

钠和钾离子通过枪乌贼巨型轴突的膜携带的电流

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)

在先前的论文(Hodgkin, Huxley 和 Katz, 1952 年)中, 我们对枪乌贼巨型轴突的膜电位差突然从其静置值改变时, 流过其膜的电流的时间过程作了一般性描述并通过反馈电路(“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关的离子的特性。

在这些条件下获得的膜电流记录的最显著特征之一是, 当膜电位从其静置值降低约 10 到 100 mV 之间时, 初始电流(在通过膜电容的快速脉冲完成之后)是向内的, 也就是说, 是相同的电压变化会导致在欧姆电阻中流动的电流的反向。内向电流具有正确的数量级, 并且发生在膜电位的正确范围内, 是在动作电位上升阶段负责对膜容量充电的电流。这表明电压钳记录中的内向电流的相位可能由钠离子携带, 因为有许多证据(Hodgkin 审查, 1951 年)表明动作电位的上升阶段是由这些离子的进入引起的, 在浓度和电位差的影响下运动。为了研究这种可能性, 我们在轴突被钠浓度降低的溶液包围的情况下进行了电压钳操作。胆碱被用作惰性阳离子, 因为用该离子代替钠可使枪乌贼轴突完全不兴奋, 但不会降低静息电位(Hodgkin & Katz, 1949; Hodgkin, Huxley & Katz, 1949)。

方法

该仪器和实验步骤在先前的论文中有完整描述(Hodgkin 等, 1952)。采用了“无补偿反馈”。

海水用作普通溶液, 通过将不同比例的海水与以下成分的等渗“胆碱海水”混合来制备缺钠溶液:

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

混合物的钠含量是指它们在海水中的钠含量的百分比(30% Na 的海水等)。

结果

无钠溶液中的电压钳

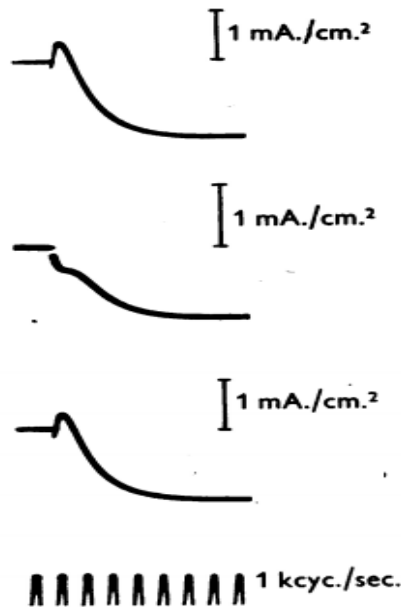


图 1: 在“电压钳”期间的膜电流记录，其中膜电位降低了 65 mV。最高记录：海水中的轴突。中间记录：轴突在胆碱海水中。最低记录：更换海水后。轴突 15 号；温度为 110°C。在此图及所有其他图中向上显示了流入电流。

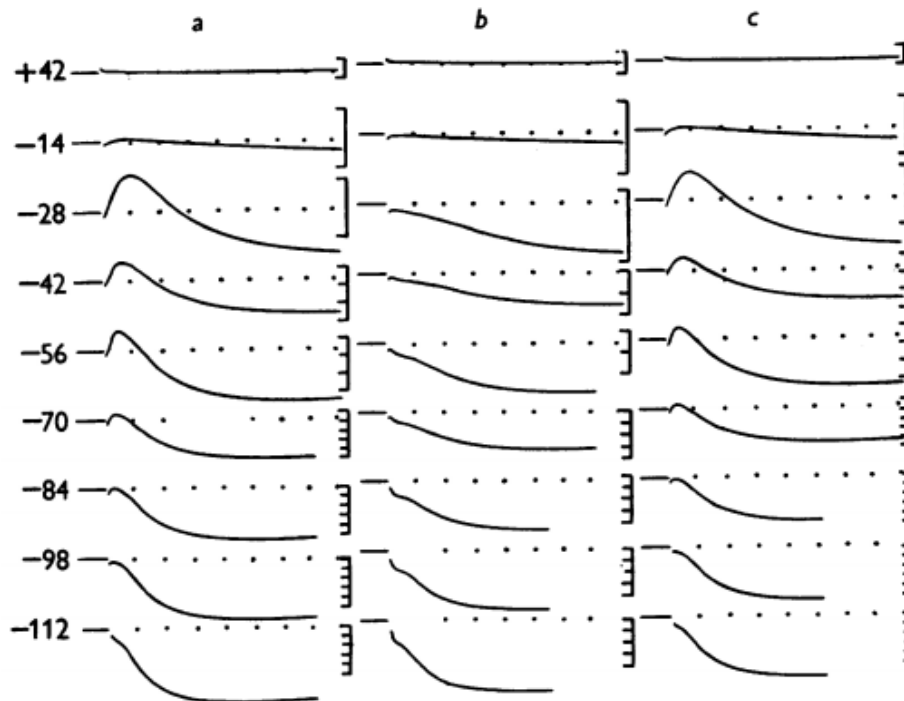


图 2: 在“电压钳”期间记录膜电流。a, 海水中的轴突；b, 轴突在胆碱海水中；c, 更换海水后。膜电位的位移以 mV 表示。轴突 21 号；温度 8.5°C。垂直刻度：1 格为 0.5 mA./cm²。水平刻度：点之间的间隔为 1 毫秒。

图 1 显示了轴突被海水和无钠溶液包围的电压钳记录之间的主要差异。每个记录都给出了当膜去极化 65 mV 时穿过膜的电流。创造最高记录之后，轴突周围的海水被胆碱海水代替，并获得了中间记录。流体再次变为海水，并取得了最低记录。在所有三个记录中，放大器的增益都是相同的，但是给定的挠度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检测到的，并且通过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)当外部钠浓度降低到零时，内向电流消失，并被外向电流的早期尖峰所代替。(2)之后的外流仅略有变化，在无钠溶液中稳定水平降低了 15-20%。(3)更换海水后，变化发生了逆转。在底部记录中的电流略小于在顶部记录中的电流，但是该变化不是归因于胆碱的作用，因为当轴突在海水中放置等长时间时，发生了类似的下降。

图 2 显示了一系列具有不同去极化强度的类似记录。在 -28 至 -84 mV 之间的所有强度下，都可以看到与图 1 结合描述的特征。在最弱的去极化(-14mV)下，无钠记录中外向电流的早期太小而无法检测到。在最高强度下，即使在海水中，早期电流也向外流出，然后在无钠溶液中增大。

这些结果与以下假设在质上相吻合：内向电流由钠离子承载，钠离子作为膜电位降低的早期结果，被允许在驱动力的作用下在两个方向上穿过膜，这是由于膜上的浓度差和电势差的影响。当轴突在海水中时，膜 $[Na]_o$ 外的钠浓度比膜内 $[Na]_i$ 大 5-10 倍。这倾向于使向内的通量超过向外的通量。只要电位为正，即与静息电位相同的方向，电位差 E 也会有助于向内并阻止向外的通量。因此，除非去极化强度足以使 E 达到足够大的负值以克服浓度差的影响，否则钠离子的正电荷所携带的净电流是向内的。通量相等且钠净电流因此为零的 E 的临界值称为“钠势”，即 E_{Na} 。其值应由能斯特方程给出

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

如果 E 值比此负值大，则净钠通量向外流出，从而导致向外电流的早期出现，如图 2 的第一和第三列的最低记录所示，其中轴突在海水中并且被去极化 112mV。一组电压钳记录，特别显示了随着去极化强度的增加从初始上升到初始下降的过渡过程，如先前论文的图 14 所示。

