

Mutation site	Final Estimate					p-value	
	Mean	s.e.m.	0.025	Median	0.975	$K^{mut} \neq K^{wt}$	$K^{mut} > K^{wt} \times 10$
$t_{max}$							
<i>All species</i>	90.52	0.96	88.69	90.50	92.49	-	-
$K^C_P$							
Wild-type	0.83	0.05	0.74	0.83	0.94	-	-
T166	0.90	0.16	0.60	0.90	1.24	0.68300	1.00000
E167	0.93	0.19	0.57	0.92	1.32	0.63300	1.00000
I168	4.49	0.43	3.69	4.47	5.39	< 0.00001	1.00000
K169	0.82	0.15	0.54	0.82	1.12	0.90280	1.00000
E170	0.61	0.15	0.33	0.61	0.92	0.14104	1.00000
D171	1.23	0.18	0.90	1.23	1.60	0.01580	1.00000
L172	3.49	0.43	2.73	3.45	4.42	< 0.00001	1.00000
E173	0.57	0.11	0.36	0.57	0.80	0.02460	1.00000
E174	1.64	0.20	1.26	1.63	2.04	< 0.00001	1.00000
Y187	1.27	0.21	0.87	1.27	1.71	0.02322	1.00000
K188	0.99	0.15	0.70	0.98	1.30	0.28920	1.00000
Y189	0.94	0.14	0.69	0.94	1.22	0.40560	1.00000
N190	1.09	0.16	0.79	1.09	1.42	0.08304	1.00000
S191	1.00	0.13	0.75	1.00	1.28	0.18574	1.00000
S192	0.55	0.13	0.31	0.55	0.81	0.02712	1.00000
Y193	1.42	0.22	1.02	1.41	1.87	0.00249	1.00000
T194	0.60	0.19	0.24	0.60	0.99	0.20540	1.00000
R195	1.02	0.22	0.61	1.01	1.46	0.39320	1.00000
Q196	1.14	0.21	0.75	1.14	1.57	0.11480	1.00000
A197	0.83	0.18	0.49	0.83	1.21	0.97680	1.00000
G198	0.74	0.18	0.41	0.73	1.10	0.55380	1.00000
G199	0.91	0.20	0.54	0.91	1.32	0.70200	1.00000
S232	0.81	0.16	0.51	0.80	1.13	0.83220	1.00000
A233	1.24	0.22	0.82	1.23	1.69	0.04818	1.00000
S234	0.74	0.14	0.47	0.74	1.03	0.48560	1.00000
S235	0.77	0.15	0.49	0.76	1.07	0.62280	1.00000
S236	0.96	0.16	0.66	0.96	1.29	0.40560	1.00000
V237	1.19	0.23	0.75	1.18	1.66	0.10406	1.00000
R238	0.51	0.10	0.32	0.51	0.72	0.00260	1.00000
D239	1.88	0.24	1.44	1.87	2.35	< 0.00001	1.00000
N240	2.64	0.28	2.11	2.63	3.22	< 0.00001	1.00000
N241	3.64	0.34	3.01	3.63	4.34	< 0.00001	1.00000
P242	2.41	0.30	1.85	2.39	3.03	< 0.00001	1.00000
Q243	1.22	0.19	0.86	1.21	1.60	0.02444	1.00000
V244	1.84	0.20	1.47	1.83	2.26	< 0.00001	1.00000
D245	6.10	0.57	5.07	6.08	7.30	< 0.00001	0.99880
R246	0.41	0.10	0.21	0.41	0.62	0.00009	1.00000
K247	4.65	0.42	3.89	4.63	5.54	< 0.00001	1.00000
D248	0.87	0.16	0.56	0.86	1.19	0.84740	1.00000
K250	2.55	0.25	2.09	2.54	3.07	< 0.00001	1.00000
I251	0.84	0.21	0.45	0.84	1.27	0.99640	1.00000
G252	32.33	8.39	21.26	30.79	52.37	< 0.00001	< 0.00001
F253	0.91	0.21	0.50	0.90	1.34	0.74080	1.00000
Q254	5.41	0.70	4.21	5.36	6.94	< 0.00001	0.99920
L255	12.99	1.06	11.04	12.93	15.22	< 0.00001	< 0.00001
C256	5.08	0.47	4.24	5.06	6.06	< 0.00001	1.00000
N257	1.57	0.18	1.23	1.56	1.94	< 0.00001	1.00000
Q258	0.59	0.13	0.35	0.58	0.85	0.04794	1.00000
N259	0.47	0.13	0.23	0.47	0.74	0.00627	1.00000
K260	0.43	0.10	0.24	0.42	0.64	0.00041	1.00000
S261	0.83	0.13	0.58	0.83	1.10	0.96420	1.00000
D262	1.60	0.19	1.25	1.60	1.98	< 0.00001	1.00000
C263	2.77	0.27	2.28	2.77	3.33	< 0.00001	1.00000
F264	3.39	0.36	2.73	3.37	4.13	< 0.00001	1.00000
Y265	1.91	0.26	1.42	1.90	2.45	< 0.00001	1.00000
Q266	6.94	0.60	5.84	6.91	8.17	< 0.00001	0.97490
T267	35.77	1.60	22.82	33.67	60.80	< 0.00001	< 0.00001
Y268	1.76	0.37	1.13	1.73	2.55	0.00178	1.00000
S269	6.01	0.63	4.85	5.99	7.33	< 0.00001	0.99860
S270	4.62	0.52	3.67	4.59	5.70	< 0.00001	1.00000
G271	8.05	0.82	6.55	8.01	9.77	< 0.00001	0.64330
V272	4.48	0.43	3.68	4.46	5.38	< 0.00001	1.00000

