



復旦大學

动作电位的数学建模

雍崔扬 21307140051

2025 年 6 月 4 日

摘要

本文介绍了枪乌贼巨型轴突动作电位的数学建模方法。首先，本文将神经元细胞膜建立为等效电路，将电压门控通道描述为满足一阶动力学方程的门控参数，并据此推导出由四个关于时间变量的常微分方程组成的 *Hodgkin-Huxley* 模型，其中各项参数通过（加权）*Gauss-Newton* 法拟合实验数据得到。本文随后使用四阶 *Runge-Kutta* 法求解 *Hodgkin-Huxley* 模型，成功模拟了单点处的动作电位。最后，通过在模型中引入空间位置变量，使 *Hodgkin-Huxley* 方程组转化为偏微分方程组；通过五点差分格式将其离散化为常微分方程组，再次应用四阶 *Runge-Kutta* 法进行数值求解，成功模拟了轴突上动作电位的传播过程。

关键词

动作电位；电压门控离子通道；*Hodgkin-Huxley* 模型；

1 数学基础

1.1 Gauss–Newton 法

考虑非线性最小二乘问题:

$$\min_{\beta \in \mathbb{R}^m} \|r(x, y; \beta)\|_2 := \left\| \begin{bmatrix} y_1 - \phi(x_1; \beta) \\ \vdots \\ y_n - \phi(x_n; \beta) \end{bmatrix} \right\|_2$$

Gauss–Newton 法的迭代格式为:

Algorithm 1: Gauss–Newton Method for Nonlinear Least Squares

Input: Initial point $\beta^{(0)} \in \mathbb{R}^m$, where $m < n$

Output: Optimal parameter β^*

1 $k \leftarrow 0$

2 **while** $k < \text{max_iter}$ **do**

3 Compute the Jacobian matrix:

$$J^{(k)} = \nabla_{\beta} r(x, y; \beta^{(k)}) = - \begin{bmatrix} \nabla_{\beta} \phi(x_1; \beta^{(k)})^T \\ \vdots \\ \nabla_{\beta} \phi(x_n; \beta^{(k)})^T \end{bmatrix} \in \mathbb{R}^{n \times m}$$

4 Solve least squares subproblem:

$$\Delta \beta^{(k)} := \arg \min_{z \in \mathbb{R}^m} \|r(x, y; \beta^{(k)}) - J^{(k)} z\|_2 = (J^{(k)})^\dagger r(x, y; \beta^{(k)})$$

5 Update estimate: $\beta^{(k+1)} \leftarrow \beta^{(k)} - \Delta \beta^{(k)}$

6 **if** convergence criteria is met **then**

7 **break**

8 $k \leftarrow k + 1$

其想法与割线法类似, 每步都对残差向量 $r(x, y; \beta^{(k)})$ 关于 Jacobi 矩阵 $J^{(k)}$ 做线性最小二乘, 得到参数向量 $\beta^{(k)}$ 的增量 $\Delta \beta^{(k)} := \arg \min_{z \in \mathbb{R}^m} \|r(x, y; \beta^{(k)}) - J^{(k)} z\|_2 = (J^{(k)})^\dagger r(x, y; \beta^{(k)})$ 来更新 $\beta^{(k)}$. 其中 $(J^{(k)})^\dagger \in \mathbb{R}^{m \times n}$ 代表 $J^{(k)} \in \mathbb{R}^{n \times m}$ 的 Moore-Penrose 伪逆. 特别地, 如果 $J^{(k)} \in \mathbb{R}^{n \times m}$ 列满秩, 则 $(J^{(k)})^\dagger = ((J^{(k)})^T J^{(k)})^{-1} (J^{(k)})^T \in \mathbb{R}^{m \times n}$.

加权 Gauss–Newton 法即引入正定阵 $W \in \mathbb{R}^{n \times n}$, 定义 \mathbb{R}^n 上的向量范数 $\|\cdot\|_W$ 为 $\|x\|_W := \sqrt{x^T W x} = \|W^{1/2} x\|_2$, 并将 Gauss–Newton 法中的向量 2-范数 $\|\cdot\|_2$ 替换为向量 W -范数 $\|\cdot\|_W$.

换言之，子问题由普通最小二乘问题

$$\Delta\beta^{(k)} := \arg \min_{z \in \mathbb{R}^m} \|r(x, y; \beta^{(k)}) - J^{(k)} z\|_2$$

变为加权最小二乘问题

$$\Delta\beta^{(k)} := \arg \min_{z \in \mathbb{R}^m} \|r(x, y; \beta^{(k)}) - J^{(k)} z\|_W = \arg \min_{z \in \mathbb{R}^m} \|W^{1/2} r(x, y; \beta^{(k)}) - W^{1/2} J^{(k)} z\|_2$$

1.2 Runge–Kutta 法

Runge–Kutta 法通过对多个点的近似导数值进行线性组合来构造更高精度的迭代公式：

$$u_{n+1} = u_n + h \sum_{j=1}^r b_j s_j$$

where $s_i = f \left(t_n + c_i h, u_n + h \sum_{j=1}^r a_{i,j} s_j \right) \quad (i = 1, \dots, r)$

其中 $c_k, b_k, a_{k,j}$ 均为常数 (满足 $\sum_{j=1}^r b_j = 1$)，对应的迭代格式称为 **r 阶 Runge–Kutta 法**.

定义 **Butcher 表** 为：

c_1	$a_{1,1}$	$a_{1,2}$	\cdots	$a_{1,r}$
c_2	$a_{2,1}$	$a_{2,2}$	\cdots	$a_{2,r}$
\vdots	\vdots	\vdots		\vdots
c_r	$a_{r,1}$	$a_{r,2}$	\cdots	$a_{r,r}$
	b_1	b_2	\cdots	b_r

- 严格下三角部分是对过去的依赖
- 对角线部分是对自身的依赖
- 严格上三角部分是对未来的依赖

若 A 是严格下三角阵，则是显式迭代格式（仅依赖于之前的状态），可直接计算得到当前状态 u_{n+1} . 若 A 不是严格下三角阵，则是隐式迭代格式（不仅依赖于之前的状态，还依赖于当前状态），需要解非线性方程得到当前状态 u_{n+1} .

最经典的四阶 Runge-Kutta 法如下:

Algorithm 2: Fourth-Order Runge-Kutta Method (RK4)

Input: Current time t_n , current value u_n , step size h

Output: Next value u_{n+1}

- 1 $s_1 \leftarrow f(t_n, u_n);$
 - 2 $s_2 \leftarrow f\left(t_n + \frac{h}{2}, u_n + \frac{h}{2} s_1\right);$
 - 3 $s_3 \leftarrow f\left(t_n + \frac{h}{2}, u_n + \frac{h}{2} s_2\right);$
 - 4 $s_4 \leftarrow f(t_n + h, u_n + h s_3);$
 - 5 $u_{n+1} \leftarrow u_n + \frac{h}{6} (s_1 + 2s_2 + 2s_3 + s_4);$
-

c_1	$a_{1,1}$	$a_{1,2}$	$a_{1,3}$	$a_{1,4}$	0	0	0	0
c_2	$a_{2,1}$	$a_{2,2}$	$a_{2,3}$	$a_{2,4}$	$1/2$	$1/2$	0	0
c_3	$a_{3,1}$	$a_{3,2}$	$a_{3,3}$	$a_{3,4}$	$=$	$1/2$	0	$1/2$
c_4	$a_{4,1}$	$a_{4,2}$	$a_{4,3}$	$a_{4,4}$	1	0	0	1
	b_1	b_2	b_3	b_4		$1/6$	$1/3$	$1/3$
								$1/6$

2 生物基础

2.1 Nernst 电位

膜电位 (membrane potential) 是由外向内跨膜的电位差:

$$E_m = E_{in} - E_{out}$$

按照惯例, 细胞外的电位 E_{out} 被定义为零.

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:

$$E_X = \frac{RT}{zF} \log \left(\frac{[X]_{out}}{[X]_{in}} \right) \quad (2.1)$$

其中 $R = 8314 \text{ mJ/(mol} \cdot \text{K)}$ 为理想气体常数, $F = 96485 \text{ C/mol}$ 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. 平衡电位 E_X 又称 Nernst 电位, 在此单位制下计算得到的单位为 mV.

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

对于枪乌贼巨型轴突来说，其离子浓度的经典值 [1, p. 353] 为：

$$\begin{aligned} [\text{K}^+]_{\text{in}} &= 0.4 \text{ mol/L} \\ [\text{K}^+]_{\text{out}} &= 0.02 \text{ mol/L} \\ [\text{Na}^+]_{\text{in}} &= 0.05 \text{ mol/L} \\ [\text{Na}^+]_{\text{out}} &= 0.44 \text{ mol/L} \\ [\text{Cl}^-]_{\text{in}} &= 0.052 \text{ mol/L} \\ [\text{Cl}^-]_{\text{out}} &= 0.56 \text{ mol/L} \end{aligned}$$

在 $T = 6.3^\circ\text{C} = 279.45 \text{ K}$ 的实验条件下，可计算得 K^+ , Na^+ , Cl^- 的 Nernst 电位如下：

$$\begin{aligned} E_{\text{K}} &= \frac{RT}{F} \log \left(\frac{[\text{K}^+]_{\text{out}}}{[\text{K}^+]_{\text{in}}} \right) \approx -72 \text{ mV} \\ E_{\text{Na}} &= \frac{RT}{F} \log \left(\frac{[\text{Na}^+]_{\text{out}}}{[\text{Na}^+]_{\text{in}}} \right) \approx 52 \text{ mV} \\ E_{\text{Cl}} &= -\frac{RT}{F} \log \left(\frac{[\text{Cl}^-]_{\text{out}}}{[\text{Cl}^-]_{\text{in}}} \right) \approx -57 \text{ mV} \end{aligned}$$

2.2 静息电位

静息电位 (resting potential) E_{rest} 是一个负值，它主要由三种渗透性离子 (K^+ , Na^+ , Cl^-) 的浓度梯度和其跨膜的难易程度 (即渗透性) 决定。

- 细胞内 K^+ 的浓度更高，向细胞外泄漏，需要负的膜电位来对抗。
- 细胞外 Na^+ 的浓度更高，向细胞内泄漏，需要正的膜电位来对抗。
- 细胞外 Cl^- 的浓度更高，向细胞内泄漏，需要负的膜电位来对抗。

它们的关系可由 **Goldman–Hodgkin–Katz 方程**给出：

$$E_{\text{rest}} = \frac{RT}{F} \log \left(\frac{\pi_{\text{K}}[\text{K}^+]_{\text{out}} + \pi_{\text{Na}}[\text{Na}^+]_{\text{out}} + \pi_{\text{Cl}}[\text{Cl}^-]_{\text{in}}}{\pi_{\text{K}}[\text{K}^+]_{\text{in}} + \pi_{\text{Na}}[\text{Na}^+]_{\text{in}} + \pi_{\text{Cl}}[\text{Cl}^-]_{\text{out}}} \right) \quad (2.2)$$

其中 $\pi_{\text{K}}, \pi_{\text{Na}}, \pi_{\text{Cl}}$ 为 K^+ , Na^+ , Cl^- 的渗透率，单位为 cm/s ，表征的是局部浓度梯度驱动下离子扩散的平均速率。在静息状态的乌贼巨型轴突中，其比例约为 $\pi_{\text{K}} : \pi_{\text{Na}} : \pi_{\text{Cl}} = 1 : 0.03 : 0.1$ [2, p. 7]。在 $T = 6.3^\circ\text{C} = 279.45 \text{ K}$ 的实验条件下，可计算得静息电位 $E_{\text{rest}} \approx -60 \text{ mV}$ 。

值得注意的是，为抗衡持续不断的离子泄漏 (通过离子通道的被动运输)，细胞需要通过 $\text{Na}^+ \text{-K}^+$ 泵和 $\text{K}^+ \text{-Cl}^-$ 协同转运蛋白等转运机制来维持 K^+ , Na^+ , Cl^- 的浓度梯度。

2.3 动作电位

细胞膜上的所有电信号都涉及由跨膜电流引起的膜电位偏离静息电位的短暂变化.

