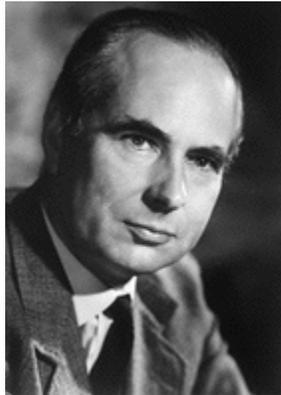
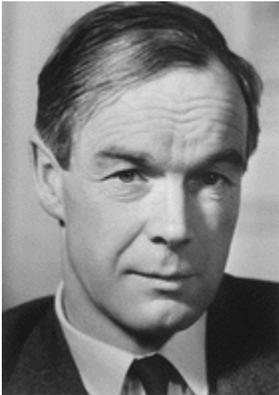


## 神经传导的数学模型

如果真的有时间机器,今天的诗歌爱好者也许会期盼回到盛唐时代,与李白杜甫一起畅游神州,抑或重返苏东坡的北宋年间,漫步黄州赤壁,在明月下把酒问青天.今天的生物科学家如果有这样的机会,他们会选择重归历史上哪个时期和哪个大学呢?

1952年的英国剑桥大学也许是令人神往的一个选择.凯文笛许实验室是当时闻名于世的物理研究中心,实验室主任小布喇格(Lawrence Bragg, 1890-1971)是历史上最年轻的诺贝尔奖获得者,在1915年和他父亲老布喇格(William Bragg, 1862-1942)一起用X-射线对晶体结构的研究获得诺贝尔物理学奖;已近退休的小布喇格醉心于用他心爱的X-射线衍射方法探究蛋白质分子结构,在他推动下新成立不久的分子生物研究部里,佩鲁兹(Max Perutz, 1914-2002)和肯德鲁(John Kendrew, 1917-1997)正继续用X-射线衍射方法发现血红蛋白和肌球蛋白的分子结构;在研究部另一个角落里,佩鲁兹和肯德鲁的两个年轻的博士生,博士后,克里克(Francis Crick, 1916-2004)和年仅24岁的华生(James Watson, 1928-)正在一杯杯咖啡中酝酿着DNA分子的双螺旋结构.这两项研究在十年后(1962)同时分别获得了诺贝尔化学和医学生理学奖,写下了师生同年获不同学科诺贝尔奖的佳话. DNA双螺旋结构更被认为是分子生物学的奠基之作.而在剑桥大学校园另一边,生理学家霍奇金(Alan Hodgkin, 1914-1998)和赫胥黎(Andrew Huxley, 1917-)正在把他们从1939年以来的对大西洋枪乌贼(*Loligo pealei*)的巨大神经轴突中的电脉冲传导的研究总结成一系列五篇论文在《生理学杂志》(*Journal of Physiology*)上发表,他们从实验中摸索出的神经传导理论数学模型是实验与理论完美结合的杰作.1963年他们在克里克和华生之后,为剑桥大学得到了诺贝尔医学生理学奖的两连冠.

