

DOI: 10.7868/S2658655X26030079  
УДК 577.352

Экспериментальная статья

## Температурная зависимость тахифилаксии протон-активируемых каналов подтипа ASIC1a

К.К. Евланенков<sup>1</sup>, М.В. Николаев<sup>1</sup>, Н.Н. Потапьева<sup>1</sup>, Д.Б. Тихонов<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup>*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН,  
Санкт-Петербург, Российская Федерация  
\*E-mail: denistikhonov2002@yahoo.com*

*Аннотация.* Протон-активируемые каналы семейства ASIC широко распространены в нервной системе млекопитающих. Свойства этих каналов обычно изучаются при комнатной температуре, несмотря на высокую температурную зависимость подтипа ASIC1a. В частности, быстрая десенситизация ASIC1a ускоряется при повышении температуры. Зависимость медленной десенситизации (тахифилаксии) от температуры не изучалась. Наши эксперименты с рекомбинантными ASIC1a крысы в клетках линии CHO показали, что повышение температуры уменьшает медленную десенситизацию. Мы предполагаем, что ускорение быстрой десенситизации сокращает продолжительность открытого состояния и таким образом уменьшает медленную десенситизацию. Искусственное сокращение времени открытия путем коротких активаций воспроизводит эффект высокой температуры на тахифилаксию. Полученные результаты подчеркивает важность физиологических температурных условий для анализа вклада ASIC1a в физиологические и патологические процессы.

*Ключевые слова:* ионные каналы, активация, десенситизация, тахифилаксия, температурная зависимость, клетки линии CHO

*Финансирование.* Работа выполнялась в рамках программы исследований по госзаданию Института эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН.

*Соблюдение этических стандартов.* Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с использованием животных в качестве объектов. Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей в качестве объектов.

*Конфликт интересов.* Все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

*Вклад авторов в публикацию.* ТДБ – идея работы и планирование эксперимента; ЕКК, НМВ, ПНН – сбор и обработка данных; ЕКК, ТДБ – написание и редактирование манускрипта.

Ссылка для цитирования: Евланенков К.К., Николаев М.В., Потапьева Н.Н., Тихонов Д.Б. Температурная зависимость тахифилаксии протон-активируемых каналов подтипа ASIC1a. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова / Russian Journal of Physiology*. 2026. Т. 112. № 3. С. 764–777.  
<https://doi.org/10.7868/S2658655X26030079>

DOI: 10.7868/S2658655X26030079

Experimental Article

## Temperature-Dependence of ASIC1a Tachyphylaxis

**К.К. Evlanenkov<sup>1</sup>, М.В. Nikolaev<sup>1</sup>, N.N. Potapieva<sup>1</sup>, D.B. Tikhonov<sup>1,\*</sup>**

*<sup>1</sup>I.M. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry  
Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russian Federation  
\*E-mail: denistikhonov2002@yahoo.com*

**Abstract.** Proton-activated ASIC are widely distributed in the mammalian nervous system. The properties of these channels are usually studied at room temperature, despite the high temperature dependence of ASIC1a subtype. In particular, fast desensitization of ASIC1a is accelerated by temperature rise. Temperature dependence of slow desensitization (tachyphylaxis) is not studied. Our experiments on recombinant rat ASIC1a expressed in CHO cells demonstrated that elevated temperature reduces slow desensitization. We propose that acceleration of fast desensitization reduces the duration of the open state, and thus reduces slow desensitization. Artificial reduction of the open time by short activations reproduces the effect of high temperature on tachyphylaxis. Our results emphasize the importance of physiological temperature conditions for analysis of ASIC1a contribution in physiological and pathological processes.

**Keywords:** ion channels, activation, desensitization, tachyphylaxis, temperature-dependence, cells of the CHO line

**Funding.** This work was carried out within the framework of a state assignment research program of the Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of the Russian Academy of Sciences.

**Ethics declarations.** This article does not contain any studies involving animals. This article does not contain any studies involving human participants.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflicts of interest.

**Authors contribution.** TDB – concept of the work and experimental design; EKK, NMV, PNN – data collection and processing; EKK, TDB – manuscript writing and editing.

**For Citation:** Evlanenkov K.K., Nikolaev M.V., Potapieva N.N., Tikhonov D.B. Temperature-dependence of ASIC1a tachyphylaxis. *Rossiiskij fiziologicheskij zhurnal im. I.M. Sechenova / Russian Journal of Physiology*. 2026;112(3):764–777. (In Russ.) <https://doi.org/10.7868/S2658655X26030079>

## ВВЕДЕНИЕ

Протон-управляемые каналы семейства ASIC (acid-sensing ion channel) привлекают все большее внимание в связи с их влиянием на различные физиологические и патологические процессы в ЦНС [1–4]. Активация ASIC происходит при синаптической передаче и вносит вклад в синаптическую пластичность, поскольку ASIC активируются в постсинаптической мембране за счет высвобождения протонов из синаптических пузырьков совместно с нейромедиатором. В частности, активация ASIC может компенсировать ингибирование ионотропных AMPA- и NMDA-рецепторов протонами [5]. Взаимодействие глутамата и ASIC [6] способствует нейротоксичности, вызванной ацидозом, при инсульте. Специфические лиганды ASIC могут предотвращать эти негативные влияния [7].

Свойства ASIC млекопитающих часто изучаются при комнатной температуре, которая довольно далека от физиологической. Поэтому выводы из этих результатов должны учитывать температурную зависимость. В нескольких предыдущих работах изучалась температурная зависимость ASIC [8–10]. Askwith с соавт. обнаружили, что повышение температуры увеличивает скорость десенситизации ASIC и таким образом снижает суммарный ответ этих каналов [8]. Позже эти данные были подтверждены Neelands с соавт., которые пришли к выводу, что с повышением температуры более быстрая кинетика десенситизации может уменьшить влияние ASIC на возбудимость нейронов [9]. Уменьшение тока ASIC при более высоких температурах частично связано с изменением зависимости равновесной десенситизации [10].

