

HH 模型的综述

1 前言

Hodgkin-Huxley 模型,简称 HH 模型,由英国著名生理学家 Hodgkin 和 Huxley 于 20 世纪 50 年代提出。信息是如何在神经系统中传导的?在上世纪前期这是一个困扰很多神经学家的问题。在 20 世纪中期,在英国剑桥大学生理学家 Hodgkin 与 Huxley 的共同努力下,这个问题得以解决。1939 年, Hodgkin 就在枪乌贼的巨大神经轴突上测到了静息电位,并探测到了膜电位的突然变化。在二战期间,他们的研究被迫中断,战争结束后,1948-1949 年间,他们运用当时先进的电压钳对大西洋枪乌贼的巨大轴突的放电特性进行了实验研究并获得大量的实验数据,他们对获得的实验数据进行了处理和曲线拟合,以离子通道电流学说最终揭示了神经元的电活动机制,提出了神经信息传导的理论数学模型,即描述神经元动作电位产生和传导机制的 HH 模型,这也与理论完全契合。1963 年,他们凭借此贡献,一举摘得当年诺贝尔生理学及医学奖。HH 模型在神经元特性描述上最接近于生物学实际,在计算神经科学领域广泛使用。它包含了神经元所具有的很多特性,例如离子通道、激活、失活以及动作电位。HH 模型对神经元的电活动在离子层面进行了解释,神经元细胞膜上包含着不同类型的离子通道,具体包括钠离子通道、钾离子通道以及对少许无机盐离子起控制作用的漏通道。不同离子通道上分布着门控蛋白,对通过通道的离子起约束作用,这使得神经元细胞膜对不同的离子有了选择通透性,正是神经元细胞膜的这种离子选择通透性,使得神经元可以产生丰富的电活动。在数学层面,门控蛋白的约束作用被等效为离子通道电导,离子通道电导变成一个因变量,随离子通道的激活变量与失活变量的变化而变化,离子通道电导、离子通道反转电势以及膜电位共同决定离子通道电流,钠离子通道电流、钾离子通道电流、漏电流以及因膜电位变化在膜电容上产生的电流共同组成了一个总电流,因此,HH 模型也将细胞膜等效为一个电路图,如下图所示。

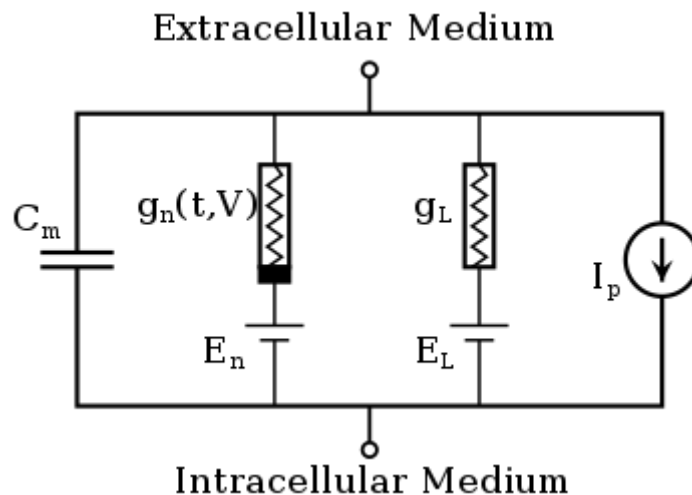


图 1 Hodgkin-Huxley 型号的基本组件。Hodgkin-Huxley 型模型代表细胞膜的生物物理特征。脂质双层表示为电容。电压门控和泄漏离子通道分别由非线性和线性电导表示。驱动离子流的电化学梯度由电池表示,离子泵和交换器由电流源表示。

基于现有文献, HH 数学模型于 1952 年由霍奇金 27 出版和 Huxley 在表征鱿鱼轴突的动作潜力方面取得了重大成功。接下来, 他们撰写了基于鱿鱼巨人实验的膜的行为的数学描述轴突作为实验主体。之后, 他们不断发表四篇论文来描述这一点模型 (Hodgkin 和 Huxley, 1952a, b, c, d, e)。1962 年, George, E. P. 和 E. A. Johnson 研究了这一反应 Sample 等。HH 模型对温度和化学冲动的影响 (George and Johnson, 1962)。为了分析 HH 模型的动态特性, 除直流电刺激外, 还存在交流电的刺激。例如, 1983 年, Fitzhugh, R 考虑了 HH 模型中的正弦电压钳问题 (Fitzhugh, 1983)。此外, Bedrov, Y. A. 等人于 1992 年开始研究 HH 模型参数空间中的解 (Bedrov Y. A., 1992)。还有许多其他方法可以解决 HH 模型。例如, Baravalle, R 等人在 2017 年提出了 HH 模型的路径积分方法 (Baravalle, 2017)。鉴于 HH 是最经典的神经元模型之一, 2017 年, Cano, G 和 R. Dilao 探索了 HH 模型中的间歇性 (G. 和 Dilao, 2017), 而 Yuan Yi 等人进行了锁相基于 HH 模型的神经元放电节律分析。2008 年, J. R. 继续进行 HH 方程的简单修改解释了鱿鱼巨轴突中的 3 型兴奋性 (Clay, 2008)。此外, 邓, B. 在 2017 年给出了 HH 方程的替代模型 (Deng, 2017)。而且, 关于离子通道的研究在 HH 模型中尤为重要。1993 年, Ronald F. Fox 和 Yan-nan Lu 认为, 在 n, m, h 的离子通道计算中采用的功率不是绝对的。例如, Katalymov 等人研究了 Ranvier 个体节点的神经干兴奋性和兴奋性在青蛙神经纤维。1994 年, R. F. Fox 试图提出更加简洁的模型, 利用随机性微分方程 (SDEs) 解释马尔可夫链模型产生的随机尖峰活动。同时, 关于他们实验中使用的模型, 他们给出了 n^2 和 m^2h 的描述 1978 年 (Fox 和 Yan-nan 1994)。更重要的是, 还有各种其他离子通道, 例如 h 通道 (Lorincz, 2002; Magee, 1998), A 型钾通道 (Hoffman, 1997), M 型钾通道 (Hu, 2007), G 蛋白偶联内向整流钾 (GIRK) 通道 (Chen 和 Johnston, 2005) 等等。至于钠通道, 一般来说, 有两种类型的钠电流: 瞬时或快速钠电流和持续或缓慢的钠电流。在躯体和轴突小丘特殊神经元的细胞, 发现了快速的钠电流。在过去的研究中, 对于持久性钠通道, 我们知道前 Böingerz 复合体的模型。它是一组与呼吸相关的神经元脑干中的节奏生成。因此, 具体分析将很容易推广到其他分析计算离子电导的能力 (Billock, 2010)。来自 R. F. Fox 和 Y. N. Lu 的工作已经有很多研究利用随机微分方程 (SDEs) 的简单模型来解释基于马尔可夫链模型思想的随机尖峰活动 (Fox 和 Yan-nan, 1994)。埃文 A. 托马斯等人。建立了一个马尔可夫钠通道门控模型, 当有卡马西平和苯妥英时, 它可以再现对电压钳实验的反应。他们将这种马尔可夫链模型合并到一个生物物理真实的神经元和网络计算机中进行验证 (Thomas Evan A, 2013)。最后但并非最不重要的是, HH 模型经典的原因在于离子通道的预测与实验结果一致。对于钠和钾通道, 开关变量的特定形式被门控以计算离子电导。然而, 每个过程门控变量的开放和闭合状态是不同的 (Armstrong, 2006)。同时, 建立了激活和失活状态的动态系统, 以研究离子电导随着离子通道激活的激活而变化的动态现象。

2 主题

电压钳位期间膜电流的数学描述

我们分析的第一步是将总膜电流分成容量电流和离子电流。从而

$$I = C_M \frac{dV}{dt} + I_i$$

其中 I 是总膜电流密度（向内电流为正）； I_i 是离子电流密度（向内电流为正）； V 是膜

电位从其静止值的位移（去极化正值）； C_M 是每单位面积的膜容量（假设常数）； t 是时间。

这个等式的理由是它是最简单的可以使用的，并且它给出的膜容量值与 V 的大小或符号无关，并且几乎不受 V 的时间过程的影响（例如，参见 Hodgkin 等人，1952 年的表 1）。容量电流和离子电流并联的证据（如方程（1）所示）测量的离子电流与从下式计算的之间的相似性提供， $-C_M \frac{dV}{dt}$ 同时 $I = 0$ （Hodgkin 等，1952）。