当将轴突放置于无钠介质(例如“胆碱海水”)中时，就不会有钠的内向通

量，并且钠电流必须始终向外。这将解释向外电流的早期尖峰，除了在图 2 的中心列中显示的最低去极化强度外，几乎看不到。

降低钠浓度的电压钳

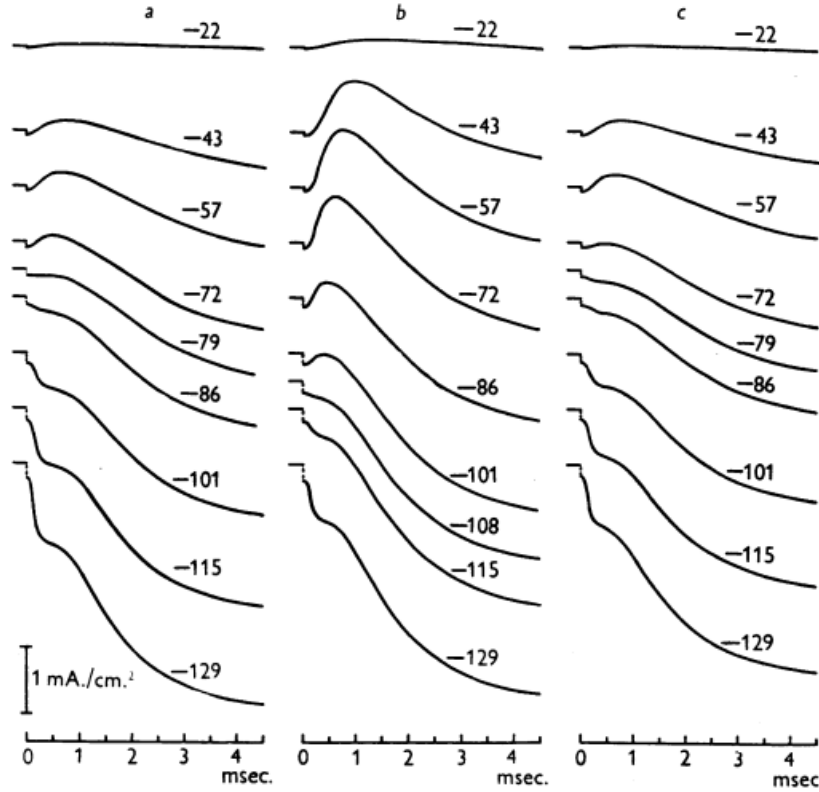


图 3：“电压钳”期间的离子电流密度曲线。a，轴突含 30% 的海水钠；b，轴突在海水中；c，更换 30% 的钠海水后。膜电位的位移以毫伏表示。轴突号 20；温度 6.3°C。

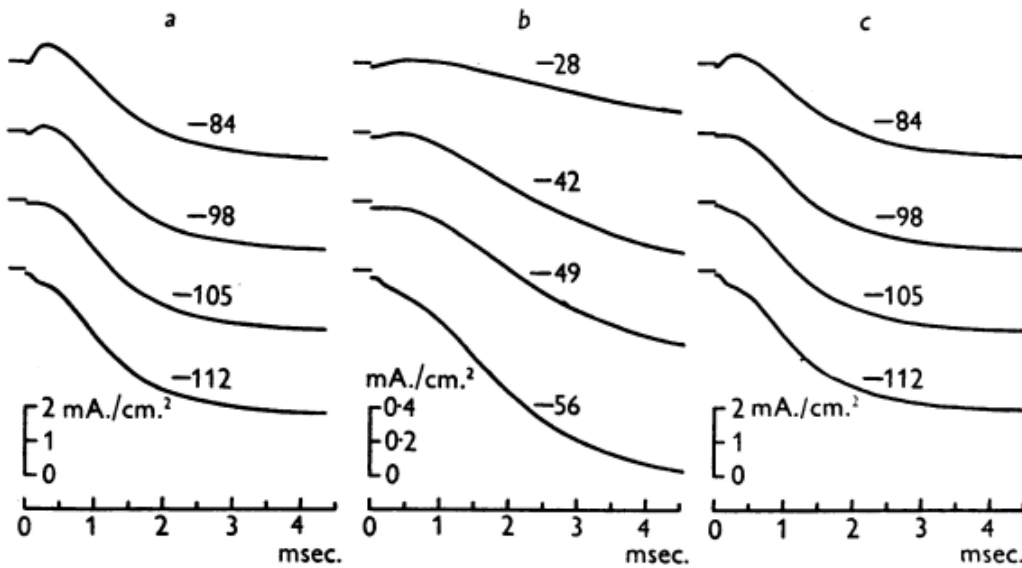


图 4：在钠电位附近的电压钳位期间的离子电流密度曲线。a，海水中的轴突；b，轴突在 10% 的海水钠中；c，更换海水后。请注意，b 中的纵坐标比例尺大于 a 和 c 中的纵坐标比例尺。每个曲线表示的膜电位位移(以毫伏为单位)。轴突号 21；温度 8.5°C。

将钠浓度降低到海水中钠含量的 30% 和 10% 的结果示于图 3 和 4 中。这些数字没有显示通过膜的电流的实际记录。曲线是离子电流与时间的关系图，通过从记录的总电流中减去通过电容的电流获得。假定阳极记录中的初始脉冲仅由电容电流组成，而其他强度的电容电流则通过按施加电压变化幅度的比例缩放比例来估算。

可以预料，对于轴突在海水和胆碱海水中，结果介于图 2 所示的结果之间。存在内向电流，但仅在膜电位范围内，该电位随钠浓度而降低，在该范围内，电流强度降低。仍然存在确定的钠电势，超过该电势则离子电流的早期尖峰向外，但是达到钠电势所需的去极化强度随钠浓度的降低而降低。因此，在图 3 的第一列中，轴突在 30% 的钠海水中，通过 79 mV 的去极化几乎可以精确地达到钠电位。在第二列中，轴突周围有海水，去极化 108 mV 恰好超过了钠电位。在第 3 列中，重新引入 30% 的海水钠后，通过 79 mV 的去极化稍微超过了钠电位。类似地，在图 4 中，通过 105、49 和 98 mV 的去极化几乎可以精确地达到钠电势。在三列中，轴突分别在海水，10% 的钠海水和海水中。在所有情况下，随着钠电位的通过，曲线形式的变化顺序非常相似。

外部钠浓度和“钠势”

估算具有不同钠浓度的溶液中的“钠势”尤为重要，因为它可以定量验证我们的假设。式(1)给出了海水中的钠势(E_{Na})，当外部钠浓度降低到 $[Na]_o'$ $[Na]_o$ 时的相应量(E'_{Na})由下式给出：

$$E'_{Na} = \frac{RT}{F} \log_e \frac{[Na]_i}{[Na]_o'}$$

故

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

对应于这些值的膜电位 V 的位移为 $V_{Na} = E_{Na} - E_r$ 和 $V'_{Na} = E'_{Na} - E_r$ ，其中 E_r 和 E'_r 分别是海水和测试溶液中静息电位的值。因此

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

该方程式中的每个项都可以通过实验确定，并且可以在两个轴突的四个实

验中获得数据。结果在表 1 中给出，其中将观察到的钠电势变化与通过式(3)从钠浓度变化预测的变化进行比较。可以看到有很好的一致性，提供了有力的证据表明，所记录的离子电流的早期上升或下降是由钠离子携带的，它们在它们的浓度差和跨膜的电位差的影响下移动。

表 1. 当轴突周围的液体从海水变为低钠溶液时，钠势的观察值与理论值的比较。观察到的变化

$$E'_{Na} - E_{Na} = (V'_{Na} - V_{Na}) + (E'_r - E_r); \text{理论上改变} = \frac{RT}{F} \log_e \frac{[Na]_o}{[Na]_i}$$

轴突 No.	温度 (°C)	$\frac{[Na]_o'}{[Na]_o}$	V_{Na} (mV.)	V'_{Na} (mV.)	$(E'_r - E_r)$ (mV.)	钠潜在转变	
						观测 (mV.)	理论 (mV.)
20	6.3	0.3	-105	-78	+3	+30	+28.9
20	6.3	0.1	-97	-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

在下面的段落中给出了对方程(3)的估计量的细节。

V_{Na} 的测定。在钠电位下，既没有内向钠电流(由离子电流的初始升高表示)，也没有外向钠电流(由向外电流的早期尖峰表示)。发现这两个标准实际上确实非常明确地定义了钠电势，即一旦离子电流显示出最初的下降，就会出现尖峰。因此，可以将其视为 V_{Na} 。去极化的强度使离子电流曲线水平开始。与没有尖峰的情况相比，此标准的应用更为方便，因为记录是在相当宽的 V 间隔(通常为 7 mV)下进行的，并且必须进行插值程序才能将 V_{Na} 估算为最接近的 0.5 mV。

静息电位的变化。使用普通毛细管内部电极进行的实验表明，静息电势平均增加了 4 mV。当轴突周围的海水被胆碱海水代替时(此图中包括的外部溶液中的接合电位的校正为 1.5 mV)，在钠浓度为中等的情况下，静息电位的变化被认为与钠浓度的变化成比例。例如，在 30% 的海水中的静息电位取为 2.8 mV 高于海水中。

