

枪乌贼巨型轴突膜中电流-电压关系的测量

A • L • HODGKIN 和 A • F • HUXLEY 和 B • KATZ

普利茅斯海洋生物协会实验室和剑桥大学生理实验室

(1951 年 10 月 24 日接收)

最近的许多实验都强调了可兴奋组织中离子运动的重要性。一方面，发现神经冲动与钠的流入和钾的流出有关(例如，Rothenberg, 1950; Keynes&Lewis, 1951)。另一方面，有实验表明，动作电位的上升速率和幅度由外部介质中钠的浓度决定(例如 Hodgkin&Katz, 1949 a; Huxley&Stimpff, 1951)。两组实验均与神经传导取决于通透性的特定增加的理论相符，后者允许钠离子从神经纤维外的更浓溶液移动到神经纤维内的更稀溶液。电荷的这种移动使光纤内部为正，并为尖峰的上升阶段提供了令人满意的解释。下降阶段的复极化可能取决于钾离子的流出，并可能通过在动作电位达到峰值后增加钾渗透性的过程而加速(Hodgkin, Huxley&Katz, 1949)。

实验大纲

该系列论文的总体目的是确定控制电活动期间离子运动的定律。实验方法基于 Cole(1949)和 Marmont(1949)的方法，方法是测量流经枪乌贼的巨大轴突膜的确定区域的电流，此时该区域的膜电位保持均匀并由反馈放大器逐步改变。将由细银线组成的两个内部电极沿光纤轴向下推大约 30 毫米。这些电极中的一个电极记录了膜电位，而反馈放大器调节进入另一个电极的电流，从而突然改变膜电位并将其保持在新的水平。在这些条件下，发现膜电流几乎由电容电流的瞬时激增组成。与电位的突然变化有关，在维持电位期间产生离子电流。离子电流可以分解为与钠离子运动相关的瞬态分量，以及“钾电流”的延长相。两种电流都随膜对钠或钾的渗透性以及电和渗透驱动力而变化。通过研究改变外部介质中钠浓度的影响可以区分它们。

该系列的第一篇论文涉及实验方法和膜在正常离子环境下的行为。第二个问题(Hodgkin&Huxley, 1952 年 a)涉及钠浓度变化的影响以及将离子电流分解为钠和钾电流的问题。这些离子的渗透性可以方便地以离子电导为单位表示。第三篇论文(Hodgkin&Huxley, 1952b)描述了电势突然变化对离子电导的时间过

程的影响，而第四篇论文(Hodgkin&Huxley, 1952c)处理了失活过程，该过程降低了下降过程中的钠渗透性。尖峰阶段。第五篇论文(Hodgkin&Huxley, 1952d)对该系列进行了总结，并表明可以根据前述结果计算出动作电位的形式和速度。

在巴黎举行的电生理学座谈会上(Hodgkin 等人 1949)给出了此处所述类型的初步实验的报告。

命名法

在这一系列论文中，我们将静息电位视为正数，将动作电位视为负数。 V 用于表示膜电位从其静止值的位移。从而

$$V = E - E_r,$$

其中， E 是膜电位的绝对值， E_r 是静息电位的绝对值，其含义是外部电位减去内部电位。通过选择这些符号，将 $+I$ 表示通过膜片的内向电流密度是合乎逻辑的。这些定义使膜电流在外部阳极下为正，并与术语“负”和“正后电位”的公认用法一致。它们与将动作电位显示为向上偏转的常规做法相冲突，并且在内部电极测量相对于外部地球的电位的实验中不方便。当有必要提供相对于地球的电势时，使用小写字母(v_n)，但不会引起混淆，因为这种用法仅限于涉及实验方法的部分。

理论

理论尽管本文中描述的结果不依赖于有关表面膜电性能的任何特定假设，但从陈述确定实验设计和分析的理论假设开始可能会有所帮助。这是因为膜电流可分为涉及膜的外表面和内表面的离子密度变化的电容电流和取决于带电粒子通过膜的运动的离子电流。方程 1 适用于这样的系统，条件是膜容量的行为合理地接近理想冷凝器的行为：

$$I = C_M \frac{\partial V}{\partial t} + I_i, \quad (1)$$

其中， I 是通过膜的总电流密度， I_i 是离子电流密度， C_M 是每单位面积的膜容量， t 是时间。在我们的大多数实验中， $\partial V / \partial t = 0$ ，因此可以直接从实验记录中获得离子电流。这是使用电子反馈保持膜电位恒定的最明显原因。其他优点将在描述实验结果时出现。

实验方法

电极系统的基本特征在图 1 中得到了体现。两条长直径分别为 20 的银长丝沿着巨型轴突的轴心向下推 20-30 毫米。这些导线的大部分是绝缘的，但端子部分以图 1 所示的方式暴露。轴突被包含外部电极的“保护环”系统包围。电流施加在电流导线(a)和大地(e)之间，而跨膜的电位膜可以从电压导线(b)和外部导线(c)记录下来。在神经内部使用两条线的好处是电流的极化不会影响电压线记录的电势。电流线暴露在长度相当于保护系统的总高度的周围，而电压线暴露在中央通道的高度。该保护系统确保跨过隔板 A₂和 A₂之间的膜的电流流经通道 C。通过记录外部电极 c 和 d 之间的电势差来确定电流的这一分量。

内部电极组件

实际上，在不使用某种形式的支撑的情况下将两根银线引入轴突将是困难的。另一个要求是电极必须紧凑，因为以前的经验表明，除非内部电极的宽度小于 150 μ ，否则轴突才能很好地存活。(Hodgkin & Huxley, 1945)。经过无数次试验，采用了图 4 所示的设计。制作这种电极的第一步是将一段电压线推过 70 μ 。玻璃毛细管，并以螺旋状将其绕成螺旋状，该螺旋从尖端开始并朝着毛细管的柄部前进。通过在连接到长螺钉的小卡盘中旋转毛细管的柄来缠绕螺旋。在此过程中，电线的自由端被重物拉紧，而毛细管则被细的玻璃钩支撑，以抵抗电线的拉力。第二个钩将金属丝离开毛细管的角度倾斜。缠绕足够多的导线后，通过使用在毛细管附近切割的紫胶溶液将其连接到毛细管上，并在适当区域用紫胶绝缘(图 4)。下一个操作是从柄开始缠绕到当前尖端，然后缠绕到当前导线上。通过对第二个玻璃挂钩的位置进行小的调整，可以保持电流线和电压线的正确间距。当电流线缠绕到尖端时，将其连接到毛细管上，如前所述切断并绝缘。整个操作在双目显微镜下进行。紫胶以醇溶液形式施用，干燥并通过在灯下烘烤数小时而硬化。对电线之间和整个紫胶之间的绝缘进行了测试，以确保紫胶薄膜完整且电线在任何时候都不会接触。然后将导线的裸露部分用氯化物电解涂覆。首先将电极制成阳极以沉积氯化物，然后将其制成阴极以还原一些氯化物并获得大的银表面。重复该过程多次，最后以沿沉积氯化物的方向施加电流。这样，获得了低极化电阻的电极。

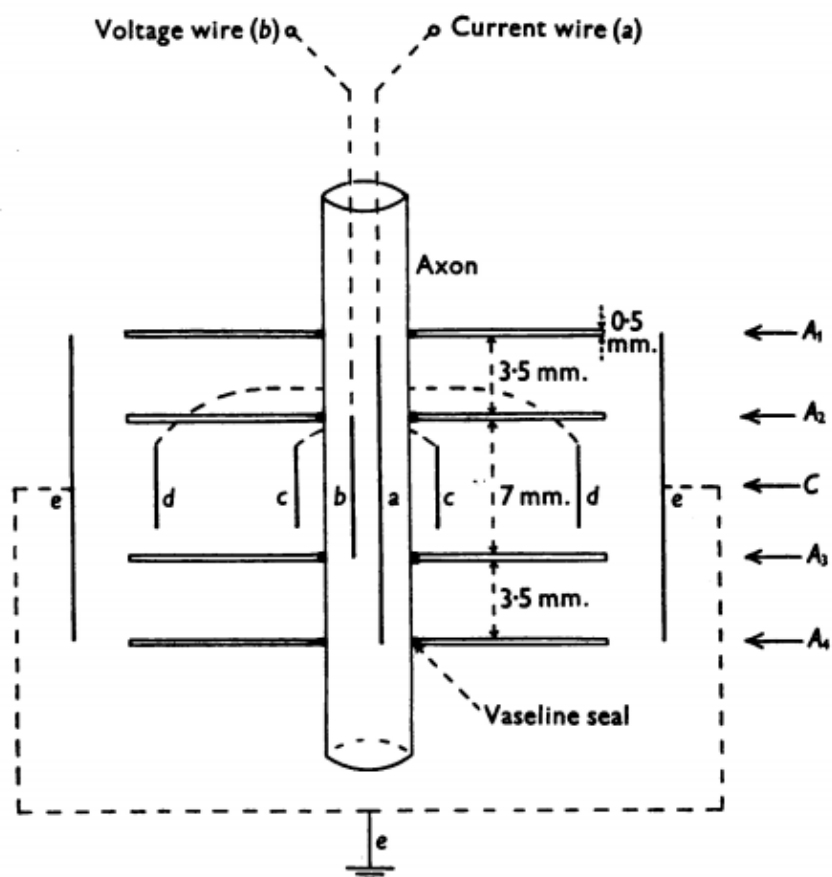


图 1: 内部和外部电极的示意图布置。A₁, A₂, A₃ 和 A₄ 是 Perspex 分区。a, b, c, d 和 e 是电极。绝缘线用虚线表示。对于通过 A 和 C 截取的部分, 请参见图 2 和 3。

