

膜电位对枪乌贼巨轴突中钠传导的双重影响

A · L · HODGKIN 和 A · F · HUXLEY

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)

本文进一步说明了枪乌贼巨型轴突的电特性。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的渗透性。先前描述的实验 (Hodgkin & Huxley, 1952a, b) 表明，钠电导率总是从其初始最大值下降，但它们有许多重要的问题尚未解决。因此，他们没有提供有关复极化恢复膜响应其钠电导率特征性反应能力的速率的信息。他们也没有提供有关膜电位对失活过程的影响的大量定量证据。这些是本文关注的主要问题。实验方法不需要特别说明，因为它与以前使用的方法基本相同 (Hodgkin, Huilely 和 Katz, 1952 年; Hodgkin 和 Huxley, 1952b)。

结果

膜电位的微小变化对膜经历其钠渗透性增加的能力的影响如图 1 所示。在该实验中，膜电位分为两步变化。第一步的幅度为 8 mV 其持续时间在 0 到 50 毫秒之间变化。该步骤称为调节电压 (V1)。接下来是第二步，称为测试电压 (V2)，该电压保持在 44 mV 的恒定幅度。

记录 A 给出了仅用测试电压观察到的电流。B.F 显示了通过持续时间变化的调节脉冲在此之前产生的效果。虽然去极化为 8 mV。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，如果调节电压持续的时间长于 20 毫秒，它将使测试脉冲期间的内向电流降低约 40%。在中间持续时间，流入电流沿着平滑的指数曲线下降，时间常数约为 7 毫秒。另一方面，向外的电流显然表现出不同的行为。因为可以看到达到了最终水平，而最终水平与调节步骤的持续时间无关。这与以下事实一致：去极化与钾电导的持续增加相关 (Hodgkin & Huxley, 1952a)。

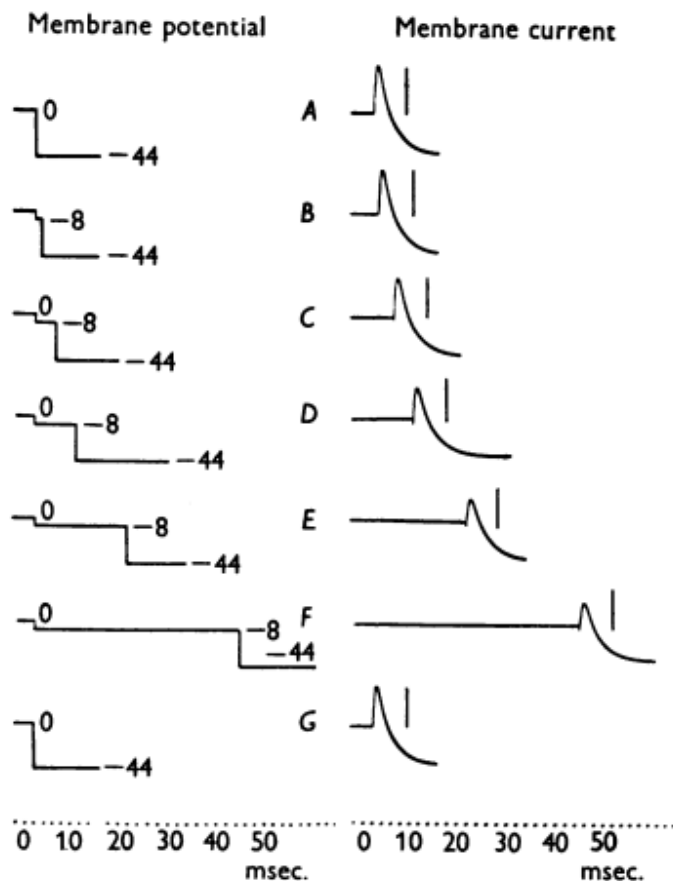


图 1: 在 8 mV 恒定去极化过程中“失活”的发展。左栏: 膜电位的时程(数字显示膜电位与其以 mV 为单位的静置值的位移)。右栏: 膜电流密度的时程。内向电流显示为向上偏转。(垂直线表示在没有调节步骤的情况下预期的“钠电流”; 它们在 A 中为 1.03 mA./cm² 和 G 中为 0.87 mA./cm² 之间变化); 轴突 38; 补偿反馈; 温度 50 摄氏度。

