

doi : 10.52485/19986173\_2022\_4\_114

УДК: 576.32/36

Покоева З.А., Пушкарёв Б.С., Большакова О.В., Витковский Ю.А.

ПОТЕНЦИАЛ-УПРАВЛЯЕМЫЕ НАТРИЕВЫЕ ИОННЫЕ КАНАЛЫ.  
БЕТА-СУБЪЕДИНИЦА

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 672000, г. Чита, ул. Горького, 39а*

**Резюме.** Выполнен обзор литературы по натриевым каналам, рассмотрено строение и физиологические функции бета-субъединицы потенциал-управляемых натриевых ионных каналов биологических мембран.

**Ключевые слова:** потенциал-управляемые натриевые каналы, натриевый ток, бета-субъединица, молекулы клеточной адгезии, общая физиология натриевых каналов.

**Pokoeva Z.A., Pushkarev B.S., Bol'shakova O.V., Vitkovsky Yu.A.**

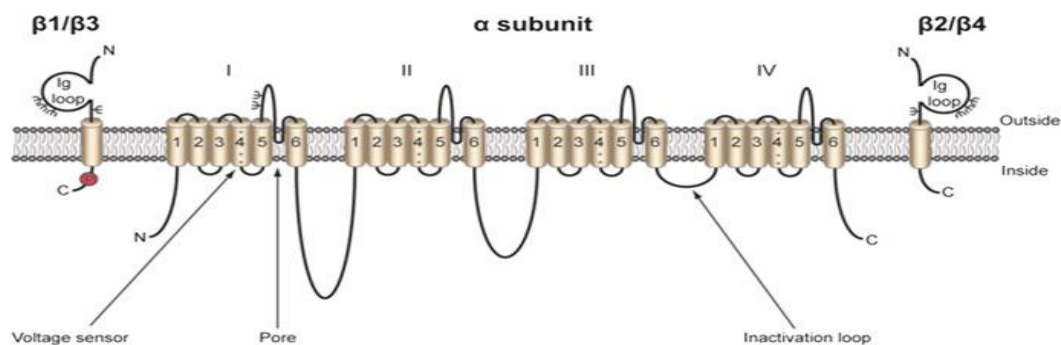
**VOLTAGE-GATED SODIUM ION CHANNELS. BETASUBUNIT**

*Chita State Medical Academy, 39a Gorky Street, Chita, Russia, 672000*

**Summary.** The paper is literature review of ionic sodium channels, the structure of sodium channels and physiological functions of the betasubunit are considered.

**Key words:** voltage-gated sodium channels, sodium current, beta subunit, cell adhesion molecules, general physiology of sodium channels.

Потенциал-управляемые  $\text{Na}^+$ -каналы ( $\text{Nav}$ ) состоят из встроенного в мембрану макромолекулярного комплекса, включающего пареообразующую  $\alpha$ -субъединицу и вспомогательные  $\beta$ -субъединицы (рисунок 1), компоненты которого определяют первостепенную физиологическую функцию  $\text{Nav}$  – это формирование и распространение потенциала действия в электрически возбудимых клетках [1, 2].



**Рис. 1.** Структура потенциал-зависимого натриевого канала [3].

В течение последних двадцати лет, прошедших с момента первоначального изучения потенциал-зависимых натриевых каналов, знания об их роли в физиологии и патофизиологии значительно расширились. Так, стало понятно, что первостепенную функциональную нагрузку несет  $\alpha$ -субъединица, в то время как  $\beta$ -субъединицы являются дополнительными и выполняют регуляторную функцию в работе канала, оказывая, таким образом, влияние на кинетику его работы [4].

Отметим, что структурная организация альфа-субъединицы натриевого канала была подробно рассмотрена в предыдущей статье [5]. В данном обзоре внимание акцентировано на строении и функциональных особенностях  $\beta$ -субъединиц  $\text{Nav}$ -канала.

$\beta$ -субъединицы  $\text{Nav}$ -каналов (~30-40 кДа) изначально были обнаружены как вспомогательные белки [6], однако проведенные исследования последнего десятилетия

предоставили убедительные доказательства того, что эти белки не являются просто вспомогательными субъединицами канала, а являются многофункциональными сигнальными белками, выполняя как «проводящие», так и «непроводящие» функции в клеточной сигнализации [7, 8]. Фундаментальный, но до сих пор нерешенный вопрос состоит в том, чтобы определить точную функцию  $\beta$ -субъединиц. Современные данные подтверждают, что они регулируют локализацию и функцию  $\alpha$ -субъединиц, а также влияют на биофизические свойства канала, модифицируя тем самым свойства ворот канала. В свою очередь, изменения в биофизических свойствах канала, включая особенности кинетики активации или инактивации, могут привести к увеличению или потере функции канала, что влечёт за собой резкие изменения клеточной возбудимости, приводящие к потенциально опасным для жизни заболеваниям [9-14]. Известно, что  $\beta$ -субъединицы, образуя комплекс с порообразующей  $\alpha$ -субъединицей Nav-каналов, играют важную роль в регуляции плотности натриевого тока, увеличивая пиковую плотность тока Nav-каналов, вероятно, за счет увеличения количества каналов в плазматической мембране [9, 15].