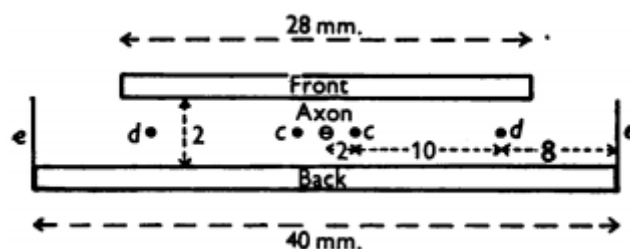


图 2: 警卫系统的中央通道。图 1 中的 C 截面。c 和 d 是银线, e 是银片。所有尺寸单位均为 mm。

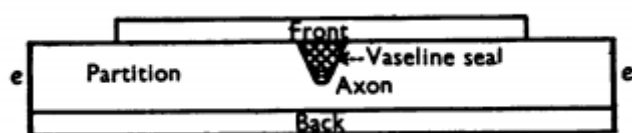


图 3: 警卫系统的分割。图 1. 通过 A₁, A₂, A₃ 或 A₄ 剖开。

为了测试电极的性能, 将其浸入盐溶液中, 并通过施加电流使电流线极化。从理论上讲, 这应该不会导致电压线与其所浸入溶液之间的电势差发生变

化。在实践中，我们观察到了很小的电势变化，这被称为“相互极化”。 电线之间的泄漏可能是造成这种影响的原因，但不能排除其他解释。

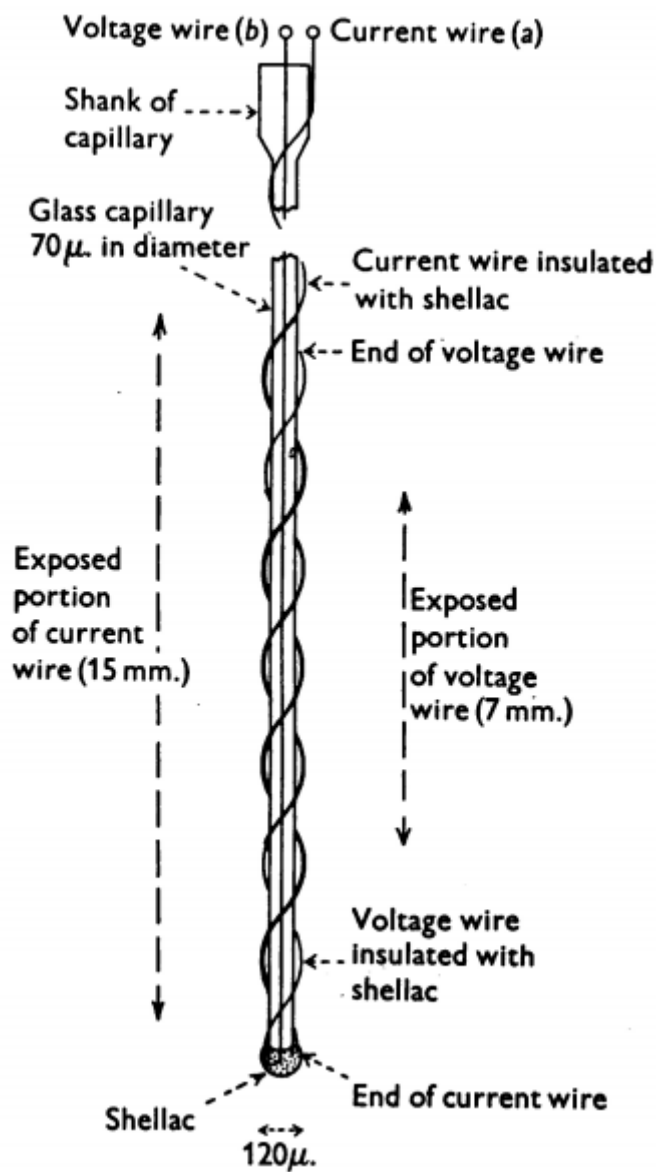


图 4：内部电极图(未按比例)。 每个螺旋的节距是 0.5mm。导线的裸露部分用粗线表示。

巨型轴突内部电极的一般外观如图 5 所示。这些照片是在研究的早期阶段获得的，与随后的实验相比，轴突的清洁程度较轻。内部电极与最终使用的内部电极的不同之处在于，两条线都从电极的柄上缠绕，并且间距稍大。

警卫系统

保护系统的一般形式在图 1-3 中示出。它由一个制成的扁平盒子组成；有机玻璃的一部分被两个隔断 A₂ 和 A₃ 分成三个隔间，并用壁 A₁ 和 A₄ 封闭。盒

子的前部是可移动的，由有机玻璃薄片制成，可以用凡士林密封到位。在两个端壁和隔板上都制成了 V 形槽口。隔板上已涂脂，槽口注满了凡士林混合物，以防止隔室之间泄漏(图 1 和 3)。将保护环组件安装在微操纵器上，以便可以在插入电极后将其操纵到位。外电极(e)由银片制成，而内电极(c)和(d)由 0.5mm 银线制成。电极的裸露部分用氯化物电解涂覆，将电极与外部端子相连的导线用紫胶绝缘。

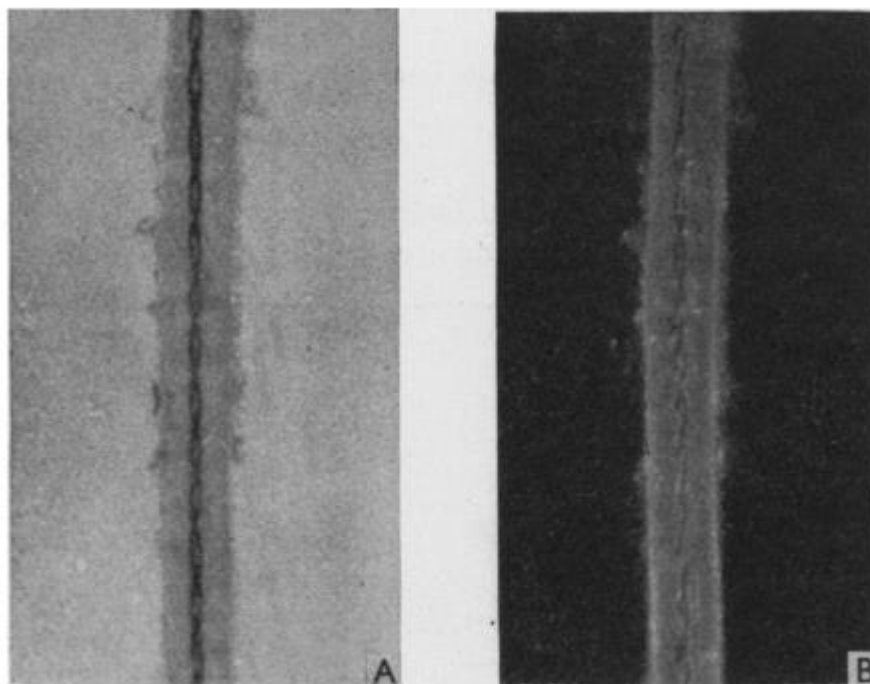


图 5：巨型轴突和内部电极的显微照片。A，透射光；B，黑暗的面。轴突直径约为 600μ 。支撑电线的玻璃棒看不清。

反馈放大器

反馈放大器的简化图如图 6 所示，它由差分 d.c.组成的带有阴极跟随器输入和输出的放大器。放大器的输出以采用负反馈的方式耦合到输入。这意味着膜电位的任何自发变化都会导致输出电流流向将膜电位恢复到其原始值的方向。电位保持恒定的电平由偏置电压 v_3 和控制电压 v_4 确定。设置 v_3 ，以便在静止状态下没有电流通过神经。进行此初步操作时，保护电阻率 R_f 达到最大值。这很重要，因为不正确的设置会导致大电流流过膜。 R_f 逐渐减小到零；同时调节 v_2 以保持膜电流为零。为了改变膜电位，将矩形脉冲 $\pm v_4$ 馈入放大器的第二级。然后，大电流流入膜并突然改变其电势至由

$$v_1 - v_2 = \beta v_4, \quad (2)$$

其中， v_1 和 v_2 是两个输入电压， v_4 是控制电压； β 常数由电阻值和阀门特性决定。其值约为 0.001。大电流会抵消任何偏离方程式 2 的趋势，该电流会立即恢复由该关系定义的平衡条件。

在多数实验中，将电位计 P 的滑块设置为零。在这些条件下，内部和外部记录电极之间的电位差($v_b - v_c$)与($v_1 - v_2$)成正比。如果是阴极跟随器的电压增益(约 0.9)，则

$$v_b - v_c = \frac{2}{\alpha} (v_1 - v_2) = \frac{2\beta v_4}{\alpha}. \quad (3)$$

在每个实验中，通过记录内部电极和外部电极之间电势差的时间过程来测试反馈安非他酮的性能。这表明所记录的电位跟随控制电压的时间滞后约 1 μ sec，精度为 1.2%。因此，没有必要讨论为推导方程式 2 而必须进行的众多近似运算。

在稳态下，反馈放大器和阴极跟随器的电压增益约为 400。在高频下，增益约为 1200，这是因为电容器 C_1 在瞬态条件下增加了增益。反馈系统的互导 $\left[\frac{\partial i}{\partial (v_b - v_c)} \right]$ 在稳态下约为 1 mho，在高频下约为 3 mho。放大器可以提供的最大电流约为 5 mA。

