分岔整合了来自许多带噪声离子通道的信息

Isabella R. Graf[1⋆]、Benjamin B. Machta[1,2†]

[1]耶鲁大学物理系，美国康涅狄格州纽黑文 06511[2]耶鲁大学定量生物学研究所，美国康涅狄格州纽黑文 06511⋆ isabella.graf@yale.edu

† benjamin.machta@yale.edu

arXiv:2305.05647v1 [physics.bio-ph] 9 May 2023

摘要

在各种生物系统中，许多带噪声分子受体所获取的信息必须整合为集体响应。蝮蛇的热成像器官就是一个引人注目的例子。该器官中的单根神经纤维能够可靠地响应毫开尔文级的温度升高，其灵敏度比作为分子传感器的热敏TRP离子通道高出一千倍。在这里，我们提出一种整合这些分子信息的机制。在我们的模型中，放大源于系统接近一个动力学分岔点；该分岔将一个动作电位（AP）频繁且规则的状态，与动作电位不规则且稀少的状态分隔开来。在转变附近，动作电位频率对温度的依赖关系可以极其陡峭，从而自然地解释了千倍放大。此外，在接近分岔点时，即使存在读出噪声，也可以从动作电位的时序中读出TRP通道动力学所包含的大部分温度信息。尽管接近此类分岔点通常需要精细调节参数，但我们提出，让反馈从序参量（动作电位频率）作用于控制参数，可以稳健地使系统维持在分岔点附近。这种稳健性表明，在其他同样需要检测变化环境中微弱信号的感觉系统中，也可能存在类似的反馈机制。

正文

引言

许多生化通路的主要作用是放大微弱信号——只有在整合来自众多各自带有噪声的分子传感器的输入后，这种信号在统计学上才显著。颊窝器官就是一个引人注目的例子，红外感知蛇类利用它进行热成像 [1–4]。该器官由鼻孔附近的一个小开口组成，形成针孔照相机的光圈 [1,5,6]。入射辐射会加热凹膜；这是一层位于开口后方的薄（$\approx 10\ \mu$m）组织 [3]。数千个感觉神经元将初级三叉传入神经投射至凹膜 [2,6], ，在凹膜处检测由此产生的温度变化，并将其作为动作电位（AP）频率的变化进一步向下游传递 [2–4]。蛇利用这一器官进行夜间伏击捕猎，能够探测并定位温血猎物产生的微弱辐射热，距离最远可达 ≈ 1 m [7]。

对单根神经纤维进行的精细实验结合热学建模 [2,6] 表明，神经末梢能够可靠地检测小至 1 mK 的温度变化。与此同时，近期的实验结果已证明，这种分子传感器是一种 TRPA1 热敏离子通道 [8]。尽管这些通道属于已表征的最敏感单个蛋白质之列，但其敏感度仍比神经纤维低三个数量级；随着温度升高，它们按照一个宽度约为 $\Delta T \approx 1$ K 的 S形函数开启 [8]。此外，这些传感器必须在冷血蛇类体内发挥作用，而蛇类的体温会随环境变化而波动数千毫开尔文。

颊窝器官如何才能可靠地测量温度变化，其精度比单个通道高出三个数量级？单个 TRPA1通道所提供的信息极少，无法准确反映毫开尔文变化

的温度：它的开放概率仅变化 0.1%。原则上，通过对大量通道进行平均，和/或测量时间远长于单个通道的开放时间 τ_c，就可以任意提高温度测量的精度。对 N 个通道进行平均，持续时间为τ_{tot}，可将温度测量误差降低 $\sqrt{N\tau_{\mathrm{tot}}/\tau_c}$倍。这些考量表明，要实现毫开尔文级精度的温度测量，必须以某种方式整合至少一百万次单个通道事件。尽管这些数字令人印象深刻，但未必令人气馁。虽然尚未测量这些神经末梢中TRPA1通道的密度，但可以合理地认为，其数量可能在数十万到数百万之间。相关时间为 $\tau_c = 1 - 10$ 毫秒时 [9]，原则上有足够的信息在 $10 - 100$ 毫秒内进行毫开尔文级精度的测量。

然而，神经元如何有效整合并放大来自众多单个通道的信息，并将其转化为动作电位（AP）放电增加这一形式的读出，仍有待阐明：即使通过对一百万次单个通道事件取平均，能够达到 1 mK 的所需精度，要保留这些信息，读出也必须将信号充分放大到高于读出噪声的水平。

本文提出一个模型，说明这种整合与放大如何通过机制实现。在我们的模型中，放大源于动力学分岔处发散的易感性。这种放大由单个 TRP通道之间的正反馈驱动；众所周知，这些通道不仅对温度敏感，也对电压敏感 [10–13]。我们将论证，一个纳入这种正反馈的单个终末神经团电压动力学通用模型，自然会呈现动力学分岔。在分岔附近，动作电位放电速率对温度的依赖关系可以变得任意陡峭，而动作电位发生时间的统计特征则包含分布在各个通道中的全部可用信息中一个数量级为 1 的比例。此外，我们将展示，序参量（即动作电位频率）反馈至分岔控制参数这一简单机制，如何使系统自然地处于这一转变附近，即使背景条件发生剧烈波动也是如此。尽管分子层面的具体机制可能各不相同，我们提出的反馈机制或许揭示了一个更普遍的设计原则，可解释由众多含噪传感器构成的多种信号系统为何具有很高的灵敏度。

模型定义

如图 1 所示，我们考虑一个用于描述单个终末神经团电压动力学的最简模型。如果阳离子流经开放的 TRP 通道，电压便会上升（膜去极化）。我们将开放概率 p_{o} 设为电压的 S形函数，

$$p_{\mathrm{o}}(V,T) = \left(1 + e^{-\left(V - V_{\frac{1}{2}}(T)\right)/\Delta V}\right)^{-1}, \tag{1}$$

以拟合实验测量结果 [10–16], ，并令半最大值电压$V_{\frac{1}{2}}(T) = V_{\frac{1}{2}}(0) - (T/\Delta T)\Delta V$随温度变化；该电压会随温度升高而降低 T（从而提高开放概率）；典型值为 $\Delta V = 30$ 毫伏和 $\Delta T = 1$ 开尔文。我们假设通道开放时，电流 I_c 会流经该通道 [1]。与电压依赖性开放概率结合后，这自然会产生正反馈：通道开放会引发内向电流，使细胞膜两侧的电压升高，进而提高其他通道的开放概率。相反的作用力（“负反馈”）会在时间尺度 τ_{rest}内驱动电压趋向膜静息电位 V_{rest}，有效地综合体现主动离子转运体、其他通道，以及沿细胞膜两侧浓度梯度进行的被动扩散的作用 [17]。

这些过程导致如下动力学:

$$\frac{\mathrm{d}V}{\mathrm{d}t} = \underbrace{\frac{I_c}{c_{\mathrm{mem}}} p_{\mathrm{o}}(V,T) - \frac{1}{\tau_{\mathrm{rest}}}\left(V - V_{\mathrm{rest}}\right)}_{=:v(V)} + \mathrm{noise}, \tag{2}$$

[1]为简化起见，我们假设电流 I_c 与电压无关，但即使电流随电压以非奇异的方式增大，我们的主要结论仍应成立。

其中， c_{mem} 表示单位（单个）通道面积的膜电容；噪声源于通道的随机开启、电荷和温度涨落，以及其他来源，下面将对此进行讨论。我们用一种简单的近似来补充这些连续的电压动力学，以描述动作电位动力学。在神经元中，当电压达到某个临界值时，电压会经历高度刻板的变化——产生一个由电压敏感通道驱动、具有非线性动力学特征的动作电位 [18]。为了用易于处理的模型捕捉这种刻板的动力学，我们按如下方式扩展电压动力学（公式 2）：每当电压越过阈值，就会“触发”一个动作电位（AP），随后系统重置为静息膜电位 V_{rest}，见图 1。

正反馈与负反馈的相对强度决定了是否会触发动作电位，以及触发频率。如我们将在下文所示，当这两种相反作用力的强度相匹配时，动作电位频率可能会对单个通道的特性变得极其敏感，从而使系统达到最大放大。

确定性行为与放大

我们首先关注确定性动力学，$\frac{\mathrm{d}V}{\mathrm{d}t}=0$（见图 1）。温度较高时，只有一个位于高电压处的不动点。我们假设动作电位在低于该高电压不动点的电压下触发。动作电位触发后，系统重置为静息电位，电压又会单调升高，直至达到动作电位阈值。在此极限下，动作电位发生得相对频繁且规律（“规则区间”；图 2 中的浅蓝色背景）。

温度降低时，会经由鞍结分岔出现另外两个不动点，一个稳定，另一个不稳定 [2]。系统重置后，便会停滞在较低的不动点 [3]。因此，在该状态下，确定性极限中的动作电位频率为零（图 2 中的黑色曲线）。只有噪声能够推动动力学越过不稳定不动点，从而触发动作电位，因此动作电位本质上是随机的（“不规则状态”；图 2 中的浅紫色背景）。

在规则区间内接近分岔点时，动作电位频率随与分岔点的距离的平方根变化，因此其斜率在分岔点处发散（见图 2 中的黑线；另见 I 类神经元 [19]）。因此，在这一分岔点附近，温度的微小变化会被强烈放大，导致动作电位频率发生巨大变化，这自然解释了单个通道特性与神经元集体响应之间高达 1000 倍的放大效应。

噪声使分岔范围变宽

在没有噪声的情况下，我们的确定性动力学预测，在分岔附近，温度与动作电位频率之间的关系可以变得任意陡峭。然而，电压动力学中的噪声预计会抑制动作电位频率中的奇异行为（斜率发散），并通过拓宽分岔区域降低最大可能的放大（见图 2）。为获得定量认识，我们考虑两大类噪声：内源 噪声，由各个带有随机噪声的分子传感器的随机特性驱动；以及外源 噪声，它包括所有其他来源。由于内源噪声源于 TRPA1通道的随机开放，我们将其视为这些通道数量 N 的二项分布噪声，其开放概率为 p_{o}，相关时间为 τ_c。外源噪声可能主要由其他通道的随机开放，以及向终末神经团各部分提供相关噪声的电荷和热波动所主导。我们通过特征相关时间 τ_e 和强度 I_e 对这种外源噪声进行唯象建模，并假设所有噪声过程都快于其他动力学特征。在这种情况下，我们可以将噪声过程近似为δ相关：

$$\mathrm{noise}(t)=\underbrace{\frac{I_c}{c_{\mathrm{mem}}}\sqrt{\frac{p_{\mathrm{o}}\left(1-p_{\mathrm{o}}\right)}{N}}\xi_c\left(\frac{t}{\tau_c}\right)}_{\text{intrinsic noise}}+\underbrace{\frac{I_e}{c_{\mathrm{mem}}}\xi_e\left(\frac{t}{\tau_e}\right)}_{\text{extrinsic noise}}, \tag{3}$$

[2]当温度极低时，系统再次呈单稳态，只有一个低电压不动点。我们不再进一步讨论这一状态，但值得注意的是，此时动作电位频率会趋近于零。[3]我们始终假设静息膜电位低于不稳定不动点，而动作电位发放阈值高于该不动点、但低于上不动点。在这种情况下，它们的确切数值并不十分重要。此外，我们假设 $0<\Delta V c_{\mathrm{mem}}/(I_c\tau_{\mathrm{rest}})<1/4$，因此系统可以在单稳态区间和双稳态区间之间切换。

其中， $\xi_c(z)$和 $\xi_e(z)$是方差为 1 的白噪声过程。正如预期的那样，随着噪声增加，动作电位频率的急剧转变会变得模糊（见图 2）；而远离转变区域时，噪声的贡献很小。

分岔附近区域的标度分析

为了定量理解该模型的功能特性，以及动作电位动力学如何依赖于噪声强度和与分岔点的距离，我们重点考察分岔附近的区域。在该区域，动作电位的时序和频率主要由系统穿过含有 $v(V) \approx 0$ 的区域所需的时间决定，其中噪声可近似为：

$$\text{noise near bifurcation} = \frac{\Delta V}{\sqrt{\tau_{\text{rest}}}} \frac{1}{\sqrt{N_{\text{eff}}}} \xi(t), \tag{4}$$

其中， N_{eff} 是一个无量纲数，用于量化噪声强度：

$$N_{\text{eff}}^{-1} := N_{\text{m}}^{-1} + N_{\text{ext}}^{-1}, \qquad \text{with} \tag{5}$$
$$N_{\text{m}} := \frac{N\rho\tau_{\text{rest}}}{\tau_c} \quad \text{and} \quad N_{\text{ext}} := \frac{\Delta V^2 c_{\text{mem}}^2}{I_e^2 \tau_e \tau_{\text{rest}}}.$$

此处， N_{m} 是 N 个独立通道在每个时间τ_{rest}内能够进行的温度测量次数，而 N_{ext}^{-1} 则表征外源噪声。此外，我们定义了 $\rho := \Delta V c_{\text{mem}} / I_c \tau_{\text{rest}}$，作为通道密度的无量纲度量；在分岔点处， $p_{\text{o}}(1-p_{\text{o}}) = \rho \leq 1/4$。根据这些定义，$N_{\text{eff}}$ 是电流中在时间τ_{rest}内可获得的独立温度测量的有效数量。该数量不能超过所有通道中的测量次数 N_{m}，并且受到外源噪声的限制：外源噪声较大时， $N_{\text{eff}} \approx N_{\text{ext}} \ll N_{\text{m}}$ $N_{\text{ext}} \ll N_{\text{m}}$。

为理解动作电位放电时间的统计特性，我们在极小值点 $V_{\min}$ 附近，将 $v(V)$ 的电压动力学近似到二阶。通过利用 $s = t/\tau_s$ 和 $u = (V - V_{\min})/V_s$ 对时间和电压进行重标度，其中

$$\tau_s := \tau_{\text{rest}} \left(\frac{4N_{\text{eff}}}{(1-4\rho)} \right)^{1/3} \sim N_{\text{eff}}^{1/3} \tau_{\text{rest}} \tag{6}$$
$$V_s := \Delta V \left(\frac{4}{(1-4\rho)N_{\text{eff}}^2} \right)^{1/6} \sim N_{\text{eff}}^{-1/3} \Delta V,$$

动力学可简洁地写为

$$\frac{\mathrm{d}u}{\mathrm{d}s} = u^2 + \alpha + \xi(s), \tag{7}$$

其中噪声强度为单位值， u 和 s 为无量纲量。因此，这种重标度动力学仅取决于一个标度变量，该变量与和分岔点的距离呈线性关系：

$$\alpha := \frac{\delta V_{\frac{1}{2}}}{V_s} \frac{\tau_s}{\tau_{\text{rest}}} \sim N_{\text{eff}}^{2/3} \frac{\delta V_{\frac{1}{2}}}{\Delta V}, \tag{8}$$

其中距离为 $\delta V_{\frac{1}{2}}$：_电压_ $V_{\frac{1}{2}}(T)$ 在半最大值处的值 $=$_$V_{\text{分岔}_1}$ $-V_{\frac{1}{2}}(T)$ 与其在分岔处的值 $V_{\text{分岔}_2^1}$ 之间的距离。注意，我们定义 $\delta V_{\frac{1}{2}}$，使得温度升高对应于 $\alpha > 0$；因此，在规则区间中我们有 $\alpha > 0$，而在不规则区间中则有 $\alpha < 0$。如方程 8 所示，噪声实际上扩大了分岔区域：对于固定的 α，过渡区域 $\delta V_{\frac{1}{2}} / \Delta V \sim N^{-2/3}$有效。

动力学的无量纲形式（式 7）还使我们能够确定动作电位频率的标度形式（即两个动作电位之间平均时间的倒数 $\langle t_{\text{AP}} \rangle$）。为此，我们将两个动作电位之间的时间（脉冲间隔时间）近似为动力系统从 $u \to -\infty$ 到 $u \to +\infty$ 所需的时间。我们预计，在分岔附近，这一近似成立，因为穿越时间主要由漂移极小的区域决定，$v \approx 0$。从.....之间的比较可以看出

图 2 中的模拟与理论确实非常吻合。在此近似下，平均脉冲间隔时间 $\langle t_{\mathrm{AP}}\rangle$ 可写为 α的一个非平凡无量纲函数，再乘以特征时间尺度 τ_s:

$$\langle t_{\mathrm{AP}}\rangle = \tau_s M(\alpha), \tag{9}$$

其中 $M(\alpha) := (2^{1/3}\pi^2)\left(\left(\mathrm{A}_1[-2^{2/3}\alpha]\right)^2 + \left(\mathrm{A}_2[-2^{2/3}\alpha]\right)^2\right)$，其中 A 表示艾里函数，参见补充信息和参考文献 [20]。在接近分岔的区域（$\alpha \approx 0$），动作电位的频率 $f_{\mathrm{AP}} := 1/\langle t_{\mathrm{AP}}\rangle$ 按照 $f_{\mathrm{AP}} \sim \tau_s^{-1} \sim N^{-1/3}_{\mathrm{eff}}\tau^{-1}_{\mathrm{rest}}$ 进行标度。相比之下，当 α 为较大的正值时，我们预期系统具有确定性，并且 $\langle t_{\mathrm{AP}}\rangle$ 与噪声强度 N^{-1}_{eff} 无关。利用方程 6 和 8，可得 $M(\alpha) \sim \alpha^{-1/2}$（当 $\alpha \gg 1$ 时），这与确定性预测的标度 $f_{\mathrm{AP}} \sim \delta V_1^{1/2}$ 一致，另见 [21]。[2]

对动作电位频率 f_{AP} 的标度形式求导，可以确定易感性（斜率）$\mathrm{d}f_{\mathrm{AP}}/\mathrm{d}\delta V_{\frac{1}{2}}$ as

$$\frac{df_{\mathrm{AP}}}{d\delta V_{\frac{1}{2}}} = \frac{1}{\tau_{\mathrm{rest}} V_s}\left(\frac{-M'(\alpha)}{M^2(\alpha)}\right). \tag{10}$$

与确定性情形一样，最大斜率在 $\alpha = 0$ 处取得，见图 2。它按 $\tau^{-1}_{\text{静息}} V_s^{-1} \sim N^{1/3}_{\text{有效}}$ 标度，而对数斜率则按 $N^{2/3}_{\text{有效}}$ 标度。正如预期，噪声 $N^{-1}_{\text{有效}}$ 越小，放大效应就越大。

信息保真度

在我们的模型中，各个通道开启动力学中包含的温度信息会传递至电压动力学，继而传递至动作电位放电的统计特性，见图 3a。动作电位序列中包含的信息取决于平均频率对温度的依赖关系以及动作电位时序方差。动作电位时序的噪声越大，频率变化时能够获取的信息就越少。我们可以用与均值相似的方法，根据式 9 确定动作电位时序方差:

$$\mathrm{Var}\left(t_{\mathrm{AP}}\right) = \tau_s^2\ S(\alpha) \sim \tau_{\mathrm{rest}}^2 N_{\mathrm{eff}}^{2/3}, \tag{11}$$

用标度函数 $S(\alpha)$ 表示，具体定义见补充信息。图3c显示了变异系数平方 $\mathrm{Var}\left(t_{\mathrm{AP}}\right) / \langle t_{\mathrm{AP}}\rangle^2$，它在不规则状态下趋近于 1，在规则区间内趋近于 0。

在这两种情况下，观测到的动作电位放电轨迹越长，获得的信息就越多。在我们的模型中，连续动作电位之间的时间彼此不相关，因此信息随时间线性增长——至少当时间远大于典型脉冲间隔时间 $\langle t_{\mathrm{AP}}\rangle$ 时是如此。因此，我们将费 Fisher 信息率 I 定义为一串尖峰中每单位时间所包含的、关于温度变化的费 Fisher 信息，另见 [22]。因此，该信息率的单位为 $\mathrm{s}^{-1}\mathrm{K}^{-2}$，其表达式为

$$\dot{\mathrm{I}} \approx \frac{\left(\partial \langle t_{\mathrm{AP}}\rangle / \partial T\right)^2}{\langle t_{\mathrm{AP}}\rangle \mathrm{Var}\left(t_{\mathrm{AP}}\right)} = \frac{N_{\mathrm{eff}}}{N_{\mathrm{m}}}\mathrm{i}_N\ J(\alpha) = i\ J(\alpha), \tag{12}$$

其中，$\mathrm{i}_N := \rho N/(\tau_c \Delta T^2)$ 是所有 N通道在进行独立测量时所包含的最大费 Fisher 信息率（开放概率在 $V_{\min}$ 处取值），而 $i = \mathrm{i}_N N_{\mathrm{eff}}/N_{\mathrm{m}}$ 是完整电压动力学 $V(t)$ 所包含的费 Fisher 信息率，见补充信息。

我们将 $J(\alpha) := M'(\alpha)^2/(M(\alpha)S(\alpha))$ 称为“信息保真度”，它对应于完整电压动力学中包含的信息率 i 与动作电位层面可获得的信息率之比。因此， $J(\alpha)$ 量化了通道中可获得的温度信息向动作电位放电层面传递的效率。信息率的表达式（式 12）给出了实际信息率的下界：由脉冲间隔时间 t_{AP} 的 $n \geq 2$ 阶累积量/矩变化产生的高阶项只会增加信息量，但预计影响较小。加入二阶项后，信息率变化了 $<1\%$，见补充信息。由于在我们的方案中，关于信号的信息

（温度）仅通过细胞膜电压影响动作电位时序，因此完整电压动力学 $V(t)$ 中包含的信息率 $\dot{i}$ 为 I 提供了上界；我们的数值计算也确实发现，信息保真度 $J(\alpha)\leq 1$；见图 3。

话虽如此，公式 12 表明，所提出的信号传递系统能够高效地传递关于信号的信息：可获取信息 i 以线性方式进入，其中相当大的一部分（大约为 $2/3$，如果将$J(\alpha)=J_{\max}$ 在 α 上最大化）会被动作电位的时间结构捕获；见图3。更一般地，由于 $i_N \sim N$，信息率按 $\sim N/(1+N_{\mathrm{m}}/N_{\mathrm{ext}})$ 缩放，而当 $N_{\mathrm{m}} \gtrsim N_{\mathrm{ext}}$ 时，外源噪声开始变得重要。该论证为最佳通道数量提供了一个粗略估计：通道数量应尽可能少，同时又能最大化从温度变化中获取的信息：$N_{\mathrm{opt}} \sim \rho I_c^2 \tau_c/(I_e^2 \tau_e)$。