В дополнение к процессам быстрой и равновесной десенситизации подтип ASIC1a демонстрирует медленное, зависящее от активности прогрессирующее снижение ответа, известное как тахифилаксия [11–14]. Тахифилаксия зависит от pH и, вероятно, связана с проницаемостью ASIC1a для  $\text{Ca}^{2+}$ . Недавно мы продемонстрировали, что эффекты тахифилаксии обратимы и представляют собой медленную форму десенситизации при открытом состоянии ASIC1a [15]. Взаимосвязь между тахифилаксией и температурой ранее еще не изучалась, поэтому мы решили исследовать этот вопрос.

## МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клетки линии СНО высевались на стекла площадью не более 25 мм<sup>2</sup>, равномерно распределенные по дну чашки Петри диаметром 35 мм. Для трансфекции клеток совместно использовались 0,5 мкг плазмиды ASIC1a крысы, предоставленной доктором А. Старушенко, с плазмидой, кодирующей зеленый флуоресцентный белок GFP (0,5 мкг). Трансфицированные клетки идентифицировали по зеленому флуоресцентному свечению с помощью микроскопа Leica DMIL. Трансфекцию проводили с использованием Lipofectamine 2000 (Invitrogen, США) в соответствии с протоколом производителя. Клетки культивировали при температуре 37 °С во влажной атмосфере, содержащей 5%  $\text{CO}_2$ , и выдерживали в стандартных условиях (модифицированная среда Eagle от Dulbecco + 12% бычьей сыворотки + 50 мкг/мл гентамицина).

Эксперименты проводились через 48–72 ч после трансфекции. Запись тока проводилась с использованием метода локальной фиксации потенциала в конфигурации «целая клетка» с использованием усилителя ЕРС-8 (НЕКА Electronics, Ламбрехт, Германия). Во всех экспериментах трансмембранный потенциал поддерживался

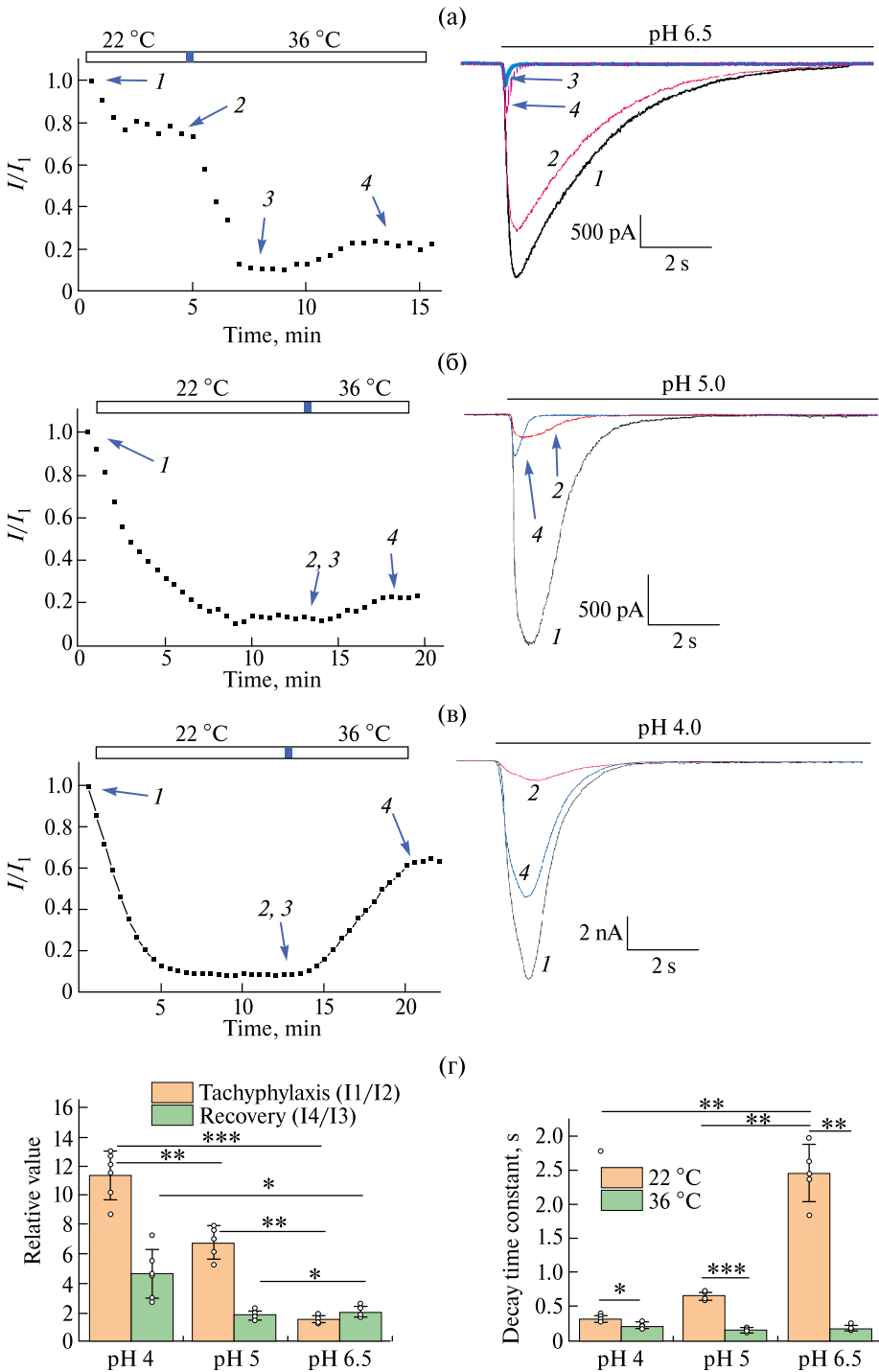
на уровне  $-80$  мВ. Токи фильтровались на частоте 5 кГц и оцифровывались на частоте 1 кГц с помощью программного обеспечения PatchMaster (НЕКА, Lambrecht, Германия). Внеклеточный раствор состоял из (в мМ): 143 NaCl, 5 KCl, 1 MgCl<sub>2</sub>, 2,5 CaCl<sub>2</sub>, 18 D-глюкозы, 10 HEPES и 10 MES (рН доводили до 7,4 с помощью NaOH). Раствор для пипетки состоял (в мМ) из CsF 100, CsCl 40, NaCl 5, CaCl<sub>2</sub> 0,5, EGTA 5 и HEPES 10 (доведенный до рН 7,2 с помощью CsOH). Пипетки были изготовлены с использованием пуллера Р-97 (Sutter Instruments) и имели сопротивление приблизительно 10 МОм, которое компенсировалось на 70–80%. Только эксперименты, в которых последовательное сопротивление и емкость изменялись менее чем на 10%, считались успешными и включались в дальнейший анализ.

