

## 产生动作电位的霍奇金-赫胥黎模型

产生神经动作电位的霍奇金-赫胥黎(HH; Hodgkin & Huxley, 1952)模型是迄今已提出的复杂生物过程最成功的数学模型之一。该模型中表达的基本概念已被证明是研究从最原始的单细胞生物(如草履虫)一直到我们大脑中神经元的生物电活动的有效方法。

Hodgkin, A.L. & Huxley, A.F. (1952). A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerves. *J. Physiol. (Lond.)* 117, 500-544.

Neurosim: 如果您想了解实际使用的 Hodgkin-Huxley 模型(以及更多), 那么我诚挚地邀请您查看我的教学模拟软件包 [Neurosim](#) 的新版本(5)。

### 概念总结

原始模型的出发点是神经膜(特别是鱿鱼巨轴突的膜)包含三种类型的离子通道。第一个称为泄漏通道, 具有较低的电导率, 不会改变。尽管它们的总电导率很低, 但对钾(K)离子比对钠(Na)离子更高。泄漏通道主要负责静息膜电位。其余两种类型的离子通道是负责产生动作电位的离子通道, 都与电压有关, 即它们的电导率取决于跨膜的电压。有一组电压依赖性通道对 Na 离子具有特定的渗透性, 而另一组则具有 K 离子具有特定的渗透性。

每个依赖于电压的通道都可以被视为一个隧道, 其中少量的门接连排列。为了打开单个通道并允许离子流过, 该通道内的所有门必须同时打开。如果关闭了一个门, 则整个通道也将关闭。

各个门随机且快速地打开和关闭, 但是门打开的概率(打开概率)取决于跨膜的电压。从分子角度讲, 闸门的作用类似于带电荷的粒子, 因此, 闸门在膜内的位置决定了闸门是打开还是关闭, 该位置受跨膜电位(电压)的影响。

通道门属于两种类别之一: 激活门的打开概率随去极化而增加, 而灭活门的打开概率随去极化而减小。门在任何时间点打开的概率称为该门的激活变量。由于激活变量定义了该类别的单个门将被打开的概率, 因此, 它还定义了该类别的

总门中被打开的门的比例。除了其激活变量随电压变化的方式不同外，门类别还随电压变化而变化其激活变量的速率。

## 钠通道

HH 模型建议, 每个 Na 通道都包含一组 3 个相同的快速响应的激活门(m 门) 和一个响应较慢的非激活门(h 门)。按照惯例, m 门的激活变量称为 m, h 门的激活变量称为 h。这两类门的组合说明了由于膜去极化导致 Na 电导率的瞬时增加。其工作方式如下。

处于静止电位时, h 门打开, 但 m 门关闭, 因此通道本身也关闭(至少, 这是最可能的状态, 因为门可能会准确地打开和关闭)无法绝对确定地预测任何门的数量)。如果随后将膜去极化, 则 m 型闸门会快速打开, 并在一段时间内打开或激活通道本身。然后, 即使膜仍处于去极化状态, H 型门也会关闭, 因此通道也会关闭。通道现在处于非激活状态。如果现在将膜重新极化, 则 m 型闸门会迅速关闭。此时, 如果再次对膜进行去极化, 则 m 闸门会打开, 但尚未响应较早的极化而重新打开的 h 闸门仍保持关闭状态, 因此通道本身不会重新打开。这是动作电位的绝对不应期的基础。最后, 如果膜被重新极化, 则 m-门关闭, 并且如果膜被保持重新极化一段时间, 则 h-门最终将重新打开(去灭活)。通道现在恢复到原始状态; 关闭, 但准备打开以响应去极化。

## 钾通道

K 通道稍微简单一些。它包含由 4 个单独的激活门(n 个门)组成的一类门, 其响应速度比 Na 通道的激活门慢。因此, 如果膜被去极化, 则 n 门(缓慢打开), 而 K 通道打开。只要膜保持去极化状态, 通道就保持打开状态。当膜重新极化时, n 门和 K 通道逐渐关闭。K 通道关闭的速度相对较慢, 这意味着在某个动作电位之后的一段时间内, K 电导会升高, 这可能会导致后超极化, 这部分负责相对不应期。