如果在内部和外部电极之间没有除膜的电阻，则所描述的方法将是完全令人满意的。实际上，在图 6 中存在一个小的串联电阻，用 r_s 表示，并在 p444 进一步讨论，这意味着真实的膜电位误差为 $r_s i_c$

$$v_i - v_o = v_b - v_c - r_s i_c = 2\beta v_4 / \alpha - r_s i_c, \quad (4)$$

其中 $v_i - v_o$ 是膜的内外表面之间的电势差， r_s 是与膜串联的电阻， i_c 是流过膜中心区域的电流。

原则上，可以通过将电位计 P 设置为适当的值来消除 r_s 引入的误差。所有三个阴极跟随器(T_1 、 T_2 、 T_3)具有相同的增益，因此 v_1 和 v_2 由以下公式确定：

$$v_1 = \frac{1}{2} \alpha (v_b + v_d), \quad (5)$$

$$v_2 = \frac{1}{2} \alpha [v_c + v_d + p (v_c - v_d)], \quad (6)$$

$$v_1 - v_2 = \frac{1}{2} \alpha [v_b - v_c - p (v_c - v_d)], \quad (7)$$

其中 p 与电位计 P 的设置成比例，并且在 0 和 1 的极值之间变化，而 v_d 是电极 d 的电势。

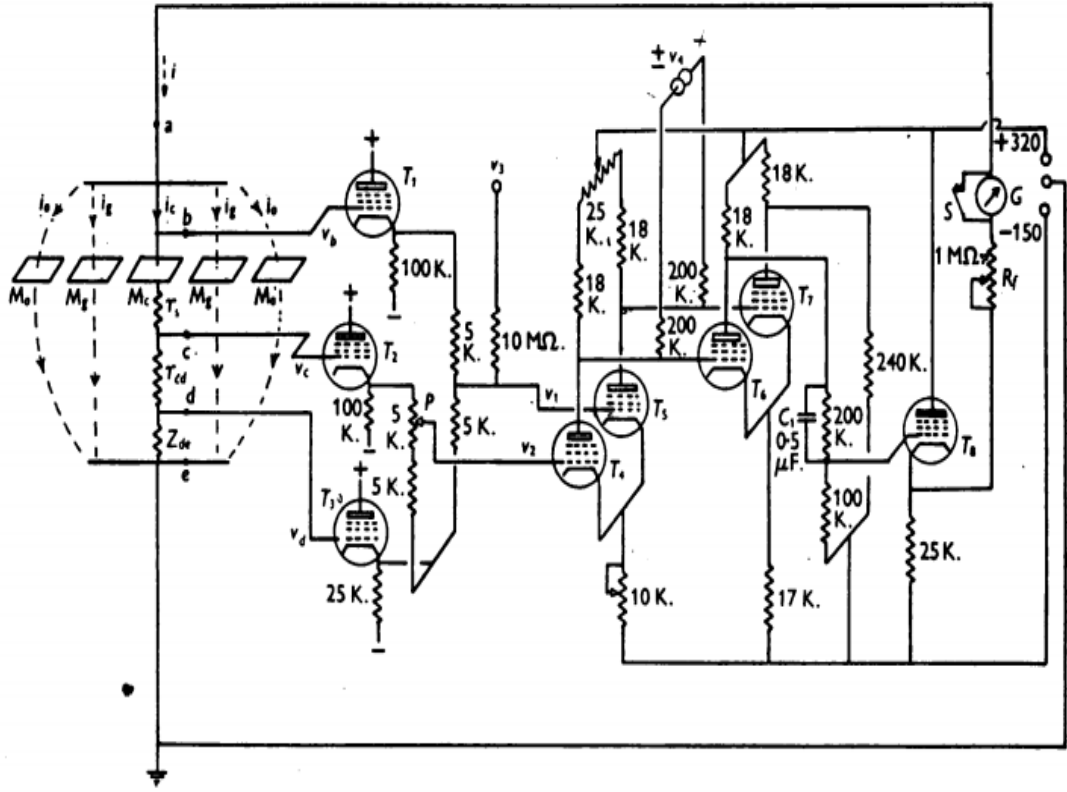


图 6: 反馈放大器的示意图。屏蔽电阻，栅极电阻和其他次要电路元件已被省略。T₁、T₂、T₃ 和 T₈ 是电极的追随者；T₄、T₅、T₆ 和 T₇ 为 d.c. 放大器。除 T₁ 和 T₂ 为 1223 外，所有阀门均为 6AK5。G 是用于设置的微安表。S 是短循环 G 的摆动。M_c 是保护系统中央部分的膜片。M_g，保护通道中的膜。M₀，膜外护系统。i_c、i_g 和 i_o 是通过这些元素的电流。r_{cd}，用于测量电流的流体阻力(在 20°C 下为 74 Ω)。r_s，与膜串联的电阻(在 20°C 时约为 52 Ω)。z_{dc} 海水里足够大电极的阻抗依赖于 d 和 e 。电位是相对于地球的。

从欧姆定律

$$v_c - v_d = r_{cd} i_c, \quad (8)$$

其中 r_{cd} 是电极 c 和 d 之间的中央通道的电阻。

根据公式 4、7 和 8

$$v_1 - v_2 = \frac{1}{2} \alpha [v_i - v_o + i_c (r_s - p r_{cd})]. \quad (9)$$

如果 $p = r_s / r_{cd}$

$$v_i - v_o = \frac{2}{\alpha} (v_1 - v_2) = \frac{2\beta v_4}{\alpha}. \quad (10)$$

发现比率 r_s / r_{cd} 为约 0.7，随后的试验表明可以安全地使用 $p = 0.6$ 的设定。此过程被称为补偿反馈，已在随后的七个实验中成功使用。由于这种系统容易振动，因此必须非常谨慎地使用它。另一个困难是，如果无意间使 p 大于 r_s / r_{cd} ，则总反馈将变为正值，并且很有可能在放大器能够产生的超大电流作用下破坏膜。

辅助设备

除反馈放大器外，我们还使用以下附加单元：(1)直流电。放大器和阴极射线示波器记录膜电流和电位。(2)具有内置标准电池的电压校准器，可提供 $\pm 110 \text{ mV}$ 电压，步长为 1 mV 。(3)时间校准器，由电保持 1 kcyc./sec 组成的音叉或 4 kcyc./sec 用电路分叉以提供 4 、 2 、 1 或 0.5 kcyc./sec 的脉冲。(4)两个用于产生矩形脉冲的单元。这些脉冲具有可变的幅度(0 - 100 V)，并且电路的布置方式使每个发电机的输出相对于地球对称。在早期的实验中使用了一个脉冲发生器，其输出以图 6 所示的方式施加到反馈放大器。需要时，第二个脉冲发生器的输出通过第二对脉冲发生器并行施加抵抗。(5)用于冷却制剂的电动冰箱单元。所有这些项目都是常规设计，不需要详细说明。

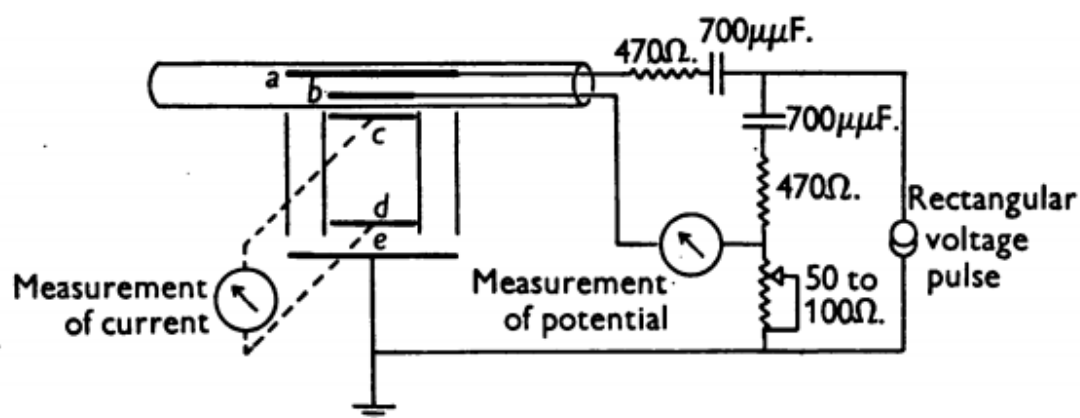


图 7：记录膜对短时冲击响应的布置图。

短暂电流刺激

在工作的早期阶段，重要的是要证明膜能够产生正常大小的动作电位。为此，我们断开了反馈放大器的连接，并采用了图 7 所示的布置。通过 $700 \mu\text{F}$ 将矩形电压阶跃 v_4 施加到一个内部电极上的冷凝器。暴露于来自电极的电流的膜的总面积约为 $0.3 \text{ cm}^2 (1.5 \text{ cm} \times \pi \times 0.06 \text{ cm})$ 。因此，它的容量约为 $0.3 \mu\text{F}$ 。当 v_4

突然改变 10 V 时，膜电位偏移约 23 mV。 ($10\text{V} \times 700 / 300,000$)。通过这种布置，膜电流由电压阶跃开始和结束时的非常短的电流组成。电流的大小可以通过改变台阶的大小来改变，而保护系统中央通道中的膜电流可以通过记录电极 c 和 d 之间的电势差来测量。电压线(b)与外部电极(c)之间的电势差等于膜电势和与该膜串联的欧姆电阻两端的电势差之和。第二部分由图 7 所示的桥接电路消除。

实验程序

直径为 400-800 μ 的巨型轴突。取自枪乌贼 *forbesi* 最后侧的恒星神经，并且没有所有粘附组织。仔细清洁非常重要，因为如果轴突上留有细小的神经纤维，则防护系统将无法令人满意地运行。使用清洁的轴突的另一个优点是，通过去除粘附的组织，大大减少了在测试溶液中平衡所需的时间。

将轴突插管并安装在与 Hodgkin&Huxley(1945)和 Hodgkin&Katz(1949a)描述的细胞相同类型的细胞中。由长玻璃毛细管组成的传统类型的内部电极向下推到轴突 25-30mm 的距离。然后将其移除，并将双线电极插入其位置。从第一电极记录动作电位和静息电位，如果轴突在 20mm 的距离内不均匀，则拒绝轴突。从传统类型的电极开始的另一个原因是，双线电极尽管具有玻璃支撑物的刚性，但如果不屈曲就不能插入，除非首先用玻璃毛细管钻出轴突。

当线电极就位时，通过微操纵器将保护系统放置到位。通过双目显微镜观察该操作，并注意确保中央通道与内部电压线的裸露部分完全重合。将保护环盒的前部轻轻地压入到位，最后用镊子用力将其密封。在涂抹前壁之前，将凡士林油混合物的斑点放置在这样的位置，即当将前壁按入原位时，它们会完成围绕轴突的密封(图 1 和 3)。

将轴突密封到位后，将冷海水(3-11°C)注入池中，并通过浸入池中的冷却盘管保持该温度。向槽中通入空气以搅拌内容物并获得均匀的温度。

在继续研究轴突在恒定电压条件下的行为之前，已观察到其对短时电击的响应。如果以此方式记录的动作电位小于约 85 mV，则中止实验。如果轴突通过了此测试，则将轴突按上述方式连接到反馈放大器。

