

doi : 10.52485/19986173\_2021\_2\_105

УДК: 576.32/36

Покоева З.А., Витковский Ю.А.

**ПОТЕНЦИАЛ-УПРАВЛЯЕМЫЕ НАТРИЕВЫЕ ИОННЫЕ КАНАЛЫ.  
АЛЬФА-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 альфа-субъединицы потенциал-управляемых натриевых ионных каналов биологических мембран, а также классификацию потенциал-управляемых каналов для ионов натрия.

**Ключевые слова:** потенциал-управляемые натриевые каналы, натриевый ток, классификация потенциал-управляемых натриевых каналов, альфа-субъединица, общая физиология натриевых каналов.

*Pokoeva Z.A., Vitkovsky Yu.A.*

**VOLTAGE-GATED SODIUM ION CHANNELS. ALPHA SUB-UNIT.**

*Chita State Medical Academy, 39a, Gorky's street, Chita, Russia, 672000*

**Summary.** The paper is literature review of ionic sodium channels. The structure of sodium channels and physiological functions of the alpha-subunit are considered, as well as the classification of voltage-gated channels for sodium ions.

**Key words:** voltage-gated sodium channels, sodium current, classification of voltage-gate sodium channels, alpha-subunit, general physiology of sodium channels.

Ионные каналы – интегральные мембранные белки, которые обеспечивают перемещение ионов через липидный бислой клеточной мембраны и образуют в ней заполненную водой диффузионную пору [17].

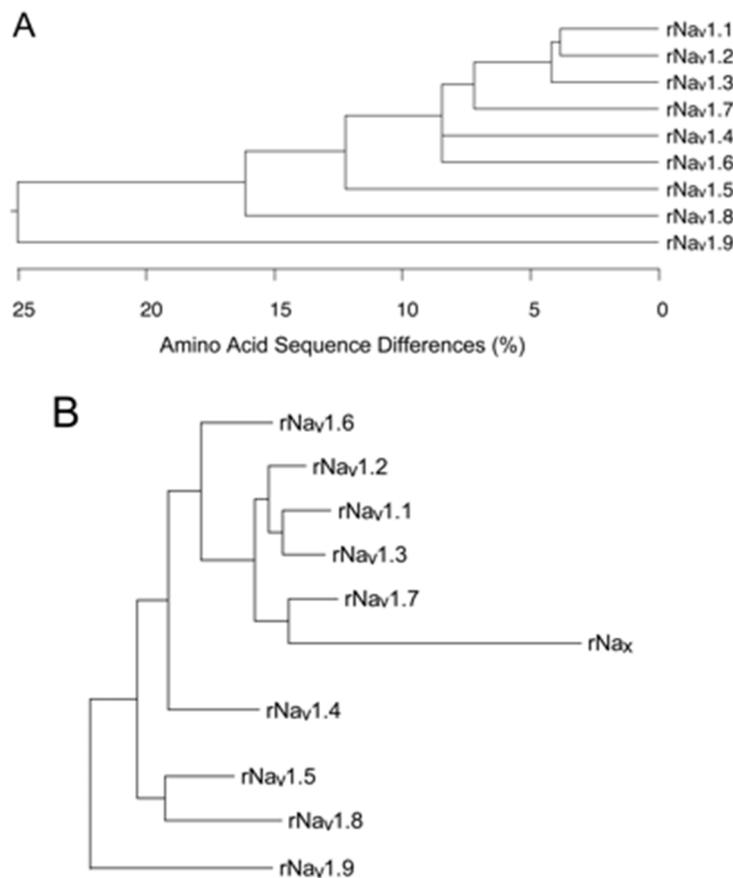
Ионные каналы присутствуют во всех живых клетках, и их нормальное функционирование жизненно необходимо. Ионные каналы активно задействованы в движении ионов внутрь клетки и обратно и поэтому имеют решающее значение для генерации возбуждения и его проведения в нервах, сердце или скелетных мышцах и играют центральную роль в поддержании гомеостаза.

Потенциал-управляемые натриевые каналы (Nav) представляют собой интегральные мембранные белки, ответственные за селективный перенос ионов натрия (Na<sup>+</sup>) через клеточную мембрану. Данные каналы инициируют и распространяют потенциалы действия, что является их важнейшей физиологической функцией, в ответ на деполяризацию мембраны в нервных, мышечных и других электрически возбудимых клетках [1-3].

В результате Nav-каналы имеют первостепенное значение для нервной проводимости, сокращения сердечной мышцы и скелетных мышц, секреции, нейротрансмиссии и многих других процессов в человеческом организме.

**Классификация Nav.** Семейство Nav-каналов принадлежит к суперсемейству потенциал-управляемых катионных каналов с меньшим количеством внутрисемейных вариаций по сравнению с двумя другими семействами потенциал-зависимых калиевых каналы (Kv) и потенциал-управляемых кальциевых каналов (Cav) [10,26].

Современная классификация Nav-каналов, которую можно представить в виде филогенетического древа (рисунок 1) [9].



**Рис. 1.** Филогенетическая классификация  $Na_v$ . На данном рисунке представлена классификация  $Na_v$ , выведенная на основании сходства аминокислотных последовательностей их  $\alpha$ -субъединиц.

В указанной классификации (рисунок 1) выделяют два подсемейства  $Na_v$ :  $Na_v1$  и  $Na_x$  ( $Na_x$  - также обозначаются как  $Na_v2$  или  $Na_G$ ). При этом подсемейство  $Na_x$  не обладает ионной проницаемостью, так как считается, что, несмотря на отнесенность  $Na_x$  к семейству  $Na_v$ , представители данного подсемейства не обладают чувствительностью к изменению мембранного потенциала. Вместо этого, предполагается, что  $Na_x$  функционируют как датчики концентрации внеклеточного иона  $Na^+$ , следовательно, они открываются в ответ на повышение внеклеточной концентрации ионов натрия от ~150 мМ и выше (при норме 135–145 мМ у млекопитающих) [5]. Таким образом, считается, что в организме млекопитающих  $Na_x$ -каналы играют основную роль в ионном гомеостазе.