Начиная с первоначального сообщения о клонировании  $\beta 1$ -субъединицы в 1992 году [16], многочисленные исследования показали, что все пять  $\beta$ -субъединиц изменяют кинетику  $\alpha$ -субъединиц. Следовательно, они влияют на многие из ключевых конформационных изменений (активация и инактивация), которые претерпевают Nav-каналы во время цикла потенциала действия. Как и  $\alpha$ -субъединицы,  $\beta$ -субъединицы в высокой степени экспрессируются в возбудимых клетках, включая центральные и периферические нейроны, клетки скелетных и сердечных мышц [15, 17]. Важно отметить, что все больше данных указывает на широкую экспрессию  $\beta$ -субъединиц в традиционно низковольтных клетках, включая стволовые клетки, глию, эндотелиальные клетки сосудов и другие [18, 19].

Известно, что  $\beta$ -субъединицы сердечных потенциал-зависимых ионных каналов (VGSC, *cardiac voltage-gated ion channels*) способны к модуляции множественных изоформ родственных потенциал-зависимых калиевых каналов, что позволяет предположить, что обладают способностью распространять свое влияние на другие потенциал-зависимые каналы [20, 21].

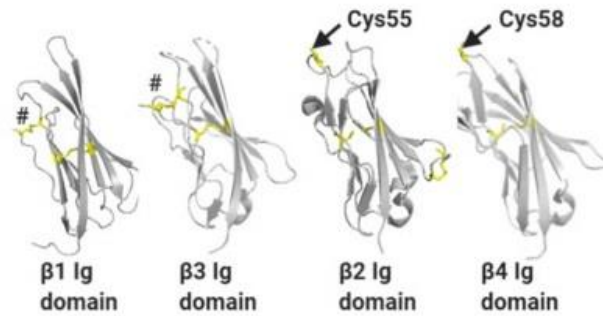
Специфичность строения субъединиц, потенциал-управляемых  $\text{Na}^+$ -каналов, обусловлена генетически. Альфа-субъединицы Nav-канала кодируются 10 генами [6, 8, 9]. Семейство  $\beta$ -субъединиц кодируется 4 генами, SCN1B-SCN4B [22]. На основании этого разработана следующая классификация, которая представлена в таблице 1 [9].

Таблица 1

Классификация потенциал-зависимых  $\text{Na}^+$ -каналов (бета-субъединица)

| Название канала                               | Кодирующий ген | Локус хромосомы человека | Локализация                                       |
|---|----------------|--------------------------|---|
| <b>Гены <math>\beta</math>-субъединиц Nav</b> |                |                          |   |
| Nav $\beta$ 1                                 | SCN1B          | 19q13                    | ЦНС, ПНС, скелетные мышцы                         |
| Nav $\beta$ 1B                                | SCN1B          | 19q13                    | ЦНС, ПНС, сердце, надпочечники, скелетные мышцы   |
| Nav $\beta$ 2                                 | SCN2B          | 11q23                    | ЦНС, ПНС, сердце                                  |
| Nav $\beta$ 3                                 | SCN3B          | 11q23                    | ЦНС, сердце, почки, надпочечники                  |
| Nav $\beta$ 4                                 | SCN4B          | 11q23                    | ЦНС, ПНС, сердце, надпочечники, щитовидная железа |

Таким образом, существует пять типов  $\beta$ -субъединиц Nav-каналов:  $\beta 1$ ,  $\beta 2$ ,  $\beta 3$  и  $\beta 4$ , из которых  $\beta 1$  имеет два альтернативных варианта сплайсинга:  $\beta 1A$  и  $\beta 1B$ . SCN1B кодирует  $\beta 1A$  и  $\beta 1B$ -субъединицу, тогда как субъединицы  $\beta 2$ ,  $\beta 3$  и  $\beta 4$  кодируются SCN2B-SCN4B, соответственно [7, 9, 19].  $\beta 1$ - и  $\beta 3$ -субъединицы проявляют наибольшее сходство последовательностей друг с другом и более отдаленно связаны с  $\beta 2$  и  $\beta 4$ . В то время как  $\beta 1$  и  $\beta 3$  нековалентно связываются с  $\alpha$ -субъединицей через их N- и C-концевые домены,  $\beta 2$  и  $\beta 4$  дисульфидно связаны с  $\alpha$ -субъединицами Nav-каналов (рис. 2) [23, 24].

