1 / c^* = \exp(E - E^*)(-EF/RT)$$

$$M_1 / M_2 = \exp(E - E^*)(-EF/RT) \quad (11)$$

我们现在在方程（7），（8）和（11）中有 M_1 ， M_2 ， c_1 和 E 之间的三个简单关系。这些方程没有规定膜电位对任何一个通量的影响，但是对于我们的目的。如果我们希望比较轴突首先浸入海水中的钠电流，钠浓度 $[Na]$ ，然后是低钠钠浓度溶液，两种情况下膜电位 E 值相同，我们得到：

$$\frac{I'_{Na}}{I_{Na}} = \frac{M'_1 - M'_2}{M_1 - M_2}$$

和等式（11）

$$\frac{I'_{Na}}{I_{Na}} = \frac{([Na]'/[Na]) \exp(E - E_{Na})F / RT - 1}{\exp(E - E_{Na})F / RT - 1} \quad (12)$$

严格来说，应该使用活动而不是整个浓度。

然而，在最终的等式（12）中，浓度仅出现在海水中钠浓度与缺钠溶液中的比例。这两种溶液的总离子强度相同，因此活性比应非常接近浓度比。轴浆中的活度系数可能不同，但这不影响方程（12）。等式（11）等价于 Ussing（1949）推导出的关系，是 Behn（1897）和 Teorill（1949b）推导出的更一般的等式的特例。所有这些作者都假设每个离子在电场，浓度梯度和与膜中离子速度成比例的摩擦阻力的影响下运动。这种推导比我们的更为普遍，因为它仍然适用，例如，如果改变膜中电场的形式，则因此改变 M_2 ；在这种情况下，不遵守等式（8）和因此（12）。另一方面，它比我们的推导更受限制，因为它规定了离子运动阻力的性质。与专家结果达成一致。对照图 13 中的实验结果测试等式（12）。部分（a）示出来自图 3 和图 4 中所示的实验的数据。海水（ I_{Na} ）和 30%Na 海水中的钠电流值通过“结果”部分中描述的程序得出。交叉是 I'_{Na} 相对于 V 绘制的峰值，即电压钳位期间膜电位的位移。已经为它们安装了平滑的曲线。将 V_{Na} 作为通过该曲线切割 V 轴的位置。以来

$$V = E - E_r, (E - E_{Na}) = (V - V_{Na})$$

并且，对于 I_{Na} 平滑曲线上的每个点对 V ，通过等式（12）计算相应的 I_{Na} 值。将这些值绘制成曲线 B。实验确定的 I'_{Na} 的峰值显示为圆圈。可以看出它们形成类似于 B 的形状曲线，但幅度更大。它们通过曲线 C 很好地拟合，曲线 C 通过将所有

纵坐标乘以因子 1-20 而从 B 获得。图 13b, c 以相同的方式从低钠溶液分别为 10%Na 海水和胆碱海水的实验中获得。在每种情况下, 在分别乘以 (b) 和 (c) 中的 1.333 和 1.60 的常数因子后, I'_{Na} 的峰值通过等式 (12) 预测的值很好地拟合。这些恒定因子乍一看似乎表明了对该理论的不同意见, 但它们通过本系列第四篇论文 (Hodgkin & Huxley, 1952b) 中描述的效应进行了定量解释。该