关于等式必须做出的唯一主要保留。（1）是它不考虑膜中的介电损耗。没有简单的方法来估计这种近似引入的误差，但是由于电容浪涌的时间过程与完美电容器的计算结果相当接近（Hodgkin 等，1952），因此不认为它很大。离子电流膜电流的进一步细分可以通过将离子电流分成由钠离子（ I_{Na} ），钾离子（ I_K ）和其他离子（ I_l ）携带的组分来实现：

$$I_i = I_{Na} + I_K + I_l$$

单个离子电流在本系列的第三篇论文（Hodgkin & Huxley, 1952b）中，我们发现膜的离子渗透性可以用离子电导（ g_{Na} ， g_K 和 g_l ）令人满意地表达。通过这些关系从这些获得各个离子电流：

$$I_{Na} = g_{Na}(E - E_{Na})$$

$$I_K = g_K(E - E_K)$$

$$I_l = g_l(E - E_l)$$

其中 E_{Na} 和 E_K 是钠离子和钾离子的平衡电位。 E_l 是由氯化物和其他离子引起的“漏电流”为零的电位。对于实际应用，在表格中编写这些方程式很方便

$$V_{Na} = E - E_{Na}$$

$$V_K = E - E_K$$

$$V_l = E - E_l$$

然后可以直接测量 V_{Na} , V_K , V_1 作为静止电位的位移。

离子电导

第一部分的讨论表明，从第一原理计算钠和钾电导的时间过程几乎没有希望。我们的目的是找到以合理的精度描述电导的方程式，并且足以简单地理论计算动作电位和不应期。为了便于说明，我们将尝试为方程提供物理基础，但必须强调所给出的解释不太可能提供正确的膜图像。

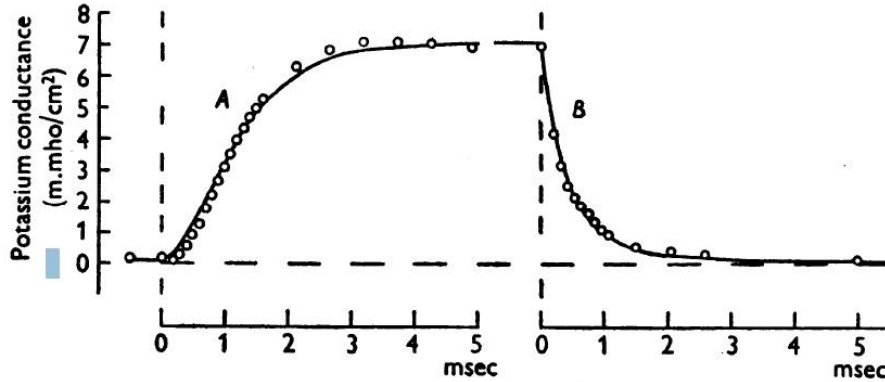


图 2. A 与 25 mV 去极化相关的钾电导的上升；B，与复极化相关的钾电导下降至静息电位。圈子：从霍奇金和赫胥黎（1952b，图 13）重新绘制的实验点。A 的最后一点与 B 轴 18 中的第一点相同，即胆碱海水中的 21°C。根据方程绘制平滑曲线。公式 (11) 具有以下参数：

	Curve A ($V = -25$ mV)	Curve B ($V = 0$)
g_{K0}	0.09 m.mho/cm ²	7.06 m.mho/cm ²
$g_{K\infty}$	7.06 m.mho/cm ²	0.09 m.mho/cm ²
τ_n	0.75 msec	1.1 msec

首先，当轴突去极化时，钠和钾电导都会随着延迟而增加，但是当它被复极化时没有明显的浮动。这由图 2 中的圆圈说明，其显示与持续 4-9 毫秒的 25mV 的去极化相关的钾电导的变化。如果 g_K 用作变量，则记录的末尾可以通过一阶方程

拟合，但需要三阶或四阶方程来描述开始。一个有用的简化是通过假设 g_K 与服从一阶方程的变量的四次方成比例来实现。在这种情况下，钾电导从零上升到有限值由 $\exp(-4t)$ 描述，而下降由 $\exp(-4t)$ 给出。因此，电导的上升显示出明显的拐点，而下降是一个简单的指数。使用立方体而不是第四种力量的类似假设描述了钠电导的初始上升，但是必须包括表示失活的术语以长期覆盖行为。

钾电导

用于描述钾电导的正式假设是：

$$g_K = \bar{g}_K n^4$$

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(1-n) - \beta_n n$$

其中 \bar{g}_K 是一个电导常数， α_n , β_n 是速率常数，它随电压变化而不随时间变化，

并且具有时间的尺寸， n 是无量纲变量，可以在 0 和 1 之间变化。如果我们假设当四个相似的颗粒占据膜的某个区域时钾离子只能穿过膜，则这些方程可以给出物理基础。 n 表示颗粒在特定位置（例如在膜内部）的比例， $1-n$ 表示在其他地方（例如在膜的外部）的比例。 α_n 确定从外部到内部的转移速率，而 β_n 确定相反方向的转移。如果颗粒具有负电荷，则应该增加并且当膜去极化时翅片应该减少。这些方程的应用将根据图 3 中的曲线族来讨论。这里的圆是实验观察到与去极化相关的钾电导的上升，而平滑曲线是方程的理论解。（6）和（7），在由 $V = 0$ 定义的静止状态下， n 具有由下式给出的静止值

$$n_0 = \frac{\alpha_{n0}}{\alpha_{n0} + \beta_{n0}}$$

如果 V 突然改变，则 α_n 和 β_n 立即采用适合新电压的值。（7）的解决方案满足

当 $t = 0$ 时 $n = n_0$ 的边界条件

$$n = n_\infty - (n_\infty - n_0) \exp(-t / \tau_n)$$

$$n_\infty = \alpha_n / (\alpha_n + \beta_n)$$

$$\tau_n = 1 / (\alpha_n + \beta_n)$$

来自等式（6）这可以转换成适合与实验结果比较的形式，即

$$g_K = \{(g_{K\infty})^{1/4} - [(g_{K\infty})^{1/4} - (g_{K0})^{1/4}] \exp(-t / \tau_n)\}^4$$

