

FDU 脑科学 2. 动作电位的建模

本文参考以下教材:

- Mathematical Foundations of Neuroscience (G. Ermentrout, D. Terman) Chapter 1
- 神经科学的数学基础 (G. Ermentrout, D. Terman) 第 1 章
- The Principle of Neural Science (6th, E. Kandel) Chapter 8 ~ 10
- 神经科学原理 (6th, E. Kandel) 第 8 ~ 10 章
- Computational Neuroscience and Cognitive Modelling (Britt Anderson) Chapter 1 ~ 7
- 计算神经科学和认知建模 (Britt Anderson 著, 夏晓凯 译) 第 1 ~ 7 章
- Theoretical Neuroscience (L. Abbott & P. Dayan) Chapter 5, 6

欢迎批评指正!

2.1 An Introduction

2.1.1 神经建模

大脑本身就在建模 (modelling is something that the brain itself engages in)

而我们也希望通过建模重现大脑的认知系统 (reproduce the architecture of thought)

我们无须将建模想象得太过困难, 模型仅仅是复杂现象的简化版本, 建模便是从复杂现象中抽象出重要特征的过程.

大脑研究中常常使用计算建模:

- ① 虚拟大脑将成为帮助神经科学家认识大脑和神经系统疾病的工具
- ② 计算建模在实践中有很强的可行性, 便于重现, 能提高研究效率, 且更符合道德伦理
- ③ 认知是模块化的, 我们希望通过孤立地研究每个重要的认知模块, 并将它们 "黏合" 在一起来理解大脑
- ④ 建模不需要生物学上的合理性, 只服务于要解决的问题
例如反向传播在神经网络中很有用, 但我们没有明显证据表明我们大脑中的神经元也具有类似机制.

2.1.2 微分方程

微分方程 (Differential Equations, DE) 是神经建模最古老的方法之一.

但本课程中我们无需像数学专业人士那样通过严密的逻辑计算得到微分方程的解析解
我们只需通过一些迭代优化算法 (例如 Euler 法和 Newton 法) 来计算数值解就足够了.

考虑微分方程 $\begin{cases} \frac{dy}{dx} = f(x, y) \\ y(x_0) = y_0 \end{cases}$ 的求解:

- Euler 法通过将自变量 x 离散化, 并以步长 t 依次推进, 更新 $y(x)$ 的近似值.
假设我们已经知道了 $y(x)$ 在某点 x_n 处的值为 y_n ,
那么我们可以用这个斜率信息来估计下一个点 x_{n+1} 处的函数值 y_{n+1} :

$$\begin{cases} x_{n+1} = x_n + t \\ y_{n+1} = y_n + t \cdot f(x_n, y_n) \end{cases} \quad (n = 0, 1, \dots)$$

不断迭代直到覆盖整个区间 $[x_0, x_{\text{end}}]$

它简单易实现, 但其精度较低

- 隐式 Euler 法的更新公式为:

$$\begin{cases} x_{n+1} = x_n + t \\ y_{n+1} = y_n + t \cdot f(x_{n+1}, y_{n+1}) \end{cases} \quad (n = 0, 1, \dots)$$

其中隐式方程 $y_{n+1} = y_n + t \cdot f(x_{n+1}, y_{n+1})$ 的求解是通过 Newton 法来进行的:

- 定义 $g(y_{n+1}) = y_{n+1} - y_n - t \cdot f(x_{n+1}, y_{n+1})$, 我们要求它的零点.
记 $y_{n+1}^{(0)} = y_n$, 则我们的迭代公式为:

$$\begin{aligned} y_{n+1}^{(k+1)} &= y_{n+1}^{(k)} - \frac{g(y_{n+1}^{(k)})}{g'(y_{n+1}^{(k)})} \\ &= y_{n+1}^{(k)} - \frac{y_{n+1}^{(k)} - y_n - t \cdot f(x_{n+1}, y_{n+1}^{(k)})}{1 - t \cdot \frac{\partial}{\partial y} f(x_{n+1}, y_{n+1}^{(k)})} \quad (k = 0, 1, \dots) \end{aligned}$$

不断迭代直到 $|y_{n+1}^{(k+1)} - y_{n+1}^{(k)}| < \tau$ (其中 τ 是预先设定的收敛阈值)
最后的迭代值 $y_{n+1}^{(k+1)}$ 便作为 y_{n+1} 的近似值.

重复上述过程, 直到覆盖整个区间 $[x_0, x_{\text{end}}]$

- Runge-Kutta 方法是一类用于求解初值问题的数值算法, 通常用于近似求解常微分方程.
其不同阶次有不同的公式, 其中最常用的是**四阶 Runge-Kutta 方法 (RK4)**
RK4 在误差和计算复杂度之间有很好的平衡, 其迭代公式为:

$$\begin{cases} x_{n+1} = x_n + h \\ k_1 = f(x_n, y_n) \\ k_2 = f(x_n + \frac{1}{2}h, y_n + \frac{1}{2}hk_1) \\ k_3 = f(x_n + \frac{1}{2}h, y_n + \frac{1}{2}hk_2) \\ k_4 = f(x_n + h, y_n + hk_3) \\ y_{n+1} = y_n + \frac{1}{6}h(k_1 + 2k_2 + 2k_3 + k_4) \end{cases} \quad (n = 0, 1, \dots)$$

不断迭代直到覆盖整个区间 $[x_0, x_{\text{end}}]$

2.2 静息电位

2.2.1 离子通道

作为整个神经系统信号传递的基础, 膜电位的快速变化是由膜上的**离子通道** (Ion Channels) 介导的.
离子通道具有三个重要特性:

- ① 它们识别和选择特定离子
- ② 它们根据特定的电信号、化学信号或机械信号打开和关闭
- ③ 它们能以极快的速度将离子传导过细胞膜, 从而提供大量电荷流, 引发信号传递所需的膜电位.

离子通过离子通道的流动是被动的 (沿着热力学浓度梯度或电梯度)

不需要通道消耗代谢能量, 因此称为**被动运输** (passive transport)

不同类型的**离子泵** (ion pumps) 可以维持膜内外离子的浓度梯度.

- 离子泵每次移动一个或一组离子穿过膜时, 都必须经历一系列构象变化.
因此离子泵的离子流速度比离子通道慢 10^2 到 10^5 倍.
- 离子泵使用化学能 (通常以三磷酸腺苷 ATP 的形式) 来逆着电梯度和热力学浓度梯度输送离子.
这种离子运动称为**主动运输** (active transport)

大多数细胞都能够发出局部信号, 但只有神经和肌肉细胞专门用于长距离快速信号传递.

虽然神经细胞和肌肉细胞的膜离子通道种类特别丰富, 密度也很高, 但它们的通道与体内其他细胞的通道并无本质区别.

膜片钳技术 (patch-clamp technique) 用于记录单离子通道的电流 (如图所示):
 将一个尖端直径约为 $1\mu\text{m}$ 的小型火抛玻璃微量移液管压在骨骼肌纤维膜上。
 与微量移液管中电解质接触的金属电极将移液管连接到一个特殊的回路上，
 该回路测量通过移液管尖端下膜通道的电流

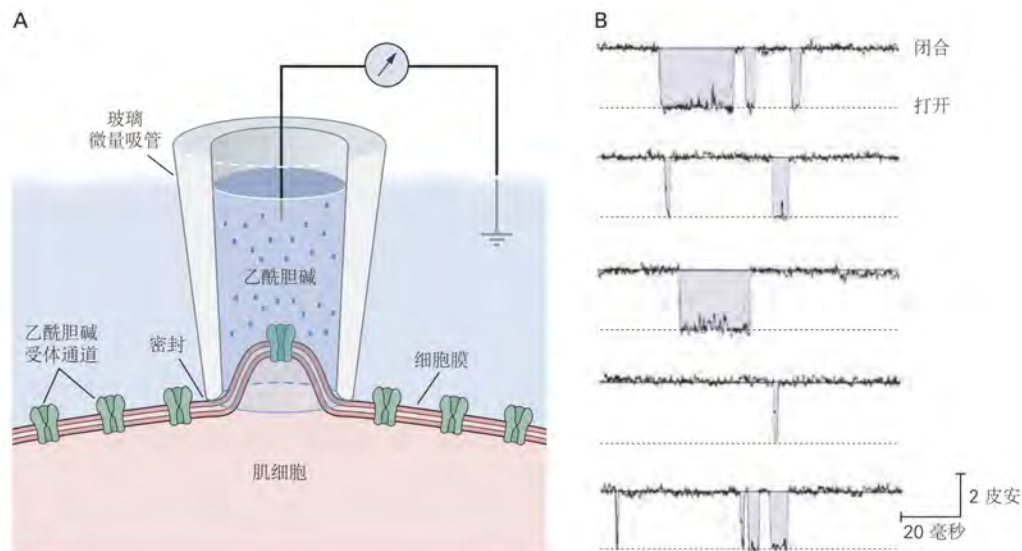


图 8.2.1: 膜片钳设置和记录。**A.** 在盐水溶液中含有低浓度乙酰胆碱的移液管用于记录通过骨骼肌乙酰胆碱受体通道的电流^[7]。**B.** 当通道在闭合状态和打开状态之间切换时，膜片钳记录通过单个乙酰胆碱受体通道的电流。

在许多离子通道中，通过开放通道的电流 i 与膜电压 V_m 之间的关系是线性的
 它们称为 **Ohm 通道**，因为它们遵循欧姆定律 $i = \frac{V_m}{R}$ 。
 而在其它离子通道中，电流 i 与膜电压 V_m 之间的关系是非线性的
 它们称为**整流通道** (rectifying channel)，因为它在某一方向比另一个方向更容易传导电流。

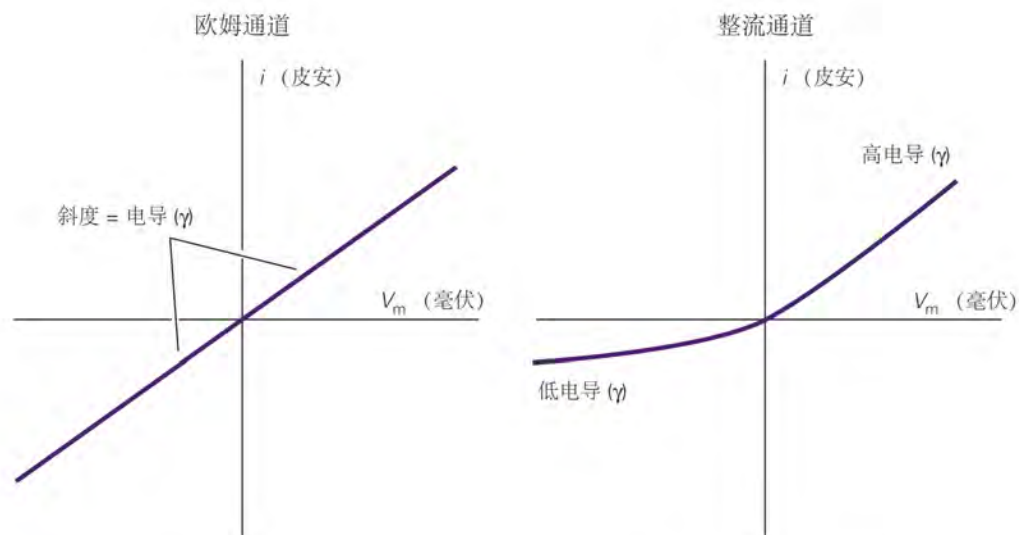


图 8.2.2: 电流-电压关系。在许多离子通道中，通过开放通道的电流 (i) 与膜电压 (V_m) 之间的关系是线性的 (左图)。此类通道被称为“欧姆”通道，因为它们遵循欧姆定律， $i = V_m/R$ 或 $V_m \times \gamma$ ，其中 γ 是电导。在其他通道中，电流和膜电位之间的关系是非线性的。这种通道被称为“整流”，因为它比另一个方向更容易在一个方向上传导电流。右图显示了一个外向整流通道，对于给定的电压绝对值，正电流 (右侧) 大于负电流 (左侧)。

两种类型的离子通道在神经元信号传导中具有独特的作用:

- 静息通道 (resting channels) 在维持静息膜电位方面非常重要 (其中静息膜电位是在没有信号的情况下跨膜的电位)
 它们是结构性开放的，不受膜电压的控制
- 门控通道 (gated channels) 由电压变化门控，当膜静息时关闭，当膜去极化时才能打开。

2.2.2 Nernst 方程

膜电位 (membrane potential) 是由外向内跨膜的电位差:

$$V_m = V_{in} - V_{out}$$

按照惯例, 细胞外的电位 V_{out} 被定义为零

因此**静息膜电位** (resting membrane potential) $V_{rest} = V_{in}$ 是一个负值 (其通常范围为 $-70 \sim -60\text{mV}$)

所有电信号都涉及由跨细胞膜的电流引起的远离静息膜电位的短暂变化.