- 电荷分离的减少导致膜电位向正值偏移, 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)

值得注意的是, Goldman-Hodgkin-Katz 方程没有考虑膜电位对离子渗透性的影响, 因此只能建模静息电位. 事实上, 离子通道分为电压门控通道 (voltage-gated channel) 和非门控通道 (non-gated channel):

- 在枪乌贼巨型轴突中, 电压门控通道主要由电压门控 K^+ 通道和电压门控 Na^+ 通道构成, 其打开和关闭取决于通道附近的局部电位.
- 在枪乌贼巨型轴突中, 非门控通道主要由非门控 K^+ 通道和非门控 Cl^- 通道构成, 其打开和关闭不受膜电位影响.

动作电位的图示如下:

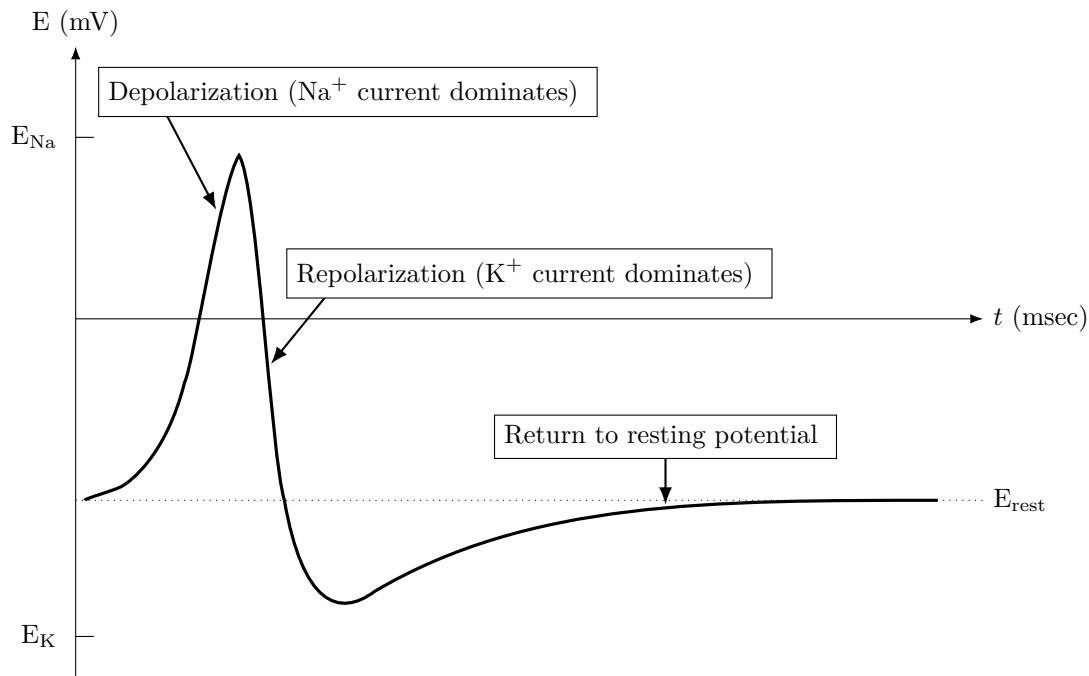


图 2.1: 动作电位

当膜电位去极化至动作电位阈值时, 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 55 mV). 这是动作电位的去极化阶段.

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^+ 的流出将导致膜电位快速向 K^+ 的 Nernst 电位 E_K (约为 -75 mV) 回落. 这是动作电位的复极化阶段.

最后, 电压门控 K^+ 通道关闭, 膜电位通过 Na^+ - K^+ 泵等转运机制逐渐恢复静息状态 (将细胞内过量的 Na^+ 和细胞外过量的 K^+ 进行交换).

3 等效电路模型

对神经元的一种更有效的建模是等效电路模型 (equivalent circuit model):

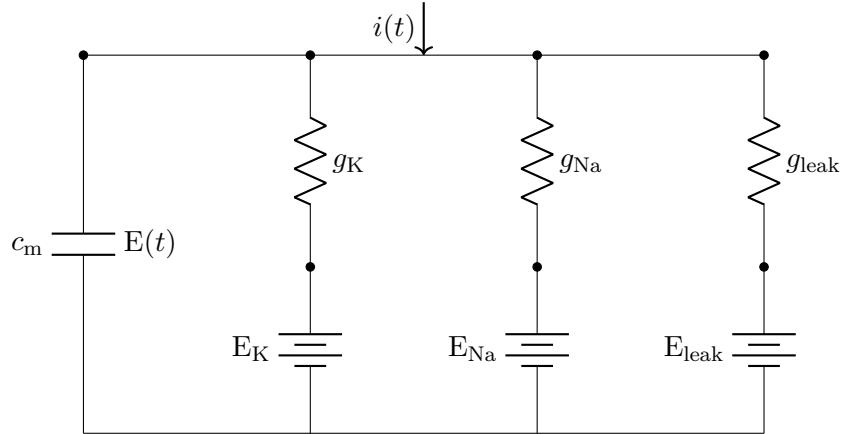


图 3.1: 等效电路模型

1. 记每平方厘米细胞膜的输入电流为 $i(t)$, 随时间 t 变化 (单位为 $\mu A/cm^2$).

记膜电位为 $E(t)$ (单位为 mV).

2. 电源代表离子浓度梯度.

记 K^+ , Na^+ 浓度梯度决定的 Nernst 电位分别为 E_K , E_{Na} (单位为 mV).

记 K^+ , Cl^- 浓度梯度共同决定的泄漏电位为 E_{leak} (单位为 mV).

3. 电导代表离子通道.

我们称每平方厘米细胞膜的电导为比膜电导 (单位为 mS/cm^2).

记电压门控 K^+ 通道贡献的比膜电导为 g_K , 随 $E(t)$ 变化而变化, 贡献的比膜电流为 i_K .

记电压门控 Na^+ 通道贡献的比膜电导为 g_{Na} , 随 $E(t)$ 变化而变化, 贡献的比膜电流为 i_{Na} .

记非门控通道贡献的比膜电导为 g_{leak} , 不随 $E(t)$ 变化而变化, 贡献的比膜电流为 i_{leak} .

记总比膜电导 $g_m(E(t)) := g_K(E(t)) + g_{Na}(E(t)) + g_{leak}$.

4. 电容器代表细胞膜存储电荷的能力.

我们称每平方厘米细胞膜的电容为比膜电容 (单位为 mF/cm^2).

记比膜电容为 c_m , 贡献的比膜电流为 i_{cap} .

根据 Kirchhoff 电流定律可知:

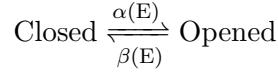
$$\begin{aligned} i(t) &= i_{cap} + i_K + i_{Na} + i_{leak} \\ &= c_m \frac{dE(t)}{dt} + g_K(E(t) - E_K) + g_{Na}(E(t) - E_{Na}) + g_{leak}(E(t) - E_{leak}) \end{aligned} \quad (3.1)$$

这是 Hodgkin–Huxley 模型的第一个方程.

4 电压门控通道

4.1 基础模型

电压门控通道可简化为下面的模型:



其中 E 代表膜电位, 速率函数 $\alpha(E)$ 和 $\beta(E)$ 是依赖于膜电位 E 的正值函数, 表征单位时间内通道从某一状态转换到另一状态的数目.

假设某一瞬间门控通道的比例为 $p(t)$ (只是比例, 不是概率), 则我们有:

$$\begin{aligned} \frac{dp}{dt} &= \alpha(E)(1 - p) - \beta(E)p \\ &= \alpha(E) - [\alpha(E) + \beta(E)] \cdot p \\ &= \left(\frac{\alpha(E)}{\alpha(E) + \beta(E)} - p \right) \Bigg/ \left(\frac{1}{\alpha(E) + \beta(E)} \right) \\ &= \frac{p_\infty(E) - p}{\tau(E)} \end{aligned} \tag{4.1}$$

其中我们称 $p_\infty(E) := \alpha(E)/(\alpha(E) + \beta(E))$ 为膜电位 E 下门控通道打开的**稳态比例**, 同时称 $\tau(E) := 1/(\alpha(E) + \beta(E))$ 为膜电位 E 下门控通道达到**稳态的时间常数**.

给定膜电位 E , 考虑初值问题:

$$\begin{aligned} \frac{dp(t)}{dt} &= \frac{p_\infty(E) - p(t)}{\tau(E)} \\ p(0) &= p_0 \end{aligned} \tag{4.2}$$

其解为:

$$p(t) = p_\infty(E) + (p_0 - p_\infty(E)) \exp\left(-\frac{t}{\tau(E)}\right) \tag{4.3}$$

显然时间常数 $\tau(E)$ 越小, 门控通道达到稳态的速度越快.

值得注意的是, 根据 $p_\infty(E)$ 和 $\tau(E)$ 可以反推出 $\alpha(E)$ 和 $\beta(E)$:

$$\begin{aligned} \alpha(E) &= \frac{p_\infty(E)}{\tau(E)} \\ \beta(E) &= \frac{1}{\tau(E)} - \alpha(E) = \frac{1 - p_\infty(E)}{\tau(E)} \end{aligned}$$

4.2 电压门控 K^+ 通道

4.2.1 简化建模

考虑如下散点图 [3, Fig. 2]:

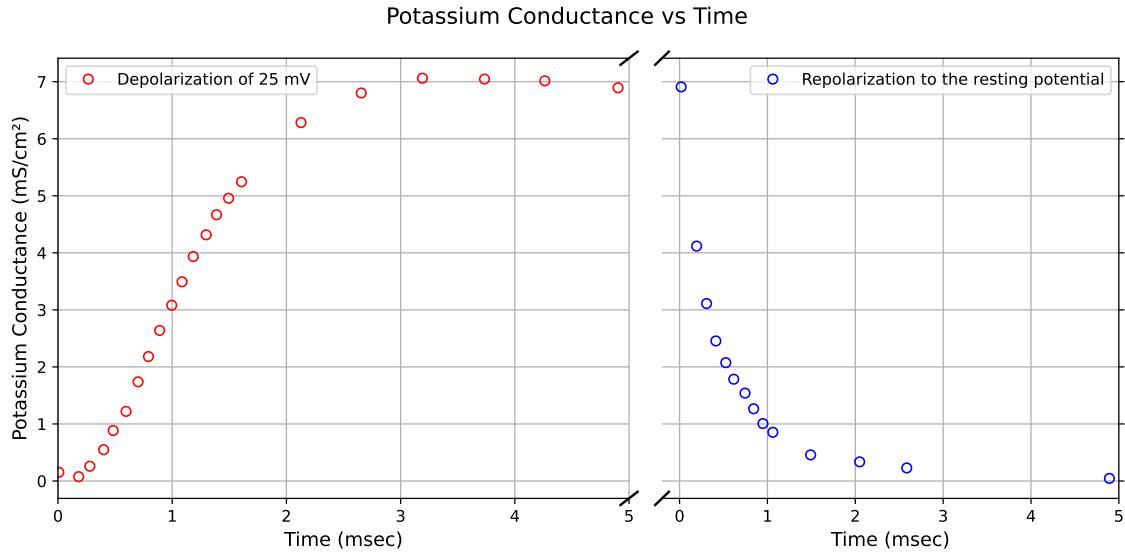


图 4.1: 钾比膜电导 g_K 散点图

左图是去极化 25 mV (膜电位 -40 mV) 状态下钾比膜电导关于时间变化的图像;

右图是达到稳态后撤销外加电压, 重新极化到静息电位时钾比膜电导关于时间变化的图像.