其中 $g_{K\infty}$ 是电导最终获得的值， g_{K0} 是 $t = 0$ 时的电导。从图 3 中计算出图 3 中的平滑曲线

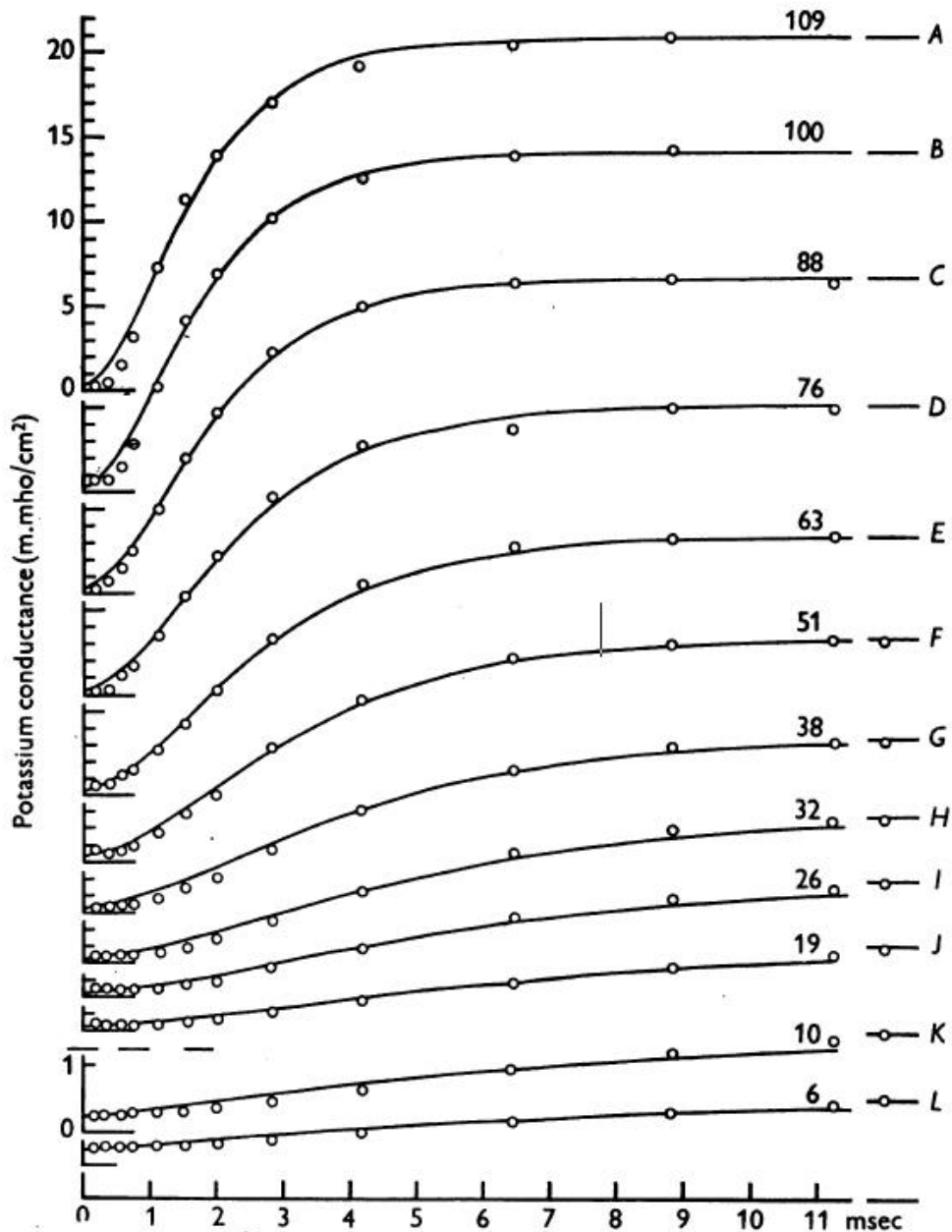


图3. 与不同去极化相关的钾电导的上升。圆圈是在轴突17上获得的实验点，温度为6-7°C，使用在海水和胆碱海水中的观察（参见 Hodgkin & Huxley, 1952a）平滑曲线来自方程。（11）具有 $g_{K0} = 0.24 \text{ m.mho/cm}^2$ 和其他参数如表1所示。时间刻度适用于所有记录。纵坐标刻度在上十条曲线（A至J）中相同，并且在下面两条曲线（K和L）中增加四倍。每条曲线上的数字给出以mV为单位的去极化。

等式（11）选择 τ_n 值以得到最佳拟合。可以看出，理论曲线和实验曲线之间存在合理的一致性，除了后者显示出更多的初始延迟。可能已经获得了第五或第六种力量更好的协议，但这种改善并不值得额外的并发症。速率常数 α_n 和 β_n 。在大的去极化 $g_{K\infty}$ 似乎接近渐近线大约比-100 mV 的电导率高 20-50%。

TABLE 1. Analysis of curves in Fig. 3

Curve	V (mV) (1)	$g_{K\infty}$ (m.mho/cm ²) (2)	n_{∞} (3)	τ_n (msec) (4)	α_n (msec ⁻¹) (5)	β_n (msec ⁻¹) (6)
—	(-∞)	(24.31)	(1.000)	—	—	—
A	-109	20.70	0.961	1.05	0.915	0.037
B	-100	20.00	0.953	1.10	0.866	0.043
C	-88	18.60	0.935	1.25	0.748	0.052
D	-76	17.00	0.915	1.50	0.610	0.057
E	-63	15.30	0.891	1.70	0.524	0.064
F	-51	13.27	0.859	2.05	0.419	0.069
G	-38	10.29	0.806	2.60	0.310	0.075
H	-32	8.62	0.772	3.20	0.241	0.071
I	-26	6.84	0.728	3.80	0.192	0.072
J	-19	5.00	0.674	4.50	0.150	0.072
K	-10	1.47	0.496	5.25	0.095	0.096
L	-6	0.98	0.448	5.25	0.085	0.105
—	(0)	(0.24)	(0.315)	—	—	—

其中，第 1 栏显示以 mV 为单位的去极化;2, 最终的钾电导;3, $n_{\infty} = (g_{K\infty} / \bar{g}_K)^{1/4}$; 4, 用于计算曲线的时间常数; 5, $\alpha_n = n_{\infty} / \tau_n$; 6, $\beta_n = (1 - n_{\infty}) / \tau_n$ 选择 24-31 的数字为 \bar{g}_K , 因为它使得 n_{∞} 的渐近值比 -100mV 的值大 5%。出于计算的目的, 我们假设在渐近线处 $n = 1$, 其在 $V = -100\text{mV}$ 时比 $g_{K\infty}$ 的值大约 20%。这些假设在某种程度上是任意的, 但应该引入很小的误差, 因为我们不关心 $g_{K\infty}$ 在去极化大于约 110 mV 时的行为。在图 3 所示的实验中, $g_{K\infty}$ 在 $V = -100\text{mV}$ 时 = 20 m.mho/cm^2 。因此选择 \bar{g}_K 接近 24 m.mho/cm^2 。该值用于通过等式计算各种电压下的 n_{∞} (6)。然后可以从以下关系中获得 α_n 和 β_n , 这些关系是从等式得到的。(9) 和 (10):

$$\alpha_n = n_{\infty} / \tau_n$$

$$\beta_n = (1 - n_{\infty}) / \tau_n$$

通过该方法分析图 3 中的曲线的结果示于表 1 中。

可以从与复极化相关的钾电导的下降获得 a 和翅的静息值的估计。程序基本相同, 但结果是近似的, 因为当膜电位高时, 没有准确知道钾电导的静息值。图 2 说明了一个实验, 其中在 25mV 的去极化后膜电位恢复到其静止值。可以看出, 钾电导的上升和下降与从方程式计算的理论曲线合理地一致。(11) 适当选择参数后。从这些参数导出的速率常数是 (以 ms 为单位):

当 $V = 0$ 且 $\alpha_n = 0.21$ 时, $\beta_n = 0.7$, 当 $V = -25$ 且 $\alpha_n = 0.9$ 时, $\beta_n = 0.43$

为了找到连接 α_n 和 β_n 与膜电位的函数, 我们收集了所有测量结果并将其绘制成 V 如图 4 所示。通过采用 3 的温度系数 (Hodgkin 等人, 1952) 并且缩放到 6°C, 允许温度的差异。通过取代胆碱海中的值的来源考虑了用胆碱取代钠对静息电位

的影响 4 mV。连续，曲线显然非常适合实验数据，由以下表达式计算：

$$\alpha_n = 0.01(V + 10) / [\exp(\frac{V + 10}{10}) - 1]$$

$$\beta_n = 0.125 \exp(V / 80)$$

其中 α_n 和 β_n 以倒数 msec 给出，V 是膜电位从其静止值 (mV) 的位移。

这些表达式还应给出任何膜电位 (v) 下稳定钾电导 ($g_{K\infty}$) 的令人满意的公式，

因为这种关系隐含在 α_n 和 β_n 的测量中。这由图 5 说明，其中横坐标是膜电位，

纵坐标是 $(g_{K\infty} / \bar{g}_K)^{1/4}$ 平滑曲线由方程式计算。(9) 用 α_n 和 β_n 代替公式 (12) 和

(13)。图 4 显示， β_n 与超过大部分范围相比， α_n 较小；因此，我们不重视将

与 V 相关的曲线，并且使用了最简单的表达式，它给出了合理的拟合。选择 α_n 的

功能有两个原因。首先，它是最简单的一个适合实验结果的，其次，它与 Goldman (1943) 推导出的带电粒子在恒定场中运动的方程式非常相似。因此，如果认为

α 和 β 随膜电位的变化是由于 γ 的影响，我们的方程可以给定一个定性的物理基

础。当 V 大且为正时，带电粒子的运动的电场作用在膜的外侧，当大而负时，在内侧作用。由于交流和 f 关于 E=0 不对称，所以不能按下类比，因为如果高曼的理论以简单的形式存在，它们应该是对的。更好的协议可能可以通过假设膜结构中的一些不对称性来获得，但这种假设被认为太过投机，无法获利。