В настоящее время в подсемействе  $Na_v1$  (рисунок 1) выделяют 9 типов (изоформ) каналов, (от  $Na_v1.1$  до  $Na_v1.9$ ), последовательности которых схожи и содержат более 50% идентичных аминокислотных остатков (а.о.) [6]. Экспрессия различных изоформ регулируется в процессе онтогенеза и является клеточно- и тканеспецифичной [5].

По данным S.M. Goldin, потенциал-управляемые  $Na^+$ -каналы состоят из  $\alpha$ -субъединицы и одной или двух вспомогательных  $\beta$ -субъединиц. Специфичность строения субъединиц, потенциал-управляемых  $Na^+$ -каналов, генетически обусловлена. Альфа-субъединицы  $Na_v$ -канала кодируются 10 генами [7, 8, 9]. На основании этого разработана следующая классификация (таблица 1).

Таблица 1.

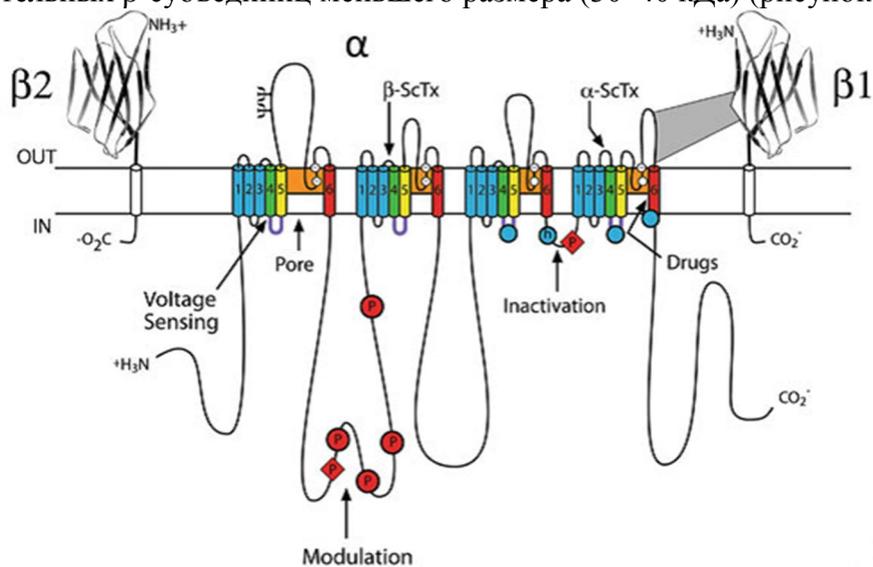
Классификация потенциал-управляемых  $Na^+$ -каналов (альфа-субъединица)

Название канала	Кодирующий ген	Локус хромосомы человека	Локализация
<b>Гены <math>\alpha</math>-субъединицы <math>Na_v</math></b>			
$Na_v1.1$	SCN1A	2q24	ЦНС
$Na_v1.2$	SCN2A	2q23–24	ЦНС

Nav1.3	SCN3A	2q24	ЦНС
Nav1.4	SCN4A	17q23–25	Скелетные мышцы
Nav1.5	SCN5A	3p21	Сердечная мышца
Nav1.6	SCN8A	12q13	ЦНС
Nav1.7	SCN9A	2q24	ПНС
Nav1.8	SCN10A	3p21–24	ПНС
Nav1.9	SCN11A	3p21–24	ПНС
<b>Гены <math>\alpha</math>-субъединицы Nav</b>			
Nav $\alpha$	SCN7A	2p21-23	ЦНС, сердце, гладкая мускулатура

**Общая физиология натриевых каналов.** Токи  $\text{Na}^+$  были впервые открыты в 1949 г. A.L. Hodgkin и A.F. Huxley (лауреаты Нобелевской премии 1963 г.) в их исследованиях потенциала действия в гигантском аксоне кальмара [11]. Авторы данного исследования впервые продемонстрировали, что мембранный потенциал покоя в основном зависит от проницаемости для ионов калия, тогда как потенциал действия напрямую зависит от проницаемости для ионов натрия. Эта работа имела фундаментальное значение для дальнейшего изучения физиологической функции ионных каналов.

Потенциал-зависимые натриевые каналы представляют собой тетрамерный комплекс, состоящий из одной главной порообразующей  $\alpha$ -субъединицы (~ 260 кДа), и одной или до двух вспомогательных  $\beta$ -субъединиц меньшего размера (30–40 кДа) (рисунок 2) [1,7,14].



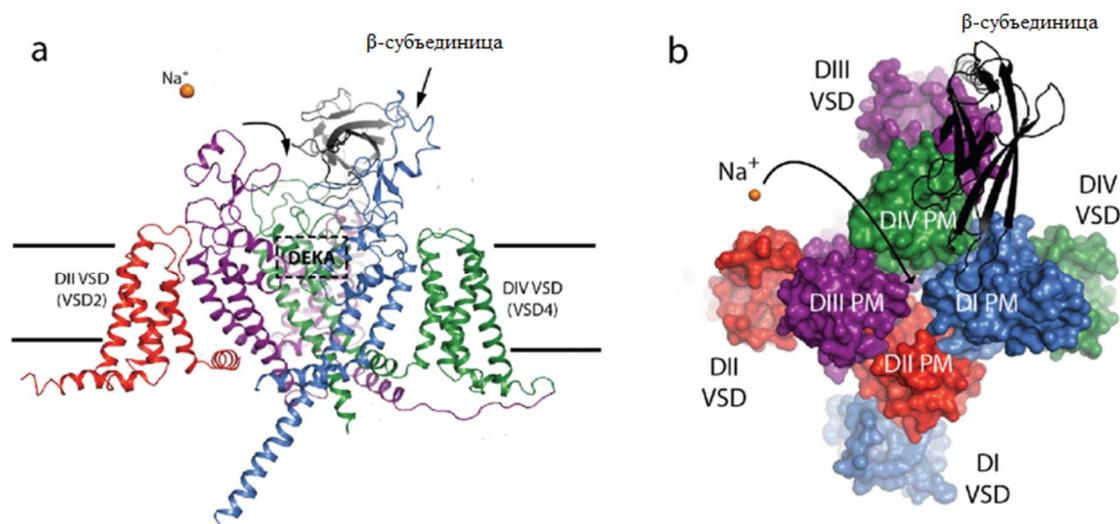
**Рис. 2.** Структура потенциал-зависимого натриевого канала [9].