Кислотные растворы апплицировались под компьютерным управлением с использованием системы управления клапанами ALA-VM8 (ALA Scientific Instruments, США), подключенной к перфузионной системе SF-77B (Warner Instruments, США). Для предотвращения подкисления в экспериментальной камере растворы удаляли с помощью системы отсоса. Температуру контролировали с помощью устройства термокламп-1 (AutoMate Scientific, США). Все использованные химикаты были приобретены в Sigma-Aldrich и Tocris Bioscience.

Все значения в работе представлены в виде средних значений  $\pm$  стандартное отклонение. Значимость эффектов была проверена с использованием непарных *t*-тестов и дисперсионного анализа Уэлча с использованием ТЗ-post-hoc-теста Даннетта. Эффекты считались значимыми при  $p < 0,05$  по крайней мере в 5 экспериментах (клетки), полученных по крайней мере при двух трансфекциях. Для определения постоянных времени спада токи аппроксимировались одноэкспоненциальной функцией в диапазоне от 80 до 10% амплитуды.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Чтобы вызвать выраженную тахифилаксию, мы активировали ASIC1a, используя 10-секундные аппликации кислого раствора с рН 6,5 или ниже, разделенные 20-секундными интервалами. Этот интервал достаточен для полного восстановления после быстрой десенситизации. Амплитуда ответов снижалась за счет развития тахифилаксии до равновесного уровня после 10–15 активаций при комнатной температуре (22–23 °С) (рис. 1а). Уровень тахифилаксии оценивали как отношение амплитуд в начале регистрации (I1) и после установления равновесия (I2). Для активации при рН 6,5 это значение составило  $1,5 \pm 0,3$  ( $n = 5$ ). После достижения равновесия тахифилаксии температура была повышена до 36 °С. В соответствии с предыдущими результатами, скорость быстрой десенситизации увеличивалась. Постоянная времени спада тока ( $\tau$ ), полученная одноэкспоненциальной аппроксимацией, уменьшалась с  $2,5 \pm 0,4$  с ( $n = 5$ ) в контроле при комнатной температуре до  $0,18 \pm 0,04$  с ( $n = 5$ ) при 36 °С. Ускорение спада урезало амплитуду ответа до уровня I3 по сравнению с установившимся уровнем при 22 °С ( $I2/I3 = 5,4 \pm 1,7$ ) ( $n = 5$ ). Удивительно, но за этим снижением последовало медленное увеличение амплитуды ответа до уровня (I4), которое не было связано с каким-либо изменением в кинетике спада ответа. Это частичное восстановление напоминало восстановление после тахифилаксии после прекращения повторяющихся активаций. Уровень восстановления оценивался как отношение амплитуд в положениях 4 и 3 ( $I4/I3$ ). Хотя исходная амплитуда не была восстановлена, амплитуда в этой фазе эксперимента увеличилась ( $I4/I3 = 2,1 \pm 0,4$ ;  $n = 5$ ).



Тахифилаксия ASIC1a зависит от активирующего pH. Мы повторили эксперимент с активирующим pH 5,0 и 4,0 (см. рис. 1б и в). При этих значениях pH, которые близки к насыщению ASIC1a, эффект тахифилаксии становился более выраженным ( $I1/I2 = 6,8 \pm 1,1$ ,  $n = 5$  при pH 5,0 и  $I1/I2 = 11,4 \pm 1,7$ ,  $n = 5$  при pH 4,0), а постоянная времени спада ответа при комнатной температуре уменьшилась до  $0,64 \pm 0,06$  с ( $n = 5$ ).