改变溶液的方法是，将流动的所有液体从池中移出，并借助连接到吸水泵的弯曲毛细管将其从保护环组件中除去。然后，将新溶液注入池中，并通过在

适当位置施加吸力将其吸入保护环。

校准

在每个实验结束时对放大器进行校准，并将所有照片记录投影到校准网格上进行分析。通过将两个外部电极 c 和 d 之间的电位差除以这两个电极之间的电阻(r_{cd})，将以此方式获得的读数转换为电流。该阻力是通过堵塞护环组件的外部隔室并用海水或标准测试液之一填充中央通道来确定的。银线涂有氯化银，然后插入轴突通常占据的位置(图 1)。在中心线和外部电极(e)之间施加已知电流。然后，可以通过测量由给定电流施加导致的电势差的变化来获得两个外部电极 c 和 d 之间的电阻。发现当中央腔室充满 20°C 的海水时，这些电极之间的电阻为 74Ω，该值接近于根据系统尺寸计算的值。

通过将膜电流除以暴露于中央隔室中电流的膜面积，可以将其转换为电流密度。该面积是由测得的轴突直径和隔板 A₂ 和 A₃ 之间的距离计算得出(图 1)。

结果

短暂电流刺激

在研究恒定电压的影响之前，重要的是要确定所研究的膜能够提供正常的动作电位。这是通过对一个内部电极施加短暂冲击并记录另一个电极的膜电位变化来完成的。该方法的详细信息在 p431 中给出，典型的结果示于图 8(23°C)和图 9(6°C)。

通过记录中央通道中的膜电流来校准用于置换膜电位的冲击(图 7)。该测试表明，电流脉冲由短暂的激增组成，大约在 8 微秒内完成了 95%。并在最高强度下达到约 50 mA./cm² 的峰值幅度。通过对电流记录进行积分来评估流经中央通道的电流总量，并用于定义冲击强度。附在图 8 和 9 中的记录上的数字给出了单位面积施加的电荷，单位为 mμ coulomb/cm²。可以看出，膜电位的初始位移与所施加的电荷成正比，并且对应于约 0.9 μ F./cm² 的膜容量。表 1 给出了通过这种方法获得的值。

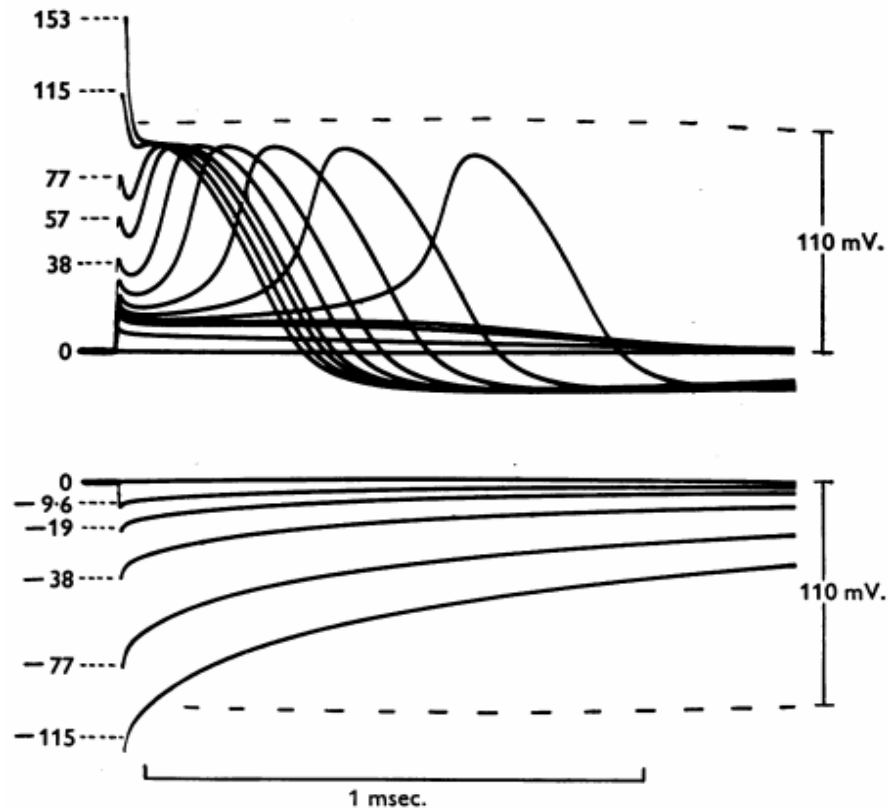


图 8: 膜电势在 23°C 短暂冲击后随时间变化。去极化显示为向上, 轴突 18 曲线上的数字表示以 $\text{m}\mu\text{coulomb}/\text{cm}^2$ 为单位的冲击强度。未标记曲线的冲击强度为 29、23、19.2、17.3、16.7、15.3、9.6。

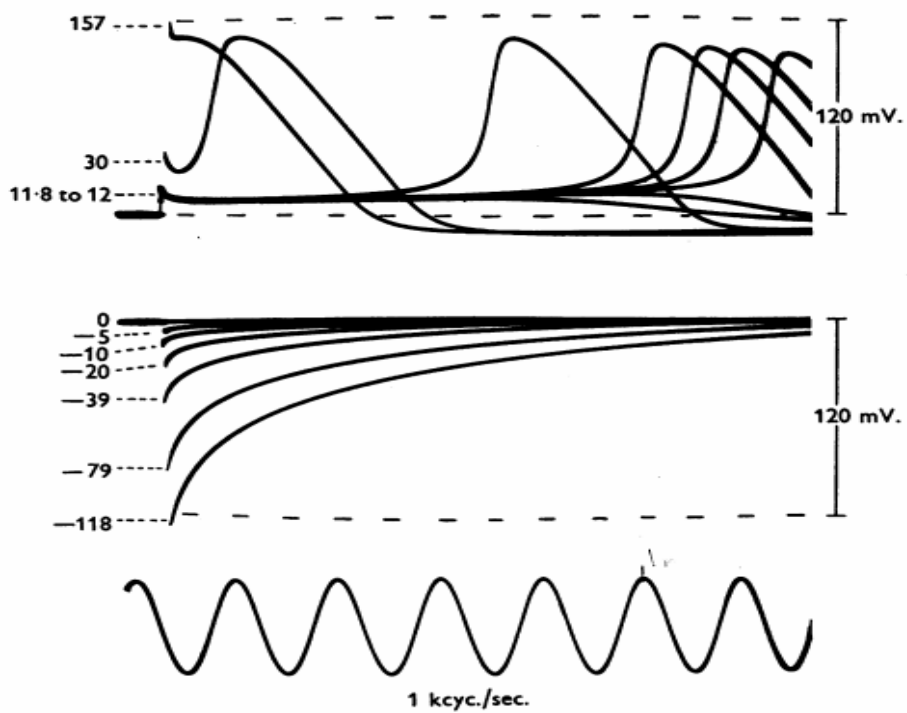


图 9: 在 6°C 短暂冲击后膜电位的时程变化。去极化显示为向上。轴突 17. 曲线上的数字给出了 $\text{m}\mu\text{coulomb}/\text{cm}^2$ 的冲击强度。在最高曲线的情况下, 看不到初始位移。其值约为 200 mV。

表 1.膜容量

轴突 no.	直径 (μ .)	温度 ($^{\circ}$ C.)	电位 变化 (mV.)	膜容量 (μ F./cm. 2)		R_s (Ω .cm. 2)	r_s (Ω .)	r_s/r_{cd}
				阳极	阴极			
A.								
13	520	9	{ +36 - 36 +56 - 56 +98 - 98	0.76 0.83 0.83	0.83 0.90 0.96	8.2	72	0.77
14	430	9	+36 - 34	0.81	0.83	5.8	61	0.65
17	588	7	+31 - 32	0.72	0.76	8.3	64	0.65
18	605	21	+30 - 31	0.92	0.91	5.5	41	0.57
19	515	8	+43 - 45	0.93	0.90	7.8	69	0.73
20	545	6	+42 - 43	0.88	0.86	9.1	76	0.77
21	533	9	+42 - 44	0.98	1.01	9.1	78	0.84
22	542	23	+40 - 41	1.01	1.03	4.0	34	0.50
25	603	8	+39 电压钳	0.88	0.86	7.0	53	0.57
25*	603	7	+39 - 41	0.84*	0.82*	8.8*	66*	0.55*
26	675	20	+40 - 42	0.97	0.93	7.7	52	0.70
平均	—	—	—	0.88	0.90	7.3	60	0.68
				0.89				
B. 短暂的冲击								
13	520	9	+58 - 50	1.07	1.11	—	—	—
17†	588	6	—	0.79†	0.74†	—	—	—
18†	605	23	—	0.85†	0.88†	—	—	—
平均	—	—	—	0.90	0.91	—	—	—
				0.91				
C.								
29	540	21	—	—	1.49	6.4	42	0.57
41	585	4	—	—	0.78	11.9	92	0.88
平均	—	—	—	—	1.13	9.2	67	0.73
				1.13				
平均法				恒流 0.91		7.6	61	0.68

*在该实验中，胆碱替代了外部溶液中的钠。从平均值中排除获得的值。

+在这些实验中，不是直接测量抗震强度，而是从轴突 13 的校准中获得的。 C_M 值是从广泛的抗震强度中获得的平均值。

尽管初始充电过程是线性的，但膜电势的后续行为会以特定的方式随冲击强度而变化。所有的阳极记录都具有相同的总体形状，但是超过几毫伏的去极化会产生非线性响应。如果去极化大于 15 mV (图 8) 或 12 mV (图 9) 反应变得可再生并产生约 100 mV 的动作电位。如果少于超过 12 或 15 mV，随后是与之类似的亚阈值响应。在大多数可兴奋的组织中可见。如果电势被移至阈值水平，则可能会在相当长的一段时间内保持不稳定的平衡状态。这由图 9 示出了阈值范围内的冲击强度小的变化的影响。