Основную функциональную нагрузку несет  $\alpha$ -субъединица, а  $\beta$ -субъединицы являются дополнительными и выполняют регуляторную функцию в работе канала, оказывая влияние на кинетику его работы и модулируя его потенциал-чувствительность [5]. Более подробно рассмотрим структурную организацию и функциональные особенности альфа-субъединицы натриевого канала. В  $\text{Na}^+$ -канале  $\alpha$ -субъединица содержит 24 трансмембранных (ТМ) области, которые насчитывают около 2000 аминокислот (~220-260 кДа), и состоит из четырех гомологичных доменов (DI – IV), каждый из которых содержит шесть  $\alpha$ -спиральных трансмембранных сегментов (S1 – S6), которые связаны друг с другом петлями с внутриклеточными N- и C-концами [3, 4, 6], как показано на рисунке 2 [16]. Каждый домен  $\alpha$ -субъединицы натриевого канала включает в себя несколько важнейших структур, необходимых для её правильного функционирования: порообразующий модуль

(PM, *pore module*), селективный фильтр, потенциал-чувствительный модуль (VSM, *voltage-sensing module*), инактивационные ворота (IFM) [1,15].

**Порообразующий модуль.** Сегменты S5 и S6, вместе с соединяющей их Р-петлём непосредственно составляют порообразующий модуль [1, 18]. Р-петля ограничивает узкий вход в пору снаружи, а сегменты S5 и S6 ограничивают внутренний, более широкий, выход из поры [19].

К.А. Kruth в своем исследовании представил модель порообразующего домена, пояснив, что он формируется в центре белка, и показал вид сбоку и сверху на пору  $\alpha$ -субъединицы потенциал-управляемого натриевого канала, что можно видеть на рисунке 3 (a, b) [16].

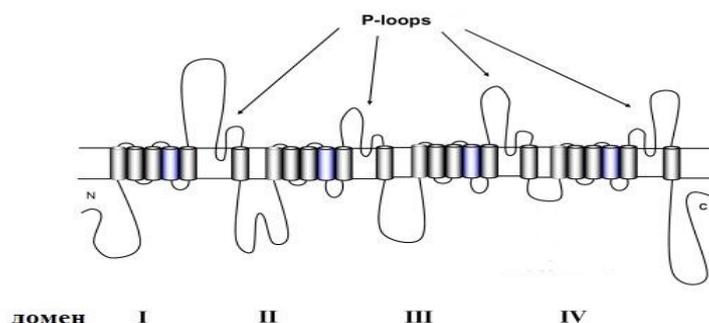


**Рис. 3.** Модель  $\alpha$ -субъединицы потенциал-зависимого натриевого канала.

а) Вид сбоку на порообразующий домен  $\alpha$ -субъединицы потенциал-зависимого натриевого канала. Каждый из четырех доменов обозначен разным цветом. Ион натрия обозначен оранжевым цветом и показан за пределами поры канала. Область DEKA представляет собой фильтр селективности, состоящий из боковых цепей Asp, Glu, Lys и Ala.

б) Вид сверху на (а), изображающий четыре симметрично расположенных домена и центральный путь проникновения для порового модуля (PM).

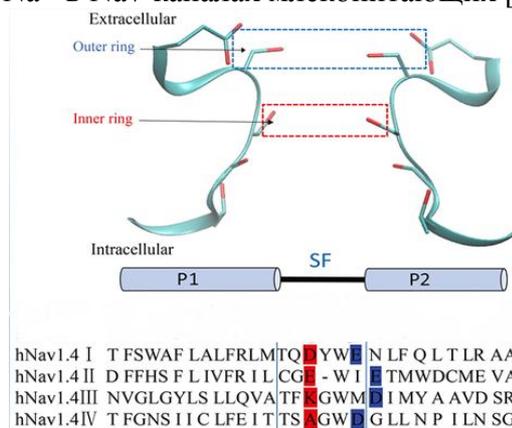
**Селективный фильтр.**  $\text{Na}^+$ -каналы управляют возбудимостью, контролируя избирательный приток ионов  $\text{Na}^+$ . Такая избирательность определяется селективным фильтром – самым узким местом канальной поры. Селективный фильтр образован реентерантными (возвратными) Р-петлями (*P-loops*) между трансмембранными сегментами S5 и S6 каждого домена и отвечает за избирательное пропускание ионов  $\text{Na}^+$  [3]. Р-петли являются важными элементами в  $\alpha$ -субъединице  $\text{Na}^+$ , которые, проходя половину клеточной мембраны, затем поворачивают обратно в ту сторону, с которой они начинались [20, 21], как показано на рисунке 4 [22].



**Рис. 4.** Схема трансмембранной области  $\alpha$ -субъединицы потенциал-зависимого  $\text{Na}^+$ -канала.  $\alpha$ -Спиральные сегменты представлены цилиндрами, а жирными линиями обозначены полипептидные цепи. Сегменты S4 (синие) — это сенсоры напряжения.

P-петли  $\text{Na}^+$ -каналов содержат нисходящие через мембрану (P1) и восходящие к мембране (P2) спирали с аминокислотными остатками между P1 и P2, которые и составляют фильтр селективности [23].

Таким образом, селективный фильтр состоит из двух поровых колец – внутреннего и внешнего, образованных пространственно сближенными а.о. разных псевдосубъединиц, как показано на рисунке 5. Внешнее кольцо селективного фильтра образовано отрицательно заряженными а.о. глутамата, которые притягивают положительный ион  $\text{Na}^+$  и не пропускают отрицательно заряженные ионы, (EEDD-мотив) [5, 24]. Основную функциональную нагрузку обеспечивает внутреннее кольцо селективного фильтра, локализованное в непосредственной близости от внешнего, и имеющее четыре различных а.о.: аспартат в домене I, глутамат в домене II, лизин в домене III и аланин в домене IV (ДЕКА-мотив) [3]. Замены этих а.о. нарушают селективность ионов натрия [3]. Среди остатков ДЕКА наибольшее значение имеет лизин, поскольку его мутации в аланин, или даже аргинин, полностью изменяют селективность для ионов  $\text{Na}^+$  в Nav-каналах млекопитающих [24].



