

膜电位对枪乌贼巨轴中钠电导率的双重影响

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)

本文进一步介绍了枪乌贼巨轴突的电学特性。它涉及“失活”过程，该过程在经历与去极化相关的初始升高后逐渐降低钠渗透性。之前描述的实验 (Hodgkin & Huxley, 1952a, b) 表明钠电导总是从其初始最大值下降，但是它们留下了许多未解决的重要点。因此，它们没有给出关于复极化恢复膜响应其特征性钠电导增加的能力的速率的信息。它们也没有提供关于膜电位对失活过程的影响的定量证据。这些是本文所涉及的主要问题。实验方法不需要特别描述，因为它基本上与先前使用的相同。(Hodgkin, Huiley & Katz, 1952; Hodgkin & Huxley, 1952b)

结果

图 1 显示了膜电位的微小变化对膜渗透性增加的能力的影响。在该实验中，膜电位分两步改变。第一步的幅度为 -8mV 。它的持续时间在 0 到 50 毫秒之间变化。

该步骤称为调节电压 V_1 ，接着是称为测试电压 V_2 的第二步骤，其保持在 -44mV 的

恒定幅度。记录 A 给出仅用测试电压观察到的电流。B-F 通过不同持续时间的调节脉冲显示在此之前的效果。虽然去极化为 8mV ，与任何明显的内向电流无关，它极大地改变了神经的后续反应。因此，如果调节电压持续超过 20 毫秒，则向内减小测试脉冲期间的电流约为 40%。在中间持续时间，内向电流沿平滑指数曲线下降，时间常数约为 7 毫秒。另一方面，外向电流显然表现得不同；因为它可以看到接近最终水平，其与调节步骤的持续时间无关。这是与去极化与钾电导的维持增加相关的观察结果一致 (Hodgkin & Huxley, 1952a)。

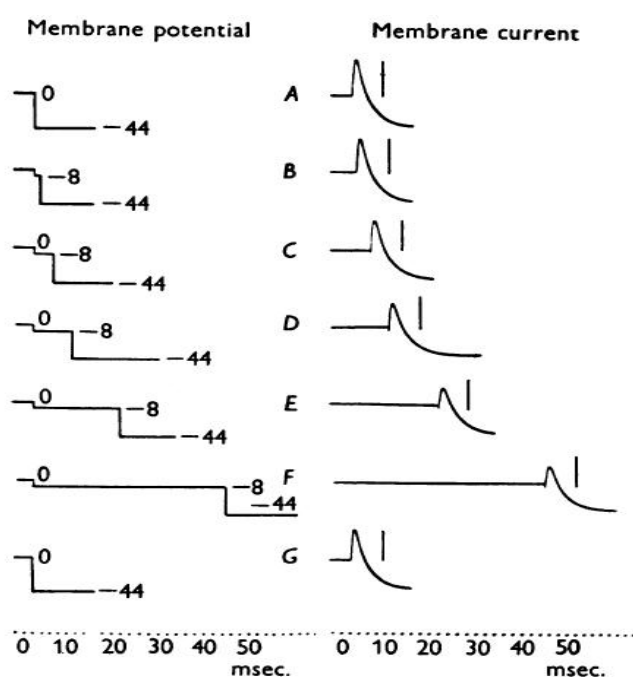


图 1. 在 8 mV 的恒定去极化期间‘失活’的发展。左栏：膜电位的时间过程（数字显示膜电位从其静止值的位移，以 mV 表示）。右栏：膜电流密度的时间过程。向内电流显示为向上偏转。（垂直线显示在没有调节步骤的情况下预期的‘钠电流’；它们在 A 中为 1.03 mA/cm^2 ，在 G 中为 0.87 mA/cm^2 ）。Axon 38; 补偿反馈; 温度 50°C