- 电荷分离的减少 (甚至逆转), 导致较低的负膜电位, 称为**去极化** (depolarization)
- 电荷分离的增加导致更负的膜电位, 称为**超极化** (hyperpolarization)

不导致门控离子通道打开的膜电位变化是膜的被动反应, 称为**电紧张电位** (electrotonic potentials)

超极化反应几乎总是被动的 (即超极化不会触发细胞中的主动反应), 小的去极化也是如此.

然而, 当去极化接近阈值时, 细胞会积极响应, 打开电压门控离子通道, 从而产生全动作电位.

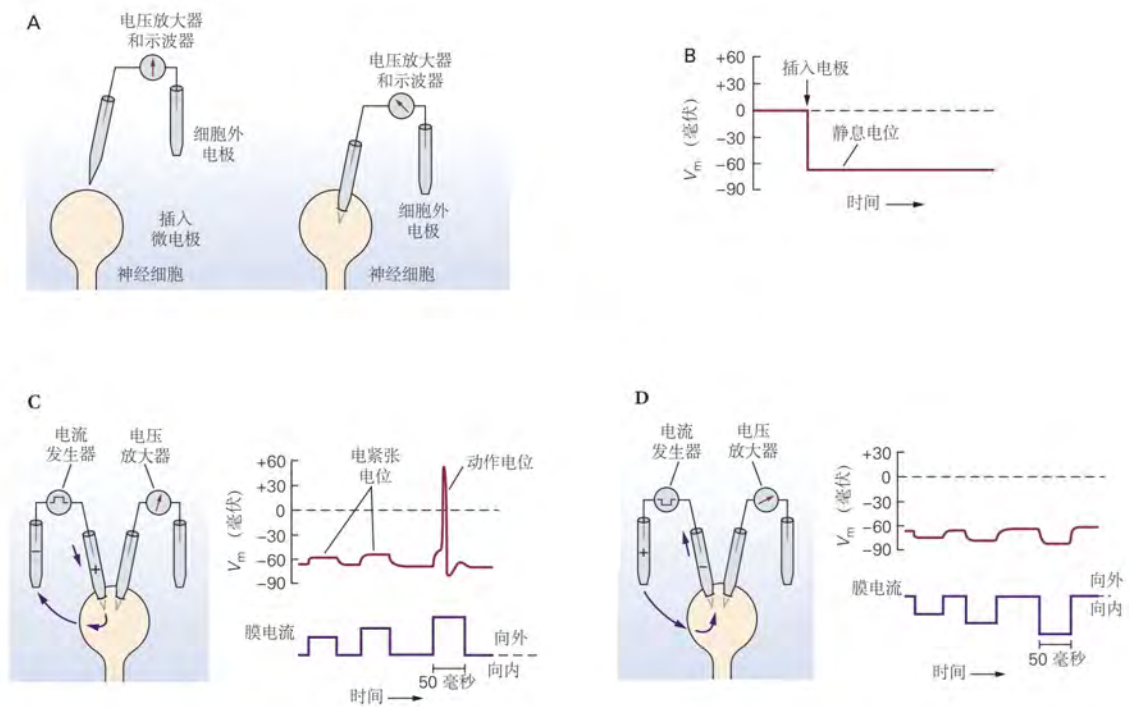


图 9.1.2: A. 记录设置。B. 示波器显示。C. 去极化。D. 超极化。

K^+ 离子在细胞内以高浓度存在, 因此它们倾向于沿着其热力学浓度梯度从细胞内扩散到细胞外.

但电梯度会对 K^+ 离子的流出起阻碍作用, K^+ 离子流出得越多, 电阻力越大.

一旦 K^+ 扩散进行到某个点, 其电驱动力恰好平衡了热力学驱动力.

此时的电位称为 K^+ 的平衡电位, 记为 E_{K^+}

任意给定离子 X 在绝对温度 T 下的平衡电位都可以 **Nernst 方程**确定:

$$E_X = \frac{RT}{zF} \log \left(\frac{[X]_{out}}{[X]_{in}} \right)$$

其中 $R = 8.314 \text{ J}/(\text{mol} \cdot \text{K})$ 为理想气体常数, $F = 96485 \text{ C}/\text{mol}$ 为 Faraday 常数.

z 为离子 X 所携带的电荷数 (可以为负), $[X]_{in}$, $[X]_{out}$ 分别为离子 X 在胞内外的 (自由) 离子浓度.

在此单位制下计算得到的平衡电位 E_X 的单位为 V

- 当 $\frac{[X]_{out}}{[X]_{in}} > 1$ 时, 离子在电热力学平衡时倾向于进入细胞, 平衡电位 E_X 与 z 同号
- 当 $\frac{[X]_{out}}{[X]_{in}} < 1$ 时, 离子在电热力学平衡时倾向于离开细胞, 平衡电位 E_X 与 z 异号

2.2.3 Goldman-Hodgkin-Katz 方程

除了 K^+ 离子外，静止的神经细胞还可以渗透 Na^+ 和 Cl^- 离子，只有大的有机阴离子 A^- 无法渗透细胞膜。

三种渗透性离子 (Na^+ , K^+ , Cl^-) 的浓度梯度如何相互作用以确定静息膜电位?

假设拥有 K^+ 静息离子通道的细胞膜内外已经达到 K^+ 的电热力学平衡 (此时膜电位为负值, 经典的取值为 $-75mV$)

现在考虑在膜上添加 Na^+ 静息离子通道 (数目远少于 K^+ 静息离子通道), 则有两种驱动力想让 Na^+ 进入胞内

一种是电驱动力, 另一种是热力学驱动力 (因为 Na^+ 的胞外浓度大于胞内浓度, 与 K^+ 相反)

Na^+ 离子的流入会导致膜电位轻微的去极化, 最终达到一个新的平衡点 (经典的取值为 $-65mV$)

在静息神经细胞中, 开放的 Na^+ 通道相对较少, 导致 Na^+ 的膜电导非常低。

因此, 尽管驱动 Na^+ 进入细胞的热力学驱动力和电驱动力很大, 但 Na^+ 的流入量很小。

相反, 许多 K^+ 通道在静息细胞的膜中是开放的, 因此 K^+ 的膜电导相对较大。

由于静止细胞中 K^+ 相对于 Na^+ 的高电导率, 作用在 K^+ 上的小的净向外力足以产生与 Na^+ 内流相等的 K^+ 外流。

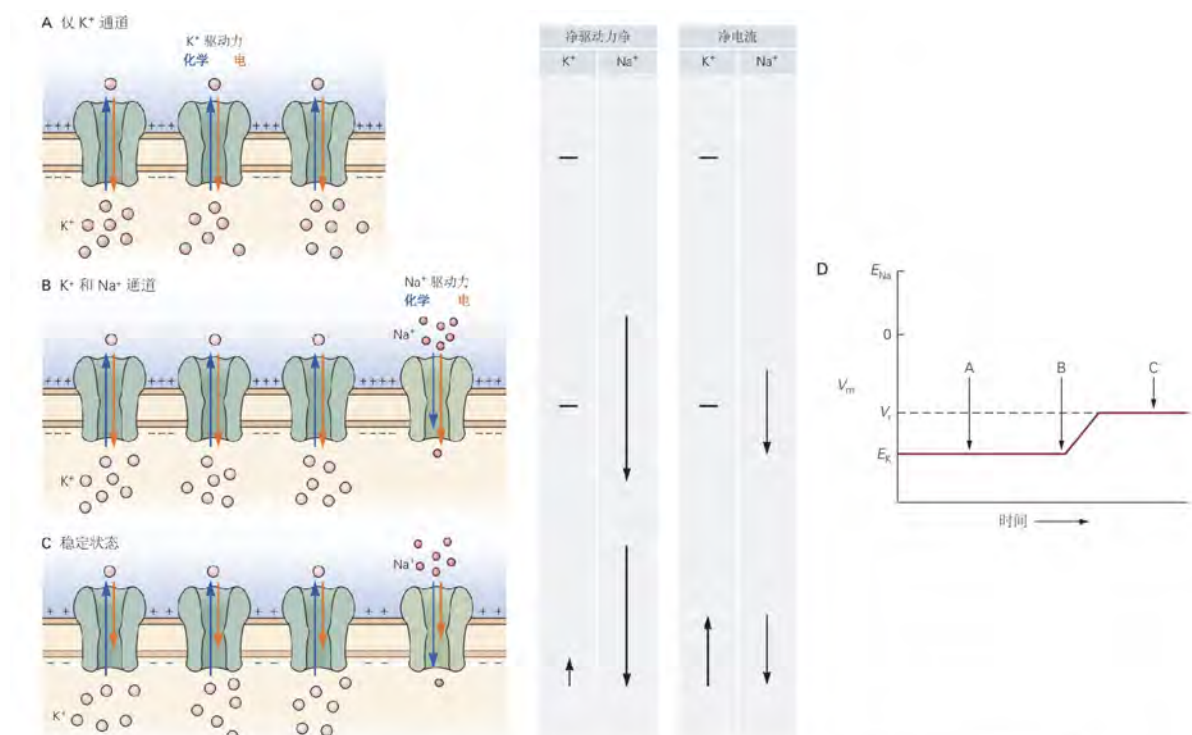


图 9.2.2: 细胞的静息电位由开放的不同类型离子通道的比例及其平衡电位值决定。图中的通道代表了这个假设的细胞膜中完整的 K^+ 或 Na^+ 通道。通道内箭头的长度表示作用于 Na^+ 或 K^+ 的电 (红色) 和化学 (蓝色) 驱动力的相对振幅。右图中箭头的长度表示 Na^+ 和 K^+ 的净驱动力 (电驱动力和化学驱动力的总和) 和净离子电流的相对大小。说明了三种假设情况。A. 在仅存在 K^+ 通道的静息细胞中, K^+ 离子处于平衡状态且 $V_m = E_K$ 。B. 向静息膜添加一些 Na^+ 通道可使 Na^+ 离子扩散到细胞中, 这种流入开始使膜去极化。C. 静息电位稳定在一个新水平 (V_m), 此时 Na^+ 的流入与 K^+ 的流出平衡。在此示例中, K^+ 通道的总电导远大于 Na^+ 通道的总电导, 因为 K^+ 通道数量更多。结果, 相对较小的 K^+ 净驱动力驱动的电与由更大的 Na^+ 净驱动力驱动的 Na^+ 电流相等且相反。这是一个稳态条件, 其中 Na^+ 和 K^+ 都不处于平衡状态, 但电荷的净通量为零。D. 在 A、B 和 C 部分所示的假设情况下膜电压发生变化。

正如我们所见, K^+ 通过开放通道被动移出静息细胞平衡了 Na^+ 被动移入细胞。

然而, 这种持续不断的离子泄漏会使得 K^+ 和 Na^+ 的浓度梯度逐渐下降, 从而降低静息膜电位。

Na^+ - K^+ 泵阻止了离子梯度的消散

它使 K^+ 和 Na^+ 逆着它们的电化学梯度移动: 它从细胞中挤出 Na^+ , 同时吸收 K^+ , 能量来自三磷酸腺苷 ATP 的水解。

因此在静息膜电位下, 细胞不处于平衡状态, 而是处于稳定状态:

Na^+ 持续被动流入, K^+ 通过静息通道持续被动流出, 这恰好被 Na^+ - K^+ 泵抵消。

现在我们把 Cl^- 对静息电位的贡献也考虑在内:

细胞外 Cl^- 的浓度要高于细胞内的浓度, 因此 Cl^- 通道的打开会导致 Cl^- 的流入, 使膜超极化.