**Рис. 5.** Структурное представление двух поровых колец селективного фильтра Nav.

Два кольца: внутреннее кольцо (или кольцо ДЕКА) - заштриховано красным и внешнее кольцо (или кольцо EEDD) - заштриховано синим. Положения этих двух колец обозначены пунктирными рамками, окрашенными в красный и синий цвета соответственно, в структурном представлении (верхняя панель).

Каждый а.о. ДЕКА-мотива принадлежит P-петле одного из повторов I–IV. В отсутствие катиона между карбоксилатомглутаминовой кислоты и аминокислотной группой лизина образуется ионная связь, и лишь сильные щелочные металлы ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{Li}^+$ ) могут конкурировать с аминокислотной группой, смещая лизин в поперечном направлении к аланину [25]. Однако, молекулярные детали селективности ионов  $\text{Na}^+$  в натриевых каналах до сих пор неизвестны.

Итак, при прохождении селективного фильтра частично гидратированный ион натрия взаимодействует с двумя атомами кислорода карбоксильной группы глутаминовой кислоты. Во время этого процесса а.о. ДЕКА-мотива смещаются для образования водородных связей и ван-дер-ваальсовых взаимодействий [26]. Определение структурной основы ионной селективности в каналах Nav является важной целью в исследовании ионных каналов.

**Потенциал-чувствительный модуль и инактивационные ворота.** Каждый домен содержит потенциал-чувствительный модуль, сформированный четырьмя ТМ-спиралями S1–S4. Однако, функцию «сensors потенциала» выполняют, главным образом, сегменты S4, которые имеют доменно-специфические функции, особенно в процессах активации и быстрой инактивации, предполагается, что это связано с тем, что положительно заряженные а.о. аргинина и лизина в каждом домене находятся с разной плотностью заряда [27, 28]. Как указывает W.A. Catterall в своих исследованиях, каждый из четырех сенсоров напряжения активируется в ответ на деполяризацию мембранного потенциала; сенсоры напряжения первых трех доменов (DI – III) отвечают за активацию канала, а датчики четвертого домена (DIV) определяют быструю инактивацию [3].

Для понимания, как происходит активация  $\text{Na}_V$ -канала (переход из закрытого в открытое состояние), необходимо отметить, что сенсор напряжения и порообразующий модуль связаны  $\alpha$ -спиральным линкером S4-S5 [30]. В ответ на деполяризацию клеточной мембраны, сегменты S4 смещаются относительно других структурных элементов канала во внеклеточную сторону, что через линкеры S4-S5 «ощущается» порообразующим модулем и приводит к открытию поры [33]. В свою очередь, для процесса инактивации (перехода из открытого в инактивированное состояние) требуется, так называемая, инактивационная петля (или инактивационные ворота), расположенная между доменами III и IV, которая при высоких значениях потенциала перекрывает ток ионов  $\text{Na}^+$ . Считается, что инактивационная петля – это гидрофобный мотив, содержащий аминокислотную последовательность  $\text{Pe-Phe-Met}$  (IFM) и располагаясь внутриклеточно, соединяет домены III и IV. Эта триада является ключевой для быстрой инактивации; фланкирующие ее остатки глицина играют роль «молекулярных шарниров», увеличивая ее конформационную подвижность и тем самым облегчая процесс ее перемещения в направлении поры канала [31].

**Воротный механизм натриевого канала.** Детальный анализ функционирования потенциал-активируемых  $\text{Na}$ -каналов методами фиксации потенциала на гигантских аксонах беспозвоночных и миелинизированных нервных волокнах позвоночных животных, что впервые было описано в научных исследованиях В. Hille в 1992 году, привёл к созданию модели работы  $\text{Na}$ -канала [2]. Изменение состояния натриевого канала обеспечивается работой воротного механизма, который характеризуется тремя процессами: **активация** при деполяризации, **инактивация** при длительной деполяризации, и **регенерации** канала при его выходе из инактивированного состояния.  $\text{Na}$ -каналы закрыты при нормальных значениях мембранного потенциала покоя и открываются на очень короткое время (1 мс и менее) при деполяризации [18].

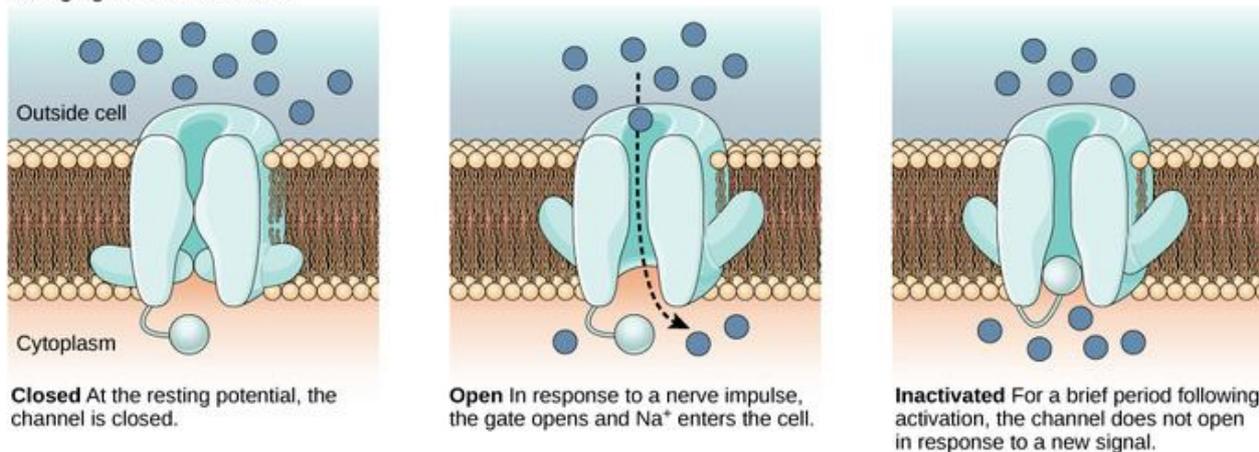
Voltage-gated  $\text{Na}^+$  Channels

Рис. 6. Основой принцип функционирования воротного механизма натриевого канала.