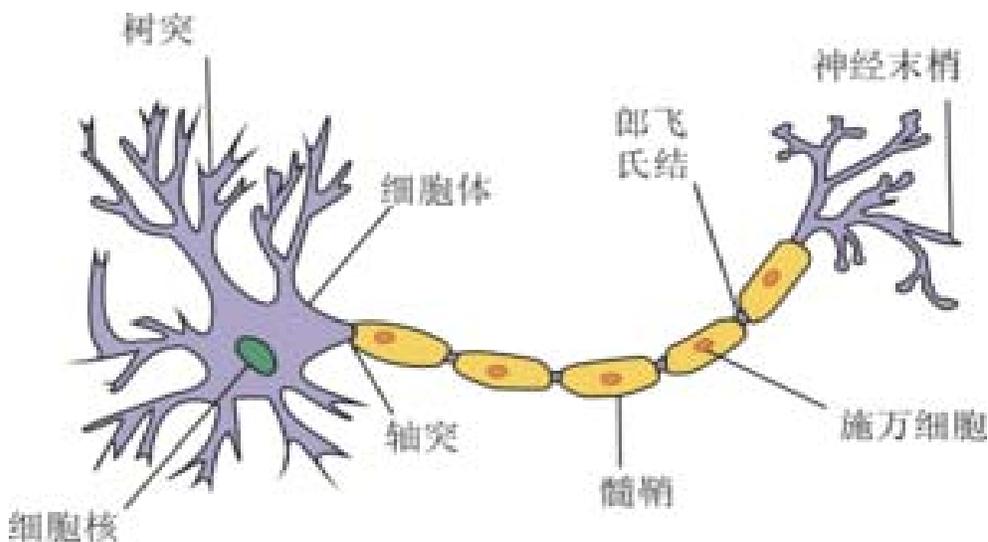


左图:霍奇金,右图:赫胥黎

在介绍霍奇金和赫胥黎这个主题之前,我们先谈谈什么是信息?为什么要研究信息的传递?

蟑螂是许多家庭的不速之客,人们讨厌它,设法捕捉、诱杀和消灭它,但效果不佳.它在地球上已生存了三亿多年,有极强的生存竞争本领.除了有惊人的繁殖能力以外,“闻风而动”的脱逃是它们保存自己的特技.当你刚要举拍击打时,拍子

未到，它已经逃之夭夭了。为什么蟑螂逃得那么快?神经生理学家发现，蟑螂有独特的快速传递信息的神经系统。美国康奈尔(Cornel)大学的卡姆西等人曾经作出过蟑螂的“逃脱系统”的神经系统图。据说，这个系统是从蟑螂屁股后面的一对尾须开始的。蟑螂的尾须形状象一颗木螺钉，每根尾须有 220 根须毛。尾须非常灵敏，能迅速测知地面和空气的微弱震动。尾须若测知了某种信息，很快就能传到蟑螂的中枢神经细胞，在千分之一秒内，神经细胞就可能作出命令，指挥腿部运动神经使肌肉收缩，朝着某特定方向逃跑。逃脱特技与信息传递如此密切相关，那么，信息是怎样在神经中传递的呢?这是神经科学家长时间研究的一个重要课题。



神经元细胞结构图

动物控制思维,反应的神经中枢系统是由大脑及其他子系统组成. 大脑是人体中最微妙的智能器官,它虽然仅仅平均重 1.3 公斤,体积约 1400 立方厘米,但它需要全身血液的 22% 来营养,消耗肺部所吸氧气的 25%。生理学家估计,人脑由 100 亿 ( $10^{11}$ ) 个形成网状组织的神经细胞组成。每个神经细胞又称神经元。人脑神经细胞的总数大约与宇宙中我们地球所在的银河系的全部星星差不多。一般而言,没有任何两个神经元在形状上完全相同。但是,在放大 500 倍的电子显微镜下可以发现,大多数神经元在结构上有共同的特征,每个细胞由细胞体 (soma), 树突 (dendrite) 和轴突 (axon) 组成。细胞体象球形或锥形。树突的纤维较短,是细胞体上的管状延伸物,常重复分枝,围绕细胞体形成“灌木丛”,其作用是接收神经冲动。轴突的纤维较长,由细胞的轴丘(axon hillock)分出,它从细胞体展现出

来，形成一条通路，开始一段称为始段，离开细胞体若干距离后成为髓鞘 (Myelin Sheath)。轴突是信号的传送带，信息通过它从细胞体的长距离传达到脑和神经系统的其它部分。两个神经元之间的信号相互传递，是通过特殊的接触点“突触”传递的。一个典型的神经元可能有 1000 至 10000 个突触，能接受来自大约 1000 个其它神经元的信息。



霍奇金和赫胥黎研究使用的巨大的大西洋枪乌贼

大西洋枪乌贼的巨大神经轴突(giant axon)直径有一毫米(1000 微米), 在动物神经细胞中可称的上是庞然大物. 大西洋枪乌贼本身在乌贼家族中并不是最大的, 这里我们不要把它和更有名的巨型枪乌贼(Giant Squid, 学名 *Architeuthis*) 混淆起来. 成年巨型枪乌贼身体长达十到十三米, 是世界上最大的动物之一, 也是最大的无脊椎动物. 当然并不是科学家不想用巨型枪乌贼来做实验, 巨型枪乌贼是最神秘的海洋生物之一, 是许多古代海怪传说的主角. 一直到 2004 年, 人们才第一次拍到了巨型枪乌贼在自然环境中的照片, 在二十世纪三四十年代用它们来做实验自然是不可能了. 而普通大西洋枪乌贼早就是渔民们喜欢捕捉的一种商业渔种. 它们的个头也不小, 一般也要好几米长.