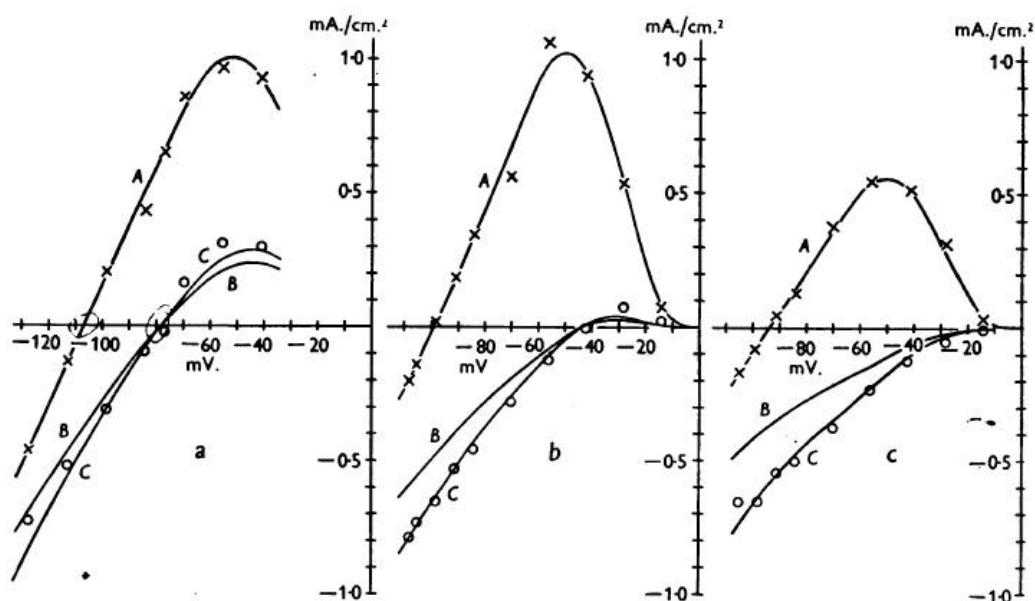


图 13. “独立原则”的测试。三个实验。十字架：电压钳位期间的峰值钠电流密度；轴突在海水中。曲线 A 用眼睛装。圆圈：电压钳位期间的峰值钠电流密度；轴突在低钠海水中。曲线 B：低钠海水中的峰值钠电流密度，由曲线 A 通过等式 (12) 预测。曲线 C：如曲线 B，但所有纵坐标乘以因子 f 。横坐标：从海水中的静息电位测量的膜电位。(a) Axon 20；温度为 6°C 。C. 来自 (1) 30%海水钠 (2) 海水 (3) 30%海水钠的电压钳数据。圆圈是运行的平均值。 V_{Na} 的值。Axon 21；温度 8.5°C 。C. 来自 (1) 10%海水钠 (2) 海水 (3) 10%海水钠的电压数据。圆圈是运行 (1) 和 (3) 的平均值。 $V_{Na} = -98.8\text{mV}$ 。 $f = 1.333$ 。(c) Axon 21；温度 8.5°C 来自 (1) 海水 (2) 胆碱海水 (3) 海水中的电压钳的数据 取自 (b) 之后的时间 (1) 和 (3) 的平均值。

低钠溶液中的静息电位高于海水中的静息电位, 并且在该论文中显示, 通过电流增加膜电位允许随后的去极化产生比其它方式更大的钠电流。钠电流因此增加的因素越大, 钠浓度越低, 并且纤维的状况越差。这些效应中的第一个解释了为什么 (b) 中的因子大于 (a) 中的因子, 而第二个解释了为什么 (c) 中的因子大于 (b) 中的因子。图 13b, c 中的实验在相同的基础上进行纤维和实验之间的恶化由以下事实表明 (a) 中的 I_{Na} 值仅为 (c) 中的一半。因此, 我们可以说, 在实验误差范围内, 海水和低钠溶液中的钠电流通过公式 (12) 连接, 表明该方程

式的“独立性原理”适用于以下方式：离子穿过膜。这并没有告诉我们很多涉及的物理机制，因为几个完全不同的系统会遵守“独立”关系。例子是 Goldman (1943) 讨论的“恒定场”系统，其中通过膜的电场被认为是均匀的并且不受存在的离子浓度的影响。以及任何涉及与膜中载体分子结合的系统，只要在任何时刻只有一小部分载体与离子结合。

动作电位的起源

本文“结果”部分中的分析得出的主要结论可归纳如下。当膜电位突然降低（去极化）时，通过膜容量的初始电流脉冲之后是离子（主要是钠和钾）携带的大电流，沿着它们自身的电化学梯度向下移动。钠离子携带的电流迅速上升到峰值，然后衰减到低值；由钾离子携带的物质沿着 S 形曲线上升得更慢，达到平台，其保持变化很小，直到膜电位恢复到其静止值。膜电流的这两个组成部分足以定性考虑动作电位的传播，神经纤维上每个点的事件序列如下：（1）来自相邻活性区域的电流通过扩散使膜去极化光纤的电缆结构（“本地电路”）（2）由于这种去极化，允许钠电流流动。由于外部钠浓度是内部的几倍，因此该电流向内并且进一步使膜去极化，直到膜电位反转其符号并接近钠离子处于平衡的值。

（3）作为去极化的延迟结果，钾电流增加并且膜通过钠电流的能力降低。由于内部钾浓度大于外部钾电流，因此钾电流向外引导。当它超过钠电流时，它使膜再极化，使膜电位升高到静止电位附近，此时纤维内外的钾离子接近平衡。将膜恢复到一定状态的进一步变化。它在哪通过‘电压钳’技术也可以传播另一种脉冲，并在随后的论文中进行了描述（Hodgkin & Huxley, 1952a, b）。在该系列的最后一篇论文（Hodgkin & Huxley, 1952c）中，我们表明，通过数字化地执行刚刚概述的程序，可以从电压钳结果中定量地预测动作电位。