诸如图 9 中的记录可以用来估计膜电势和离子电流之间的关系。总膜电流密度(I)在大于 $200\mu\text{sec}$ 的时间可以忽略不计。应用后短暂震动。这意味着离子电流密度(I_i)必须等于每单位面积的膜容量(C_M)与去极化速率的乘积。因此, 如果 $I = 0$, 则等式 1 变为

$$I_i = -C_M \frac{\partial V}{\partial t}. \quad (11)$$

图 10 示出了施加刺激后的固定时间($290\mu\text{sec}$)的膜电位与离子电流之间的关系。它表明离子电流和膜电势由一条连续曲线关联, 该曲线在 $V = 0$, $V = -12 \text{ mV}$ 和且 $V = -110 \text{ mV}$ 时与零电流轴交叉。离子电流在 $-110 \text{ mV} < V < -12 \text{ mV}$ 及 $V > 0$ 区域内向内。并且对于 $V < -110 \text{ mV}$ 且 $-12 \text{ mV} < V < 0$ 向外。对于 $-76 \text{ mV} < V < -6 \text{ mV}$ 时 $\partial I_i / \partial V$ 为负在其他地方为正。

这种类型的曲线可用于描述图 1 和 2 所示的大多数初始效果。参见图 8 和 9。当通过阳极冲击使膜电势增加时, 与电势变化相关的离子电流是向内的。这意味着必须通过 4 向膜内转移正电荷来恢复原始膜电位。如果膜电位去极化小于 12 mV ., 则离子电流向外流出, 并通过使膜容量重新极化来恢复静止状态。在 $V = -12 \text{ mV}$ 时, I_i 为零, 因此膜电位可以保持在不稳定的平衡状态。在 $V = -10 \text{ mV}$ 和 -12 mV 之间, I_i 向内, 使膜继续去极化, 直到达到 $V = -110 \text{ mV}$ 。如果初始去极化大于 110 mV , I_i 是向外的, 这意味着它将使膜重新极化至 $V = -110 \text{ mV}$ 。这些效果在图 8 和 9 中清晰可见。

自发势条件下的膜电流

一般说明

膜在“电压钳”下的行为由图 11 中的一对记录说明。这些记录显示了膜电流, 这是由于电位突然从其静止值移动到新的水平所致。它通过电子反馈保持恒定。在上层记录中, 膜电位增加了 65 mV 。在较低记录中, 它减少了相同的数量。在两种情况下, 扩增均相同。

这两个记录中的第一个事件是轻微的间隙, 这是由于膜电位突然改变时流动的“电容电流”激增引起的。激增太快, 无法在这些记录上看到, 但是在其他使用低增益和高时基速度的实验中进行了检查(请参见第 442 页)。当膜电位朝阳极方向移动时, 在恒定电位期间的离子电流很小, 在图 11 中使用的放大倍数几乎看不到。图 12 的顶部记录在较高的放大倍数下给出了相同的电流, 而表

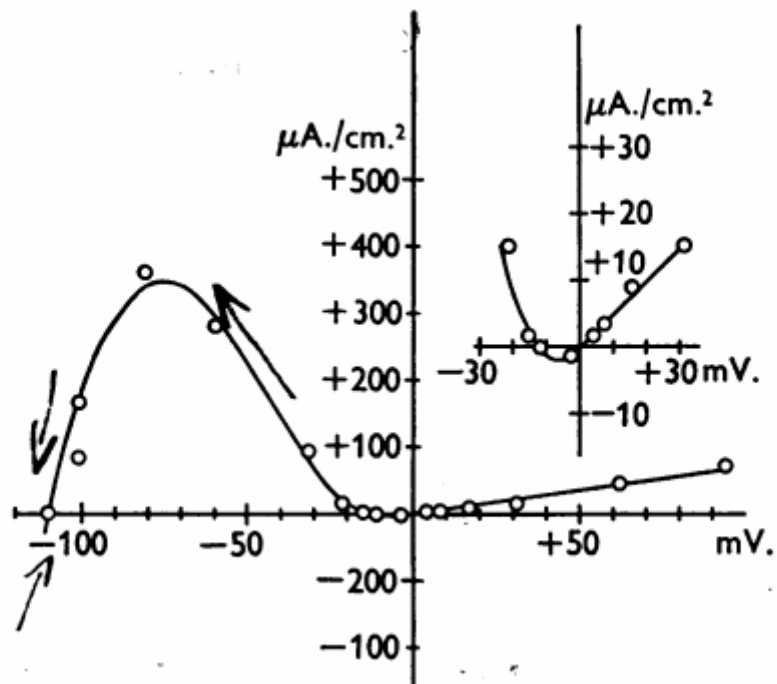


图 10: 离子电流密度(I_i)与膜电位(V)位移之间的关系。横坐标: 膜电位从其静止值的位移(阳极位移显示为正值)。纵坐标: 从 $-C_M \frac{dV}{dt}$ 获得的离子电流密度(内向电流显示为正值)。插图: 在原点绘制的曲线, 垂直比例增加了十倍。轴突 17; $C_M = 0.74 \mu F/cm^2$; 温度为 $6.3^\circ C$ 。测量值为 0.29 毫秒在施加电击后。

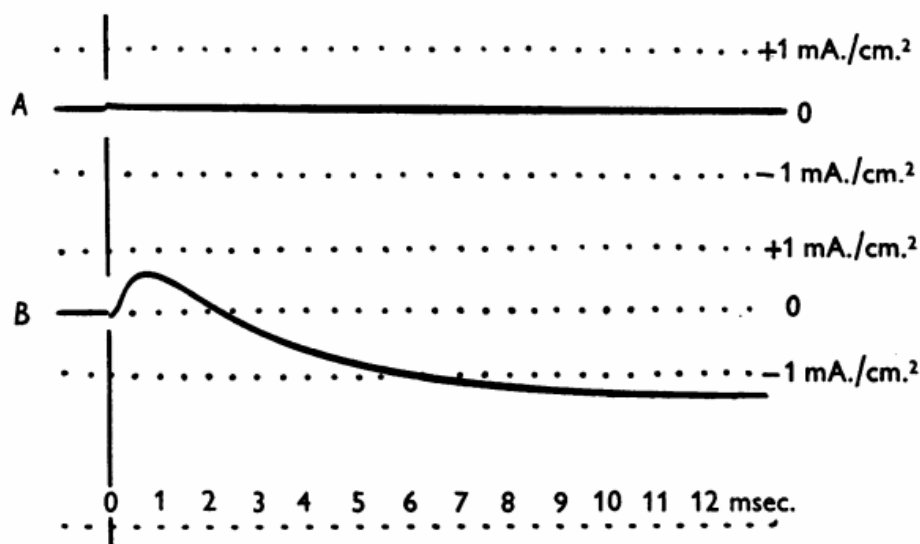


图 11: 在电压钳下记录膜电流。在零时间, 膜电位增加了 65 mV。(记录 A)或降低 65 mV (记录 B); 在整个记录中, 此水平保持恒定。内向电流显示为向上偏转。轴突 41; 直径 585μ 。温度 $3.8^\circ C$, 补偿后的反馈。

明增加了 65 mV。膜电位的变化与大约 $30 pA/cm^2$ 的内向离子电流相关, 该随时间变化不明显。当膜电位降低 65 mV 时, 事件顺序完全不同(图 11B)。在这

种情况下，电流在记录过程中改变了符号，并达到了+ 600 和-1300 $\mu\text{A}/\text{cm}^2$ 的最大幅度。离子电流的初始阶段是向内的，因此与稳定系统中预期的方向相反。如果未通过反馈放大器将其抽出，它将以公式 11 给出的速率继续使膜去极化。在该实验中， C_M 为 0.8 $\mu\text{F}/\text{cm}^2$ ， I_i 的最大值为 6004 $\mu\text{A}/\text{cm}^2$ 。因此，在没有反馈的情况下，去极化速率将为 750 V/sec.，这与尖峰的最大上升速率具有大致相同的顺序(Hodgkin&Katz, 1949a, b)。内向电流的相位没有得到维持，而是相当迅速地转变为长时间的外向电流。在没有反馈的情况下，该电流将以比尖峰下降阶段观察到的速率大得多的速率使膜重新极化。如果膜的去极化不超过 30 mV，则向外电流似乎可以无限期地保持。p445 讨论的极化效应，去极化程度越大，其下降缓慢。

从图 12 的完整曲线系列可以看出，在很宽的电压范围内发现了图 11 B 所示的特征。在 20-100 mV 的去极化下，内向电流的初始阶段非常明显。所有阴极记录中均显示出延迟的外向电流上升。检查这些曲线的简便方法是绘制离子电流密度对膜电位的曲线。这已在图 13 中完成，其中横坐标给出了膜电位的位移，纵坐标给出了短时间(曲线 A)和处于“稳定状态”(曲线 B)的离子电流密度。可以看出，在整个范围上存在连续的关系，但是膜电位的小变化与电流的大变化相关。在短时间内，离子电流密度和膜电位之间的关系在质量上类似于图 10 中间接获得的关系。离子电流在-106 mV < V < -12mV 及 V > 0 区域内向内。并且对于 V < -106 mV 且 -12 mV < V < 0 向外。对于 -70 mV < V < -7mV 时 $\partial I_i / \partial V$ 为负在其他地方为正。离子电流是时间以及膜电位的函数，这一事实使更多的定量比较无效。长期以来，去极化总是与向外的电流相关，并且 dI_i / dV 始终为正。

膜的电阻随膜电位而显著变化。在图 13 中，对于 V > 30 mV， dv / dI_i 约为 2500 $\Omega \text{ cm}^2$ 。对于 V = -110 mV 它是 35 $\Omega \text{ cm}^2$ (曲线 A)或 30 $\Omega \text{ cm}^2$ (曲线 B)。在 V = 0 时， dv / dI_i 在短时间为 2300 $\Omega \text{ cm}^2$ ，在稳定状态下为 650 $\Omega \text{ cm}^2$ 。这些结果与通过其他方法获得的结果一致(Cole&Curbs, 1939 年; Cole&Hodgkin, 1939 年)。