轴突条件的变化缓慢。当轴突保存在海水中时，其钠含量会增加(Steinbach & Spiegelman, 1943; Keynes & Lewis, 1951)，其静息电位下降。这两种效应都

使 E_r 和 E_{Na} 靠得更近，从而减小了 V_{Na} 的绝对幅度。在两个溶液中比较，有必要确定 V_{Na} ：首先是第一个溶液中，然后是另一个溶液，最后再次在第一个溶液中。然后将 V_{Na} 的第二个值与第一和第三的平均值进行比较。

内部钠浓度和钠电位

在新鲜安装的纤维中，发现钠势和静息势之间的平均差为-109 mV。(十个轴突，其平均温度为 8°C，范围为-95 至-119 mV。)。这些纤维的平均静息电位为 56 mV。用含海水的微电极测量时。到测量钠电势时，静息电势可能已经下降了几毫伏，可以取为 50 mV。允许 10-15 mV。对于海水和轴质之间的交界电位(Curtis 和 Cole, 1942; Hodgkin 和 Katz, 1949)，这给出了 60-65 mV 的绝对静息电位。钠电位的绝对值将为-45 至-50 mV。海水中的钠浓度约为 460 m.mol./kg.H₂O (Webb, 1939, 1940)，因此钠的内部浓度必须为 60-70 m.mol./kg.H₂O，为了满足方程式 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 50m.mol /kg.H₂O，而在轴突中保持 2 或 3 个小时。约为 100 m.mol./kg.H₂O (Steinbach & Spiegelman, 1943; Keynes & Lewis, 1951; Manery, 1939, 水在腋液中的含量)。

长时间外向电流

至今，本文关注的是电压钳位期间流过的膜电流的最早阶段。与所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的去极化范围内发生的内向电流。该内向电流始终是瞬态的，经过一定时间后转换成外向电流，该时间取决于去极化的强度和温度。长时间内的电流类似于具有与施加的电压变化相同的符号的欧姆电阻，但是不同之处在于，由于去极化而引起的向外电流延迟上升，其密度可能比相关电流大 50-100 倍。膜电位也有类似的增加如图 1-3 显示，此迟电流不受轴突周围流体中钠浓度的很大影响。

为了解释动作电位的下降阶段，显然需要在膜电位下降之后延迟产生的向外电流。在电压钳中达到的向外电流可能会远远超过动作电位中出现的最大值；这很可能是因为动作电位的持续时间不足以使向外电流达到最大值。这些事实这表明与长期去极化相关的向外电流与引起动作电位下降相的电流相同 (Hodgkin, 1951 年综述)，后者是由钾离子离开轴突引起的，因此表明前者直接

证据表明这种长期持续的和向外定向的膜电流是由钾离子携带的，现在已经通过示踪技术在棕褐色轴突中获得了(未公开的实验)，因此我们假定这种延迟的向外电流为由钾离子携带，我们将其称为“钾电流”， I_K ，由于它是向外的，因此不会受到钾离子的明显影响。外部钾浓度以及钾作为或不作为载体的证据很难通过类似于刚刚描述的外部钠浓度变化的实验来获得。

I_K 在海水和胆碱中。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，在恒定去极化过程中电流记录的后半部分都差不多。但是，存在某些差异。对于给定的去极化强度，低钠溶液中的最大向外电流会减小约 10% 或 20%，而在较高强度下(无法完全保持向外的电流)，最大值会在低钠溶液中出现得更早。振幅差异的一部分由静息电位的差异解释。由于在低钠介质中静息电位较高，因此在电压钳位期间需要较高的去极化强度才能达到给定的膜电位。通过在一种溶液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，此过程并不能完全消除幅度之间的差异。但是，可能还有其他两种影响。首先，在低钠溶液中不使用“补偿反馈”的影响可能更大(请参见前一论文，第 445 页)。这进一步减小了跨膜实际发生的电压变化幅度。其次，电流更早达到最大值的事实表明“极化”(前文，第 445 页)在低钠溶液中的作用更大。我们对这些影响中的任何一个还不了解，无法估计它们减少钾电流的量。似乎至少有可能解决了整个差异，因此我们暂时假定用胆碱海水代替海水不会直接影响钾电流。

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，去极化过程中的离子电流由两个或多或少的平行并联的分量组成，即钠离子携带的电流的早期瞬态阶段和钾离子携带的电流的延迟持久阶段。在每种情况下，电流的方向都取决于相关离子的电势的梯度。如果可以分别估计这两个组成部分的时程，显然将引起极大的兴趣。如果我们对围绕轴突更改解的效果做出某些假设，则在如图 2 所示的数据中有足够的信息来执行此操作。如果将轴突在低钠溶液中的电流与海水中的电流进行比较，那么在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)两种情况下钾电流的时程相同。

(2)在两种情况下，钠电流的时程相似，幅度和方向有时会改变，但时标或时程的形式却不一样。

(3) $\frac{dI_K}{dt} = 0$ 最初为 I_{Na} 达到最大值所需时间的三分之一。

这些假设中的前两个假设是最简单的，并且与我们描述的任何结果都没有冲突，而第三个假设则是由钠电位附近的记录形式强烈建议的，见第 454 页。这些要点是首先尝试这套假设的充分理由，但是其辩护只能来自于它们导致的结果的一致性。在最后一节最后提到的两种解中，缺乏补偿和极化现象的影响之间的差异当然会导致在离子电流后期的分析中出现某些误差。

我们进行此分析的过程如下：

(1)在一系列强度范围内进行了三个系列的电压钳记录，第一个在比较中选择的一种溶液中有轴突，第二个在另一种溶液中有轴突，而第三个又在第一种溶液中。这样的记录集如图 2 所示。

(2)将每条记录投影到网格上，其中线对应于相等的时间和电流间隔，并且在电压变化开始之后以一系列时间间隔测量电流。

(3)通过阳极电容记录的电流通过膜容量的初始脉冲的时间过程如第 452 页所述，从测量的总电流中减去。在这两种溶液中需要进行不同的校正，因为在低钠溶液中，电容电流的时间进程较慢，这可能是由于它们的电导率较低。此过程产生了一系列离子电流随时间变化的曲线，如图 3 所示。

(4)对第一系列和第三系列中每条曲线在相同强度下的平均值进行平均，以允许实验过程中发生的轴突状态缓慢变质。

(5)通过在第二个系列或一系列平均曲线中的连续曲线之间进行插值，可以得到静息电位的差异。

(6)现在，我们获得了两种溶液中离子电流与时间的关系曲线，其去极化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 。在这两种情况下，钠和钾所携带的成分分别称为 I_{Na} ， I'_{Na} ， I_K 和 I'_K 。下一步是针对 I'_i 绘制 I_i ，并测量结果图的初始斜率 k (对应于由于我们假设最初 $dI_K / dt = 0$ ，并且 I_{Na} 和 I'_{Na} 具有相似的时程，因此 $k = I'_{Na} / I_{Na}$)。此外，由于我们假设 $I_K = I'_K$ ，

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

因此

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

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

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

这些方程式在任何时候都以当时的已知量 I_i 和 I'_i 给出分量电流的值。因此，可以通过这些方程式来构建 I_{Na} 和 I_K 随时间变化的曲线。该过程在图 5 中进行了说明，图 5 显示了两对离子电流曲线以及推导的 I_{Na} ， I'_{Na} 和 I_K 随时间变化的曲线。该实验的完整 I_K 曲线族显示在图 6b 中，而图 6a 显示了通过相同程序从另一个实验得到的族。这些曲线的令人满意的特征(一定程度上是对假设有效性的检验)是，所有形状的总体形状都相同。如果 I_{Na} 和 I'_{Na} 的时间过程不具有相似的形式，则等式(6)将无法正确去除钠电流。那么，钾电势在远离钠电势的曲线将不太可能与在钠电势下的情况相似，钠电势为零，并且方程式(6)简化为 $I_K = I'_K$ ，因为 $k = \infty$ 。

另一方面，在脉冲开始后的 2 毫秒处，图 5 下部的 I_{Na} 和 I'_{Na} 曲线的方向明显相反，这显然是矛盾的。这是讨论的事实的直接结果，在上面的第 456 页中，即使考虑到静息电位的移动，海水中的后期向外流也比低钠溶液中的稍晚一些。