如图3所示，在不规则状态下，信息保真度较低。相比之下，在规则区间内，它在 $\alpha \gtrsim 1$ 处饱和，达到 $2/3$。在这一状态下，动作电位频率的方差极低（图3c），而关于温度变化的信息则编码在频率的微小变化中（图3d2）。因此，读出这些信息需要对动作电位进行极其精确的测量；即使动作电位频率读出中的微小噪声，也会在较大的 α 下强烈抑制信息。事实上，如果在公式 12 中，将脉冲间隔时间的方差替换为 $\mathrm{Var}\,(t_{\mathrm{AP}}) \to \mathrm{Var}\,(t_{\mathrm{AP}}) + p_{\mathrm{ro}} \langle t_{\mathrm{AP}} \rangle^2$（对应于随两个动作电位之间平均时间变化的读出噪声，图3b），和/或替换为 $\mathrm{Var}\,(t_{\mathrm{AP}}) \to \mathrm{Var}\,(t_{\mathrm{AP}}) + \sigma_{\mathrm{ro}}^2$（对应于恒定的外源读出噪声，见补充信息），则信息保真度会在靠近分岔处呈现出明显的最大值，其位置仅略微取决于噪声强度。综上，对于 $\alpha \approx 0$，可获取信息最高；这表明，从信息角度来看，将系统置于分岔附近是理想的，也有助于感知信号中的微小变化。

序参量反馈

如果信号的变化始终需要相对于同一背景信号（温度）进行测量，并且膜电容、电阻或通道特性等底层物理属性大多保持不变，那么可以设想，例如，进化过程已对这些属性进行了精细调节，使电压动力学处于相变点。然而，蛇生活在沙漠中，那里的环境背景温度会在通道的自然尺度——毫开尔文——上发生相当大的变化。此外，已知膜通道特性（如电导）还取决于多种细胞因素，例如膜中的 PIP脂质或细胞内钙 [13, 23–27], ，而这些因素会受到许多细胞内过程的影响。因此，似乎不可能仅通过精细调节某些通道和细胞膜属性，就使系统接近分岔点。

受早期关于自组织临界性的研究 [28, 29] 以及近期将这些思想拓展到所谓自组织双稳态框架下不连续相变的研究 [30, 31], 启发，我们在此提出一种特定类型的反馈基元，它无需精细调节，就能稳健地将动力系统调节到任意接近相变的位置。其基本思想是：在具有临界点或分岔点的系统中，序参量 $\mathcal{O}$相对于控制参数 $\mathcal{C}$表现出奇异行为；此时，从序参量到控制参数的反馈——可以简单到 $\mathrm{d}\mathcal{C}/\mathrm{d}t = \mathrm{sign}\,(\mathrm{d}\mathcal{O}/\mathrm{d}\mathcal{C})\,(\gamma - \beta\mathcal{O})$——会使系统维持在临界点附近，见图 4b。由于临界点或分岔点（bif）处的易感性发散，$|\mathrm{d}\mathcal{O}/\mathrm{d}\mathcal{C}|_{\mathrm{bif}} \to \infty$，控制参数的微小变化会触发序参量的大幅变化；反过来，反馈的不动点 $\mathcal{O}^* = \gamma/\beta$ 发生变化 $\Delta\mathcal{O}^*$，对控制参数的影响却微乎其微，$|\Delta\mathcal{C}^*| \sim |\Delta\mathcal{O}^*|(\mathrm{d}\mathcal{O}/\mathrm{d}\mathcal{C})^{-1}$，从而使系统稳健地保持在分岔点附近。

在我们的情形中，动作电位频率充当集体变量，并在分岔点处表现出奇异行为，见图 2。我们将动作电位频率反馈至控制参数——半峰电压 $V_{\frac{1}{2}}$，或者等价地，与分岔点的距离 $\delta V_{\frac{1}{2}}$：在两个动作电位之间的阶段，以速率 γ将其降低 d^-，并在动作电位触发时确定性地将其升高 d^+。带反馈的动力学模拟显示出预期的适应特性：当系统在原始温度下达到平衡后施加温度阶跃 $T_0 \to T_0 + \delta T$，动作电位频率会暂时改变，随后返回刺激前水平 $\gamma d^-/d^+$；见图 4，并与参考文献 [3]比较。这种行为类似于*E. coli* 趋化过程中的信号蛋白 CheA；有人提出，对 CheA 而言，实质上相同类型的反馈机制（只是不涉及临界行为）可用于实现稳健

适应 [32]。类似的稳态调节（或控制理论）机制似乎也与其他情境有关，涵盖从神经可塑性 [33–35] 和离子通道电导的调节 [36]，到听觉系统中的灵敏度 [37]。虽然目前我们尚不清楚蛇体内的序参量反馈如何通过生理机制实现，但它似乎可能由细胞内钙和 PIP脂质介导。具体而言，已知 TRP通道受 PIP脂质调节 [13, 23–27, 38]，而 PIP脂质本身依赖于钙动力学 [26, 27]，因此很可能也受动作电位放电影响。

讨论

在这里，我们提出了一个关于蛇的颊窝器官如何实现灵敏热感知的合理模型。我们的模型解释了分布在许多单独离子通道中的信息如何被读取并转化为放大的集体响应，其灵敏度自然可比单个通道高出一千倍。在我们的模型中，集体响应利用了动力学分岔附近发散的易感性。系统采用一种受自组织临界性启发的机制 [28, 29, 39]，使自身维持在靠近分岔的狭窄、高度放大区域内——即使环境条件随温度变化而发生大幅波动，尽管这种波动发生在较慢的时间尺度上。

我们利用信息论追踪信息从多个通道整合到动作电位放电的过程中如何丢失。我们发现，原则上，保留信息并不需要接近分岔。完整的电压动力学 $V(t)$ 保留了单个通道电流中包含的大部分信息；至少在规则动作电位状态下，单个尖峰的时序也保留了其中比例为 1 阶的信息。然而，除非接近分岔，否则要读出这些信息，下游传感器必须能够分辨动作电位放电速率 0.1% 的变化。只有极其接近分岔时，信号才能被任意放大，使得即便读出机制不精确，或动作电位放电中存在额外噪声，信息仍然可以被获取。

是否存在一种自然方式，使电压动力学能够维持在分岔附近，从而最容易获取温度信息？受自组织临界性 [28, 29] 和控制理论 [39], 相关研究的启发，我们提出，序参量（动作电位频率）对控制参数（半最大值电压 $V_{\frac{1}{2}}(T)$）的反馈，能够使系统稳健地自我调节至分岔点。在最简单的情形下，$V_{\frac{1}{2}}(T)$，如果系统的集体属性——动作电位频率——高于（低于）某个“目标值”，那么单通道属性平均而言就会增加（降低）。这种负反馈尤其稳健，因为分岔点处发散的易感性不仅会带来很强的信号放大，还能确保即使目标值发生变化，控制参数仍保持在其临界值附近，见图4b。

尽管如此，由于两个动作电位之间的时间存在内源噪声（以及反馈中由此产生的随机性），控制参数会围绕其稳态值波动（图4c中的蓝色阴影区域）。这些波动从根本上限制了系统的最大灵敏度：只有那些（暂时）使与分岔点的距离发生的变化远大于控制参数相对于稳态值的典型偏差的温度变化，才能被检测到。正如预期，我们发现适应/反馈速度与灵敏度之间存在权衡：响应越灵敏，所需的适应时间就越长；反过来，适应时间的上限会限制可能达到的灵敏度，见补充信息。此外，稳态时，控制参数是温度的无偏估计量，因此其精度最多可达费 Fisher 信息所给出的水平（克拉美–罗下界）。事实上，正如我们在补充信息中所示，反馈中由内源噪声引起的序参量典型波动，恰好与信息保真度成反比；因此，当动作电位放电受到额外噪声影响时，这些波动在分岔附近最小，参见图3。

从有序量到控制参数的反馈，在其他生物稳态机制中似乎也具有重要意义。首先，将视角从单个神经元扩展到神经元网络时，有人提出稳态可塑性（或放电率稳态）可使网络自组织到接近临界状态，从而有利于信息处理 [34, 35]。这对应一种负反馈机制：神经元的活动作为神经元网络的一种集体属性，会抑制局部突触（耦合）强度。一种特定模型是所谓的 LHG模型 [34, 40], ：突触耦合强度（或控制参数）在背景中不断增加，而在突触前动作电位触发时则会降低。研究表明，该系统会表现出自组织准临界性 [41]，即围绕临界点波动的锯齿振荡——这与我们在反馈情况下观察到的控制参数类似，见补充信息。

同样，研究表明，一种反赫布学习规则（其中连接矩阵随神经元的活动而变化）能够形成对外部输入具有无限易感性的自组织动态临界状态 [42, 43]。最后，神经系统之外也有人讨论过由信号传递系统的集体输出产生的反馈，例如，在大肠杆菌 化学感知中实现稳健适应 [32] ，以及在毛细胞／听觉系统中实现自我调节的临界性 [44]。

这种反馈类型在蛇的背景下有多大可能性？虽然我们尚未发现具体证据表明，调节动作电位频率时单个通道的开放概率会发生变化，但有研究提出，TRP通道可作为钙信号的整合器 [26]：TRP通道由细胞膜磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸 PIP_2, 激活，而后者会受到钙内流的抑制，例如在动作电位之后。因此，可以设想这样一种情形：PIP脂质不断生成，但每当动作电位放电时便迅速降解。在这种情况下，动作电位频率（即序参量）会在负反馈回路中直接反馈至单个通道的活动（即控制参数），正如预期的那样。检验这一假设的一种方法，是通过注入电流等方式，在蝮蛇离体的三叉神经纤维中人工诱发动作电位，并探究暂停注入电流后，动作电位放电是否会暂时减少。类似地，序参量反馈的一个有趣结果是，在序参量（动作电位频率）受多种过程和信号影响的复杂系统中，对不同刺激的响应会相互耦合。尤其是，移除持续时间较长的正向刺激，可能会暂时使系统对其他刺激脱敏。

虽然颊窝器官非常适合用于理解分子信息的整合，因为该信号传递系统的用途非常具体且明确，但在接近分岔或临界点运行的动力系统中嵌入微观传感器这一普遍模式，或许在感觉系统中更为常见，其他情境下的研究也提出了这一观点 [44–56] 事实上，其他生物系统也会通过机制各异、但仍具有共同特征的方式放大微弱信号。例如，大肠杆菌 能够感知配体浓度 1-10% 的变化，从而沿着浅化学梯度移动 [57]。该系统还必须能够在跨越多个数量级的背景浓度范围内运行 [58], ，而这个范围比其灵敏度大四到五个数量级。再如，在内耳中，微弱声音会通过调谐至接近 Hopf分岔的主动过程得到机械放大 [44, 59, 60]。接近分岔使耳朵能够拥有巨大的动态范围和频率辨别能力，并解释了观察到的多种非线性现象，以及安静环境中的声音发射 [44, 61, 62]。

接近临界点的一个缺点是，系统在此处的动力学具有较长的平衡化时间和自相关时间。有人认为，由于这种所谓的“临界减速”，尽管临界性处的易感性最高，但信息速率却会降至最低 [63]。虽然我们的系统在电压动力学层面呈现出临界减速的一些典型特征（分岔处的恢复力为零），但动作电位要么互不相关（无适应时，此时动作电位放电对应于泊松过程 [64]），要么呈负相关（有适应时）；而且在分岔处，可获取信息的速率最高，见图3。

信息在分岔处最容易获取，一个原因是分岔相对而言对噪声具有鲁棒性。与动作电位规则放电的状态不同，分岔状态本身具有噪声，而信息包含在动作电位频率高度放大的变化中。因此，额外的读出噪声不会显著改变系统的感知能力。尽管这种对读出噪声（以及反馈中的噪声，见前文）的鲁棒性确实令人期待，但还有许多其他噪声来源未在此处考虑，它们可能表现出不同的鲁棒性。要仔细表征这些噪声，很可能需要考虑神经末梢内通道的空间分布，并确定凹膜中温度灵敏度的基本极限 [65]。此外，我们在此假设所有噪声源都是δ相关的。对于凹膜中的温度涨落，这一假设很可能并不成立，因为其平衡化时间尺度可能远长于两个动作电位之间的典型时间间隔；另见 [66] ，其中讨论了动作电位动力学中的噪声时间尺度。最后，尽管TRP通道似乎具有内在的电压依赖性，也可以设想这样一种系统：TRP通道受温度门控而不受电压门控，转而触发其他电压门控通道的开放。对此类系统的初步分析表明，加入非TRP通道

不会改变分岔图。不过，额外的通道会降低可用信息——如果TRP通道和非TRP通道中的电流波动量级相当，有效噪声水平大致会加倍，见补充信息。

引人注目的是，颊窝器官似乎在蛇和吸血蝙蝠中独立演化而来；吸血蝙蝠利用一种非常相似的结构，在它们取食血液的哺乳动物身上寻找血管 [67]。吸血蝙蝠适应的是TRPV1通道，而非TRPA1，尽管这些物种的三叉神经元中同时存在TRPA和TRPV家族通道 [68]。这一观测可能表明，这两类TRP通道，或许所有TRP通道，都能够耦合成类似我们提出的分岔。事实上，我们模型中调节正反馈至关重要的电压依赖性，是所有TRP通道共有的特性，包括热激活、冷激活和非热敏TRP通道 [11],；这可能表明，不同TRP亚家族之间存在一种共同的放大机制。

致谢

我们感谢Michael Abbott、Elena Gracheva、Nirag Kadakia、Thomas Shaw、Sarah Veatch及Machta课题组成员所进行的有益讨论，并感谢Michael Abbott、Thierry Emonet、Elena Gracheva和Henry Mattingly对稿件提出的建设性意见。本研究得到美国国立卫生研究院R35GM138341（IRG、BBM）、西蒙斯研究员奖（BBM）以及德国研究联合会（德国研究联合会，DFG）项目编号494077061（IRG）的资助。

参考文献

[1] T. H. Bullock 和 R. B. Cowles，“红外感受器的生理学：蝮蛇的颊窝”，《科学》，第115卷，第2994期，第541–543页，1952年。[2] T. H. Bullock 和 F. P. J. Diecke，“红外感受器的特性”，《生理学杂志》，第134卷，第1期，第47页，1956年。[3] R. C. Goris 和 M. Nomoto，“东方蝮蛇的红外感受”，《比较生物化学与生理学》，第23卷，第3期，1967年。[4] R. C. Goris，“蛇的红外器官：视觉不可分割的一部分”，《爬虫学杂志》，第45卷，第1期，第2–14页，2011年。[5] A. B. Sichert、P. Friedel 和 J. L. Van Hemmen，“蛇对热的感知：利用不完美的探测系统重建输入”，《物理评论快报》，第97卷，第6期，第068105页，2006年。[6] G. S. Bakken 和 A. R. Krochmal，“通过光学与热传递分析确定蝮蛇颊窝的成像特性和灵敏度”，《实验生物学杂志》，第210卷，第16期，第2801–2810页，2007年。[7] J. Ebert 和 G. Westhoff，“响尾蛇（西部菱背响尾蛇）红外灵敏度的行为学检验”，《比较生理学杂志A辑》，第192卷，第941–947页，2006年。[8] E. O. Gracheva、N. T. Ingolia、Y. M. Kelly、J. F. Cordero-Morales、G. Hollopeter、A. T. Chesler、E. E. S´anchez、J. C. Perez、J. S. Weissman 和 D. Julius，“蛇红外探测的分子基础”，《自然》，第464卷，第7291期，第1006–1011页，2010年。[9] Y. Karashima、N. Damann、J. Prenen、K. Talavera、A. Segal、T. Voets 和 B. Nilius，“薄荷醇对瞬时受体电位通道TRPA1的双重作用”，《神经科学杂志》，第27卷，第37期，第9874–9884页，2007年。

[10] T. Voets、G. Droogmans、U. Wissenbach、A. Janssens、V. Flockerzi 和 B. Nilius，“冷敏和热敏TRP通道中温度依赖性门控的原理”，《自然》，第430卷，第7001期，第748–754页，2004年。[11] B. Nilius、K. Talavera、G. Owsianik、J. Prenen、G. Droogmans 和 T. Voets，“TRP通道的门控：与电压的联系？”，《生理学杂志》，第567卷，第1期，第35–44页，2005年。[12] J. Zheng，“TRP通道的分子机制”，《综合生理学》，第3卷，第1期，第221–242页，2013年。[13] I. Diaz-Franulic、H. Poblete、G. Mi˜no-Galaz、C. Gonz´alez 和 R. Latorre，“热激活瞬时受体电位通道中的变构效应与结构”，《生物物理学年度评论》，第45卷，第371–398页，2016年。[14] T. Voets、K. Talavera、G. Owsianik 和 B. Nilius，“利用TRP通道感知”，《自然化学生物学》，第1卷，第2期，第85–92页，2005年。[15] J. F. Cordero-Morales、E. O. Gracheva 和 D. Julius，“瞬时受体电位A1（TRPA1）的胞质锚蛋白重复序列决定其对热和化学刺激的灵敏度”，美国国家科学院院刊，第108卷，第46期，2011年。[16] D. Baez-Nieto、J. P. Castillo、C. Dragicevic、O. Alvarez 和 R. Latorre，“热敏TRP通道：多模态受体的生物物理学”，《瞬时受体电位通道》，第469–490页，2011年。[17] B. Ermentrout 和 D. H. Terman，《神经科学的数学基础》，第35卷，纽约施普林格出版社，2010年。[18] A. L. Hodgkin 和 A. F. Huxley，“细胞膜电流的定量描述及其在神经传导和兴奋中的应用”，《生理学杂志》，第117卷，第4期，第500页，1952年。[19] E. M. Izhikevich，《神经科学中的动力系统》，麻省理工学院出版社，2007年。[20] D. Hathcock 和 J. P. Sethna，“反应速率与噪声鞍结分岔：势垒跨越的重整化群”，《物理评论研究》，第3卷，第1期，2021年。[21] Z. Pi 和 G. Zocchi，“人工轴突中的临界行为”，《物理学通讯杂志》，第5卷，第12期，第125013页，2021年。[22] T. Toyoizumi、K. Aihara 和 S.-i. Amari，“基于尖峰的群体解码中的费 Fisher 信息”，《物理评论快报》，第97卷，第9期，第098102页，2006年。[23] I. S. Ramsey、M. Delling 和 D. E. Clapham，“TRP通道简介”，《生理学年度评论》，第68卷，第619–647页，2006年。[24] T. Rohacs 和 B. Nilius，“磷脂酰肌醇对瞬时受体电位（TRP）通道的调节”，《Pfl¨ugers生理学档案——欧洲生理学杂志》，第455卷，第157–168页，2007年。[25] F. J. Taberner、G. Fern´andez-Ballester、A. Fern´andez-Carvajal 和 A. Ferrer-Montiel，“TRP通道与脂质的相互作用及其对疾病的影响”，《生物化学与生物物理学报——生物膜》，第1848卷，第9期，第1818–1827页，2015年。[26] R. Hasan 和 X. Zhang，“Ca2+ 对TRP离子通道的调节”，《国际分子科学杂志》，第19卷，第4期，2018年。[27] L. Vangeel 和 T. Voets，“瞬时受体电位通道与钙信号传导”，《冷泉港生物学展望》，第11卷，第6期，2019年。[28] D. Sornette，“自组织形成的临界相变：自组织临界性的动力系统反馈机制”，《物理学杂志I》，第2卷，第11期，第2065–2073页，1992年。

[29] D. Sornette、A. Johansen 和 I. Dornic，“将自组织临界性映射到临界性”，《物理学杂志 I》，第 5 卷，第 3 期，第 325–335 页，1995年。[30] S. di Santo、R. Burioni、A. Vezzani 和 M. A. Mu˜noz，“与一级相变相关的自组织双稳态”，物理评论快报，第 116 卷，第 24 期，第 240601 页，2016年。[31] V. Buend´ıa、S. di Santo、J. A. Bonachela 和 M. A. Mu˜noz，“使系统自组织至相变边缘的反馈机制”，《物理学前沿》，第 8 卷，2020年。[32] N. Barkai 和 S. Leibler，“简单生化网络中的鲁棒性”，《自然》，第 387 卷，第 6636 期，第 913–917 页，1997年。[33] J. Zierenberg、J. Wilting 和 V. Priesemann，“稳态可塑性与外部输入塑造神经网络动力学”，《物理评论 X》，第 8 卷，第 3 期，第 31018 页，2018年。[34] O. Kinouchi、R. Pazzini 和 M. Copelli，“神经元网络模型中自组织准临界性的机制”，《物理学前沿》，第 8 卷，2020年。[35] R. Zeraati、V. Priesemann 和 A. Levina，“通过突触可塑性自组织趋向临界性”，《物理学前沿》，第 9 卷，第 619661 期，2021年。[36] T. O’Leary 和 E. Marder，“通过活动依赖性离子通道调节实现耐温神经功能”，《当代生物学》，第 26 卷，第 21 期，第 2935–2941 页，2016年。[37] A. R. Milewski、D. Maoil´eidigh、J. D. Salvi 和 A. J. Hudspeth，“感觉转导的稳态增强”，美国国家科学院院刊，第 114 卷，第 33 期，第 E6794–E6803 页，2017年。[38] O. F. Harraz、D. Hill-Eubanks 和 M. T. Nelson，“PIP2：藏在眼前的血管离子通道关键调节因子”，美国国家科学院院刊，第 117 卷，第 34 期，第 20378–20389 页，2020年。[39] L. Moreau 和 E. Sontag，“在不稳定边界上实现平衡”，物理评论E，第 68 卷，第 2 期，第 020901 页，2003 年。[40] A. Levina 、 J. M. Herrmann 和 T. Geisel，“ 导致神经网络自组织临界性的动态突触”，《自然·物理》，第 3 卷，第 12 期，第 857–860 页，2007年。[41] J. A. Bonachela、S. d. Franciscis、J. J. Torres 和 M. A. Mu˜noz，“无守恒的自组织：神经元雪崩普遍具有临界性吗？”，《统计力学杂志：理论与实验》，第 2010 卷，第 2 期，第 P02015 页，2010年。[42] M. O. Magnasco、O. Piro 和 G. A. Cecchi，“自调谐临界反赫布网络”，物理评论快报，第 102 卷，第 25 期，第 258102 页，2009 年。[43] S. Landmann 、 L. Baumgarten 和 S. Bornholdt，“ 基于活动的重连所致神经网络自组织临界性”，物理评论E，第 103 卷，第 3 期，第 032304 页，2021年。[44] S. Camalet、T. Duke、F. J¨ulicher 和 J. Prost，“毛细胞自调谐临界振荡提供的听觉灵敏度”，美国国家科学院院刊，第 97 卷，第 7 期，第 3183–3188 页，2000年。[45] M. Pascual 和 F. Guichard，“空间生态系统中的临界性与扰动”，《生态学与进化趋势》，第 20 卷，第 2 期，第 88–95 页，2005年。[46] S. L. Veatch、P. Cicuta、P. Sengupta、A. Honerkamp-Smith、D. Holowka 和 B. Baird，“质膜囊泡中的临界涨落”，《ACS 化学生物学》，第 3 卷，第 5 期，第 287–293 页，2008年。