На данном рисунке схематично представлены три основных состояния канала: слева – активируемое закрытое; посередине – открытое; справа – инактивированное закрытое, когда канал блокирован инактивирующим N-концевым доменом. Согласно схеме, канал проходит через эти состояния слева направо при деполяризации и справа налево при гиперполяризации [17]. Канал, открывшийся при деполяризации, снова закрывается (деактивируется) при реполяризации мембраны. По сути, этапы деактивации зеркально отражают процесс активации. На первом этапе сегмент S4 снова перемещается к внутренней стороне мембраны, перестраивая таким образом порообразующие сегменты; процесс завершается закрытием канала. Охарактеризуем каждый из данных процессов более подробно.

**Активация.** Модель активации канала была предсказана еще в 1952 году А.Л. Hodgkin и А.Ф. Huxley и экспериментально подтверждена F. Bezanilla и С.М. Armstrong (1975) [32]. Несмотря на значительные успехи в изучении пространственной структуры  $\text{Na}_V$  (структурные исследования с использованием криоэлектронной микроскопии и

рентгеновской кристаллографии позволили получить модели бактериального натриевого канала NaVAb с высоким разрешением как в состоянии покоя, так и в активированном состоянии [1, 33]), точный механизм активации канала не до конца понятен.

В настоящее время считается, что для открытия, т.е. активации Nav необходима затрата энергии, которую обеспечивает классический потенциал-зависимый воротный процесс (gating). Это явление происходит в результате изменения мембранного потенциала, запускающего каскад конформационных изменений молекулы канала. Вначале – передача электрической энергии сенсору потенциала, который соответствует сегменту S4 [17] сразу трех псевдосубъединиц I–III. При этом IVS4 с некоторой задержкой также переходит в активированное состояние. Сегмент S4 служит главным датчиком напряжения благодаря высокой концентрации положительно заряженных аминокислотных остатков. Сегменты S1 – S3 образуют структуру поры через который сегмент S4 переходит из состояния покоя в активированное состояние. В состоянии покоя сегмент S4 располагается ближе к внутренней стороне мембраны [6]. Данный трансмембранный сегмент имеет положительный заряд, благодаря которому может перемещаться в электрическом поле: при деполяризации мембраны сегмент S4 перемещается наружу, в сторону внеклеточного пространства [17]. После деполяризации мембраны сегмент S4 движется во внеклеточном направлении, и это изменение конформации стимулирует открытие ворот канала [6]. Затем, вследствие перемещения S4 окружающие его трансмембранные сегменты, особенно порообразующий модуль S5 и S6, претерпевают ряд конформационных изменений, главным образом повороты и наклоны. В результате пора, расположенная под селективным фильтром, расширяется и происходит открытие канала [17].

Таким образом, Nav-каналы подвергаются быстрой активации, чтобы инициировать фазу роста потенциала действия, за которой следуют быстрые и медленные процессы инактивации.

**Инактивация.** Каналы Nav-типа после их активации не остаются открытыми, несмотря на продолжение деполяризации мембраны, а вновь закрываются, так что ионный ток прекращается. Такое закрытие канала, при деполяризованной мембране, носит название инактивации. Это явление обусловлено перекрытием поры белковыми цитоплазматическими инактивационными воротами (представленными инактивационной петлей). В Nav-каналах это короткий участок, соединяющий 3 и 4-ый сегменты шестисегментного домена (*interdomain III-IV linker*) [17]. Длинная внеклеточная петля соединяет трансмембранные сегменты S5 и S6 с P-петлей в каждом домене и связывает четыре гомологичных домена, а короткая внутриклеточная петля, соединяющая гомологичные домены III, IV и выступающая в роли инактивационных ворот (*IFM*), образует складку, внедряющуюся внутрь канальной структуры и блокирующую пору изнутри в течение длительной деполяризации мембраны [3, 4].

Предполагается, что инактивация состоит из двух этапов. Соответственно, выделяют два типа инактивации Nav: быструю и медленную. Быстрая инактивация натриевых токов является важным механизмом снижения притока ионов натрия в клетку во время генерации потенциала действия. Связь между движением заряда затвора и быстрой инактивацией была впервые описана F. Bezanilla и С.М. Armstrong в 1977 году в аксоне гигантского кальмара [32]. Быстрая инактивация Nav-каналов прекращает проводимость ионов Na<sup>+</sup> в течение нескольких миллисекунд после открытия канала, что необходимо для генерации потенциала действия в электрически возбудимых клетках и для контроля ионного потока натрия. Указанный процесс задействует такие структуры, как пору канала и инактивационные ворота, которые образованы тремя ключевыми гидрофобными остатками, IFM (Ile-Phe-Met) и смежным треонином (T) [3].

Молекулярные механизмы, лежащие в основе медленной инактивации, неясны, хотя их изучением занимаются уже более 50-ти лет, структурная основа медленной инактивации в Nav-каналах остается загадочной. Медленная инактивация — это отдельный процесс с отличным механизмом и структурной основой от быстрой инактивации.

Известно, что в процесс медленной инактивации вовлечены многие участки канала. В кинетике процесса медленной инактивации участвуют следующие структуры: порообразующий модуль, обращенный к внутриклеточной и внеклеточной сторонам; сенсор напряжения канала и внутриклеточные петли [7]. Современные исследования [37] показывают, что процесс медленной инактивации обусловлен изменениями конформации каналаобразующего белка, прежде всего в области селективного фильтра. Подобный альтернативный механизм инактивации, который можно наблюдать в Nav-каналах, с функциональной точки зрения важен в двух аспектах. Во-первых, это предпосылка для блокирования Nav-каналов местными анестетиками (например, лидокаином), а во-вторых, это возможность продления инактивированного состояния Nav-каналов на период до нескольких секунд [7]. Важным является то, что направленная мутация ключевого мотива IFM (изолейцин-фенилаланин-метионин) инактивационных ворот, полностью выводит из строя быструю инактивацию, но оставляет нетронутой медленную инактивацию. Этот ключ указывает на то, что механизмы, лежащие в основе процессов медленной инактивации, отличаются от быстрой инактивации и локализованы в других областях структуры Nav-канала [37].

Важным, для медленной инактивации, оказался и потенциал-зависимый модуль: нейтрализация зарядов во всех четырех доменах показала, что каждый из них содержит как минимум один а.о., мутация которого приводит к значительному сдвигу зависимости медленной инактивации от напряжения. Кроме того, было показано, что все домены оказываются в активированном состоянии в процессе медленной инактивации, хотя время перехода в это состояние существенно различается. Наконец, в настоящее время считается, что  $\beta$ -субъединицы не играют принципиальной роли в процессе медленной инактивации [37].