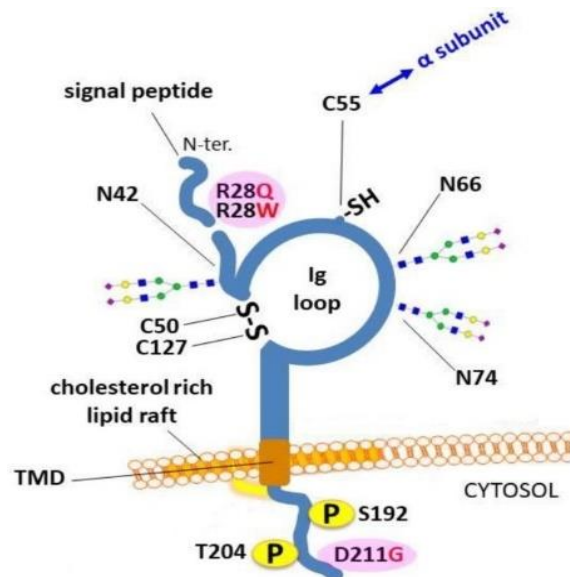


**Рис. 2.** Структуры с атомарным разрешением для доменов Ig:  $\beta$ 1-4.

Отдельные дисульфидные связи, стабилизирующие N-концевые нити  $\beta$ 1 и  $\beta$ 3, помечены хэштегами, а также на рисунке указаны свободный открытый остаток Cys (цистеин) на  $\beta$ 2 (Cys55) и  $\beta$ 4 (Cys58) [7].

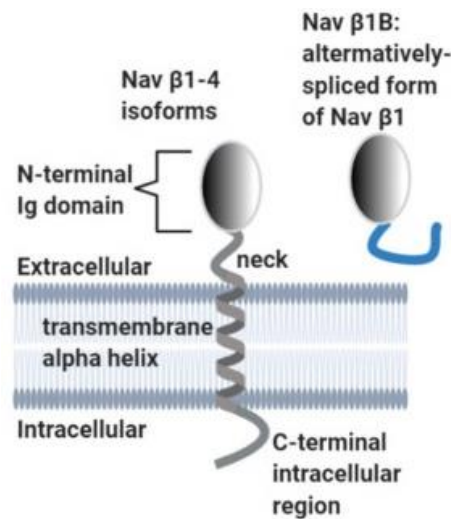
Четыре  $\beta$ -субъединицы ( $\beta$ 1 –  $\beta$ 4) представляют собой трансмембранные белки, имеющие одинаковую топологию (Рис. 3):

- 1) большой внеклеточный N-концевой домен иммуноглобулина (*Ig-loop*) V-типа;
- 2) одиночный трансмембранный домен (TMD, *single transmembrane domain*);
- 3) небольшой внутриклеточный C-концевой домен.



**Рис. 3.** Доменная архитектура  $\beta$ 2-субъединицы: N-концевой домен (N-ter.), подобный внеклеточной и иммуноглобулиновой петле (*Ig-loop*); трансмембранный домен (TMD), за которым следует короткий C-концевой домен (P) [9].

В Nav-каналах только  $\beta$ -субъединицы содержат внеклеточные Ig домены, которые обладают двумя функциями, а именно: участвуют в ионной проводимости и обеспечивают внеклеточную адгезию. Исключение составляет только  $\beta$ 1В-субъединица, которая так же содержит Ig-петлевой домен, как  $\beta$ 1А-субъединица, но также имеет альтернативную C-концевую область, которая является остатком структур ДНК (интрон) без трансмембранного домена и представляет собой выделяемую (секретируемую), растворимую молекулу (Рис. 4) [9, 25, 26].



**Рис. 4.** Рисунок, показывающий общие структурные особенности  $\beta$ -субъединиц, включая альтернативно сплайсированную изоформу  $\beta 1B$ -субъединицы [7].