[47] T. Mora 和 W. Bialek，《生物系统是否处于临界性状态？》，统计物理学杂志，第 144 卷，第 268–302 页，2011年。[48] B. B. Machta、S. L. Veatch 和 J. P. Sethna，《细胞膜中的临界卡西米尔力》，物理评论快报，第 109 卷，第 13 期，第 138101 页，2012年。[49] W. L. Shew 和 D. Plenz，《皮层临界性的功能益处》，神经科学家，第 19 卷，第 1 期，第 88–100 页，2013年。[50] J. Hidalgo、J. Grilli、S. Suweis、M. A. Mu˜noz、J. R. Banavar 和 A. Maritan，《基于信息的适应度与生命系统中临界性的涌现》，美国国家科学院院刊，第 111 卷，第 28 期，第 10095–10100 页，2014年。[51] O. Kimchi、S. L. Veatch 和 B. B. Machta，《离子通道可受去混合临界点附近膜域的变构调节》，普通生理学杂志，第 150 卷，第 12 期，第 1769–1777 页，2018年。[52] M. A. Mu˜noz，《专题讨论：生命系统中的临界性与动力学标度》，现代物理评论，第 90 卷，第 3 期，第 31001 页，2018年。[53] A. Stanoev、A. P. Nandan 和 A. Koseska，《临界性组织使受体网络能够处理时变信号》，分子系统生物学，第 16 卷，第 2 期，第 e8870 页，2020年。[54] C. Autorino 和 N. I. Petridou，《胚胎组织中的临界现象》，系统生物学当前观点，第 100433 页，2022年。[55] J. O'Byrne 和 K. Jerbi，《脑临界性究竟有多临界？》，神经科学趋势，第 45 卷，第 11 期，第 820–837 页，2022年。[56] I. R. Graf 和 B. B. Machta，《具有结构化相互作用的多组分混合物中的热力学稳定性与临界点》，物理评论研究，第 4 卷，第 3 期，第 033144 页，2022年。[57] V. Sourjik 和 H. C. Berg，《细菌趋化性中的受体灵敏度》，美国国家科学院院刊，第 99 卷，第 1 期，第 123–127 页，2002年。[58] D. Bray、M. D. Levin 和 C. J. Morton-Firth，《受体聚集：控制灵敏度的一种细胞机制》，《自然》，第 393 卷，第 6680 期，第 85–88 页，1998年。[59] Y. Choe、M. O. Magnasco 和 A. J. Hudspeth，《通过钙2+ 与机械电转导通道的周期性结合放大毛束运动的模型》，美国国家科学院院刊，第 95 卷，第 26 期，第 15321–15326 页，1998年。[60] V. M. Egu´ıluz、M. Ospeck、Y. Choe、A. J. Hudspeth 和 M. O. Magnasco，《听觉中的关键非线性》，物理评论快报，第 84 卷，第 22 期，第 5232–5235 页，2000年。[61] A. J. Hudspeth、F. J¨ulicher 和 P. Martin，《对临界耳蜗的批判：霍普夫分岔胜过全无》，神经生理学杂志，第 104 卷，第 3 期，第 1219–1229 页，2010年。[62] T. Reichenbach 和 A. J. Hudspeth，《听觉物理学：内耳的流体力学与主动过程》，物理学进展报告，第 77 卷，第 7 期，第 076601 页，2014年。[63] M. Vennettilli、A. Erez 和 A. Mugler，《反馈诱导临界点上的多细胞感知》，物理评论E，第 102 卷，第 5 期，第 52411 页，2020年。[64] W. Bialek 和 A. Zee，《利用神经尖峰序列进行编码与计算》，统计物理学杂志，第 59 卷，第 103–115 页，1990年。[65] W. Bialek，《感觉与知觉的物理极限》，生物物理学与生物物理化学年度评论，第 16 卷，第 1 期，第 455–478 页，1987年。

[66] J. H. Goldwyn 和 E. Shea-Brown，《霍奇金–赫胥黎方程中添加通道噪声的内容与位置》，PLoS计算生物学，第 7 卷，第 11 期，2011年。[67] L. K¨urten 和 U. Schmidt，《普通吸血蝠（Desmodus rotundus）的温度感知》，比较生理学杂志，第 146 卷，第 223–228 页，1982年。[68] E. O. Gracheva、J.F. Cordero-Morales、J. A. Gonz´alez-Carcac´ıa、N. T. Ingolia、C. Manno、C. I. Aranguren、J. S. Weissman 和 D. Julius，《神经节特异性剪接是吸血蝙蝠红外感知的基础》，《自然》，第 476 卷，第 7358 期，第 88–91 页，2011年。

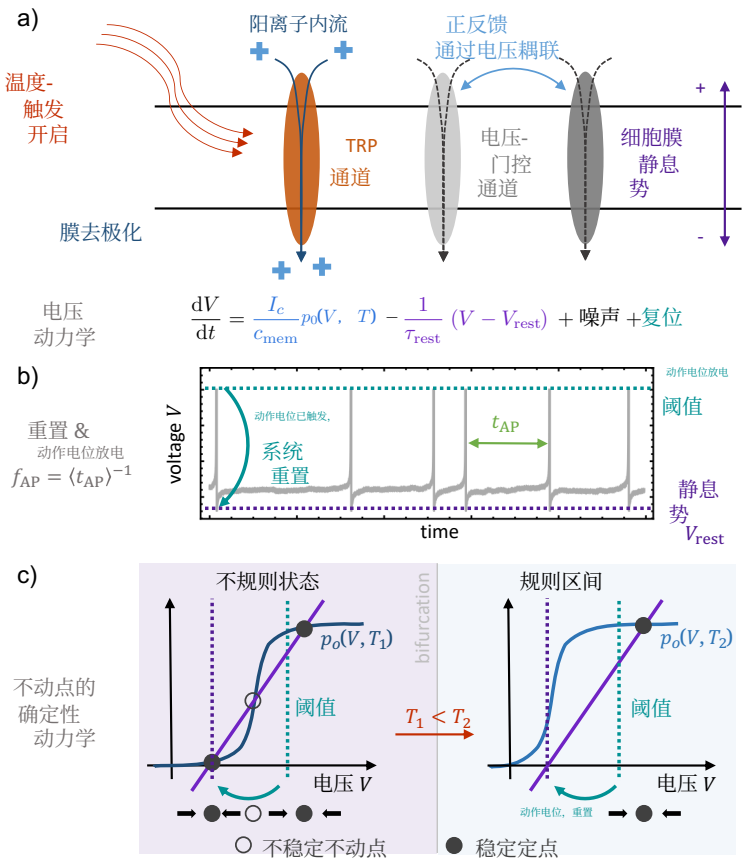

图1：a）模型：阳离子（蓝色匕首）通过开放通道（方程中的蓝色项）流动时，细胞膜电压升高（细胞膜去极化）。开放概率 p_o 是电压的S形函数，其半最大值电压取决于温度（面板 c 中 $T_1 < T_2$ 对应深浅不同的蓝色曲线）。因此，升高温度可能促使通道开放，并导致正反馈：如果一个通道开放，细胞膜两侧的电压随之升高，从而提高其他通道的开放概率。这些动力学可能触发开放事件级联，除非电压能在更短的时间尺度内恢复至细胞膜静息电位（紫色箭头，方程中的紫色项）。b）如果电压越过阈值（青绿色），就会触发一个动作电位，并使系统重置为细胞膜静息电位。c）确定性动力学呈现两个区间：低温下的不规则状态，具有两个稳定不动点（以及一个不稳定不动点）；高温下的规则区间，具有单个稳定不动点。在不规则状态下，重置后，只有噪声将动力系统推过不稳定不动点时，电压才会越过阈值。因此，动作电位很少发生（$f_{\mathrm{AP}} = \langle t_{\mathrm{AP}} \rangle^{-1}$ 较小），且由噪声驱动。相比之下，在规则区间内，重置后电压会确定性地升高，直至达到阈值；动作电位频繁发生（f_{AP} 较大），且大多规律出现。两个区间之间的鞍结分岔发生在左侧两个不动点湮灭时。

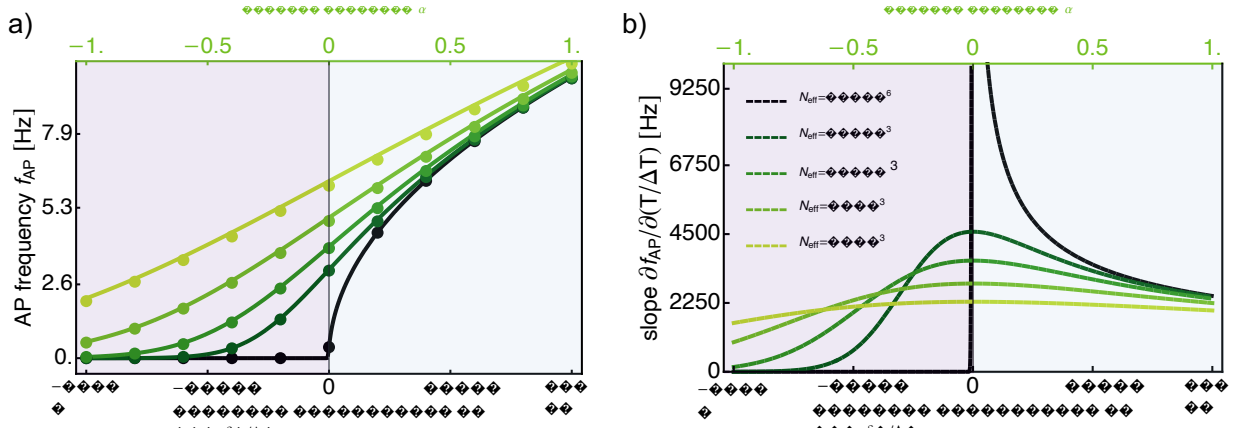

图 2：a) 动作电位的频率 $f_{\mathrm{AP}} = 1/\langle t_{\mathrm{AP}} \rangle$ 从不规则区间（紫色阴影）到规则区间（蓝色阴影）单调增加。在确定性极限（噪声非常小，黑线）下， $f_{\mathrm{AP}} = 0$ 在分岔点以下，而 $f_{\mathrm{AP}} \sim (\delta V_{\frac{1}{2}}/\Delta V)^{1/2} \sim (\delta T/\Delta T)^{1/2}$ 在分岔点以上，导致分岔点 $\delta V_{\frac{1}{2}} = 0$ 处出现非解析行为（此处为 $\delta T = 0$）。对于较大的噪声水平，曲线平滑，过渡区域变宽（由深绿色到浅绿色）。b) f_{AP} 相对于 $\delta T/\Delta T$ （或$\delta V_{\frac{1}{2}}/\Delta V$）的最大斜率（放大）恰好出现在分岔点处，并随噪声水平降低而增加（由浅绿色到黑色）。频率及其导数在底部显示为 $\delta T/\Delta T$ （或等价地， $\delta V_{\frac{1}{2}}/\Delta V$）的函数，在顶部显示为 $N_{\mathrm{eff}} = 8 \times 10^3$ 的标度变量 α（公式 8）的函数。实线为解析结果，符号表示随机模拟结果，参数为 $\Delta V = 30$ 毫伏、 $\Delta T = 1$ 开尔文、 $\tau_{\mathrm{rest}} = \tau_c = 1$ 毫秒、 $I_c/c_{\mathrm{mem}} = 2$ 伏特每秒、 $V_{\mathrm{rest}} = -70$ 毫伏、 $N_{\mathrm{ext}} = \infty$，以及如 b) 所示由浅绿色到黑色递增的 N_{eff}。

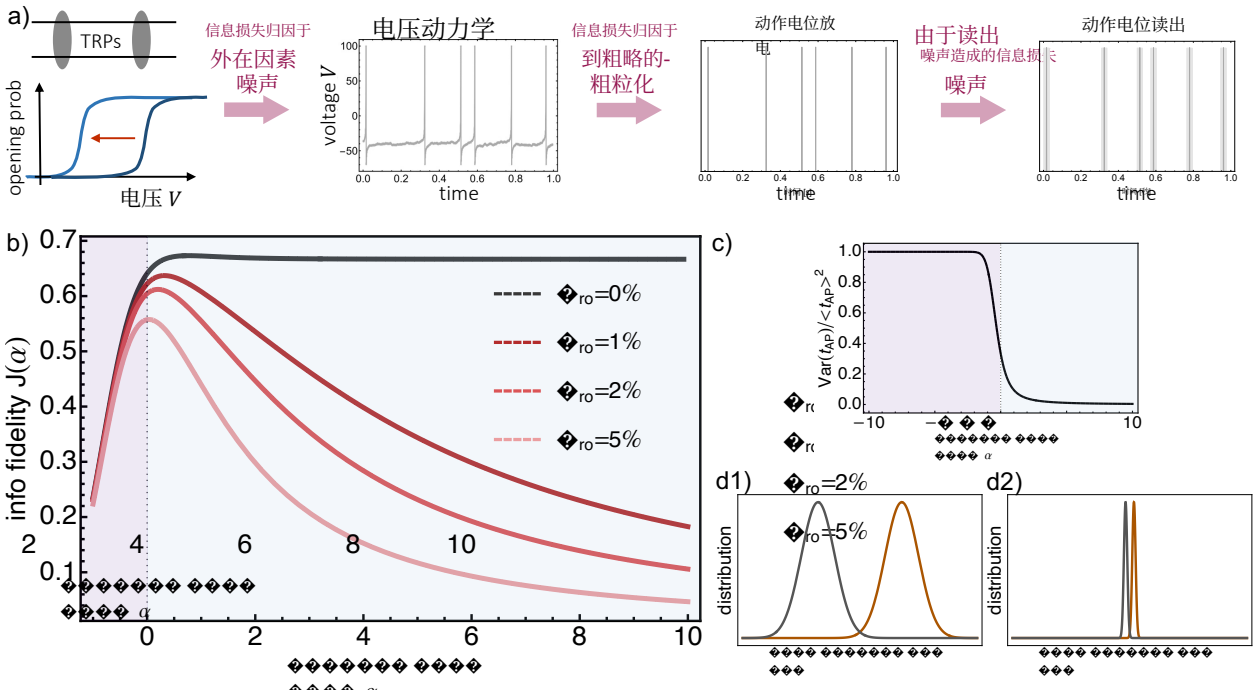

图3：a) 在模型中，关于温度的信息可从各个通道的开启动力学传递到电压动力学，进而传递到动作电位放电的统计特性。完整的电压动力学 $V(t)$ 保留了通道动力学中的大部分信息，且仅受外源噪声干扰。从电压动力学到动作电位放电的过程中，由于粗粒化以及动作电位时序读出中的额外噪声，信息会有所损失。b) 信息保真度 $J(\alpha)$，即动作电位时序中保留的费 Fisher 信息的比例（相对于完整电压动力学中包含的费 Fisher 信息），在分岔 $\alpha = 0$ 附近达到最大值。如果动作电位时序能够被完美读出（黑线），信息保真度会在规则区间 $\alpha \gtrsim 1$ 达到饱和值 $J \approx 0.66$。在规则区间深处，内禀变异系数 $\sigma(t_{\mathrm{AP}})/\langle t_{\mathrm{AP}}\rangle$ 非常小（c），而信息包含在动作电位频率的微小变化中（d2）。如果动作电位读出受到噪声影响，$\mathrm{Var}\,(t_{\mathrm{AP}}) \to \mathrm{Var}\,(t_{\mathrm{AP}}) + p_{\mathrm{ro}}\langle t_{\mathrm{AP}}\rangle^2$，这些频率的微小变化便无法再被分辨，规则区间内的信息保真度会大幅降低。相反，在分岔附近及其左侧，内禀变异系数约为 1（c），而信息包含在响应的强烈放大/均值频率的大幅偏移中（d1）；因此，读出噪声不会显著抑制信息。当读出噪声 p_{ro} 较大时，$J(\alpha)$ 的最大值更加明显，并向 α 的（稍）小值移动。对于恒定读出噪声 $\mathrm{Var}\,(t_{\mathrm{AP}}) \to \mathrm{Var}\,(t_{\mathrm{AP}}) + \sigma_{\mathrm{ro}}^2$，也可得到类似结果，见补充信息。

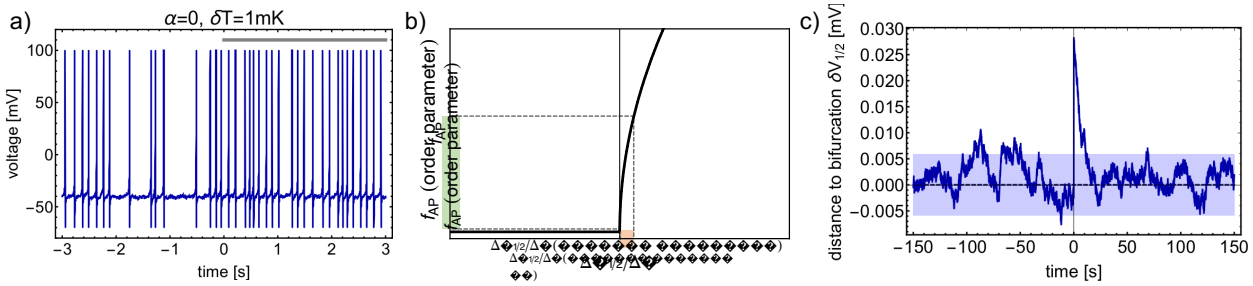

图4：目标频率为 $\gamma d^{-}/d^{+}=5$ 赫兹的自适应系统的电压动力学。在时间 $t=0$，施加一个幅度为 $T_0 \to T_0+\delta T=T_0+1$ 毫开尔文的温度阶跃。a) 温度阶跃使动作电位频率暂时增加（大约翻倍），并在约 $10-20$ 秒后恢复至刺激前水平（左侧时间轨迹中未显示）。b) 由于分岔点处易感性（斜率）发散，维持动作电位频率处于曲线陡峭部分（y 轴上的绿色阴影区域）的反馈，会将系统调节至非常接近分岔点的位置（x 轴上的橙色阴影区域）。c) 在时间 $t=0$施加温度阶跃后，系统到分岔点的距离 δV_{1_2}暂时增加了 ΔV（1 毫开尔文/ΔT） $=0.03$ 毫伏，随后系统通过将半最大值处的电压 V_{1_2}增加相同的幅度，适应回刺激前水平（此处为 $\delta V_{1_2}=0$）。适应时间尺度经过设定，使适应过程大约持续 10 秒。参数为： $N=2^{19}$,- $N_{\text{ext}}=\infty$, $V_{\text{rest}}=-70$ 毫伏,$\Delta V=30$ 毫伏， $\Delta T=1$ 开尔文， $\tau_{\text{rest}}=\tau_c=1$ 毫秒， $I_c/c_{\text{mem}}=2$ 伏特每秒, $\gamma^{-1}=1$ 毫秒， $d^{-}=0.5\times 10^{-5}$和 $d^{+}=10^{-3}$；有关合理参数值的更详细讨论，请参见补充信息。

《分岔从许多嘈杂的离子通道中整合信息》的补充材料

Isabella R. Graf[1⋆], Benjamin B. Machta[1,2†]

[1]耶鲁大学物理系，美国康涅狄格州纽黑文，06511[2]耶鲁大学定量生物学研究所，美国康涅狄格州纽黑文，06511[⋆] isabella.graf@yale.edu

[†] benjamin.machta@yale.edu

在本补充材料中，我们推导正文中所述的动作电位频率和费 Fisher 信息率的解析表达式（并简要讨论极限情形 $\rho \to 1/4$），还进一步说明了从通道动力学粗粒化到电压动力学，再到动作电位放电统计时信息如何丢失。此外，我们讨论了在不同约束下实现放大和信息率最大化的几种情形，并探讨了当 AP 时序受到恒定读出噪声（或恒定噪声与缩放噪声的组合）影响时的信息保真度。简要讨论可能的参数值以及正文所示时间轨迹所采用的参数后，我们专门用一节更深入地讨论适应过程（序参量反馈），包括锯齿振荡的出现，并估算控制参数中的反馈驱动涨落。最后，我们介绍模型的一个改版，其中包含两种通道，分别受电压或温度门控。

补充材料目录

S1 无量纲化 分岔附近电压动力学的归一化 2
0 S2 动作电位频率与动作电位时序方差 22 S3 Fisher信息率 24

S3.1 指数族的费 Fisher 信息.25 S3.2 一阶和二阶近似.26 S3.3 动作电位动力学中的费 Fisher 信息率.
27 S3.4 通道动力学中的费 Fisher 信息.28 S3.5 信息保真度.28