## 建立方程式以产生动作电位

我们将首先描述关于门的一组非常简单的基本假设是如何导致一系列神经

膜活动特性的方程。然后，我们将描述实验数据如何用于提供数值参数以插入这些方程式，以便这些方程式可以重构动作电位。

### 门位置的电压依赖性

在 HH 模型中，各个门的作用类似于具有两个状态的一阶化学反应。可以这样写：



因子  $\alpha$  和  $\beta$  称为转换速率常数。 $\alpha$  是处于关闭状态的门每秒打开的次数，而  $\beta$  是处于打开状态的门每秒关闭的次数。特定类别中的所有门在任何时刻都具有相同的  $\alpha$  值和相同的  $\beta$  值(可能与  $\alpha$  值不同)，但是属于不同类别的门可能具有不同的值  $\alpha$  和  $\beta$ 。这使不同的类具有不同的属性。

[要使 HH 模型中能够产生动作电位的关键因素向前跳，是因为  $\alpha$  和  $\beta$  是电压相关的。]

那么，大门的打开概率如何取决于  $\alpha$  和  $\beta$ ？对于全部门，让我们说比例  $P$  处于打开状态，其中  $P$  在 0 和 1 之间变化。这意味着比例  $1-P$  将处于关闭状态。在给定时间内打开的总数中的比例取决于关闭的门的比例以及关闭的门的打开速度：

$$\text{fraction of gates opening} = \alpha(1-P) \quad (2)$$

并且类似地

$$\text{fraction of gates shutting} = \beta P \quad (3)$$

如果系统处于平衡状态，且处于打开状态的门的比例没有变化，则门的打开比例必须等于在任何给定时间段内关闭的门的比例

$$\alpha(1-P) = \beta P \quad (4)$$

重新排列为

$$P_{\infty} = \frac{\alpha}{\alpha + \beta} \quad (5)$$

因此，如果  $\alpha$  高而  $\beta$  低，则门极有可能被打开，反之亦然。(对  $P$  使用无穷大下标，因为仅当  $\alpha$  和  $\beta$  在相对较长的时间内保持稳定时，系统才能达到平衡。)

因为基本转换速率常数  $\alpha$  和  $\beta$  本身是电压相关的, 所以出现了  $P$  的电压相关性。显然, 如果膜电位发生变化, 因此特定门类别的  $\alpha$  和  $\beta$  值发生变化, 则该门类别的打开概率  $P$  也必须发生变化。对于激活门,  $\alpha$  和  $\beta$  的电压依赖性使得膜电位的去极化偏移导致  $P$  增大, 而对于抑制门,  $\alpha$  和  $\beta$  的变化导致  $P$  减小。

HH 模型假设  $\alpha$  和  $\beta$  随着电压的变化而立即变化。但是, 这不会导致  $P$  值的瞬时变化。随着  $\alpha$  和/或  $\beta$  的变化,  $P$  达到其新值的速率等于关闭速率和打开速率之差:

$$\frac{dP}{dt} = \alpha(1 - P) - \beta P \quad (6)$$

(请注意, 如果我们根据方程式(5)中的  $\alpha$  和  $\beta$  将  $P$  的稳态值代入该方程式的右侧, 则  $dP/dt$  变为 0, 当然在稳态条件下也应如此。因此, 随着电压的变化,  $P$  的变化率以及变化的方向和大小取决于  $\alpha$  和  $\beta$  的值。取决于  $\alpha$  和  $\beta$  的值, 某些类型的门将比其他类型的门对电压变化的响应更快。

微分方程(6)有一个解

$$P = P_{\infty} - (P_{\infty} - P_{\text{start}}) e^{-t/\tau} \quad (7)$$

其中

$$\tau = \frac{1}{\alpha + \beta} \quad (8)$$

这些方程式可以理解如下: 我们首先假设系统长时间处于固定的恒定电压, 因此  $P$  处于方程式(5)中定义的初始平衡值  $P_{\text{start}}$ 。然后电压突然变化,  $\alpha$  和  $\beta$  立即切换为适合新电压的新值。然后,  $P$  开始变化, 并以时间常数为  $\tau$  的指数趋近其新的平衡值  $P_{\infty}$  (也在等式 5 中定义, 但具有  $\alpha$  和  $\beta$  的新值)。如果  $\alpha$  或  $\beta$  大, 则时间常数短,  $P$  迅速达到其新值。如果两者都较小, 则时间常数会很长, 并且  $P$  达到平衡所需的时间更长。