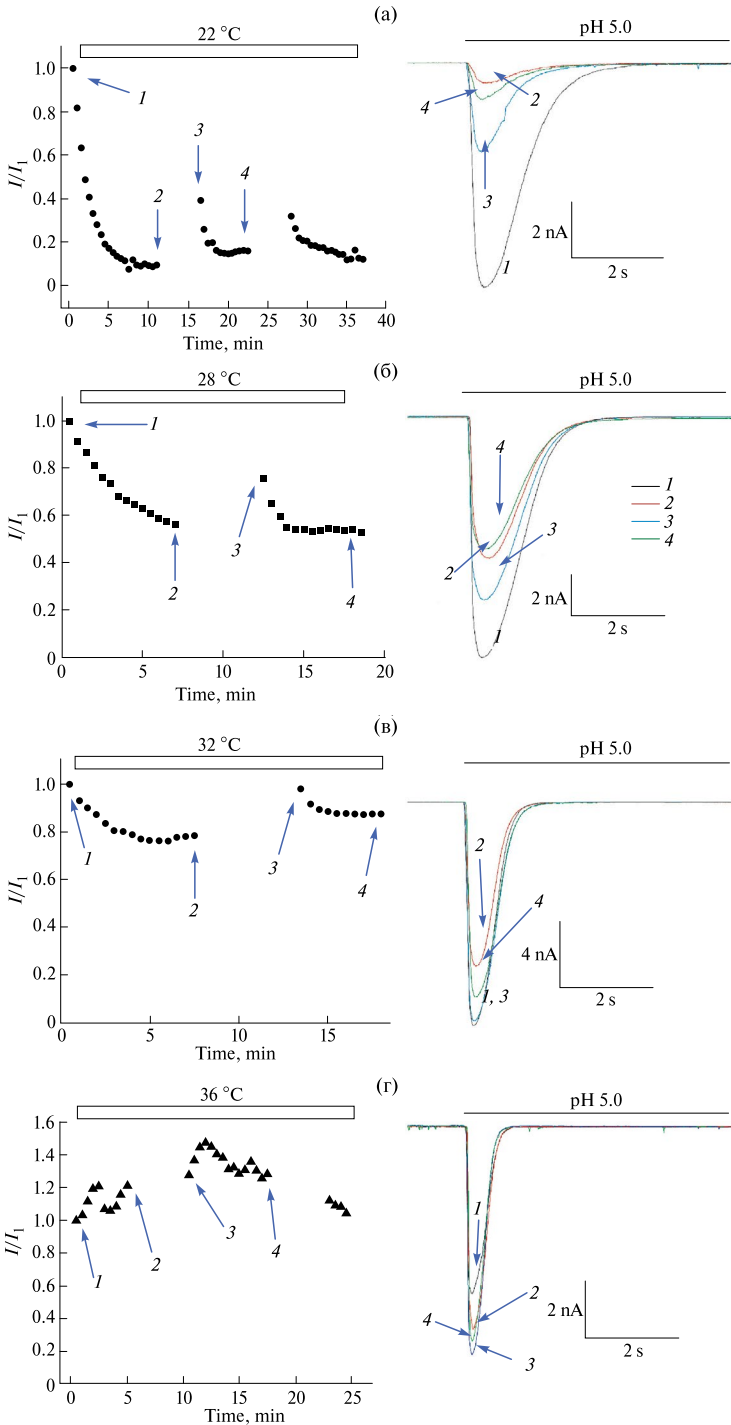
После повышения температуры до  $36^\circ\text{C}$  постоянная времени спада ответа уменьшилась до  $0,25 \pm 0,03$  с ( $n = 5$ ) при pH 4,0. Однако при сильном подкислении мы не наблюдали быстрого уменьшения амплитуды из-за ускорения спада ответа. Таким образом, позиции 2 и 3 совпали при pH 5,0 и 4,0 (рис. 1б и в). Наблюдалась только фаза медленного роста амплитуды ответа: ( $I4/I3 = 1,8 \pm 0,3$ ,  $n = 5$ ) при pH 5,0 и  $4,7 \pm 1,7$  ( $n = 5$ ) при pH 4,0.

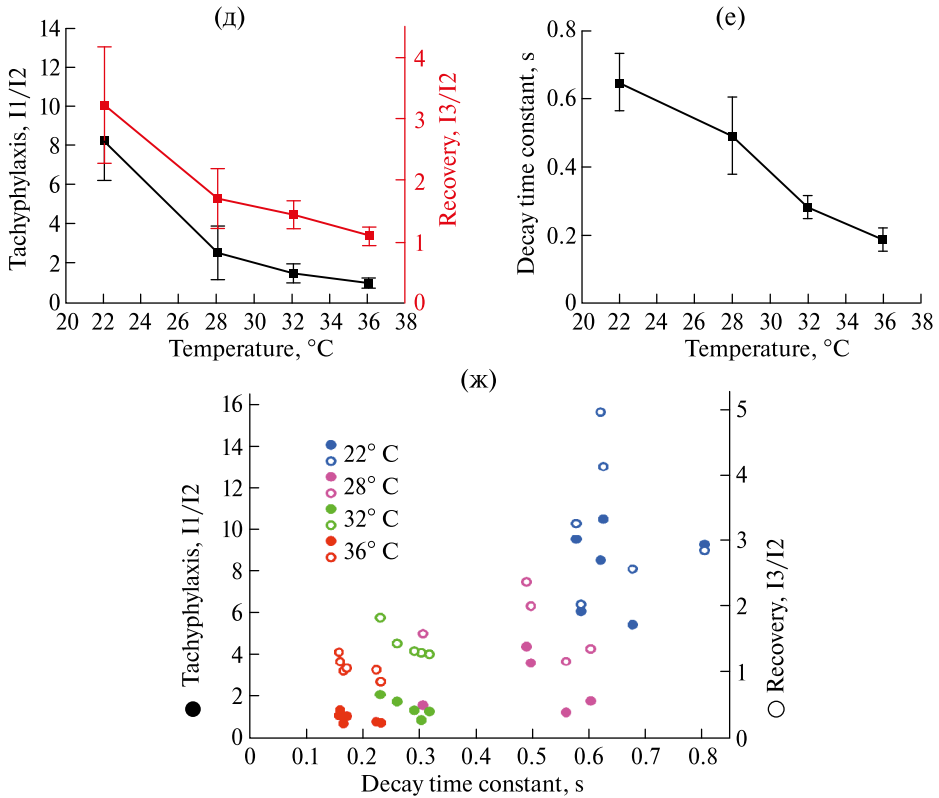
На рис. 1г и 1д показаны сводные статистические данные. Тахифилаксия ( $I1/I2$ ) достоверно различалась при разных значениях активирующего pH, восстановление после повышения температуры было достоверно выше при pH 4,0, чем при pH 5,0 и 6,5 (дисперсионный анализ Уэлча,  $p < 0,05$ ). Постоянная времени спада ответа (рис. 1д) значительно уменьшалась с уменьшением pH при  $22^\circ\text{C}$ , но не при  $36^\circ\text{C}$ . Ускорение спада с повышением температуры было достоверным при всех значениях активирующего pH (дисперсионный анализ Уэлча,  $p < 0,05$ ).