S4 Information transmission 29
onS4.1 完整电压动力学中的信息.29 S4.2 粗粒化为动作电位时序时的信息损失.30

S5 极限情形 $\rho \to 1/4$：恰好位于拐点处的分岔 32 S6 不同约束下的最大放大和信息率 33

S6.1 最大化（对数）斜率.33 S6.2 最大化信息.34

S7 恒定读出噪声 35

S8 代入数值：参数值的估计 35S8.1 正文中时间序列的参数值.37

S9 控制参数（半最大值处的电压）的自组织动力学 38
S9.1 锯齿振荡.38 S9.2 时间“平衡”涨落（“适应噪声”）的估计值.38

S10 具有独立电压门控和温度门控通道的系统 s 41

S1 分岔附近电压动力学的无量纲化

在本节中，我们将展示，如何用一个接近分岔点的单一标度变量，以无量纲形式写出单根神经纤维电压动力学的模型。正如正文所述，对于跨细胞膜的电压 V，我们有以下微分方程：

$$\frac{\mathrm{d}V}{\mathrm{d}t} = \underbrace{\frac{1}{\tau_{\mathrm{rest}}}\left(V_{\mathrm{rest}}-V\right)+\frac{I_c}{c_{\mathrm{mem}}}p_{\mathrm{o}}(V,T)}_{=:v(V)}+\frac{I_c}{c_{\mathrm{mem}}}\sqrt{\frac{p_{\mathrm{o}}(V,T)\left(1-p_{\mathrm{o}}(V,T)\right)}{N}}\xi_c\left(\frac{t}{\tau_c}\right)+\frac{I_e}{c_{\mathrm{mem}}}\xi_e\left(\frac{t}{\tau_e}\right), \tag{S1}$$

开放概率为 $p_{\mathrm{o}}(V,T) = \left(1+e^{-(V-V_{\frac{1}{2}}(T))/\Delta V}\right)^{-1}$，确定性漂移为 $v(V)$，独立白噪声源为 ξ_c, ξ_e，方差为 1（分别源于内禀通道噪声和外源噪声）：

$$\langle \xi_c(s)\xi_c(s')\rangle = \delta(s-s') = \langle \xi_e(s)\xi_e(s')\rangle \tag{S2}$$

$$\langle \xi_c(s)\xi_e(s')\rangle = 0. \tag{S3}$$

为了理解系统在分岔附近的标度行为（此时漂移项的（局部）极小值 v 达到 $v(V_{\mathrm{min}}) = 0$，并出现第二个稳定定点），我们首先在漂移项的极小值附近展开：

$$v(V) = \left[\frac{I_c}{2c_{\mathrm{mem}}}\left(1-\sqrt{1-4\rho}\right)-\frac{1}{\tau_{\mathrm{rest}}}\left(V_{\mathrm{min}}-V_{\mathrm{rest}}\right)\right]+\frac{1}{2\tau_{\mathrm{rest}}\Delta V}\sqrt{1-4\rho}\left(V-V_{\mathrm{min}}\right)^2+\mathcal{O}\left(\left(V-V_{\mathrm{min}}\right)^3\right), \tag{S4}$$

其中

$$V_{\mathrm{min}} = V_{\frac{1}{2}}+\Delta V\log\left[-1+\frac{1}{2\rho}\left(1-\sqrt{1-4\rho}\right)\right] \tag{S5}$$

with

$$\rho = \frac{c_{\mathrm{mem}}\Delta V}{I_c\tau_{\mathrm{rest}}}. \tag{S6}$$

请注意，我们始终假设 $\rho < 1/4$。该条件确保 $(I_c/c_{\mathrm{mem}})p_{\mathrm{o}}(V,\ T)$ 的最大斜率始终大于 $1/\tau_{\mathrm{rest}}$，并且存在一个分岔，使不动点的数量在一个和三个之间变化。在分岔处，漂移中的常数项（方程 S4）为零，我们将分岔处的半峰电压确定为

$$V_{\frac{1}{2}}^{\mathrm{bif}} = \frac{I_c\tau_{\mathrm{rest}}}{2c_{\mathrm{mem}}}\left(1-\sqrt{1-4\rho}\right)+V_{\mathrm{rest}}-\Delta V\log\left[-1+\frac{1}{2\rho}\left(1-\sqrt{1-4\rho}\right)\right]. \tag{S7}$$

以到分岔的距离 $\delta V_{\frac{1}{2}}$ 表示时，

$$\delta V_{\frac{1}{2}} = V_{\frac{1}{2}}^{\mathrm{bif}}-V_{\frac{1}{2}}, \tag{S8}$$

漂移便可简化为

$$v(V) = \frac{1}{\tau_{\mathrm{rest}}}\delta V_{\frac{1}{2}}+\frac{1}{2\tau_{\mathrm{rest}}\Delta V}\sqrt{1-4\rho}\left(V-V_{\mathrm{min}}\right)^2+\mathcal{O}\left(\left(V-V_{\mathrm{min}}\right)^3\right). \tag{S9}$$

忽略高阶项后，电压动力学可表示为

$$\frac{\mathrm{d}V}{\mathrm{d}t} = \frac{1}{\tau_{\mathrm{rest}}}\delta V_{\frac{1}{2}}+\frac{1}{2\tau_{\mathrm{rest}}\Delta V}\sqrt{1-4\rho}\left(V-V_{\mathrm{min}}\right)^2+\frac{\Delta V}{\sqrt{\tau_{\mathrm{rest}}}}\nu\,\hat{\xi}\left(t\right), \tag{S10}$$

ˆ，并包含单位方差白噪声 ξ。这里我们将两个相互独立的白噪声过程合并为一个方差之和的白噪声过程，并利用了对于任意白噪声过程

$$\xi\left(\frac{t}{\tau}\right)=\sqrt{\tau}\hat{\xi}(t), \tag{S11}$$

这可以从

$$\left\langle \xi\left(\frac{t}{\tau}\right)\xi\left(\frac{t'}{\tau}\right)\right\rangle=\delta\left(\frac{t-t'}{\tau}\right)=\tau\delta\left(t-t'\right)=\tau\left\langle \hat{\xi}(t)\hat{\xi}(t')\right\rangle. \tag{S12}$$

此外，我们定义了有效噪声

$$\nu=\sqrt{\frac{\tau_c}{N\tau_{\mathrm{rest}}\rho}+\frac{I_e^2\tau_e\tau_{\mathrm{rest}}}{\left(\Delta V\right)^2c_{\mathrm{mem}}^2}}=\sqrt{N_{\mathrm{m}}^{-1}+N_{\mathrm{ext}}^{-1}}=\sqrt{N_{\mathrm{eff}}^{-1}}, \tag{S13}$$

其标度与有效数量 N_{eff} 成反比，后者表示在膜弛豫时间 τ_{rest}内可进行的独立测量数量。在外源噪声 $N_{\mathrm{ext}}=\infty$为零时，这一有效数量等于 N_{m} 个测量数量，即 N 个独立通道在该时间内能够进行的测量次数。请注意，此处我们作了简化假设：噪声项与电压无关；具体而言，我们将 $p_{\mathrm{o}}(V,\ T)$ 视为常数，并令其取漂移的极小值点 V_{min}处的值，即 $p_{\mathrm{o}}(V,\ T)\ =p_{\mathrm{o}}(V_{\mathrm{min}},\ T)$。因此，$p_{\mathrm{o}}(V,\ T)(1-p_{\mathrm{o}}(V,\ T))\ =\rho$。鉴于我们的解析结果与随机模拟结果吻合良好（见正文图 2），这一假设似乎事后看来是合理的。通过重新标度时间和电压，可将方程 S10 改写为无量纲形式，

$$s=\sigma t=t/\tau_s\qquad\qquad u=\omega\left(V-V_{\mathrm{min}}\right)=\left(V-V_{\mathrm{min}}\right)/V_s. \tag{S14}$$

用这些无量纲变量表示，我们得到

$$\frac{\mathrm{d}u}{\mathrm{d}s}=\frac{\omega}{\sigma}\left[\frac{1}{\tau_{\mathrm{rest}}}\delta V_{\frac{1}{2}}+\frac{1}{2\tau_{\mathrm{rest}}\Delta V}\sqrt{1-4\rho}\frac{1}{\omega^2}u^2+\frac{\Delta V}{\sqrt{\tau_{\mathrm{rest}}}}\nu\ \sqrt{\sigma}\tilde{\xi}\left(s\right)\right], \tag{S15}$$

这里我们再次用到了 $\hat{\xi}\left(\frac{s}{\sigma}\right)=\sqrt{\sigma}\tilde{\xi}(s)$。现在，我们可以选择 ω 和 σ，使 u^2 和 $\xi(s)$ 前的系数为零：

$$\frac{1}{2\tau_{\mathrm{rest}}\Delta V}\sqrt{1-4\rho}\frac{1}{\omega\sigma}\stackrel{!}{=}1 \tag{S16}$$

$$\frac{\Delta V}{\sqrt{\tau_{\mathrm{rest}}}}\nu\frac{\omega}{\sqrt{\sigma}}\stackrel{!}{=}1. \tag{S17}$$

这一选择给出

$$\omega=\left(\frac{1-4\rho}{4\nu^4}\right)^{1/6}\frac{1}{\Delta V}=\frac{1}{V_s} \tag{S18}$$

$$\sigma=\left(\frac{\nu^2\left(1-4\rho\right)}{4}\right)^{1/3}\frac{1}{\tau_{\mathrm{rest}}}=\frac{1}{\tau_s}. \tag{S19}$$

于是，重标度动力学为

$$\frac{\mathrm{d}u}{\mathrm{d}s}=\alpha+u^2+\tilde{\xi}(s)=:f(u)+\tilde{\xi}(s), \tag{S20}$$

其中标度变量为

$$\alpha=\frac{\omega}{\sigma}\frac{1}{\tau_{\mathrm{rest}}}\delta V_{\frac{1}{2}}=\frac{\tau_s}{\tau_{\mathrm{rest}}}\frac{\delta V_{\frac{1}{2}}}{V_s}=\left(\frac{4}{1-4\rho}\right)^{1/6}\frac{1}{\nu^{4/3}}\frac{\delta V_{\frac{1}{2}}}{\Delta V}, \tag{S21}$$

它与和与分岔点的距离 $\delta V_{\frac{1}{2}}$ 呈线性关系（相对于 S形函数 ΔV 的宽度），并按 $\nu^{-4/3}$ 缩放。因此，噪声越低，转变越陡峭：对于恒定的 α，$\delta V_{\frac{1}{2}}/\Delta V\sim\nu^{4/3}$。

S2 动作电位频率与动作电位时序方差

在我们的模型中，如果电压越过阈值，就会触发一个动作电位；我们假设该阈值接近但位于高电压固定点[4]的左侧，随后系统会被重置为膜静息电位。接近分岔时，静息电位与阈值之间的最小漂移接近于零。因此，我们预计，重置后电压达到阈值所需的时间（两个动作电位之间的时间 t_{AP} ）主要由极小值附近的区域决定。相应地，我们用系统从 $V=-\infty$ 到 $V=\infty$ 所需的时间来近似t_{AP} 。为此，按照参考文献 [20], ，我们用相应的反向福克-普朗克方程重写无量纲化动力学（方程 S20），然后可利用该方程计算首次通过时间 t_{AP}（及其矩）：

$$\partial_s p\left(u,s|\,u_0\right)=f(u_0)\partial_{u_0}p\left(u,s|\,u_0\right)+\frac{1}{2}\partial_{u_0}^2 p\left(u,s|\,u_0\right), \tag{S22}$$

其中 $p(\,u,s|\,u_0)\,=p(u(s)\,=u|\,u(0)\,=u_0)$ 表示在过程于 $s=0$ 从 u_0 开始的条件下， $u(s)\,=u$ 的概率密度。请注意，右侧的导数是相对于初始条件求取的（而非相对于 u 的当前值）。

通常，首次通过时间 $S_{u_f|u_0}$ 定义为：一个在 $s=0$ 从 u_0 开始的过程首次越过值 $u_f>u_0$ 所需的时间。其概率密度 $P_{S,u_f|u_0}(s)$ 可以用生存概率表示为：

$$\Pi(s;u_f|u_0)=\int_{-\infty}^{u_f}\mathrm{d}u' p(u',s|u_0), \tag{S23}$$

as

$$P_{S,u_f|u_0}(s)=-\frac{\mathrm{d}\Pi(s;u_f|u_0)}{\mathrm{d}s}. \tag{S24}$$

利用反向福克-普朗克方程（式 S22），可得

$$-1=\int_{-\infty}^{u_f}\mathrm{d}u'\left[p(u',\infty|u_0)-p(u',0|u_0)\right]=\int_{-\infty}^{u_f}\mathrm{d}u'\ \int_0^\infty \mathrm{d}s\ \partial_s p(u',s|u_0)= \tag{S25}$$

$$=\int_{-\infty}^{u_f}\mathrm{d}u'\ \int_0^\infty \mathrm{d}s\ \left[f(u_0)\partial_{u_0}p\left(u',s|\,u_0\right)+\frac{1}{2}\partial_{u_0}^2 p\left(u',s|\,u_0\right)\right]= \tag{S26}$$

$$=\int_0^\infty \mathrm{d}s\ \left[f(u_0)\partial_{u_0}\Pi\left(s;u_f|u_0\right)+\frac{1}{2}\partial_{u_0}^2\Pi\left(s;u_f|u_0\right)\right]= \tag{S27}$$

$$=f(u_0)\partial_{u_0}\left\langle S_{u_f|u_0}\right\rangle+\ \frac{1}{2}\partial_{u_0}^2\left\langle S_{u_f|u_0}\right\rangle. \tag{S28}$$

第一个等式成立，因为 $p(u',\ \infty|u_0)\,=0$ 对所有 $u'<u_f$ 均成立（系统最终会越过阈值u_f），而且 $\int_{-\infty}^{u_f}\mathrm{d}u'p(u',\ 0|u_0)\,=1$（系统在 $u_0<u_f$ 时从 u_f 左侧开始）。此外，在最后一步中，我们利用了以下等式，

$$\left\langle S_{u_f|u_0}\right\rangle=\int_0^\infty \mathrm{d}s\ sP_{S,u_f|u_0}(s)=-\int_0^\infty \mathrm{d}s\ s\frac{\mathrm{d}\Pi(s;u_f|u_0)}{\mathrm{d}s}=-\left[s\Pi(s;u_f|u_0)\right]_0^\infty+\int_0^\infty \mathrm{d}s\ \Pi(s;u_f|u_0)= \tag{S29}$$

$$=\int_0^\infty \mathrm{d}s\ \Pi(s;u_f|u_0). \tag{S30}$$

[4]我们假设温度始终不会低到仅存在一个低电压固定点的程度。也就是说，我们关注具有高电压固定点的单稳态情形，以及同时具有低电压和高电压固定点的双稳态情形。

这个方程还可以用来推导平均首次通过时间平方的微分方程。具体而言，

$$-\left\langle S_{u_f|u_0}\right\rangle = \int_0^\infty \mathrm{d}s\ s\frac{\mathrm{d}\Pi(s;u_f|u_0)}{\mathrm{d}s} = \int_{-\infty}^{u_f}\mathrm{d}u'\int_0^\infty \mathrm{d}s\ s\ \partial_s p(u',s|u_0) = \tag{S31}$$

$$= \int_{-\infty}^{u_f}\mathrm{d}u'\int_0^\infty \mathrm{d}s\ s\left[f(u_0)\partial_{u_0}p\left(u',s|\,u_0\right)+\frac{1}{2}\partial_{u_0}^2 p\left(u',s|\,u_0\right)\right] = \tag{S32}$$

$$= \left[f(u_0)\partial_{u_0}+\frac{1}{2}\partial_{u_0}^2\right]\int_{-\infty}^{u_f}\mathrm{d}u'\int_0^\infty \mathrm{d}s\ s\ p\left(u',s|\,u_0\right) = \frac{1}{2}\left[f(u_0)\partial_{u_0}+\frac{1}{2}\partial_{u_0}^2\right]\left\langle S_{u_f|u_0}^2\right\rangle, \tag{S33}$$

其中我们代入了生存概率的定义（式 S23）以及反向福克-普朗克方程（式 S22）。此外，我们还利用了

$$\int_{-\infty}^{u_f}\mathrm{d}u'\int_0^\infty \mathrm{d}s\ s\ p\left(u',s|\,u_0\right) = \int_0^\infty \mathrm{d}s\ s\ \Pi(s;u_f|u_0) = \left[\frac{1}{2}s^2\Pi(s;u_f|u_0)\right]_0^\infty - \int_0^\infty \mathrm{d}s\ \frac{1}{2}s^2\ \frac{\mathrm{d}\Pi(s;u_f|u_0)}{\mathrm{d}s} = \tag{S34}$$

$$= \int_0^\infty \mathrm{d}s\ \frac{1}{2}s^2 P_{S,u_f|u_0}(s) = \frac{1}{2}\left\langle S_{u_f|u_0}^2\right\rangle. \tag{S35}$$

平均首次通过时间（式 S28）和首次通过时间平方均值（式 S33）所满足的微分方程具有如下形式

$$-H(u_0) = f(u_0)Q'(u_0)+\frac{1}{2}Q''(u_0) \tag{S36}$$

并可通过采用以下试探解求解

$$Q'(u_0) = c(u_0)e^{2V(u_0)}, \tag{S37}$$

其中，V是与漂移对应的势，$f(u_0) = -V'(u_0)$，而 $Q'(u_0) = ce^{2V_{(u_0)}}$ 满足齐次方程 $-V'(u_0)Q'(u_0) = \frac{1}{2}Q''(u_0)$。将该试探解（式 S37）代入微分方程（式 S36），得到

$$c'(u_0) = -2H(u_0)e^{-2V(u_0)}. \tag{S38}$$

平均首次通过时间和首次通过时间平方均值都满足 $Q'(-\infty) = 0$ 和 $Q(u_f) = 0$，因此积分可得

$$Q(u_0) = \int_{u_0}^{u_f}\mathrm{d}u''\ \int_{-\infty}^{u''}\mathrm{d}u'\ 2H(u')e^{-2(V(u')-V(u''))}. \tag{S39}$$

对于平均首次通过时间，$H(u_0) = 1$；对于首次通过时间的均方，$Q(u_0) = 2\left\langle S_{u_f|u_0}\right\rangle$，因此我们得到

$$\left\langle S_{u_f|u_0}\right\rangle = 2\int_{u_0}^{u_f}\mathrm{d}u''\ \int_{-\infty}^{u''}\mathrm{d}u'\ e^{-2(V(u')-V(u''))} \tag{S40}$$

$$\left\langle S_{u_f|u_0}^2\right\rangle = 4\int_{u_0}^{u_f}\mathrm{d}u''\ \int_{-\infty}^{u''}\mathrm{d}u'\ \left\langle S_{u_f|u'}\right\rangle e^{-2(V(u')-V(u''))} = \tag{S41}$$

$$= 8\int_{u_0}^{u_f}\mathrm{d}u''\ \int_{-\infty}^{u''}\mathrm{d}u'\ \int_{u'}^{u_f}\mathrm{d}u''''\ \int_{-\infty}^{u''''}\mathrm{d}u'''\ e^{-2(V(u')-V(u'')+V(u''')-V(u''''))}, \tag{S42}$$

其中 $V(u) = -\alpha u - u^3/3$。

如前所述， $u \to \pm\infty$ 的漂移项很大，因此我们将用系统从 $u_0 = -\infty$ 到 $u_f = \infty$所需的时间来近似首次通过时间。在这种情况下，我们可以求得平均首次通过时间的显式解，并将首次通过时间的方差表示为一个二重积分：

$$\left\langle S_{\infty|-\infty} \right\rangle = 2\int_{-\infty}^{\infty} \mathrm{d}u'' \int_{-\infty}^{u''} \mathrm{d}u' \; e^{-2(V(u')-V(u''))} = \int_0^{\infty} \mathrm{d}y \int_{-\infty}^{\infty} \mathrm{d}z \; e^{-2\left(V\left(\frac{1}{2}(z-y)\right)-V\left(\frac{1}{2}(z+y)\right)\right)} = \tag{S43}$$

$$= 2^{1/3}\pi^2 \left(\mathrm{A}_1^2\left[-2^{2/3}\alpha\right] + \mathrm{A}_2^2\left[-2^{2/3}\alpha\right] \right) =: M(\alpha), \tag{S44}$$

分别为第一类和第二类艾里函数 $\mathrm{A}_{1/2}$ ；另见参考文献 [20]。首次通过时间的方差为

变量

$$\left(S_{\infty|-\infty}\right) = \left\langle S_{\infty|-\infty}^2 \right\rangle - \left\langle S_{\infty|-\infty} \right\rangle^2 = \tag{S45}$$

$$= 8\int_{-\infty}^{\infty} \mathrm{d}u'' \int_{-\infty}^{u''} \mathrm{d}u' \int_{u'}^{\infty} \mathrm{d}u'''' \int_{-\infty}^{u''''} \mathrm{d}u''' \; e^{-2(V(u')-V(u'')+V(u''')-V(u''''))} - \tag{S46}$$

$$- 4\int_{-\infty}^{\infty} \mathrm{d}u'' \int_{-\infty}^{u''} \mathrm{d}u' \int_{-\infty}^{\infty} \mathrm{d}u'''' \int_{-\infty}^{u''''} \mathrm{d}u''' \; e^{-2(V(u')-V(u'')+V(u''')-V(u''''))} = \tag{S47}$$

$$= \left\langle S_{\infty|-\infty} \right\rangle^2 - 8\int_{-\infty}^{\infty} \mathrm{d}u'' \int_{-\infty}^{u''} \mathrm{d}u' \int_{-\infty}^{u'} \mathrm{d}u'''' \int_{-\infty}^{u''''} \mathrm{d}u''' \; e^{-2(V(u')-V(u'')+V(u''')-V(u''''))}. \tag{S48}$$

我们未能以解析形式求出后者（四重）积分，但可以将其化简为以下可通过数值方法求解的二重积分：

$$\mathrm{Var}\left(S_{\infty|-\infty}\right) = \left\langle S_{\infty|-\infty} \right\rangle^2 - 8\pi \int_0^{\infty} \mathrm{d}r \int_0^{\pi/2} \mathrm{d}\varphi \; r\,\mathrm{erfc}\left[\frac{r^3}{\sqrt{2}}\sin\varphi\cos\varphi\right] e^{-\frac{1}{48}r^6(5+3\cos(4\varphi))-2\alpha r^2} =: S(\alpha), \tag{S49}$$