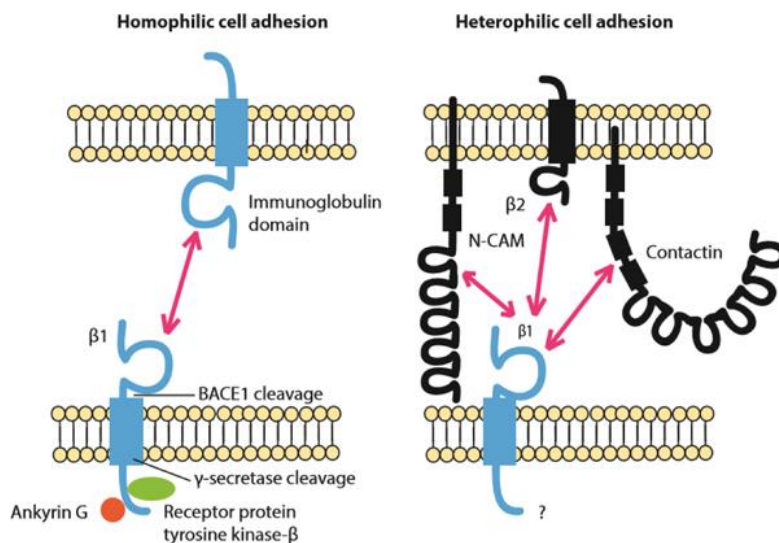
В результате  $\beta 1B$  уникален среди  $\beta$ -субъединиц тем, что является растворимым белком [27].

Рассмотрим более подробно структуру и функцию каждого домена.

**Внеклеточный N-концевой домен иммуноглобулина (Ig-loop)  $\beta$ -субъединицы.**

Домен Ig-loop является одним из наиболее распространенных белковых модулей, который имеет двухслойную структуру, как сэндвич, и антипараллельные  $\beta$ -цепи, заключающие в себе гидрофобное ядро, стабилизированное дисульфидной связью. Количество и расположение  $\beta$ -цепей может варьироваться в зависимости от вида домена Ig-loop [28]. Важно отметить, что в своих «непроводящих» ролях,  $\beta$ -субъединицы Nav-каналов функционируют как молекулы клеточной адгезии CAMs (*cell adhesion molecules*), структура внеклеточной части которых напоминает структуру молекул иммуноглобулинов V-типа. Все пять  $\beta$ -субъединиц имеют внеклеточный домен Ig-loop и принадлежат к суперсемейству Ig CAMs [22, 29, 30].

$\beta$ -субъединицы многофункциональны: и  $\beta 1$ - и  $\beta 2$ -субъединицы, посредством своих внеклеточных Ig-доменов, участвуют в транс-гомофильной адгезии, приводящей к клеточной агрегации. Напротив,  $\beta 3$ -субъединица, несмотря на ее высокую гомологию с  $\beta 1$ -субъединицей, не обеспечивает гомофильную адгезию, но участвует в гетерофильной адгезии (Рис. 5).



**Рис. 5.** Схема участия  $\beta 1$ -субъединицы в адгезии гомофильных и гетерофильных клеток.

Слева: Схема гомофильной клеточной адгезии  $\beta 1$ - $\beta 1$  и дальнейшая передача сигналов.

Справа:  $\beta 1$ -субъединица участвует в адгезии гетерофильных клеток с N-CAM,  $\beta 2$ -субъединицами VGSC и контактином [22].

**Трансмембранный и С-концевой домен  $\beta$ -субъединиц.**

В-субъединицы содержат одиночный  $\alpha$ -спиральный трансмембранный домен, который может придавать уникальные функциональные свойства. Например, предполагается, что структура трансмембранного домена  $\beta 3$  формирует цис-гомофильные взаимодействия, обеспечивающие тримеризацию [8].

Внутриклеточные С-концевые домены  $\beta$ -субъединицы представляют собой короткие последовательности, предположительно имеющие неупорядоченную структуру. Наряду с трансмембранным сегментом внутриклеточные хвосты обеспечивают дополнительные взаимодействия с  $\alpha$ -субъединицами VGSC. Внутриклеточные домены  $\beta$ -субъединиц также могут обеспечивать внутриклеточный регуляторный контроль активности  $\alpha$ - и  $\beta$ -субъединиц [9, 18].

Таким образом, появляется все больше новых данных, подтверждающих гипотезу о том, что  $\beta$ -субъединицы Nav являются многофункциональными. Кроме того, увеличивающееся количество исследований *in vivo* показывают, что  $\beta$ -субъединицы играют важную роль в ряде заболеваний из-за аномальной функции как возбудимых, так и невозбудимых клеток. Несомненно, что классическая «проводящая» роль  $\beta$ -субъединиц как модуляторов ионов  $\text{Na}^+$  тока имеет первостепенное значение в регуляции ионного тока и возбудимости. Однако в научной литературе наблюдается четкая тенденция к более важной роли «непроводящих» функций, включая клеточную адгезию.