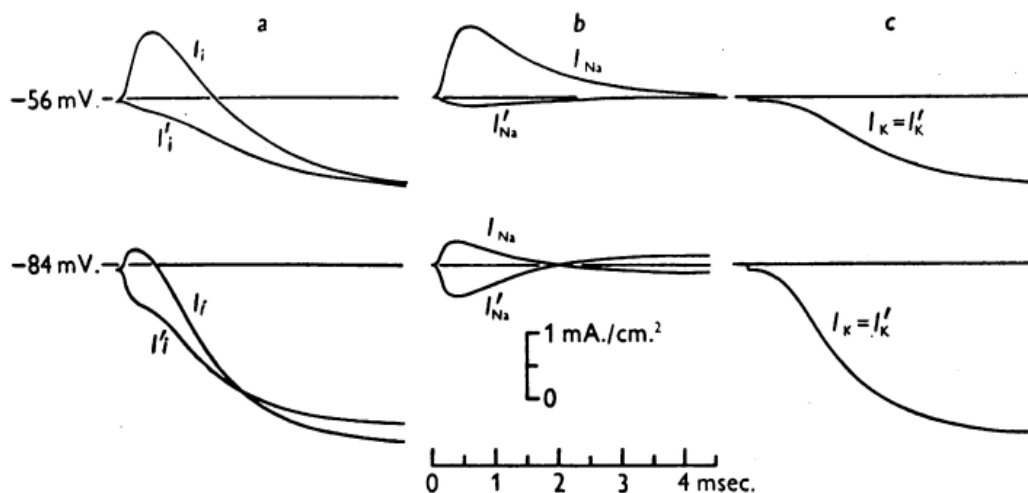


图 5: 曲线说明离子电流分离进 I_{Na} 和 I_K 。图的上半部分。a, 离子电流: I_i , 海水中的

轴突，膜电位降低了 56 mV。 I_i' ，轴突在 10% 的海水中，膜电位降低了 60mV。(在 I_i 之前和之后所取曲线的平均值)。b, 钠电流: I_{Na} ，海水中的钠电流; I'_{Na} ，钠电流在 10% 的海水中。c, 钾电流，两种溶液相同。图的下部与上部相同，但膜电位降低了 84 mV。在海水和 88 mV 的 10% 的钠海水中。电流和所有曲线的时间比例相同。轴突号 21; 温度 8.5°C。

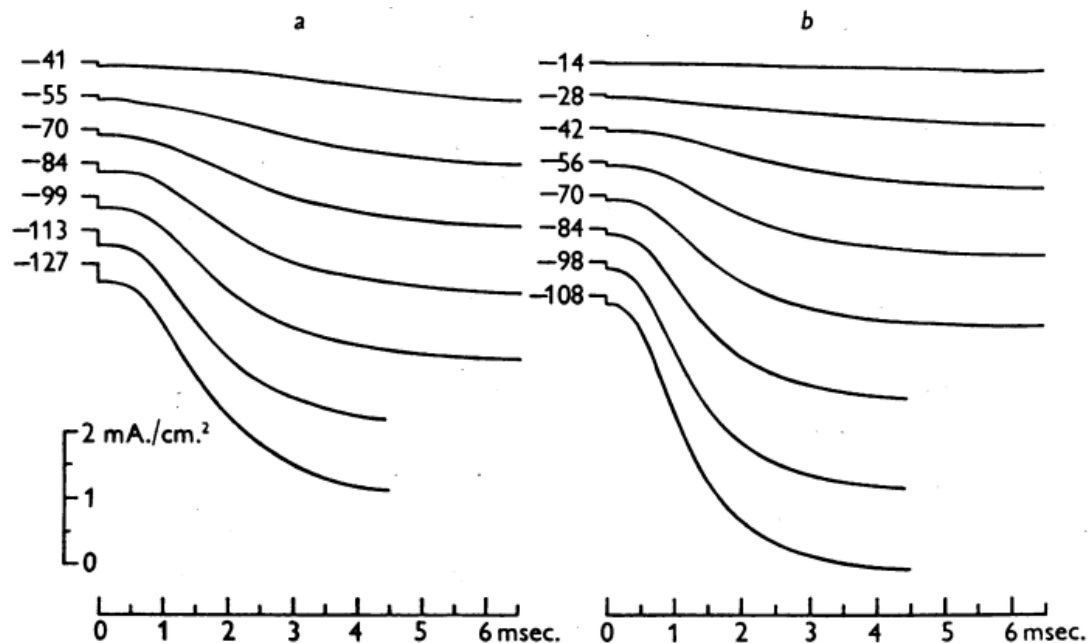


图 6: 各种去极化强度的钾电流对时间的曲线。轴突在海水中时膜电位的位移以毫伏为单位表示。a, 来自带有 30% 钠海水, 海水和 30% 钠海水的轴突电压钳。轴突号 20; 温度为 6.3°C。b, 由带有 10% 钠海水, 海水和 10% 钠海水的轴突电压钳得出。轴突号 21; 温度 8.5°C。

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，较长时间的钠电流估算将非常不可靠，而钾电流的相应估算将因这些误差而有所降低。

所有钠电流曲线都一致，表明 I_{Na} 上升到峰值然后下降。在弱去极化(小于 40 mV)的情况下，稳态值肯定与峰的方向相同，但是在较高强度下，测得的 I_{Na} 趋向于可能在任一方向上的值。由于上一段中提到的误差源会导致脉冲期间 I_{Na} 的明显反转，因此，如果这些误差大于我们假设的从其峰值来看的整个 I_{Na} 明显下降，则也可能是虚假的。在发表有关使用该技术的初步工作的说明时 (Hodgkin 等人 1949)，我们无法确定这一点，并暂时假定 I_{Na} 在达到最大值后不

会下降。我们现在确信，这次下跌是真实的：(1)由于技术的改进；(2)由于该系列的下两篇论文中所述的其他种类的进一步实验(Hodgkin & Huxley, 1952a, b)；(3)因为我们偶尔会观察到图 7 所示的记录。这是在电压钳期间膜电流的记录，其中胆碱海水中的轴突被去极化 84 mV。可以看出，向外电流的早期尖峰(由于钠离子)是如此明显，以致总电流在约 0.2 毫秒时达到最大值。然后下降，最后归因于钾离子的移动而上升到平稳状态。除非我们非常不合理地假设 I_K 本身具有这种双峰形式，否则只能通过假设 I_{Na} (在这种情况下为向外)在经过最大值后下降来解释该曲线。毫无疑问，没有定期观察到这样的最大值，这是由于 I_{Na} 通常相对于 I_K 小于这种情况。

在此我们不提供 I_{Na} 曲线族，因为曲线的顺序在钠电势处中断。因此，在本文稍后得出的“钠电导”曲线中可以提供更好的信息(第 461-2 页和图 8)。图 13 显示了海水和低钠溶液中轴突的钠电流峰值随去极化强度的变化。

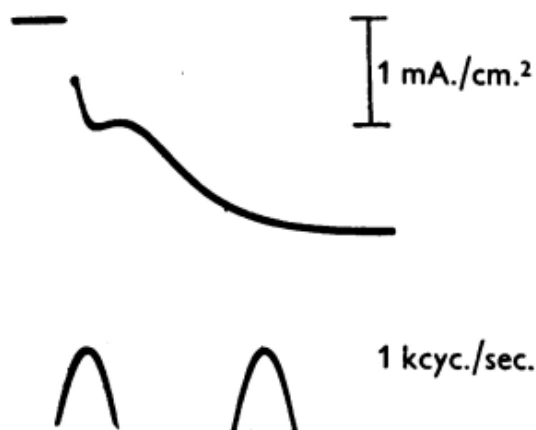


图 7：在胆碱海水中用轴突钳位电压期间记录膜电流，显示早期最大的外向电流。钳位期间膜电位的位移 = -84 mV。轴突号 24；温度 20°C。

其他离子携带的电流。似乎有可能通过两个离子(即钠和钾)在膜上携带的电流的变化来解释电压钳制期间电流随时间的变化。但是，如果膜允许一种或多种其他离子种类的通量恒定，则这些离子携带的电流将构成 ' I_K ' 的一部分，这是由我们的程序推导的，因为该电流将与时间和钠浓度无关， I_K 是通过在脉冲的最早部分满足这些条件来定义的。在下一篇论文(Hodgkin & Huxley, 1952 年 a) 中将给出理由，说明其他离子携带的电流是可观的，尽管除膜电势