图 2 示出了在施加测试脉冲之前升高膜电位的相反过程。在这种情况下, 如果第一步持续时间超过 15 毫秒, 则调节电压改善了神经状态, 使内向电流增加了约 70%。这一发现并不令人惊讶, 因为孤立的枪乌贼轴突的静息潜力小于其他可激发细胞的静息潜力(Hodgkin, 1951), 并且可能低于活体动物。

表示这些结果的一种简便方法是绘制测试脉冲期间的钠电流幅度与调节脉冲的持续时间的关系图。为此, 我们使用了图 3(插图)所示的简单测量方法。此过程避免了第一步中钾电导变化引起的误差, 对于 $V > 15$ mV 应给出合理的结果。对于较大的去极化, 测量方法和结果解释都变得有些疑问, 因为在调节期间可能会有明显的钠电流。图 3 中的两条曲线是从图 1 和 2 中所示的记录族获得的。另外两个是从相同轴突上获得的相似家族中确定的。所有这四个曲线均显示失活以大约指数的方式发展或被消除, 其时间常数随膜电位而变化, 并且

在 $V = 0$ 时具有最大值。它们还表明，在任何特定膜电位下，失活都趋于确定的稳定水平。表 1 给出了灭活过程的指数时间常数(τ_h)值。

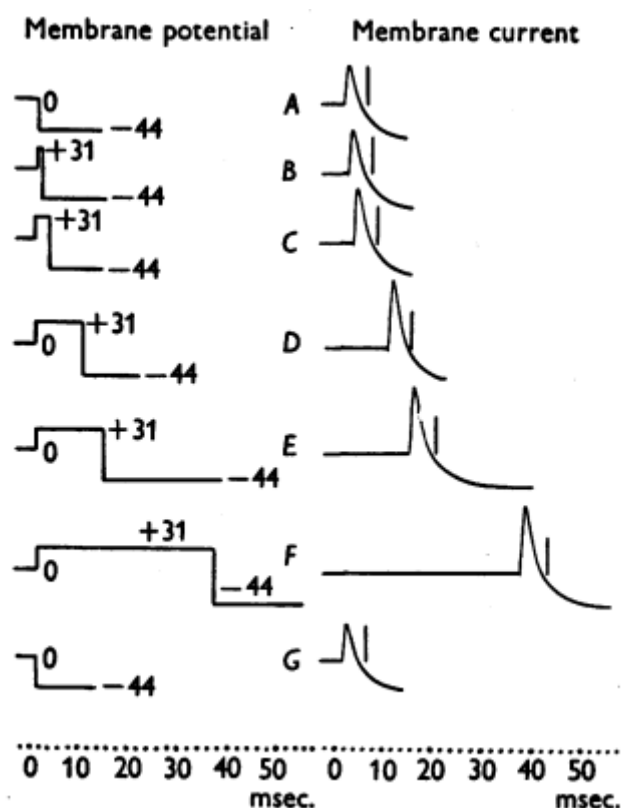


图 2: 去除+31 mV 膜电位下的“失活”。实验细节如图 1 所示，垂直线表示没有调节步骤的“钠电流”。它们在 A 中的 0.82 mA./cm.^2 和 G 中的 0.75 mA./cm.^2 之间变化。

膜电位对失活稳定水平的影响由图 4 中的记录说明。在该实验中，调节步骤持续了足够长的时间，以使失活在所有电压下均达到其最终水平。其幅度在 +46 至 -29 mV 之间变化，而测试步骤的幅度再次保持恒定在 .44 mV。在计算每条记录的垂直线时，允许进行较小的渐进式更改。这些给出了在没有调节步骤的情况下预期的内向电流，并且是通过在单独使用测试步骤制作的记录之间进行插值而获得的。调节电压显然对第二步中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， $V_1 = +46 \text{ mV}$ 。 $V_1 = -29 \text{ mV}$ 时约为 0.03 mA./cm.^2 。