MEMBRANE CURRENT IN NERVE

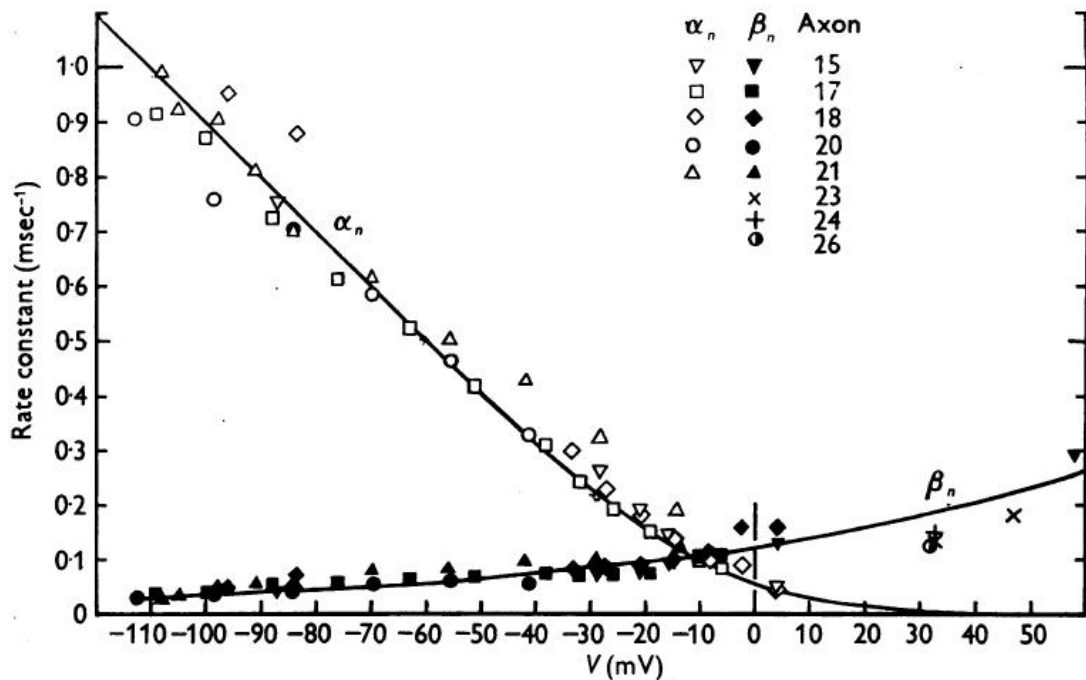


图 4. 横坐标：膜电位减去海水中的静息电位。纵坐标：速率常数确定 6° C 时钾电导的上升 (α_n) 或下降 (β_n)。假设胆碱海水的静息电位比普通海水高 4 mV；假设温度差异为假设通过图 3 和表 1 所示的方法获得 $V < 0$ 的所有值； $V > 0$ 的值是通过与膜电位增加或从复极化到静息相关的钾电导的下降获得的。在胆碱海水中的潜力（例如图 2）。轴突 17-21 在 6-11 度，其余在约 200°C。平滑曲线从方程 (12) 和 (13) 中得出。

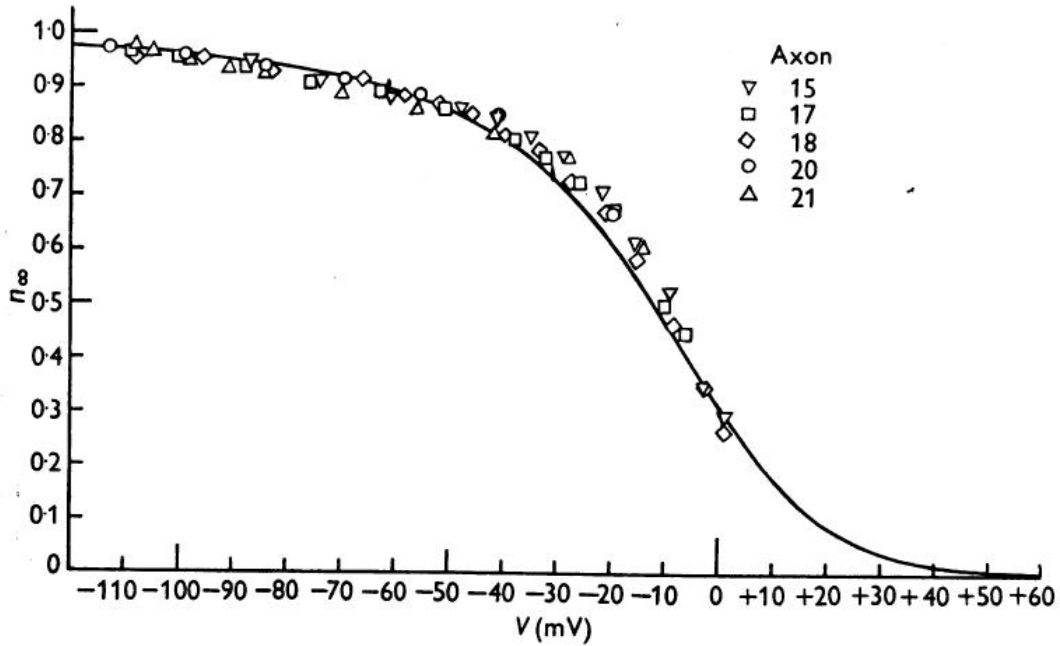


图 5. 横坐标：膜电位减去海水中的静息电位。纵坐标：n 的实验测量，由稳定的钾电导通过关系式 n 计算。
 $n_\infty = (g_{K\infty} / \bar{g}_K)^{1/4}$ ，其中 \bar{g}_K 是最大钾传导率。根据方程绘制平滑曲线。

钠电导

至少有两种描述钠电导瞬时变化的一般方法。首先，我们可以假设钠电导由一个遵循二阶微分方程的变量确定。

其次，我们可以假设它由两个变量确定，每个变量服从一阶方程。这两种选择大致对应于与失活性质相关的两种一般类型的机制（第 502-503 页）。选择第二种替代方案，因为它更容易应用于实验结果。

正式的假设是：

$$g_{Na} = m^3 h \bar{g}_{Na}$$

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m (1 - m) - \beta_m m$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h (1 - h) - \beta_h h$$

其中 \bar{g}_{Na} 是常数， α 和 β 是 V 的函数但不是 t 的函数。

如果假定钠电导与膜内部的位点数成比例，则这些方程可以给出物理基础，所述

位点由三个活化分子同时占据但不被失活分子阻断。 m 表示内部活化分子的比例，外部比例为 $1-m$; h 是外部灭活分子的比例，内部比例为 $1-h$ 。 α_m 或 β_m 和 α_h 或 β_h 表示两个方向上的传输速率常数。