在大多数神经元中, Cl^- 的浓度梯度由将 Cl^- 移出细胞的协同转运蛋白决定.

K^+-Cl^- 协同转运蛋白就是这种转运机制的一个例子: 它每移出一个 Cl^- 离子, 就同时移出一个 K^+ 离子.

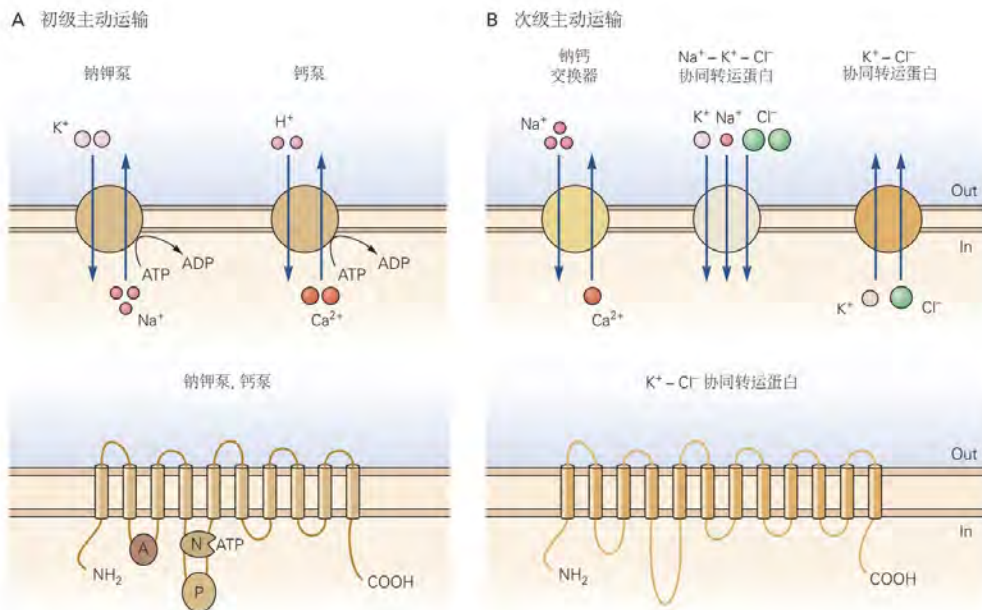


图 9.2.3: 泵和转运蛋白调节 Na^+ 、 K^+ 、 Ca^{2+} 和 Cl^- 离子的化学浓度梯度。**A.** $\text{Na}-\text{K}^+$ 泵和 Ca^{2+} 泵是主动转运蛋白的两个例子, 它们利用三磷酸腺苷水解的能量来逆浓度梯度转运离子。 $\text{Na}-\text{K}^+$ 泵或同源 Ca^{2+} 泵 (下图) 的 α 亚基具有 10 个跨膜区段、一个细胞质氨基末端和一个细胞质羧基末端。还有一些细胞质环对于结合三磷酸腺苷 (N)、三磷酸腺苷水解和磷酸化 (P) 以及将磷酸化转导至转运 (A) 很重要。 Na^+-K^+ 泵还包含一个较小的 β 亚基, 具有单个跨膜结构域和一个小的辅助整合膜蛋白 FXYD , 它调节泵动力学 (未显示)。**B.** $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$ 交换器利用 Na^+ 电化学梯度的势能将钙离子转运出细胞。 $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$ 交换器包含九个跨膜片段、两个对离子传输很重要的重入膜环和一个大的细胞质调节环。氯离子通过 $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{Cl}^-$ 协同转运蛋白转运到细胞内, 并通过 K^+-Cl^- 协同转运蛋白转运出细胞。这些转运蛋白是具有 12 个跨膜片段 (下图) 的 Cl^- 转运蛋白家族的成员。

一般来说, 当 E_{rest} 由多种离子决定时, 它们的贡献 (即它们的通量) 取决于其浓度梯度和其跨膜的难易程度 (即渗透性)

静息膜电位 E_{rest} 对多种离子的渗透性和浓度梯度的依赖性可由 **Goldman-Hodgkin-Katz 方程** 给出:

$$E_{\text{rest}} = \frac{RT}{F} \log \left(\frac{\pi_{\text{K}^+} [\text{K}^+]_{\text{out}} + \pi_{\text{Na}^+} [\text{Na}^+]_{\text{out}} + \pi_{\text{Cl}^-} [\text{Cl}^-]_{\text{in}}}{\pi_{\text{K}^+} [\text{K}^+]_{\text{in}} + \pi_{\text{Na}^+} [\text{Na}^+]_{\text{in}} + \pi_{\text{Cl}^-} [\text{Cl}^-]_{\text{out}}} \right)$$

其中 π_{K^+} , π_{Na^+} , π_{Cl^-} 为 K^+ , Na^+ , Cl^- 的渗透率, 单位为 cm^2/s

它表征的是局部浓度梯度驱动下离子扩散的平均速率.

- 值得注意的是, 离子电荷符号的影响已经隐含在离子的浓度梯度和膜的选择性通透性之中了. 因此阴离子 Cl^- 的 out/in 位置和 K^+ , Na^+ 的 out/in 位置是不一样的. 而由于三种离子所携带电荷数的绝对值都是 1, 因此不用考虑电荷数的影响
- Goldman-Hodgkin-Katz 方程表明: 某一离子的浓度梯度越大, 渗透率越大, 其对静息膜电位的贡献就越大. 在极限情况下, 当膜对某一离子的渗透性异常高的时候, 上述方程就退化为该离子的 Nernst 方程.

Hodgkin 和 Katz 分析了乌贼巨型轴突中静息膜电位与胞外 K^+ , Na^+ , Cl^- 浓度的变化, 发现渗透率 π_{K^+} , π_{Na^+} , π_{Cl^-} 的比例大约为 1 : 0.04 : 0.45

2.3 动作电位

神经细胞能够远距离传输电信号，是因为动作电位会不断再生，因此不会随着轴突向下移动而衰减。

在静息的神经细胞中，稳定的 Na^+ 流入被稳定的 K^+ 流出所平衡，因此静息膜电位是恒定的。

当膜朝着动作电位的阈值去极化时，这种平衡会发生变化。

当膜电位接近该阈值时，部分电压门控 Na^+ 通道被打开

导致 Na^+ 流入超过 K^+ 流出，产生正电荷净流入，加剧膜的去极化进而导致更多的电压门控 Na^+ 通道被打开。

这种正反馈循环呈爆炸式发展，将膜电位快速推向 Na^+ 的 Nernst 电位 E_{Na^+} (约为 55mV)

(然而并不会真正达到 Na^+ 的 Nernst 电位，因为 K^+ 的流出和 Cl^- 的流入仍在进行)

这是动作电位的上升阶段。

但电压门控 Na^+ 通道的开放是短暂的，它们在去极化的后程中会逐渐关闭

同时电压门控 K^+ 通道会被打开，大量 K^+ 的流出将膜电位快速推向 K^+ 的 Nernst 电位 E_{K^+} (约为 -75mV)

此时会出现一定的超极化现象，直到电压门控 K^+ 通道再次关闭

膜电位通过 Na^+ - K^+ 泵的作用逐渐恢复静息状态 (将细胞内过量的 Na^+ 和细胞外过量的 K^+ 进行交换)

动作电位具有四个对神经元信号传导很重要的特性：

- ① 动作电位只有在膜电位达到阈值 (约为 -50mV) 时才能被触发。
- ② 动作电位是一个全有或全无的事件。
由大去极化电流引发的动作电位的大小和形状与由刚超过阈值的电流诱发的动作电位的大小和形状相同。
- ③ 动作电位没有衰减地传导。
它具有自我再生功能，即使在远距离传导时也能保持大小和形状恒定。
- ④ 动作电位之后是不应期。
在产生动作电位后的短时间内，神经元激发第二个动作电位的能力受到抑制。
不应期限制了神经激发动作电位的频率，从而限制了轴突的信息承载能力。

2.3.1 电压钳技术

命题 10.1 (电压钳技术)

电压钳允许实验者将膜电位“钳位”在预定水平，防止膜电流的变化影响膜电位。通过控制膜电位，可以测量膜电位变化对单个离子种类的膜电导的影响。

电压钳连接到一对电极（一个细胞内和一个细胞外），用于测量膜电位，另一对电极用于通过膜传递电流（图 10.1.2A）。通过使用负反馈放大器，电压钳能够通过细胞膜传递正确量的电流，以快速将膜步进到恒定的预定电位。

去极化打开电压门控的 Na^+ 和 K^+ 通道，启动 Na^+ 和 K^+ 在膜上的运动。膜电流的这种变化通常会改变膜电位，但电压钳会将膜电位保持在预定（指令）水平。

当 Na^+ 通道响应于中等的去极化电压步骤而打开时，会产生内向离子电流，因为 Na^+ 离子通过其电化学驱动力驱动通过这些通道。这种 Na^+ 流入通常会通过增加膜内部的正电荷和减少外部的正电荷来使膜去极化。

电压钳通过同时从细胞中取出正电荷并将其沉积在外部溶液中来干预该过程。通过产生与通过膜的离子电流相等且相反的电流，电压钳位回路自动防止离子电流改变膜电位的指令值。结果，由膜分离的净电荷量没有变化，因此 V_m 没有发生显著变化。

电压钳位是一种负反馈系统，这种系统的输出值（在这种情况下为 V_m ）作为输入反馈给系统，并与参考值（命令信号）进行比较。命令信号和输出信号之间的任何差异都会激活一个“控制器”（在这种情况下是反馈放大器），该控制器会自动减小差异。因此，实际的膜电位自动且精确地遵循命令电位。

例如，假设通过电压门控 Na^+ 通道的内向 Na^+ 电流通常会导致膜电位比指令电位更正。反馈放大器的输入等于 $(V_{\text{command}} - V_m)$ 。放大器产生的输出电压等于该误差信号乘以放大器的增益。因此，反馈放大器的输入电压和产生的输出电压都将为负。

这种负输出电压将使内部电流电极负，通过电压钳回路从细胞中提取净正电荷。当电流流过回路时，等量的净正电荷将通过另一个电流电极沉积到外部溶液中。

今天，大多数电压钳实验都使用补丁钳放大器。膜片钳技术使用反馈放大器来控制充满盐水的微量移液器中的电压，并测量流过移液器密封的膜片的电流。这允许分析单个离子通道的功能特性（请参见方框 8.1 和图 10.2.1）。

如果移液管被密封在细胞上，并且膜下的贴片被抽吸脉冲破裂，则结果是“全细胞膜片钳”记录，其中细胞的细胞内电压由膜片钳放大器控制，并且测量流过整个细胞膜的电流（图 10.1.2B）。全细胞膜片钳记录允许在神经元的小细胞体中进行电压钳测量，并被广泛用于研究细胞培养，脑切片制备以及最近的体内神经元的电生理特性。