D273	2.21	0.28	1.69	2.20	2.81	< 0.00001	1.00000
A274	14.38	1.65	11.46	14.26	17.93	< 0.00001	< 0.00001
V275	9.29	1.07	7.40	9.22	11.61	< 0.00001	0.20300
R276	3.09	0.63	1.99	3.04	4.46	< 0.00001	1.00000
E277	0.40	0.21	0.04	0.39	0.85	0.04752	1.00000
Y279	1.28	0.16	0.99	1.28	1.63	0.00156	1.00000
R280	3.48	0.36	2.82	3.47	4.23	< 0.00001	1.00000
F281	4.00	0.43	3.19	3.99	4.89	< 0.00001	1.00000
H282	5.50	0.55	4.48	5.48	6.64	< 0.00001	1.00000
Y283	1.22	0.27	0.72	1.21	1.77	0.12310	1.00000
I284	1.05	0.17	0.73	1.04	1.40	0.19244	1.00000
N285	15.74	1.56	12.95	15.64	19.07	< 0.00001	< 0.00001
I286	3.31	0.50	2.41	3.29	4.36	< 0.00001	1.00000
L287	1.80	0.31	1.24	1.79	2.44	0.00031	1.00000
S288	2.88	0.35	2.24	2.87	3.61	< 0.00001	1.00000
R289	12.61	2.16	9.16	12.35	17.58	< 0.00001	0.00600
L290	1.30	0.30	0.74	1.29	1.93	0.10120	1.00000
P291	1.07	0.22	0.66	1.07	1.52	0.25520	1.00000
D292	1.11	0.21	0.72	1.10	1.53	0.15954	1.00000
T293	0.55	0.15	0.26	0.54	0.86	0.06464	1.00000
S294	1.11	0.23	0.68	1.10	1.58	0.21800	1.00000
P295	0.91	0.19	0.56	0.91	1.30	0.68880	1.00000
P466	1.20	0.27	0.69	1.19	1.76	0.16204	1.00000
K467	0.69	0.18	0.36	0.69	1.06	0.40380	1.00000
G468	0.60	0.17	0.28	0.60	0.96	0.16758	1.00000
V469	0.77	0.16	0.46	0.76	1.10	0.64160	1.00000
E470	1.77	0.20	1.39	1.76	2.17	< 0.00001	1.00000
F471	1.57	0.21	1.17	1.57	2.02	0.00006	1.00000
D473	2.20	0.27	1.71	2.19	2.75	< 0.00001	1.00000
Y474	0.98	0.18	0.64	0.97	1.35	0.40880	1.00000
L475	0.34	0.17	0.05	0.33	0.71	0.00932	1.00000
K476	0.96	0.20	0.59	0.96	1.39	0.52680	1.00000
Q477	0.60	0.18	0.26	0.59	0.96	0.17644	1.00000
S478	0.57	0.17	0.24	0.56	0.91	0.10620	1.00000
S479	0.78	0.16	0.48	0.78	1.11	0.72540	1.00000
G481	1.16	0.23	0.73	1.15	1.66	0.14178	1.00000
Y482	0.27	0.14	0.03	0.27	0.58	0.00042	1.00000
Y484	0.26	0.15	0.02	0.25	0.58	0.00044	1.00000
Y485	1.64	0.32	1.04	1.63	2.30	0.00567	1.00000
K486	0.41	0.22	0.04	0.39	0.89	0.06572	1.00000
L487	0.87	0.24	0.41	0.87	1.37	0.89120	1.00000

Table S1. Parameters for NLMR model analysis of P8 inhibition vs. Na<sup>+</sup> self-inhibition for wild-type and mutant channels.