利用互补误差函数 erfc。
回到实际单位，我们得到两个动作电位之间时间间隔 t_{AP} 的均值和方差：

$$\langle t_{\mathrm{AP}} \rangle = \tau_s \left\langle S_{\infty|-\infty} \right\rangle = \tau_{\mathrm{rest}} \left(\frac{4}{\nu^2(1-4\rho)}\right)^{1/3} M(\alpha) = \frac{\tau_{\mathrm{rest}}}{\nu^{2/3}} \left(\frac{4}{1-4\rho}\right)^{1/3} M(\alpha), \tag{S50}$$

$$\mathrm{Var}\left(t_{\mathrm{AP}}\right) = \tau_s^2 \mathrm{Var}\left(S_{\infty|-\infty}\right) = \frac{\tau_{\mathrm{rest}}^2}{\nu^{4/3}} \left(\frac{4}{1-4\rho}\right)^{2/3} S(\alpha). \tag{S51}$$

S3 Fisher 信息率

动作电位之间的时序包含多少关于温度的信息？为了量化这些信息，我们首先考察两种极限概率分布：一种是 AP 时序服从高斯分布，另一种是服从指数分布；两种情况下，其均值 $\mu = \mu(c)$ 均取决于控制参数（温度）。

为了量化均值发生无穷小变化时所包含的信息量，我们考察相应概率分布相对于控制参数 c 变化的费 Fisher 信息。费 Fisher 信息（度量）I 对应于库尔贝克-莱布勒散度或相对熵（关于控制参数）的海森矩阵，而后者本身是衡量两个概率分布差异的一种方法。对于定义概率分布$p(x|c)$的单个控制参数 c ，费 Fisher 信息（标量）可写为

$$\mathrm{I} = -\left\langle \partial_c^2 \log p(x|c) \right\rangle, \tag{S52}$$

其中平均值取自概率空间，即 x。

如果概率分布为高斯分布，均值为 $\mu = \mu(c)$，方差为 σ，

$$p(x|c) = \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma^2}} e^{-\frac{(x-\mu(c))^2}{2\sigma^2}}, \tag{S53}$$

费 Fisher 信息为

$$\mathrm{I} = \frac{1}{2\sigma^2}\left\langle \partial_c^2 \left(x-\mu(c)\right)^2 \right\rangle = \frac{1}{\sigma^2}\left\langle \left(\mu'(c)\right)^2 - \mu''(c)\left(x-\mu(c)\right) \right\rangle = \left(\frac{\mu'(c)}{\sigma}\right)^2. \tag{S54}$$

这里，我们利用了 $\langle x \rangle = \mu(c)$。
类似地，对于均值为 $\mu(c)$ 的指数分布，

$$p(x|c) = \frac{1}{\mu(c)} e^{-x/\mu(c)}, \tag{S55}$$

我们得到

$$\mathrm{I} = \left\langle \partial_c^2 \frac{x}{\mu(c)} \right\rangle + \partial_c^2 \log\left(\mu(c)\right) = \left(-\frac{\mu''}{\mu^2} + \frac{2(\mu')^2}{\mu^3}\right)\langle x \rangle + \left(\frac{\mu''}{\mu} - \frac{(\mu')^2}{\mu^2}\right) = \left(\frac{\mu'(c)}{\sigma}\right)^2, \tag{S56}$$

因为 $\langle x \rangle = \mu = \sigma$。
因此，在这两种情况下，费 Fisher 信息均由均值变化量与标准差之比决定。这一表达式反映了直观的预期：相对于分布宽度，均值变化越大，信息量就越大。

S3.1 指数族的 Fisher 信息

然而，在一般情况下（包括我们的情况），不仅均值取决于控制参数（温度），高阶矩和累积量也携带温度信息。因此，AP 时序分布变化中所包含的温度变化信息，通常高于仅由均值变化所包含的信息。为了估量高阶项的大小，我们假设已知前 k 个μ_i矩$c(= \langle x^i \rangle_p) = \langle x^i \rangle_{p\ (x|c)}\ \ i = 1, \ldots\ldots, \ k$并知道它们如何依赖于控制参数 c，但对更高阶的矩一无所知。与已知矩相容且不包含额外信息的无偏最大熵分布，即指数族

$$p(x|c) = p\left(x|\vec{\lambda}(c)\right) = \frac{1}{Z\left(\vec{\lambda}(c)\right)} h(x) e^{-\sum_{i=1}^{k} \lambda_i(c) x^i}, \tag{S57}$$

其中 $\vec{\lambda}^T(c) = \{\lambda_i(c)\}_{i=1, \ \ldots\ldots, \ k}$ 是拉格朗日乘子，而 $Z\left(\vec{\lambda}(c)\right)$ 是配分函数

$$Z\left(\vec{\lambda}(c)\right) = \int \mathrm{d}x \ h(x) e^{-\sum_{i=1}^{k} \lambda_i(c) x^i}. \tag{S58}$$

费 Fisher 信息随后由以下公式给出。

$$\mathrm{I} = -\left\langle \partial_c^2 \log\left(p(x|c)\right) \right\rangle = -\left\langle \partial_c \left[\sum_{i=1}^{k} \left(\partial_{\lambda_i} \log\left(p(x|c)\right)\right) \frac{\mathrm{d}\lambda_i}{\mathrm{d}c} \right] \right\rangle = \tag{S59}$$

$$= -\left\langle \left[\sum_{i=1}^{k} \left(\partial_{\lambda_i} \log\left(p(x|c)\right)\right) \frac{\mathrm{d}^2\lambda_i}{\mathrm{d}c^2} \right] \right\rangle - \left\langle \left[\sum_{i,j=1}^{k} \frac{\mathrm{d}\lambda_i}{\mathrm{d}c} \left(\partial_{\lambda_i}\partial_{\lambda_j} \log\left(p(x|c)\right)\right) \frac{\mathrm{d}\lambda_j}{\mathrm{d}c} \right] \right\rangle = \tag{S60}$$

$$= \sum_{i,j=1}^{k} \frac{\mathrm{d}\lambda_i}{\mathrm{d}c} A_{ij} \frac{\mathrm{d}\lambda_j}{\mathrm{d}c} \tag{S61}$$

其中我们利用了这一点。

$$\langle \partial_{\lambda_i} \log\left(p(x|c)\right)\rangle = -\left\langle x^i \right\rangle - \partial_{\lambda_i} \log Z\left(\vec{\lambda}\right) = 0 \ \forall i = 1, \ldots, k, \tag{S62}$$

并定义了协方差矩阵

$$A_{ij} = -\left\langle \partial_{\lambda_i}\partial_{\lambda_j} \log\left(p(x|c)\right)\right\rangle = \left\langle \partial_{\lambda_i}\partial_{\lambda_j}\left[\log Z\left(\vec{\lambda}\right) + \sum_{l=1}^{k} \lambda_l x^l\right]\right\rangle = \tag{S63}$$

$$= \partial_{\lambda_i}\partial_{\lambda_j} \log Z\left(\vec{\lambda}\right) = \frac{1}{Z}\partial_{\lambda_i}\partial_{\lambda_j} Z - \frac{1}{Z^2}\left(\partial_{\lambda_i} Z\right)\left(\partial_{\lambda_j} Z\right) = \tag{S64}$$

$$= \left\langle x^{i+j}\right\rangle - \left\langle x^i\right\rangle \left\langle x^j\right\rangle. \tag{S65}$$

如公式 S61 所示，费 Fisher 信息的表达式仍取决于拉格朗日乘子。为了将其改写为用矩表示的形式，我们注意到

$$\frac{\partial \mu_i}{\partial \lambda_j} = -\partial_{\lambda_i}\partial_{\lambda_j} \log Z = -A_{ij}, \tag{S66}$$

由于 $\mu_i = \left\langle x^i \right\rangle = -\partial_{\lambda_i} \log Z$。因此，采用矩阵记法,

$$\Delta\vec{\mu} = -A\Delta\vec{\lambda} \qquad \text{or} \tag{S67}$$

$$\Delta\vec{\lambda} = -A^{-1}\Delta\vec{\mu}, \tag{S68}$$

并且我们发现

$$\mathrm{I} = \sum_{n,i,j,m=1}^{k} \mu_n'(c)\left(A^{-1}\right)_{in} A_{ij}\left(A^{-1}\right)_{jm}\mu_m'(c) = \sum_{n,m=1}^{k} \mu_n'(c)\left(A^{-1}\right)_{nm}\mu_m'(c) = \vec{\mu}'(c)^T A^{-1}\vec{\mu}'(c) \tag{S69}$$

关于费 Fisher 信息，可用矩相对于控制参数的变化 $\mu_i'(c)$和协方差矩阵 A来表示。

S3.2 一阶和二阶近似

如果只有关于一阶矩（均值）的信息可用， $k = 1$，Fisher 信息的表达式（式 S69）可简化为

$$\mathrm{I}_1 = \frac{(\mu_1')^2}{A_{11}} = \frac{(\mu_1')^2}{\langle x^2\rangle - \langle x\rangle^2} = \frac{(\mu_1')^2}{\mu_2 - \mu_1^2} = \frac{(\mu_1')^2}{\sigma^2}, \tag{S70}$$

与我们之前看到的高斯分布和指数分布示例一致。若同时考虑一阶矩和二阶矩，则可得 Fisher 信息关于累积量 $\kappa_i = \kappa_i(c)$ $i = 1, \ldots, 4$ 的以下表达式:

$$\mathrm{I}_2 = \frac{\kappa_2\left(\kappa_2'\right)^2 - 2\kappa_3\kappa_1'\kappa_2' + \left(2\kappa_2^2 + \kappa_4\right)\left(\kappa_1'\right)^2}{2\kappa_2^3 - \kappa_3^2 + \kappa_2\kappa_4}. \tag{S71}$$

这种二阶近似 I_2 与一阶近似 I_1 相比如何? 由于第三和第四累积量分别需要计算六重和八重积分（类似于均值和方差分别需要计算的二重和四重积分，见式 S42），我们无法可靠地通过数值方法确定它们。相反，我们通过随机模拟确定第三和第四累积量，并使用第一和第二累积量的显式表达式（式 S44、S49）及其导数来计算相对误差。

$$\frac{\mathrm{I}_2 - \mathrm{I}_1}{\mathrm{I}_1}. \tag{S72}$$

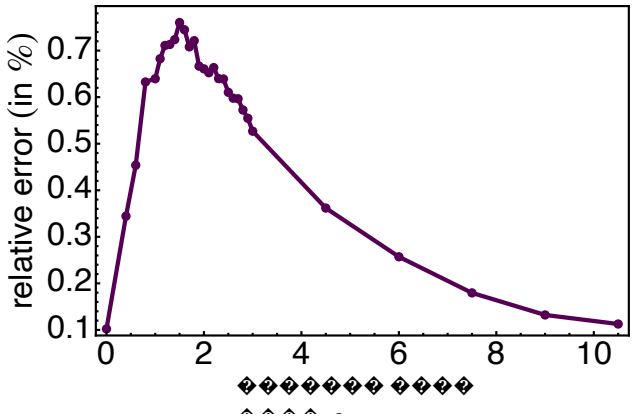

图 S1：相对于最低阶近似 I_1，（公式 S70），费 Fisher 信息的二阶近似 I_2（公式 S71）的相对误差 $(I_2 - I_1)/I_1$。

结果如图 S1 所示。对于 $\alpha \approx 1-3$，误差最大，但始终低于 1%，这表明一阶近似 I_1 可能是一个合理的估计。此外，正如预期的那样，误差始终为正，因为关于二阶矩的额外信息只会增加信息量，$I_2 \geq I_1$。因此，正文中给出的信息（率）总是倾向于低估动作电位之间时间间隔的完整分布所包含的信息。同时，我们知道信息保真度受 1 的上界限制，从而提供了一个（较弱的）上界。

S3.3 动作电位动力学中的费舍尔信息率

目前讨论的 Fisher 信息 I 针对的是单次观测，也就是对相邻两个动作电位之间时间间隔的一次测量。由于在我们的模型中（至少在没有序参量反馈的情况下），连续动作电位之间的时间间隔彼此独立，因此信息会随着观测次数（也就是时间）线性增长。平均而言，进行一次这样的观测需要时间 $\langle t_{\mathrm{AP}} \rangle$，我们可以将（动作电位动力学中的）信息率定义为

$$\dot{\mathrm{I}}^{(T)} = \frac{\mathrm{I}}{\langle t_{\mathrm{AP}} \rangle} \approx \frac{\mathrm{I}_1}{\langle t_{\mathrm{AP}} \rangle} = \frac{1}{\tau_s M(\alpha)} \frac{\left(\frac{\mathrm{d}M(\alpha(T))}{\mathrm{d}T}\right)^2}{S(\alpha)} = \frac{1}{\tau_s M(\alpha)} \frac{\left(M'(\alpha)\frac{\mathrm{d}\alpha}{\mathrm{d}T}\right)^2}{S(\alpha)} = \tag{S73}$$

$$= \frac{1}{\tau_s}\left(\frac{\tau_s}{\tau_{\mathrm{rest}}}\frac{\Delta V}{V_s}\right)^2 \left(\frac{\mathrm{d}V_{\frac{1}{2}}/\mathrm{d}T}{\Delta V}\right)^2 J(\alpha) = \frac{1}{\tau_s}\left(\nu^8 \frac{4}{(1-4\rho)}\right)^{1/3} \frac{1}{(\Delta T)^2} J(\alpha) = \tag{S74}$$

$$= \frac{1}{\tau_{\mathrm{rest}}\nu^2}\frac{1}{(\Delta T)^2} J(\alpha) = \frac{\rho N}{\tau_c (\Delta T)^2}\frac{N_{\mathrm{eff}}}{N_{\mathrm{m}}} J(\alpha) \tag{S75}$$

在费 Fisher 信息的最低阶近似中，我们利用了 $\frac{\mathrm{d}V_{\frac{1}{2}}}{\mathrm{d}T} = -\Delta V/\Delta T$，并定义了

$$J(\alpha) = \frac{(M'(\alpha))^2}{M(\alpha)S(\alpha)}, \tag{S76}$$

我们将其称为“信息保真度”（见下文）。温度 δT 发生微小变化时的费 Fisher 信息率为

$$\dot{\mathrm{I}}^{(T)}(\delta T)^2 = \frac{\rho N}{\tau_c}\frac{N_{\mathrm{eff}}}{N_{\mathrm{m}}} J(\alpha)\left(\frac{\delta T}{\Delta T}\right)^2, \tag{S77}$$

其中，ΔT 表示S形开启概率相对于温度的宽度。

请注意，方程 S75 中给出的费 Fisher 信息率是针对温度的无穷小变化，而不是针对与分岔点的距离。后者是

$$\dot{\mathrm{I}}^{(V)} = \dot{\mathrm{I}}^{(T)} \left(\frac{\Delta T}{\Delta V}\right)^2 = \frac{\rho N}{\tau_c (\Delta V)^2} \frac{N_{\mathrm{eff}}}{N_{\mathrm{m}}} J(\alpha). \tag{S78}$$

S3.4 通道动力学中的费 Fisher 信息

动作电位动力学中的信息率（公式 S75）与所有各个通道的动力学中可获得的信息率有何关系?

单个通道仅遵循开放概率为 $p_{\mathrm{o}}(T,\ V)$ 的伯努利分布。因此，单个通道关于温度的费 Fisher 信息 $\imath_1^{(T)}$ 为

$$\imath_1^{(T)} = -\sum_{x=0,1} p(x|p_{\mathrm{o}}) \partial_T^2 \log p(x|p_{\mathrm{o}}) = -(1-p_{\mathrm{o}}) \partial_T^2 \log(1-p_{\mathrm{o}}) - p_{\mathrm{o}} \partial_T^2 \log p_{\mathrm{o}} = \tag{S79}$$

$$= \frac{\left(\frac{\mathrm{d}p_{\mathrm{o}}}{\mathrm{d}T}\right)^2}{p_{\mathrm{o}}(1-p_{\mathrm{o}})} = p_{\mathrm{o}}(1-p_{\mathrm{o}}) \frac{1}{(\Delta T)^2}, \tag{S80}$$

其中我们利用了

$$\frac{\mathrm{d}p_{\mathrm{o}}}{\mathrm{d}T} = \frac{\mathrm{d}}{\mathrm{d}T} \left(1 + e^{-(V - V_{\frac{1}{2}}(T))/\Delta V}\right)^{-1} = -p_{\mathrm{o}}^2 e^{-(V - V_{\frac{1}{2}}(T))/\Delta V} \frac{1}{\Delta V} \frac{\mathrm{d}V_{\frac{1}{2}}(T)}{\mathrm{d}T} = \tag{S81}$$

$$= p_{\mathrm{o}}^2 e^{-(V - V_{\frac{1}{2}}(T))/\Delta V} \frac{1}{\Delta T} = p_{\mathrm{o}}(1-p_{\mathrm{o}}) \frac{1}{\Delta T}. \tag{S82}$$

如同我们在引入重标度变量（公式 S19）时所做的那样，在漂移项的极小值处计算开放概率，可得

$$\imath_1^{(T)} = \frac{\rho}{(\Delta T)^2} \tag{S83}$$

这表示单个通道中的信息。每个通道在每个通道开放时间 τ_c 内可以进行一次独立测量。因此，所有 N 个通道关于温度的最大信息率（如果它们进行独立测量），$\dot{\imath}_N^{(T)}$，为

$$\mathrm{i}_N^{(T)} = \frac{N}{\tau_c} \imath_1^{(T)} = \frac{N\rho}{\tau_c (\Delta T)^2}. \tag{S84}$$

类似地，对于与分岔点的距离变化的 Fisher 信息 $\delta V_{\frac{1}{2}}$ 为

$$\mathrm{i}_N^{(V)} = \frac{N}{\tau_c} \imath_1^{(V)} = \frac{N\rho}{\tau_c (\Delta V)^2}. \tag{S85}$$

S3.5 信息保真度

结合方程 S75、S84，动作电位动力学中的费 Fisher 信息率（相对于温度）可以用所有通道中的 Fisher 信息表示为

$$\dot{\mathrm{I}}^{(T)} = \mathrm{i}_N^{(T)} \frac{N_{\mathrm{eff}}}{N_{\mathrm{m}}} J(\alpha), \tag{S86}$$

或者，类似地，对于与分岔点的距离/电压，

$$\dot{\mathrm{I}}^{(V)} = \mathrm{i}_N^{(V)} \frac{N_{\mathrm{eff}}}{N_{\mathrm{m}}} J(\alpha). \tag{S87}$$

因此，“信息保真度” $J(\alpha)$量化了所有通道中包含的信息有多少比例仍然保留在动作电位动力学层面。更准确地说，正如我们将在下一节中详细说明的，$\mathfrak{1}_N N_{\mathrm{eff}}/N_{\mathrm{m}}$ 是测量完整电压动力学时所能获得的信息率。因此，$J(\alpha)$量化了当我们只记录动作电位的发生时间，而非完整的电压动力学时，损失了多少信息。由于信息只会在从电压动力学到动作电位动力学的粗粒化过程中损失，因此 $J(\alpha)$必定始终小于或等于 ≤ 1；我们在数值计算 $J(\alpha)$的解析积分表达式或通过模拟确定其值时，也观察到了这一点。下一节中，我们将更详细地讨论信息在不同粗粒化步骤中（从通道到电压，再到动作电位动力学）是如何损失的。

S4 信息传递

为了理解为什么通道中包含的信息只有一部分能够在动作电位层面上获得，以及其余信息在哪里丢失，我们首先考察完整电压动力学中包含的信息。我们将看到，电压动力学包含的信息与通道中的信息相同（外源噪声造成的信息损失除外）。随后，我们将证明，动作电位的时间信息并不是电压动力学的充分统计量，因此，当仅记录动作电位的时间信息，而不记录完整的电压动力学时，就会丢失信息。

S4.1 完整电压动力学中的信息

假设不只是测量动作电位的时序，而是记录整个电压动力学，那么能获得多少关于温度的信息？为回答这个问题，我们考虑重标度动力学，公式 S20，

$$\frac{\mathrm{d}u}{\mathrm{d}s} = \alpha + u^2 + \tilde{\xi}(s), \tag{S88}$$

并考虑联合概率密度

$$P\left(\vec{u}|\alpha(T)\right) = P\left(\{u_0, u_1, \ldots, u_M\}|\alpha(T)\right) \tag{S89}$$

为了使动力学在时间 $s_i = i\Delta s$ 处达到数值 $u(s_i) = u_i$ 。该条件明确表明，无量纲参数/标度变量 $\alpha = \alpha(T)$（式 S21）取决于温度 T。如果在所有时间 s_i，$i = 0$，……，M 均测量（重标度后的）电压，则（相对于温度的）费 Fisher 信息为

$$\iota^{(T)}_{M,\Delta s} = -\int \mathrm{d}^{M+1}\vec{u}\; P\left(\vec{u}|\alpha(T)\right) \partial_T^2 \log P\left(\vec{u}|\alpha(T)\right). \tag{S90}$$

由于电压动力学是一个马尔可夫过程，联合概率为

$$P\left(\vec{u}|\alpha(T)\right) = P\left(u_0\right) \prod_{i=1}^{M} \Theta\left(u_{i-1} \to u_i|\, \alpha(T)\right), \tag{S91}$$

其中，转移概率为 $\Theta\left(u_{i-1} \to u_i|\, \alpha(T)\right)$，表示在时间 s_{i-1} 状态 u_{i-1} 转移到时间 s_i状态 u_i 的概率，初始条件为 $P(u_0)$。于是，费 Fisher 信息变为

$$\iota^{(T)}_{M,\Delta s} = -\sum_{i=1}^{M} \int \mathrm{d}^{M+1}\vec{u}\; P\left(\vec{u}|\alpha(T)\right) \partial_T^2 \log \Theta\left(u_{i-1} \to u_i|\, \alpha(T)\right). \tag{S92}$$

对随机微分方程 Eq. S20 在无穷小 Δs 上进行积分，可得

$$u_i - u_{i-1} = \Delta s \left(\alpha + u_{i-1}^2\right) + \sqrt{\Delta s} Y, \tag{S93}$$