简单起见, 在给定膜电位 E 的条件下, 假设 g_K 与门控参数 n 的 γ 次方呈正比, 其中门控参数 n 服从如下一阶常微分方程:

$$\begin{aligned} g_K &= \bar{g}_K n^\gamma \\ \frac{dn}{dt} &= \alpha_n(1-n) - \beta_n n \\ n(0) &= n_0 \end{aligned} \tag{4.4}$$

其中 $\gamma > 0$, α_n 和 β_n 是与膜电位 E 相关的正值函数, n 是关于时间的函数,

而 $\bar{g}_K > 0$ 是与时间 t 和膜电位 E 无关的常数.

根据 4.1 的结论, 我们有

$$\begin{aligned} g_K &= \bar{g}_K n^\gamma \\ &= \bar{g}_K \left[n_\infty + (n_0 - n_\infty) \exp\left(-\frac{t}{\tau_n}\right) \right]^\gamma \\ &= \left[\bar{g}_K^{1/\gamma} n_\infty + (\bar{g}_K^{1/\gamma} n_0 - \bar{g}_K^{1/\gamma} n_\infty) \exp\left(-\frac{t}{\tau_n}\right) \right]^\gamma \\ &= \left[g_{K\infty}^{1/\gamma} + (g_{K0}^{1/\gamma} - g_{K\infty}^{1/\gamma}) \exp\left(-\frac{t}{\tau_n}\right) \right]^\gamma \\ &= [A(t; \gamma, \tau_n)]^\gamma \end{aligned} \tag{4.5}$$

其中

$$\begin{aligned}
g_{K0} &:= \bar{g}_K n_0^\gamma \\
g_{K\infty} &:= \bar{g}_K n_\infty^\gamma \\
\tau_n &:= 1/(\alpha_n + \beta_n) \\
A(t; \gamma, \tau_n) &:= g_{K\infty}^{1/\gamma} + (g_{K0}^{1/\gamma} - g_{K\infty}^{1/\gamma}) \exp(-t/\tau_n)
\end{aligned}$$

对于左图, 我们可令初值 $g_{K0} = 0.01 \text{ mS/cm}^2$, 稳态值 $g_{K\infty} = 7.0 \text{ mS/cm}^2$.

对于右图, 我们可令初值 $g_{K0} = 7.0 \text{ mS/cm}^2$, 稳态值 $g_{K\infty} = 0.1 \text{ mS/cm}^2$.

欲使用 Gauss–Newton 法求解参数 γ 和 τ_n , 需要计算 g_K 关于 γ 和 τ_n 的偏导数.

1. 注意到:

$$\begin{aligned}
\frac{\partial}{\partial \gamma} g_{K0}^{1/\gamma} &= \frac{\partial}{\partial \gamma} \exp\left(\frac{1}{\gamma} \log(g_{K0})\right) \\
&= \exp\left(\frac{1}{\gamma} \log(g_{K0})\right) \cdot \left(-\frac{1}{\gamma^2} \log(g_{K0})\right) \\
&= -\frac{1}{\gamma^2} \cdot g_{K0}^{1/\gamma} \cdot \log(g_{K0})
\end{aligned} \tag{4.6}$$

将 g_{K0} 替换为 $g_{K\infty}$ 可得:

$$\frac{\partial}{\partial \gamma} g_{K\infty}^{1/\gamma} = -\frac{1}{\gamma^2} \cdot g_{K\infty}^{1/\gamma} \cdot \log(g_{K\infty}) \tag{4.7}$$

考虑 $A(t; \gamma, \tau_n)$ 关于 γ 的偏导数:

$$\begin{aligned}
\frac{\partial}{\partial \gamma} A(t; \gamma, \tau_n) &= \frac{\partial}{\partial \gamma} \left(g_{K\infty}^{1/\gamma} + (g_{K0}^{1/\gamma} - g_{K\infty}^{1/\gamma}) \exp(-t/\tau_n) \right) \\
&= -\frac{1}{\gamma^2} \cdot g_{K\infty}^{1/\gamma} \cdot \log(g_{K\infty}) + \left[-\frac{1}{\gamma^2} \cdot g_{K0}^{1/\gamma} \cdot \log(g_{K0}) + \frac{1}{\gamma^2} \cdot g_{K\infty}^{1/\gamma} \cdot \log(g_{K\infty}) \right] \exp(-t/\tau_n) \\
&= -\frac{1}{\gamma^2} \left[g_{K\infty}^{1/\gamma} \log(g_{K\infty}) + (g_{K0}^{1/\gamma} \log(g_{K0}) - g_{K\infty}^{1/\gamma} \log(g_{K\infty})) \exp(-t/\tau_n) \right]
\end{aligned} \tag{4.8}$$

因此 g_K 关于 γ 的偏导数为:

$$\begin{aligned}
\frac{\partial}{\partial \gamma} g_K &= \frac{\partial}{\partial \gamma} [A(t; \gamma, \tau_n)]^\gamma \\
&= \frac{\partial}{\partial \gamma} \exp(\gamma \log(A(t; \gamma, \tau_n))) \\
&= \exp(\gamma \log(A(t; \gamma, \tau_n))) \cdot \left[\log(A(t; \gamma, \tau_n)) + \frac{\gamma}{A(t; \gamma, \tau_n)} \cdot \frac{\partial}{\partial \gamma} A(t; \gamma, \tau_n) \right] \\
&= g_K \left\{ \log(A(t; \gamma, \tau_n)) - \frac{1}{\gamma A(t; \gamma, \tau_n)} \cdot \left[g_{K\infty}^{1/\gamma} \log(g_{K\infty}) + (g_{K0}^{1/\gamma} \log(g_{K0}) - g_{K\infty}^{1/\gamma} \log(g_{K\infty})) \exp(-t/\tau_n) \right] \right\}
\end{aligned} \tag{4.9}$$

2. 考虑 g_K 关于 τ_n 的偏导数:

$$\begin{aligned}
 \frac{\partial}{\partial \tau_n} g_K &= \frac{\partial}{\partial \tau_n} [A(t; \gamma, \tau_n)]^\gamma \\
 &= \gamma [A(t; \gamma, \tau_n)]^{\gamma-1} \frac{\partial}{\partial \tau_n} A(t; \gamma, \tau_n) \\
 &= \gamma [A(t; \gamma, \tau_n)]^{\gamma-1} \frac{\partial}{\partial \tau_n} \left[g_{K\infty}^{1/\gamma} + (g_{K0}^{1/\gamma} - g_{K\infty}^{1/\gamma}) \exp(-t/\tau_n) \right] \\
 &= \gamma [A(t; \gamma, \tau_n)]^{\gamma-1} (g_{K0}^{1/\gamma} - g_{K\infty}^{1/\gamma}) \exp(-t/\tau_n) \cdot \frac{t}{\tau_n^2}
 \end{aligned} \tag{4.10}$$

应用 Gauss–Newton 法求解上述非线性最小二次问题:

- 对于左图, 一组较优的迭代解是 $\gamma = 4.2835$, $\tau_n = 0.6557$
- 对于右图, 一组较优的迭代解是 $\gamma = 4.3960$, $\tau_n = 1.0458$

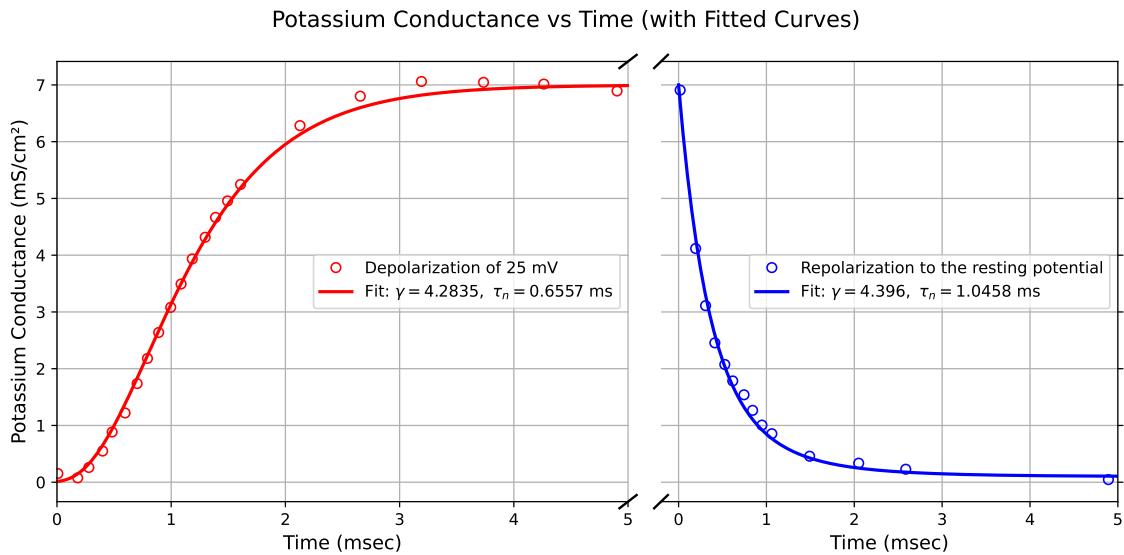


图 4.2: 钾比膜电导 g_K 散点图的拟合结果

简单起见, 我们取 $\gamma = 4$,

即认为电压门控 K^+ 通道由四个相同且独立的组件构成,

每一个打开的概率为 n , 因此其整体打开概率为 n^4 .

4.2.2 门控参数 n 的速率函数

下面我们考虑门控参数 n 的状态变换速率 α_n 和 β_n 关于膜电位 E 的变化情况 [3, Table 1]:

表 4.1: 不同膜电位 (E) 下门控参数 n 的状态变换速率 α_n, β_n

Group	E (mV)	$g_{K\infty}$ (mS/cm ²)	n_∞	τ_n (msec)	α_n (msec ⁻¹)	β_n (msec ⁻¹)
—	(∞)	(24.31)	(1.000)	—	—	—
A	44	20.70	0.961	1.05	0.915	0.037
B	35	20.00	0.953	1.10	0.866	0.043
C	23	18.60	0.935	1.25	0.748	0.052
D	11	17.00	0.915	1.50	0.610	0.057
E	-2	15.30	0.891	1.70	0.524	0.064
F	-14	13.27	0.859	2.05	0.419	0.069
G	-27	10.29	0.806	2.60	0.310	0.075
H	-33	8.62	0.772	3.20	0.241	0.071
I	-39	6.84	0.728	3.80	0.192	0.072
J	-46	5.00	0.674	4.50	0.150	0.072
K	-55	1.47	0.496	5.25	0.095	0.096
L	-59	0.98	0.448	5.25	0.085	0.105
—	(-65)	(0.24)	(0.315)	—	—	—

其中我们规定膜电位 $E = -\infty$ 时 $n_\infty = 1$,

其余膜电位对应的 n_∞ 根据 $g_{K\infty}^{1/4}$ 的比例推算得到.