接近或高于其静止值外并不重要。图 1 和 2 中的每条 IK 曲线因此，图 5 和 6 中的离子包括由其他离子携带的小的恒定成分。该组件可能占了电压脉冲开始时 ‘ I_K ’ 步骤的大部分。

用电导率表示离子电流

一般注意事项。前面的部分表明，通过膜的离子电流主要由钠和钾离子携带，在每种情况下，在驱动力的作用下移动，该驱动力是膜两侧的离子浓度差和跨膜的电势差。单独的驱动力决定了每个离子物质所携带电流的方向，但是电流的大小还取决于膜允许离子通过的自由度。最后一个因素是膜对相关离子种类“渗透性”的真实度量。正如 Teorell(1949a)所指出的，与离子的运动有关的，不考虑电场力的磁导率定义毫无意义，尽管它很适合于不带电的溶质。

特定离子种类的驱动力在该离子的平衡电位下显然为零。因此，可以将驱动力测量为膜电位与平衡电位之间的差。使用与公式(1)-(3)中相同的符号，钠离子的驱动力将为 $(E - E_{Na})$ ，该力也等于 $(V - V_{Na})$ 。因此，膜对钠离子的渗透性可以通过 $I_{Na}(E - E_{Na})$ 测量。我们用 g_{Na} 表示的商具有电导的大小(电流除以电势差)，因此被称为膜的钠电导。类似地，膜对钾离子的渗透性通过定义为 $I_K(E - E_K)$ 的钾电导以 g_K 来测量。以这种方式定义的电导可以称为和弦电导，必须与定义为 $\partial I / \partial E$ 的斜率电导(G)区分开。

无论 I_{Na} 与 $(E - E_{Na})$ 之间或 I_K 与 $(V - V_{Na})$ 之间的关系如何，这些定义都是有效的，但是这些定义的有效性以及它们测量膜的真实特性的程度显然会很大。如果这些关系中的每一个都是成正比的，则增加，因此 g_{Na} 和 g_K 与测量它们的驱动力的强度无关。在下一篇论文(Hodgkin & Huxley, 1952a)中将显示，围绕海水的轴突中的钠和钾电流都是如此，当如此快速地进行测量以至于膜的状况没有时间改变。

适用于测量的钠和钾电流。钠电流，钾电流和钠电位的测定已在本文前面的部分中进行了描述。下一篇论文(Hodgkin & Huxley, 1952 a)中描述了发现钾势 E_K 的方法，此处使用的值取自该论文。因此，我们有足够的估计电压钳制期间的 g_{Na} 和 g_K 作为时间的函数。各种去极化强度的 g_{Na} 和 g_K 曲线系列如

图 8 所示。钠电导是根据海水中的钠电流除以膜电位和海水中钠电位之间的差得出的。如果对低钠溶液中的相应量执行相同的步骤，将获得相似的族，但该族成员的相对幅度将略有不同。从海水数据中获得的值更有趣，这是因为它们涉及的是更正常的情况，并且因为仅在这种情况下，钠电流和电压之间的瞬时关系才是线性的(Hodgkin & Huxley, 1952 年 a)。 g_K 不会出现相应的区别，因为 I_K 和 E_K 在两种解中都是相同的。

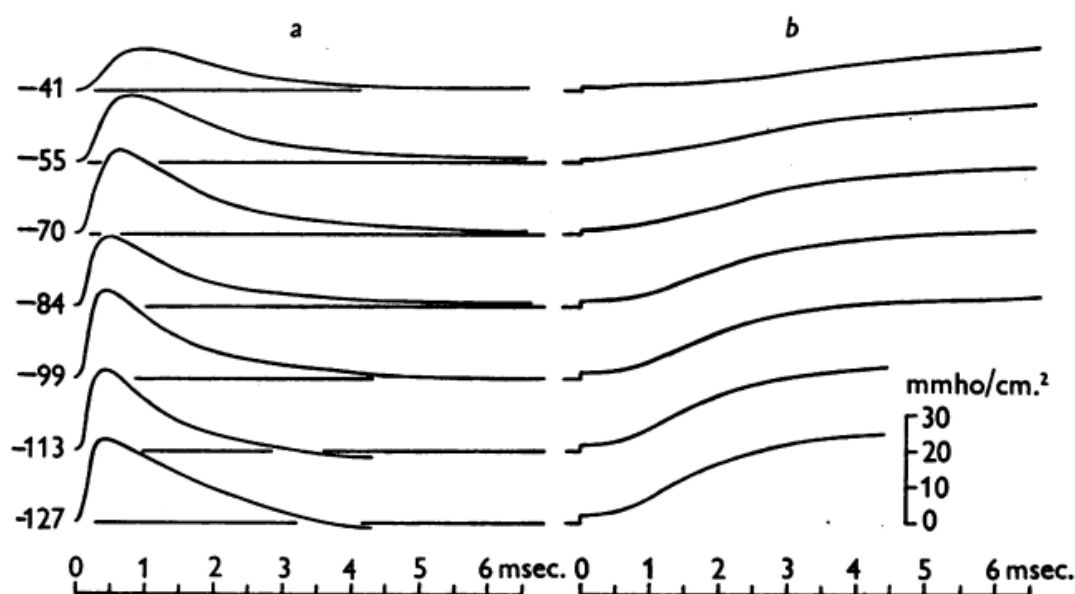


图 8: 钠电导(a)和钾电导(b)的曲线。每条曲线上都标明了轴突在海水中时膜电位(毫伏)的位移。在相同的实验中, I_i 和 I_K 的曲线如图 3 和 6a 所示。轴突号 20; 温度 6.3°C 。

图 8 中的各个曲线的形状当然类似于诸如图 1 和图 2 所示的 I_{Na} 和 I_K 的曲线的形状。在图 5 和图 6 中, 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, 曲线的振幅随去极化强度的变化不如当前曲线明显。对于钾, 这可以通过比较图 6a 和 8b 看到, 它们相同的实验。对于钠, 从图 8a 可以清楚地看出, 电导曲线在钠电势上没有明显变化, 而电流曲线在这一点上的方向相反。

膜电位和电导率。去极化强度对电导值的影响示于图 9 和 10。对于每个实验, 在强度约为 100 mV 的电压钳中达到 g_{Na} 和 g_K 的最大值。统一时, 其他强度的最大值用这些来表示。 g_{Na} 的值只能从四个实验中获得, 在四个实验中海