Наша рабочая гипотеза заключалась в том, что высокая температура будет противодействовать медленной десенситизации, которая проявляется как тахифилаксия ответа ASIC1a. Если это так, то эффект тахифилаксии не должен проявляться при высоких температурах. Действительно, если мы начинали запись при температуре  $36^\circ\text{C}$ , то не наблюдали существенного снижения ответа (данные не показаны). Для более тщательного анализа этого эффекта мы провели серию экспериментов, показанных на рис. 2. Все эксперименты проводились при постоянной температуре, которая варьировалась от  $22$  до  $36^\circ\text{C}$ . На начальном этапе была зарегистрирована тахифилаксия.

**Рис. 1.** Повышение температуры приводит к частичному восстановлению ответов ASIC1a после тахифилаксии. (а)–(в) – временной ход эксперимента и характерные ответы ASIC1a при различных значениях pH. После достижения начального равновесия при  $22^\circ\text{C}$  температуру повышали до  $36^\circ\text{C}$ . Это вызвало ускорение спада тока (быструю десенситизацию) и медленное частичное восстановление амплитуды. При pH 6,5 эти эффекты наблюдаются как последовательные события (а). Ускорение спада немедленно приводило к дальнейшему снижению амплитуды; частичное восстановление амплитуды развивалось позже. При низких значениях pH ((б) и (в)) ускорение спада и восстановление амплитуды происходят одновременно. (г) – сводный график параметров тахифилаксии и восстановления при высокой температуре для разных значений активирующего pH. (д) – постоянные времени спада при комнатной и высокой температуре для разных значений pH. Данные представляют собой средние значения  $\pm SD$ . Символы \*, \*\* и \*\*\* соответствуют уровням достоверности различий  $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$  и  $p < 0,001$

**Fig. 1.** Temperature increase induces partial recovery of ASIC1a responses after tachyphylaxis. (a), (b) – time course of the experiments and representative ASIC1a responses at different pH values. After reaching steady-state conditions at  $22^\circ\text{C}$ , the temperature was increased to  $36^\circ\text{C}$ . This resulted in an acceleration of current decay (fast desensitization) and a slow partial recovery of the response amplitude. At pH 6.5, these effects appear as sequential events (a). Acceleration of decay immediately leads to a further decrease in amplitude, whereas partial recovery develops later. At lower pH values (b, v), acceleration of decay and amplitude recovery occur simultaneously. (r) – summary of tachyphylaxis and recovery parameters at high temperature for different activating pH values. (d) – decay time constants at room and elevated temperatures for different pH values. Data are presented as mean  $\pm SD$ . Symbols \*, \*\* and \*\*\* correspond to the significance levels of differences of  $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$ , and  $p < 0.001$





**Рис. 2.** Температурная зависимость тахифилаксии. (а)–(г) – временной ход экспериментов и репрезентативные ответы ASIC1a при различных температурах. После начального уравнивания серия активаций прерывалась на 300 с и возобновлялась снова. Такой перерыв вызывает частичное восстановление после тахифилаксии. При низких температурах как тахифилаксия, так и частичное восстановление после перерыва стимуляции хорошо выражены, но уменьшаются с повышением температуры (а)–(в). При температуре 36 °С оба эффекта не проявляются (г). (д) – сводный график параметров тахифилаксии и частичного восстановления после перерыва в стимуляции при различных температурах. Обратите внимание на сходную температурную зависимость эффектов. (е) – зависимость постоянной времени затухания от температуры. Данные представляют собой средние значения  $\pm SD$ . (ж) – поле корреляции между постоянной времени спада и параметрами тахифилаксии при различных температурах

**Fig. 2.** Temperature dependence of tachyphylaxis. (a)–(г) – time course of experiments and representative ASIC1a responses at different temperatures. After initial equilibration, stimulation was interrupted for 300 s and then resumed. This interruption induces partial recovery from tachyphylaxis. At lower temperatures, both tachyphylaxis and recovery after the stimulation gap are pronounced, but they decrease with increasing temperature (a)–(в). At 36 °C, both effects are absent (г). (д) – summary of tachyphylaxis and partial recovery after stimulation gap at different temperatures, highlighting their similar temperature dependence. (е) – dependence of decay time constants on temperature. Data are presented as mean  $\pm SD$ . (ж) – correlation between decay time constants and tachyphylaxis parameters at different temperatures

После установления равновесия на втором этапе мы ввели 300-секундный перерыв в серии активаций, что приводило к частичному восстановлению из состояния медленной десенситизации. После возобновления серии активаций тахифилаксия развивалась снова (рис. 2а). Для характеристики эффектов были использованы параметры тахифилаксии ( $I1/I2$ ) и восстановления за 300 с перерыва в активации ( $I3/I2$ ). Оба эффекта были отчетливо видны при комнатной температуре (рис. 2а). После первоначального уравнивания ( $I1/I2 = 8,2 \pm 2,0$ ;  $n = 6$ ) мы ввели интервал без активаций. После возобновления серии активаций начальная амплитуда была выше, чем до интервала ( $I3/I2 = 3,2 \pm 0,9$ ,  $n = 6$ ), и возвращалась к равновесному уровню ( $I4$ ) в течение 5–10 активаций.