В заключение следует отметить, что несмотря на то, что открытие Nav произошло более 65 лет назад и были достигнуты большие успехи в понимании их локализации, биофизических свойств и связей с болезнями, остается еще немало вопросов, требующих ответа относительно клеточных и молекулярных механизмов, тока ионов  $\text{Na}^+$ .

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*Исследование не имело финансовой поддержки.*

**Вклад авторов в написание статьи:**

Покоева З.А. – 40% (сбор данных, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования).

Витковский Ю.А. – 40% (научное, техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Пушкарёв Б.С. – 15% (техническое, научное редактирование).

Большакова О.В. – 5% (сбор данных).

**Список литературы:**

1. Catterall W. A., Linares M.J., Gama El-Din T.G. Structure and Pharmacology of Voltage-Gated Sodium and Calcium Channels. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2020. 60(6). 133-154. DOI: 10.1146/annurev-pharmtox-010818-021757.
2. Wisedchaisri G., Tonggu L., McCord E., Gamal El-Din T. M., Wang L., Zheng N., Catterall W.A. Resting-State Structure and Gating Mechanism of a Voltage-Gated Sodium Channel. *Cell.* 2019. 178(4). 993-1003.e12.
3. Catterall W. A. Voltage-Gated Sodium and Calcium Channels. In: Roberts G., Watts A., editors. *Encyclopedia of Biophysics.* Springer, Berlin, Heidelberg. DOI <https://doi.org/10.1007/978-3-642-35943-9>.
4. Hull J.M., Isom L.L. Voltage-gated sodium channel  $\beta$  subunits: The power outside the pore in brain development and disease. 2019. 132. 43-57. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2017.09.018.
5. Покоева З.А., Витковский Ю.А. Потенциал-управляемые натриевые ионные каналы. Альфа-субъединица. *Забайкальский медицинский вестник.* 2021. 2. 105-16.
6. Ruben C.P., editor. *Handbook of Experimental Pharmacology.* Berlin. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2014. Berlin. DOI: 10.1007 / 978-3-642-41588-3.