通过组合方程式(5)和(8), 可以用  $P_{\infty}$  和  $\tau$  表示  $\alpha$  和  $\beta$ :

$$\alpha = \frac{P_{\infty}}{\tau} \quad (9)$$

和

$$\beta = \frac{1 - P_{\infty}}{\tau} \quad (10)$$

因此， $\alpha$  和  $\beta$  与  $P$  的平衡值和  $P$  达到该平衡值的时间常数之间存在简单的关系。

### 通道电导的电压依赖性

让我们通过考虑电压稳定的情况(如膜处于静止电位时的状态)来开始下一阶段的分析。对于每种类型的通道中的每类门， $\alpha$  和  $\beta$  的值都适合于电压，并且  $P$ (门打开的可能性)处于方程(5)中给出的稳态平衡值。如果一个通道内包含多个(例如  $x$  个)该类别的门，则整个通道打开的可能性将  $P$  提升为该通道内门数量(即  $P^x$ )的幂。这是因为必须打开所有门才能打开通道。

出于稍后将说明的原因，HH 建议每个  $K$  通道具有 4 个相同的激活门( $x=4$ )。我们可以用  $K$  通道  $n$ -门打开的特定概率  $n$  代替一般概率值  $P$ ，因此整个  $K$  通道打开的概率为  $n^4$ 。因此，为具体起见，如果在特定电压下打开  $n$  门的概率为一半( $n=0.5$ )，则单个  $K$  通道打开的概率为  $0.5 * 0.5 * 0.5 * 0.5$ ，或者 16 个中的 1 个。通过按比例放大，可以说整个  $K$  个通道中的每 16 个中的 1 个将打开，因此实际  $K$  电导( $gK$ )将为最大可能  $K$  电导的 1/16，即

$$gK = n^4 gK_{\max} \quad (11)$$

其中  $gK_{\max}$  是所有  $K$  通道都打开时的膜  $K$  电导。

HH 模型提出， $Na$  通道具有 3 个激活  $m$  门和 1 个失活  $h$  门，因此基于相同的推理， $Na$  电导为

$$gNa = m^3 h gNa_{\max} \quad (12)$$

### 流经通道的电流

一旦知道离子通道总数的电导，就可以计算流过通道的离子电流。这是因为，当电流由单个离子种类携带时，电流( $I$ )，电导( $g$ )，膜电势( $E_m$ )和离子的反转(平衡)电势( $E_{eq}$ )之间通常存在相当简单的关系：

$$I = g(E_m - E_{eq}) \quad (13)$$

该方程式是欧姆定律的一种变体。  $E_m - E_{K}$  因子衡量膜电位与所讨论离子的平衡电位之间的距离，被称为对离子的驱动力，在欧姆定律中等效于直流电压。 我们可以使该方程特定于 K 离子

$$I_K = gK(E_m - E_K) \quad (14)$$

其中  $I_K$  是 K 电流， $E_K$  是 K 平衡电位。 类似的方程式给出了 Na 电流

$$I_{Na} = gNa(E_m - E_{Na}) \quad (15)$$

我们必须考虑第三种流-泄漏电流。除了上面讨论的与电压相关的通道外，膜对 Na 和 K 都有很小的，与电压无关的电导。这被称为泄漏电导，无论电压如何，它始终存在并保持恒定。 K 漏电导率远高于 Na 漏电导率(尽管与激活时与电压相关的电导率相比都很小)，所以漏电导的行为就像平衡电势接近静止电势一样。

$$I_{leak} = gLeak(E_m - E_{leak}) \quad (16)$$

### 膜电位方程

直观上很明显，如果跨膜的电流不平衡，从而使进入细胞的正电荷多于离开膜的正电荷，这将改变膜电位并使其去极化(反之亦然)。膜电位发生变化是因为不平衡电流会改变膜电容器上的电荷。 这导致以下关系：

$$C_m \frac{dV}{dt} = I_{ionic} + I_{stim} \quad (17)$$

在该方程式中，表达式  $C_m(dV/dt)$  是电容电流，它仅从电容的特性得出，即流入电容器的电流与电容的大小和电压的变化率  $(dV/dt)$ 。该方程式表明，电容电流等于跨膜所有电流的算术总和，这是由于以下事实：如果正负膜电流之间不平衡，“备用”电流除了进入薄膜电容器外没有其他地方可去。膜电流由离子电流  $I_{ionic}$  组成，该离子电流是 Na, K 和泄漏电流的总和，该泄漏电流是根据公式(14)-(16)给出的修正欧姆定律计算得出的，再加上注入的任何刺激电流  $I_{stim}$ 。