首先将根据图 6 中的曲线族来讨论这些方程的应用。这里，圆是电压钳期间钠电导的上升和下降的实验估计，而平滑曲线是从方程计算的。(14) - (16) 等式的解决方案。(15) 和 (16) 满足边界条件 $m = m_0$ 和 $h = h_0$ 在 $t = 0$ 时

$$m = m_\infty - (m_\infty - m_0) \exp(-t / \tau_m)$$

$$h = h_\infty - (h_\infty - h_0) \exp(-t / \tau_h)$$

在静止状态下，与大的去极化期间获得的值相比，钠电导非常小。因此，我们忽略了 m_0 去极化大于 30 mV。此外，如果 $V < -30\text{mV}$ ，则灭活非常接近完成，因此 h 。也可以忽略不计。然后，钠电导的表达变为

$$g_{Na} = g'_{Na} [1 - \exp(-t / \tau_m)]^3 \exp(-t / \tau_h)$$

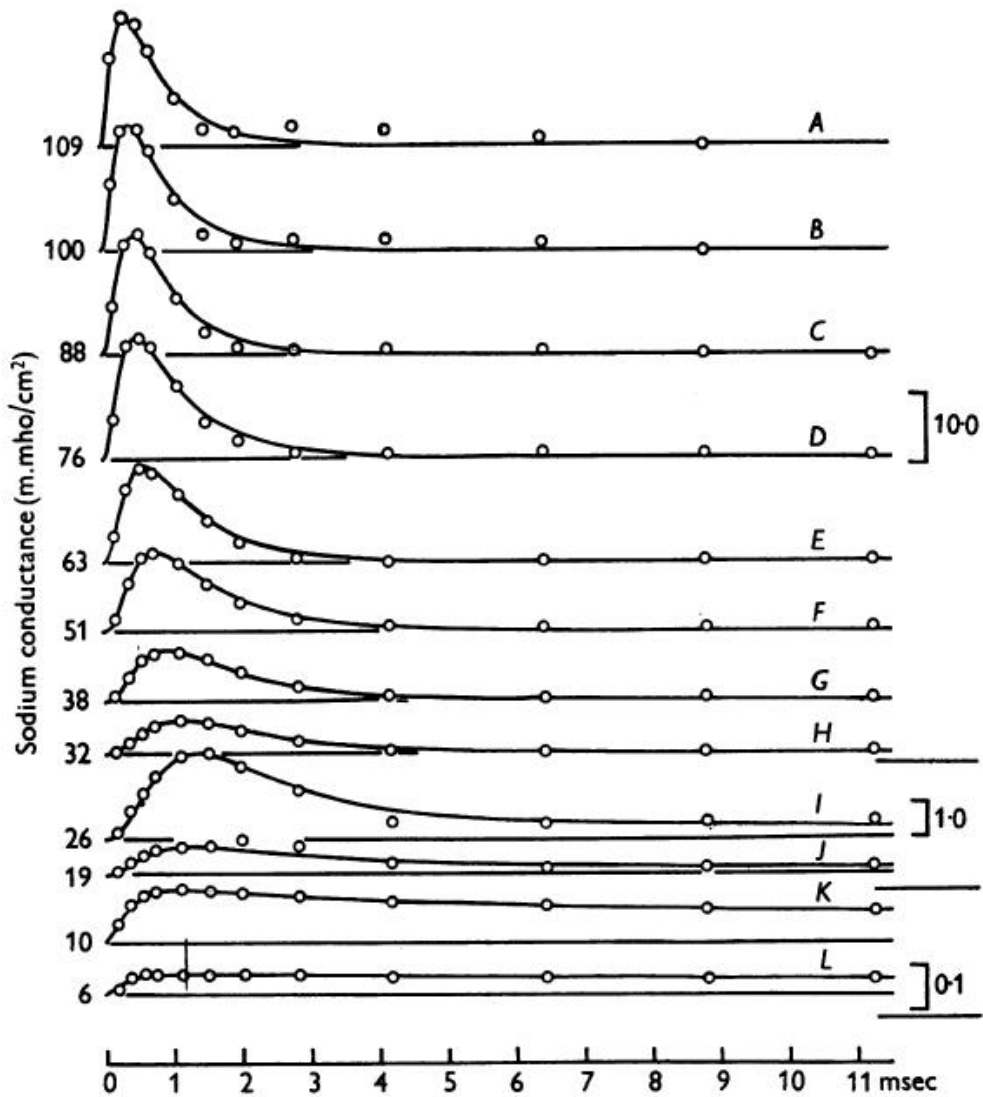


图 6. 与不同去极化相关的钠电导的变化。圆圈是在轴突 17 上获得的钠电导的实验估计，温度为 6-7°C (图 3)。平滑曲线是理论曲线，参数如表 2 所示；从中抽取的 A 到 H. 如图 19 所示，I 至 L 为 14, 17, 18, $\bar{g}_{Na} = 70.7 m.mho/cm^2$ 。右边的纵坐标以 $m.mho/cm^2$ 给出。左边的数字表示以 mV 为单位的去极化。时间刻度适用于所有曲线。

其中 $g'_{Na} = m^3 h_0 \bar{g}_{Na}$ 和是当 h 保持在其静止水平 (h_0) 时钠传导率将达到的值。

公式。(19) 通过将后者绘制在双对数纸上并将其与用不同比率的 τ_n 绘制的一系列理论曲线的类似图进行比较而拟合到实验曲线上。通过该方法获得图 6 中的曲线 A 至 H 并给出。

表 2: 图片 6 的分析曲线

Curve	V (mV)	g'_{Na} (m.mho/cm ²)	m_{∞}	τ_m (msec)	α_m (msec ⁻¹)	β_m (msec ⁻¹)	τ_h (msec)	h_{∞}	α_h (msec ⁻¹)	β_h (msec ⁻¹)
—	(-∞)	(42.9)	(1.00)	—	—	—	—	—	—	—
A	-109	40.3	0.980	0.140	7.0	(0.14)	0.67	(0)	(0)	1.50
B	-100	42.6	0.997	0.160	6.2	(0.02)	0.67	(0)	(0)	1.50
C	-88	46.8	1.029	0.200	5.15	(-0.14)	0.67	(0)	(0)	1.50
D	-76	39.5	0.975	0.189	5.15	0.13	0.84	(0)	(0)	1.19
E	-63	38.2	0.963	0.252	3.82	0.15	0.84	(0)	(0)	1.19
F	-51	30.7	0.895	0.318	2.82	0.33	1.06	(0)	(0)	0.94
G	-38	20.0	0.778	0.382	2.03	0.58	1.27	(0)	(0)	0.79
H	-32	15.3	0.709	0.520	1.36	0.56	1.33	(0)	(0)	0.75
I	-26	7.90	0.569	0.600	0.95	0.72	(1.50)	(0.029)	(0.02)	(0.65)
J	-19	1.44	0.323	0.400	0.81	1.69	(2.30)	(0.069)	(0.03)	(0.40)
K	-10	0.13	0.145	0.220	0.66	3.9	(5.52)	(0.263)	(0.05)	(0.13)
L	-6	0.046	0.103	0.200	0.51	4.5	(6.73)	(0.388)	(0.06)	(0.09)
—	(0)	(0.0033)	(0.042)	—	—	—	—	(0.608)	—	—

表 2 中示出了 g'_{Na} , τ_m 和 τ_h 值。曲线 I 至 L 是从方程式获得的。(17) 和 (18) 假设 h_{∞} 并且 τ_h 具有根据先前论文 (Hodgkin & Huxley, 1952c) 中描述的实验计算的值。速率常数 α_m 和 β_m 。将理论曲线拟合到实验点后, 通过与 α_m 和 β_m 类似的程序找到 α_n 和 β_n , 即

$$\alpha_m = m_{\infty} / \tau_m$$

$$\beta_m = (1 - m_{\infty}) / \tau_m$$

通过该方法分析图 3 中 m_{∞} 的值是基于 g_{Na} 得到的。在 m_{∞} 去极化时接近统一。

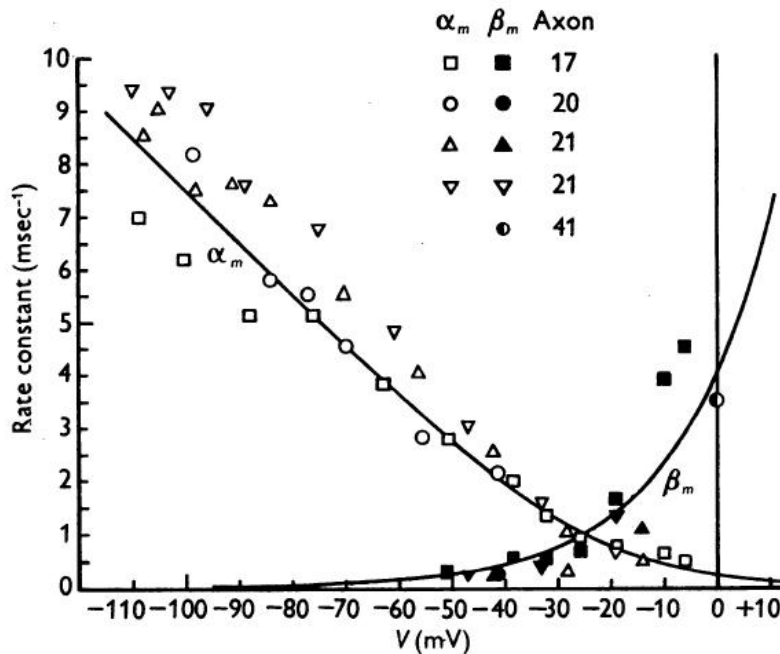


图 7. 横坐标: 膜电位减去海水中的静息电位。纵坐标: 速率常数 (α_m 和 β_m) 确定 6°C 下钠电导的初始变化。V < 0 的所有值均通过图 6 和表 2 所示的方法获得; V = 0 时的值是从与复极化到静息电位相关的钠电导的下降获得的。温度在 3 和 11°C 之间变化, 并且允许假设 Q_{10} 为 3。平滑曲线从方程 (20) 和 (21) 中得出。