7. Salvage C.S., Huang C.L.-H., Jackson A.P., Cell-Adhesion Properties of  $\beta$ -Subunits in the Regulation of Cardiomyocyte Sodium Channels. *Biomolecules*. 2020. 10(7). 989. DOI: 10.3390/biom10070989.
8. Llongueras J.P., Das S., De Waele J., Capulzini L., Sorgente A., Petegem F.V., Bosmans F. Biophysical Investigation of Sodium Channel Interaction with  $\beta$ -Subunit Variants Associated with Arrhythmias. *Bioelectricity*. 2020. 2(3). 269-278. DOI: 10.1089/bioe.2020.0030.
9. Cortada E., Brugada R., Verges M. Trafficking and Function of the Voltage-Gated Sodium Channel  $\beta 2$  Subunit. *Biomolecules*. 2019. 9(10). 604. DOI: 10.3390/biom9100604.
10. Angsutararux P., Zhu W., Voelker T.L., Silva J.R. Molecular Pathology of Sodium Channel Beta-Subunit Variants. *Front Pharmacol*. 2021. 12. 761275. DOI: 10.3389/fphar.2021.761275.
11. O'Malley H.A., Isom L.L. Sodium Channel  $\beta$  Subunits: Emerging Targets in Channelopathies. *Annual Review of Physiology*. 2015. 77. 481-504. DOI.org/10.1146/annurev-physiol-021014-071846.
12. Pan X., Li Z., Zhou Q., Shen H., Wu K., Huang X., Chen J., Zhang J., Zhu X., Lei J. Xiong W., Gong H., Xiao B., Yan N. Structure of the human voltage-gated sodium channel Nav1.4 in complex with  $\beta 1$ . *Science*. 2018. 362(6412). 2486. DOI: 10.1126/science.aau2486.
13. Yan Z., Zhou Q., Wang L., Wu J., Zhao Y., Huang G., Peng W., Shen H., Lei J., Yan N.. Structure of the Nav1.4- $\beta 1$  Complex from Electric Eel. *Cell*. 2017.170(3). 470-482. DOI: 10.1016/j.cell.2017.06.039.
14. Haworth A.S., Hodges S.L., Capatina A.L., Isom L.L., Baumann C.G., Brackenbury W.J. Subcellular dynamics and functional activity of the cleaved intracellular domain of the Na<sup>+</sup> channel  $\beta 1$  subunit. *J Biol Chem*. 2022. 298(8).102174. DOI: 10.1016/j.jbc.2022.102174.
15. Wisedchaisri G., Gamal El-Din T.M. Druggability of Voltage-Gated Sodium Channels- Exploring Old and New Drug Receptor Sites. *Front Pharmacol*. 2022. 13:858348. DOI: 10.3389/fphar.2022.858348.
16. Isom L.L., De Jongh K.S., Patton D.E., Reber B.F., Offord J., Charbonneau H., Walsh K., Goldin A.L., Catterall W.A. Primary structure and functional expression of the beta 1 subunit of the rat brain sodium channel. *Science*. 1992. 256(5058). 839-42. DOI: 10.1126/science.1375395.
17. Morgan K., Stevens E.B., Shah B., Cox P.J., Dixon A.K., Lee K., Pinnock R.D., Hughes J., Richardson P.J., Mizuguchi K., Jackson A.P. beta 3: an additional auxiliary subunit of the voltage-sensitive sodium channel that modulates channel gating with distinct kinetics. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000. 97(5). 2308-13. DOI: 10.1073/pnas.030362197.
18. Brackenbury W.J, Isom L.L. Na Channel  $\beta$  Subunits: Overachievers of the Ion Channel Family. *Front Pharmacol*. 2011. 2. 53. DOI: 10.3389/fphar.2011.00053.
19. Molinarolo, S., Granata, D., Carnevale, V., Ahern, C.A. Mining Protein Evolution for Insights into Mechanisms of Voltage-Dependent Sodium Channel Auxiliary Subunits. In: Chahine, M., editors. *Voltage-gated Sodium Channels: Structure, Function and Channelopathies. Handbook of Experimental Pharmacology*. Springer, Cham. 246. 2018. 33-49. [https://doi.org/10.1007/164\\_2017\\_75](https://doi.org/10.1007/164_2017_75).
20. Chen L., He Y., Wang X., Ge J., Li H. Ventricular voltage-gated ion channels: Detection, characteristics, mechanisms, and drug safety evaluation. *Clin Transl Med*. 2021. 11(10). e530. DOI: 10.1002/ctm2.530.
21. Zhu W., Voelker T.L., Varga Z., Schubert A.R., Nerbonne J.M., Silva J.R. Mechanisms of noncovalent  $\beta$  subunit regulation of NaV channel gating. *J Gen Physiol*. 2017. 149(8). 813-831. DOI: 10.1085/jgp.201711802.
22. Bouza A.A., Isom L.L. Voltage-Gated Sodium Channel  $\beta$  Subunits and Their Related Diseases. *Handb Exp Pharmacol*. 2018. 246. 423-450. DOI: 10.1007/164\_2017\_48.
23. Solé L., Tamkun M.M. Trafficking mechanisms underlying Nav channel subcellular localization in neurons. *Channels (Austin)*. 2020. 14(1). 1-17. DOI: 10.1080/19336950.2019.1700082.
24. Jiang D., Zhang J., Xia Z.. Structural Advances in Voltage-Gated Sodium Channels. *Front Pharmacol*. 2022. 13:908867. DOI: 10.3389/fphar.2022.908867.

25. Catterall W. A. Voltage-Gated Sodium and Calcium Channels. In: Roberts G., Watts A., editors. *Encyclopedia of Biophysics*. Springer, Berlin, Heidelberg. DOI <https://doi.org/10.1007/978-3-642-35943-9>.
26. Barro-Soria R., Liin S.I., Larsson H.P. Using fluorescence to understand  $\beta$  subunit-NaV channel interactions. *J Gen Physiol*. 2017. 149(8). 757–62. DOI: 10.1085/jgp.201711843.
27. Patino G.A., Brackenbury W.J., Bao Y., Lopez-Santiago L.F., O'Malley H.A., Chen C., Calhoun J.D., Lafrenière R.G., Cossette P., Rouleau G.A., Isom L.L. Voltage-gated Na<sup>+</sup> channel  $\beta$ 1B: a secreted cell adhesion molecule involved in human epilepsy. *J Neurosci*. 2011. 31(41). 14577-91. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0361-11.2011.
28. Namadurai S., Yereddi N.R., Cusdin F.S., Huang C.L., Chirgadze D.Y., Jackson A.P. A new look at sodium channel  $\beta$  subunits. *Open Biol*. 2015. 1. 140192. DOI: 10.1098/rsob.140192.
29. Isom L.L., Catterall W.A. Na<sup>+</sup> channel subunits and Ig domains. *Nature*. 1996. 383. 307–308. DOI: 10.1038/383307b0.
30. Alsalous M., Labau J.I.R., Sosniak D., Zhao P., Almomani R., Gerrits M., Hoeijmakers J.G.J., Lauria G., Faber C.G., Waxman S.G., Dib-Hajj S. A novel gain-of-function sodium channel  $\beta$ 2 subunit mutation in idiopathic small fiber neuropathy. *J Neurophysiol*. 2021. 126(3). 827-839. DOI: 10.1152/jn.00184.2021.