图 2 说明了在施加测试脉冲之前提高膜电位的相反过程。在这种情况下，如果第一步持续超过 15 毫秒，则调节电压改善神经状态，使内向电流增加约 70%。这一发现并不令人惊讶，因为分离的鱿鱼轴突的静息潜力小于其他可兴奋细胞（Hodgkin, 1951），并且可能低于活体动物。表达这些结果的便利方式是绘制测试脉冲期间钠电流的幅度与调节持续时间之间的关系脉冲。为此，我们使用了图 3（插图）所示的简单测量方法。该程序避免了在第一步中由钾电导变化引入的误差，并且应当在 $V > -15\text{mV}$ 时给出合理的结果。对于较大的去极化，测量方法和结果的解释都变得有些可疑，因为在调节期间可能存在明显的钠电流。图 3 中的两个曲线的一部分是从图 1 和图 2 中所示的记录族中获得的。另外两个是从在相同轴突上获得的相似家族确定的。所有四条曲线均显示失活发生或以近似指数的方式除去，其时间常数随膜电位而变化并且具有接近 $V = 0$ 的最大值。它们还表明在任何特定的膜电位下失活趋于明确的稳定水平。表 1 中给出了灭活过程的指数时间常数 τ_h 的值。

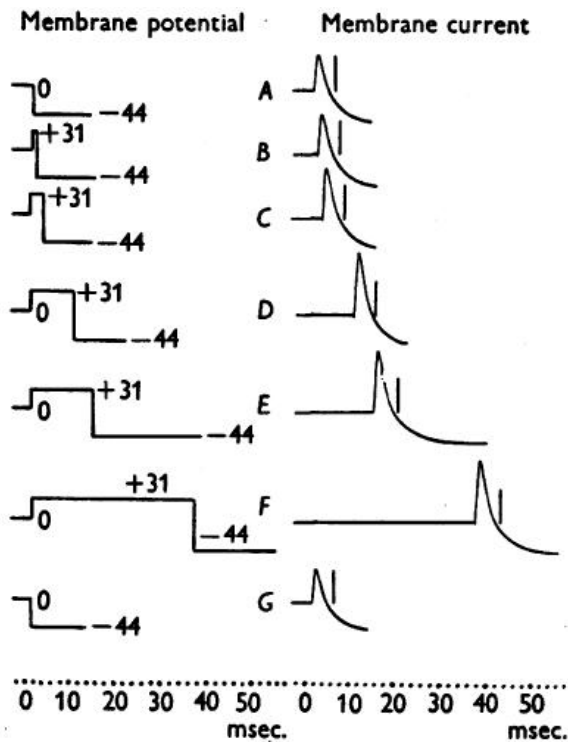


图 2. 去除膜电位为 +31 mV 时的“失活”。实验细节如图 1 所示。垂直线表示“钠电流”，没有调节步骤; 它们在 A 中为 0.82 mA/cm^2 ，在 G 中为 0.75 mA/cm^2 。

膜电位对稳定失活水平的影响由图 4 中的记录说明。在该实验中，调节步骤持续足够长的时间以允许失活以在所有电压下达到其最终水平。其振幅在 +46 和 -29mV 之间变化，而测试步骤的振幅再次保持恒定在 -44mV。在计算每条记录的垂直线时，允许小的渐进变化的影响。这些给出了在没有调节步骤的情况下预期的内向电流通过在仅用测试步骤制作的记录之间进行插值来获得。调节电压明显对第二步期间的内向电流有显著影响，因为钠电流的幅度在 1.3 mA/cm^2 之间变