总结

1. 通过电压钳方法研究了钠离子对通过枪乌贼巨轴的膜的电流的影响。
2. 内向电流的初始阶段，通常与 10-100 mV 的去极化相关，通过用胆碱替换外部培养基中的钠而反转。
3. 如果外部介质中存在钠离子，则有可能找到临界电位，超过该临界电位，离子电流的初始相位向内，低于该临界电位。该电位通常通过 110mV 的去极化达到，并且以与钠电极的电位相同的方式随外部钠浓度变化。

4. 这些结果支持这样的观点，即去极化导致渗透性的快速增加，这允许钠离子在任一方向上移动通过膜。根据钠浓度与光纤内部和外部电位之间的差异，这些运动带有离子电流的初始阶段，其可以是向内或向外的。
5. 与长期去极化有关的延迟外向电流几乎不受用胆碱离子取代钠离子的影响。假设电流的这一成分主要由钾离子携带，给出了原因。
6. 通过做出某些简单的假设，可以将总离子电流分解为钠和钾电流。当轴突保持在去极化状态时，钠或钾渗透性的时间过程通过使用电导作为渗透性的量度来找到。
7. 结果表明，钠电导迅速上升到最大值，然后沿近似指数曲线下降。钾电导沿着S形曲线上上升得更慢，并且长时间保持在高水平。在100mV的去极化时，最大钠和钾电导通常约为 30 m.mho/cm^2 。
8. 钠浓度与钠电流之间的关系与基于离子彼此独立地穿过膜的假设的理论方程一致。

参考文献

- COLE, K. S. & Cuuri, H. J. (1939). Electric impedance of the squid giant axon during activity. *J. gen. Phy8io.* 22, 649-670.
- COLE, K. S. & HODGKIN, A. L. (1939). Membrane and protoplasm resistance in the squid giant axon. *J. gen. Phy8o.* 22, 671-687.
- Cnts, H. J. & CorE, K. S. (1942). Membrane resting and action potentials from the squid giant axon. *J. ceU. comp. Physiol.* 19, 135-144.
- GOrDIAN, D. E. (1943). Potential, impedance, and rectification in membranes. *J. gen. Phyaio.* 27, 37-60.
- HoDGKN, A. L. (1951). The ionic basis of electrical activity in nerve and muscle. *Bio. Rev.* 26, 339-409.
- HODGKIN, A. L. & HUXLEY, A. F. (1952a). The components of membrane conductance in the giant axon of *Loligo*. *J. Physio.* 116, 473-496.
- HODGKI, A. L. & HuxLEY, A. F. (1952b). The dual effect of membrane potential on sodium con ductance in the giant axon of *Loligo*. *J. Phy8il.* 116, 497-506.
- HODGKI, A. L. & HuxLEY, A. F. (1952c). A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *J. Physiol.* (in the press).
- HODGKI, A. L., HUXLEY, A. F. & KATZ, B. (1949). Ionic currents underlying activity in the giant axon of the squid. *Arch. Sci. physio.* 3, 129-150.
- HODGKI, A. L., HuxLEY, A. F. & KATZ, B. (1952). Measurement of current-voltage relations in the membrane of the giant axon of *Loligo*. *J. Phyiol.* 116, 424-448.

- HODGKI, A. L. & KATZ, B. (1949). The effect of sodium ions on the electrical activity of the giant axon of the squid. *J. Phy8o.* 108, 37-77.
- KEYEY, R. D. & LEWIS, P. R. (1951). The sodium and potassium content of cephalopod nerve fibres. *J. Phyio.* 114, 151-182.
- MAwimy, J. F. (1939). Electrolytes in squid blood and muscle. *J. ceU. comp. Physi.* 14, 365-369.
- STEIBACH, H. B. & SPIEGLMAX, S. (1943). The sodium and potassium balance in squid nerve axoplasm. *J. cell. comp. Physio.* 22, 187-196.
- TEORELL, T. (1949a). *Annu. Rev. Physio.* 11, 545-564.
- TEORELL, T. (1949b). Membrane electrophoresis in relation to bio-electrical polarization effects. *Arch. Sci. phyl.* 3, 205-218.
- USSIN, H. H. (1949). The distinction by means of tracers between active transport and diffusion. *Acta physiol. 8cand.* 19, 43-56.
- WEBB, D. A. (1939). The sodium and potassium content of sea water. *J. exp. Biol.* 16, 178-183.
- WEBB, D. A. (1940). Ionic regulation in *Carcinus maenas*. *Proc. Roy. Soc. B*, 129, 107-135