### References:

1. Catterall W. A., Lenaeus M.J., Gama El-Din T.G. Structure and Pharmacology of Voltage-Gated Sodium and Calcium Channels. *Annu Rev PharmacolToxicol*. 2020. 60(6). 133-154. DOI: 10.1146/annurev-pharmtox-010818-021757.
2. Wisedchaisri G., Tonggu L., McCord E., Gamal El-Din T. M., Wang L., Zheng N., Catterall W.A. Resting-State Structure and Gating Mechanism of a Voltage-Gated Sodium Channel. *Cell*. 2019. 178(4). 993-1003.e12.
3. Catterall W. A. Voltage-Gated Sodium and Calcium Channels. In: Roberts G., Watts A., editors. *Encyclopedia of Biophysics*. Springer, Berlin, Heidelberg. DOI <https://doi.org/10.1007/978-3-642-35943-9>.
4. Hull J.M., Isom L.L. Voltage-gated sodium channel  $\beta$  subunits: The power outside the pore in brain development and disease. 2019. 132. 43-57. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2017.09.018.
5. Pokoeva Z.A., Vitkovskiy YU.A. Voltage-gated sodium ion channels. Alpha sub-unit. *Transbaikal medical journal*. 2021. 2. 105-16. DOI: 10.52485/19986173\_2021\_2\_105. in Russian.
6. Ruben C.P., editor. *Handbook of Experimental Pharmacology*. Berlin. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2014. Berlin. DOI: 10.1007 / 978-3-642-41588-3.
7. Salvage C.S., Huang C.L.-H., Jackson A.P., Cell-Adhesion Properties of  $\beta$ -Subunits in the Regulation of Cardiomyocyte Sodium Channels. *Biomolecules*. 2020. 10(7). 989. DOI: 10.3390/biom10070989.
8. Llongueras J.P., Das S., De Waele J., Capulzini L., Sorgente A., Petegem F.V., Bosmans F. Biophysical Investigation of Sodium Channel Interaction with  $\beta$ -Subunit Variants Associated with Arrhythmias. *Bioelectricity*. 2020. 2(3). 269-278. DOI: 10.1089/bioe.2020.0030.
9. Cortada E., Brugada R., Verges M. Trafficking and Function of the Voltage-Gated Sodium Channel  $\beta$ 2 Subunit. *Biomolecules*. 2019. 9(10). 604. DOI: 10.3390/biom9100604.
10. Angsutararux P., Zhu W., Voelker T.L., Silva J.R. Molecular Pathology of Sodium Channel Beta-Subunit Variants. *Front Pharmacol*. 2021. 12. 761275. DOI: 10.3389/fphar.2021.761275.
11. O'Malley H.A., Isom L.L. Sodium Channel  $\beta$  Subunits: Emerging Targets in Channelopathies. *Annual Review of Physiology*. 2015. 77. 481-504. DOI: 10.1146/annurev-physiol-021014-071846.
12. Pan X., Li Z., Zhou Q., Shen H., Wu K., Huang X., Chen J., Zhang J., Zhu X., Lei J. Xiong W., Gong H., Xiao B., Yan N. Structure of the human voltage-gated sodium channel Nav1.4 in complex with  $\beta$ 1. *Science*. 2018. 362(6412). 2486. DOI: 10.1126/science.aau2486.