[请注意，公式(17)仅严格适用于空间受限的神经元或单房室模型。换句话说，它假设神经元内没有横向电流。如果有这种流量，则必须将其添加到等式的右侧。]

我们可以这样重写方程式(17)

$$\frac{dV}{dt} = \frac{-(I_{stim} + I_{ionic})}{C_m} \quad (18)$$

根据定义，在静止的神经元中，膜电位没有变化，即  $dV/dt$  (电压变化率) 为 0。没有施加刺激，因此  $I_{stim}$  为 0，因此离子性也必须为 0。这意味着流过离子通道的内向和外向电流恰好平衡，彼此抵消，这当然是您对静止神经元的期望。

现在想象一下，如果将刺激施加到神经元上，那么  $I_{stim}$  不会为 0。最初，离子不会改变(因为等式 14-16 的右侧都没有改变)，因此刺激电流流入膜电容器  $dV/dt$  变为非零。因此，在下一时刻，膜电位  $V$  具有新的值。这将立即更改通道门的  $\alpha$  和  $\beta$  值，这将开始更改每个门类(方程式 6)的  $P$  值。如果  $P$ (即  $m$ ,  $n$  和  $h$ )发生变化，则通道电导  $g$  将发生变化(公式 11 和 12)。电导率和电压的变化都可能导致离子电流的变化(公式 14-16)，这又可能导致电压的进一步变化(公式 18)。以这种方式，启动了迭代反馈过程。HH 模型的成功之处在于，将所有这些方程式与适当的参数放在一起时，电压变化就会产生动作电位的波形！

## 霍奇金和赫胥黎实际上做了什么

霍奇金和赫胥黎(和其他一些人)的原始工作包括三个阶段。

### 第一：模型假设

他们提出了一个基本模型，该模型由独立的通道组成，这些通道包含遵循一阶动力学的门，并且电流完全由离子沿电化学梯度向下移动来承载。这很容易说明，但是由于已经提出了很多替代模型(实际上早些时候已经提出过)，所以这是非常有见地的一步。这种理论框架使他们开发了上述方程式。

### 第二：获取模型的参数

为了利用上述方程式，必须找到适当的数值来填充未知参数。需要 3 个详细级别。首先，必须确定通道类型的宏观特征(离子特异性，最大电导，平衡电势)。其次，必须确定每种通道类型中激活和失活门的数量。第三，必须找到方程式来描述每种通道类型中每种门类型的定量电压依赖性  $\alpha$  和  $\beta$ 。

### 离子性质

Na 和 K 是参与产生鱿鱼动作电位的主要离子这一事实已在较早的工作中确

立，这些离子的平衡势也已确立。由于当时无法使用 TTX 和 TEA，HH 使用离子取代分别处理 Na 和 K 电流。然后，他们使用电压钳位技术来测量各种电压下的稳态电流，以及电压变化后电流的变化率。由于已知平衡电位，因此可以使用等式(14)和(15)从当前记录中确定 Na 和 K 电导。这些电导数据提供确定剩余参数所需的信息，如下所述。

### 门数

HH 观察到，在电压钳实验的去极化步骤中，电导变化呈 S 形，但在重新极化步骤中，电导变化呈指数形(例如，HH 正文中的图 2)。HH 知道，为单个通道门提议的单个一阶反应产生指数曲线，但 S 型曲线将由合作过程产生，在该过程中必须同时发生多个一阶反应。这符合以下观点：通道包含多个门，所有通道都必须一次打开才能使通道本身打开，因此上升曲线呈 S 形。另一方面，只有一个门必须关闭才能关闭通道，因此下降曲线的指数形状。在合作过程中，曲线的 S 形部分的形状取决于所涉及事件的数量。事件数量越多，曲线上的拐点越明显。实验测量的 S 形曲线的确切形状表明，K 通道内独立门的最佳估计值为 4。对 Na 的电导曲线形状的类似分析表明，3 个激活门和 1 个失活门将最适合该数据。

### Alpha 和 Beta 的电压依赖性

前面我们已经看到(等式 9 和 10)，对于任何门类型，转换速率常数  $\alpha$  和  $\beta$  的值，处于打开状态的门的分数  $P$  以及接近其平衡值的时间常数  $\tau$  之间都存在简单的关系。这意味着如果可以在特定电压下测量  $P$  和  $\tau$ ，则可以轻松计算出  $\alpha$  和  $\beta$ 。这是 HH 采取的方法。将针对 K 通道进行详细说明，但对 Na 通道采用类似的方法。