Повышение температуры привело к постепенному снижению обоих эффектов (рис. 2б–г). Начальная тахифилаксия становилась менее выраженной при 28 °С ( $I1/I2 = 2,5 \pm 1,4$ ,  $n = 5$ ) и при 32 °С ( $I1/I2 = 1,5 \pm 0,5$ ,  $n = 5$ ) и полностью исчезала при 36 °С ( $I1/I2 = 1,0 \pm 0,3$ ,  $n = 6$ ). Увеличение амплитуды ответа после 300-секундного перерыва в серии стимуляций также уменьшалось с повышением температуры ( $I3/I2 = 1,7 \pm 0,5$ ,  $n = 5$  при 28 °С;  $I3/I2 = 1,4 \pm 0,2$ ,  $n = 5$  при 32 °С) и не было обнаружено при 36 °С ( $I3/I2 = 1,19 \pm 0,15$ ,  $n = 6$ ). Эти данные показывают, что тахифилаксия уменьшается при высоких температурах. На рис. 2д и 2е показано, что температурные зависимости всех расчетных параметров сходны. Тахифилаксия и восстановление при температуре 22 °С значительно отличались от показателей при более высоких температурах (дисперсионный анализ Уэлча,  $p < 0,05$ ). В соответствии с предыдущими данными, постоянная времени спада значительно уменьшалась с повышением температуры, за исключением значений при 32 и 36 °С (дисперсионный анализ Уэлча). Мы также построили график корреляции между постоянной времени спада, тахифилаксией и восстановлением после перерыва в активации (рис. 2ж). Видно, что при различных температурах как тахифилаксия, так и восстановление находятся в очевидной корреляции с постоянной времени затухания. Коэффициент корреляции Спирмена для уровня тахифилаксии составил 0,78 ( $p = 2,6 \times 10^{-12}$ ). Для параметра восстановления значение коэффициента корреляции составило 0,76 ( $p = 3,7 \times 10^{-5}$ ). Корреляция этих параметров между собой составляет 0,95 при  $p = 6,7 \times 10^{-12}$ .

Механизм этой взаимосвязи был следующим вопросом. Предыдущие исследования показали, что развитие тахифилаксии зависит от многих факторов. Был сделан вывод, что переход каналов в состояние медленной десенситизации происходит только в том случае, если канал находится в открытом состоянии [15]. Следовательно, активация при снижении рН до 5,0 и 4,0, которая приводит к максимальному ответу, вызывает более выраженную тахифилаксию по сравнению с реакцией на умеренную активацию при рН 6,5. Именно поэтому перерыв в серии активаций (каналы длительное время находятся в закрытом состоянии) вызывает частичное восстановление ответа. Основываясь на корреляции между тахифилаксией и постоянной времени спада тока, мы предположили, что температура увеличивает скорость быстрой десенситизации, что сокращает продолжительность открытого состояния и, следовательно, снижает вероятность перехода канала в состояние медленной десенситизации.

Чтобы проверить эту идею, мы провели еще одну серию экспериментов, в которых ASIC1a активировались при температуре 22 °С раствором с рН 5,0. Отличие от предыдущих экспериментов состояло в том, что время аппликации кислого раствора составляло 0,5 с и интервалом 29,5 с вместо 10-секундных активаций

с 20-секундными интервалами. Таким образом, общий период активации составил 30 с, как и в предыдущих экспериментах, но время активации было сокращено для имитации воздействия высокой температуры на продолжительность ответа.

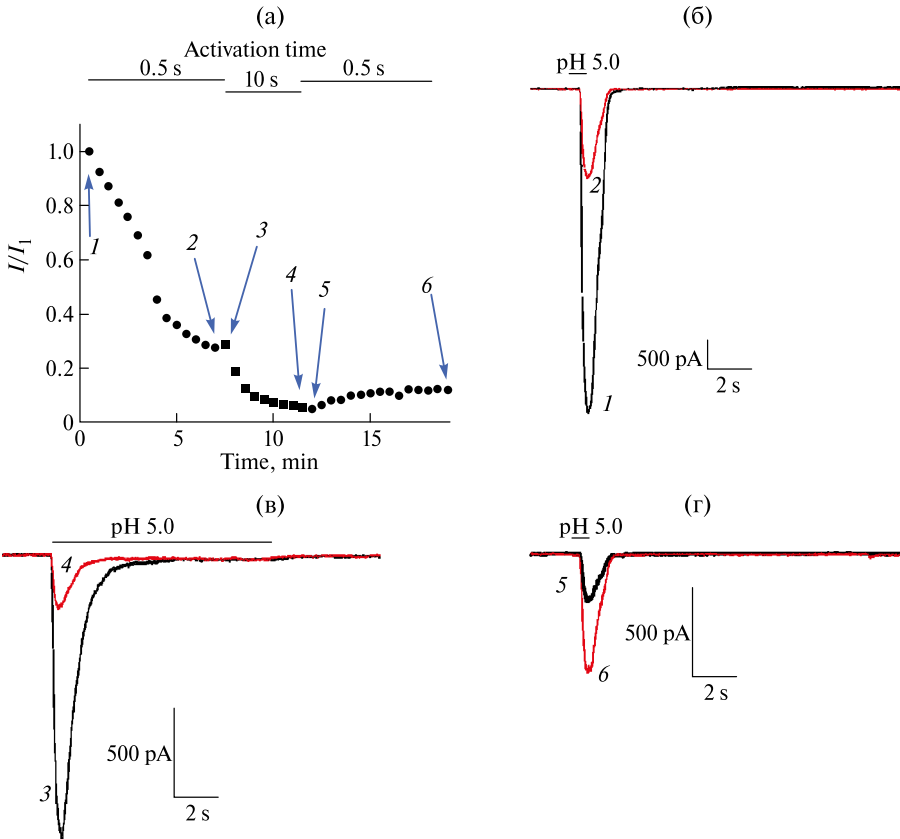
Результаты показаны на рис. 3. Кратковременное воздействие кислого раствора в течение 0,5 с не позволяет полностью развить ответ (рис. 3б и г). В результате амплитуда и общее время срабатывания были заметно снижены по сравнению с 10-секундными активациями (см. рис. 1). В результате эффект тахифилаксии был умеренным (рис. 3а). Значение  $I_{1/2}$  составило  $2,8 \pm 1,1$  ( $n = 5$ ), что значительно меньше по сравнению со значением тахифилаксии, полученном при той же температуре и рН для длительной активации ( $6,8 \pm 1,1$ , рис. 1г). Такая умеренная тахифилаксия сходна со значением, полученным для длительных активаций при использовании рН 6,5 ( $1,5 \pm 0,3$ , рис. 1г). То есть использование коротких активаций имеет то же влияние на тахифилаксию, что и использование более слабых закислений.