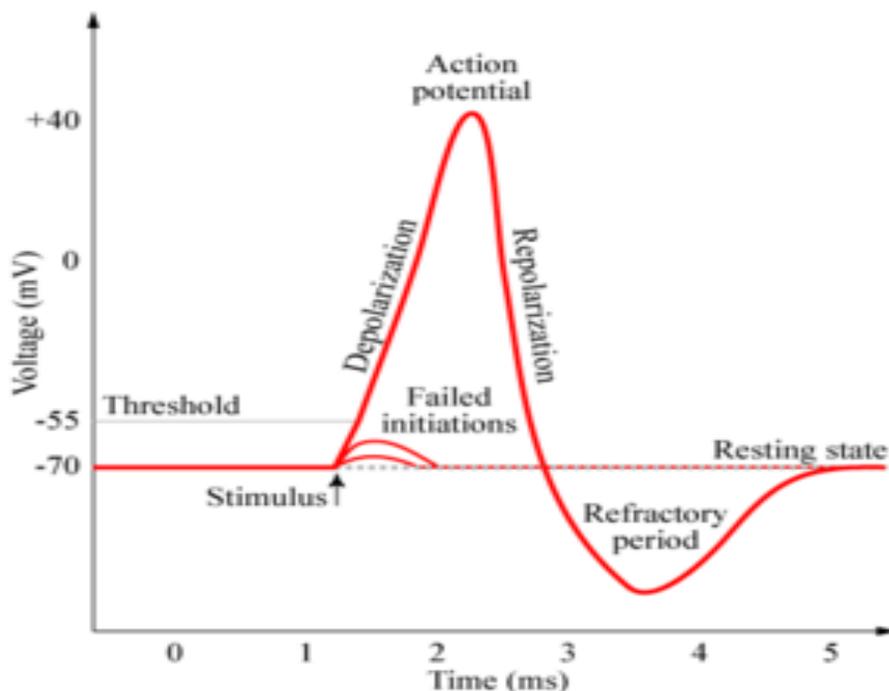
神经轴突可以理想化为一个无限长或半无限长的柱体，中心是导电核心，外面包有膜. 和很多细胞一样, 细胞膜内外充满了浓度很大的带电金属离子，大部分是钠、钾正离子和氯负离子，细胞膜将含钠、钾离子浓度不同的液体分开。膜外液体

所含钠离子为钾离子的 10 倍，膜内液体中这个比例反过来(见下面的表格)。这样一来细胞内部比外部低 70 毫伏的电位差。细胞膜内外离子的交换可以通过离子通道(ion channel) 被动进行,也可以通过离子泵 (ion pump) 主动进行. 离子通道由一个或多个蛋白质的孢子形成, 贯穿细胞膜，它们对钠、钾离子谁优先通过有选择作用。在处于平衡状态(没有神经冲动)时，两种通道都关闭。称为离子泵的蛋白质将钠离子排放出膜外，交换钾离子，使膜内外离子保持不平衡，从而使得轴突膜内比膜外低 70 毫伏的电位差。

	枪乌贼主神经轴突	青蛙大腿肌肉	人红血球细胞
细胞内浓度			
钠离子	50	13	19
钾离子	397	138	136
细胞外浓度			
钠离子	437	110	155
钾离子	20	2.5	5