而 α_n 和 β_n 是通过 n_∞ 和 τ_n 推算得到的:

$$\begin{cases} n_\infty = \alpha_n / (\alpha_n + \beta_n) \\ \tau_n = 1 / (\alpha_n + \beta_n) \end{cases} \Rightarrow \begin{cases} \alpha_n = n_\infty / \tau_n \\ \beta_n = (1 - n_\infty) / \tau_n \end{cases} \quad (4.11)$$

绘制得到的散点图如下:

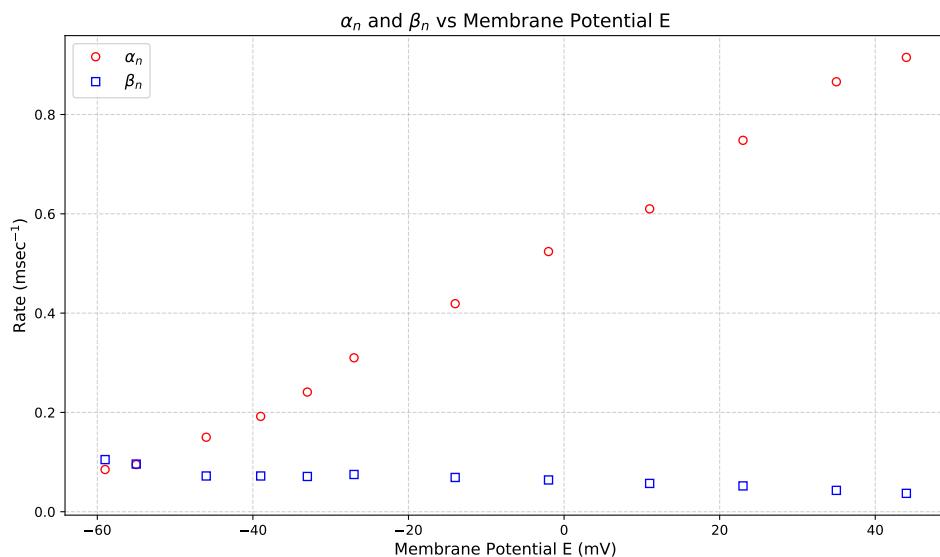


图 4.3: 门控参数 n 状态变换速率 α_n, β_n 的散点图

一个基于热力学的简单构想是, 速率常数 α_n 和 β_n 取决于膜电位 E 的指数形式:

$$\alpha_n(E) = s_1 \cdot \frac{E + p_1}{1 - \exp(-(E + p_1)/q_1)} \quad (4.12)$$

$$\beta_n(E) = \exp(-(E + p_2)/q_2) \quad (4.13)$$

可计算其偏导数为:

$$\begin{aligned} \frac{\partial \alpha_n}{\partial s_1} &= \frac{E + p_1}{1 - \exp(-(E + p_1)/q_1)} \\ \frac{\partial \alpha_n}{\partial p_1} &= s_1 \cdot \frac{1 - (1 + (E + p_1)/q_1) \exp(-(E + p_1)/q_1)}{[1 - \exp(-(E + p_1)/q_1)]^2} \\ \frac{\partial \alpha_n}{\partial q_1} &= -s_1 \cdot \frac{[(E + p_1)/q_1]^2 \exp(-(E + p_1)/q_1)}{[1 - \exp(-(E + p_1)/q_1)]^2} \\ \frac{\partial \beta_n}{\partial p_2} &= -\frac{1}{q_2} \exp(-(E + p_2)/q_2) \\ \frac{\partial \beta_n}{\partial q_2} &= \frac{1}{q_2} ((E + p_2)/q_2) \exp(-(E + p_2)/q_2) \end{aligned}$$

应用 Gauss–Newton 法求解上述非线性最小二次问题:

- 对于 $\alpha_n(E)$, 一组较优的迭代解是 $s_1 = 0.0096$, $p_1 = 53.82$, $q_1 = 12.34$
- 对于 $\beta_n(E)$, 一组较优的迭代解是 $p_2 = 243.42$, $q_2 = 84.87$

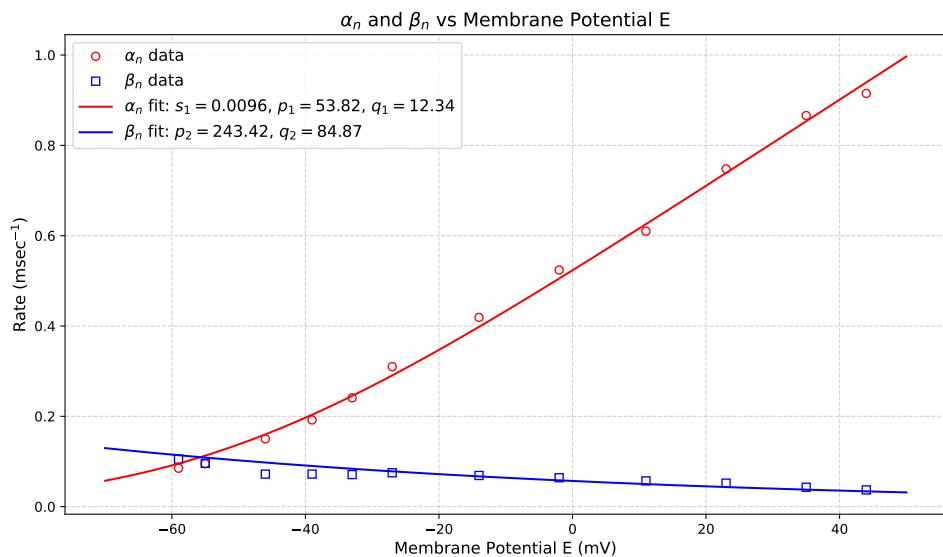


图 4.4: 状态转换速率 α_n, β_n 的拟合结果

利用 $n_\infty(E) = \alpha_n(E)/(\alpha_n(E) + \beta_n(E))$ 可拟合 n_∞ 的实验数据:

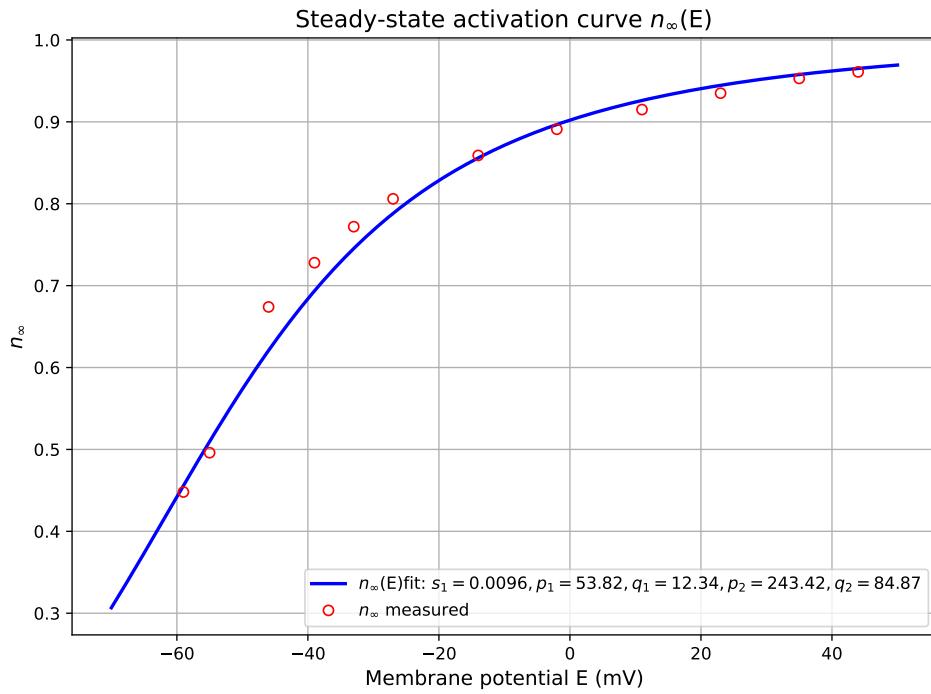


图 4.5: 门控参数稳态值 n_∞ 的拟合结果

4.3 电压门控 Na^+ 通道

4.3.1 简化假设

去极化 76 mV (膜电位 11mV) 状态下钠电导关于时间变化的散点图如下 [3, Fig. 6]:

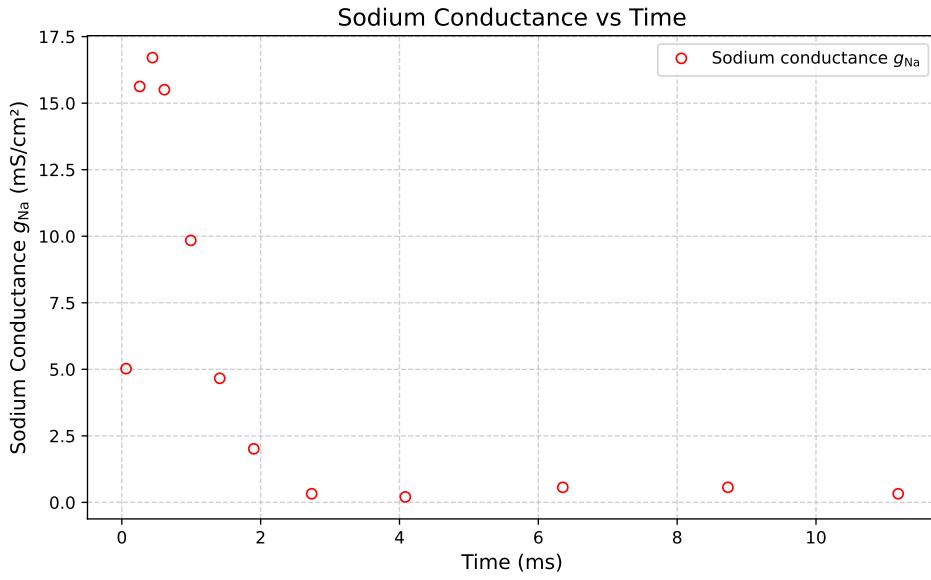


图 4.6: 钠比膜电导 g_{Na} 散点图

简单起见, 在给定膜电位 E 的条件下,

假设 g_{Na} 与门控参数 m 的 γ 次方, 与门控参数 h 的 η 次方呈正比,

其中门控参数 m, h 不相关, 各自服从某个一阶常微分方程:

$$\begin{aligned} g_{\text{Na}} &= \bar{g}_{\text{Na}} m^\gamma h^\eta \\ \frac{dm}{dt} &= \alpha_m(1-m) - \beta_m m \\ \frac{dh}{dt} &= \alpha_h(1-h) - \beta_h h \\ m(0) &= m_0 \\ h(0) &= h_0 \end{aligned} \tag{4.14}$$

其中 $\gamma, \eta > 0$, $\alpha_m, \beta_m, \alpha_h, \beta_h$ 是与膜电位 E 相关的正值函数, m, h 是关于时间的函数, 而 $\bar{g}_{\text{Na}} > 0$ 是与时间 t 和膜电位 E 无关的常数.

简单起见, 我们称 m 为**激活门控参数**, 设静息态初值 $m_0 = 0$, 去极化稳态值 $m_\infty = 1$, 对应地, 称 h 为**失活门控参数**, 设静息态初值 $h_0 = 1$, 去极化稳态值 $h_\infty = 0$, 由于参数 τ_h 与 η 相关, 为防止 Jacobi 矩阵列不满秩, 不妨取 $\eta = 1$.