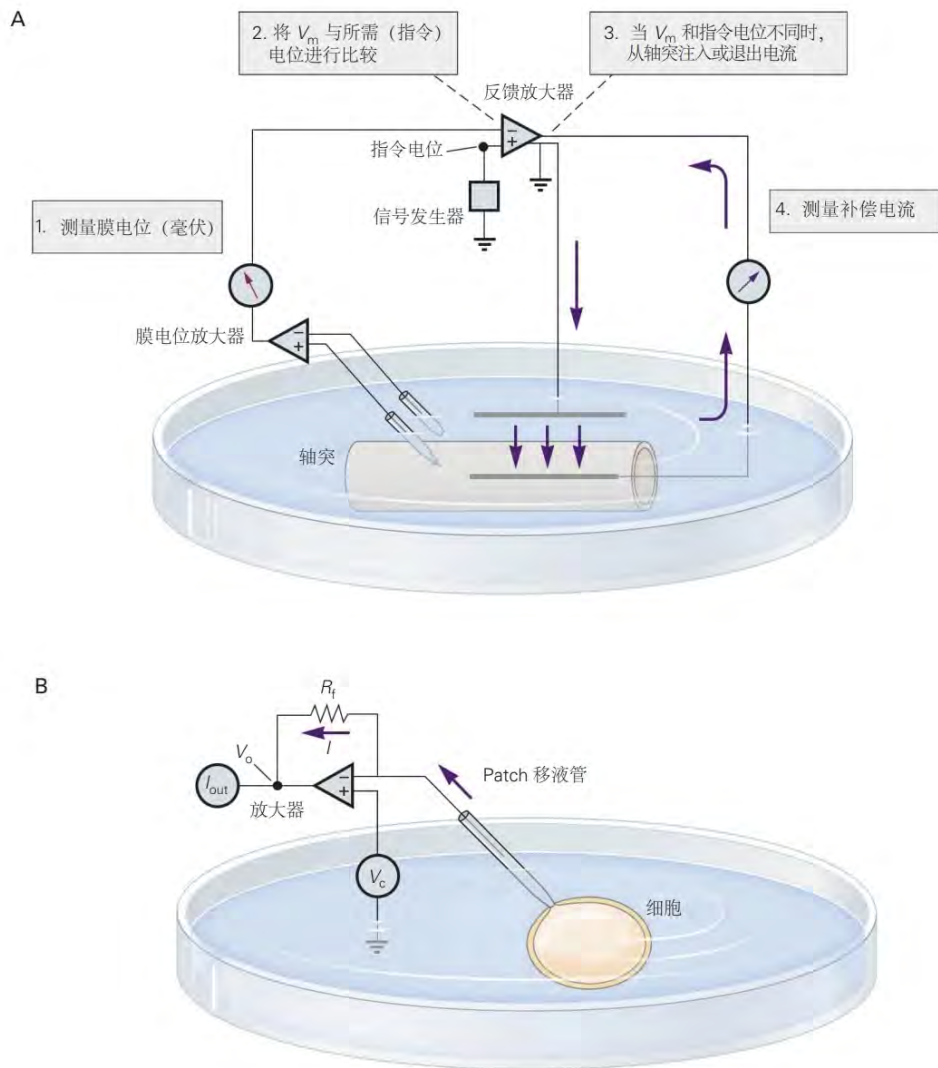


图 10.1.2: 电压钳的负反馈机制。**A.** 膜电位 (V_m) 由两个电极测量，一个在细胞内，另一个在浴中，连接到放大器。膜电位信号显示在示波器上，并输入反馈放大器的负极端子。命令电势由实验者选择，并且可以是任何期望的幅度和波形，被馈送到反馈放大器的正端子。反馈放大器从指令电位中减去膜电位，并放大这两个信号之间的任何差。放大器的电压输出连接到内部电流电极，这是一根延伸轴突核心长度的细线。**B.** 使用膜片钳放大器的全细胞模式对神经元细胞体进行电压钳。贴片移液管密封在细胞上，移液管下的膜破裂，从而在细胞内部和移液管之间提供电连续性。移液管中的电极控制 V_m ，放大器通过反馈电阻器 (R_f) 提供电流 (I)，以将电极 (并因此将移液管溶液和细胞内部) 箝位到施加到另一放大器输入的命令电压 (V_c)。放大器输出上的电压 (V_o) 与流过电极和膜的电流成比例。

2.3.2 等效电路

(以下是 Mathematical Foundations of Neuroscience 一书的内容)

目前我们所有的讨论都基于稳态环境

因此 Goldman-Hodgkin-Katz 方程并不能确定膜电位如何响应渗透率的变化。

描述膜电位行为的一个非常有效的方法就是**等效电路模型** (equivalent circuit model):

- 导体代表离子通道
- 电源代表离子浓度梯度
- 电容器代表细胞膜存储电荷的能力

首先考虑一个只对钾离子有渗透性的细胞膜的等效电路模型:

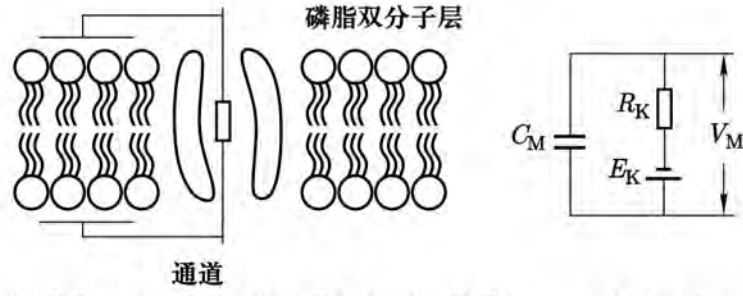


图 1.2 细胞膜的简图. 左图: 绝缘的磷脂双分子层和一个允许电流通过的 K^+ 通道.
右图: 左图的等效电路

记**膜电容** (membrane capacitance) 为 C_m , 则存储的电荷 q 与膜电位 V_m 的关系为:

$$q = C_m V_m$$

每平方厘米的电容称为**比膜电容** (specific membrane capacitance)

记为 $c_m = \frac{C_m}{S}$ (其中 S 为膜面积), 大多数情况下约为 $1\mu F/cm^2$

膜电容电流和比膜电容电路分别为:

$$I_{cap} = \frac{dq}{dt} = C_m \frac{dV_m}{dt}$$

$$i_{cap} = \frac{I_{cap}}{S} = \frac{C_m}{S} \frac{dV_m}{dt} = c_m \frac{dV_m}{dt}$$

我们记由 K^+ 的浓度梯度决定的 Nernst 电位为 $E_{K^+} = \frac{RT}{F} \log \left(\frac{[K^+]_{out}}{[K^+]_{in}} \right)$

假设每平方厘米细胞膜上的 K^+ 通道的个数为 N_{K^+} 个, 每个的电导是 \hat{g}_{K^+} (单位为 S)

那么每平方厘米细胞膜的电导为 $g_{K^+} = N_{K^+} \times \hat{g}_{K^+}$, 称为**比膜电导** (specific membrane conductance) (单位为 S/cm^2)

我们记**比膜电阻** (specific membrane resistance) $r_{K^+} = \frac{1}{g_{K^+}}$ (单位为 $\Omega \cdot cm^2$)

因此每平方厘米细胞膜上的 K^+ 流出形成的电流为 $i_{K^+} = \frac{V_m - E_{K^+}}{r_{K^+}} = g_{K^+} (V_m - E_{K^+})$

- 如果外界输入电流为零的话, 则根据 Kirchhoff 电流定律可知:

$$0 = i_{cap} + i_{K^+} = c_m \frac{dV_m}{dt} + g_{K^+} (V_m - E_{K^+})$$

$$\Leftrightarrow$$

$$c_m \frac{dV_m}{dt} = -g_{K^+} (V_m - E_{K^+})$$

最终膜电位 V_m 会收敛到 K^+ 的 Nernst 电位 E_{K^+}

(注意到 $\frac{dV_m}{dt}$ 与 $V_m - E_{K^+}$ 符号相反, 因此 V_m 总是会向 E_{K^+} 变动)

- 如果外界输入电流为 $I(t)$, 则根据 Kirchhoff 电流定律可知:

$$\frac{I(t)}{S} = i_{cap} + i_{K^+} = c_m \frac{dV_m}{dt} + g_{K^+} (V_m - E_{K^+})$$

$$\Leftrightarrow$$

$$c_m \frac{dV_m}{dt} = -g_{K^+} (V_m - E_{K^+}) + \frac{I(t)}{S}$$

下面我们推广到一个对 K^+ , Na^+ , Cl^- 具有渗透性的细胞膜的等效电路模型:

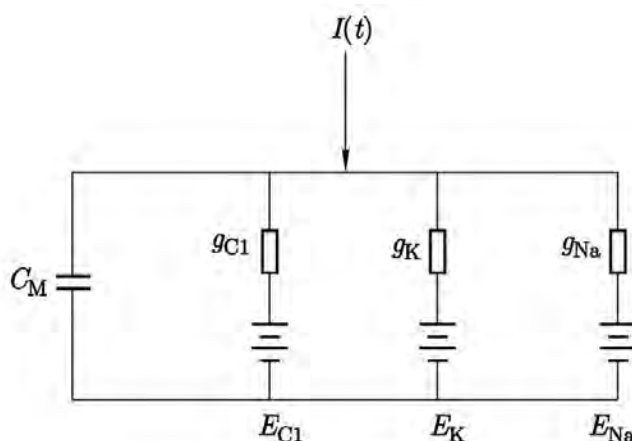


图 1.3 三个离子通道的膜的等效电路

与前文类似地，我们有：

$$\begin{aligned} \frac{I(t)}{S} &= i_{\text{cap}} + i_{K^+} + i_{Na^+} + i_{Cl^-} = c_m \frac{dV_m}{dt} + g_{K^+}(V_m - E_{K^+}) + g_{Na^+}(V_m - E_{Na^+}) + g_{Cl^-}(V_m - E_{Cl^-}) \\ &\Leftrightarrow \\ c_m \frac{dV_m}{dt} &= -g_{K^+}(V_m - E_{K^+}) - g_{Na^+}(V_m - E_{Na^+}) - g_{Cl^-}(V_m - E_{Cl^-}) + \frac{I(t)}{S} \\ &\Leftrightarrow \\ c_m \frac{dV_m}{dt} &= -g_m(V_m - E_{\text{rest}}) + \frac{I(t)}{S} \quad \text{where} \quad \begin{cases} g_m = g_{K^+} + g_{Na^+} + g_{Cl^-} \\ E_{\text{rest}} = \frac{1}{g_m}(g_{K^+}E_{K^+} + g_{Na^+}E_{Na^+} + g_{Cl^-}E_{Cl^-}) \end{cases} \end{aligned}$$

其中 $g_m = g_{K^+} + g_{Na^+} + g_{Cl^-}$ 是比膜电导，

而 $E_{\text{rest}} = \frac{1}{g_m}(g_{K^+}E_{K^+} + g_{Na^+}E_{Na^+} + g_{Cl^-}E_{Cl^-})$ 是静息膜电位 (想象一下 $I(t) \equiv 0$ 的情况)

值得注意的是，在等效电路模型中，静息膜电位是各离子 Nernst 电位的线性加权和

而在 Goldman-Hodgkin-Katz 方程中不是线性加权和。

这是因为渗透率和膜电导是两个相互关联的概念，但它们是不同的：

前者只与膜状态有关，后者不但与膜状态有关，还与离子浓度有关。

例如即使膜上有很多 K^+ 离子通道 (因此渗透率很高)，但如果膜内外 K^+ 浓度都很低，那么 K^+ 的电导也会比较小。

对于一个电导和外部电流恒定 (即 $I(t) \equiv I_0$) 的被动膜来说，膜电位 V_m 最终会达到**稳态** (steady state)：

$$V_{\text{steady}} = \frac{1}{g_m}(E_{\text{rest}} + \frac{I_0}{S})$$

2.3.3 膜时间常数

本节我们考虑一个被动的等势的球状细胞 (设球径为 ρ) 是如何对外界刺激电路做出响应的。

所谓**被动** (passive) 就是说该细胞膜的电学特性 (例如膜对某一离子的电导) 不发生改变 (它自然无法产生动作电位)

所谓**等势** (isopotential) 就是说膜电位在该细胞膜的所有位置都是相等的，即膜电位只依赖于时间，不依赖于位置。

假设该细胞被均匀注入外界刺激电流 $I(t)$ ，其在 $[0, t_0]$ 时间段内为常值 I_0 (不妨设 $I_0 > 0$)，剩余时间内为零。

那么穿过单位面积细胞膜的电流为：

$$i(t) = \frac{I(t)}{S} = \frac{I(t)}{4\pi\rho^2} = \begin{cases} \frac{I_0}{4\pi\rho^2} & \text{if } 0 < t < t_0 \\ 0 & \text{otherwise} \end{cases}$$

根据 2.3.2 节的内容可知膜电位 $V_m(t)$ 满足如下的常微分方程：

$$c_m \frac{dV_m(t)}{dt} = -g_m(V_m(t) - E_{\text{rest}}) + i(t)$$

其中 $c_m = \frac{C_m}{S}$ 为比膜电容, $g_m = g_{K^+} + g_{Na^+} + g_{Cl^-}$ 为比膜电导, 而 $E_{\text{rest}} = \frac{1}{g_m}(g_{K^+}E_{K^+} + g_{Na^+}E_{Na^+} + g_{Cl^-}E_{Cl^-})$ 是静息膜电位.