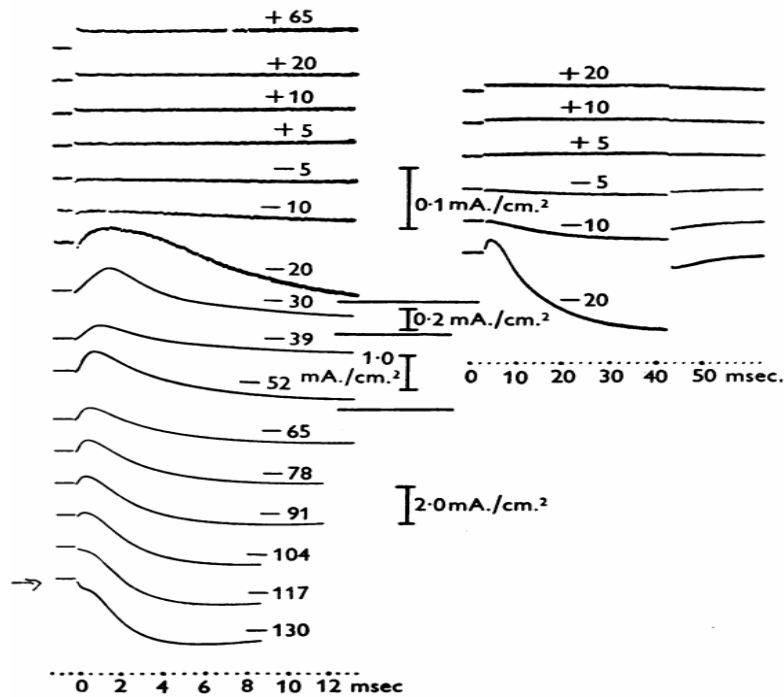


图 12: 在电压钳下记录膜电流。膜电位(V)的位移以毫伏为单位, 由每条记录所附的数字表示。内向电流显示为向上偏转。右栏中给出六个时基速度较低记录。实验细节如图 11。

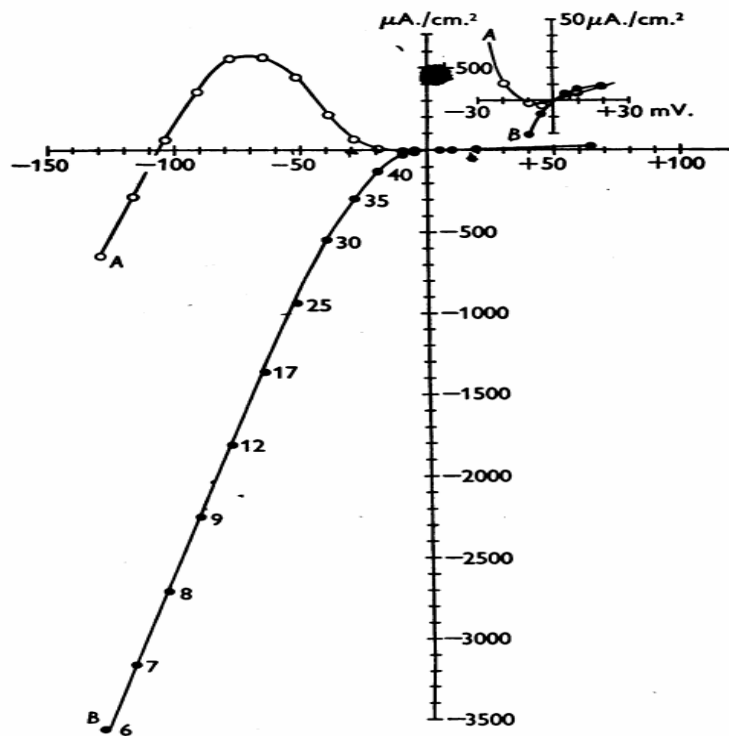


图 13: 膜电流密度与膜电位之间的关系。横坐标: 膜电位从其静止值的位移, 单位为 mV。纵坐标: 膜电流密度为 0.63 毫秒。在电压阶跃开始之后(曲线 A)并且处于“稳定状态”(曲线 B)。在进行测量时曲线 B 上的数字表示以毫秒为单位的时间。插图: 在原点绘制的曲线在垂直比例上增加了十倍。内向电流密度取为正, 膜电位以有感的外部电位减去内部电位的形式给出。根据图 12(3.8°C)中再现的记录进行测量。

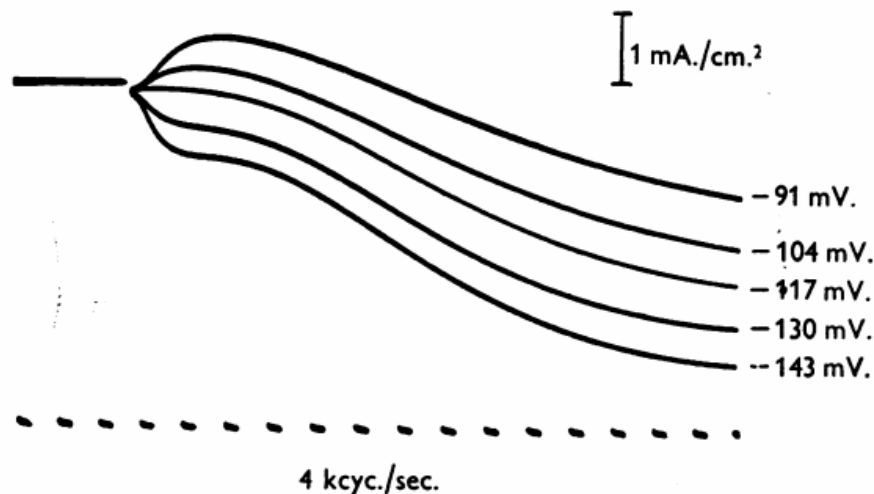


图 14: 大去极化过程中膜电流的时程。横坐标: 时间。纵坐标: 内向电流密度。记录所附的数字表明了膜电位的静置值。轴突 41; 温度为 3.5°C, 补偿后的反馈。

图 14 更详细地示出了在大去极化时离子电流的初始阶段。这些记录是从与图 12 相同的轴突获得的, 但是是在实验的早期阶段。他们表明, 离子电流的初始“驼峰”在 -117 mV 的电势下改变了符号。在 -130 mV, 最初的驼峰由向外的电流组成, 而在 -104 mV 时则明显地向内。在 -117 mV 处的曲线满足以下条件: 在短时间内 $\partial I_i / \partial t = 0$, 并且没有其他记录中看到的初始驼峰的迹象。稍后将显示, 该电势可能对应于钠的平衡电势, 并且随外部介质中钠的浓度而变化(Hodgkin&Huxley, 1952a)。

温度的影响

图 15 中的记录说明了温度对电压钳作用下离子电流的影响。它们是从同一个枪乌贼的一对轴突获得的。在 6°C 下检查分离的第一个轴突, 并在左栏中给出一系列记录。约 5 小时之后, 为了防止变质, 将第二个轴突保持在 5 摄氏度, 在 22 摄氏度下以类似的方式进行了检查。其生理状况可能比第一个轴突正常, 但认为没有差异由于这两个轴突给出了振幅为 107 和 103 mV 的传播动作电位, 所以它很大, 这是分别在 22°C 下测量的。这两种情况下静息电位为 55 mV 在。用第二个轴突获得的结果在图 15 的右栏中给出。可以看到, 两组记录的一般形式和幅度都相似, 但是离子电流随时间变化的速率随温度升高 16°C 而增加约 6 倍。发现假设离子电流随时间变化的速率 Q_{10} 为 3, 可以大致重叠这两个族。通过分析在相似条件下但轴突在不同温度下获得的许多实验记录, 发现

2.7 至 3.5 之间的值。在没有更精确的信息的情况下，当需要比较在不同温度下测得的速率时，我们将使用 3 的温度系数。

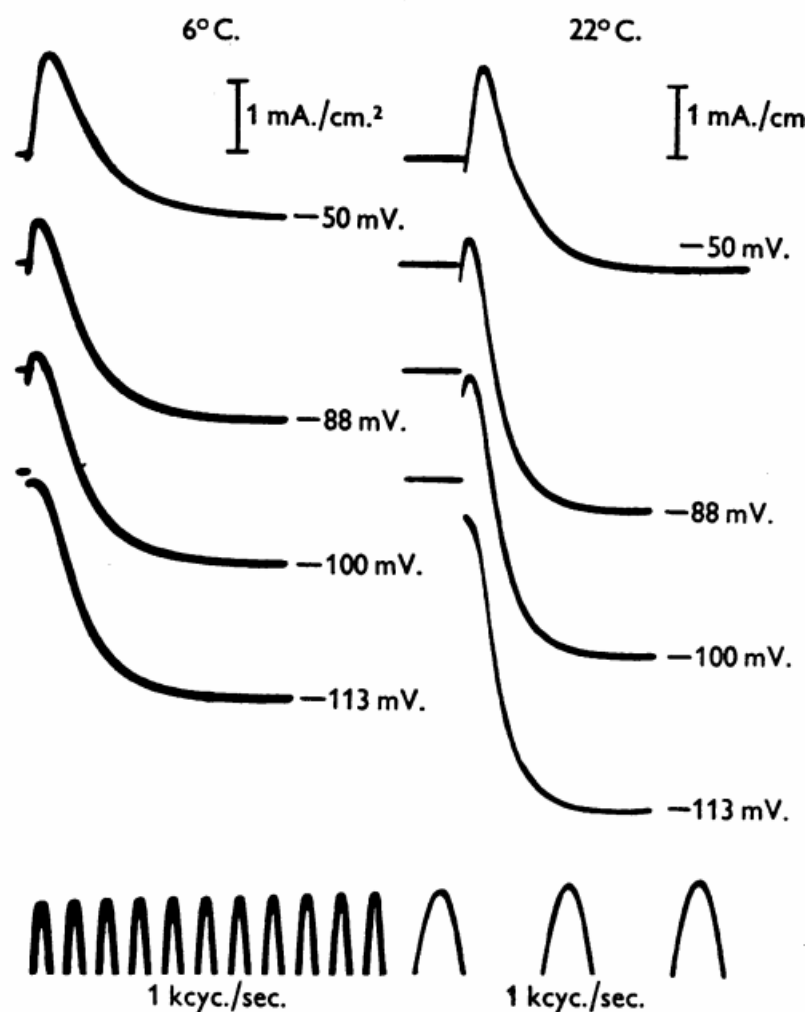


图 15：在不同温度下的膜电流。来自同一个枪乌贼的轴突 17(6°C.)和 18(22°C.) 内向电流显示为向上偏转。每条曲线上的数字给出了膜电位的位移。使用了无补偿的反馈。