Переключение протокола активации на 10-секундные активации с тем же уровнем рН и 20-секундным перерывом между ними приводило к увеличению общего времени ответа (рис. 3в) и к дальнейшему развитию тахифилаксии ( $I_{3/4} = 3,68 \pm 1,75$ ;  $n = 5$ ). Общее значение тахифилаксии ( $I_{1/4}$ ) составило  $8,0 \pm 3,7$  ( $n = 5$ ), что соответствует значениям, полученным в предыдущей серии при 10-секундных активациях рН 5,0 ( $6,8 \pm 1,1$ , рис. 1г). На третьем этапе протокол был переключен обратно на 0,5-секундные активации с интервалами в 29,5 с. На этом этапе мы наблюдали частичное восстановление амплитуды ответа ( $I_{6/15} = 2,47 \pm 1,19$ ;  $n = 5$ ), что близко к восстановлению амплитуды при повышении температуры с 22 до 36 °С (см. выше). Таким образом, переключение между длительной и кратковременной активациями, имитирующее влияние температуры на продолжительность ответа ASIC1a, воспроизводит влияние температуры на медленную инактивацию.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В этой работе мы продемонстрировали ранее неизвестный эффект зависимости от температуры для медленной десенситизации (тахифилаксии) ASIC1a. Мы не знаем, почему этот эффект не наблюдался в предыдущих исследованиях, изучавших температурную зависимость этих каналов. Одно из возможных объяснений заключается в том, что частичное восстановление после тахифилаксии при высоких температурах происходит медленно и требует устойчивой регистрации ответов на длительную серию активаций. Chen и Grunder предположили, что при температурах, соответствующих нормальной температуре тела млекопитающих, тахифилаксия может быть ослаблена [11]. Действительно, наше недавнее исследование показало, что переход ASIC1a в состояние медленной десенситизации происходит только тогда, когда канал открыт [15]. Разнообразные влияния, которые увеличивали амплитуду и продолжительность ответа, приводили к усилению тахифилаксии. Напротив, в присутствии факторов, снижавших амплитуду и длительность ответов, равно как и перерыв в активации, снижали тахифилаксию и приводили к частичному восстановлению [15]. Этот механизм обеспечивает противоположное влияние температуры на быструю и медленную десенситизацию. Повышение температуры ускоряет быструю десенситизацию и уменьшает время открытого состояния, что, в свою очередь, уменьшает медленную десенситизацию. На основании предыдущих и полученных в настоящей работе данных мы полагаем, что другие влияния, ускоряющие или замедляющие спад ответа ASIC1a, будут иметь соответствующее

влияние на тахифилаксию. Вместе с предыдущими исследованиями температурной зависимости ASIC1a наша работа подчеркивает важность физиологических температурных условий. Это особенно важно для анализа вклада ASIC1a в сложные физиологические и патологические процессы, при которых развивается и быстрая и медленная десенситизация.



**Рис. 3.** Моделирование температурного воздействия с помощью кратковременных активаций ASIC1a. (a) – временной ход репрезентативного эксперимента. Использовались два протокола: активация в течение 0,5 с интервалом 29,5 с и активация в течение 10 с интервалом 20 с. Температура равнялась 22 °С. Кратковременные активации вызывают короткие ответы с неполным развитием амплитуды. Протокол кратковременной активации вызывает умеренную тахифилаксию. Переключение на протокол длительной активации вызывает дальнейшую глубокую тахифилаксию. Возобновление протокола кратковременной активации приводит к частичному восстановлению реакции. (б)–(г) – ответы ASIC1a на разных этапах эксперимента

**Fig. 3.** Simulation of temperature effects using short ASIC1a activations. (a) – time course of a representative experiment. Two stimulation protocols were used: 0.5 s activations at pH 5.0 with a 29.5 s inter-stimulus interval, and 10 s activations with 20 s intervals. The temperature was maintained at 22 °C. Short activations produce transient responses with incomplete amplitude development. The short-activation protocol induces moderate tachyphylaxis. Switching to the long-activation protocol leads to further pronounced tachyphylaxis. Resuming the short-activation protocol results in partial recovery of the response. (б)–(г) – ASIC1a responses at different stages of the experiment