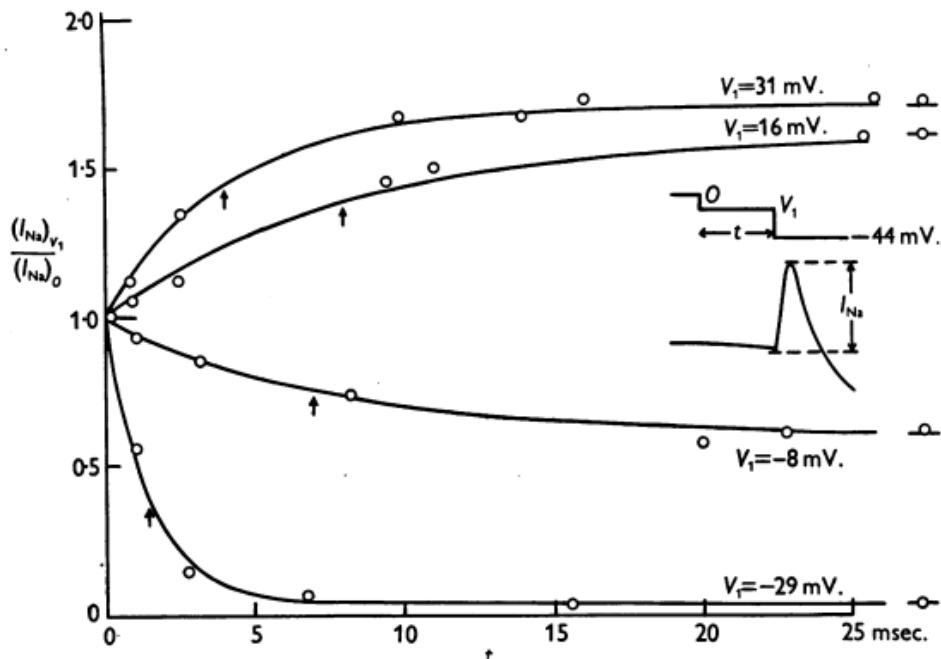


图 3: 在四种不同的膜电位下失活的时间过程。横坐标: 调节步骤的持续时间。纵坐标: 圆圈, 相对于正常钠电流的钠电流(以插图形式测量); 平滑曲线,

$y = y_{\infty} - (y_{\infty} - 1)\exp(-t/\tau_h)$, 其中 y_{∞} 是 $t = \infty$ 的纵坐标, 而 τ_h 是时间常数(如箭头所示)。实验细节如图 1 和 2 所示。

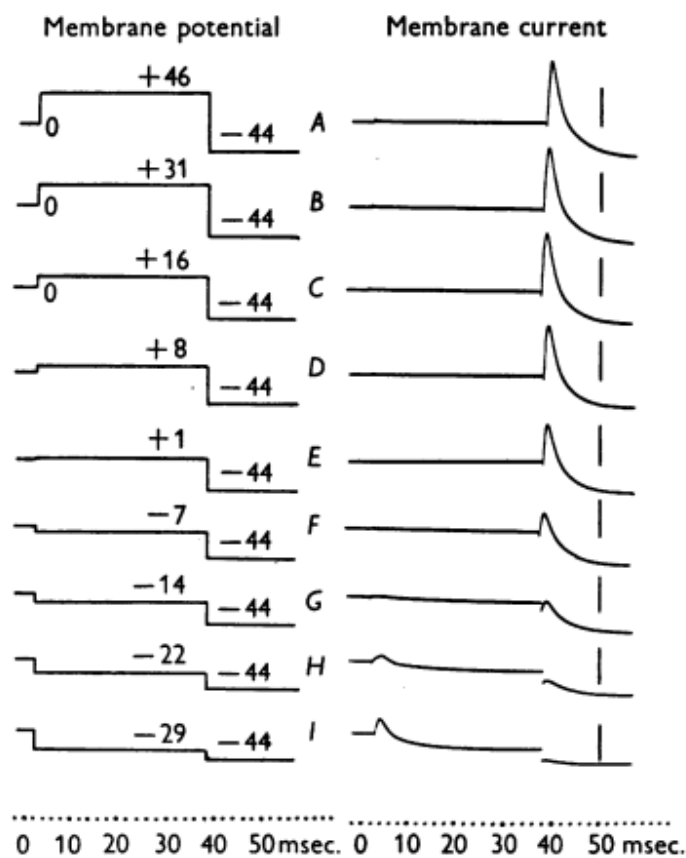


图 4: 膜电位对稳态中“失活”的影响。实验细节如图 1 所示。垂直线表示没有调节步骤的钠电流。它们在 A 中的 0.74 mA./cm.^2 和 I 中的 0.70 mA./cm.^2 之间变化。