其中， $Y \sim \mathcal{N}(0,1)$ 服从标准正态分布。在极限 $\Delta s \to 0$, $M \to \infty$ （ $M\Delta s = s_{\mathrm{tot}}$固定）下，转移概率因此为

$$\Theta\left(u_{i-1} \to u_i | \, \alpha(T)\right) = \frac{1}{\sqrt{2\pi\Delta s}} e^{-\left(u_i - u_{i-1} - \Delta s\left(\alpha + u_{i-1}^2\right)\right)^2/(2\Delta s)}, \tag{S94}$$

并且费 Fisher 信息可改写为

$$\iota^{(T)}_{M\to\infty, M\Delta s = s_{\mathrm{tot}}} = \sum_{i=1}^{M} \int \mathrm{d}^{M+1}\vec{u} \; P\left(\vec{u}|\alpha(T)\right) \Delta s \left(\frac{\mathrm{d}\alpha}{\mathrm{d}T}\right)^2 = s_{\mathrm{tot}} \left(\frac{\mathrm{d}\alpha}{\mathrm{d}T}\right)^2, \tag{S95}$$

这里我们利用了 α 关于 T 呈线性关系，且概率经过归一化。按照公式 S75 中的类似步骤，可得

$$\iota^{(T)}_{M\to\infty, M\Delta s = s_{\mathrm{tot}}} = s_{\mathrm{tot}} \tau_s \frac{\rho N}{\tau_c \left(\Delta T\right)^2} \frac{N_{\mathrm{eff}}}{N_{\mathrm{m}}}. \tag{S96}$$

最后，通过 σ、公式 S19 转换回实时间，整个电压动力学中的费 Fisher 信息率为

$$\imath = \frac{\iota}{s_{\mathrm{tot}}}\sigma = \frac{\iota}{s_{\mathrm{tot}}}\frac{1}{\tau_s} = \frac{\rho N}{\tau_c \left(\Delta T\right)^2} \frac{N_{\mathrm{eff}}}{N_{\mathrm{m}}}. \tag{S97}$$

因此，如果不存在外源噪声（$N_{\mathrm{ext}} = \infty$ 或 $N_{\mathrm{eff}} = N_{\mathrm{m}}$），电压动力学会保留通道中所有可用的信息。非零外源噪声（$N_{\mathrm{ext}} < \infty$ 或 $N_{\mathrm{eff}} < N_{\mathrm{m}}$）会引起电压动力学中的波动（此外还有内禀通道噪声导致的波动），从而减少有关温度的可用信息。

S4.2 粗粒化为动作电位时序时的信息损失

如前所示，公式 S75，动作电位时序中的信息率为

$$\dot{\mathrm{I}} = \imath \; J(\alpha), \tag{S98}$$

其中使用了公式 S97。正如正文所示， J（α） < 1 在规则区间和不规则状态下均如此。因此，如果不记录电压动力学，而只记录动作电位的时序，就会丢失信息。在不规则状态下，这种信息损失很容易理解：电压动力学极少引发动作电位，大多徘徊在较低的稳定定点附近。但在规则区间的深处，电压几乎确定性地从静息电位上升至动作电位发放阈值，为何仍会丢失信息？尤其是，对于漂移与位置无关的漂移扩散过程，已知总行进距离是一个充分统计量。相比之下，正如我们将在下一节看到的，动作电位的时序并不是电压动力学的充分统计量——漂移沿轨迹并非常数，对漂移不同的区域取平均会导致信息损失。

S4.2.1 动作电位时序不是充分统计量

假设我们有一个漂移与位置无关的漂移扩散过程，

$$\frac{\mathrm{d}\tilde{u}}{\mathrm{d}s} = \tilde{\alpha} + \tilde{\xi}(s), \tag{S99}$$

那么，系统位于 $\{\tilde{u}(s_0) = \tilde{u}_0$、……、$\tilde{u}(s_M) = \tilde{u}_M\}$ 且满足 $s_i < s_j \; \forall i < j$ 的概率密度为

$$P(\{\tilde{u}_0, \ldots, \tilde{u}_M\}|\tilde{\alpha}) = P(\tilde{u}_0) \prod_{i=1}^{M} \frac{1}{\sqrt{2\pi(s_i - s_{i-1})}} e^{-(\tilde{u}_i - \tilde{u}_{i-1} - \tilde{\alpha}(s_i - s_{i-1}))^2/(2(s_i - s_{i-1}))} = \tag{S100}$$

$$= \underbrace{P(\tilde{u}_0) \left[\prod_{i=1}^{M} \frac{1}{\sqrt{2\pi(s_i - s_{i-1})}} e^{-(\tilde{u}_i - \tilde{u}_{i-1})^2/(2(s_i - s_{i-1}))}\right]}_{=:\tilde{q}(\{\tilde{u}_0, \ldots, \tilde{u}_M\})} \underbrace{e^{-\frac{\tilde{\alpha}^2}{2}(s_M - s_0)} e^{\tilde{\alpha}(\tilde{u}_M - \tilde{u}_0)}}_{=:\tilde{Q}(\tilde{u}_M - \tilde{u}_0|\tilde{\alpha})}, \tag{S101}$$

按照费舍尔–奈曼因子分解定理进行因子分解。于是，区间 s_0至 s_M 之间的总行进距离 $\tilde{u}_M - \tilde{u}_0$ 是该区间内轨迹的充分统计量。因此，在确定性极限下，也就是说，对于 $\tilde{\alpha} > 0$，只记录首次通过时间 $S_{\tilde{u}_f|\tilde{u}_0}$（即 $\tilde{}$ 的首次通过时间），而不记录 $\tilde{u}_0$ 至 $\tilde{u}_f > \tilde{u}_0$ 之间的完整轨迹，包含的信息相同。对于 $\tilde{\alpha} > 0$，恒定漂移扩散过程（式 S99）的首次通过时间服从以下分布：

$$P_{\tilde{S},\tilde{u}_f|\tilde{u}_0}(s|\tilde{\alpha}) = \frac{\tilde{u}_f - \tilde{u}_0}{\sqrt{2\pi s^3}} e^{-(\tilde{u}_f - \tilde{u}_0 - \tilde{\alpha}s)^2/(2s)}. \tag{S102}$$

相应 地，首次通过时间中关于漂移 $\tilde{\alpha}$ 的费 Fisher 信息 is

$$\tilde{\mathrm{I}} = -\int_0^\infty \mathrm{d}s \; P_{\tilde{S},\tilde{u}_f|\tilde{u}_0}(s|\tilde{\alpha}) \partial_{\tilde{\alpha}}^2 \log P_{\tilde{S},\tilde{u}_f|\tilde{u}_0}(s|\tilde{\alpha}) = \int_0^\infty \mathrm{d}s \; P_{\tilde{S},\tilde{u}_f|\tilde{u}_0}(s|\tilde{\alpha}) s = \frac{\tilde{u}_f - \tilde{u}_0}{\tilde{\alpha}}. \tag{S103}$$

按照 S4.1节中的类似步骤，完整轨迹 $\{\tilde{u}(s)\}_{s\in[0,\left\langle \tilde{S}_{\tilde{u}_f|\tilde{u}_0}\right\rangle]}$（截至平均首次通过时间 $\left\langle \tilde{S}_{\tilde{u}_f|\tilde{u}_0}\right\rangle$）中关于 $\tilde{\alpha}$ 的信息为

$$\tilde{\imath} = \left\langle \tilde{S}_{\tilde{u}_f|\tilde{u}_0}\right\rangle = \frac{\tilde{u}_f - \tilde{u}_0}{\tilde{\alpha}}. \tag{S104}$$

在首次通过时间变为确定性的确定性极限下，电压动力学中的信息因此等于首次通过时间中的信息。对于具有位置无关漂移的漂移扩散过程，在规则区间内，信息保真度（如上文所定义）因此等于 1。

然而，在我们的情形中，漂移并非与位置（电压）无关，而且总行进距离并非充分统计量：

$$P(\{u_0,\dots,u_M\}|\alpha) = P(u_0)\prod_{i=1}^M \frac{1}{\sqrt{2\pi(s_i - s_{i-1})}} e^{-\left(u_i - u_{i-1} - \left(\alpha + u_{i-1}^2\right)(s_i - s_{i-1})\right)^2/(2(s_i - s_{i-1}))} = \tag{S105}$$

$$= q\left(\{u_0,\dots,u_M\}\right) Q_1\left(u_M - u_0|\alpha\right) Q_2\left(\sum_{i=1}^M (s_i - s_{i-1})u_{i-1}^2 \middle| \alpha\right), \tag{S106}$$

其中

$$q\left(\{u_0,\dots,u_M\}\right) = P(u_0)\left[\prod_{i=1}^M \frac{1}{\sqrt{2\pi(s_i - s_{i-1})}} e^{-\left(u_i - u_{i-1} - u_{i-1}^2(s_i - s_{i-1})\right)^2/(2(s_i - s_{i-1}))}\right] \tag{S107}$$

独立于 α，此外还有两个取决于 α 的因子：

$$Q_1\left(u_M - u_0|\alpha\right) = e^{-\frac{\alpha^2}{2}(s_M - s_0)} e^{\tilde{\alpha}(u_M - u_0)}, \tag{S108}$$

它取决于总行进距离、 $u(s_M) - u(0)$，以及

$$Q_2\left(\sum_{i=1}^M (s_i - s_{i-1})u_{i-1}^2 \middle| \alpha\right) = e^{-\alpha\sum_{i=1}^M (s_i - s_{i-1})u_{i-1}^2}, \tag{S109}$$

它取决于总平方距离

$$\sum_{i=1}^M (s_i - s_{i-1})u_{i-1}^2 \approx \int_0^{s_M} \mathrm{d}s \; u(s)^2. \tag{S110}$$

因此，充分统计量由总行进距离和总行进距离的平方和共同构成。因此，如果只考虑总行进距离（动作电位的时间），就会丢失信息。

S5 极限情形 $\rho \to 1/4$：分岔恰好发生在拐点处

在极限 $\rho \to \frac{1}{4}^-$ 下，漂移的二阶项（公式 S9）为零，最低阶的非恒定项为三阶项。因此，我们将漂移近似为

$$v(V) = \frac{1}{\tau_{\rm rest}}\left(2\Delta V - V_{\frac{1}{2}} + V_{\rm rest}\right) - \frac{1}{\tau_{\rm rest}}\frac{1}{12\Delta V^2}(V - V_{\frac{1}{2}})^3 + \mathcal{O}\left((V - V_{\frac{1}{2}})^4\right) \tag{S111}$$

在极小值 $V_{\rm min} = V_{\frac{1}{2}}$ 附近。因此，分岔

$$V_{\frac{1}{2}}^{\rm bif} = 2\Delta V + V_{\rm rest} \tag{S112}$$

并且用与分岔点的距离来表示 $\delta V_{\frac{1}{2}} = V_{\text{分岔}} - V_{\frac{1}{2}}$我们有

$$v(V) = \frac{1}{\tau_{\rm rest}}\delta V_{\frac{1}{2}} - \frac{1}{\tau_{\rm rest}}\frac{1}{12\Delta V^2}(V - V_{\frac{1}{2}})^3. \tag{S113}$$

因此，在分岔点附近，我们可以将动力学近似为

$$\frac{{\rm d}V}{{\rm d}t} = \frac{1}{\tau_{\rm rest}}\delta V_{\frac{1}{2}} - \frac{1}{\tau_{\rm rest}}\frac{1}{12\Delta V^2}(V - V_{\rm min})^3 + \frac{\Delta V}{\sqrt{\tau_{\rm rest}}}\nu\ \hat{\xi}\,(t)\,, \tag{S114}$$

其中 t 前面对噪声水平 ν 的定义。和之前一样，现在我们对时间和电压重新缩放

$$s = \tilde{\sigma}t \qquad\qquad u = \tilde{\omega}\,(V - V_{\rm min})\,. \tag{S115}$$

用这些无量纲变量表示，我们得到

$$\frac{{\rm d}u}{{\rm d}s} = \frac{\tilde{\omega}}{\tilde{\sigma}}\left[\frac{1}{\tau_{\rm rest}}\delta V_{\frac{1}{2}} - \frac{1}{\tau_{\rm rest}}\frac{1}{12\Delta V^2}\frac{u^3}{\tilde{\omega}^3} + \frac{\Delta V}{\sqrt{\tau_{\rm rest}}}\nu\ \sqrt{\tilde{\sigma}}\hat{\xi}\,(s)\right]. \tag{S116}$$

选择 $\tilde{\omega}$ 和 $\tilde{\sigma}$，使得 u^3 和 $\hat{\xi}(s)$ 前面的系数分别等于 -1 和 1，

$$\tilde{\sigma} = \frac{\nu}{12^{1/2}\tau_{\rm rest}} \tag{S117}$$

$$\tilde{\omega} = \frac{1}{12^{1/4}\Delta V\nu^{1/2}}, \tag{S118}$$

我们得到以下无量纲化动力学

$$\frac{{\rm d}u}{{\rm d}s} = \tilde{\alpha} - u^3 + \hat{\xi}(s), \tag{S119}$$

其中标度变量为

$$\tilde{\alpha} = \frac{\tilde{\omega}}{\tilde{\sigma}}\frac{1}{\tau_{\rm rest}}\delta V_{\frac{1}{2}} = \frac{12^{1/4}}{\nu^{3/2}}\frac{\delta V_{\frac{1}{2}}}{\Delta V}, \tag{S120}$$

它仍然关于 与分岔点的距离呈线性关系，但相对于噪声表现出不同的标度 e
水平 ν(此处： $\alpha \sim \nu^{-3/2}$ 而非之前的 $\alpha \sim \nu^{-4/3}$) 。
动作电位之间的平均时间，即系统从 $V = V_{\rm rest} \approx -\infty$到 $V = V_{\rm th}$ [5]所需的平均时间，以及相应的方差，表达式为

$$\langle t_{\rm AP}\rangle = \frac{\sqrt{12}\tau_{\rm rest}}{\nu}\tilde{M}(\tilde{\alpha}, u_{\rm th}), \tag{S121}$$

$${\rm Var}\,(t_{\rm AP}) = \frac{12\tau_{\rm rest}^2}{\nu^2}\tilde{S}(\tilde{\alpha}, u_{\rm th}), \tag{S122}$$

[5]阈值电压 $V_{\rm th}$ 无法在此设为 ∞，因为漂移在足够大的 V时会变为负值。 .

其中 现在不仅取决于标度参数，还取决于重标度后的阈值 valu e

$$u_{\mathrm{th}} = \frac{1}{12^{1/4}\nu^{1/2}} \frac{V_{\mathrm{th}}}{\Delta V}. \tag{S123}$$

综合以上各项，我们得到动作电位动力学中的信息率

$$\iota = \frac{N\rho}{\tau_c \left(\Delta V\right)^2} \frac{N_{\mathrm{eff}}}{N_{\mathrm{m}}} \tilde{J}(\tilde{\alpha}) = \mathrm{i}_N^{(V)} \frac{N_{\mathrm{eff}}}{N_{\mathrm{m}}} \tilde{J}(\tilde{\alpha}), \tag{S124}$$

其中

$$\tilde{J}(\tilde{\alpha}) = \frac{\left(\partial_{\tilde{\alpha}} \tilde{M}(\tilde{\alpha}, u_{\mathrm{th}})\right)^2}{\tilde{M}(\tilde{\alpha}, u_{\mathrm{th}}) \tilde{S}(\tilde{\alpha}, u_{\mathrm{th}})}. \tag{S125}$$

因此，动作电位动力学中的信息率与所有通道中的信息率呈线性关系，与之前相同。

S6 不同约束下的最大放大和信息率

本节简要讨论几种在不同约束下最大化（对数）斜率和信息（率）的情形。这里列举的情形并不全面，还可以设想其他各种合理的优化方案。我们将重点讨论针对 ρ 和/或通道数量 N 的优化，因为与例如整体噪声水平 ν 相比，这些似乎更容易控制。

S6.1 最大化（对数）斜率

使相对于 ρ （和 α）的斜率最大化

相对于与分岔点的距离（或等价地，相对于温度）的动作电位频率斜率，在 $\rho \to 0$ 时达到最大值（假设我们同时保持噪声水平/测量次数 ν 不变，并且可以通过例如 $\delta V_{\frac{1}{2}}$ 独立选择 α）：

$$\frac{\mathrm{d}f_{\mathrm{AP}}}{\mathrm{d}\delta V_{\frac{1}{2}}} = \frac{\mathrm{d}}{\mathrm{d}\delta V_{\frac{1}{2}}} \left[\frac{1}{\tau_s M(\alpha)}\right] = -\frac{1}{\tau_s} \frac{M'(\alpha)}{\left(M(\alpha)\right)^2} \left(\frac{\tau_s}{V_s \tau_{\mathrm{rest}}}\right) = \tag{S126}$$

$$= -\frac{1}{\tau_{\mathrm{rest}}} \frac{M'(\alpha)}{\left(M(\alpha)\right)^2} \left(\frac{(1-4\rho)}{4\nu^4}\right)^{1/6} \frac{1}{\Delta V}, \tag{S127}$$

这里我们结合公式 S50、标度变量 α 的定义（公式 S21）以及标度参数 V_s 的定义（公式 S19）得出上述结果。假设我们可以独立于 ρ 选择 α （例如通过 $\delta V_{\frac{1}{2}}$），并保持 ν 固定，则斜率在 $\rho \to 0$ 时达到最大值。不过请注意，极限 $\rho \to 0$ 要求 ν 保持恒定时满足 $N \to \infty$。

对 α 求 $M'(\alpha)/M(\alpha)^2$ 的导数，我们还可以看到，正如正文所述，斜率在 $\alpha = 0$ 时达到最大值：

$$\frac{\mathrm{d}}{\mathrm{d}\alpha} \frac{M'(\alpha)}{M(\alpha)^2}\bigg|_{\alpha=0} = 0 \tag{S128}$$

$$-\frac{\mathrm{d}^2}{\mathrm{d}\alpha^2} \frac{M'(\alpha)}{M(\alpha)^2}\bigg|_{\alpha=0} < 0. \tag{S129}$$

最大化关于 ρ 的对数斜率

对数斜率达到最大值时可得

$$\frac{\mathrm{d}\log f_{\mathrm{AP}}}{\mathrm{d}\delta V_{\frac{1}{2}}}=-\frac{\mathrm{d}\log M(\alpha)}{\mathrm{d}\delta V_{\frac{1}{2}}}=-\frac{M'(\alpha)}{M(\alpha)}\frac{\mathrm{d}\alpha}{\mathrm{d}\delta V_{\frac{1}{2}}}=-\frac{M'(\alpha)}{M(\alpha)}\left(\frac{4}{\nu^8(1-4\rho)}\right)^{1/6}\frac{1}{\Delta V}, \tag{S130}$$

这里我们使用了动作电位之间平均时间的表达式（方程 S50）以及标度变量 α 和 τ_s 的定义。因此，对于固定的 α 和 ν，ρ 越大，对数斜率也越大；在极限 $\rho\to(1/4)^-$ 下，对数斜率发散。

与斜率不同，对数斜率并非在 $\alpha=0$ 时达到最大值，而是随着 $-M'(\alpha)/M(\alpha)$ 向 $\alpha\to-\infty$ 增大而增大。因此，对数斜率在不规则状态的深处达到最大值。然而，由于在这一状态下，两个动作电位之间的时间随 $|\alpha|$ 呈指数级增长 [20], ，系统要实现动作电位频率的变化将需要极长时间。

S6.2 最大化信息

例如，取决于是否存在能量约束及其具体形式，颊窝器官可能会尝试相对于不同的量最大化信息。这里我们简要讨论如何最大化通道电流对应的信息率、每个动作电位携带的信息、每个通道的信息率，以及裸信息率（分别相对于 ρ 和通道数量 N）。

求使通道电流的信息率相对于 ρ 最大化

TRP通道中的电流为

$$\dot{q}=NI_c p_{\mathrm{o}}. \tag{S131}$$

如补充材料 S1 节所述，用漂移项极小值处的开放概率近似（随时间变化的）开放概率，我们可以用电流表示 ρ，即

$$\rho=p_{\mathrm{o}}(1-p_{\mathrm{o}})=\frac{\dot{q}}{NI_c}\left(1-\frac{\dot{q}}{NI_c}\right), \tag{S132}$$

由此得到通道电流的信息率：

$$\frac{\dot{\mathrm{I}}^{(T)}}{\dot{q}}=\frac{1}{\tau_c I_c(\Delta T)^2}\frac{N_{\mathrm{eff}}}{N_{\mathrm{m}}}J(\alpha)\left(1-\frac{\dot{q}}{NI_c}\right), \tag{S133}$$

这里用到了公式 S75。因此，电流越小，单位电流的信息率就越大；等价地，在 N_{m}、N_{eff} 和 α 固定时，$\rho<1/4$ 越小，信息率越大。

求使每个动作电位的信息相对于 ρ 最大化

每个动作电位所携带的信息为

$$\dot{\mathrm{I}}^{(T)}\langle t_{\mathrm{AP}}\rangle=\left(\frac{4}{\nu^8\,(1-4\rho)}\right)^{1/3}\frac{J(\alpha)M(\alpha)}{(\Delta T)^2}, \tag{S134}$$

根据方程 S50 和 S75。对于固定的 α、ν，每个动作电位携带的信息会随着 ρ 增大而增加，并在极限 $\rho\to(1/4)^-$ 时发散，也就是说，这与每单位电流的信息率所处的极限相反。