化, $V_1 = +46\text{mV}$ 。电压约为 $0.03\text{mA}/\text{cm}^2$ 。

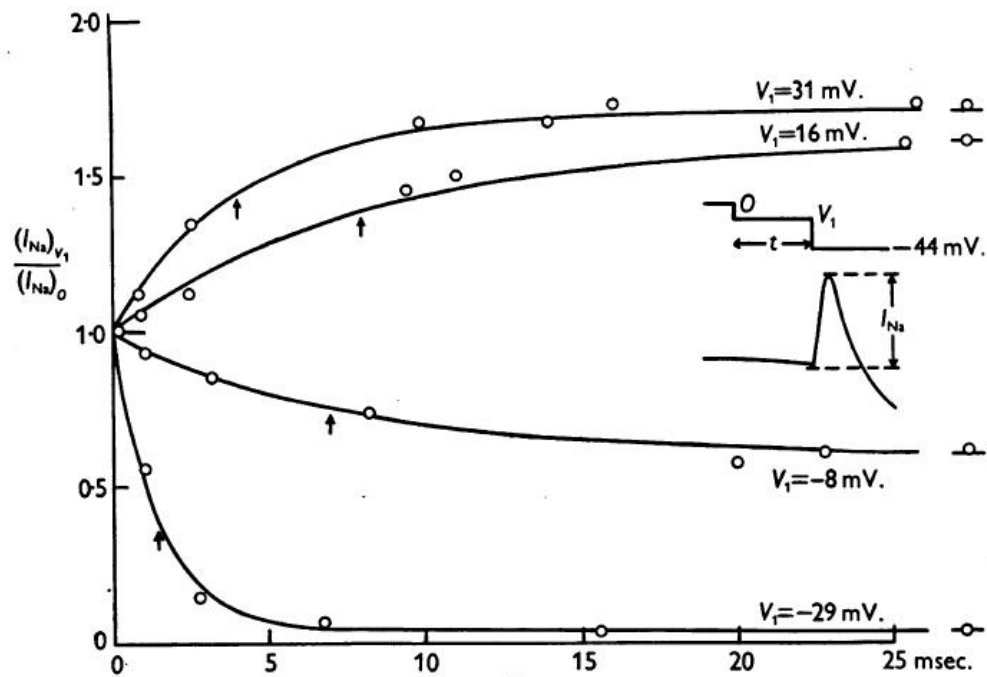


图 3. 在四种不同膜电位下失活的时间过程。横坐标：调理步骤的持续时间。纵坐标：圆形，钠电流（以插图测量）相对于正常钠电流；平滑曲线， $y = y_\infty - (y_\infty - 1)\exp(-t/\tau_h)$ 其中 y_∞ 是 $t = \infty$ 处的纵坐标， τ_h 是时间常数（用箭头表示）。实验细节如图 1 和图 2。

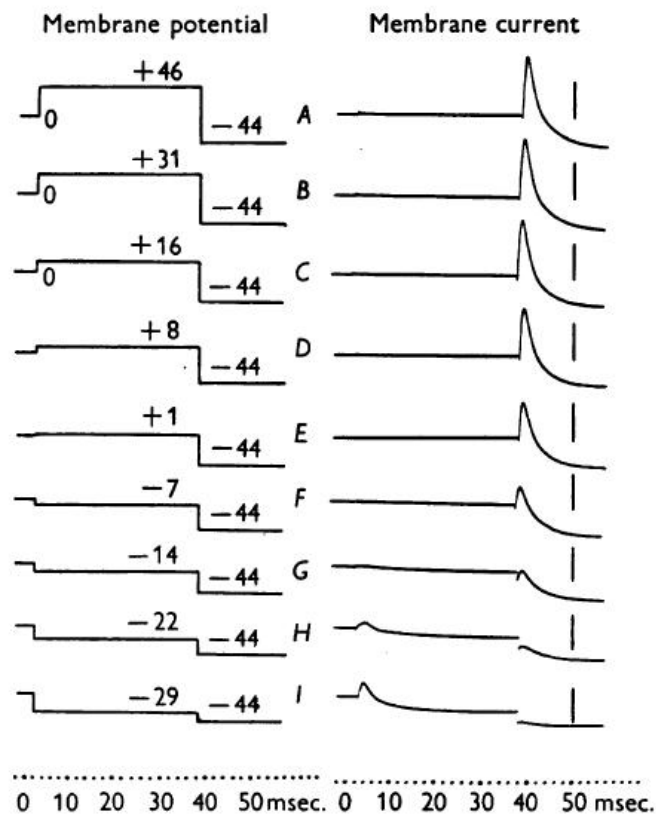


图 4.膜电位对稳态“失活”的影响。实验细节如图 1 所示。垂直线显示钠电流，没有调节步骤；它们在 A 中为 0.74 mA/cm^2 和在 I 中为 0.70 mA/cm^2 之间变化。测试脉冲期间钠电流与调节期间膜电位之间的定量关系如图 5 所示。