图 5 给出了测试脉冲期间钠电流与调节期间膜电位之间的定量关系。这表明这两个变量之间存在一条平滑的对称曲线，该曲线在较大的膜电位下具有确定的极限值。在讨论该曲线时，采用以下命名法很方便。我们将通过变量 h 来表示神经经历钠渗透性变化的能力，该变量涵盖从 0 到 1 的范围，并且与图 5 中的纵坐标成比例。在这些术语中， $(1-h)$ 是 a 量度灭活，而 h 是载钠系统中未灭活的部分，因此在膜去极化时可迅速用于携带钠离子。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。 $V > 30 \text{ mV}$ 时几乎不存在。在静息电位下， h 约为 0.6，这意味着灭活完成了 40%。

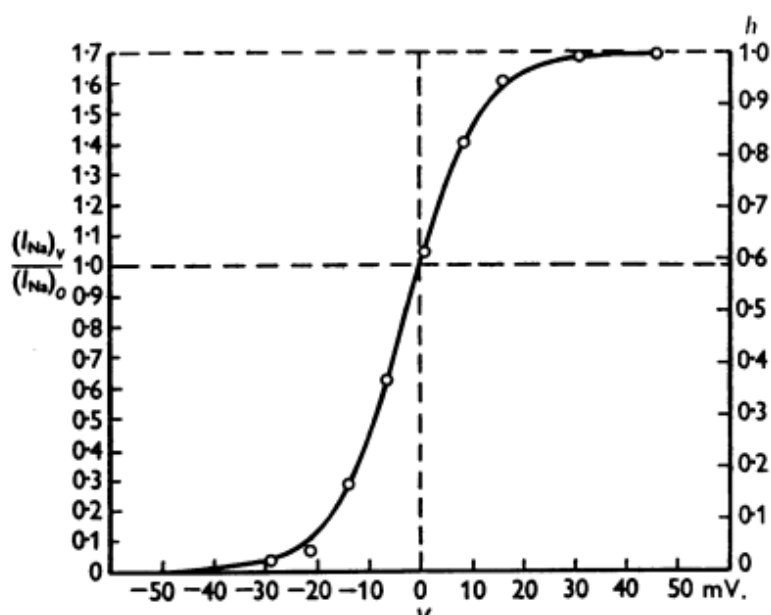


图 5: 膜电位对稳态中“失活”的影响。横坐标: 在调节步骤中膜电位从其静止值的位移。纵坐标: 圆圈, 相对于无条件测试步骤中的钠电流(左侧标度)或相对于最大钠电流(右侧标度), 测试步骤中的钠电流。根据等式 1 绘制平滑曲线, 其值为 2.5 mV , 为 V_h 。该图基于图 4 中所示的记录。以图 3 中所示的方式确定钠电流。

根据公式计算出图 5 中的平滑曲线

$$(h)_{\text{steady state}} = \frac{1}{1 + \exp(V_h - V)/7}, \quad (1)$$

其中 V 以毫伏表示, V_h 是稳态下 $h = \frac{1}{2}$ 时的 V 值。相同的方程式在所有实验中均具有令人满意的拟合度, 但是 V_h 的值存在一些变化。用三种新鲜纤维进行的五次实验得出的 h 的静置值介于 0.55 和 0.62 之间。在这些情况下, V_h 在 -1.5 至 -3.5 mV 之间变化。另一方面, 两次使用已使用一段时间的纤维的实验得出的静息 h 仅为约 0.25; V_h 为 +7.5 mV。由于发现静息电位下降了 10-15 mV, 在长

时间的实验过程中，可以合理地假设 V_h 的变化完全是由该原因引起的，并且 h 与绝对膜电位之间的关系与纤维的状况无关。

在以前的论文中，我们研究了外部介质中钠离子的浓度与通过膜的钠电流之间的关系(Hodgkin & Huxley, 1952a)。该结果与“独立原理”所预测的结果相当接近，只是在缺钠溶液中电流过大 20-60%。该作用归因于与胆碱离子替代钠离子相关的静息电位的少量增加。现在，这种解释似乎非常合理。静息电位可能增加了约 4 mV。在胆碱海水中，新鲜纤维中的 h 从 0.6 升高到 0.73，而已经使用一段时间的纤维中的 h 从 0.25 升高到 0.37。

在该系列实验中获得的定量结果总结在表 1 中。大多数实验在 3-7°C 下进行，但是一次使用 19°C 的温度。结果表明温度对 h 和 V 之间的平衡关系影响很小，但是大大改变了达到该平衡的速率。速率常数的 Q_{10} 不能确定，但显然约为 3。