根据 4.1 的结论, 我们有:

$$\begin{aligned} g_{\text{Na}} &= \bar{g}_{\text{Na}} m^\gamma h^\eta \\ &= \bar{g}_{\text{Na}} \left[m_\infty + (m_0 - m_\infty) \exp\left(-\frac{t}{\tau_m}\right) \right]^\gamma \left[h_\infty + (h_0 - h_\infty) \exp\left(-\frac{t}{\tau_h}\right) \right] \\ &= \bar{g}_{\text{Na}} \left[1 - \exp\left(-\frac{t}{\tau_m}\right) \right]^\gamma \left[\exp\left(-\frac{t}{\tau_h}\right) \right] \\ &= \bar{g}_{\text{Na}} (A(t; \tau_m))^\gamma B(t; \tau_h) \end{aligned} \tag{4.15}$$

其中:

$$\begin{aligned} \tau_m &:= 1/(\alpha_m + \beta_m) \\ \tau_h &:= 1/(\alpha_h + \beta_h) \\ A(t; \tau_m) &:= 1 - \exp\left(-\frac{t}{\tau_m}\right) \\ B(t; \tau_h) &:= \exp\left(-\frac{t}{\tau_m}\right) \end{aligned}$$

欲使用 Gauss–Newton 法求解参数 $\bar{g}_{\text{Na}}, \gamma, \eta, \tau_m, \tau_h$, 需要计算 g_{Na} 关于它们的偏导数:

1. 考虑 g_{Na} 关于 \bar{g}_{Na} 的偏导数:

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial \bar{g}_{\text{Na}}} g_{\text{Na}} &= \frac{\partial}{\partial \bar{g}_{\text{Na}}} \bar{g}_{\text{Na}} (A(t; \tau_m))^\gamma B(t; \tau_h) \\ &= (A(t; \tau_m))^\gamma B(t; \tau_h) \\ &= \frac{g_{\text{Na}}}{\bar{g}_{\text{Na}}} \end{aligned} \tag{4.16}$$

2. 注意到:

$$\begin{aligned}
\frac{d}{dx} a^x &= \frac{d}{dx} \exp(\log(a)x) \\
&= \exp(\log(a)x) \cdot \log(a) \\
&= a^x \cdot \log(a)
\end{aligned} \tag{4.17}$$

因此 g_{Na} 关于 γ 的偏导数为:

$$\begin{aligned}
\frac{\partial}{\partial \gamma} g_{\text{Na}} &= \frac{\partial}{\partial \gamma} \bar{g}_{\text{Na}}(A(t; \tau_m))^\gamma B(t; \tau_h) \\
&= \bar{g}_{\text{Na}}(A(t; \tau_m))^\gamma B(t; \tau_h) \cdot \log(A(t; \tau_m)) \\
&= g_{\text{Na}} \cdot \log(A(t; \tau_m))
\end{aligned} \tag{4.18}$$

3. 注意到:

$$\begin{aligned}
\frac{\partial}{\partial \tau_m} A(t; \tau_m) &= \frac{\partial}{\partial \tau_m} \left[1 - \exp \left(-\frac{t}{\tau_m} \right) \right] \\
&= \frac{t}{\tau_m^2} \exp \left(-\frac{t}{\tau_m} \right)
\end{aligned} \tag{4.19}$$

$$\begin{aligned}
\frac{\partial}{\partial \tau_h} B(t; \tau_h) &= \frac{\partial}{\partial \tau_h} \exp \left(-\frac{t}{\tau_h} \right) \\
&= -\frac{t}{\tau_h^2} \exp \left(-\frac{t}{\tau_h} \right)
\end{aligned} \tag{4.20}$$

考虑 g_{Na} 关于 τ_m, τ_h 的偏导数:

$$\begin{aligned}
\frac{\partial}{\partial \tau_m} g_{\text{Na}} &= \frac{\partial}{\partial \tau_m} \bar{g}_{\text{Na}}(A(t; \tau_m))^\gamma B(t; \tau_h) \\
&= \gamma \cdot \bar{g}_{\text{Na}}(A(t; \tau_m))^{(\gamma-1)} B(t; \tau_h) \cdot \frac{\partial}{\partial \tau_m} A(t; \tau_m) \\
&= \gamma \cdot \bar{g}_{\text{Na}}(A(t; \tau_m))^{(\gamma-1)} B(t; \tau_h) \cdot \frac{t}{\tau_m^2} \exp \left(-\frac{t}{\tau_m} \right) \\
&= \frac{\gamma g_{\text{Na}}}{\tau_m^2 A(t; \tau_m)} \cdot \exp \left(-\frac{t}{\tau_m} \right)
\end{aligned} \tag{4.21}$$

$$\begin{aligned}
\frac{\partial}{\partial \tau_h} g_{\text{Na}} &= \bar{g}_{\text{Na}}(A(t; \tau_m))^\gamma \cdot \frac{\partial}{\partial \tau_h} B(t; \tau_h) \\
&= \bar{g}_{\text{Na}}(A(t; \tau_m))^\gamma \cdot \left[-\frac{t}{\tau_h^2} \exp \left(-\frac{t}{\tau_h} \right) \right] \\
&= -\frac{g_{\text{Na}}}{\tau_h^2 B(t; \tau_h)} \cdot \exp \left(-\frac{t}{\tau_h} \right)
\end{aligned} \tag{4.22}$$

应用加权 Gauss-Newton 法 (权重为数据点横坐标间距的倒数) 求解上述非线性最小二次问题, 得到一组较优的迭代解为: $\bar{g}_{\text{Na}} = 40.915$, $\gamma = 3.240$, $\tau_m = 0.165$, $\tau_h = 0.670$
因此我们可取 $\gamma = 3$.

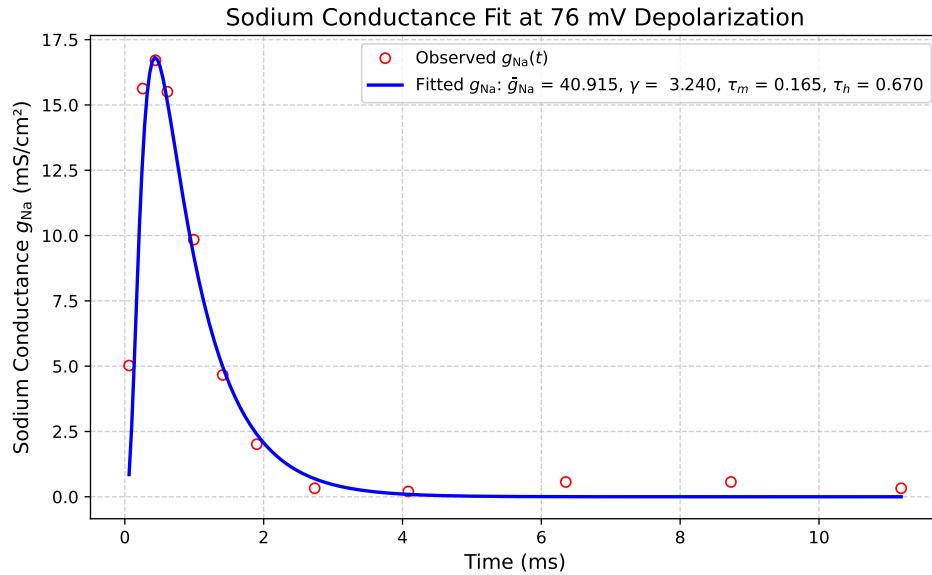


图 4.7: 钠比膜电导 g_{Na} 的拟合结果

下面我们给出电压门控 Na^+ 通道的物理解释:

电压门控 Na^+ 通道存在一个激活门（用线表示），一个失活门（用圈表示）.

只有当所有阀门都打开时，电压门控 Na^+ 通道才是打开状态 [2, p. 23].

- 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，激活门和失活门都是打开的，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.

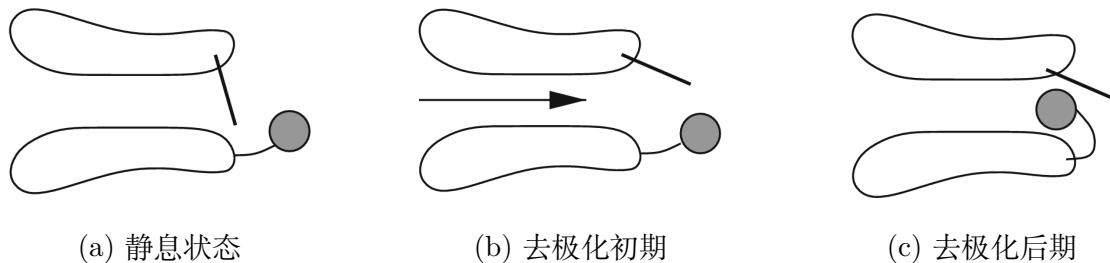


图 4.8: 电压门控 Na^+ 通道的三种状态

4.3.2 门控参数 m 的速率函数

下面我们考虑门控参数 m 的状态变换速率 α_m 和 β_m 关于膜电位 E 的变化情况 [3, Table 2]:

表 4.2: 不同膜电位 (E) 下门控参数 m 的状态变换速率 α_m, β_m

Group	E (mV)	\bar{g}_{Na} (mS/cm ³)	m_∞	τ_m (msec)	α_m (msec ⁻¹)	β_m (msec ⁻¹)
	(∞)	(42.9)	(1.00)	—	—	—
A	44	40.3	0.980	0.140	7.0	0.14
B	35	42.6	0.997	0.160	6.2	0.02
C	23	46.8	1.029	0.200	5.15	-0.14
D	11	39.5	0.975	0.189	5.15	0.13
E	-2	38.2	0.963	0.252	3.82	0.15
F	-14	30.7	0.895	0.318	2.82	0.33
G	-27	20.0	0.778	0.352	2.03	0.58
H	-33	15.3	0.709	0.620	1.36	0.56
I	-39	7.90	0.569	0.600	0.95	0.72
J	-46	1.44	0.323	0.400	0.81	1.69
K	-55	0.13	0.145	0.220	0.66	3.9
L	-59	0.046	0.103	0.200	0.51	4.5
	(-65)	(0.0033)	(0.042)	—	—	—

其中我们规定膜电位 $E = \infty$ 时 $m_\infty = 1$,

其余膜电位对应的 m_∞ 根据 $\bar{g}_{\text{Na}}^{1/3}$ 的比例推算得到.

而 α_m 和 β_m 是通过 m_∞ 和 τ_m 推算得到的:

$$\begin{cases} m_\infty = \alpha_m / (\alpha_m + \beta_m) \\ \tau_m = 1 / (\alpha_m + \beta_m) \end{cases} \Rightarrow \begin{cases} \alpha_m = m_\infty / \tau_m \\ \beta_m = (1 - m_\infty) / \tau_m \end{cases} \quad (4.23)$$

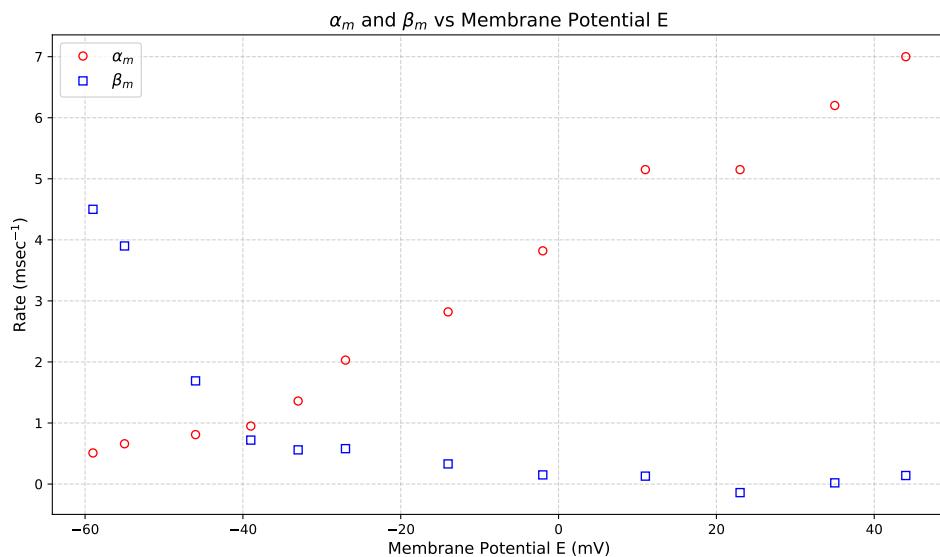


图 4.9: 门控参数 m 状态变换速率 α_m, β_m 的散点图

一个基于热力学的简单构想是，速率常数 α_m 和 β_m 取决于膜电位 E 的指数形式：

$$\alpha_m(E) = s_1 \cdot \frac{E + p_1}{1 - \exp(-(E + p_1)/q_1)} \quad (4.24)$$

$$\beta_m(E) = \exp(-(E + p_2)/q_2) \quad (4.25)$$

可计算其偏导数为：

$$\begin{aligned} \frac{\partial \alpha_m}{\partial s_1} &= \frac{E + p_1}{1 - \exp(-(E + p_1)/q_1)} \\ \frac{\partial \alpha_m}{\partial p_1} &= s_1 \cdot \frac{1 - (1 + (E + p_1)/q_1) \exp(-(E + p_1)/q_1)}{[1 - \exp(-(E + p_1)/q_1)]^2} \\ \frac{\partial \alpha_m}{\partial q_1} &= -s_1 \cdot \frac{[(E + p_1)/q_1]^2 \exp(-(E + p_1)/q_1)}{[1 - \exp(-(E + p_1)/q_1)]^2} \\ \frac{\partial \beta_m}{\partial p_2} &= -\frac{1}{q_2} \exp(-(E + p_2)/q_2) \\ \frac{\partial \beta_m}{\partial q_2} &= \frac{1}{q_2} ((E + p_2)/q_2) \exp(-(E + p_2)/q_2) \end{aligned}$$