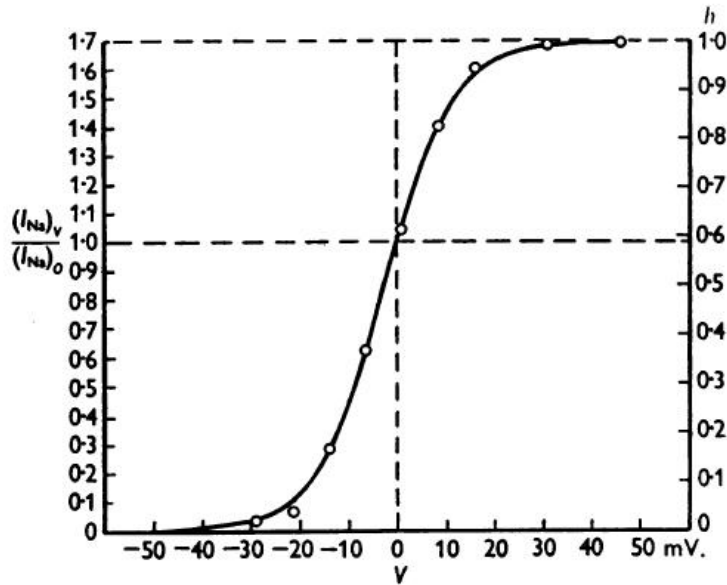


图 5.膜电位对稳态“失活”的影响。横坐标：在调节步骤期间膜电位从其静止值的位移。纵坐标：圆圈，测试步骤中的钠电流相对于无条件测试步骤中的钠电流（左手刻度）或相对于最大钠电流（右手刻度）。根据等式 1 绘制平滑曲线，其值为 -2.5 mV 。对于该图基于图 4 所示的记录。钠电流以图 3 所示的方式确定。

这表明两个变量通过平滑对称曲线相关，该曲线在大膜电位下具有明确的极限值。在讨论该曲线时，采用以下术语是方便的。我们将通过变量 h 表示神经通过钠渗透性变化的能力，其变化范围从 0 到 1 并且与图 5 中的纵坐标成比例。在这些术语中 $(1-h)$ 是灭活的测量，而 h 是未被灭活的钠携带系统的部分，因此当膜去极化时可快速地携带钠离子。如果采用这些定义，我们可以说当 $V < -20 \text{ mV}$ 时，灭活几乎完成。当 $V > 30 \text{ mV}$ 时几乎不存在。在静息电位 h 约为 0.6，这意味着灭活完成 40%。从等式计算图 5 中的平滑曲线

$$h = \frac{1}{1 + \exp(V_h - V) / 7} \quad (1)$$

其中 V 以毫伏表示， V_h 是 V 的值，其中在稳态下 $h = 0.5$ 。在所有实验中，相同的等式给出了令人满意的拟合，但 V 的值存在一些变化。使用三种新鲜纤维的五次实验在 0.55 和 0.62 之间给出静止值 h 。在这些情况下， V_h 在 -1.5 和 -3.5 mV 之间变化。另一方面，使用已经使用一段时间的纤维的两次实验给出的休息 h 仅为约 0.25；然后 V_h 为 7.5 mV 。由于发现静息电位下降 $10-15 \text{ mV}$ 。在长期实验过程中，可以合理地假设 V_h 的变化仅仅是由于这个原因引起的，并且 h 与绝对膜