两脉冲实验

本节涉及单个实验，该实验提供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 1.8 毫秒应用于膜。图 6A 是仅利用第二脉冲获得的记录。离子电流向内并达到最大约 0.25 mA./cm.²。与所有其他记录一样，由于失活，内向电流并未保持，但下降了。由于钠电导的迅速下降，正常膜电位的恢复与内向电流的尾部有关(见 Hodgkin & Huxley, 1952b)。当快速连续施加两个脉冲时，第一个脉冲的作用类似于 A 中的作用，但是第二个脉冲期间的内向电流减小到大约一半(记录 B)。记录 C-G 中显示逐渐恢复到正常水平。

图 7 中的曲线是通过以图 3 所示的方式估计钠电流并将其相对于两个脉冲之间的间隔作图而获得的。可以看出，以大约 12 毫秒的时间常数以近似指数的方式从失活中恢复。通过绘制获得相似的曲线和相似的时间常数

$$\left(\frac{dI_{Na}}{dt}\right)_{max.}$$

代替

$$(I_{Na})_{max.}$$

表 1.调节电压的实验

轴突	温度 (°C)	变量	膜电位的位移(mV)									
			-29	-22	-14	-8	-7	0	9	16	31	46
38	5	h^* (稳态)	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	0.69	0.93	0.99
38	5	h^\ddagger (稳态)	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	τ_{h^\ddagger} (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	τ_{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	—	—

两脉冲实验

45°C 的轴突 31。 $\tau_h = 18$ 毫秒在 $V = -44$ mV 时。 $\tau_h = -12$ 毫秒在 $V = 0$ 时

6°C 的轴突 31。 $\tau_{h^\S} = 1.5$ 毫秒在 $V = -44$ mV 时。 $\tau_{h^\S} = 10$ 毫秒在 $V = 0$ 时

*通过图 4 和 5 中所规定的方法进行的测量。 †轴突已经使用了一段时间，并且在进行这些测量时状况不佳。 ‡方法在图 1-3。 § 由 Q_{10} 为 3 计算得出。 []内插。 h 是可快速利用的钠系统的分数，(1-h)是灭活的分数。 τ_h 确定 h 达到其稳态的速率。

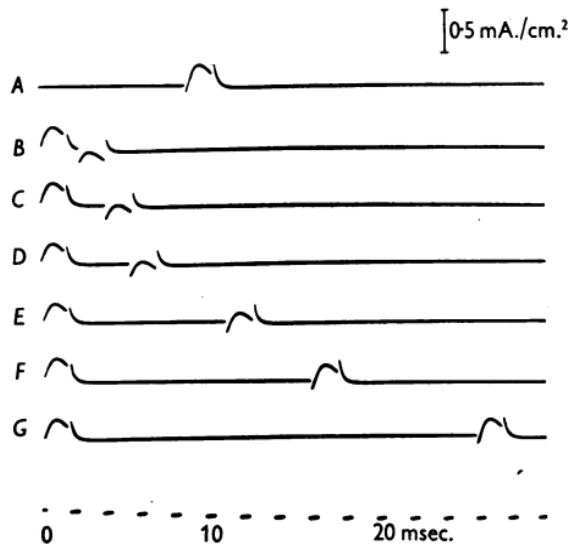


图 6: 连续施加与两个方波相关的膜电流。每个方波的幅度为-44 mV 持续时间 1.8 毫秒。记录 A 仅显示第二个方波，B-G 分别显示不同间隔的两个方波。轴突 31；无偿反馈；温度 4.50 °C。

该时间常数显然与使用弱调节电压的方法所给出的时间常数相同(见表 1)。灭活时间常数约为-44 mV。通过将图 7 中的曲线外推到零时间可以获得。这表明在振幅为-44 mV 的脉冲结束时，载钠系统的可用分数降低到 0.37 持续时间 1.8 毫秒。因此，失活时间常数为-44 mV 大约为 1.8 毫秒，这与通过第一种方法(表 1)通过较大的去极化获得的值相同。它也与通过在 40-50 mV 的维持去极化过程中对钠电导的变化拟合曲线而获得的时间常数令人满意(Hodgkin & Huxley, 1952c)。