我们的读者现在大概可以想象一个小小的细胞其实结构就象一个热闹的市场, 熙熙攘攘, 不时有各色离子进进出出. 那么就让我们来看一看霍奇金和赫胥黎从大西洋枪乌贼的巨大神经轴突测出的实验数据里为我们展现的一个信号在神经细胞中的旅行吧. 如果对轴突一端施加一个小的电刺激, 那么轴突膜两侧的电位差会有一个小变化, 但是很快就恢复原状, 无动于衷, 好象什么都没有发生过一样. 可是在轴突加的电刺激比较大使电位差从-70 毫伏上升到-55 毫伏以上, 这时钠离子通道突然大门洞开, 细胞膜外面众多的钠离子一涌而入细胞内部, 造成膜两侧电压差从负 70 急剧上升到正 20 毫伏, 这是膜电位的去极化过程(depolarization). 在一个很小的延迟后, 钾离子通道也跟着打开, 细胞内浓度很高的钾离子从通道里鱼贯而出, 也使膜电位从由于去极化达到的颠峰高度一落千丈, 使膜电位不仅恢复为平衡态的-70 毫伏, 甚至继续下降到约-90 毫伏, 这是膜电位的复极化过程(repolarization). 由于电位下降, 钠离子通道相继关闭, 而在电位值达到最低后, 钾离子通道也开始关闭, 渐渐地膜电位

平复到初始的-70 毫伏,轴突的这一段又恢复了平静. 然而刚才的极化过程已经已经影响到轴突下一节的电位变化, 在下一节上新的极化和复极化过程已经开始. 这个过程, 在示波器上可以观察到如图?所示的先正后负的形成“峰”形的尖锐电脉冲——动作电位(action potential)。电位波沿轴突不断传播, 直至轴突末端。这个过程就好象鞭炮的导火线燃着一样, 火星沿着导火线不断前进, 在轴突内出现一个前进波。这样一个过程都是由最早轴突始端的微小刺激造成的, 但是这个微小刺激也必须达到一定高度, 这个高度称为激发动作电位的阈值 (threshold). 小于阈值的刺激是不能引起离子通道的开闭, 也就不能引起动作电位. 除了神经元, 生物学家已经发现动作电位也可以在某些肌肉细胞甚至某些植物中产生. 这样的细胞现在被称为可兴奋细胞(excitable). 局部的一个动作电位从波澜不惊到风云骤起, 再回到风平浪静一般长达十几毫秒, 钠离子通道的开闭只发生在 1-2 毫秒, 钾离子要长一些.



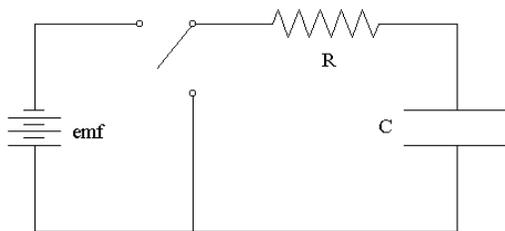
霍奇金和赫胥黎是怎样从大西洋枪乌贼”编”出上述惊心动魄的”故事”来的呢? 霍奇金在 1936 年从剑桥大学毕业后, 到美国做博士后研究. 1939 年霍奇金等人第一次在枪乌贼的巨大神经轴突上直接测量了静息电位。这种神经纤维的直径达到 1000 微米, 如果从神经的一端沿纤维的长轴方向插入一根直径约 100 微米的测量电极,

对轴突的正常功能几乎不产生什么影响。这样，通过这个细胞内电极与另一个置于细胞外的电极，就可以精确地测出细胞的跨膜静息电位。他们也探测到了膜电位的骤然变化。第二次世界大战打断了他们的研究计划，和许多其他科学家一样，在战时霍奇金等参加了军方的研究工作，但是枪乌贼膜电位的变化始终在他脑海中浮现。战争一结束，霍奇金和赫胥黎马上重新开始他们的工作，他们发展了他们的美国同事发明的电压钳(voltage clamp)，作细胞内电位的直接测量，在 1948-49 年间，他们记录了大量实验数据，从数据中他们意识到膜对于不同离子通透性变化可以引起电位差。他们巧妙地设计了实验来分离钠离子和钾离子产生的电流，从而得到分离电流的数据。有了足够的的数据，他们开始了更挑战性的数据分析，模型建立，和模型测试阶段。