Итак, в настоящее время не известен конкретный структурный элемент Nav, который отвечает за медленную инактивацию, напротив, в этот процесс вовлечены многие участки канала, такие как пора, потенциал-чувствительный модуль, внеклеточные и внутриклеточные петли, что, по-видимому, связано со сложной кинетикой медленной инактивации [5]. Процесс медленной инактивации, который уменьшает количество каналов, доступных для открытия, регулирует возбудимость [7]. Медленная инактивация имеет клиническое значение, поскольку местные анестетики, антиаритмические и противоэпилептические препараты обладают наибольшим сродством к медленно инактивированным Nav-каналам. Незначительные дефекты медленной инактивации могут вызывать заболевания, включая мутации, связанные с периодическим параличом и синдромами Бругада [38]. Рассматривая, как все эти разные структуры канала взаимодействуют, чтобы вызывать медленную инактивацию, можно сказать, что это сложная задача, и предстоит еще много сделать, чтобы лучше понять движения белков, которые лежат в основе процесса медленной инактивации Nav-каналов.

Основываясь на этом фундаменте исследования структурных функций с использованием молекулярных, генетических, биохимических, структурных и электрофизиологических методов, появилось более четкое понимание молекулярных основ функции ионных каналов.

#### Список литературы:

1. 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 Aug. 8. 178(4). 993-1003.e12.
2. Hille B. Ionic channels in excitable membranes. Current problems and biophysical approaches. *Biophys J*. 1978 May; 22(2). 283–94. DOI: 10.1016/S0006-3495(78)854897
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. Камкин А. Г., Киселева И. С. Атлас по физиологии. М. ГЭОТАР-Медиа. 2013. Россия.

5. Беркут А.А. Молекулярные основы взаимодействия компонентов яда паукообразных с потенциал-чувствительными натриевыми каналами [автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук]. М.: ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова». 2019.
6. Chahine M. editor. Handbook of Experimental Pharmacology. Berlin. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2018. Berlin. DOI: 10.1007 / 978-3-319-90284-5.
7. Ruben C.P., editor. Handbook of Experimental Pharmacology. Berlin. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2014. Berlin. DOI: 10.1007 / 978-3-642-41588-3.
8. Goldin A.L. Resurgence of sodium channel research. Annual Review of Physiology. 2001 Mar. 63. DOI: 10.1146/annurev.physiol.63.1.871.
9. Catterall W.A., Goldin A.L., Waxman S.G. Nomenclature and Structure-Function Relationships of Voltage-Gated Sodium Channels. Pharmacological Reviews. 2005 Des. 73. DOI: 10.1124/pr.57.4.4.
10. Shad K.F. Ion channels in health and sickness. In: Li T., Chen J. editors. Voltage-Gated Sodium Channels in Drug Discovery. London. Intech Open Limited. 2018. p. 14-44.
11. Hodgkin A.L., Huxley A.F. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. J Physiol. 1952 Aug 28. 117(4). DOI: 10.1113/jphysiol.1952.sp004764
12. Ren D., Navarro B., Xu H., Yue L., Shi Q., Clapham D.E. A Prokaryotic Voltage-Gated Sodium Channel. Science. 2001 Dec 14. 294. DOI: 10.1126/science.1065635.
13. French R.J., Noskov S.Yu. Current Topics in Membranes. In: Boiteux C., Allen T.W., editors. Understanding Sodium Channel Function and Modulation Using Atomistic Simulations of Bacterial Channel Structures. Elsevier Inc. 2016. p. 145-182. DOI: 10.1016/bs.ctm.2016.07.002.
14. Bennett D.L., Clark A.J., Huang J., Waxman S.G., Dib-Hajj S.D. The role of voltage-gated sodium channels in pain signaling. Physiol Rev. 2019 Jan 23. 99. DOI: 10.1152/physrev.00052.2017.
15. Catterall W.A., Wisedchaisri, G., Zheng, N. The chemical basis for electrical signaling. Nat. Chem. Biol. 2017. 13. DOI: 10.1038/nchembio.2353.
16. Kruth K.A., Grisolan T.M., Ahern C.A. Williams A.J. SCN2A channelopathies in the autism spectrum of neuropsychiatric disorders: a role for pluripotent stem cells? Molecular Autism. 2020 Apr 07. 23. DOI: 10.1186/s13229-020-00330-9.
17. Физиология человека с основами патофизиологии: в 2 т. Т.1. / под ред. Шмидта Р.Ф., Ланга Ф., Хекманна М.; пер. с нем. под ред. Каменской М.А. и др. – М. : Лаборатория знаний, 2019. – 494 с.
18. Коркош В.С. Молекулярное моделирование потенциал-управляемых натриевых каналов эукариот и их взаимодействия с лигандами. [диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук]. Спб.: ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова» Российской академии наук (ИЭФБ РАН). 2015.
19. 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 Jul 27. 170. DOI: 10.1016/j.cell.2017.06.039.
20. Yan C., Luo J. An analysis of reentrant loops. Protein J. 2010 Jul 29. 5. DOI: 10.1007/s10930-010-9259-z.
21. Tikhonov D.B., Zhorov B.C. Conservation and variability of the pore-lining helices in P-loop channels. Channels. 2017 Dec 01. 11. DOI: 10.1080/19336950.2017.1395536.
22. Cervenka R., Zarrabi T., Lukacs P., Todt H. The Outer Vestibule of the Na<sup>+</sup> Channel-Toxin Receptor and Modulator of Permeation as Well as Gating. Mar. Drugs. 2010 Feb 3. 8. DOI: 10.3390 / md8041373.
23. Tikhonov D.B., Zhorov B.C. Predicting Structural Details of the Sodium Channel Pore Basing on Animal Toxin Studies. Front. Pharmacol. 2018 Aug 07. DOI: 10.3389/fphar.2018.00880.
24. Li Y., Liu H., Xia M., Gong H. Lysine and the Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> Selectivity in Mammalian Voltage-Gated Sodium Channels. PLOS ONE. 2016 Sep. 1 DOI: 10.1371/journal.pone.0162413.