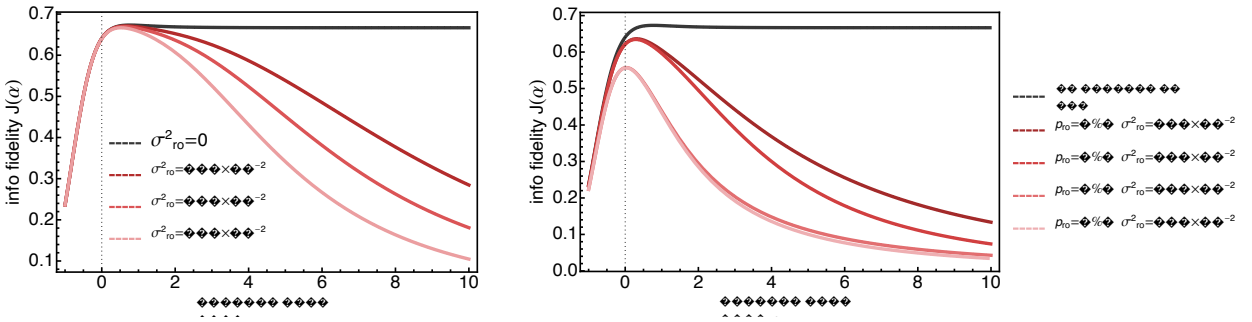

图 S2：如果两个动作电位之间的时间无法被完美读出，而是受到恒定噪声 σ_{ro}^2 的影响，即 $S(\alpha)\to S(\alpha)+\sigma_{\mathrm{ro}}^2$（左），或受到恒定噪声与比例读出噪声相结合的影响$S(\alpha)\to S(\alpha)+p_{\mathrm{ro}}M(\alpha)^2+\sigma_{\mathrm{ro}}^2$（右），则信息保真度 $J(\alpha)$。读出噪声对规则区间内的信息保真度抑制最强，使其在分岔附近形成最大值。正如预期的那样，当噪声足够大时，信息保真度的最大值与饱和值 $2/3$存在显著偏差。

关于通道数量 N 最大化每个通道的信息率

每个通道的信息率为

$$\frac{\dot{\mathrm{I}}^{(T)}}{N}=\frac{\rho J(\alpha)}{\tau_c(\Delta T)^2}\frac{N_{\mathrm{eff}}}{N_{\mathrm{m}}}=\frac{\rho J(\alpha)}{\tau_c(\Delta T)^2}\frac{1}{1+N_{\mathrm{m}}/N_{\mathrm{ext}}},\tag{S135}$$

使用公式 S75。由于外源噪声项，且鉴于 $N_{\mathrm{m}}\sim N$，因此随着通道数量增加，单个通道的信息率会降低，并在 $N=1$ 时达到最大值。

针对通道数量 N 最大化信息率

总信息率为

$$\frac{\rho J(\alpha)}{\tau_c(\Delta T)^2}\frac{N}{1+N_{\mathrm{m}}/N_{\mathrm{ext}}},\tag{S136}$$

根据公式 S75。尽管 $N_{\mathrm{m}}\sim N$，因此它会随着通道数量的增加而增大，并在极限 $N\to\infty$ 下达到最大值。然而，对于 $N_{\mathrm{m}}\gg N_{\mathrm{ext}}$（或等价地，$N\gg(I_c^2\tau_c\rho)/(I_e^2\tau_e)$），$N/(1+N_{\mathrm{m}}/N_{\mathrm{ext}})$ 会趋于饱和，进一步增加 N 仅产生微弱影响。

S7 恒定读出噪声

截至目前，在补充材料中对信息（率）的讨论里，我们考虑了电压动力学／通道中的内源噪声和外源噪声，但尚未考虑读取动作电位时序时的噪声。这种噪声在规则区间尤其相关，因为信息包含在动作电位极为规则的放电所发生的微小变化中。在正文中，我们已表明，与两个动作电位之间的均值时间平方成正比的读出噪声，$\mathrm{Var}\,(t_{\mathrm{AP}})\to\mathrm{Var}\,(t_{\mathrm{AP}})+p_{\mathrm{ro}}\langle t_{\mathrm{AP}}\rangle^2$（或等价地，$S(\alpha)\to S(\alpha)+p_{\mathrm{ro}}M(\alpha)^2$），会显著抑制规则区间中的信息，并使信息在分岔附近出现明显峰值。

恒定读出噪声的情况也一样，$S(\alpha)\to S(\alpha)+\sigma_{\mathrm{ro}}^2$（或缩放噪声与恒定读出噪声的组合），见图 S2。

S8 代入数值：参数值的估计

在正文中，我们论证了，原则上，如果系统处于分岔点，就可能实现任意高的放大。在此我们展示，对于 1 毫开尔文的温度变化，在宏观尺度上实现（两倍）放大

以及 $\mathcal{O}(1)$ 比特的信息确实可以在合理的参数值和合理的时间内实现。更具体地说，我们将证明，对于膜弛豫时间尺度 $\tau_{\text{rest}} \approx 1$ 毫秒，并且通道数量 N 足够大时，以下约束可以同时得到满足：

- $\mathcal{O}$（1）在积分时间为 $\tau_{\text{积分}} < 0.5$ 秒时，可获得关于 $\delta T = 1$ 毫开尔文温度变化的比特信息。
- 静息频率（无刺激时）约为 $f_0 \approx 5$ 赫兹。
- 温度升高 $\delta T = 1$ 毫开尔文时，频率大致翻倍。

为此，我们假设系统恰好处于分岔点 $\alpha = 0$，此时放大（信息保真度）达到最大（接近最大）。对于处于分岔点的系统，其频率（“静息频率”）为

$$f_0 = \frac{1}{\tau_s}\frac{1}{M(0)} =: \frac{\phi^{1/3}}{\tau_{\text{rest}}}\frac{1}{M(0)}, \tag{S137}$$

其中我们定义

$$\phi = \frac{\nu^2(1-4\rho)}{4}. \tag{S138}$$

此外，在积分时间 τ_{int} 内，温度变化 $\delta T = 1$ 毫开尔文（即相较于 $\Delta T = 1$ 开尔文非常小）所获得的费 Fisher 信息为

$$J_{\text{int}} = \dot{\text{I}}(\delta T)^2 \tau_{\text{int}} = \frac{J(0)}{\nu^2}\frac{\tau_{\text{int}}}{\tau_{\text{rest}}}\left(\frac{\delta T}{\Delta T}\right)^2. \tag{S139}$$

这里我们再次假设系统处于分岔点。对公式 S137 求解 ϕ，并将解代入公式 S139，得到

$$J_{\text{int}} = \frac{1-4\rho}{4\phi}J(0)\frac{\tau_{\text{int}}}{\tau_{\text{rest}}}\left(\frac{\delta T}{\Delta T}\right)^2 = \frac{1-4\rho}{4(f_0\tau_{\text{rest}})^3}\frac{J(0)}{M(0)^3}\frac{\tau_{\text{int}}}{\tau_{\text{rest}}}\left(\frac{\delta T}{\Delta T}\right)^2, \tag{S140}$$

其中我们使用了公式 S138。类似地，我们得到频率的相对放大

$$a = \left.\frac{\partial \log f_{\text{AP}}}{\partial T}\right|_{f_0}\delta T = -\frac{M'(0)}{M(0)}\frac{\mathrm{d}\alpha}{\mathrm{d}T}\delta T = -\frac{M'(0)}{M(0)}\frac{\tau_s \Delta V}{V_s \tau_{\text{rest}}\Delta T}\delta T = \tag{S141}$$

$$= -\frac{M'(0)}{M(0)}\frac{\sqrt{1-4\rho}}{2\phi^{2/3}}\frac{\delta T}{\Delta T} = -\frac{M'(0)}{M(0)^3}\frac{\sqrt{1-4\rho}}{2(f_0\tau_{\text{rest}})^2}\frac{\delta T}{\Delta T}. \tag{S142}$$

我们观察到，对于固定的 f_0，积分费 Fisher 信息（公式 S140）和放大（公式 S142）均会随着 ρ 减小而增大。此外，对于固定的 f_0 和目标信息量 $I_{\text{target}} = \dot{\text{I}}(\delta T)^2\tau_{\text{int}}$，$\rho$ 越小，所需的积分时间 τ_{int} 就可以越短。反过来，对于固定的 f_0（固定的 ϕ），根据公式 S138，ρ 越小，所需的噪声水平 $\nu = \sqrt{4\phi/(1-4\rho)}$ 也越小。

如果噪声不构成限制（通道数量足够多 N 且外源噪声较小），因此 $\rho << 1/4$，我们可以将信息和放大近似表示为

$$J_{\text{int}} = \frac{1}{4(f_0\tau_{\text{rest}})^3}\frac{J(0)}{M(0)^3}\frac{\tau_{\text{int}}}{\tau_{\text{rest}}}\left(\frac{\delta T}{\Delta T}\right)^2 \tag{S143}$$

$$a = -\frac{M'(0)}{M(0)^3}\frac{1}{2(f_0\tau_{\text{rest}})^2}\frac{\delta T}{\Delta T}. \tag{S144}$$

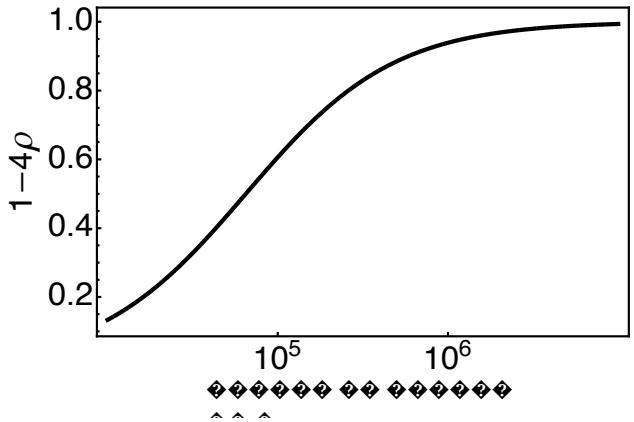

图 S3：增加通道数量，从而减小 ρ，会分别通过因子 $\sqrt{1-4\rho}$ 和 $1-4\rho$ 提高灵敏度和信息。此处根据公式 S148，绘制了 $1-4\rho$ 随通道数量 N 变化的曲线，其中 ϕ 的取值按照公式 S149 选取。

求解 $J_{\mathrm{int}}=4$，其中 $\log_2(\sqrt{J_{\mathrm{int}}}) \sim 1$（比特），且 $a=1$（频率加倍），对于 $\delta T = 10^{-3}\Delta T$ 和 $f_0 = 5$ 赫兹，可得

$$\tau_{\mathrm{rest}} \approx 1\mathrm{ms} \tag{S145}$$

$$\tau_{\mathrm{int}} \approx 400\mathrm{ms}. \tag{S146}$$

$\mathcal{O}(1)$ 比特的信息量，因此，如果膜弛豫时间约为 1 毫秒，且系统的积分时间为 400 毫秒，就能实现频率翻倍。

当然，$\rho = 0$ 在实践中无法实现，任何现实系统中的放大和信息量都会更低（或者，要实现相同的放大和信息量，就需要降低 τ_{rest} 和/或提高 τ_{int}）。为了估算通道数量 N 和外源噪声对 ρ 的影响，我们假设对于给定的外源噪声水平，通道数量经过优化，使内源噪声与外源噪声处于同一数量级（进一步增加通道数量不会显著降低总体噪声），即 $N_{\mathrm{m}} \approx N_{\mathrm{ext}}$。在这种情况下，

$$\nu^2 = \frac{2}{N_{\mathrm{m}}} = \frac{2\tau_c}{N\rho\tau_{\mathrm{rest}}} \approx \frac{2}{N\rho}, \tag{S147}$$

根据公式 S13，我们还考虑到 TRPA1 的典型通道开放时间 τ_c 似乎约为 1 毫秒。因此，根据公式 S138，

$$\rho = \frac{2}{N\nu^2} = \frac{2}{N}\frac{1-4\rho}{4\phi} \qquad \text{or} \qquad \rho = \frac{1}{4+2N\phi}. \tag{S148}$$

对于先前计算出的参数（$f_0 = 5$ 赫兹，$\tau_{\mathrm{rest}} = 1$ 毫秒），我们有

$$\phi = \left(f_0\tau_{\mathrm{rest}}M(0)\right)^3 \approx 3\times 10^{-5}, \tag{S149}$$

对于大约 $N \gtrsim 10^5$ 的情况，$1-4\rho > 0.5$，见图 S3。

S8.1 正文中时间序列的参数值

为生成正文中温度在时间 $t=0$ 发生 $T_0 \to T_0+1$ 毫开尔文阶跃时的电压时间序列，我们选择了参数值 $N = 2^{19}$，$N_{\mathrm{ext}} = \infty$（或者等效地，$N_{\mathrm{m}} = N_{\mathrm{ext}}$ 和 $N = 2^{20} \approx 10^6$），$V_{\mathrm{rest}} = -70$ 毫伏、$\Delta V = 30$ 毫伏、$\Delta T = 1$ 开尔文、$\tau_{\mathrm{rest}} = \tau_c = 1$ 毫秒、$I_c/c_{\mathrm{mem}} = 2$ 伏特每秒和 $V_{\mathrm{rest}} = -70$ 毫伏。此外，在背景恒定时，半最大值电压降低了 $d^- = 0.5\times 10^{-5}$ 毫伏

速率为 $\gamma^{-1} = 1$ 毫秒，并且每触发一次动作电位就增加 $d^+ = 10^{-3}$ 毫伏。对于这些取值，我们有 $\rho = 1.5 \times 10^{-2}$、$\nu \approx 1.1 \times 10^{-2}$、$\phi \approx 3 \times 10^{-5}$和 $\alpha \approx 5 \times 10^2 \delta V_{\frac{1}{2}} / \Delta V$。与此同时，电压 $V_{\frac{1}{2}}$处的半最大值会自适应至动作电位频率为 $f_0 = \gamma d^- / d^+ = 5$ 赫兹时对应的数值。因此，系统适应后，我们有

$$\frac{\tau_{\text{rest}}}{\phi^{1/3}} M(\alpha) = 200 \text{ ms}, \tag{S150}$$

根据公式 S50。代入参数值可得

$$\alpha \approx 0.009 \tag{S151}$$

or

$$\delta V_{\frac{1}{2}} \approx 2 \times 10^{-5} \Delta V = 6 \times 10^{-4} \text{ mV} \approx 0. \tag{S152}$$

因此，通过将半最大值电压调至分岔处的值，系统基本维持在分岔点上。

$$V_{\frac{1}{2}}^{\text{bif}} = V_{\text{rest}} + \Delta V \left[\frac{1}{2\rho} \left(1 - \sqrt{1 - 4\rho} \right) - \log \left(-1 + \frac{1}{2\rho} \left(1 - \sqrt{1 - 4\rho} \right) \right) \right] \approx 85.5342 \text{ mV}, \tag{S153}$$

根据公式 S7。

S9 控制参数（半峰电压）的自组织动力学

S9.1 锯齿振荡

正如正文所述，我们实现序参量反馈的方式受到了自组织临界性相关先前研究的启发。具体而言，我们采用恒定的（确定性）背景速率 γ，以该速率将半峰电压 $V_{\frac{1}{2}}(0)$ 降低 d^-，并在每次动作电位触发时，按与序参量相关的幅度使其反向增加 d^+ 。两次动作电位之间，半峰电压因此呈现锯齿形，如图 S4 所示；其他相关模型中也讨论过这一现象，参见例如 [41]。由于序参量——动作电位频率——本质上具有随机性，即使系统已在当前背景温度下达到平衡，从一次动作电位到下一次动作电位，控制参数的净变化仍会围绕零值波动（我们将这些波动称为“平衡涨落”或“适应噪声”，两种说法都略有不严谨）。这些平衡涨落限制了系统的温度敏感性：如果其量级与温度变化导致的半最大值电压变化相当，系统就无法检测到这种温度变化。

S9.2 估算时间上的“平衡态”涨落、“适应噪声”

为了估算平衡态涨落的幅度，并了解该幅度如何取决于适应反馈中的不同噪声源，我们考虑一个比模拟中稍为一般化的反馈版本。具体而言，我们假设半最大值处的电压 $V_{\frac{1}{2}}(0)$ 以（随机）背景速率 γ 降低 d^-，并且每次动作电位触发时增加 d^+ （+ 噪声）。总体而言，这种设定包含两个噪声源：

- 噪声源于序参量的内在随机性，即两个动作电位之间的时间间隔 s
- 反馈中的外源噪声。

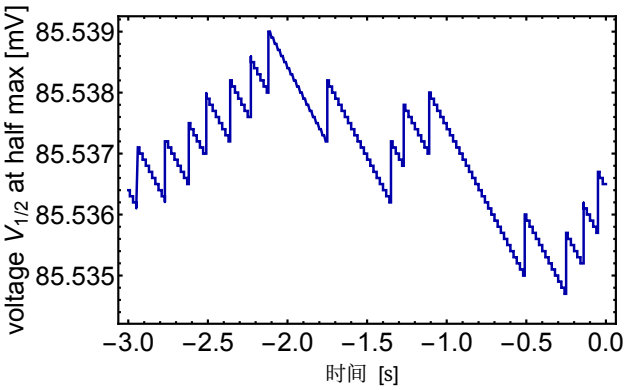

图 S4：半最大值电压这一控制参数呈现出特征性的锯齿形时间轨迹。数据来自与正文图 4 所示时间轨迹相同的模拟。

在反馈相较于动作电位动力学较慢的极限情况下，一个动作电位与下一个动作电位之间的半最大值电压变化不会显著改变动作电位之间的预期时间。因此，在这一极限情况下，我们可以假设，动作电位开始时的 $V_{\frac{1}{2}}$ 值足以确定下一个动作电位触发前的时间。 $\Delta V_{\frac{1}{2}}$ 则由下式给出

$$\Delta V_{\frac{1}{2}} = -d^{-}\mathcal{P} + d^{+} + \xi, \tag{S154}$$

其中， $\mathcal{P} = \mathcal{P}\left(\gamma t_{\mathrm{AP}}(V_{\frac{1}{2}})\right)$ 服从均值为 $\gamma t_{\mathrm{AP}}(V_{\frac{1}{2}})$ 的泊松分布（对应于两个动作电位期间背景增加的均值 $V_{\frac{1}{2}}$），而 ξ 为标准差为 σ的高斯白噪声。均值变化为

$$\left\langle \Delta V_{\frac{1}{2}} \right\rangle = -d^{-}\gamma \left\langle t_{\mathrm{AP}}(V_{\frac{1}{2}}) \right\rangle + d^{+}, \tag{S155}$$

这反映了这样一个事实：如果两个动作电位之间的时间小于（大于）目标脉冲间隔时间 $d^{+}/(\gamma d^{-})$，半最大值电压就会升高（降低）。由于增大（减小） $V_{\frac{1}{2}}$ 会降低（提高）通道的开放概率，从而增加（缩短）两个动作电位之间的时间，因此$V_{\frac{1}{2}}$ 会自我调节至一个值，使动作电位之间的频率与目标频率 $\gamma d^{-}/d^{+}$相匹配。

反馈中的噪声会导致 $V_{\frac{1}{2}}$ 在其均值附近波动，见图 S4，其中每个锯齿形状的起点都进行随机游走。为了估计这种随机游走的典型范围，我们首先确定两个动作电位之间变化 $\Delta V_{\frac{1}{2}}$的方差 $\mathrm{Var}\left(\Delta V_{\frac{1}{2}}\right)$，然后将 $V_{\frac{1}{2}}$ 的动力学映射到一个近似的奥恩斯坦-乌伦贝克过程，其方差是已知的。

一个泊松过程 $X \sim \mathrm{Poisson}(\gamma T)$ 以恒定速率 γ 在随机时间 T（概率密度为 p）下的概率分布

$$\mathrm{Prob}(X = n) = \int_0^\infty \mathrm{d}t\; p(T = t)\frac{1}{n!}\left(\gamma t\right)^n e^{-\gamma t}. \tag{S156}$$

因此，其方差为

$$\mathrm{Var}\left(X\right) = \int_0^\infty \mathrm{d}t\; p(T = t)\sum_{n=0}^{\infty} n^2 \frac{1}{n!}\left(\gamma t\right)^n e^{-\gamma t} - \left[\int_0^\infty \mathrm{d}t\; p(T = t)\sum_{n=0}^{\infty} n\frac{1}{n!}\left(\gamma t\right)^n e^{-\gamma t}\right]^2 = \tag{S157}$$

$$= \int_0^\infty \mathrm{d}t\; p(T = t)\left(\gamma t + (\gamma t)^2\right) - \left[\int_0^\infty \mathrm{d}t\; p(T = t)\gamma t\right]^2 = \tag{S158}$$

$$= \gamma\left\langle T\right\rangle + \gamma^2\left\langle T^2\right\rangle - \gamma^2\left\langle T\right\rangle^2 = \tag{S159}$$

$$= \gamma\left\langle T\right\rangle + \gamma^2 \mathrm{Var}\left(T\right). \tag{S160}$$

因此， $V_{\frac{1}{2}}$ 在相邻两个动作电位之间的增量方差_ is

$$\varsigma^2(V_{\frac{1}{2}}) = \mathrm{Var}\left(\Delta V_{\frac{1}{2}}\right) = \left(d^-\right)^2\left(\gamma\left\langle t_{\mathrm{AP}}(V_{\frac{1}{2}})\right\rangle + \gamma^2\mathrm{Var}\left(t_{\mathrm{AP}}(V_{\frac{1}{2}})\right)\right) + \sigma^2. \tag{S161}$$

将此表达式与 $\Delta V_{\frac{1}{2}}$ 均值变化的表达式（公式 S155）结合起来，我们可以将 $V_{\frac{1}{2}}$ 的（粗粒化 [6]）动力学写为

$$\frac{\mathrm{d}V_{\frac{1}{2}}}{\mathrm{d}t} = -d^-\gamma\left\langle t_{\mathrm{AP}}(V_{\frac{1}{2}})\right\rangle + d^+ + \varsigma(V_{\frac{1}{2}})\eta(t), \tag{S162}$$

其中，时间以动作电位放电为单位， $\eta(t)$ 是单位白噪声。将漂移项在零点附近展开至线性阶（即在“平衡态”情况下，系统已经收敛到不动点值 $V_{\frac{1}{2}} = V_{\mathrm{a}\frac{1}{2}}$），我们得到

$$\frac{\mathrm{d}V_{\frac{1}{2}}}{\mathrm{d}t} \approx \underbrace{d^-\gamma\frac{\tau_{\mathrm{rest}}}{\nu^2}\frac{2}{\sqrt{1-4\rho}}\frac{1}{\Delta V}\,M'(\alpha)|_{V_{\frac{1}{2}}=V^{\mathrm{a}}_{\frac{1}{2}}}}_{=:-\theta(V^{\mathrm{a}}_{\frac{1}{2}})}\left(V_{\frac{1}{2}} - V^{\mathrm{a}}_{\frac{1}{2}}\right) + \varsigma(V^{\mathrm{a}}_{\frac{1}{2}})\eta(t), \tag{S163}$$