假设 $V_m(t)$ 的初值 $V_m(0)$ 是 E_{rest} (即细胞从静息态开始接受外界刺激电流), 那么上述常微分方程的解为:

$$V_m(t) = \begin{cases} E_{\text{rest}} + \frac{I_0}{g_m \cdot 4\pi\rho^2} [1 - \exp(-\frac{t}{\tau_m})] & \text{if } 0 < t < t_0 \\ E_{\text{rest}} + \frac{I_0}{g_m \cdot 4\pi\rho^2} [1 - \exp(-\frac{t_0}{\tau_m})] \cdot \exp(-\frac{t-t_0}{\tau_m}) & \text{otherwise} \end{cases}$$

其中 $\tau_m = \frac{c_m}{g_m}$ 是**膜时间常数**, 它既决定了接通恒定电流后膜电位逼近稳态值 $E_{\text{rest}} + \frac{I_0}{g_m \cdot 4\pi\rho^2}$ 的速率又决定了电流断掉后膜电位衰减到静息电位时的速率.

值得注意的是, 如果将 $r_{\text{input}} = \frac{1}{g_m \cdot 4\pi\rho^2}$ 视作球状细胞 (设球径为 ρ) 的单位面积细胞膜的输入电阻, 那么常量 $\frac{I_0}{g_m \cdot 4\pi\rho^2} = I_0 \cdot r_{\text{input}}$ 可以看作单位面积细胞膜的输入电压.

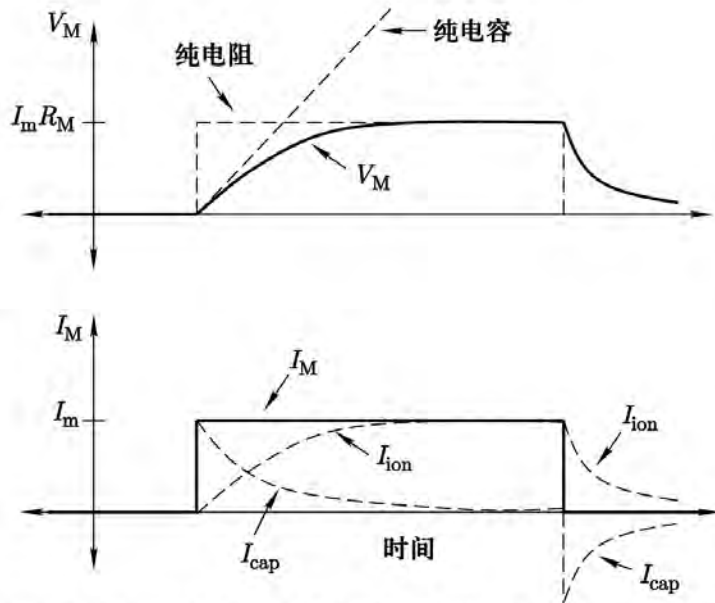


图 1.4 膜电位对应于电流的改变. 实线表示膜电位. 虚线表示纯电容和电阻元件的时间变化. 底面表示总的膜电流、离子电流和电容电流的时间过程

Insight: 膜电位初始的上升主要取决于膜电容

但随着膜电位越来越偏离静息电位 E_{rest} , 膜电位差开始驱动电流流过膜电阻, 使得流过膜电容的电流逐渐变少.

最终膜电位收敛于一个稳定值 $E_{\text{rest}} + \frac{I_0}{g_m \cdot 4\pi\rho^2}$, 同时所有的膜电流都流过膜电阻, 而不是膜电容.

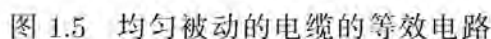
2.3.4 电缆方程

现在考虑一个被动的柱状细胞 (底面半径为 a), 用于建模轴突的电属性.

我们假设其膜电位仅取决于轴向上的位置, 而与底面平面上的位置无关

(即在底面平面上等势, 在轴向上非等势)

我们假设细胞外液是等电势的 (即细胞外液的电阻 $R_e = 0$, 这个假设是合理的)


$$\begin{aligned}
 V_m(x + \Delta x, t) - V_m(x, t) &= -I_{\text{long}}(x, t) \cdot \frac{\Delta x}{\pi a^2} r_{\text{long}} \\
 &\Leftrightarrow \\
 \frac{\partial V_m(x, t)}{\partial x} &= -I_{\text{long}}(x, t) \frac{r_{\text{long}}}{\pi a^2} \\
 &\Leftrightarrow \\
 I_{\text{long}}(x, t) &= -\frac{\pi a^2}{r_{\text{long}}} \frac{\partial V_m(x, t)}{\partial x}
 \end{aligned}$$

$$i_{\text{ion}}(x, t) = g_m(V_m(x, t) - E_{\text{rest}})$$

$$I_{\text{cap}}(x, t) = 2\pi a \Delta x \cdot c_m \cdot \frac{\partial V_m(x, t)}{\partial t}$$

$$I_{\text{cap}}(x, t) + i_{\text{ion}}(x, t) \cdot 2\pi a \Delta x = -I_{\text{long}}(x + \Delta x, t) + I_{\text{long}}(x, t)$$

$$2\pi a \Delta x \cdot c_m \cdot \frac{\partial V_m(x, t)}{\partial t} + g_m(V_m(x, t) - E_{\text{rest}}) \cdot 2\pi a \Delta x = \frac{\pi a^2}{r_{\text{long}}} \frac{\partial V_m(x + \Delta x, t)}{\partial x} - \frac{\pi a^2}{r_{\text{long}}} \frac{\partial V_m(x, t)}{\partial x}$$

$$\begin{aligned} c_m \frac{\partial V_m(x, t)}{\partial t} &= \frac{a}{2r_{\text{long}}} \frac{\partial^2 V_m(x, t)}{\partial x^2} - g_m(V_m(x, t) - E_{\text{rest}}) \\ &\Leftrightarrow \\ \tau_m \frac{\partial V_m(x, t)}{\partial t} &= \lambda^2 \frac{\partial^2 V_m(x, t)}{\partial x^2} - (V_m(x, t) - E_{\text{rest}}) \end{aligned}$$

其中 $\tau_m = \frac{c_m}{g_m}$ 是膜时间常数, 而 $\lambda = \sqrt{\frac{a}{2g_m r_{\text{long}}}}$ 是空间常数

假设 $I_{\text{long}}(x, t)$ 在 $x = 0$ 处的初值为 I_0 (即 $I_{\text{long}}(0, t) = I_0 (\forall t \geq 0)$)
当 $t \rightarrow \infty$ 时, 可以证明 $V_m(x, t)$ 趋近于一个只依赖于 x 不依赖于 t 的稳态解:

$$V_{\text{steady}}(x) = \frac{\lambda r_{\text{long}}}{\pi a^2} I_0 \exp\left\{-\frac{x}{\lambda}\right\}$$

注意到柱体底面半径 a 越大，空间常数 λ 越大
此时尽管 $V_{\text{steady}}(x)$ 的初值 $V_{\text{steady}}(0)$ 会变小，但信号衰减速率更慢，能够传输的距离更远。
这一点非常重要：用于更大时间常数的细胞更容易兴奋，从而产生更快的动作电位。

实验中可以测量输入电阻 R_{input} ，其理论表达式为：

$$R_{\text{input}} = \frac{V_{\text{steady}}(0)}{I_0} = \frac{\lambda r_{\text{long}}}{\pi a^2} = \frac{1}{\pi a^{\frac{3}{2}}} \sqrt{\frac{r_{\text{long}}}{2g_m}}$$

2.3.5 电压门控通道

目前我们一直将轴突视为一根被动电缆。

然而除非它的直径非常大，否则被动电缆无法远距离传递信息 (因为信号强度会随距离呈指数级衰减) 为使神经信号可以到达任意距离，就一定得有其他的方法来承载信号使它们不会衰减。

这一点可通过细胞膜上的**电压门控通道** (voltage-gated channel) 来解决。

对于电压门控通道来说，其打开和关闭取决于通道附近的局部电位。

电压门控通道的打开和关闭是轴突传导动作电位的关键。

Hodgkin 和 Huxley 首次提出了对动作电位的全面的定量描述。

他们选择的实验材料是乌贼巨型轴突，其电学性质主要依赖于 Na^+ , K^+ 离子。

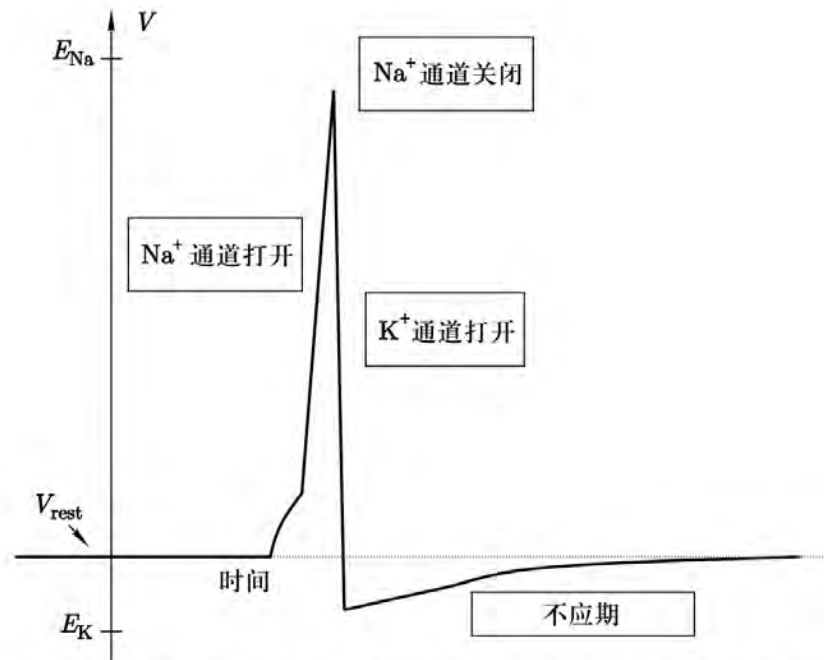


图 1.7 动作电位图. 在上升期间钠离子通道打开, 膜电位接近于钠离子的 Nernst 电位. 在下降期, 钠离子通道关闭而钾离子通道打开, 膜电位接近于钾离子的 Nernst 电位

静息时大部分的 Na^+ 通道是关闭的，此时膜电位主要有 K^+ 的 Nernst 电位 E_{K^+} 决定 (约为 -65mV)

当膜电位朝着动作电位阈值 (约为 -60mV) 去极化时，部分电压门控 Na^+ 通道会被打开

这进一步加剧了膜的去极化进而导致更多的电压门控 Na^+ 通道被打开。

这种正反馈循环呈爆炸式发展，将膜电位快速推向 Na^+ 的 Nernst 电位 E_{Na^+} (约为 55mV)

这对应动作电位的上升阶段。

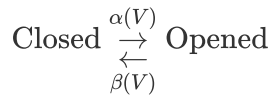
但电压门控 Na^+ 通道的开放是短暂的，它们在去极化的后程中会逐渐关闭

同时电压门控 K^+ 通道会被打开，大量 K^+ 的流出将膜电位快速推向 K^+ 的 Nernst 电位 E_{K^+} (约为 -65mV)

此时会出现一定的超极化现象，直到电压门控 K^+ 通道再次关闭

膜电位通过 Na^+-K^+ 泵的作用逐渐恢复静息状态 (将细胞内过量的 Na^+ 和细胞外过量的 K^+ 进行交换)

电压门控模型可简化为下面的模型：



其中 $\alpha(V)$ 和 $\beta(V)$ 是依赖于膜电位 V (我们省略下标 m) 的速率常数, 表征单位时间内通道从某一状态转换到另一状态的数目.

一个基于热力学的简单构想是: 速率常数 $\alpha(V)$ 和 $\beta(V)$ 取决于膜电位 V 的指数形式.