25. Lipkind G.M., Fozzard H.A. Voltage-gated Na channel selectivity: the role of the conserved domain III lysine residue. *J Gen Physiol.* 2008 Jun. 131(6): p. 523-9. DOI: 10.1085/jgp.200809991
26. Пушкарёв Б.С., Витковский Ю.А. Кальциевые ионные каналы. Часть I. 2015. 4. 175-82.
27. Jiang D., Shi H., Tonggu L., Gamal El-Din T.M., Linaeus M.J., Zhao Y., Yoshiaki C., Zheng N., Catterall W.A. Voltage-gated Na Channel Selectivity: The Role of the Conserved Domain III Lysine Residue. *J Gen Physiol.* 2008 Jun. 131(6): p. 523–9. DOI: 10.1085/jgp.200809991.
28. Nakajima T., Kaneko Y., Dharmawan T., Kurabayashi M. Role of the voltage sensor module in Nav domain IV on fast inactivation in sodium channelopathies: The implication of closed-state inactivation. 2019 Aug 05. 13 (1). DOI: 10.1080/19336950.2019.1649521.
29. Groome J.R., Fujimoto E., George Jr A.L., Ruben P.C. Differential effects of homologous S4 mutations in human skeletal muscle sodium channels on deactivation gating from open and inactivated states. *J Physiol.* 1999 May 1. 516(Pt 3). P. 687–98. DOI: 10.1111/j.1469-7793.1999.0687u.x.
30. Jiang D., Shi H., Tonggu L., Gamal El-Din T.M., Linaeus M.J., Zhao Y., Yoshioka C., Zheng N., Catterall W.A. Structure of the Cardiac Sodium Channel. *Cell.* 2020 Dec 19. 180(1). P. 122-134.e10. DOI: 10.1016/j.cell.2019.11.041.
31. Kellenberger S., Scheuer T., Catterall W.A. Movement of the Na<sup>+</sup> channel inactivation gate during inactivation. *J Biol Chem.* 1996 Nov 29. 271(48). p. 30971-9. DOI: 10.1074/jbc.271.48.30971.
32. Armstrong C.M., Bezanilla F. Inactivation of the sodium channel. II. Gating current experiments. *J Gen Physiol.* 1977 Nov. 70(5). p. 567-90. DOI: 10.1085/jgp.70.5.567.
33. Wood J.N., Iseppon F. Sodium channels. *Brain Neurosci Adv.* 2018 Nov 13. 2. DOI: 10.1177/2398212818810684.
34. Catterall W. A., Goldin A. L., Waxman S. G. Voltage-gated sodium channels (version 2019.4) in the IUPHAR/BPS Guide to Pharmacology Database. IUPHAR/BPS Guide to Pharmacology CITE [Internet]. 2019 Sep 16 [cited 2020 Mar 24]. 4. [about 2 p.]. Available from: <http://journals.ed.ac.uk/gtopdb-cite/article/view/3234>.
35. Cha A., Ruben P.C., George Jr A.L., Fujimoto E., Bezanilla F. Voltage Sensors in Domains III and IV, but Not I and II, Are Immobilized by Na<sup>+</sup> Channel Fast Inactivation. 1999 Jan. 22(1). p. 73-87. DOI: 10.1016/S0896-6273(00)80680-7.
36. 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 beta1. *Science.* 2018 Oct 19. 362(6412). eaau2486. DOI: 10.1126/science.aau2486.
37. Beard J.M., Shockett P.E., O'Reilly J.P. Substituted cysteine scanning in D1-S6 of the sodium channel hNav1.4 alters kinetics and structural interactions of slow inactivation. *Biochim Biophys Acta Biomembr.* 2019 Nov 15. 1862(2). p. 183129. DOI: 10.1016/j.bbmem.2019.183129.
38. Payandeh J. Progress in understanding slow inactivation speeds up. *J Gen Physiol.* 2018 Aug 16. 150(9). p. 1235-8. DOI: 10.1085/jgp.201812149.

### References:

1. 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 Aug. 8. 178(4). 993-1003.e12.
2. Hille B. Ionic channels in excitable membranes. Current problems and biophysical approaches. *Biophys J.* 1978 May; 22(2). 283–94. DOI: 10.1016/S0006-3495(78)854897
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. Kamkin A. G., Kiseleva I. S. Atlas po fiziologii. M. GEOTAR-Media. 2013. in Russian.