从不同的实验中收集 α_m 和 β_m 的值，通过采用 3 的 Q_{10} 将温度降低到 60°C 并以图 7 中所示的方式绘制。 $V = 0$ 的点从我们认为最多的实验获得可靠地估计速率常数，确定膜复极化时钠电导的下降（Hodgkin & Huxley, 1952b, 表 1, 轴 41）。根据公式绘制图 7 中的平滑曲线：

$$\alpha_m = 0.01(V + 25) / [\exp(\frac{V + 25}{10}) - 1]$$

$$\beta_m = 4 \exp(V / 18)$$

其中 α_m 和 β_m 以 msec^{-1} 表示， V 以 mV 表示。

图 8 说明了 m_∞ 之间的关系。符号是实验估计值，平滑曲线由等式计算

$$m_\infty = \alpha_m / (\alpha_m + \beta_m)$$

其中 α_m 和 β_m 具有等式 (20) 和 (21) 给出的值。

灭活过程的速率常数由表达式计算

$$\alpha_h = h_\infty / \tau_h$$

$$\beta_h = (1 - h_\infty) / \tau_h$$

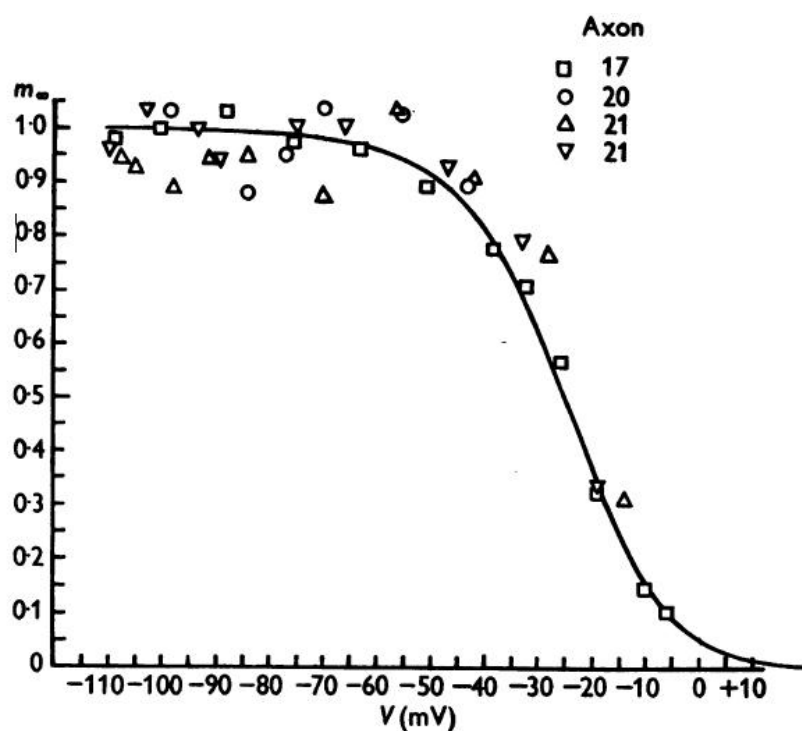


图 8. 横坐标：膜电位减去海水中的静息电位。纵坐标： m_∞ 通过拟合曲线得到在不同去极化时观察到的钠

电导的变化（例如图 6 和表 2）。根据方程绘制平滑曲线。实验点与钠电导的立方根成比例，如果没有失活，则可以获得钠电导的立方根。

通过这些方程获得的值相对于图 9 中的膜电位作图。 $V < -30\text{mV}$ 的点来自本文中描述的分析（例如表 2），而 $V > -30\text{mV}$ 的点来自于在之前的论文中给出的结果（Hodgkin & Huxley, 1952c）。假设温度系数为 3，并且通过将原点取为对应于 h 的电位，允许静息电位的差异 $h_{\infty} = 0.6$ 。

根据表达式计算该图中的平滑曲线

$$\alpha_h = 0.07 \exp(V/20)$$

$$\beta_h = 1 / [\exp(\frac{V+30}{10}) + 1]$$

h_{∞} 和 V 之间的稳态关系如图 10 所示。根据该关系计算平滑曲线

$$h_{\infty} = \alpha_h / (\alpha_h + \beta_h)$$

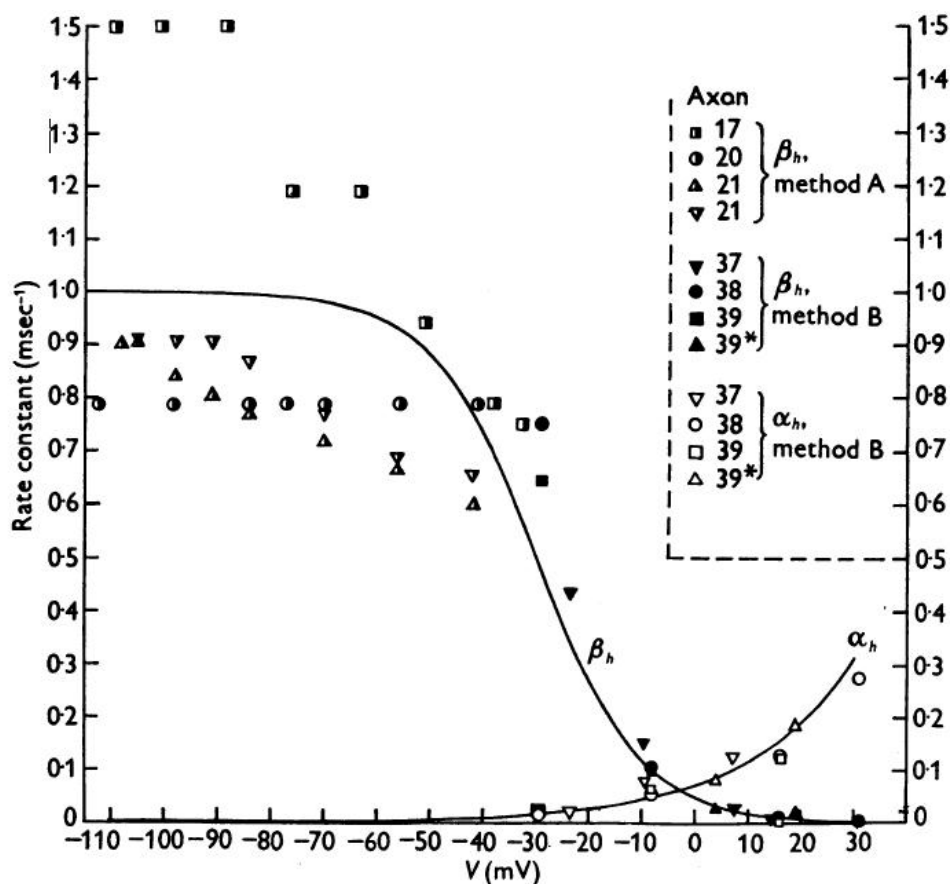


图 9. 作为膜电位 (V) 的函数的失活速率常数 (α_h 和 β_h)。

根据 (23) 和 (24) 计算平滑曲线。 α_h 和 β_h 的实验值是从本文表 2 中的数据 (方法 A) 或 Hodgkin & Huxley (1952c) 的表 1 中给出的 τ_h 和 h_∞ 的值得到的 (方法 B) 获得的。通过以 Q_{10} 为 3 的比例允许温度差异。轴 39 在 19°C 下;所有其他的在 3-9°C。轴突 37 和 39 * 的值被置换为 -1.5 和 -12mV 以得到 $h_\infty = 0.6$ 在 $V = 0$ 时。