13. Yan Z., Zhou Q., Wang L., Wu J., Zhao Y., Huang G., Peng W., Shen H., Lei J., Yan N.. Structure of the Nav1.4- $\beta$ 1 Complex from Electric Eel. *Cell*. 2017. 170(3). 470-482. DOI: 10.1016/j.cell.2017.06.039.
14. Haworth A.S., Hodges S.L., Capatina A.L., Isom L.L., Baumann C.G., Brackenbury W.J. Subcellular dynamics and functional activity of the cleaved intracellular domain of the Na<sup>+</sup> channel  $\beta$ 1 subunit. *J Biol Chem*. 2022. 298(8). 102174. DOI: 10.1016/j.jbc.2022.102174.
15. Wisedchaisri G., Gamal El-Din T.M. Druggability of Voltage-Gated Sodium Channels- Exploring Old and New Drug Receptor Sites. *Front Pharmacol*. 2022. 13. 858348. DOI: 10.3389/fphar.2022.858348.
16. Isom L.L., De Jongh K.S., Patton D.E., Reber B.F., Offord J., Charbonneau H., Walsh K., Goldin A.L., Catterall W.A. Primary structure and functional expression of the beta 1 subunit of the rat brain sodium channel. *Science*. 1992. 256(5058). 839-42. DOI: 10.1126/science.1375395.
17. Morgan K., Stevens E.B., Shah B., Cox P.J., Dixon A.K., Lee K., Pinnock R.D., Hughes J., Richardson P.J., Mizuguchi K., Jackson A.P. beta 3: an additional auxiliary subunit of the voltage-sensitive sodium channel that modulates channel gating with distinct kinetics. *Proc Natl AcadSci U S A*. 2000. 97(5). 2308-13. DOI: 10.1073/pnas.030362197.
18. Brackenbury W.J., Isom L.L. Na Channel  $\beta$  Subunits: Overachievers of the Ion Channel Family. *Front Pharmacol*. 2011. 2. 53. DOI: 10.3389/fphar.2011.00053.
19. Molinarolo, S., Granata, D., Carnevale, V., Ahern, C.A. Mining Protein Evolution for Insights into Mechanisms of Voltage-Dependent Sodium Channel Auxiliary Subunits. In: Chahine, M., editors. *Voltage-gated Sodium Channels: Structure, Function and Channelopathies. Handbook of Experimental Pharmacology*. Springer, Cham. 246. 2018. p. 33-49. [https://doi.org/10.1007/164\\_2017\\_75](https://doi.org/10.1007/164_2017_75).
20. Chen L., He Y., Wang X., Ge J., Li H. Ventricular voltage-gated ion channels: Detection, characteristics, mechanisms, and drug safety evaluation. *ClinTransl Med*. 2021. 11(10). e530. DOI: 10.1002/ctm2.530.
21. Zhu W., Voelker T.L., Varga Z., Schubert A.R., Nerbonne J.M., Silva J.R. Mechanisms of noncovalent  $\beta$  subunit regulation of NaV channel gating. *J Gen Physiol*. 2017. 149(8). 813-831. DOI: 10.1085/jgp.201711802.
22. Bouza A.A., Isom L.L. Voltage-Gated Sodium Channel  $\beta$  Subunits and Their Related Diseases. *HandbExpPharmacol*. 2018. 246. 423-450. DOI: 10.1007/164\_2017\_48.
23. Solé L., Tamkun M.M. Trafficking mechanisms underlying Nav channel subcellular localization in neurons. *Channels (Austin)*. 2020. 14(1). 1-17. DOI: 10.1080/19336950.2019.1700082.
24. Jiang D., Zhang J., Xia Z.. Structural Advances in Voltage-Gated Sodium Channels. *Front Pharmacol*. 2022. 13. 908867. DOI: 10.3389/fphar.2022.908867.
25. Catterall W. A. Voltage-Gated Sodium and Calcium Channels. In: Roberts G., Watts A., editors. *Encyclopedia of Biophysics*. Springer, Berlin, Heidelberg. DOI <https://doi.org/10.1007/978-3-642-35943-9>.
26. Barro-Soria R., Liin S.I., Larsson H.P. Using fluorescence to understand  $\beta$  subunit-NaV channel interactions. *J Gen Physiol*. 2017. 149(8). 757-62. DOI: 10.1085/jgp.201711843.
27. Patino G.A., Brackenbury W.J., Bao Y., Lopez-Santiago L.F., O'Malley H.A., Chen C., Calhoun J.D., Lafrenière R.G., Cossette P., Rouleau G.A., Isom L.L. Voltage-gated Na<sup>+</sup> channel  $\beta$ 1B: a secreted cell adhesion molecule involved in human epilepsy. *J Neurosci*. 2011. 31(41).14577-91. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0361-11.2011.
28. Namadurai S., Yereddi N.R., Cusdin F.S., Huang C.L., Chirgadze D.Y., Jackson A.P. A new look at sodium channel  $\beta$  subunits. *Open Biol*. 2015. 1. 140192. DOI: 10.1098/rsob.140192.
29. Isom L.L., Catterall W.A. Na<sup>+</sup> channel subunits and Ig domains. *Nature*. 1996. 383. 307-308. DOI: 10.1038/383307b0.
30. Alsaloum M., Labau J.I.R., Sosniak D., Zhao P., Almomani R., Gerrits M., Hoeijmakers J.G.J., Lauria G., Faber C.G., Waxman S.G., Dib-Hajj S. A novel gain-of-function sodium channel  $\beta$ 2 subunit mutation in idiopathic small fiber neuropathy. *J Neurophysiol*. 2021. 126(3). 827-839. DOI: 10.1152/jn.00184.2021.