电位之间的关系与纤维的状态无关。在以前的论文中，我们研究了外部介质中钠离子浓度与通过膜的钠电流之间的关系 (Hodgkln & Huxley, 1952a)。结果与“独

立原理”预测的结果相当接近，只是在缺钠溶液中电流为 20-60% 太大。这种效应归因于与胆碱离子取代钠离子相关的静息电位的小幅增加。这个解释现在似乎很合理。静息电位可能增加约 4 mV。在胆碱海水中，这将使新鲜纤维中的 h 从 0.6 升至 0.73，并且在已经使用一段时间的纤维中从 0.25 升至 0.37。在该系列实验中获得的结果总结在表 1 中。大多数实验在 3-7°C 下进行，但有一次使用 19°C 的温度。结果表明，温度对 h 和 V 之间的平衡关系几乎没有影响，但是大大改变了达到这种平衡的速率。速率常数的 Q_{10} 不能确定地说明，但显然是 3 的数量级。

双脉冲实验

本节涉及单个实验，该实验给出了灭活时间常数的独立测量。两个幅度为 -44 mV 的脉冲。和持续时间 18 毫秒。应用于膜。图 6A 是仅用第二脉冲获得的记录。离子电流向内并达到约 0-25 mA/cm² 的最大值。与所有其他记录一样，内向电流未得到维持，但由于失活而下降。由于钠电导的快速下降，恢复正常的膜电位与内向电流的尾部有关（参见 Hodgkin & Huxley, 1952b）。当快速连续施加两个脉冲时，第一个的效果类似于 A 中的效果，但第二个的内向电流减少到大约一半（记录 B）。记录 C-G 显示逐渐恢复到正常水平。通过以这种方式估计钠电流获得图 7 中的曲线。

表 1. 具有调节电压的实验

| Axon | Temperature (° C.) | Variable | Displacement of membrane potential (mV.) | | | | | | | | | |
|------|-----------------------|------------------------------|--|------|------|------|------|-----------|------|------|------|------|
| | | | -29 | -22 | -14 | -8 | -7 | 0 | 9 | 16 | 31 | 46 |
| 38 | 5 | h^* (steady state) | 0.02 | 0.04 | 0.17 | — | 0.37 | 0.59 | 0.82 | 0.94 | 0.99 | 1.00 |
| 39 | 19 | | 0.02 | 0.04 | 0.09 | — | 0.28 | 0.55 | 0.83 | 0.94 | 0.98 | 0.99 |
| 39† | 3 | | 0.01 | 0.03 | 0.04 | — | 0.11 | 0.26 | 0.50 | 0.60 | 0.93 | 0.99 |
| 38 | 5 | h^{\dagger} (steady state) | 0.02 | — | — | 0.43 | — | 0.58 | — | 0.92 | 0.99 | — |
| 39 | 19 | | 0.03 | — | — | 0.40 | — | 0.61 | — | 0.94 | — | — |
| 39† | 3 | | — | — | — | — | — | 0.22 | — | 0.75 | 0.93 | — |
| 37 | 3 | | — | 0.04 | — | 0.34 | — | 0.55 | 0.81 | 0.96 | — | — |
| 38 | 5 | $\tau_{h^{\dagger}}$ (msec.) | 1.5 | — | — | 7 | — | [8-10] | — | 8 | 4 | — |
| 39 | 19 | | 0.35 | — | — | 1.5 | — | [1.7-2.1] | — | 1.8 | — | — |
| 39† | 3 | | — | — | — | — | — | — | — | 13 | 7 | — |
| 37 | 3 | | — | 3 | — | 6 | — | [8-10] | 9 | 7 | — | — |
| 38 | 6 | $\tau_{h^{\S}}$ (msec.) | 1.3 | — | — | 6 | — | [7-9] | — | 7 | 3.6 | — |
| 39 | 6 | | 1.5 | — | — | 6 | — | [7-9] | — | 8 | — | — |
| 39† | 6 | | — | — | — | — | — | — | — | 9 | 5 | — |
| 37 | 6 | | — | 2.2 | — | 4 | — | [6-7] | 7 | 5 | — | — |