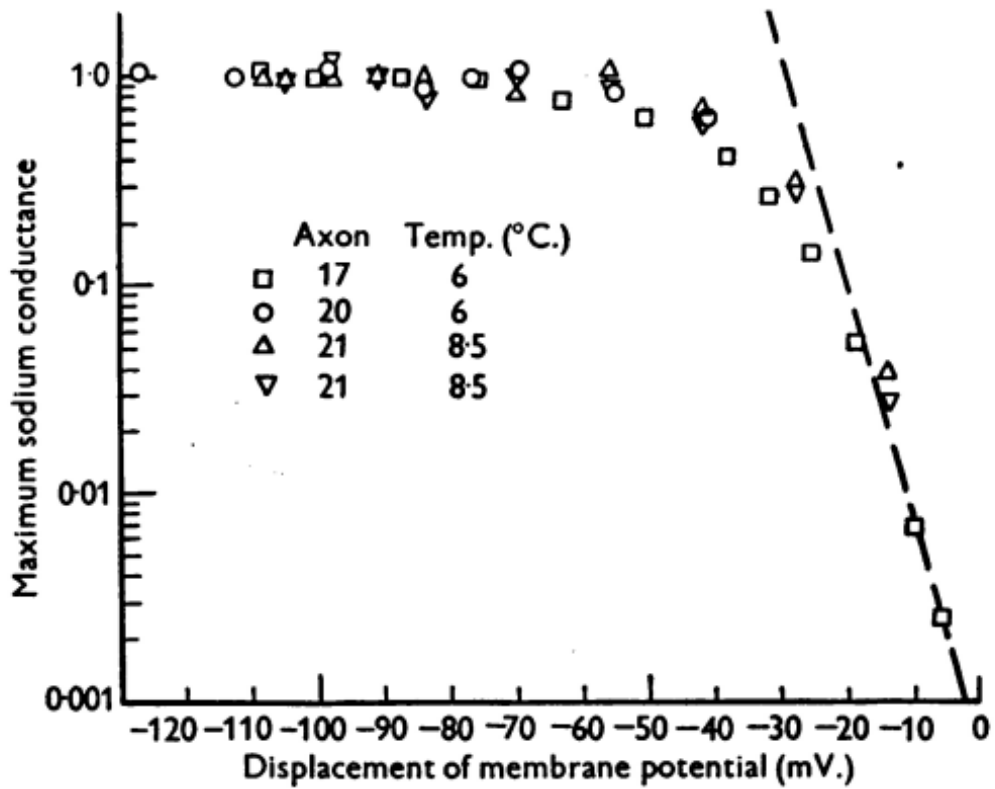


图 9: 电压钳位期间达到的最大钠电导。 纵坐标: 相对电导率的峰值电导, 去极化 100 mV, 对数刻度。 横坐标: 膜电位从静止值的位移(去极化负)。

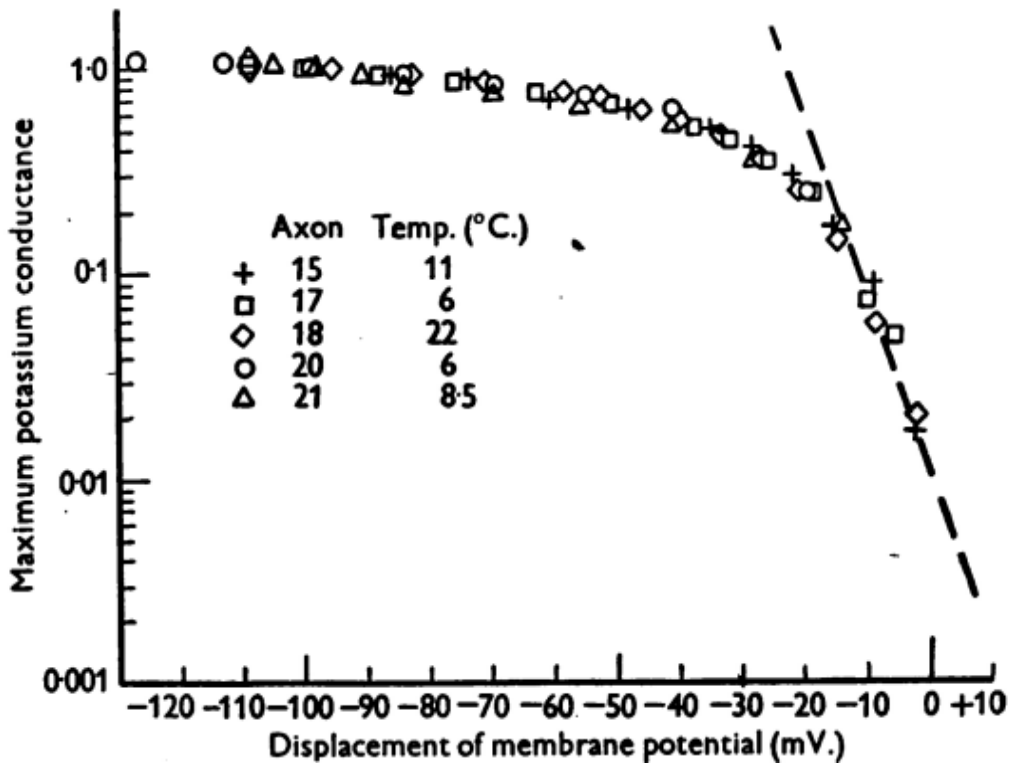


图 10: 电压钳位期间达到的最大钾电导率。 纵坐标: 相对电导的最大电导, 去极化 100 mV, 对数刻度。 横坐标: 膜电位从静止值的位移(去极化负)。

表 2。去极化时钠和钾电导的峰值为 100mV。实验结果与图 9 和图 10 相同。在每一种情况下，表中给出的值在图 9 或图 10 中表示为单位。

峰值电导为-100 mV			
轴突 No.	温度 (°C)	钠 (m.mho/cm. ²)	钾 (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	—
	均值	20	25

水和低钠溶液中有足够的数据进行完整的分析。 g_K 的最大值也在另外两个实验中进行了估算。如果没有完整的分析，这是可能的，因为当轴突在胆碱海水中时，后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，它们会变得平坦，而在低强度下，它们会接近直线。由于纵坐标是按对数标度绘制的，这意味着峰值电导随去极化强度呈指数增长。钠电导逼近的渐近线可能比钾的数据陡峭。钠电导峰值增加 e 倍，增加 4 mV 去极化的强度；对于钾，相应的数字是 5 mV。

在去极化 100 mV 时的电导值在图 9 和 10 中表示，取值见表 2。在所有这些情况下，如果进行了足够的测量以构建曲线，则在我们获取分析所依据的记录之前，已将轴突用于其他观察。在某些情况下，可以在同一实验开始时估算一个或两个钠和钾峰值电导值，这些值大大高于表 2 中的相应值，因此必须通过纤维的劣化来抑制。

在实验开始时，在几根纤维上估计了高强度峰 g_{Na} 和 g_K 的更具代表性的值。可以很容易地估算出很长时间的钾电流，因为此时 I_{Na} 可以忽略不计，尤其是在接近钠电势的这些去极化时。在 3-11°C 下有 9 根纤维在 -100 mV 处给出 g_K 的峰值，范围从 22 到 41 m.mho/cm.²，平均为 28；五根纤维在 19-23°C 时的范围为 33-37 m.mho/cm.²，均值 35。通过在约 60 mV 的去极化下测量峰值内向电流，获得钠电导峰值。然后除以 $(V - V_{Na})$ 的对应值。它们可能低 10% 至 20%，这是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

且因为在 60 mV 时出现了峰值电导。去极化略小于 100 mV 时的去极化。在 3-9°C 下的五根纤维的值在 22-48 m.mho /cm.² 范围内，平均值为 30；22°C 的单根纤维为 24 m.mho /cm.²。

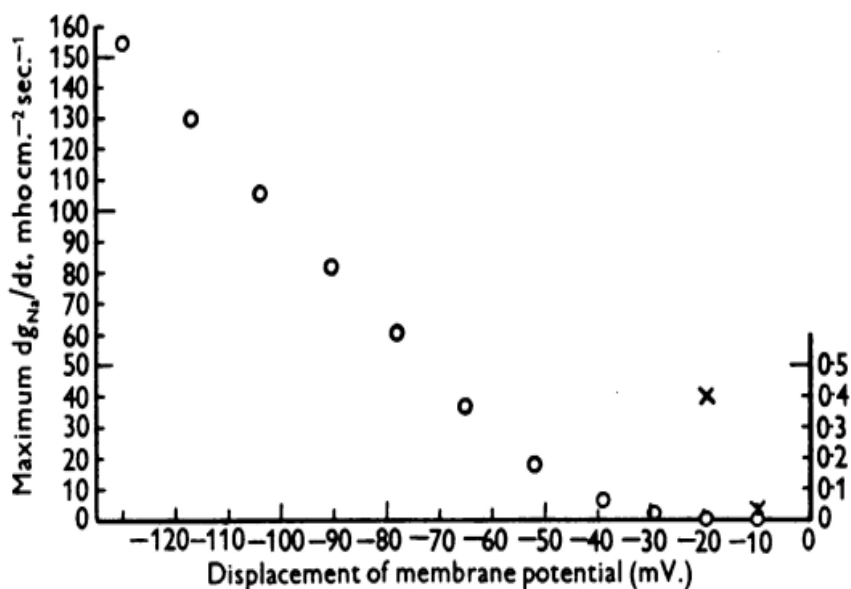


图 11：电压钳制过程中钠电导的最大上升速率与膜电位的位移作图。圆圈的刻度应在左侧读取。最低的两个点也被重新绘制为垂直刻度的 100 倍的十字，并在刻度的右侧读取。在高去极化强度下达到的钠电导峰值为 16 m.mho /cm.²。轴突号 41；温度为 3.5 °C。补偿后的反馈。