也就是说:

$$\begin{aligned}\alpha(V) &= A_\alpha \exp\{-B_\alpha V\} \\ \beta(V) &= A_\beta \exp\{-B_\beta V\}\end{aligned}$$

假设某一瞬间打开的门控电路的比例为 p (只是比例, 不是概率), 则我们有:

$$\frac{dp}{dt} = \alpha(V)(1-p) - \beta(V)p = \frac{1}{\tau(V)}(p_\infty(V) - p) \text{ where } \begin{cases} p_\infty(V) = \frac{\alpha(V)}{\alpha(V)+\beta(V)} \\ \tau(V) = \frac{1}{\alpha(V)+\beta(V)} \end{cases}$$

其中我们称 $p_\infty(V) = \frac{\alpha(V)}{\alpha(V)+\beta(V)}$ 为膜电位 V 下的通道打开的**概率** (即极限比例), 它可进一步表示为:

$$\begin{aligned}p_\infty(V) &= \frac{\alpha(V)}{\alpha(V) + \beta(V)} \\ &= \frac{A_\alpha \exp\{-B_\alpha V\}}{A_\alpha \exp\{-B_\alpha V\} + A_\beta \exp\{-B_\beta V\}} \\ &= \frac{1}{1 + \frac{A_\beta \exp\{-B_\beta V\}}{A_\alpha \exp\{-B_\alpha V\}}} \\ &= \frac{1}{1 + \exp\{-\frac{1}{V_s}(V - V_h)\}} \quad \left(\text{where } \begin{cases} V_s = \frac{1}{B_\beta - B_\alpha} \\ V_h = \frac{\log(A_\beta) - \log(A_\alpha)}{B_\beta - B_\alpha} \end{cases} \right)\end{aligned}$$

对于任意给定的 V , 初值为 $p(0)$ 的解为:

$$p(t) = p_\infty(V) + (p(0) - p_\infty(V)) \exp\left\{-\frac{t}{\tau(V)}\right\} \quad (\forall t \geq 0)$$

其中我们称 $\tau(V) = \frac{1}{\alpha(V)+\beta(V)} = \frac{1}{A_\alpha \exp\{-B_\alpha V\} + A_\beta \exp\{-B_\beta V\}}$ 为**时间常数**

它通常是一个关于 V 的不对称的钟形函数 (bell-shaped function)

特殊地, 当 $B_\beta = -B_\alpha$ 时, $\tau(V)$ 就是一个双曲正割函数.

2.3.6 Hodgkin-Huxley 模型

Hodgkin 和 Huxley 首次提出了对动作电位的全面的定量描述.

他们选择的实验材料是乌贼巨型轴突, 其电学性质主要依赖于 Na^+ , K^+ 离子.

引入电压门控通道后的等效电路模型如下:

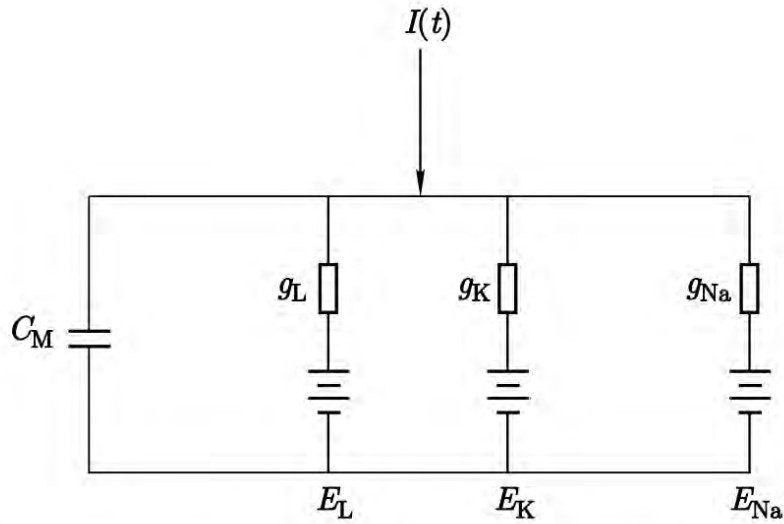


图 1.6 构成 Hodgkin-Huxley 方程基础的等效电路

我们将轴突建模为一个底面半径为 a 的柱状细胞.

假设其膜电位仅取决于轴向上的位置, 而与底面平面上的位置无关

(即在底面平面上等势, 在轴向上非等势)

假设细胞外液是等电势的 (即细胞外液的电阻为零, 这个假设是合理的)

设细胞内液的电阻系数为 r_{long} , 膜电位为 V , 比膜电容为 c_m

则对于轴向上的任意位置 x 和任意时刻 t , 根据 2.3.4 中的电缆方程可知:

$$c_m \frac{\partial V(x, t)}{\partial t} = \frac{a}{2r_{\text{long}}} \frac{\partial^2 V(x, t)}{\partial x^2} - g_{\text{Na}^+}(V - E_{\text{Na}^+}) - g_{\text{K}^+}(V - E_{\text{K}^+}) - g_{\text{leak}}(V - E_{\text{leak}})$$

其中 $g_{\text{leak}}(V - E_{\text{leak}})$ 称为**漏电流** (leak current), 对应于非门控通道的被动离子流.

漏电导 (conductance) g_{leak} 是一个与时间和膜电位无关的常数, 对应于非门控通道的比电导.

由于大多数非门控通道都是 K^+ 通道, 故 E_{leak} 与 K^+ 的 Nernst 电位 E_{K^+} 很接近.

Hodgkin 和 Huxley 使用两种实验方法分离离子电流并计算出 g_{Na^+} 和 g_{K^+} 关于膜电位 V 和时间 t 的关系.

- 第一种实验方法是**电压钳反馈电路** (细节参见 2.3.1)

即通过注入与流经离子通道的电流等大反向的输入电流来让膜电位为关于 x, t 恒定的常数.

不必担心电容电流 $C_m \frac{\partial V(x, t)}{\partial t}$ (其中 C_m 是膜电容), 由于膜电位 V 关于 t 恒定不变, 故电容电流一定是零

也不必担心膜电位关于 x 变化——我们可以在轴突内插入高导轴丝, 使得输入电流在空间上均匀分布.

此时的轴突被称为**空间钳位** (space-clamped)

其输入电流的任何变化一定是非门控通道的漏电流或电压门控通道的电流变化导致的.

记空间钳位控制的膜电位为 V_{const} (它是人为控制的与 x, t 无关的常量)

当 V_{const} 被固定在某个相当强的超极化水平时,

输入电流的大小即为漏电流的大小 (但方向相反), 我们便得到了 i_{leak}

此时根据 $i_{\text{leak}} = g_{\text{leak}}(V_{\text{const}} - E_{\text{leak}})$ 可以得到 g_{leak} (以及 E_{leak})

(实际上可以多取几个 V_{const} 值, 绘制 i_{leak} 的数据点, 拟合直线的斜率即为 g_{leak} , 截距即为 E_{leak})

- 第二种实验方法用于**分离 Na^+ , K^+ 离子电流**

Hodgkin 和 Huxley 使用更大的非渗透性阳离子 (胆碱 H^+) 来代替细胞外电解液中的 Na^+ 来分离出 K^+ 离子电流.

(当然现在我们可以用河豚毒素阻塞 Na^+ 通道)

这样我们就可以通过将空间钳位控制的膜电位 V_{const} 调整至不同水平, 记录输入电流 $I_{\text{input}}(t)$ 的变

化过程.

显而易见, K^+ 离子电流 $i_{K^+}(t)$ 可由 I_{input} 减去漏电流 i_{leak} 来得到.

Hodgkin 和 Huxley 不知道的是, 现在我们可以用四乙胺来阻塞 K^+ 通道, 于是便能类似地分离出 Na^+ 电流.

不过他们当时的解决方法也很简单:

使用正常的细胞外电解液, 将空间钳位控制的膜电位 V_{const} 调整至不同水平, 记录输入电流 $I_{input}(t)$ 的变化过程.

显而易见, Na^+ 离子电流 $i_{Na^+}(t)$ (内向) 可由 $I_{input}(t)$ 减去 K^+ 离子电流 $i_{K^+}(t)$ (外向) 和漏电流 i_{leak} (外向) 来得到.

最后我们便可确定比电导 g_{Na^+} 和 g_{K^+} 关于时间 t 的关系: (其中 V_{const} 为当前固定的膜电位)

$$g_{K^+}(t) = \frac{i_{K^+}(t)}{(V_{const} - E_{K^+})}$$
$$g_{Na^+}(t) = \frac{i_{Na^+}(t)}{(V_{const} - E_{Na^+})}$$

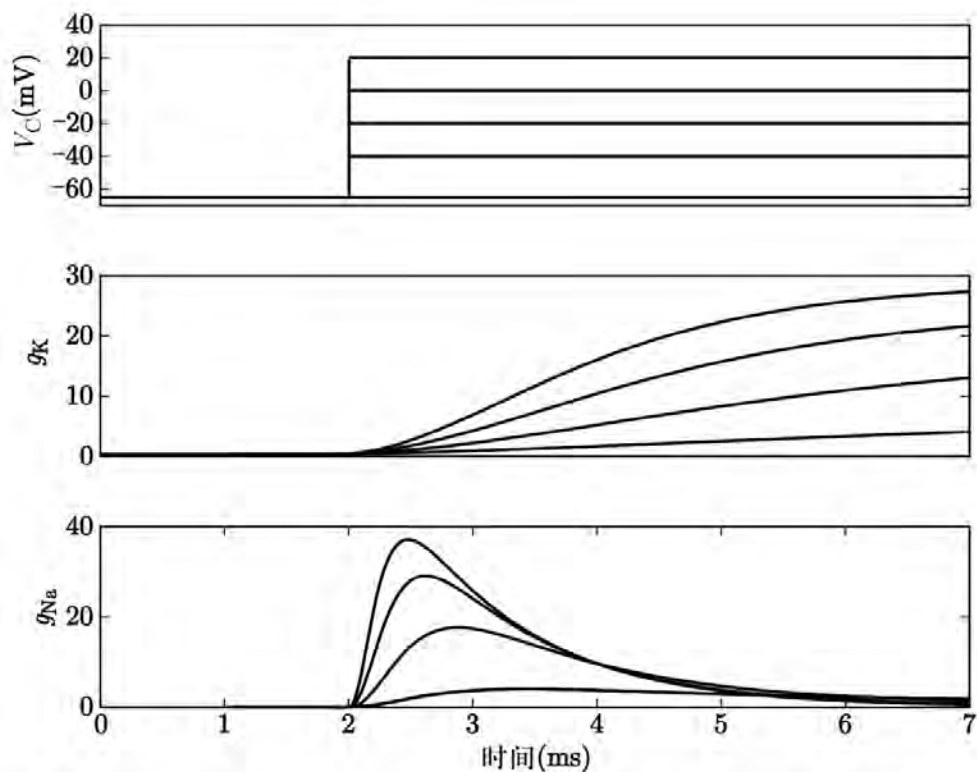


图 1.9 数值计算电压钳实验. 膜电位取不同值时, 计算出由此产生的钾钠电导

我们从实验结果可以看出以下两点:

- 只要膜保持去极化, 电压门控 K^+ 通道就一直保持打开状态 (且随时间增长)
- 而电压门控 Na^+ 通道存在三种状态: 静息、激活和失活.

当膜刚开始去极化时, 电压门控 Na^+ 通道从静息 (关闭) 状态转换到激活 (打开) 状态;

随着去极化过程的继续, 电压门控 Na^+ 通道逐步从激活 (打开) 状态转换到失活 (关闭) 状态

下面我们给出电压门控 Na^+ 通道的物理解释:

电压门控 Na^+ 通道存在两个阀门, 一个快门 (激活门, 用线表示), 一个慢门 (失活门, 用圈表示)

只有当这两个阀门都打开时, 电压门控 Na^+ 通道才是打开状态.

- 在静息时, 激活门是关闭的, 失活门是打开的, 电压门控 Na^+ 通道表现为关闭状态.
- 当膜刚开始去极化时, 激活门是打开的, 失活门也是打开的, 电压门控 Na^+ 通道表现为打开状态.
- 随着去极化过程的继续, 激活门是打开的, 但失活门被关闭, 电压门控 Na^+ 通道表现为关闭状态.