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Storozhuk M., Cherninskiy A., Maximyuk O. et al. Acid-sensing ion channels: focus on physiological and some pathological roles in the brain. *Curr. Neuropharmacol.* 2021;**19**(9):1570–1589. <https://doi.org/10.2174/1570159X19666210125151824>
2. Sivils A., Yang F., Wang J.Q. et al. Acid-sensing ion channel 2: function and modulation. *Membranes.* 2022;**12**(2):113. <https://doi.org/10.3390/membranes12020113>
3. Lopez-Ramirez O., Gonzalez-Garrido A. The role of acid-sensing ion channels in cardiovascular function. *Front. Physiol.* 2023;**14**:1194948. <https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1194948>
4. Rash L.D., Kellenberger S. Acid-sensing ion channels: structure, function, pharmacology and clinical significance. *Physiol. Rev.* 2025;**106**:281–362. <https://doi.org/10.1152/physrev.00002.2025>
5. Evlanenkov K.K., Zhigulin A.S., Tikhonov D.B. Possible compensatory role of ASICs in glutamatergic synapses. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;**24**(16):12974. <https://doi.org/10.3390/ijms241612974>
6. Shteinikov V., Evlanenkov K., Bolshakov K. et al. Glutamate potentiates heterologously expressed homomeric acid-sensing ion channel 1a. *Synapse.* 2022;**76**(5–6):e33337. <https://doi.org/10.1002/syn.22278>
7. Lai K., Pritisanac I., Liu Z.Q. et al. Glutamate acts on acid-sensing ion channels to worsen ischaemic brain injury. *Nature.* 2024;**631**(8022):826–834. <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07684-7>
8. Askwith C.C., Benson C.J., Welsh M.J. et al. DEG/ENaC ion channels involved in sensory transduction are modulated by cold temperature. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2001;**98**(11):6459–6463. <https://doi.org/10.1073/pnas.111155398>
9. Neelands T.R., Zhang X.F., McDonald H. et al. Differential effects of temperature on acid-activated currents mediated by TRPV1 and ASIC channels in rat dorsal root ganglion neurons. *Brain Res.* 2010;**1329**:55–66. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.02.064>
10. Blanchard M.G., Kellenberger S. Effect of a temperature increase in the non-noxious range on proton-evoked ASIC and TRPV1 activity. *Pflugers Arch.* 2011;**461**(1):123–139. <https://doi.org/10.1007/s00424-010-0884-3>
11. Chen X., Grunder S. Permeating protons contribute to tachyphylaxis of the acid-sensing ion channel (ASIC) 1a. *J. Physiol.* 2007;**579**(Pt. 3):657–670. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2006.120733>
12. Gitterman D.P., Wilson J., Randall A.D. Functional properties and pharmacological inhibition of ASIC channels in the human SJ-RH30 skeletal muscle cell line. *J. Physiol.* 2005;**562**(3):759–769. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2004.075069>
13. Neaga E., Amuzescu B., Dinu C. et al. Extracellular trypsin increases ASIC1a selectivity for monovalent versus divalent cations. *J. Neurosci. Methods.* 2005;**144**(2):241–248. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2004.11.012>

14. Paukert M., Babini E., Pusch M., Grunder S. Identification of the Ca<sup>2+</sup> blocking site of acid-sensing ion channel (ASIC) 1: implications for channel gating. *J. Gen. Physiol.* 2004; **124**(4):383–394. <https://doi.org/10.1085/jgp.200308973>
15. Komarova M.S., Bukharev A.R., Potapieva N.N., Tikhonov D.B. Modulation of slow desensitization (tachyphylaxis) of acid-sensing ion channel (ASIC)1a. *Cell Mol. Neurobiol.* 2023; **43**(2):771–783. <https://doi.org/10.1007/s10571-022-01207-6>

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Евланенков Константин Константинович – мл. науч. сотр., ИЭФБ РАН,  
Санкт-Петербург, Российская Федерация  
E-mail: konstantin361@mail.ru  
<https://orcid.org/0000-0003-1054-2711>

Николаев Максим Владимирович – канд. биол. наук; вед. науч. сотр., ИЭФБ РАН,  
Санкт-Петербург, Российская Федерация  
E-mail: fmedfstud@gmail.com  
<https://orcid.org/0000-0001-6501-7143>

Потапьева Наталия Николаевна – ст. науч. сотр., ИЭФБ РАН,  
Санкт-Петербург, Российская Федерация  
E-mail: potapieva2004@mail.ru  
<https://orcid.org/0000-0003-4415-3802>

Тихонов Денис Борисович – д-р биол. наук; чл.-корр. РАН; гл. науч. сотр., ИЭФБ РАН,  
Санкт-Петербург, Российская Федерация  
E-mail: denistikhonov2002@yahoo.com  
<https://orcid.org/0000-0001-8523-4305>

Поступила в редакцию 25.11.2025  
После доработки 27.11.2025  
Принята к публикации 28.11.2025

#### ABOUT THE AUTHORS

Evlanenkov, Konstantin K. – Research Assistant, IEPH RAS,  
St. Petersburg, Russian Federation  
E-mail: konstantin361@mail.ru  
<https://orcid.org/0000-0003-1054-2711>

Nikolaev, Maxim V. – Cand. Sc. (Biology), Head Scientist Researcher, IEPH RAS,  
St. Petersburg, Russian Federation  
E-mail: fmedfstud@gmail.com  
<https://orcid.org/0000-0001-6501-7143>

Potapieva, Natalia N. – Senior Research Officer, IEPH RAS, St. Petersburg,  
Russian Federation  
E-mail: potapieva2004@mail.ru  
<https://orcid.org/0000-0003-4415-3802>

Tikhonov, Denis B. – Ph.D. (Biology); Corresponding Member, Russian Academy of Sciences;  
Chief Researcher, IEPH RAS, St. Petersburg, Russian Federation  
E-mail: denistikhonov2002@yahoo.com  
<https://orcid.org/0000-0001-8523-4305>

Received November 25, 2025  
Revised November 27, 2025  
Accepted November 28, 2025