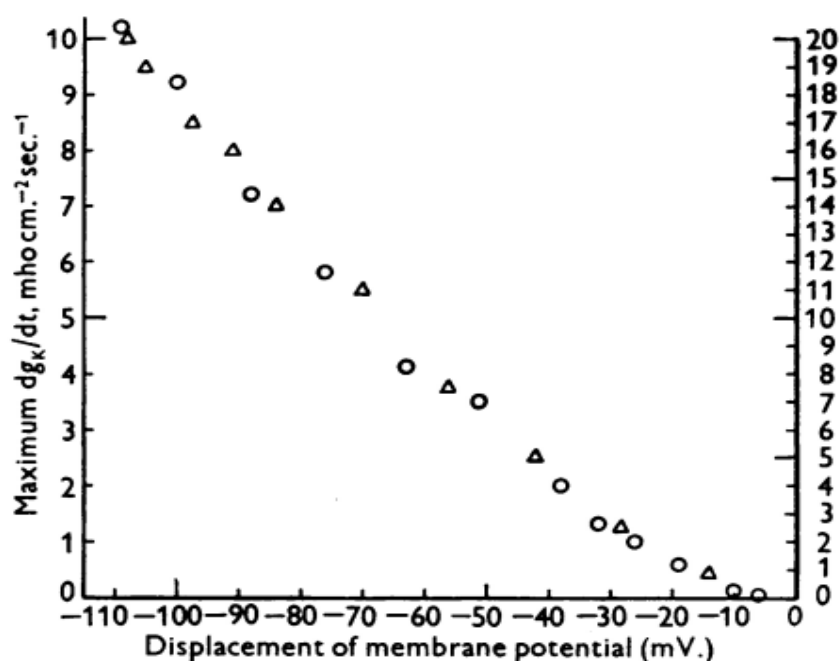


图 12：电压钳制过程中钾电导的最大上升速率，针对膜电位的位移绘制。左侧刻度圆圈：轴突号 17；温度 60°C。右侧刻度三角形：轴突号 21；温度为 8.5°C。在 -100 mV 下。轴突号 17 的最大钾电导为 20 m.mho /cm.²，轴突号 21 的为 31 m.mho /cm.²。

这些结果表明, g_{Na} 和 g_K 的上升幅度都远高于表 2 中给出的全面分析实验的值。它们可以概括为: 平均而言, 新安装的光纤平均可提供约 30-35 m.mho/cm.² 的最大电导。对于钠和钾, 对应的膜电阻均为 30Ω/cm.²。可以将该值与约 1000Ω/cm.² 的静止电阻(Cole & Hodgkin, 1939)和动作电位的峰值电阻约 25Ω/cm.² (Cole & Curtis, 1939)进行比较。

膜电位和电导率的升高。从图 8 可以明显看出, 去极化的强度不仅影响电压钳制过程中 g_{Na} 和 g_K 达到的最大值, 而且还影响达到这些最大值的速率。通过绘制最大电导率上升率与膜电位位移的关系可以很好地说明这一点。对于图 11 中的钠电导和图 12 中的钾电导, 已经完成了此操作。 g_K 的数据取自经过全面分析的运行, 但是对于钠而言, 只要取最大的总上升速率就足够了离子流, 与轴突在海水中, 并除以 $(V - V_{Na})$ 。最大上升率发生得太早, 以致 dI_K / dt 实际上仍为零, 因此 $dI_i / dt = dI_{Na} / dt$ 。

这些图表明, 随着去极化强度的增加, 两种电导的上升速率都继续增加, 甚至超过了最大值。

讨论

在此阶段, 将只讨论本文描述的结果的两个方面。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电位的解释。本系列的最后论文将保留进一步的讨论(Hodgkin & Huxley, 1952c)。

钠电流和外部钠浓度

一般注意事项和理论。我们已经在本文的前面部分中表明, 有充分的理由相信, 我们称为 I_{Na} 的膜电流分量是由钠离子携带的, 这些钠离子沿其自身的电化学梯度, 其移动速度以及因此的移动速度向下移动。电流的大小也取决于在这种驱动力下允许它们穿过膜的自由度的变化。如果确实如此, 我们应该期望钠离子会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。在钠电势下, 通量将相等, 从而使 I_{Na} 变为零; 否则, I_{Na} 为零。当膜电位从该值增加时, 内向和外向通量之比将增加, 从而使 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笼统的假设，可以得出一个方程，该方程可预测钠浓度对钠电流的影响。此方程式所依赖的理论与 Behn(1897), Teorell(1949b)和 Ussing(1949)的理论密切相关，但在推导该方程的假设和所涉及的案例范围方面均与之不同。

我们仅假设任何单个离子将在指定的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 将与该离子在外部流体中的浓度 c_1 成正比，并且不受 c_2 (其在轴突内部的浓度)的影响。因此，我们可能会写为

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

其中， k_1 是一个常数，取决于膜的状态和跨膜的电势差。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 相同的因素确定，但通常与 k_1 不同。因此

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

平衡的条件是 $M_1 = M_2$ ，因此

$$k_2/k_1 = c_1^*/c_2,$$

其中 c_1^* 是在现有的 E 值(膜电位)下与(固定)内部浓度平衡的外部浓度。

在(9)代入 k_1/k_2 ，则

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

现在 $c_1^*/c_2 = \exp(-EF/RT)$ 和 $c_1/c_2 = \exp(-E^*F/RT)$ ，其中 E^* 是讨论中的离子的平衡电位，因此

$$\begin{aligned} c_1/c_1^* &= \exp(E - E^*) F/RT \\ M_1/M_2 &= \exp(E - E^*) F/RT. \end{aligned} \quad (11)$$

现在，我们在方程式(7)，(8)和(11)中具有 M_1 ， M_2 ， c_1 和 E 之间的三个简单关系。这些方程式并未单独说明膜电势对任一通量的影响，但对我们的目的无

关紧要。

如果我们想比较先将轴突浸入具有钠浓度 $[Na]_0$ 的海水中，然后再浸入具有钠浓度 $[Na]_0'$ 的低钠溶液中的钠电流，则膜电位具有相同的值 E 在这两种情况下，我们都有：

$$\frac{I'_{Na}}{I_{Na}} = \frac{M'_{Na_1} - M'_{Na_2}}{M_{Na_1} - M_{Na_2}}$$

从(7)， $M'_{Na} / M_{Na_1} = [Na]_0' / [Na]_0$ ，从(8)， $M'_{Na_2} = M_{Na_2}$ 使用这些关系式和公式(11)

$$\frac{I'_{Na}}{I_{Na}} = \frac{([Na]_0' / [Na]_0) \exp(E - E_{Na}) F / RT - 1}{\exp(E - E_{Na}) F / RT - 1} \quad (12)$$

严格来说，应该使用活动来代替整个活动。然而，在最终方程式(12)中，浓度仅以海水和缺钠溶液中钠浓度的比率出现。这两种溶液中的总离子强度相同，因此活性比应非常接近浓度比。轴质中的活度系数可能会有所不同，但这不会影响公式(12)。

等式(11)等效于 Ussing(1949)推导的关系，它是 Behn(1897)和 Teorill(1949b)推导的更通用方程的特例。所有这些作者均基于以下假设：每种离子均在电场，浓度梯度和与膜中离子速度成比例的摩擦阻力的影响下移动。这种推论比我们的推论更普遍，因为它例如在 c_1 的变化改变了膜中电场的形式从而改变了 M_2 时仍然适用。在这种情况下，不遵守式(8)和(12)。另一方面，它比我们的推导更受限制，因为它指定了离子运动阻力的性质。

与专业成果达成协议。针对图 13 中的实验结果测试了公式(12)。(a)部分显示了来自图 3 和 6a 所示实验的数据。海水(I_{Na})和 30%海水(I'_{Na})中的钠电流值是根据‘结果’部分所述的程序得出的。十字是相对于 V (电压钳位期间膜电位的位移)绘制的 I_{Na} 的峰值，肉眼已拟合出平滑曲线。将 V_{Na} 作为通过该曲线切割 V 轴的位置。因为

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

对于 I_{Na} 相对于 V 的平滑曲线上的每个点，通过等式(12)计算出相应的 I'_{Na}

值。这些值绘制为曲线 B。实验确定的 I'_{Na} 峰值显示为圆圈。可以看到它们形成了类似于 B 的形状的曲线，但幅度更大 它们通过曲线 C 拟合得很好，曲线 C 是通过将所有纵坐标乘以系数 1.20 从 B 获得的。

图 13b, c 以相同的方式从实验中获得，其中低钠溶液分别为 10% 的 Na 海水和胆碱海水。在每种情况下，在分别乘以(b)和(c)中的 1.333 和 1.60 的常数因子之后， I'_{Na} 的峰值与通过公式(12)预测的值完全吻合。