与等式 (23) 和 (24) 给出的 α_h 和 β_h 。如果 $V > -30$ mV, 则该表达式近似于先前论文中使用的简单表达式 (Hodgkin & Huxley, 1952c), 即

$$h_\infty = 1 / [\exp(\frac{V_h - V}{7}) + 1]$$

其中 V_h 约为 -2, 并且是 $h_\infty = 0.5$ 的电位。该等式与给出膜外侧的带负电子的比例与膜两侧的这些粒子的总数的电位差的效果相同 (参见第 503 页)。因此, 一致的建议是灭活可能是由于带负电粒子的运动, 当钠离子到达膜内部时阻止钠离子的流动。这是令人鼓舞的, 但必须提到的是, 这种物理理论在没有进一步的临时假设的情况下不会导致令人满意的 α_h 和

β_h 函数。

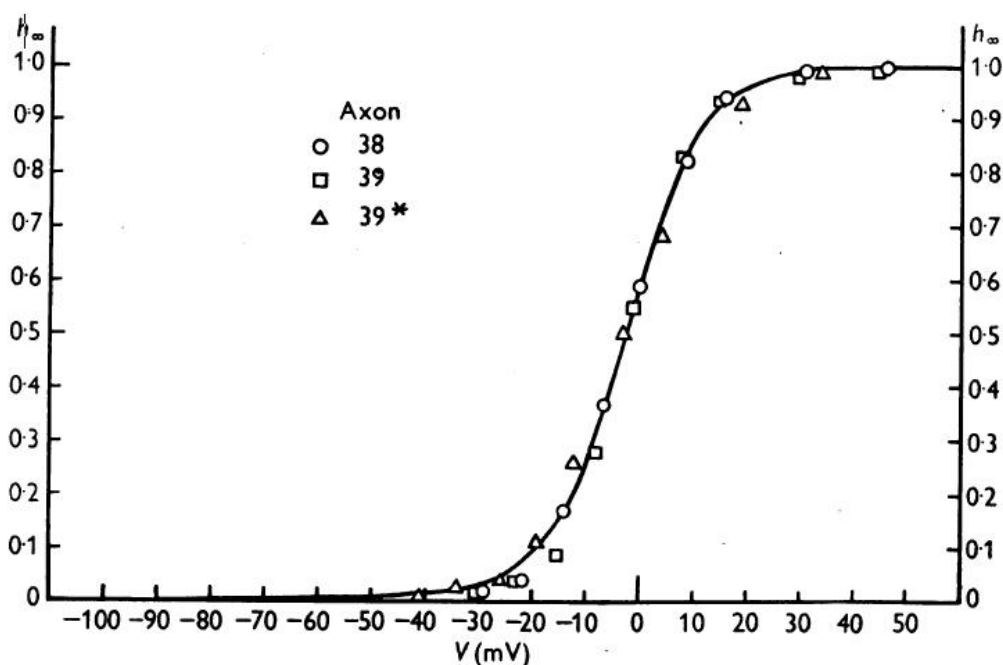


图 10. h 和 V 之间的稳态关系。根据方程绘制平滑曲线。实验点是 Hodgkin & Huxley (1952c) 的表 1 中给出的那些。轴测 38 (5°C) 测量。轴突 39 (19°C) 移位 -1.5 mV。轴突 39 * (3°C, 处于废弃状态的纤维) 移位 -12 mV。该曲线给出了在稳态下容易获得的钠载体系统的分数, 其作为膜电位的函数。

3 总结

我们可以首先收集给出总膜电流作为时间和电压的函数的等式。这些是：

$$I = C_M \frac{dV}{dt} + \bar{g}_K n^4 (V - V_K) + m^3 h \bar{g}_{Na} (V - V_{Na}) + g_l (V - V_{Na})$$

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n (1 - n) - \beta_n n$$

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m (1 - m) - \beta_m m$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h (1 - h) - \beta_h h$$

$$\alpha_n = 0.01(V + 10) / [\exp(\frac{V + 10}{10}) - 1]$$

$$\beta_n = 0.125 \exp(V / 80)$$

$$\alpha_m = 0.01(V + 25) / [\exp(\frac{V + 25}{10}) - 1]$$

$$\beta_m = 4 \exp(V / 18)$$

$$\alpha_h = 0.07 \exp(V / 20)$$

$$\beta_h = 1 / [\exp(\frac{V + 30}{10}) + 1]$$

中心流形

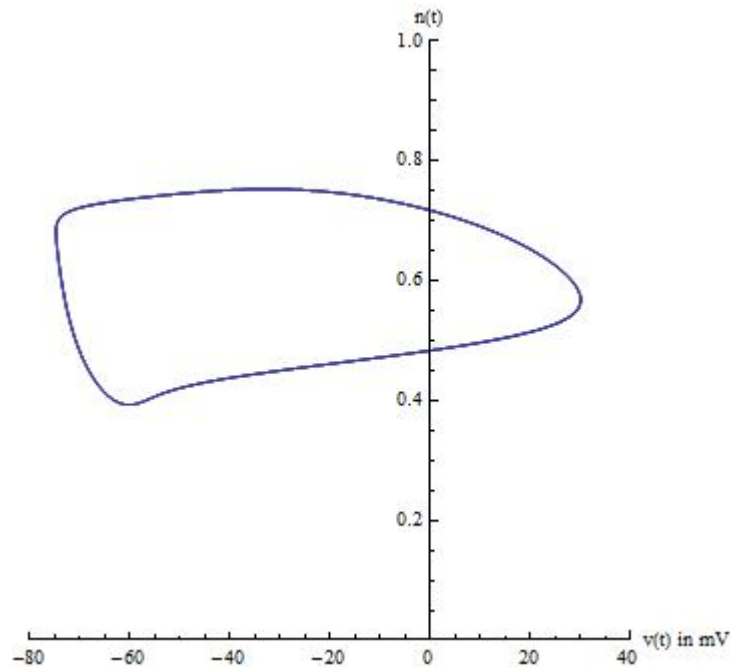
因为有四个状态变量，所以在相空间中可视化路径可能很困难。通常选择两个变量，电压 $v(t)$ 和钾门控变量 $n(t)$ ，允许人们可视化极限循环。但是，必须小心，因为这是一种可视化 4 维系统的特殊方法。这并不能证明极限环的存在。

通过仔细分析系统的雅可比行列可以构建更好的投影，并在平衡点进行评估。具体而言，雅可比行列式的特征值表示中心流形的存在。同样，雅可比行星的特征向量揭示了中心流形的方向。Hodgkin-Huxley 模型具有两个负特征值和两个具有略微正实部的复特征值。随着时间 t 的增加，与两个负特征值相关联的特征向量将减小到零。剩下的两个复特征向量定义了中心流形。换句话说，4 维系统折叠到 2 维平面上。从中心歧管开始的任何解决方案将朝向中心歧管衰减。此外，极限循环包含在中心歧管上。

分叉

如果我们使用注入的电流作为分叉参数，那么 Hodgkin-Huxley 模型经历 Hopf 分叉。与大多数神经元模型一样，增加注入电流将增加神经元的放电率。Hopf

分叉的一个结果是存在最小点火率。这意味着神经元根本不发射（对应于零频率），或者以最小发射速率发射。由于全部或全部原理，动作电位幅度没有平滑增加，而是幅度突然“跳跃”。由此产生的过渡被称为古典鸭式现象，或简称为鸭式。



根据电压 $V(t)$ 和钾门控变量 $n(t)$ 模拟相空间中的霍奇金-赫胥黎模型。闭合曲线称为极限循环。

改进和替代模型

主要文章: 生物神经元模型霍奇金 - 赫胥黎模型被认为是 20 世纪生物物理学的重大成就之一。尽管如此，现代霍奇金 - 赫胥黎型模型已经在几个重要方面进行了扩展：基于实验数据已经合并了额外的离子通道群。Hodgkin-Huxley 模型已经过修改，以结合过渡态理论并生成热力学 Hodgkin-Huxley 模型。[8] 模型通常包含高度复杂的树突和轴突几何结构，通常基于显微镜数据。离子通道行为的随机模型，导致随机混合系。Poisson-Nernst-Planck (PNP) 模型基于离子相互作用的平均场近似和浓度和静电势的连续描述。[10] 还开发了几种简化的神经元模型（例如 FitzHugh-Nagumo 模型，M-L 模型，FHN 模型等等），促进了神经元群的有效大规模模拟，以及对动作电位生成动态的数学洞察。

4 参考文献

Hodgkin AL, Huxley AF (August 1952). "A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve". The Journal of

Physiology. 117(4):500 - 544. doi:10.1113/jphysiol.1952.sp004764. PMC 1392413. PMID 12991237.