霍奇金和赫胥黎的动作电位模型是建立在一个物理学中的 RC(电容电阻)电路基础上的。根据物理学中的欧姆定律，法拉第定律和基尔霍夫定律，一个 RC 电路可以用一个一阶常微分方程来表示：

$$C \frac{dV(t)}{dt} + I_{ion}(V, t) = 0$$

这里 C 是电容的值，V(t)是电位值。



左图为通常的 RC 电路示意图

霍奇金和赫胥黎把神经元一点的离子交换看成一个并联的 RC 电路，离子通道可以看成几个并行的电阻，而细胞膜可以看成是一个电容，他们写下了下面的方程式

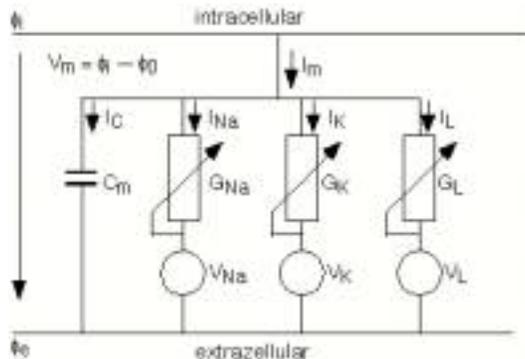
$$C \frac{\partial v}{\partial t} = -\bar{g}_{Na} m^3 h (v - v_{Na}) - \bar{g}_K n^4 (v - v_K) - \bar{g}_L (v - v_L)$$

$$\begin{aligned}n'(t) &= \alpha_n(v)(1 - n) - \beta_n(v)n, \\m'(t) &= \alpha_m(v)(1 - m) - \beta_m(v)m, \\h'(t) &= \alpha_h(v)(1 - h) - \beta_h(v)h,\end{aligned}$$

where

$$\begin{aligned}\alpha_n(v) &= 0.01(v + 10)(e^{(v+10)/10} - 1)^{-1}, \quad \beta_n(v) = 0.125e^{v/80} \\ \alpha_m(v) &= 0.01(v + 25)(e^{(v+25)/10} - 1)^{-1}, \quad \beta_m(v) = 4e^{v/18} \\ \alpha_h(v) &= 0.07e^{v/20}, \quad \beta_h(v) = (e^{(v+30)/10} + 1)^{-1} \\ \text{and } \bar{g}_{Na} &= 120, \quad \bar{g}_K = 36, \quad g_L = 0.3, \quad v_{Na} = -115, \quad v_K = 12, \quad \text{and} \\ v_L &= -10.5989\end{aligned}$$

式中  $x$  代表轴突的轴向,  $v(x,t)$  是细胞内外电位差,  $n(t), m(t), h(t)$  代表轴突上一个固定点离子通道开闭的多少,  $\bar{g}_{Na}, \bar{g}_K, \bar{g}_L$  是和钠、钾离子及其它不重要离子离子可导电性有关的常数,  $v_{Na}, v_K, v_L$  是各种离子的平衡态电位,  $C$  为细胞膜的有效电容; 不同位置的电位差由扩散关系相连, 从而一个位置的电位微小变化会传播到邻近的点; 而在  $n(t), m(t), h(t)$  的方程中, 离子通道开闭满足一种线性关系, 而线性系数是由电位差值决定. 这里钠离子通道的开启的概率是  $m^3h$ , 而钾离子通道的开启的概率是  $n^4$ . 霍奇金和赫胥黎花费了三年时间建立了这一模型, 他们引入了新的变量  $n(t), m(t), h(t)$ , 利用实验数据建立了离子导电性的幂函数法则, 前面的三次幂和四次幂都不是来自生理学, 而是数学上能够较好符合数据的最小幂次. 在  $n(t), m(t), h(t)$  的方程中出现的指数函数型系数函数也都来自曲线数值拟合. 这一模型的建立是大胆假设, 小心设计, 反复实验比较的最终成果. 方程组中第一个方程是偏微分方程, 而另外三个是常微分方程, 这个方程组现在被成为霍奇金-赫胥黎方程(Hodgkin-Huxley equation), 是数学生理学的奠基之作, 从此打开了生理学定性定量分析的新天地.



左图为细胞内外离子交换电路

在霍奇金和赫胥黎测试他们的模型时,他们曾经使用过当时最先进的电子计算机,但是这一复杂的方程式有时候令处于萌芽阶段的计算机也一筹莫展,而计算机也并没有很多时间可供他们使用.所以他们最后论文中的很多数值计算是用手摇计算器进行的,一个动作电位传播的计算就需要三个星期的时间!