应用加权 Gauss–Newton 法（权重为数据点横坐标间距的倒数）求解上述非线性最小二次问题：

- 对于 $\alpha_m(E)$, 一组较优的迭代解是 $s_1 = 0.0096$, $p_1 = 53.82$, $q_1 = 12.34$
- 对于 $\beta_m(E)$, 一组较优的迭代解是 $p_2 = 243.42$, $q_2 = 84.87$

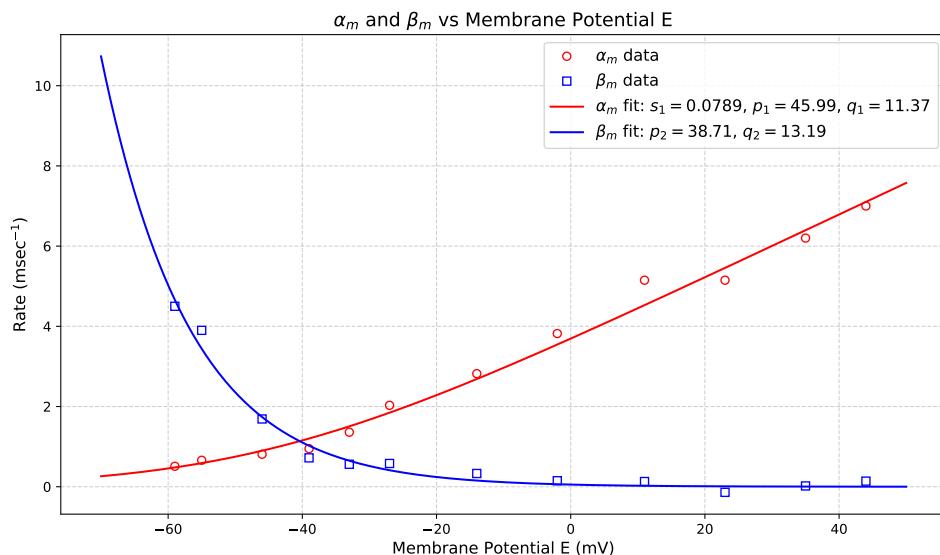


图 4.10: 状态转换速率 α_m, β_m 的拟合结果

利用 $m_\infty(E) = \alpha_m(E)/(\alpha_m(E) + \beta_m(E))$ 可拟合 m_∞ 的实验数据：

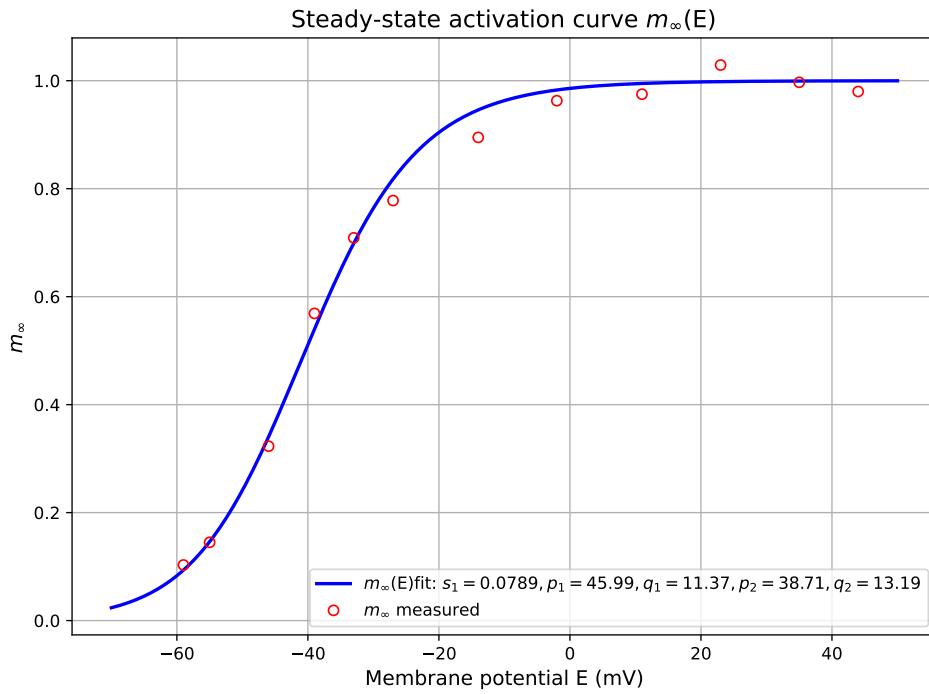


图 4.11: 门控参数稳态值 m_∞ 的拟合结果

4.3.3 门控参数 h 的速率函数

最后我们考虑门控参数 h 的状态变换速率 α_h 和 β_h 关于膜电位 E 的变化情况 [3, Table 2]:

表 4.3: 不同膜电位 (E) 下门控参数 h 的状态变换速率 α_h, β_h

Group	E (mV)	\bar{g}_{Na} (mS/cm^3)	h_∞	τ_h (msec)	α_h (msec^{-1})	β_h (msec^{-1})
	(∞)	(42.9)	—	—	—	—
A	44	40.3	(0)	0.67	(0)	1.50
B	35	42.6	(0)	0.67	(0)	1.50
C	23	46.8	(0)	0.67	(0)	1.50
D	11	39.5	(0)	0.84	(0)	1.19
E	-2	38.2	(0)	0.84	(0)	1.19
F	-14	30.7	(0)	1.06	(0)	0.94
G	-27	20.0	(0)	1.27	(0)	0.79
H	-33	15.3	(0)	1.33	(0)	0.75
I	-39	7.90	0.029	1.50	0.02	0.65
J	-46	1.44	0.069	2.30	0.03	0.40
K	-55	0.13	0.263	5.52	0.05	0.13
L	-59	0.046	0.388	6.73	0.06	0.09
	(-65)	(0.0033)	(0.608)	—	—	—

其中 h_∞ 是结合 4.2 的数据, 根据 $h_\infty = g_{K\infty}/(\bar{g}_K m_\infty^3)$ 计算得到的.

而 α_h 和 β_h 是通过 h_∞ 和 τ_h 推算得到的:

$$\begin{cases} h_\infty = \alpha_h / (\alpha_h + \beta_h) \\ \tau_h = 1 / (\alpha_h + \beta_h) \end{cases} \Rightarrow \begin{cases} \alpha_h = h_\infty / \tau_h \\ \beta_h = (1 - h_\infty) / \tau_h \end{cases} \quad (4.26)$$

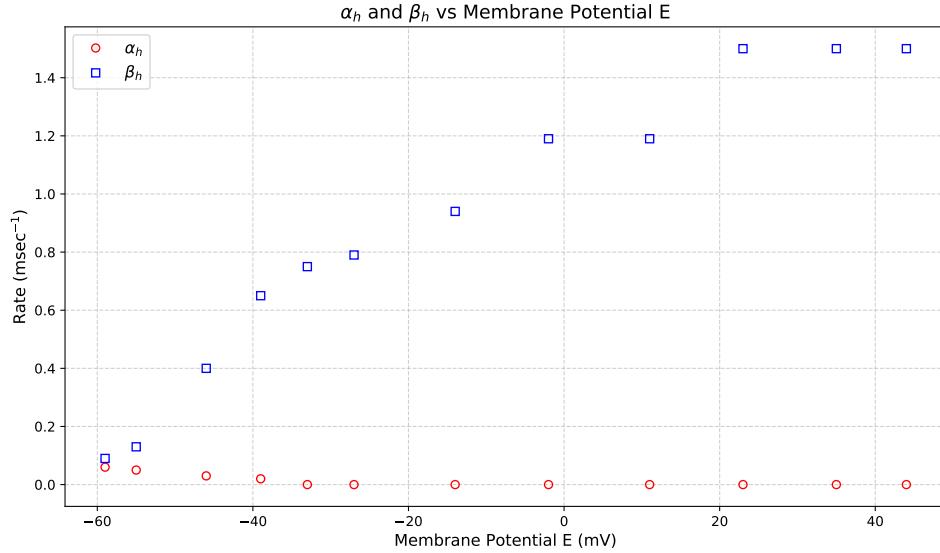


图 4.12: 门控参数 h 状态变换速率 α_h, β_h 的散点图

一个基于热力学的简单构想是, 速率常数 α_h 和 β_h 取决于膜电位 E 的指数形式:

$$\alpha_h(E) = \exp(-(E + p_1)/q_1) \quad (4.27)$$

$$\beta_h(E) = \frac{1}{1 + \exp(-(E + p_2)/q_2)} \quad (4.28)$$

可计算其偏导数为:

$$\begin{aligned} \frac{\partial \alpha_h}{\partial p_1} &= -\frac{1}{q_1} \exp(-(E + p_1)/q_1) \\ \frac{\partial \alpha_h}{\partial q_1} &= \frac{1}{q_1} ((E + p_1)/q_1) \exp(-(E + p_1)/q_1) \\ \frac{\partial \beta_h}{\partial p_2} &= \beta_h(E) \cdot (1 - \beta_h(E)) \cdot \frac{1}{q_2} \\ \frac{\partial \beta_h}{\partial q_2} &= \beta_h(E) \cdot (1 - \beta_h(E)) \cdot \left(-\frac{E + p_2}{q_2^2} \right) \end{aligned}$$

应用加权 Gauss–Newton 法 (权重为数据点横坐标间距的倒数) 求解上述非线性最小二次问题:

- 对于 $\alpha_h(E)$, 一组较优的迭代解是 $p_1 = 109.57, q_1 = 17.48$
- 对于 $\beta_h(E)$, 一组较优的迭代解是 $p_2 = 42.16, q_2 = 7.76$

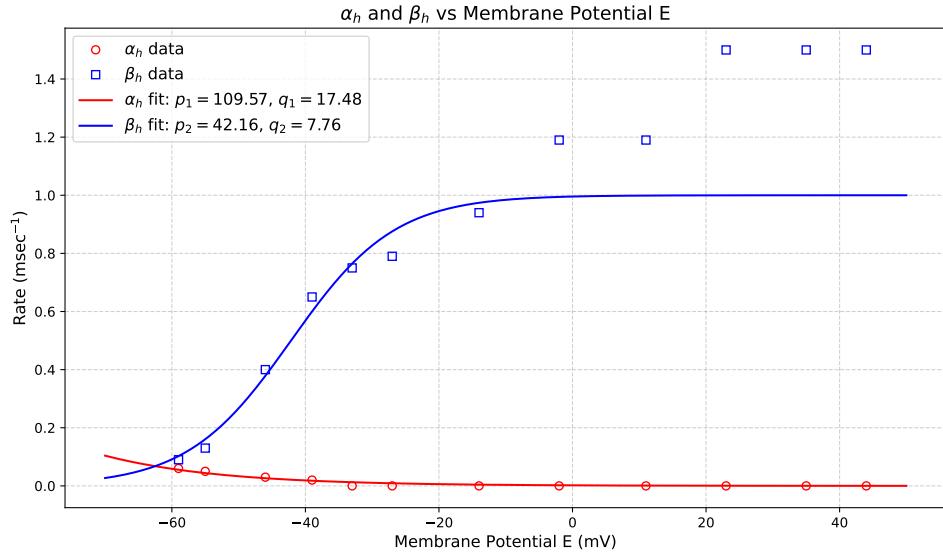


图 4.13: 状态转换速率 α_h, β_h 的拟合结果

值得说明的是, 给右侧的数据点赋更小的权重是合理的, 因为它们很”不正常”.