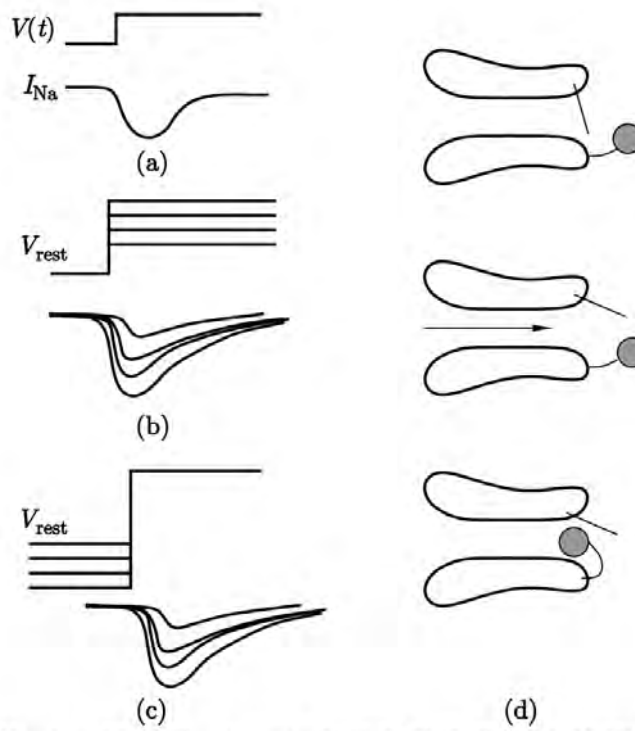


图 1.10 Hodgkin-Huxley 钠通道. (a—c) 电压钳动力学. (d) 通道的物理模型. 如果电压变化很小 (a), 那么钠通道的激活门 (线) 关闭但是失活门 (圈) 打开. 在中等大小的变化时 (b), 两个阀门都部分打开. 变化很大时 (c), 激活门打开而失活门关闭

Hodgkin 和 Huxley 使用了更复杂的电压钳方法:

首先固定一个电压, 然后加以短暂的阶跃型电压以探测电压门控 Na^+ 通道的快门 (激活门) 和慢门 (失活门) 的性质.

使用电压钳数据, 他们导出了比电导 g_{Na^+} 和 g_{K^+} 的表达式:

$$g_{K^+} = \bar{g}_{K^+} n^4$$

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

其中 $\bar{g}_{K^+}, \bar{g}_{Na^+}$ 分别为 g_{K^+}, g_{Na^+} 的最大电导, $n, m, h \in (0, 1)$ 为门控变量.

- 电压门控 K^+ 通道由四个相同且独立的组件, 每一个打开的概率为 n , 因此其整体打开概率为 n^4
- 电压门控 K^+ 通道由快门 (激活门) 和慢门 (失活门) 组成
激活门打开概率为 m^3 , 失活门打开概率为 h , 因此其整体打开概率为 $m^3 h$

门控变量 n, m, h 满足下列一阶微分方程:

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n = \frac{1}{\tau_n(V)}(n_\infty(V) - n) \text{ where } \begin{cases} n_\infty(V) = \frac{\alpha_n(V)}{\alpha_n(V) + \beta_n(V)} \\ \tau_n(V) = \frac{1}{\alpha_n(V) + \beta_n(V)} \end{cases}$$

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m(V)(1 - m) - \beta_m(V)m = \frac{1}{\tau_m(V)}(m_\infty(V) - m) \text{ where } \begin{cases} m_\infty(V) = \frac{\alpha_m(V)}{\alpha_m(V) + \beta_m(V)} \\ \tau_m(V) = \frac{1}{\alpha_m(V) + \beta_m(V)} \end{cases}$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h(V)(1 - h) - \beta_h(V)h = \frac{1}{\tau_h(V)}(h_\infty(V) - h) \text{ where } \begin{cases} h_\infty(V) = \frac{\alpha_h(V)}{\alpha_h(V) + \beta_h(V)} \\ \tau_h(V) = \frac{1}{\alpha_h(V) + \beta_h(V)} \end{cases}$$

其中 $n_\infty(V), m_\infty(V), h_\infty(V)$ 为门的打开概率 (即稳态时的极限打开比例)

而 $\tau_n(V), \tau_m(V), \tau_h(V)$ 是时间常数,

它们反映的是 n, m, h 向稳态概率 $n_\infty(V), m_\infty(V), h_\infty(V)$ 逼近的速率 (时间常数越小, 逼近速率越快)
对于任意给定的 V , 若记 $n(t), m(t), h(t)$ 的初值分别为 $n(0), m(0), h(0)$, 则 $n(t), m(t), h(t)$ 的解为:

$$n(t) = n_{\infty}(V) + (n(0) - n_{\infty}(V)) \exp\left\{-\frac{t}{\tau_n(V)}\right\} \quad (\forall t \geq 0)$$

$$m(t) = m_{\infty}(V) + (m(0) - m_{\infty}(V)) \exp\left\{-\frac{t}{\tau_m(V)}\right\} \quad (\forall t \geq 0)$$

$$h(t) = h_{\infty}(V) + (h(0) - h_{\infty}(V)) \exp\left\{-\frac{t}{\tau_h(V)}\right\} \quad (\forall t \geq 0)$$

下图我们展示了固定膜电位 $V_{\text{const}} = 0\text{mV}$ 后 n, m, h 关于时间 t 的响应:

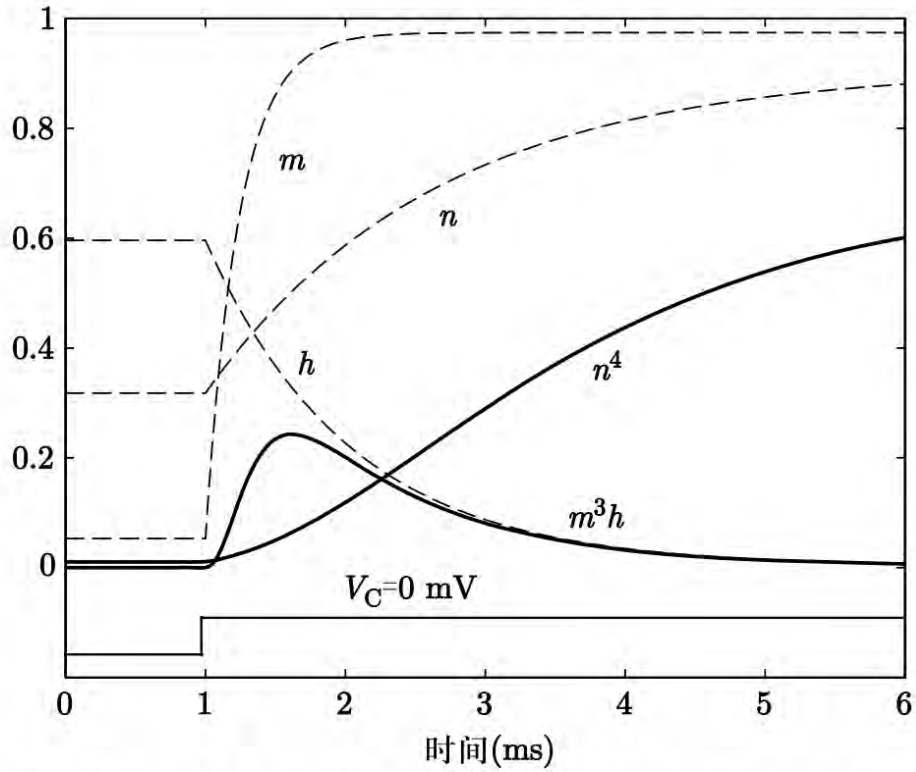


图 1.12 激活和失活变量 m, h 和 n 对电压变化的响应

为吻合数据, Hodgkin 和 Huxley 选择了以下参数值:

$$\begin{aligned}
c_m &= 1\mu\text{F}/\text{cm}^2 \\
\bar{g}_{\text{K}^+} &= 36\text{ mS}/\text{cm}^2 \\
\bar{g}_{\text{Na}^+} &= 120\text{ mS}/\text{cm}^2 \\
g_{\text{leak}} &= 0.3\text{ mS}/\text{cm}^2 \\
\hline
E_{\text{K}^+} &= -77\text{ mV} \\
E_{\text{Na}^+} &= 50\text{ mV} \\
E_{\text{leak}} &= -54.4\text{ mV} \\
\hline
\alpha_n(V) &= \frac{0.01(V+55)}{1 - \exp\{-\frac{V+55}{10}\}} \\
\beta_n(V) &= 0.125 \exp\{-\frac{V+65}{80}\} \\
\alpha_m(V) &= \frac{0.1(V+40)}{1 - \exp\{-\frac{V+40}{10}\}} \\
\beta_m(V) &= 4 \exp\{-\frac{V+65}{18}\} \\
\alpha_h(V) &= 0.07 \exp\{-\frac{V+65}{20}\} \\
\beta_h(V) &= \frac{1}{1 + \exp\{-\frac{V+35}{10}\}}
\end{aligned}$$

下图展示了稳态概率 $n_\infty(V)$, $m_\infty(V)$, $h_\infty(V)$ 和时间常数 $\tau_n(V)$, $\tau_m(V)$, $\tau_h(V)$ 关于 V 的变化曲线:

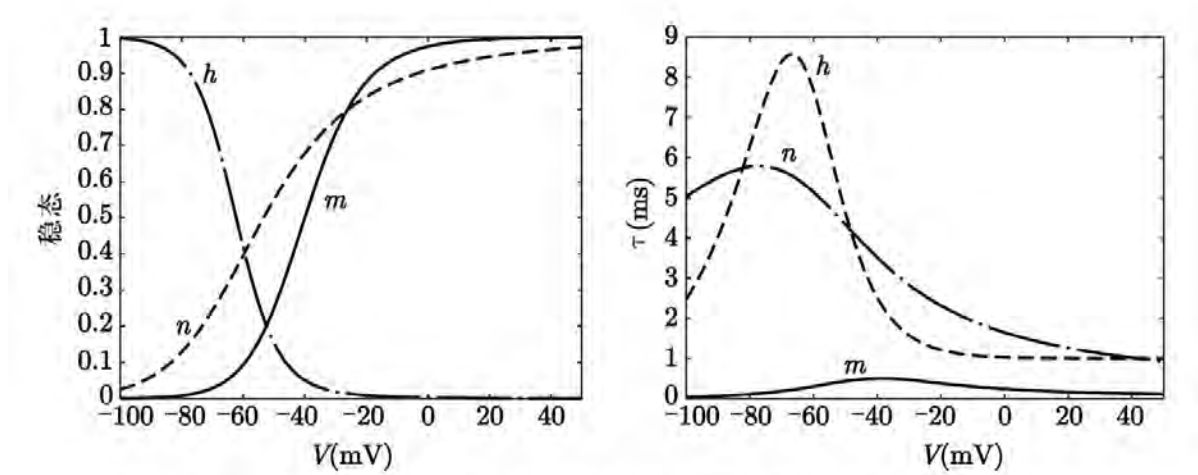


图 1.11 HH 函数. 左图显示的是稳态时门的打开, 右图是时间常数

我们注意到:

- 一方面, $n_\infty(V)$ 和 $m_\infty(V)$ 都是关于 V 的递增函数, 在超极化时为 0, 随着去极化而不断增长逼近 1
- 另一方面, $h_\infty(V)$ 是关于 V 的递减函数, 在超极化时为 1, 随着去极化而不断衰减逼近 0 所以去极化的后程电压门控 Na^+ 通道会失活.
- 此外, 我们注意到 m 的时间常数 $\tau_m(V)$ 要比 $\tau_n(V)$ 和 $\tau_h(V)$ 小很多 这表明电压门控 Na^+ 通道被激活的速率要比它们失活或电压门控 K^+ 通道打开的速率快得多.