在任何电压下获得的电流的绝对大小可能会随温度而变化，但远小于时间尺度。在图 15 的实验中，上升 16°C 使向外的电流增加约 1.5 倍，而向内的电流为 -50mV。在两个记录中大致相同。由于随着轴突的恶化，流入的电流的初始阶段相对迅速地下降，因此有可能将大约每 10°C 的温度系数 1.3 应用于电流的两个分量。通过检查其他轴突获得的许多结果，也获得了 1.0-1.5 量级的温度系数。

电流容量

通过以高时基速度和低放大率进行记录来检查与膜电位突然变化相关的电

流激增。图 16 显示了典型结果的轨迹。可以看到，当前的阳极和阴极变化记录几乎是对称的，并且充电过程实际上在 $50 \mu \text{sec}$ 内完成。在阳极记录中，观察到的电流从 4.5 mA./cm^2 的峰值下降到大约 0.04 mA./cm^2 的稳定水平。在跟踪中几乎看不到稳态电流，但是在较高的放大率和较低的时基速度下可以更清楚地看到稳态电流。在这些条件下获得的记录与图 12 中的记录相似。

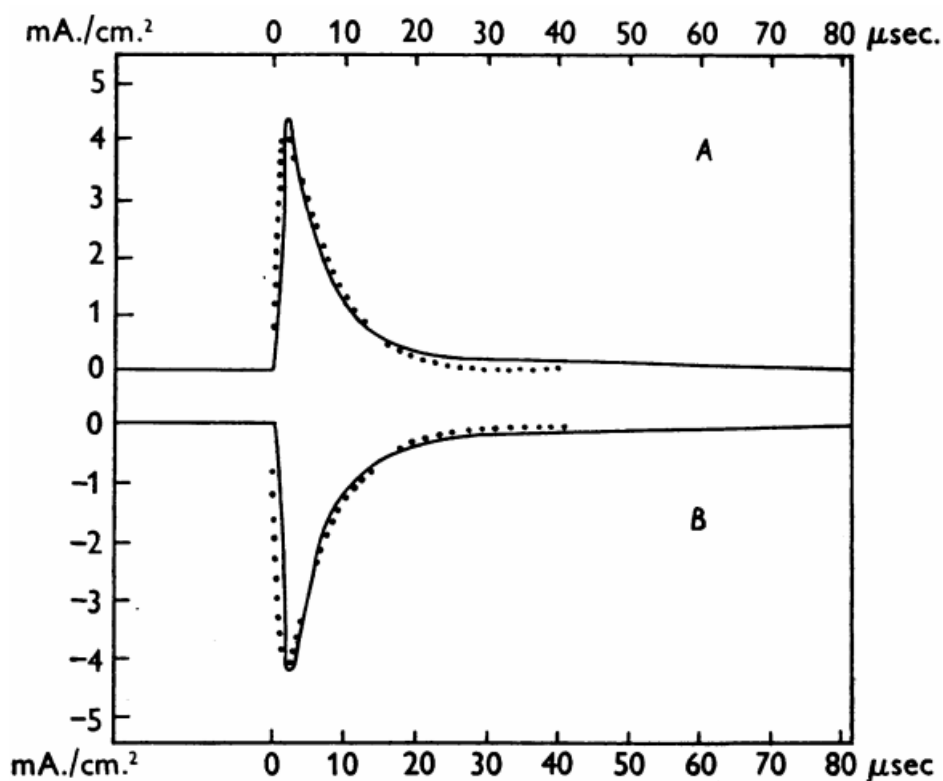


图 16: 电压钳位期间通过膜电容元件的电流。横坐标: 以秒为单位的时间。纵: 膜电流密度(mA./cm^2), 以流入电流为正。在 $t = 0$ 时, 内部和外部电极之间的电位差为 $+40 \text{ mV}$ 在曲线 A 或 -40 mV 在曲线 B 中。从实验记录追踪连续曲线。虚线是根据如下等式计算的

$$I^* = 6.8 [\exp(-0.159t) - \exp(-t)],$$

其中 I^* 是电流, 单位为 mA./cm^2 , t 是时间, 以 μsec 为单位。这是根据本文给出的假设得出的。轴突 25; 温度 8°C 。

膜容量是由电位的变化和曲线下的面积获得的。对离子电流进行了小幅校正, 但静止的膜电导足够低, 因此此处的不确定性不重要。在图 16A 所示的实验中, 电荷以 $60 \mu \text{sec}$ 进入膜容量为 $35 \text{ m} \mu \text{coulomb / cm}^2$, 而电位变化为 40 mV 。因此, 每单位面积的膜容量约为 $0.9 \mu \text{F/cm}^2$ 。表 1(第 435 页)给出了其他此类实验的结果。这也表明用胆碱替代海水中的所有钠盐对膜容量的影响很

小，并且容量随温度变化不大。

如果理想电容器通过零电阻短路，则会立即失去电荷。图 16 表明，神经容量的充放电时间常数约为 $6 \mu \text{ sec}$ 。在“电压钳”下，这就引起了一个问题，即有限的放电时间是由于膜容量的缺陷引起的还是由保持膜电位恒定的方法中的缺陷引起的。图 16 中的记录是在没有补偿的情况下获得的，这意味着与膜的电容性元件串联存在一个小的电阻。这明显降低了膜容量的释放速率，必须予以考虑。还必须考虑记录放大器的有限时间常数(此增益约为 $1 \mu \text{ sec}$)。在计算图 16 中的虚线时已经考虑了这两种影响。这些假设是基于 $0.9 \mu \text{ F}$ 得出的。将电容器充电至 40mV 。通过 7Ω 的电阻，并且所产生的电流脉冲由放大器以 $1 \mu \text{ sec}$ 的指数时间滞后记录。可以看出，两对曲线的幅度和一般形式之间有很好的 consistency。短时间的偏差不被认为是重要的，因为放大器延迟的校正存在一些不确定性。

在相对较长的时间($> 25 \mu \text{ sec}$)，当前记录显示一个“尾巴”，这不能通过存在串联电阻来解释。所有记录中都存在这种效应，并且在较高温度下这种效应更大。可以假设膜的容量不是很完美，而是按照 Curtis&Cole(1938)所述的方式表现的。图 16 中的记录大致与 80° 的恒定相角保持一致，而温度较高时的记录则需要较低的值。由于我们的实验并非旨在测量相角并且没有提供用于定量分析的良好数据，因此这些陈述必须被视为临时性的。暂时要强调的是，通过假定膜的容量约为 $1 \mu \text{ F./cm}^2$ 且串联电阻约为 $7\Omega \text{ cm}^2$ 来充分描述与电位突然变化相关的激增。

当采用补偿反馈时，电容电流的波动幅度较大，并且占用的时间较短。这些实验不适合分析，因为充电电流具有振荡性，并且所使用的相机无法充分记录。如图 14 所示，在离子电流记录中可以看到的是一个缺口。

我们的膜容量值与之前获得的值在合理范围内，使用横向电极 5.6mm 。在长度上，Curtis&Cole(1938)在 22 个实验中获得了以下值： 1 kcyc./sec. 、 $.1.1 \mu \text{ F./cm}^2$ 的平均膜容量， $0.66 \mu \text{ F./cm}^2$ 到 $1.60 \mu \text{ F./cm}^2$ ；平均相位角 76° ，范围 $64-85^\circ$ 。

表 1 上部的膜容量值是通过将整个约 $50 \mu \text{ sec}$ 的总电流的初始激增积分而获得的。如果假定在所有频率下的相位角均为 76° ，则通过此方法获得的平均值 $0.89 \mu \text{ F./cm}^2$ 等于 1 keyc./sec 时的 $1.03 \mu \text{ F./cm}^2$ 之一。这显然与柯蒂斯和科尔 (Curtis&Cole, 1938 年) 给出的数据高度吻合，但大大低于后来论文中提到的 $1.8 \mu \text{ F./cm}^2$ 的值 (Cole&Curtis, 1939 年)。但是，正如 Cole&Curtis 指出的那样，由于电极长度仅为 0.57 mm ，因此第二次测量可能会太大。并且没有考虑最终效果。

串联电阻

在内部和外部电极之间有一膜，其静息阻力约为 $1000 \Omega \cdot \text{cm}^2$ 。该电阻被电容约为 $1 \mu \text{ F./cm}^2$ 的电容器旁路。与冷凝器串联，并且大概与整个膜串联，电阻很小，在图 16 所示的实验中，电阻约为 $7 \Omega \cdot \text{cm}^2$ 。无需拟合该图中所示的完整理论曲线就可以估算出这种“串联电阻”。令人满意的近似值是将确定电容曲线下降的时间常数除以膜容量的测量值。按照此程序计算表 1 上部给出的串联电阻值。符号 r_s 给出与膜中心面积串联的实际电阻，而 R_s 表示相同量乘以膜面积在膜暴露在保护系统中央通道中的电流中。最后一栏给出了 r_s 与电流测量电极 c 和 d 之间的电阻(r_{cd})之比。该比率很重要，因为它确定了提供完全补偿的反馈所需的电位计设置(第 430-1 页)。

测量串联电阻的另一种方法是向神经施加矩形脉冲电流，并记录内部电极 b 和外部电极 c 之间的电势差(v_{bc})作为时间的函数。通过记录外部电极 c 和 d 之间的电势差(v_{cd})，也可以获得保护系统中央通道中的电流。通过放大器延迟将两个记录取整到相同的程度，以便可以通过以下公式拟合从内部电极获得的记录来确定串联电阻和膜容量

$$v_{bc} = \frac{r_s}{r_{cd}} v_{cd} + \frac{1}{r_{cd}C} \int_0^t v_{cd} dt,$$

其中， C 是暴露于中心通道中电流的膜面积的容量。该分析使用两个轴突进行，并在观测值和计算值 v_{bc} 之间取得了令人满意的一致性，其中 r_s/r_{cd} 和 C_M 的值类似于通过电压钳制方法获得的值(请参见表 1)。