利用 $h_\infty(E) = \alpha_h(E)/(\alpha_h(E) + \beta_h(E))$ 可拟合 h_∞ 的实验数据:

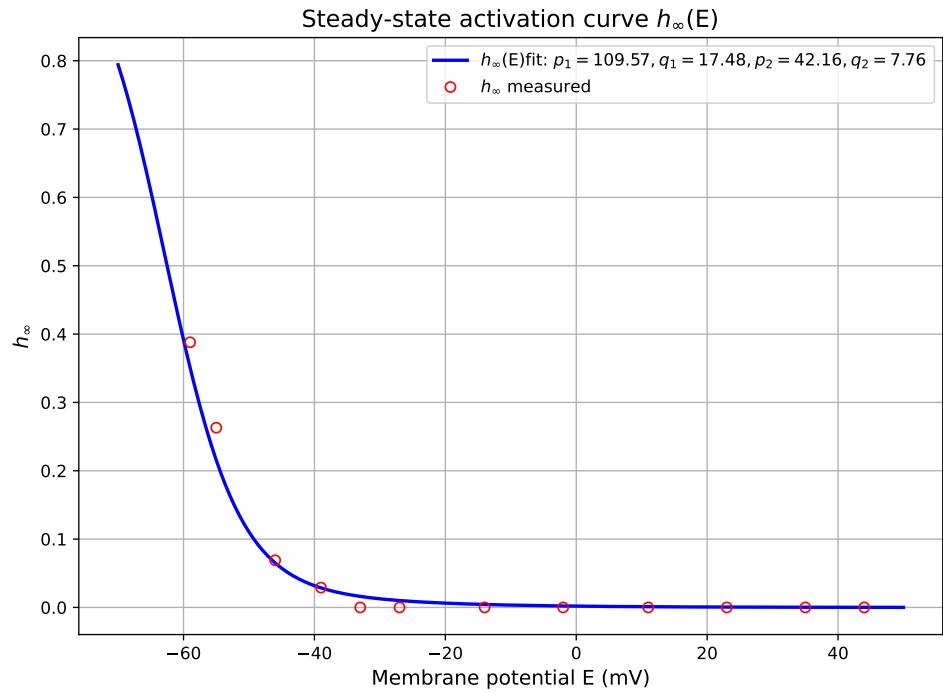


图 4.14: 门控参数稳态值 h_∞ 的拟合结果

5 Hodgkin–Huxley 模型

5.1 单点情形

在不考虑空间位置 x 时, Hodgkin–Huxley 模型是一个含有四个常微分方程的方程组:

- 一个等效电路方程:

$$\begin{aligned} c_m \frac{d}{dt} E(t) &= i(t) - g_K(E(t) - E_K) - g_{Na}(E(t) - E_{Na}) - g_{leak}(E(t) - E_{leak}) \\ &= i(t) - \bar{g}_K n^4 (E(t) - E_K) - \bar{g}_{Na} m^3 h (E(t) - E_{Na}) - g_{leak}(E(t) - E_{leak}) \end{aligned} \quad (5.1)$$

其中 $i(t)$ 是单位面积细胞膜上的输入电流, 参数经典取值如下:

K^+ 离子 Nernst 电位 $E_K = -77$ mV,

Na^+ 离子 Nernst 电位 $E_{Na} = 50$ mV,

由 K^+, Cl^- 浓度梯度共同决定的泄漏电位 $E_{leak} = -54.4$ mV,

电压门控 K^+ 通道最大比膜电导 $\bar{g}_K = 36$ mS/cm²,

电压门控 Na^+ 通道最大比膜电导 $\bar{g}_{Na} = 120$ mS/cm²,

非门控通道的比膜电导 $g_{leak} = 0.3$ mS/cm²

- 三个门控参数方程:

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(E)(1 - n) - \beta_n(E)n \quad (5.2)$$

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m(E)(1 - m) - \beta_m(E)m \quad (5.3)$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h(E)(1 - h) - \beta_h(E)h \quad (5.4)$$

速率函数经典形式如下:

$$\alpha_n(E) = \frac{0.01(E + 55)}{1 - \exp(-(E + 55)/10)}$$

$$\beta_n(E) = 0.125 \exp(-(E + 65)/80)$$

$$\alpha_m(E) = \frac{0.1(E + 40)}{1 - \exp(-(E + 40)/10)}$$

$$\beta_m(E) = 4 \exp(-(E + 65)/18)$$

$$\alpha_h(E) = 0.07 \exp(-(E + 65)/20)$$

$$\beta_h(E) = \frac{1}{1 + \exp(-(E + 35)/10)}$$

应用四阶 Runge–Kutta 法模拟得到的动作电位如下:

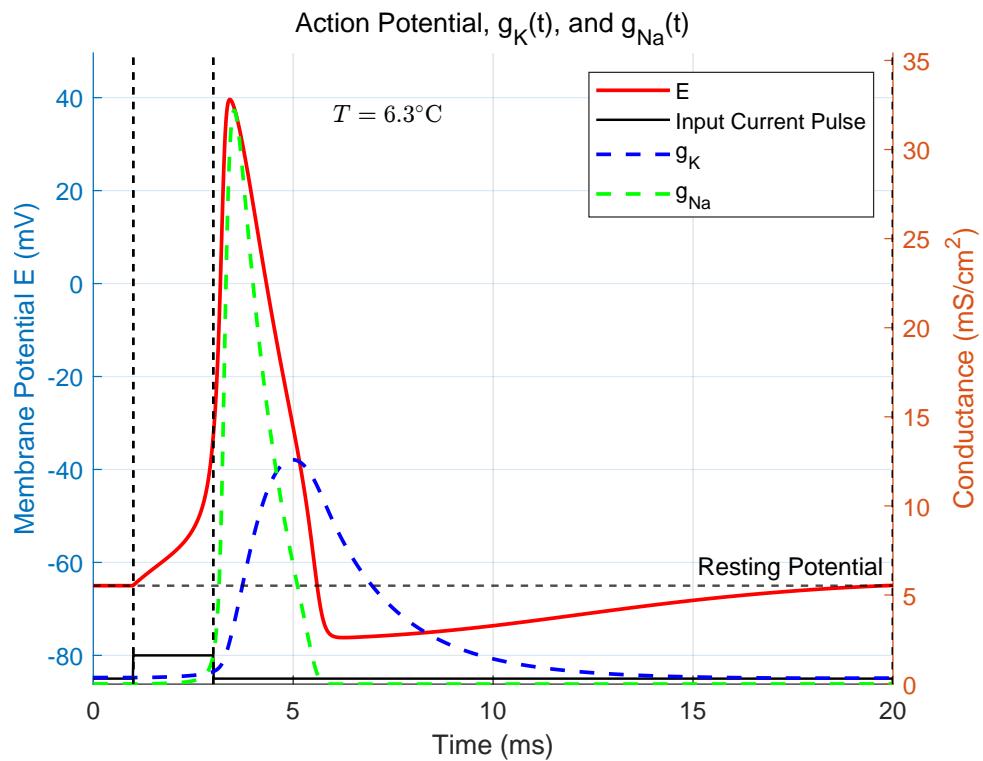


图 5.1: 动作电位

回忆起:

$$\begin{cases} \tau_s(E) = 1/(\alpha_s(E) + \beta_s(E)) \\ s_\infty(E) = \alpha_s(E)/(\alpha_s(E) + \beta_s(E)) \end{cases} \quad (s \in \{n, m, h\}) \quad (5.5)$$

考虑时间常数 $\tau_n(E), \tau_m(E), \tau_h(E)$ 和稳态 $n_\infty(E), m_\infty(E), h_\infty(E)$ 的图像:

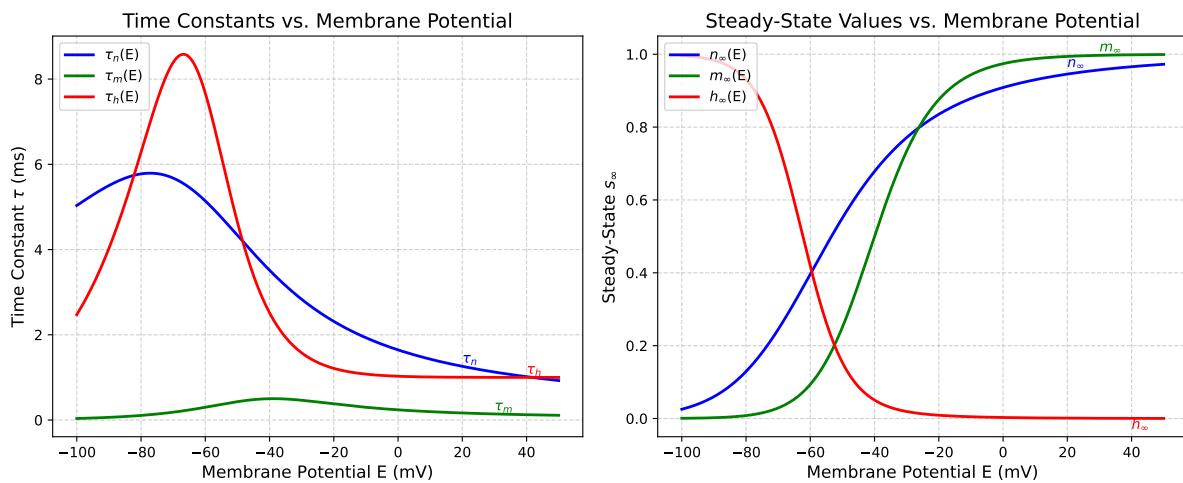


图 5.2: 时间常数和稳态值关于膜电位 E 的变化图像

我们发现在低电位处 τ_m 总是比 τ_n 和 τ_h 小得多, 因此 Na^+ 通道的激活就要比它们失活或 K^+ 通道打开要快得多, 这意味着 Na^+ 电流占主导地位, 膜电位上升; 同时膜电位的上升也促使稳态值 m_∞ 的上升, 导致更多 Na^+ 通道被激活, 形成正反馈, 迅速将膜电位推向 Na^+ 的 Nernst 电位, 对应动作电位的上升期.

但在上升期的后程, K^+ 通道的开放和 Na^+ 通道的失活会导致 K^+ 电流占主导地位, 使膜电位向 K^+ 的 Nernst 电位回落, 对应动作电位的下降期.