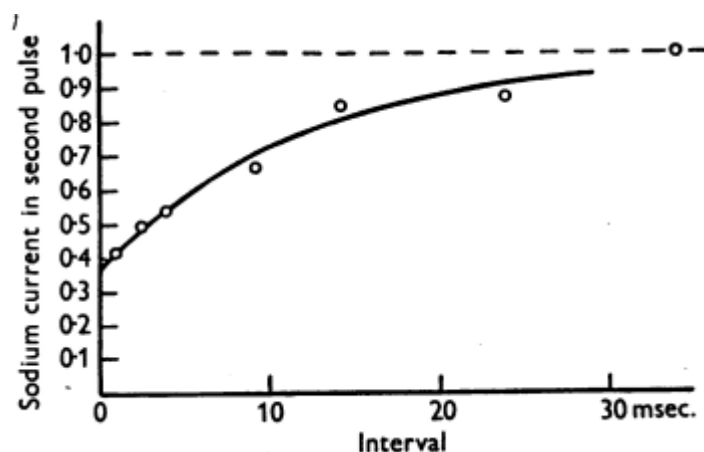


图 7: 从灭活中恢复。横坐标: 第一个脉冲结束与第二个脉冲开始之间的间隔。纵坐标: 如图 3 所示测量的第二脉冲中的钠电流, 并表示为未调节脉冲中钠电流的一部分。圆是从图 6 中记录导出的实验点。根据表达式 $1 - 0.63 \exp(-t/\tau_h)$ 绘制平滑曲线, 其中 $\tau_h = 12$ 毫秒。

两脉冲实验很有趣, 因为它强调了与复极化相关的钠电导的快速下降与维持复极化过程中的缓慢下降之间的差异。两种事件均导致钠电流降低, 但其潜在机制明显不同。在第一种情况下, 必须假定复极化将活性膜转换为静止膜; 在第二种情况下, 长时间的去极化会使其变为难治性或失活状态, 当纤维被重新极化时, 它会以相对缓慢的速度从中恢复。不能说复极化通过使活性膜为耐磨材料来降低钠电导。如果是这样的话, 人们可以预期第二个脉冲期间的内向电流将在很短的间隔内减小到零, 而不是如图 7 那样减小到 37%。减小到 37% 显然与钠的不完全下降有关。在第一个脉冲期间电导, 并且不会由于在第一个脉冲结束时重新极化而迅速而完全下降。

讨论

本文和之前的实验证据(Hodgkin & Huxley, 1952 a, b)表明, 膜电位对系统的两个明显影响, 使钠离子流过膜。膜电势变化的早期影响是当纤维去极化时

钠电导迅速增加，而纤维被重新极化时钠电导迅速下降。后期的影响是维持去极化过程中难治性或非活动状态的缓慢发作以及复极化后的缓慢恢复。处于难治性或非活性状态的膜类似于处于静止状态的膜，其钠电导率低。它的不同之处在于，如果将纤维去极化，则不会增加钠的电导率。差异允许通过本文所述的方法测量灭活。结果表明，灭活的最终水平和接近该水平的速率都受到膜电位的很大影响。在高膜电位下似乎没有失活，在低膜电位下它以约 1.5 毫秒的时间常数接近完成，在 6 °C 时。该结论与以前的证据明显吻合，后者表明钠电导以 1.2 毫秒的时间常数下降到较低水平。在保持大的去极化的过程中(Hodgkin & Huxley, 1952a)。可以通过说明钠电导率的变化在很宽的膜电位范围内是瞬时的来总结两组实验。

去极化后失活的持续性显然与难治状态的存在和适应有关。这不是唯一的因素，因为提高的钾电导率的持久性还将有助于将膜电势保持在正值，因此倾向于使纤维不可激发。这两个过程的相对重要性只能通过对该系列最后一篇论文中所述类型的数值分析来判断(Hodgkin & Huxley, 1952c)。

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率特征性增加的能力的巨大变化有关。

2. 10 mV 的稳定去极化，降低与 45 mV 的突然去极化相关的钠电流，约 60%。稳定上升 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来使钠离子穿过膜，从而描述了这些作用。

4. 在稳态下，如果膜电位降低 30 mV，则灭活几乎完成。如果增加 30 mV，则几乎不存在。在这些限制之间，灭活的量由一条光滑的对称曲线确定，在实验开始时，静止纤维中的灭活量约为 40%。

5. 在 6 °C 下，失活过程的时间常数约为 10 毫秒在 $V = 0$ 时；大约 1.5 毫秒在 $V = -30$ mV；大约 5 毫秒在 $V = +30$ mV 时。

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.