5. Berkut A.A. Molecular basis of interaction of components of arachnid venom with potential-sensitive sodium channels [dissertation]. Moscow. Lomonosov Moscow State University. 2019.
6. Chahine M. editor. Handbook of Experimental Pharmacology. Berlin. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2018. Berlin. DOI: 10.1007 / 978-3-319-90284-5.
7. Ruben C.P., editor. Handbook of Experimental Pharmacology. Berlin. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2014. Berlin. DOI: 10.1007 / 978-3-642-41588-3.
8. Goldin A.L. Resurgence of sodium channel research. Annual Review of Physiology. 2001 Mar. 63. DOI: 10.1146/annurev.physiol.63.1.871.
9. Catterall W.A., Goldin A.L., Waxman S.G. Nomenclature and Structure-Function Relationships of Voltage-Gated Sodium Channels. Pharmacological Reviews. 2005 Dec. 73. DOI: 10.1124/pr.57.4.4.
10. Shad K.F. Ion channels in health and sickness. In: Li T., Chen J. editors. Voltage-Gated Sodium Channels in Drug Discovery. London. Intech Open Limited. 2018. p. 14-44.
11. Hodgkin A.L., Huxley A.F. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. J Physiol. 1952 Aug 28. 117(4). DOI: 10.1113/jphysiol.1952.sp004764
12. Ren D., Navarro B., Xu H., Yue L., Shi Q., Clapham D.E. A Prokaryotic Voltage-Gated Sodium Channel. Science. 2001 Dec 14. 294. DOI: 10.1126/science.1065635.
13. French R.J., Noskov S.Yu. Current Topics in Membranes. In: Boiteux C., Allen T.W., editors. Understanding Sodium Channel Function and Modulation Using Atomistic Simulations of Bacterial Channel Structures. Elsevier Inc. 2016. p. 145-182. DOI: 10.1016/bs.ctm.2016.07.002.
14. Bennett D.L., Clark A.J., Huang J., Waxman S.G., Dib-Hajj S.D. The role of voltage-gated sodium channels in pain signaling. Physiol Rev. 2019 Jan 23. 99. DOI: 10.1152/physrev.00052.2017.
15. Catterall W.A., Wisedchaisri, G., Zheng, N. The chemical basis for electrical signaling. Nat. Chem. Biol. 2017. 13. DOI: 10.1038/nchembio.2353.
16. Kruth K.A., Grisolan T.M., Ahern C.A. Williams A.J. SCN2A channelopathies in the autism spectrum of neuropsychiatric disorders: a role for pluripotent stem cells? Molecular Autism. 2020 Apr 07. 23. DOI: 10.1186/s13229-020-00330-9.
17. Human physiology and pathophysiology: in 2 volumes. Vol. 1. / ed. Schmidt R.F., Langa F., Heckmann M. – M.: Laboratory of Knowledge, 2019. – 494 p.
18. Korkosh V.S. Molecular modeling of voltage-gated sodium channels in eukaryotes and their interaction with ligands. [dissertation]. St. Petersburg. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of Russian Academy of Sciences. 2015. in Russian.
19. 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 Jul 27. 170. DOI: 10.1016/j.cell.2017.06.039.
20. Yan C., Luo J. An analysis of reentrant loops. Protein J. 2010 Jul 29. 5. DOI: 10.1007/s10930-010-9259-z.
21. Tikhonov D.B., Zhorov B.C. Conservation and variability of the pore-lining helices in P-loop channels. Channels. 2017 Dec 01. 11. DOI: 10.1080/19336950.2017.1395536.
22. Cervenka R., Zarrabi T., Lukacs P., Todt H. The Outer Vestibule of the Na<sup>+</sup> Channel-Toxin Receptor and Modulator of Permeation as Well as Gating. Mar. Drugs. 2010 Feb 3. 8. DOI: 10.3390 / md8041373.
23. Tikhonov D.B., Zhorov B.C. Predicting Structural Details of the Sodium Channel Pore Basing on Animal Toxin Studies. Front. Pharmacol. 2018 Aug 07. DOI: 10.3389/fphar.2018.00880.
24. Li Y., Liu H., Xia M., Gong H. Lysine and the Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> Selectivity in Mammalian Voltage-Gated Sodium Channels. PLOS ONE. 2016 Sep. 1 DOI: 10.1371/journal.pone.0162413.
25. Lipkind G.M., Fozzard H.A. Voltage-gated Na channel selectivity: the role of the conserved domain III lysine residue. J Gen Physiol. 2008 Jun. 131(6): p. 523-9. DOI: 10.1085/jgp.200809991
26. Pushkarev B.S., Vitkovskiy YU.A. Calcium ion channels. Part I. 2015. 4. 175-82.

27. Jiang D., Shi H., Tonggu L., Gamal El-Din T.M., Lenaeus M.J., Zhao Y., Yoshiaki C., Zheng N., Catterall W.A. Voltage-gated Na Channel Selectivity: The Role of the Conserved Domain III Lysine Residue. *J Gen Physiol.* 2008 Jun. 131(6): p. 523–9. DOI: 10.1085/jgp.200809991.
28. Nakajima T., Kaneko Y., Dharmawan T., Kurabayashi M. Role of the voltage sensor module in Nav domain IV on fast inactivation in sodium channelopathies: The implication of closed-state inactivation. 2019 Aug 05. 13 (1). DOI: 10.1080/19336950.2019.1649521.
29. Groome J.R., Fujimoto E., George Jr A.L., Ruben P.C. Differential effects of homologous S4 mutations in human skeletal muscle sodium channels on deactivation gating from open and inactivated states. *J Physiol.* 1999 May 1. 516(Pt 3). P. 687–98. DOI: 10.1111/j.1469-7793.1999.0687u.x.
30. Jiang D., Shi H., Tonggu L., Gamal El-Din T.M., Lenaeus M.J., Zhao Y., Yoshioka C., Zheng N., Catterall W.A. Structure of the Cardiac Sodium Channel. *Cell.* 2020 Dec 19. 180(1). P. 122-134.e10. DOI: 10.1016/j.cell.2019.11.041.
31. Kellenberger S., Scheuer T., Catterall W.A. Movement of the Na<sup>+</sup> channel inactivation gate during inactivation. *J Biol Chem.* 1996 Nov 29. 271(48). p. 30971-9. DOI: 10.1074/jbc.271.48.30971.
32. Armstrong C.M., Bezanilla F. Inactivation of the sodium channel. II. Gating current experiments. *J Gen Physiol.* 1977 Nov. 70(5). p. 567-90. DOI: 10.1085/jgp.70.5.567.
33. Wood J.N., Iseppon F. Sodium channels. *Brain Neurosci Adv.* 2018 Nov 13. 2. DOI: 10.1177/2398212818810684.
34. Catterall W. A., Goldin A. L., Waxman S. G. Voltage-gated sodium channels (version 2019.4) in the IUPHAR/BPS Guide to Pharmacology Database. IUPHAR/BPS Guide to Pharmacology CITE [Internet]. 2019 Sep 16 [cited 2020 Mar 24]. 4. [about 2 p.]. Available from: <http://journals.ed.ac.uk/gtopdb-cite/article/view/3234>.
35. Cha A., Ruben P.C., George Jr A.L., Fujimoto E., Bezanilla F. Voltage Sensors in Domains III and IV, but Not I and II, Are Immobilized by Na<sup>+</sup> Channel Fast Inactivation. 1999 Jan. 22(1). p. 73-87. DOI: 10.1016/S0896-6273(00)80680-7.
36. 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 beta1. *Science.* 2018 Oct 19. 362(6412). eaau2486. DOI: 10.1126/science.aau2486.
37. Beard J.M., Shockett P.E., O'Reilly J.P. Substituted cysteine scanning in D1-S6 of the sodium channel hNav1.4 alters kinetics and structural interactions of slow inactivation. *Biochim Biophys Acta Biomembr.* 2019 Nov 15. 1862(2). p. 183129. DOI: 10.1016/j.bbamem.2019.183129.
38. Payandeh J. Progress in understanding slow inactivation speeds up. *J Gen Physiol.* 2018 Aug 16. 150(9). p. 1235-8. DOI: 10.1085/jgp.201812149.