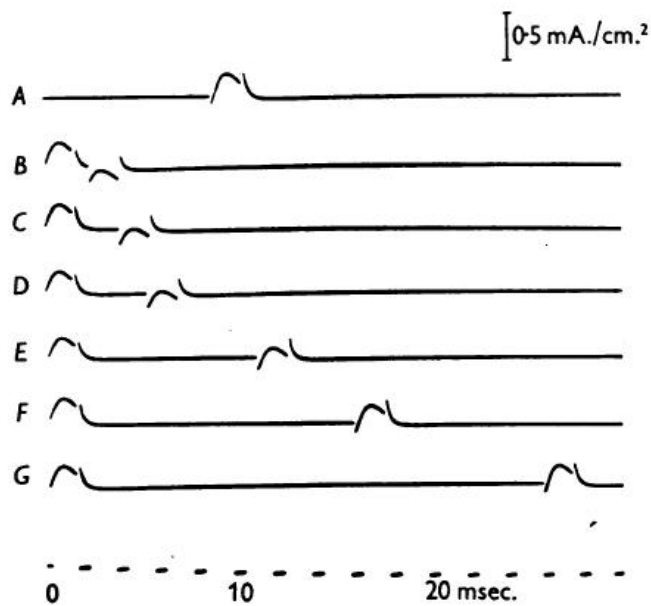


图 6. 与连续施加的两个方波相关的膜电流。每个方波的幅度为-44 mV。持续时间 1-8 毫秒。记录 A 单独显示第二个方波，B-G 显示不同间隔的方波。Axon 31; 无补偿的反馈; 温度 4.50°C。

如图 3 所示，并将其绘制成两个脉冲之间的间隔。可以看出，失活的恢复以近似指数的方式进行，时间常数约为 12 毫秒。通过绘图获得类似的曲线和类似的时间常数 ($\frac{dI_{Na}}{dt}_{max}$ 来代替 $(I_{Na})_{max}$ 。该时间常数显然与使用弱调节电压的方法给出的顺序相同 (见表 1)。估计失活时间常数为 -44 mV。可以通过将图 7 中的曲线外推到零时间来获得。这表明在幅度 -44mV 的脉冲结束时，携带钠的系统的可用部分减少到 0.37。持续时间为 1.8 毫秒。因此，失活时间常数为 -44 mV。约为 1.8 毫秒，其与通过第一种方法 (表 1) 的大去极化获得的值具有相同的数量级。通过将曲线拟合到维持 40-50mV 的去极化期间钠电导的变化而获得的时间常数也令人满意。(霍奇金和赫胥黎, 1952c)

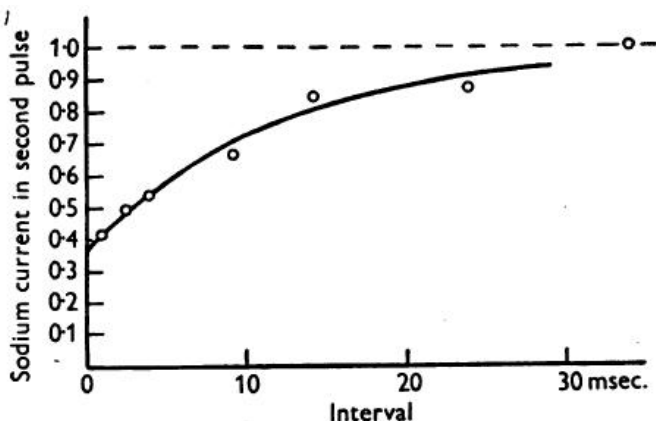


图 7. 从失活中恢复。横坐标：第一个脉冲结束和第二个脉冲开始之间的间隔。纵坐标：如图 3 所示测量第二脉冲中的钠电流，并表示为无条件脉冲中钠电流的一部分。圆是从图 6 中的记录导出的实验点。根据表达式 $1 - 0.63\exp(-t/\tau_h)$ 绘制平滑曲线，其中 $\tau_h = 12$ 毫秒。