Nelson ME (2005) Electrophysiological Models In: Databasing the Brain: From Data to Knowledge. (S. Koslow and S. Subramaniam, eds.) Wiley, New York, pp. 285 - 301

Gray DJ, Wu SM (1997). Foundations of cellular neurophysiology (3rd ed.). Cambridge, Massachusetts [u. a.]: MIT Press. ISBN:978-0-262-10053-3.

Marquardt DW (1963). "An Algorithm for Least-Squares Estimation of Nonlinear Parameters". Journal of the Society for Industrial and Applied Mathematics. 11(2): 431 - 000. doi:10.1137/0111030.

Levenberg K (1944). "A method for the solution of certain non-linear problems in least squares". Qu. App. Maths. 2:164.

Hille B (2001). Ion channels of excitable membranes (3rd ed.). Sunderland, Massachusetts: Sinauer. ISBN 978-0-87893-321-1.

Forrest, M. D. (May 2014). "Can the Thermodynamic Hodgkin-Huxley Model of Voltage-Dependent Conductance Extrapolate for Temperature?". Computation. 2(2): 47 - 60. doi:10.3390/computation2020047.

Pakdaman, K.; Thiullen, M.; Wainrib, G. (2010). "Fluid limit theorems for stochastic hybrid systems with applications to neuron models". Adv. Appl. Probab. 42 (3): 761 - 794. arXiv:1001.2474. doi:10.1239/aap/1282924062.

Zheng, Q.; Wei, G. W. (May 2011). "Poisson-Boltzmann-Nernst-Planck model". Journal of Chemical Physics. 134(19):194101. doi:10.1063/1.3581031.

Almog, e. a., M. (2018). Voltage-gated sodium channels in neocortical pyramidal neurons display cole-moore activation kinetics. Frontiers in Cellular Neuroscience 12. doi:10.3389/fncel.2018.00187.

Armstrong, C. M. (2006). Na channel inactivation from open and closed states. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 103, 17991 - 17996. doi:10.1073/pnas.0607603103.

Baravalle, e. a., R. (2017). A path integral approach to the hodgkin-huxley model. Physica a-Statistical Mechanics and Its Applications 486, 986 - 999. doi:10.1016/j.physa.2017.06.016 447

Bedrov Y. A., e. a. (1992). Partition of the hodgkin-huxley type model parameter space into the regions of qualitatively different solutions. Biological cybernetics 66, 413 - 418. doi:10.1007/BF00197721.

Billock, V. A. (2010). Mathematical Foundations of Neuroscience (Macmillan Building, 4 Crinan st, London N1 9XW, England: Nature Publishing Group) Frontiers 17 Sample et al.

Chen, X. X. and Johnston, D. (2005). Constitutively active g-protein-gated inwardly rectifying k⁺ channels in dendrites of hippocampal cal pyramidal neurons. Journal of Neuroscience 25, 3787 - 3792. doi:10.1038/36632

Chow CC, W. J. (1996). Spontaneous action potentials due to channel fluctuations.

Biophysical journal 71, 3013 – 21. doi:10.1016/S0006-3495(96)79494-8

Clay, e. a., J. R. (2008). A simple modification of the hodgkin and huxley equations explains type 3 excitability in squid giant axons. *Journal of the Royal Society Interface* 5, 1421 – 1428. doi:10.1098/rsif.2008.0166

Deng, B. (2017). Alternative models to hodgkin-huxley equations. *Bulletin of Mathematical Biology* 79, 1390 – 141. doi:10.1007/s11538-017-0289

Diba K, S. I., Koch C (2006). Spike propagation in dendrites with stochastic ion channels. *J Comput Neurosci* 20, 77 – 84. doi:10.1007/s10870-006-4770-0

Doi, e. a., S. (2001). Complex nonlinear dynamics of the hodgkin-huxley equations induced by time scale changes. *Biological cybernetics* 85, 51 – 64. doi:10.1007/PL00007996.

Feng, H. T., Changyong; Wang (2014). On exact forms of Taylor' s theorem for vector-valued functions. *Biometrika* 101, 1003. doi:10.1093/biomet/asu061.

FitzHugh, R. (1983). Sinusoidal voltage clamp of the hodgkin-huxley model. *Biophysical journal* 42, 11 – 16. doi:10.1016/S0006-3495(83)84363.

Fox, R. F. and Yan-nan, L. (1994). Emergent collective behavior in large numbers of globally coupled independently stochastic ion channels. *Physical Review E (Statistical Physics, Plasmas, Fluids, and Related Interdisciplinary Topics)* 49, 3421 – 3431. doi:10.1103/PhysRevE.49.3421.

G., C. and Dilao, R. (2017). Intermittency in the hodgkin-huxley model. *Journal of Computational Neuroscience* 43, 115 – 125. doi:10.1007/s10827-017-0653-9.

George, E. P. and Johnson, E. A. (1962). Response of the hodgkin-huxley model to temperature and chemical impulses. *Nature* 194, 874 – 875. doi:10.1038/194874a0.

Goldwyn Joshua HImenov, F. M. S.-B. E., Nikita S (2011). Stochastic differential equation models for ion channel noise in hodgkin-huxley neurons. *Physical Review E*. 83. doi:10.1103/PhysRevE.83.049902.

Hodgkin, A. L. and Huxley, A. F. (1952a). The components of membrane conductance in the giant axon of loligo. *The Journal of physiology* 116, 473 – 496. doi:10.1113/jphysiol.1952.sp004718.

Hodgkin, A. L. and Huxley, A. F. (1952b). Currents carried by sodium and potassium ions through the membrane of the giant axon of loligo. *The Journal of physiology* 116, 449 – 472. doi:10.1113/jphysiol.1952.sp004717.

Hodgkin, A. L. and Huxley, A. F. (1952c). The dual effect of membrane potential on sodium conductance in the giant axon of loligo. *The Journal of physiology* 116, 497 – 506. doi:10.1113/jphysiol.1952.sp004719

Hodgkin, A. L. and Huxley, A. F. (1952d). Measurement of current-voltage relations in the membrane of the giant axon of loligo. *The Journal of physiology* 116, 424 – 448. doi:10.1113/jphysiol.1952.sp004716

Hodgkin, A. L. and Huxley, A. F. (1952e). A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *The Journal of physiology* 117, 500 – 544. doi:10.1113/jphysiol.1952.sp004764.

Hoffman, e. a., D. A. (1997). K⁺ channel regulation of signal propagation in dendrites of hippocampal pyramidal neurons. *Nature* 390, 199 – 199. doi:10.1038/36632

Hu, H. K. S. F. (2007). M-channels (kv7/kcnq channels) that regulate synaptic integration, excitability,

and spike pattern of cal pyramidal cells are located in the perisomatic region. *The Journal of Neuroscience* 27, 1853 - 1867. doi:10.1523/JNEUROSCI.4463-06.2007.

Katalymov, L. L. (1978). Nerve trunk excitability and excitability of individual nodes of ranvier in frog nerve fibers. *Biology Bulletin of the Academy of Sciences of the USSR*. 5, 188 - 197.

Lo, C. C. and Yam, Y. (1997). Derivation of an improved hodgkin-huxley model for potassium channel by means of the fokker-planck equation. *Journal of Statistical Physics* 89, 997 - 1016. doi:10.1007/ BF02764218.