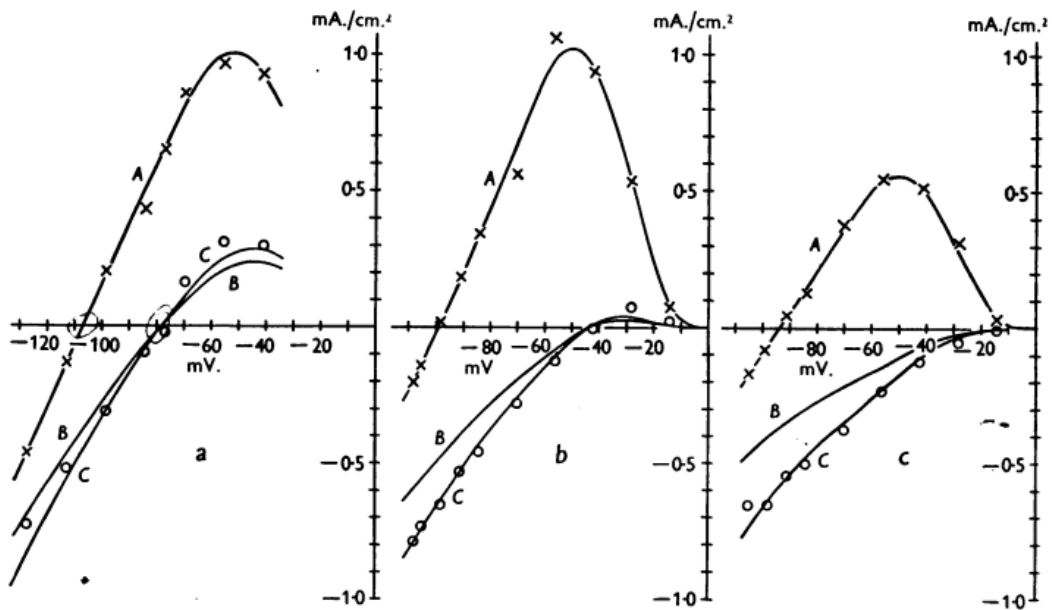


图 13: 检验“独立原则”。三个实验。十字: 电压钳位期间的钠电流峰值密度; 海水中的轴突。肉眼拟合的曲线 A。圆圈: 电压钳制期间的峰值钠电流密度; 低钠海水中的轴突。曲线 B: 低钠海水中的峰值钠电流密度, 由等式(12)从曲线 A 预测。曲线 C: 与曲线 B 相同, 但所有纵坐标乘以系数 f 。横坐标: 根据海水中的静息电位测得的膜电位。(a)轴突 20; 温度为 6°C。来自(1)30%钠海水, (2)海水, (3)30%钠海水的电压钳中的数据。圆圈是运行(1)和(3)的平均值。 V_{Na} 的值在等式(12)中插入: -106.8 mV, $f = 1.20$ 。(b)轴突 21; 温度为 85°C。来自(1)10%钠海水, (2)海水, (3)10%钠海水的电压钳的数据。圆圈是运行(1)和(3)的平均值。 $V_{Na} = -98.8\text{mV}$, $f = 1.333$ 。(c)轴突 21; 温度为 8.50°C。(1)海水, (2)胆碱海水, (3)海水中电压钳的数据晚于(b)。十字是运行(1)和(3)的平均值。 $V_{Na} = -93.8\text{mV}$, $f = 1.60$ 。

这些常数因素乍一看似乎表明与该理论不一致，但是它们通过一种影响进行了定量解释，这一影响在本系列的第四篇论文中有所描述(Hodgkin & Huxley, 1952b)。低钠溶液中的静息电位高于海水中的静息电位，并且该论文表明，通过电流增加膜电位可以使随后的去极化作用产生比其他方式更大的钠电流。钠电流因此增加的因素是钠浓度越低，纤维的状况越差。这些影响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 中的实验是在同一根光纤上进行的，并且实验之间的恶化由以下事实表明：在(c)中 I_{Na} 值仅为(b)的一半左右。

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方程式(12)连接，这表明从中推导出该方程式的“独立原理”适用于离子穿过膜。这并没有告诉我们有关物理机制的太多信息，因为“独立”关系将由几个完全不同的系统遵循。例如高德曼(Goldman, 1943)讨论的“共形场”系统，其中通过膜的电场被认为是均匀的，不受存在的离子浓度的影响。以及任何与膜中的载体分子结合的系统，只要在任何时刻仅一小部分载体与离子结合即可。

动作电位的起源

从本文“结果”部分中提供的分析得出的主要结论可以总结如下。当膜电位突然降低(去极化)时，通过膜电容的电流的初始脉冲之后是离子(主要是钠和钾)携带的大电流，它们沿自身的电化学梯度下降。钠离子携带的电流迅速上升到一个峰值，然后衰减到一个低值。钾离子所携带的离子沿 S 形曲线的上升速度要慢得多，直至达到平稳状态，几乎没有变化，直到膜电位恢复到其静置值为止。

膜电流的这两个分量足以定性地解释动作电位的传播，在神经纤维各点的事件顺序如下：(1)来自相邻活动区域的电流通过沿光纤的电缆结构(“本地电路”)。(2)由于该去极化，使钠电流流动。由于外部钠浓度是内部钠浓度的几倍，因此该电流向内引导并进一步使膜去极化，直到膜电位反转其符号并接近钠离子处于平衡状态的值为止。(3)由于去极化的延迟结果，钾电流增加并且膜通过钠电流的能力降低。由于内部钾的浓度大于外部钾的浓度，因此钾电流被引向外部。当它超过钠电流时，它将使膜重新极化，从而使膜电位升高至静息电位附近，在静息电位处，纤维内外的钾离子接近平衡。

进一步的变化使膜恢复到正常状态。其中还可以传播另一种脉冲的方法也已通过“电压钳”技术进行了研究，并在随后的论文中进行了描述(Hodgkin & Huxley, 1952 a, b)。在该系列的最后一篇论文中(Hodgkin & Huxley, 1952c)，我们表明通过数字地执行刚刚概述的过程，可以从电压钳制结果中定量预测一个动作电位。

总结

- 1.通过“电压钳”方法研究了钠离子对流经枪乌贼巨型轴突膜的电流的影响。
- 2.通过用胆碱代替外部培养基中的钠，通常与 10-100 mV 的去极化相关的内向电流的初始相位被反转。
- 3.如果外部介质中存在钠离子，则有可能找到一个临界电势，高于该临界电势，离子电流的初始阶段是向内的，而低于此电势则是向外的。通常通过 110 mV 的去极化来达到该电位，并且该电位随外部钠浓度的变化与钠电极的电位相同。
- 4.这些结果支持这样一种观点，即去极化会导致渗透率快速增加，从而使钠离子可以沿膜的任一方向移动。这些运动携带着离子电流的初始阶段，根据钠浓度与纤维内部和外部的电位之间的差异，离子阶段可以向内或向外。
- 5.与长期去极化有关的延迟向外电流几乎不受胆碱离子替代钠离子的影响。给出理由推测电流的这一分量主要由钾离子携带。
- 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。通过将电导率用作磁导率的度量，可以找到轴突保持在去极化状态时的钠或钾电导率的时间过程。
- 7.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 S 形曲线的上升速度较慢，并长时间保持较高水平。在 100 mV 的去极化下，最大的钠和钾电导率通常约为 30 m.mho/cm^2 。
- 8.钠浓度和钠电流之间的关系与一个基于离子彼此独立穿过膜的假设的理论方程式吻合。

参考文献

BEHN, U. (1897). Ueber wechselseitige Diffusion von Elektrolyten in verdünnten wässrigen Lösungen, insbesondere über Diffusion gegen das Konzentrationsgefälle. *Ann. Phys.*, Lpz., N.F. 62, 54-67.

COLE, K. S. & CUURI, H. J. (1939). Electric impedance of the squid giant axon during activity. *J. gen. Physiol.* 22, 649-670.

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

CUNTS, H. J. & COLE, K. S. (1942). Membrane resting and action potentials from the squid giant axon. *J. Comp. Physiol.* 19, 135-144.

GORDIAN, D. E. (1943). Potential, impedance, and rectification in membranes. *J. gen. Physiol.* 27, 37-60.

HODGKIN, 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. Physiol.* 116, 473-496.

HODGKIN, A. L. & HUXLEY, A. F. (1952b). 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. (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. (1949). Ionic currents underlying activity in the giant axon of the squid. *Arch. Sci. Physiol.* 3, 129-150.

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.

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

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

MAwimy, J. F. (1939). Electrolytes in squid blood and muscle. *J.°CeU comp. Physio.* 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. Scand.* 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.