下图我们(再次)展示了固定膜电位 $V_{\text{const}} = 0\text{mV}$ 后 n, m, h 关于时间 t 的响应:

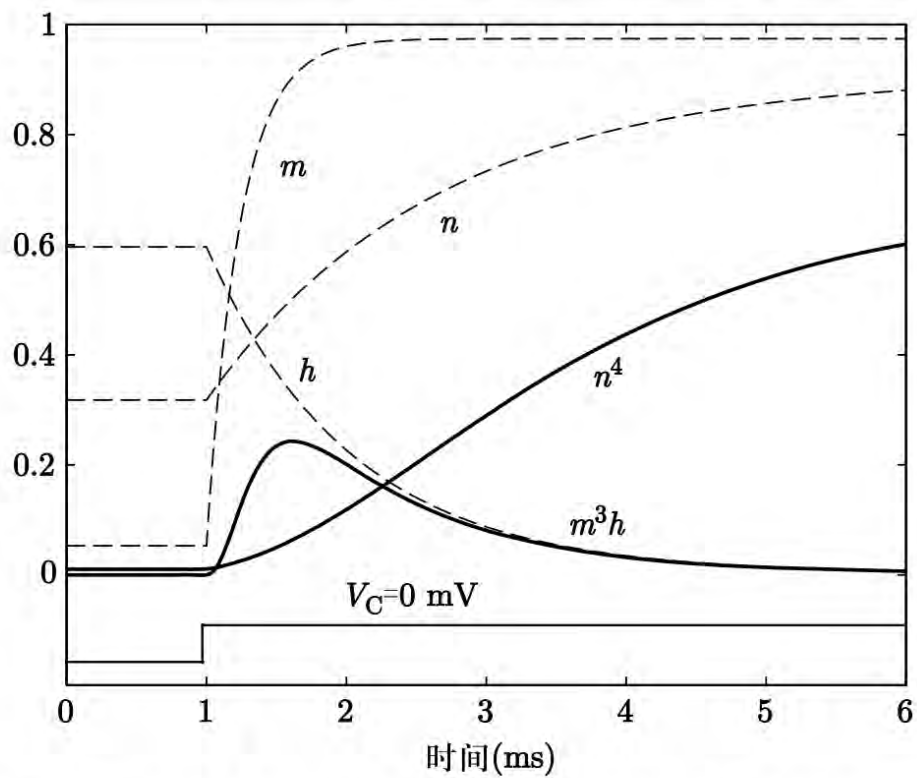


图 1.12 激活和失活变量 m, h 和 n 对电压变化的响应

下图展示了完整的动作电位中比电导 g_{K^+}, g_{Na^+} 的变化情况:

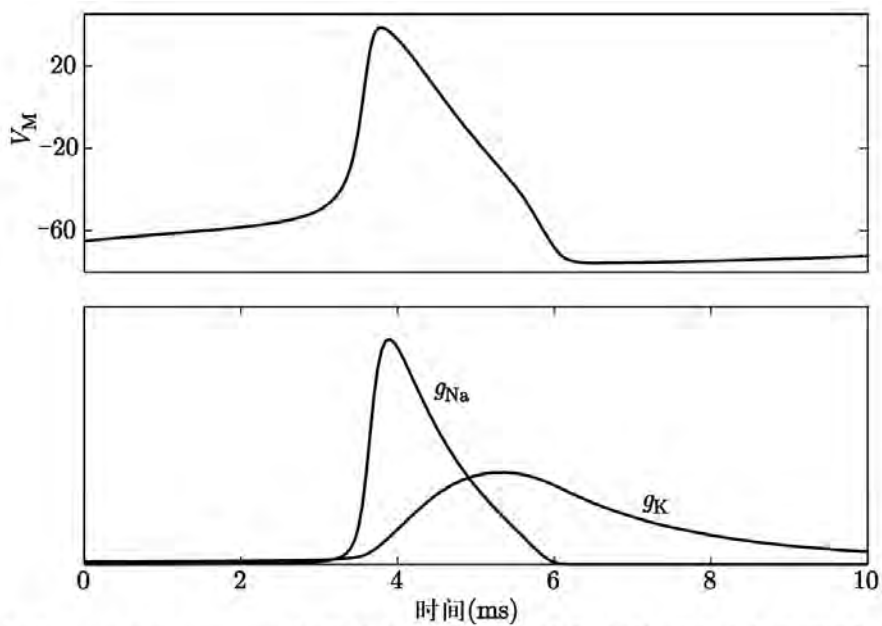


图 1.14 表示 Hodgkin-Huxley 方程的解显示一个动作电位. 同时也显示了钠电导和钾电导

下图我们展示了动作电位的机理:

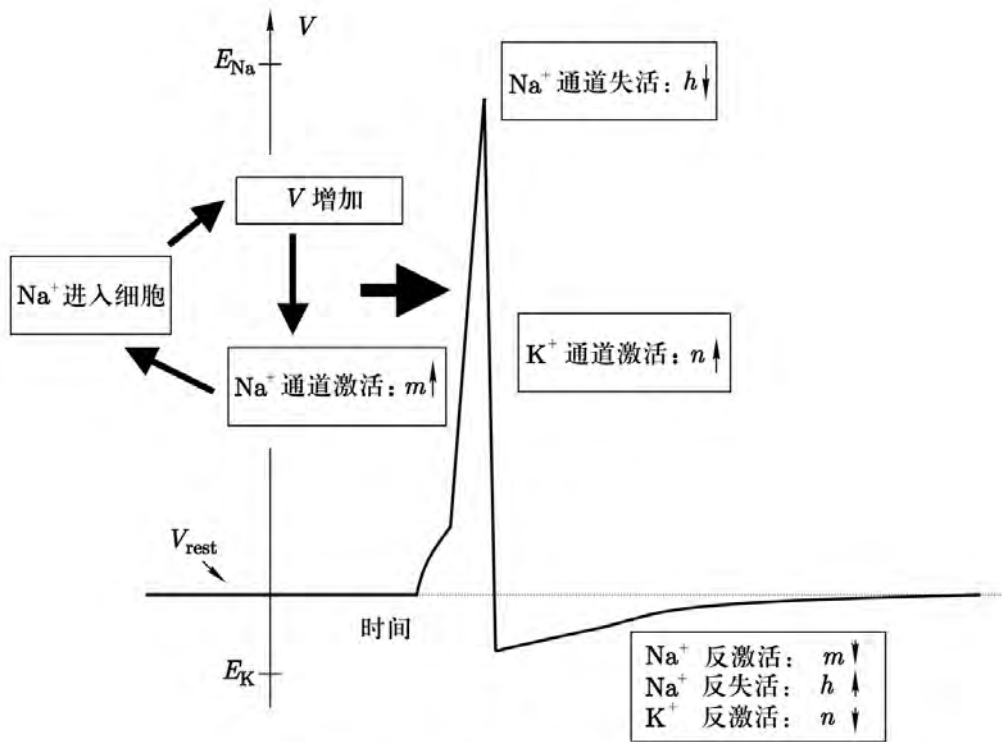


图 1.15 动作电位下的机理

我们关于微分方程中因变量的行为给出了一个更数学化的解释。

当细胞去极化时, 我们改变激活曲线的值: $n_{\infty}(V)$ 和 $m_{\infty}(V)$ 增加, 而 $h_{\infty}(V)$ 减少. 由于 n, m, h 趋于其激活曲线, 于是 n, m 初始时增加, 而 h 减少. 也就是说, 钾通道打开, 而钠通道有的激活有的失活. 然而, τ_m 比 τ_n 和 τ_h 小很多, 于是钠通道激活比它们失活或钾通道打开要快很多. 因此, 钠电导 $g_{Na} = \bar{g}_{Na} m^3 h$ 比 $g_K = \bar{g}_K n^4$ 增加快很多.

钠电导的增加会导致钠电流的大幅增加, $I_{Na} = g_{Na}(V - E_{Na})$. 只要细胞接近于静息态, 驱动力 $V - E_{Na}$ 就会很大 (回忆 $E_{Na} \approx +55\text{mV}$). 因此, 钠电流决定着膜电位方程, 并且 V 会增加到 Na^+ 的 Nernst 电位. 随着 V 增加, $m_{\infty}(V)$ 进一步增加, 导致激活的 Na^+ 进一步增加.

V 向着 E_{Na} 增加时, 钠通道失活. 这是因为 $h \rightarrow h_{\infty}(V) \approx 0$. 而且钠的驱动力 $V - E_{Na}$ 减小. 由于这两个原因 Na^+ 电流关闭. 同时, 因为 $n \rightarrow n_{\infty}(V) \approx 1$, 钾通道激活. 而且 K^+ 驱动力 $V - E_K$ 变得非常大. 最终钾电流占据主导地位, 膜电位必须向 K^+ 的 Nernst 电位回落. 这对应了动作电位的下降期.

动作电位之后 (图 1.15) 细胞超极化, 此时 $n_{\infty} \approx 0$, $m_{\infty} \approx 0$ 及 $h_{\infty} = 1$. 一段时间之后, n, m 和 h 接近其稳态值, 细胞回到静息状态.

总之, Hodgkin-Huxley 模型是一个含有四个微分方程的方程组

在空间钳位的乌贼巨型轴突的例子中 (只有 Na^+ , K^+ 离子且膜电位 V 与轴向位置 x 无关), 方程组如下:

- 一个膜电位方程:

$$\begin{aligned} c_m \frac{dV(t)}{dt} &= i_{\text{input}} - g_{Na^+}(V - E_{Na^+}) - g_{K^+}(V - E_{K^+}) - g_{\text{leak}}(V - E_{\text{leak}}) \\ &= i_{\text{input}} - \bar{g}_{Na^+} m^2 h (V - E_{Na^+}) - \bar{g}_{K^+} n^4 (V - E_{K^+}) - g_{\text{leak}}(V - E_{\text{leak}}) \end{aligned}$$

其中 i_{input} 是电压钳在单位面积细胞膜上施加的输入电流 (回忆起空间钳位下输入电流是均匀分布在细胞膜上的)

- 三个通道门控参数方程:

$$\begin{aligned}\frac{dn}{dt} &= \phi[\alpha_n(V)(1-n) - \beta_n(V)n] \\ \frac{dm}{dt} &= \phi[\alpha_m(V)(1-m) - \beta_m(V)m] \\ \frac{dh}{dt} &= \phi[\alpha_h(V)(1-h) - \beta_h(V)h]\end{aligned}$$

其中我们加入一个温度因子 ϕ , 实验进行时的温度还是很重要的
因为温度越高, 门控开关的状态转换速率越快 (实际上它取决于温度的指数形式)

$$\phi = Q_{10}^{(T-T_{\text{base}})/10}$$

其中 Q_{10} 是从基准温度 T_{base} 开始, 温度每增加 10K 的速率增长的倍数
对乌贼来说, $T_{\text{base}} = 6.3^\circ\text{C} = 279.45\text{K}$, $Q_{10} = 3$

下图展示了 Hodgkin-Huxley 模型的解对应不同输入电流 i_{input} 的变化情况.

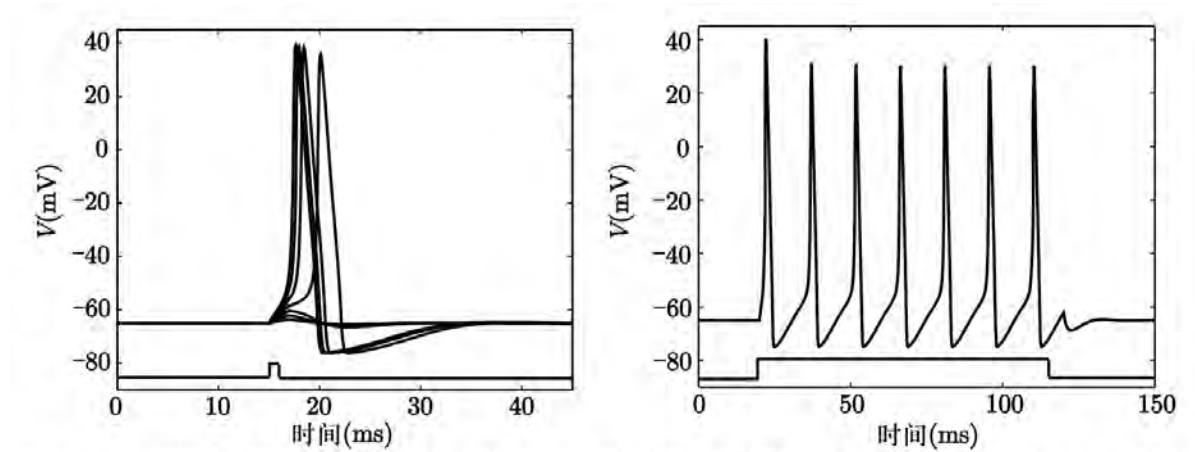


图 1.13 HH 模型对外加电流的响应. 左: 瞬态响应表现出“全或无”的行为. 右: 持续的周期性响应

注意这里有一种“全有或全无” (all-or-none) 的行为:

输入电流要么不引发动作电位 (小于阈值时), 要么引发动作电位 (大于等于阈值时), 但幅度与输入电流大小无关.

此外, 如果输入电流足够大, 且持续时间足够长, 则模型会产生周期性响应.