不能仅通过用于测量膜电位的电极之间的电流会聚来解释串联电阻的观测值($r_s = 61 \Omega$)。只有大约 30%是由于电极 c 和神经表面之间的电流会聚,而膜和内部电极之间的会聚不应超过 25%,除非轴质的比电阻远大于所发现的电阻率(Cole & Hodgkin, 1939)。在本研究中使用的轴突被结缔组织的致密层 $5-20 \mu$ 包围紧密结合,不能轻易通过解剖去除。根据 Bear, Schmitt & Young(1937)的说法,这种护套的内层具有特殊的光学特性,并且本质上可能是类脂的。合理的假设是,这些外部护套中的一个或另一个可以具有足够的电阻来构成串联电阻的 45%。实际上,有一些证据表明,串联电阻的大部分在离子运动的主要障碍之外。用胆碱海水代替普通海水可使 r_{cd} 升高 23%,但仅使 r_i / r_{cd} 降低 3.5%(表 1, 轴突 25)。这表明,大约 80%的 r_s 直接随外部介质的比电阻而变化。由于当用胆碱代替钠时,轴质的组成可能不会改变(Keynes & Lewis, 1951),因此,似乎大多数串联电阻都位于离子运动的主要障碍之外,需要进一步的实验来确定这一点,并确定电阻层是否具有任何可测量的容量。

方法的准确性

系列抗性的效果。在 p 上讨论了由串联电阻(r_s)引入的误差。430 页通过比较无补偿反馈($p = 0$)获得的记录与补偿反馈($p = 0.6$)获得的记录来评估其幅度。其补偿作用最明显,去极化约为 30 mV。图 17 显示了该区域的典型曲线。

A, B 和 C 是在没有补偿的情况下获得的; α , β , γ 具有补偿反馈。A 给出内部和内部电极之间的电位差。B 是用于测量电流的外部电极之间的电势差,并且等于膜电流和电阻 r_{cd} 的乘积。膜的真实电位与 A 的不同之处在于 r_s 两端的电压降等于 $(r_s / r_{cd})B$ 。C 显示的膜电位是基于 r_i / r_{cd} 的平均值为 0.68 的假设得出的。除了将电位器设置(p)从 0 增加到 0.6 之外。可以看出,这以补偿电流影响的方式改变了上记录的形式。C 中的误差约为 20%,而 γ 仅偏离约 2.5%。因此,B 中存在的任何误差很可能会在 β 中增加八倍。由于这两个记录没有太大不同,因此, β 可作为电压钳位下合理的膜电流记录。

这种类型的实验表明,使用未补偿的反馈会引入错误,但不会改变当前记录的一般形式。由于补偿反馈的方法容易损伤轴突,因此在需要长时间保持制剂良好状态的实验中并未使用该方法。

极化效应。与膜电位大幅度 and 长期降低相关的外向电流没有得到保持，但由于“极化效应”而缓慢下降。这种下降的开始可以在图 12 的较低记录中看到。它发生在生理意义不大的条件下，因为轴突通常不会以 -100 mV 的膜电位保留持续 1 毫秒以上。通过膜的总电流也不接近图 12 中的电流。

为了解释这种效果，可以假设：(1)轴突内部电极的“相互极化” (第 428 页)比海水中的大得多；(2)电流可能会引起膜附近离子浓度的明显变化；(3)与膜串联的某些结构可能会发生缓慢极化。我们无法区分这些建议，但是很明显，“极化效应”与活跃的变化几乎没有关系，因为它也存在于垂死的轴突中，并且几乎不受温度的影响。

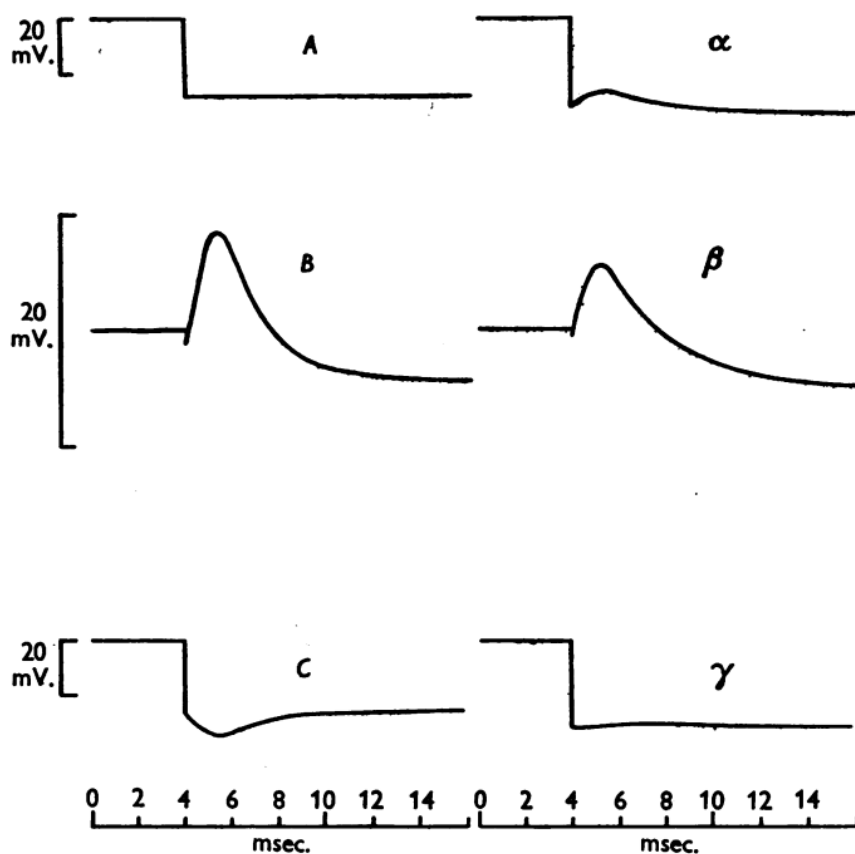


图 17：比较无补偿反馈(A, B, C)和无补偿反馈(α , β , γ)获得的结果。A, α ：外部和内部电极之间的电位差($v_c - v_b$)。B, β ：我们的测量电极之间的电势差($v_d - v_e$)。C, γ ：膜电势经计算为 $C = A - 0.68B$ 或 $\gamma = \alpha - 0.68\beta$ 。除以 $11.9\Omega\cdot\text{cm}^2$ ，可以将 B 和 β 转换为膜电流密度。温度 40 摄氏度。轴突 34。

总结

1.描述了一种控制枪乌贼巨轴突中膜电位的实验方法。这取决于使用由两根银线组成的内部电极，用于测量膜电流的保护系统和用于将膜电位钳制在任何所需水平的“反馈”放大器。

2.用双电极刺穿的轴突产生约 100 mV 的“全有或全无”动作电位。当受到短暂冲击时，动作电位在大约 15 mV 的临界去极化时具有明确的阈值。去极化小于 10-15 mV，给出与其他可兴奋组织中相似的分级反应。

3.布置反馈放大器以使膜电位突然位移到新的水平，在该水平上膜电位保持恒定 10-50 毫秒。在这些条件下，膜电流包括与电势突然变化相关的短暂的容量电流激增，以及在保持电势期间的离子电流。短暂的喘振与膜电位的位移成正比，并且对应于平均容量为 $0.9 \mu\text{F}/\text{cm}^2$ 的膜带电。离子电流的符号和时间过程随膜电位而显着变化。阳极位移产生的小电流总是向内，其去极化小于 15 mV。产生的外向电流最初很小，但随时间显着增加，去极化 15-110 mV。产生了内向电流的初始阶段，该阶段相当迅速地转变为大而延长的外向电流。流入电流的相位在约 110 mV 时消失，并被外向电流之一取代。离子电流和膜电位之间存在连续的关系。在短时间内，这种关系类似于从动作电位上升阶段得出的关系。

4.最大的内向和外向离子电流几乎不会随温度变化，但随着 10 °C 的升高，离子电流随时间变化的速率大约增加了三倍。

5.有证据表明，与膜的电容元件串联的电阻很小。通过使用补偿反馈，可以减少由该电阻引起的误差。

我们要感谢洛克菲勒基金会的财政援助，以及海洋生物协会的主任和工作人员在实验工作的各个阶段的协助。

参考文献

BLEAR, R. S., SCHMITT, F. O. & YOUNG, J. Z. (1937). The sheath components of the giant nerve fibres of the squid. *Proc. Roy. Soc. B*, 123, 496-529.

CoLa, K. S. (1949). Dynamic electrical characteristics of the squid axon membrane. *Arch. Sci. physiol.* 3, 253-258.

CoLz, K. S. & CuwTs, H. J. (1939). Electric impedance of the squid giant axon

during activity. J. gen. Physiol. 22, 649-70.

COBL, K. S. & HODGKIN, A. L. (1939). Membrane and protoplasm resistance in the squid giant axon. J. gen. Physiol. 22, 671-687.

CUMS, H. J. & COLE, K. S. (1938). Transverse electric impedance of the squid giant axon. J. gen. Physiol. 21, 757-765.

HODGKIN, A. L. & HUXLEY, A. F. (1945). Resting and action potentials in single nerve fibres. J. Physiol. 104, 176-195.

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). The dual effect of membrane potential on sodium conductance in the giant axon of *Loligo*. J. Physiol. 116, 497-506. HODGKIN, A. L. & HUXLEY, A. F. (1952d). 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. (1949). Ionic currents underlying activity in the giant axon of the squid. Arch. Sci. physiol. 3, 129-150.

HODGKIN, A. L. & KATZ, B. (1949a). The effect of sodium ions on the electrical activity of the giant axon of the squid. J. Physiol. 108, 37-77.

HODGKIN, A. L. & KATZ, B. (1949b). The effect of temperature on the electrical activity of the giant axon of the squid. J. Physiol. 109, 240-249.

HUXLEY, A. F. & STAMPF, R. (1951). Effect of potassium and sodium on resting and action potentials of single myelinated nerve fibres. J. Physiol. 112, 496-508.

KILYAN, R. D. & LEWIS, P. R. (1951). The sodium and potassium content of cephalopod nerve fibres. J. Physiol. 114, 151-182.

MAEMONT, G. (1949). Studies on the axon membrane. J. cell. comp. Physiol. 84, 351-382.

ROTHENBERG, M. A. (1950). Studies on permeability in relation to nerve function. II. Ionic movements across axonal membranes. Biochim. biophys. acta, 4,

96-114.