公式(7)显示了随着转换速率常数  $\alpha$  和  $\beta$  的变化， $n$  变量(K 通道中单个  $n$  门的打开概率)如何随时间变化。公式(11)显示了 K 电导如何随  $n$  变量的变化而变化。结合这些方程式可得出以下结果

$$gK(t) = \left\{ gK_{\infty}^{0.25} - \left( gK_{\infty}^{0.25} - gK_{stwt}^{0.25} \right) e^{-\frac{t}{\tau}} \right\}^4 \quad (19)$$

请注意，该方程式(HH 论文中的方程式 11)与方程式(7)非常相似，不同之处在于 K 电导  $gK$  代替了一般概率  $P$ ，并且有几个因数被提高到四次方或四次方根(这考虑到每个 K 通道有 4 个  $n$  门的事实)。该方程式描述了一个电压钳制实验，

其中  $gK_{\text{start}}$  是钳位脉冲之前在保持电势下的稳定 K 电导,  $gK_{\infty}$  是在特定电压的持续钳位脉冲期间获得的最终 K 电导,  $gK(t)$  是从保持电势切换到钳位电势后时间  $t$  处的 K 电导,  $\tau_n$  是钳位电势下 K 激活变量  $n$  变化的时间常数。除了最后一个( $\tau_n$ )以外的所有值都可以直接从电压钳实验的结果中读取。HH 使用各种不同的钳位电势进行了实验, 然后发现哪个  $\tau_n$  值使该等式(19)最适合每个钳位电势下的数据。通过这种方式, 他们确定了  $\tau$  的电压依赖性。

下一个任务是确定每个钳位电势下的  $n$  值。所有通道完全打开时的 K 电导 ( $gK_{\text{max}}$ ) 被测量为在非常去极化的钳位电势下获得的最大电导。然后, 在其他钳位电势下测得的稳定 K 电导 ( $gK_{\infty}$ ) 可以表示为该最大值的一部分。再将激活变量  $n$  作为该分数的第四根(等式 11)。

类似的实验给出了 Na 通道中门的激活和失活变量的电压依赖性。

然后根据每种门类型( $n$ ,  $m$  和  $h$ )的  $P$  和  $\tau$  值计算出  $\alpha$  和  $\beta$  值, 并针对电压作图。该图遵循一系列平滑曲线, 可以通过以下方程式拟合(其中  $V$  是以  $\text{mV}$  为单位的膜电位)。

钾激活

$$\alpha_m = \frac{-0.01(V + 60)}{e^{\left(\frac{V+60}{-10}\right)} - 1}$$

$$\beta_m = 0.125e^{\frac{V+70}{-80}}$$

钠激活

$$\alpha_m = \frac{-0.1(V + 45)}{e^{\left(\frac{V+45}{-10}\right)} - 1}$$

$$\beta_m = 4e^{\frac{V+70}{-18}}$$

钠失活

$$\alpha_k = 0.07 e^{\frac{V+70}{-20}}$$

$$\beta_k = \frac{1}{1 + e^{\frac{V+40}{-10}}}$$

这些方程式本质上是经验性的，但是基于描述带电粒子在电场中运动的方程式。由于那是门在通道内移动以打开和关闭的物理模型，因此这似乎是合理的。

### 第三：重建峰值

如上所述，推导了模型及其方程式，并通过实验确定了适当的数值参数，HH 继续研究并“重构”了对轴突施加去极化刺激的效果。从方程式(18)开始，通过对方程式进行数值积分来完成。当使用适当的刺激参数完成此操作时，他们发现膜电位的预测值与空间轴突中动作电位的实际形状之间确实存在极好的对应关系。

### 观点

HH 模型在描述和预测大量神经元特性方面均取得了惊人的成功。该模型的扩展，除了原始的 HH 对之外，还包含各种电压相关的通道类型，已在全世界的研究中广泛使用。但是，正如 HH 自己所了解的那样，该模型的成功本身并不构成令人信服的证据，证明 HH 方程的“图解”解释是真实分子事件的真实反映。因此，尽管令人惊讶，但令人十分欣喜的是，对各种通道分子结构的现代研究在很大程度上证实了模型许多方面的物理真实性或近似真实性。这是非常令人满意的，尽管可能令人惊讶。

(圣安德鲁斯大学 W.J.海特勒博士，2020 年 2 月 28 日)