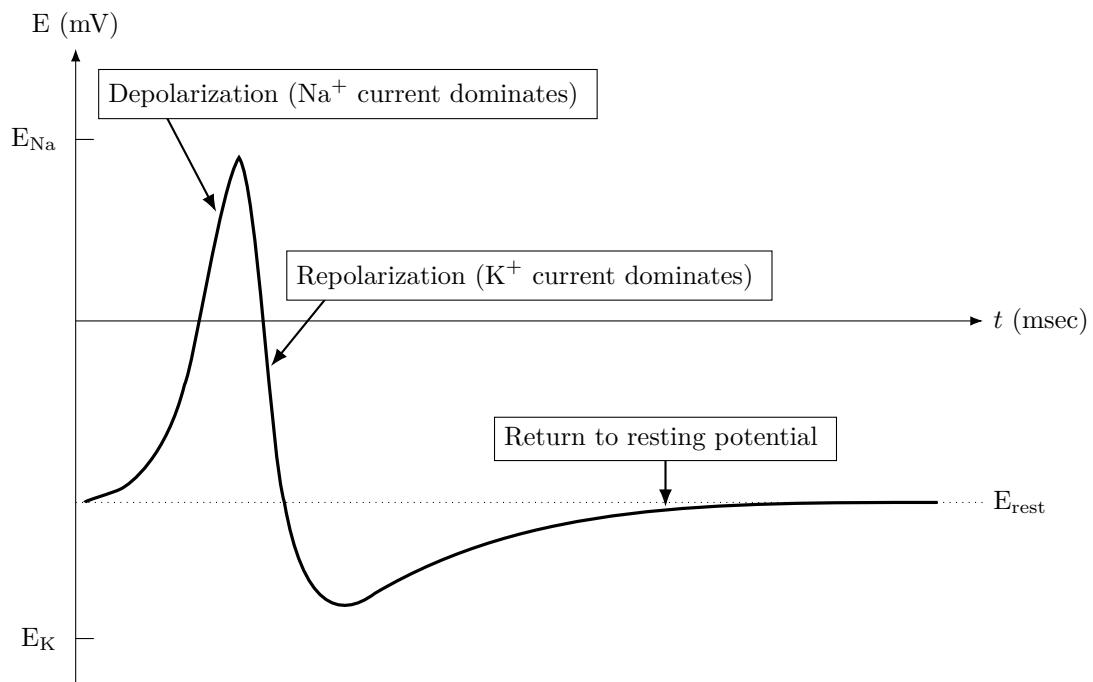


图 5.3: 动作电位

一段时间后, n, m, h 恢复其稳态值, 细胞回到静息状态:

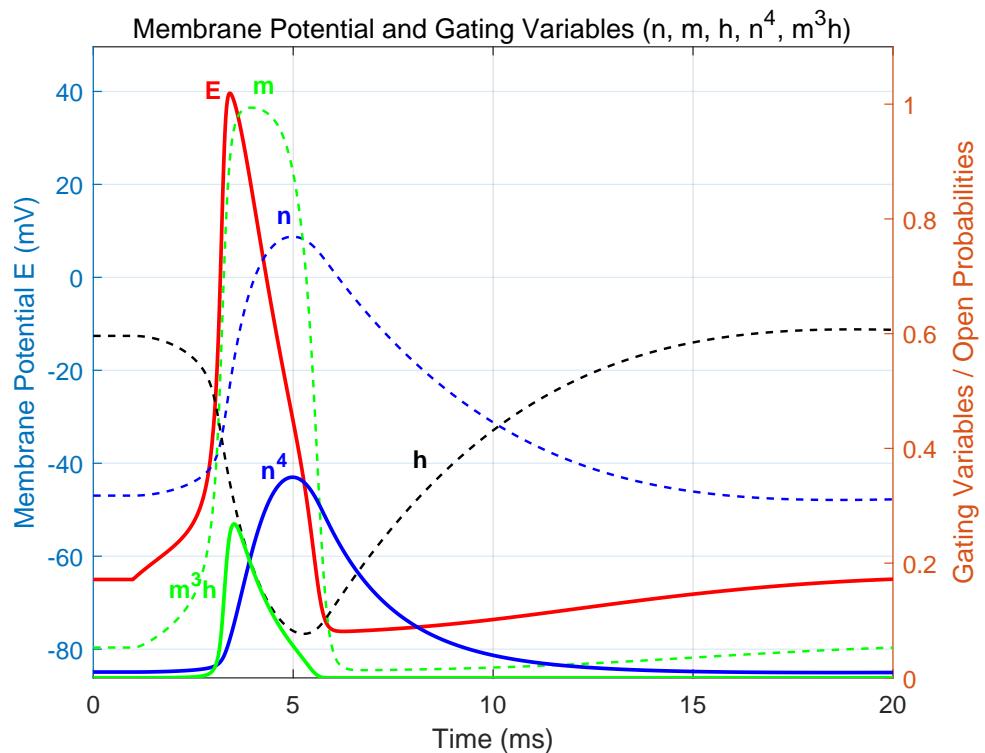


图 5.4: 门控参数 n, m, h 关于时间 t 的变化图像

5.2 动作电位的传播

轴突能够远距离传输电信号，是因为动作电位会不断再生，不会随着传播距离的增加而衰减。

事实上，动作电位的传播对应于 Hodgkin–Huxley 模型的行波解，即以固定形状和速度移动的解。

引入空间变量 x 后，我们可将 Hodgkin–Huxley 模型重写为：

- 一个等效电路方程：

$$\begin{aligned} c_m \frac{\partial}{\partial t} E(x, t) &= \lambda \frac{\partial^2}{\partial x^2} E(x, t) + i(x, t) - g_K(E(x, t) - E_K) - g_{Na}(E(x, t) - E_{Na}) - g_{leak}(E(x, t) - E_{leak}) \\ &= \lambda \frac{\partial^2}{\partial x^2} E(x, t) + i(x, t) - \bar{g}_K n^4 (E(x, t) - E_K) - \bar{g}_{Na} m^3 h (E(x, t) - E_{Na}) - g_{leak}(E(x, t) - E_{leak}) \\ &= \lambda \frac{\partial^2}{\partial x^2} E(x, t) + i(x, t) - i_{ion}(x, t) \end{aligned} \quad (5.6)$$

其中 $i(x, t)$ 是输入电流密度， λ 是空间常数。

- 三个门控参数方程：

$$\frac{\partial n}{\partial t} = \alpha_n(E)(1 - n) - \beta_n(E)n \quad (5.7)$$

$$\frac{\partial m}{\partial t} = \alpha_m(E)(1 - m) - \beta_m(E)m \quad (5.8)$$

$$\frac{\partial h}{\partial t} = \alpha_h(E)(1 - h) - \beta_h(E)h \quad (5.9)$$

考虑将长度为 L 的轴突离散成 $N + 1$ 份： $x_i = \frac{i}{N}L$ ($i = 0, 1, \dots, N + 1$)。

设定 Dirichlet 边界条件 $E(0, t) = E(N + 1, t) \equiv E_{rest} = -65$ mV。

对扩散项 $\frac{\partial^2 E}{\partial x^2}$ 采用五点中心差分格式：

(特殊地，对 x_1 和 x_N 应用三点中心差分格式)

$$\begin{aligned} \left. \frac{\partial^2 E}{\partial x^2} \right|_{x=x_1} &\approx \frac{E_2 - 2E_1 + E_0}{\Delta x^2} \\ \left. \frac{\partial^2 E}{\partial x^2} \right|_{x=x_i} &\approx \frac{-E_{i-2} + 16E_{i-1} - 30E_i + 16E_{i+1} - E_{i+2}}{\Delta x^2} \quad (i = 2, 3, \dots, N - 1) \\ \left. \frac{\partial^2 E}{\partial x^2} \right|_{x=x_N} &\approx \frac{E_{N+1} - 2E_N + E_{N-1}}{\Delta x^2} \end{aligned}$$

离散化得到的常微分方程组为：

$$\frac{dE_i}{dt} = \frac{\lambda}{c_m} \cdot \left. \frac{\partial^2 E}{\partial x^2} \right|_{x=x_i} + \frac{1}{c_m} (i(x_i, t) - i_{ion}(x_i, t)) \quad (5.10)$$

$$\frac{dn_i}{dt} = \alpha_n(E_i)(1 - n_i) - \beta_n(E_i)n_i \quad (5.11)$$

$$\frac{dm_i}{dt} = \alpha_m(E_i)(1 - m_i) - \beta_m(E_i)m_i \quad (5.12)$$

$$\frac{dh_i}{dt} = \alpha_h(E_i)(1 - h_i) - \beta_h(E_i)h_i \quad (5.13)$$

对每个时间步 $t_k \rightarrow t_{k+1} = t_k + \Delta t$ 应用四阶 Runge-Kutta 格式即可模拟动作电位的传播. 在空间常数 $\lambda = 0.004 \Omega^{-1}$ 、轴突长度 $L = 10 \text{ cm}$ 、内部节点个数 $N = 100$ 且左端点输入电流密度恒定为 $30 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ 的情况下, 第一个动作电位从轴突一端传导到另一端大概需要 78 ms . 据此我们可估计动作电位的传播速度为 $98 \text{ cm}/78 \text{ ms} \approx 1.26 \text{ m/s}$.

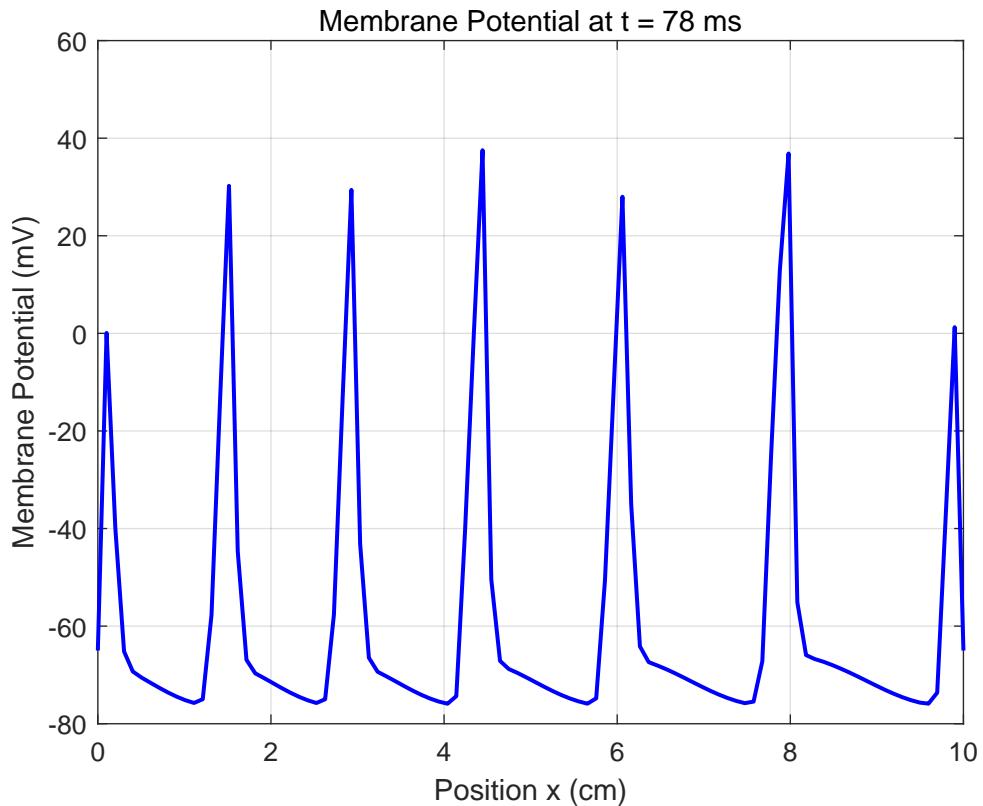


图 5.5: 动作电位的传播

参考文献

- [1] J. H. Byrne and J. L. Roberts. *From Molecules to Networks: An Introduction to Cellular and Molecular Neuroscience*. Academic Press, 3rd edition, 2014.
- [2] G. B. Ermentrout and D. H. Terman. *Mathematical Foundations of Neuroscience*, volume 35 of *Interdisciplinary Applied Mathematics*. Springer, 2010.
- [3] A. L. Hodgkin and A. F. Huxley. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *The Journal of Physiology*, 117(4):500–544, 1952.