霍奇金-赫胥黎方程的解并不能理论获得,但是在今天的强大计算能力下,数值解已经很容易得到了.后来,一些人又研究了 H—H 方程的各种简化方程。这些方程在描述神经纤维行为的许多方面非常成功。并且在蚌的髓鞘纤维的研究中进一步得到验证。其中比较著名的是 FitzHugh-Nagumo 方程:

$$\begin{aligned}\dot{V} &= f(V) - W + I + V_{xx} \\ \dot{W} &= a(bV - cW)\end{aligned}$$

这里  $V(x,t)$ 代表电位差,而  $W(x)$ 是一个复原变量.  $f(V)$ 在这里是一个三次多项式.

FitzHugh-Nagumo 方程是由四变量的霍奇金-赫胥黎方程在某些条件下化简而成. 因为它的常微分方程形式是平面系统,人们可以对它做更透彻详尽的研究. 这一类数学模型现在已经成为非线性科学中一个重要分支,被成为可兴奋系统(excitable system).

关于神经脉冲和可兴奋系统的数学研究,目的在于证明所提出的数学模型的解可以描述下面的性质:

(1)门槛作用(threshold)。神经纤维具有抑制状态,这种状态对外部干扰是稳定的。只有施加比某个临界值更大的输入电流,神经膜才从抑制状态过渡到兴奋状态。可兴奋系统门槛作用有一个形象的比喻:生活中最常见的可兴奋系统就是抽水马桶,当你轻轻按它的开关,会有少量水漏出但是闸门很快就关上了(用力不到门槛值);当你使劲按一下开关时,大量的水就会一泻而出,就好象一个波峰出现,然后闸门又关上等待下一个信号. 这里按开关的力量就相当于神经纤维的输入电流

(2)存在孤立行进波解(traveling pulse solution)。神经脉冲波一方面激发处于抑制状态的纤维,另一方面以一定速度的波形无衰减地沿纤维传播,兴奋波通过后,纤维又恢复原来的抑制状态。

(3)存在周期的行进波解(wave train solution)。以等间隔连续地发生的神经脉冲波列,如果间隔不太窄,它们以一定速度和一定波形无衰减地沿纤维传播。

(4) 具有波形稳定性。在外部微小干扰下，上面两种行进波的波形不变。

霍奇金和赫胥黎在二十世纪中期对神经传导的研究开创了生理学研究的新篇章，应该指出在霍奇金和赫胥黎五十年代初时的研究并不知道离子通道的存在性，而他们从实验数据中猜测这样的离子通道一定存在，并且有某种带电的门粒子来做通道的“开关”控制。而离子通道的研究成为二十世纪后半段生物学的研究中心之一。而后来德国生理学家内尔(Erwin Neher, 1944-)和萨克曼(Bert Sakmann, 1942-)发现当离子通过细胞膜的时候，产生十分微弱的电流( $10^{-12}$ 安培)，他们的发现证明了离子通道的存在性和功能，从而也证明了霍奇金和赫胥黎的猜测。内尔和萨克曼因此获得了1991年度的诺贝尔医学生理学奖。在二十一世纪初，美国的阿格(Peter Agre, 1949-)和麦金农(Roderick MacKinnon, 1956-)也分别因为对于细胞膜水通道和钾离子通道结构的发现获得2003年诺贝尔化学奖。霍奇金-赫胥黎的数学方程组也激发了相关的数学研究，使我们今天对于可兴奋系统有了初步了解。

参考文献:

FitzHugh, Richard, Impulses and Physiological States in Theoretical Models of Nerve Membrane. *Biophysical Journal* 1: 445-466 (1961).

Hodgkin, A. L. and Huxley, A. F. A Quantitative Description of Membrane Current and its Application to Conduction and Excitation in Nerve. *Journal of Physiology* 117: 500-544 (1952).

Keener, James and Sneyd, James *Mathematical physiology. Interdisciplinary Applied Mathematics*, 8. Springer-Verlag, New York, 1998.

Nagumo, J; Arimoto, S and Yoshizawa, S, An active pulse transmission line simulating nerve axon. *Proc IRE*. 50:2061–2070, (1962).

饶毅, 科学环境: 一个诞生了 DNA 模型和 12 个诺贝尔奖的实验室. 南方周末 2003.4.24.