双脉冲实验很有意思,因为它强调了与复极化相关的钠电导快速下降与维持去极化期间缓慢下降之间的差异。这两个事件都导致钠电流减少,但潜在的机制明显不同。在第一种情况下,必须假设复极化将活性膜转化为静息膜;在第二种方法中,延长的去极化使其变成难治性或失活状态,当纤维被复极化时,它以相对慢的速率恢复。不能认为复极化通过制备活性物质来降低钠电导膜耐火材料。如果是这样,可以预期第二脉冲期间的内向电流将在短时间间隔内减小到零,而不是如图7中的37%。减少到37%显然与钠的不完全下降有关。在第一脉冲期间的电导而不是由于在第一脉冲结束时的复极化导致的快速和完全衰减。

讨论

本文及其前面的实验证据(Hodgkin&Huxley, 1952 a, b)表明,膜电位对系统有两种不同的影响,使钠离子能够流过膜。膜电位变化的早期影响是当纤维去极化时钠电导的快速增加,并且当它被复极化时迅速减少。晚期效应是在维持的去极化期间缓慢发作难治性或无活性状态并且在复极化后缓慢恢复。处于耐火或无活性状态的膜类似于处于静止状态的膜,具有低钠传导性。它的不同之处在于,如果纤维去极化,它不会增加钠电导。差异允许通过诸如本文中描述的方法测量灭活。结果表明,最终灭活水平和接近该水平的速率都受膜电位的影响很大。在高膜电位下,似乎不存在失活,在低膜电位下,其以约1.5毫秒的时间常数接近完成。该结论与前证据明显一致,这表明钠电导率下降到低水平,时间常数为1-2毫秒。在大规模维持去极化期间(Hodgkin&Huxley, 1952a)。两组实验可以通过陈述钠电导的变化在很宽的膜电位范围内是瞬时的来概括。去极化后持续的失活明显与难治状态的存在和调节有关。它不是唯一关注的因素,因为提高的钾电导的持续性也将有助于将膜电位保持在正值,因此倾向于使纤维不合适。这两个过程的相对重要性只能通过本系列最终论文(Hodgkin&Huxley, 1952c)中描述的类型数值分析来判断。

总结

1. 枪乌贼巨轴突的膜电位的微小变化与表面膜经历其钠电导的特征性增加的能力的大的改变相关。
2. 稳定的去极化10 mV。降低与45 mV的突然去极化相关的钠电流。约60%。稳中有升10 mV。将与随后的去极化相关的钠电流增加约50%。
3. 通过说明去极化逐渐使系统失活使钠离子穿过膜来描述这些效应。
4. 在稳定状态下,如果膜电位降低30 mV,则灭活似乎几乎完成。如果增加30 mV,几乎不存在。在这些限制之间,失活量由平滑的对称曲线确定,并且在实验开始时在静止纤维中完成约40%。
5. 在6°C,灭活过程的 $V = 0$,时间常数约为10毫秒; $V = -30$ mV,约1.5毫秒。。在 $V = 30$ mV时,大约5毫秒。

参考文献

- HODGKIN, A. L. (1951). The ionic basis of electrical activity in nerve and muscle. *Biol. Rev.* 26, 339-409.
- HODGKIN, A. L. & HUXLEY, A. F. (1952a). Currents carried by sodium and potassium ions through the membrane of the giant axon of *Loligo*. *J. Physiol.* 116, 449-472.
- HODGKIN, A. L. & HUXLEY, A. F. (1952b). The components of membrane conductance in the giant axon of *Loligo*. *J. Physiol.* 116, 473-496.
- HODGKIN, 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).

HODGKIN, A. L., HuxLEY, A. F. & KATZ, B. (1952). Measurement of
current-voltage relations in the membrane of the giant axon of Loligo.
J. Physiol. 116, 424-448.