其中，我们利用了 $\left\langle t_{\mathrm{AP}}(V_{\frac{1}{2}})\right\rangle = \tau_{\mathrm{rest}}\nu^{-2/3}4^{1/3}(1-4\rho)^{-1/3}\,M(\alpha)$（公式 S50），以及 $\alpha = 4^{1/6}(1-4\rho)^{-1/6}\nu^{-4/3}\delta V_{\frac{1}{2}}/\Delta V$（公式 S21），并且 $V_{\frac{1}{2}} = V_{\mathrm{bif}_{\frac{1}{2}}} - \delta V_{\frac{1}{2}}$。不动点值 $V_{\mathrm{a}\frac{1}{2}}$由下式的解确定： $\left\langle t_{\mathrm{AP}}(V_{\mathrm{a}\frac{1}{2}})\right\rangle = d^+/(d^-\gamma)$。这一近似的半最大值电压动力学对应于一个奥恩斯坦-乌伦贝克过程，其方差 W 为

$$W = \frac{\varsigma^2}{2\theta}. \tag{S164}$$

此外，（线性化）动力学的弛豫/适应时间为

$$\tau^{\mathrm{a}} = \frac{\langle t_{\mathrm{AP}}\rangle}{\theta}, \tag{S165}$$

其中，我们已将其转换回实时间（而非以动作电位放电次数为单位的时间）。对于固定的适应时间 τ^{a}，平衡态波动的方差 W （即适应噪声的强度）如何随与分岔点的距离变化？为了回答这个问题，我们固定 τ^{a}，并将 $d^-\gamma$、 d^+ 和 θ 表示为 τ^{a}、不动点值 $\alpha = \alpha^{\mathrm{a}}$ 以及系统其他参数的函数:

$$\theta = \frac{\langle t_{\mathrm{AP}}\rangle}{\tau^{\mathrm{a}}} = \frac{\tau_{\mathrm{rest}}}{\tau^{\mathrm{a}}}\nu^{-2/3}4^{1/3}(1-4\rho)^{-1/3}M(\alpha^{\mathrm{a}}) \tag{S166}$$

$$d^-\gamma = -\theta\frac{\nu^2\Delta V\sqrt{1-4\rho}}{2\tau_{\mathrm{rest}}M'(\alpha^{\mathrm{a}})} = -\frac{1}{\tau^{\mathrm{a}}}\nu^{4/3}\Delta V\left(\frac{1-4\rho}{4}\right)^{1/6}\frac{M(\alpha^{\mathrm{a}})}{M'(\alpha^{\mathrm{a}})} \tag{S167}$$

$$d^+ = (d^-\gamma)\left\langle t_{\mathrm{AP}}\right\rangle = -\frac{\tau_{\mathrm{rest}}}{\tau^{\mathrm{a}}}\nu^{2/3}\Delta V\left(\frac{4}{1-4\rho}\right)^{1/6}\frac{(M(\alpha^{\mathrm{a}}))^2}{M'(\alpha^{\mathrm{a}})}, \tag{S168}$$

利用动作电位间平均时间的显式公式（式 S50），将这些表达式与式 S161 一起代入方差公式（式 S164），我们得到

$$W = \frac{\tau_{\mathrm{rest}}}{2\tau^{\mathrm{a}}}\nu^2(\Delta V)^2\frac{M(\alpha^{\mathrm{a}})S(\alpha^{\mathrm{a}})}{(M'(\alpha^{\mathrm{a}}))^2} \qquad \textit{(intrinsic noise in AP firing)} \tag{S169}$$

$$+\frac{1}{2\gamma\tau^{\mathrm{a}}}\nu^{8/3}(\Delta V)^2\left(\frac{1-4\rho}{4}\right)^{1/3}\frac{(M(\alpha^{\mathrm{a}}))^2}{(M'(\alpha^{\mathrm{a}}))^2} \qquad \textit{(extrinsic noise in background process)} \tag{S170}$$

$$+\sigma^2\frac{\tau^{\mathrm{a}}}{2\tau_{\mathrm{rest}}}\nu^{2/3}\left(\frac{1-4\rho}{4}\right)^{1/3}\frac{1}{M(\alpha^{\mathrm{a}})} \qquad \textit{(extrinsic noise in AP-dependent process)} \tag{S171}$$

[6]并未解析出轨迹的锯齿状形状，而只能确定起始位置/均值位置

其中我们使用了公式 S51。
有趣的是，动作电位放电中的内源噪声所产生的贡献（式 S169）与信息保真度（式 S76）相比，恰好按反比缩放（相对于 α）。这种关系表明，在没有外源噪声的情况下（并且在适应远慢于动作电位放电的极限下；本文始终考虑这种情况），半最大值处的电压 $V_{\frac{1}{2}}$ 所包含的温度信息与动作电位放电所包含的信息相同：动作电位之间的时间间隔可以从 $V_{\frac{1}{2}}$ 的动力学推断出来，反之亦然。因此，对于所有 $\alpha \gtrsim 0$，内源噪声对适应噪声的贡献都会在较低值处饱和，见图 S5 左上图。此外，如果动作电位放电不仅受内源噪声影响，还包含外源噪声成分（参见信息保真度讨论中的“读出噪声”），即 $S(\alpha^{\mathrm{a}}) \to S(\alpha^{\mathrm{a}}) + \mathrm{const}$，那么适应噪声 W 的强度在分岔附近最小，见图 S5 右上图。如式 S169 所示，适应速度与内源适应噪声的大小之间存在权衡：系统需要适应得越快（τ^{a}越小），噪声 W 就越大，从而限制可能达到的温度敏感性。具体而言，对于正文时间轨迹所用的参数值（如 S8.1 节所述），半最大值处电压 $V_{\frac{1}{2}}$ 的平衡态涨落标准差为 $\sqrt{W/\Delta V} \approx 0.01/\sqrt{\tau_{\mathrm{a}}[\text{毫秒}]} \approx 10^{-4}$，其中适应时间 $\tau^{\mathrm{a}}[\text{毫秒}] \approx 10^4$ 以毫秒为单位测量。对于 10 秒的适应时间，该标准差比温度阶跃为 $\delta T = 10^{-3}\Delta T = 1$ 毫开尔文后产生的变化 $\left|\delta\delta V_{\frac{1}{2}}\right| = |\delta T/\Delta T|\,\Delta V = 10^{-3}\Delta V$ 低一个数量级。因此，正文时间轨迹中所示的 $V_{\frac{1}{2}}$ 对温度阶跃的响应，明显高于 $V_{\frac{1}{2}}$ 中的平衡态（或稳态）噪声（阴影区域对应于 $\pm 2\sqrt{W}$）。若适应时间快得多，情况就不再如此。

适应过程中的外源噪声（方程 S170 和 S171）会导致适应噪声，其标度不同于内源噪声的标度，并且取决于底层外源噪声的细节。例如，与动作电位之间的时间成标度关系的噪声（例如，如果泊松过程构成了 $V_{\frac{1}{2}}$ 中背景下降的基础），在规则区间深处，即动作电位之间的时间很短时，会产生很大的贡献，见图 S5 左下图。类似地，每次动作电位发放时加入的噪声，在其强度与 $\sigma \sim \langle t_{\mathrm{AP}} \rangle$ but 成标度关系时，仅在规则区间产生很小的贡献；如果 $\sigma =$const 与动作电位之间的时间无关，则该贡献会向 $\alpha \to \infty$ 增大，见图 S5 右下图。

S10 具有独立电压门控和温度门控通道的系统

在正文所介绍的模型版本中，TRP通道发挥双重作用：它们分别通过温度门控和电压门控来感知温度并放大信号。人们可能会想，在温度门控和电压门控分别发生于两种不同类型通道的系统中，是否也能实现信号放大和高信息保真度。正如我们将在此论证的，这种解耦并不会消除高信号放大分岔点的存在，但会给噪声项增加额外贡献。

为了说明这一点，我们考虑以下电压动力学：

$$\frac{\mathrm{d}V}{\mathrm{d}t} = \underbrace{-\frac{1}{\tau_{\mathrm{rest}}}(V - V_{\mathrm{rest}}) + \frac{I_T}{c_{\mathrm{mem}}} p_T(T) + \frac{I_V}{c_{\mathrm{mem}}} \frac{N_V}{N_T} p_V(V)}_{=:v(V)} + \tag{S172}$$

$$+ \frac{I_T}{c_{\mathrm{mem}}} \sqrt{\frac{\tau_T}{N_T} p_T(T)\,(1 - p_T(T))}\,\xi_T(t) + \frac{I_V}{c_{\mathrm{mem}}} \frac{N_V}{N_T} \sqrt{\frac{\tau_V}{N_V} p_V(V)\,(1 - p_V(V))}\,\xi_V(t) + \frac{I_e}{c_{\mathrm{mem}}} \sqrt{\tau_e}\,\xi_e(t), \tag{S173}$$

其中，c_{mem} 是每个 TRP通道的膜电容，N_T 和 N_V 分别是 TRP通道和非 TRP（电压门控）通道的数量，I_T 和 I_V（τ_T 和 τ_V）分别是开放通道中的相应电流（通道相关时间）。开放概率 p_T 和 p_V 分别被视为温度和电压的 S形函数

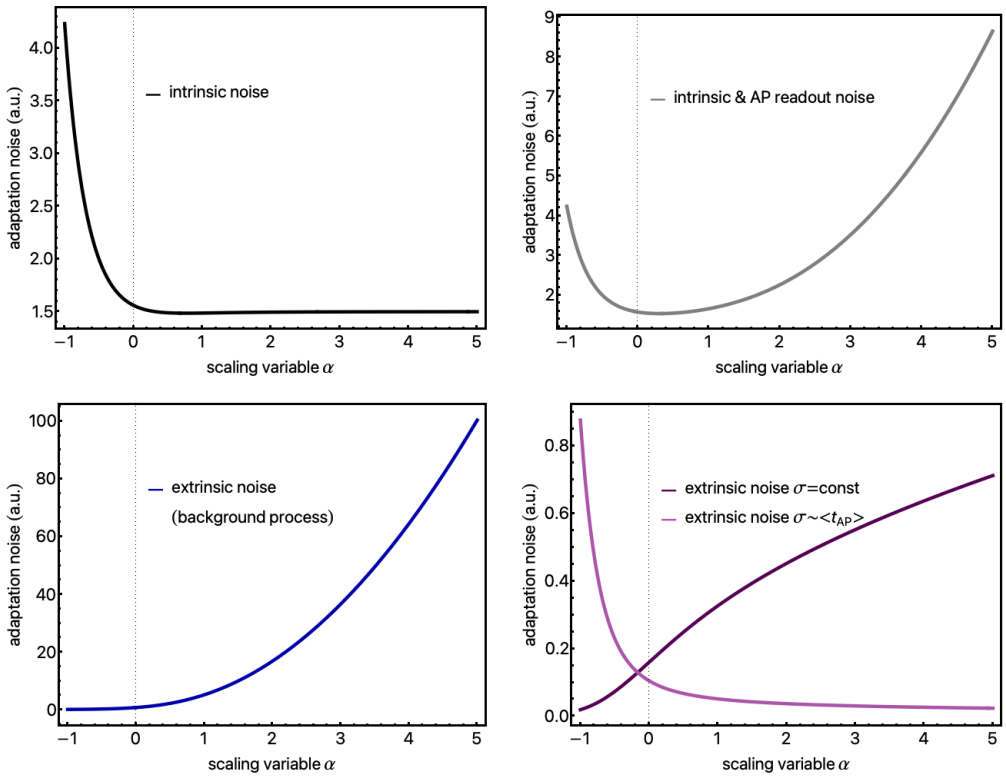

图 S5：适应噪声（由反馈导致的半最大值电压的预期方差）随标度变量 α的变化。不同曲线（以任意单位表示）对应于适应噪声的不同贡献。上图显示了由动作电位之间时间间隔的方差导致的内源噪声贡献（左：无读出噪声；右：有读出噪声： $S(\alpha^{\mathrm{a}}) \to S(\alpha^{\mathrm{a}}) + 0.1$）。下图显示了外源噪声的贡献（左：由随机背景速率导致；右：每次动作电位触发时加入的噪声导致）。

温度和电压，分别为：

$$p_T(T) = \left(1 + e^{-\frac{T - T_{\frac{1}{2}}}{\Delta T}}\right)^{-1} \tag{S174}$$

$$p_V(V) = \left(1 + e^{-\frac{V - V_{\frac{1}{2}}}{\Delta V}}\right)^{-1}, \tag{S175}$$

半最大值处的电压 $V_{\frac{1}{2}}$和温度 $T_{\frac{1}{2}}$以及特征宽度 ΔT和 ΔV。请注意，与之前不同， $V_{\frac{1}{2}}$现在是恒定的，不依赖于温度 T。与之前类似，我们考虑了内源（二项式）通道噪声，此处针对 TRP通道和非TRP通道，以及随系统大小标度的外源噪声。所有噪声过程 ξ_T、 ξ_V和 ξ_e 均假设为具有单位方差的白噪声。

为了获得一些定量认识，我们按照之前类似的步骤进行。首先，我们将动力学的确定性部分——漂移 $v(V)$——在其极小值附近展开至二阶，然后对近似后的动力学进行无量纲化，以找出标度变量 α。

将漂移项 $v(V)$ 在其极小值点 $V_{\min}$ 附近展开至二阶，得到 s

$$v(V) = \frac{1}{\tau_{\mathrm{rest}}} \delta V_{\frac{1}{2}} + \frac{1}{2\Delta V \tau_{\mathrm{rest}}} \sqrt{1 - 4\rho} (V - V_{\min})^2, \tag{S176}$$

其中

$$\rho = \frac{c_{\mathrm{mem}}\Delta V}{I_V \tau_{\mathrm{rest}}} \frac{N_T}{N_V} \tag{S177}$$

$$V_{\min} = V_{\frac{1}{2}} + \Delta V \log\left(-1 + \frac{1}{2\rho}\left(1 - \sqrt{1-4\rho}\right)\right) \tag{S178}$$

$$\delta V_{\frac{1}{2}} = V_{\frac{1}{2}}^{\mathrm{bif}} - V_{\frac{1}{2}} \tag{S179}$$

$$V_{\frac{1}{2}}^{\mathrm{bif}} = V_{\mathrm{rest}} + \Delta V \left[\frac{I_T N_T p_T}{I_V N_V \rho} + \frac{1}{2\rho}\left(1 - \sqrt{1-4\rho}\right) - \log\left(-1 + \frac{1}{2\rho}\left(1 - \sqrt{1-4\rho}\right)\right)\right]. \tag{S180}$$

因此，漂移项仍采用与之前相同的函数形式，但此时 ρ、$V_{\min}$ 和 $V_{\frac{1}{2}}^{\mathrm{bif}}$ 表示略有不同的量。特别需要注意的是，在这里 V_{bif} 是温度的函数（通过 p_T），而 $V_{\frac{1}{2}}$ 则不是；并且，与之前类似，我们将始终假设 $0 < \rho < 1/4$。

因此，我们可以将电压动力学近似为

$$\frac{\mathrm{d}V}{\mathrm{d}t} = \frac{1}{\tau_{\mathrm{rest}}}\delta V_{\frac{1}{2}} + \frac{1}{2\Delta V \tau_{\mathrm{rest}}}\sqrt{1-4\rho}(V - V_{\min})^2 + \tag{S181}$$

$$+ \sqrt{\frac{I_T^2 p_T(1-p_T)\tau_T}{c_{\mathrm{mem}}^2 N_T} + \frac{I_V^2 p_V(1-p_V)\tau_V N_V}{c_{\mathrm{mem}}^2 N_T^2} + \frac{I_e^2 \tau_e}{c_{\mathrm{mem}}^2}}\xi(t). \tag{S182}$$

像之前一样，根据式 S14 对时间和电压进行重新标度，

$$s = \sigma t \qquad\qquad u = \omega\left(V - V_{\min}\right), \tag{S183}$$

并将噪声近似为漂移项在极小值处的取值（此处 $p_V(1-p_V)|_{V=V_{\min}} = \rho$），我们可以通过选择以下形式，使 u^2 和 $\xi(s)$ 前的系数均为 1，即 $\frac{u}{\mathrm{d}s} = \alpha + u^2 + \xi_{\mathrm{d}}(s)$，

$$\sigma = \frac{1}{\tau_{\mathrm{rest}}}\left(\frac{\nu^2(1-4\rho)}{4}\right)^{1/3} \tag{S184}$$

$$\omega = \frac{1}{\Delta V}\left(\frac{(1-4\rho)}{4\nu^4}\right)^{1/6}. \tag{S185}$$

这里，噪声项 ν 表示为

$$\nu^2 = \frac{\tau_V}{N_V \rho \tau_{\mathrm{rest}}}\left(1 + \frac{I_T^2 N_T \tau_T \varrho}{I_V^2 N_V \tau_V \rho} + \frac{I_e^2 N_T^2 \tau_e}{I_V^2 N_V \tau_V \rho}\right) = \tag{S186}$$

$$= \frac{I_T^2 N_T \tau_T \varrho}{I_V^2 N_V^2 \tau_{\mathrm{rest}} \rho^2}\left(1 + \frac{I_V^2 N_V \tau_V \rho}{I_T^2 N_T \tau_T \varrho} + \frac{N_T I_e^2 \tau_e}{I_T^2 \tau_T \varrho}\right), \tag{S187}$$

其中我们定义了 $\varrho := p_T(1-p_T)$。此外，标度变量为

$$\alpha = \frac{\omega}{\sigma}\frac{\delta V_{\frac{1}{2}}}{\tau_{\mathrm{rest}}}, \tag{S188}$$

与之前一样。因此，对于动作电位动力学中的费 Fisher 信息率，我们得到

$$\dot{\mathrm{I}}^{(T)} = \frac{1}{\langle t_{\mathrm{AP}}\rangle}\frac{\left(\frac{\partial\langle t_{\mathrm{AP}}\rangle}{\partial T}\right)^2}{\mathrm{Var}\left(t_{\mathrm{AP}}\right)} = \sigma\left(\frac{\mathrm{d}\alpha}{\mathrm{d}T}\right)^2 J(\alpha) = \frac{1}{\tau_{\mathrm{rest}}^2}\frac{\omega^2}{\sigma}\left(\frac{\mathrm{d}\delta V_{\frac{1}{2}}}{\mathrm{d}T}\right)^2 J(\alpha), \tag{S189}$$

其中我们假设噪声与温度（近似）无关，即 $p_T(1-p_T) = \varrho \approx \mathrm{const}$，这与同时受电压和温度门控的 TRP 通道的情况类似。代入标度参数的表达式（式 S185），并利用这一点即可。

$$\frac{\mathrm{d}\delta V_{\frac{1}{2}}}{\mathrm{d}T} = \frac{\mathrm{d}V_{\frac{1}{2}}^{\mathrm{bif}}}{\mathrm{d}T} = \Delta V \frac{I_T N_T}{I_V N_V \rho}\frac{\mathrm{d}p_T}{\mathrm{d}T} = \frac{\Delta V}{\Delta T}\frac{I_T N_T}{I_V N_V \rho}p_T(1-p_T) = \frac{\Delta V}{\Delta T}\frac{I_T N_T \varrho}{I_V N_V \rho}, \tag{S190}$$

根据公式 S180 得出

$$\dot{\mathrm{I}}^{(T)} = \frac{(\Delta V)^2}{\tau_{\mathrm{rest}}^2}\frac{\omega^2}{\sigma}\left(\frac{I_T N_T \varrho}{I_V N_V \rho}\right)^2 \frac{1}{(\Delta T)^2} J(\alpha) = \frac{1}{(\Delta T)^2}\frac{N_T \varrho}{\tau_T}\left(1 + \frac{I_V^2 N_V \tau_V \rho}{I_T^2 N_T \tau_T \varrho} + \frac{N_T I_e^2 \tau_e}{I_T^2 \tau_T \varrho}\right)^{-1} J(\alpha), \tag{S191}$$

其中我们使用了公式 S185 和 S187。由于所有 N_T 温度门控 TRP 通道中包含的费 Fisher 信息率为

$$\mathrm{i}_{N_T}^{(T)} = \frac{N_T \varrho}{\tau_T (\Delta T)^2}, \tag{S192}$$

我们得到

$$\dot{\mathrm{I}}^{(T)} = \mathrm{i}_{N_T}^{(T)}\left(1 + \frac{I_V^2 N_V \tau_V \rho}{I_T^2 N_T \tau_T \varrho} + \frac{N_T I_e^2 \tau_e}{I_T^2 \tau_T \varrho}\right)^{-1} J(\alpha). \tag{S193}$$

与仅有一种温度门控和电压门控通道的情况相比，抑制因子（...）$^{-1}$ 因此多出了一个因子 $\frac{I_V^2 N_V \tau_V \rho}{I_T^2 N_T \tau_T \varrho}$，该因子量化了相对于温度门控通道而言，电压门控通道引入的噪声。当电压门控通道中的电流波动相较于温度门控通道越小时，这一附加项就越小；而当两类通道对电流波动的贡献量相当时，该项的数量级约为 1。同样地，如果能够观测到完整的电压动力学（而不仅仅是动作电位放电），则可获得的关于温度的信息为

$$\dot{\imath}^{(T)} = \sigma\left(\frac{\mathrm{d}\alpha}{\mathrm{d}T}\right)^2 = \frac{1}{\tau_{\mathrm{rest}}^2}\frac{\omega^2}{\sigma}\left(\frac{\mathrm{d}\delta V_{\frac{1}{2}}}{\mathrm{d}T}\right)^2 = \mathrm{i}_{N_T}^{(T)}\left(1 + \frac{I_V^2 N_V \tau_V \rho}{I_T^2 N_T \tau_T \varrho} + \frac{N_T I_e^2 \tau_e}{I_T^2 \tau_T \varrho}\right)^{-1}, \tag{S194}$$

其中我们使用了公式 S95、S97、S189 和 S193。因此，抑制因子中的附加项会使整个电压动力学中可获得的信息率降低到与动作电位动力学中的信息率相同的程度。于是，“信息保真度”（即二者之比）简单地由 J（α）给出，与之前一样：

$$\dot{\mathrm{I}}^{(T)} = \dot{\imath}^{(T)} J(\alpha). \tag{S195}$$