



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Evolution of molecular resistance to snake venom α -neurotoxins in vertebrates

Khan, M.A.

Citation

Khan, M. A. (2022, February 16). *Evolution of molecular resistance to snake venom α -neurotoxins in vertebrates*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3275084>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3275084>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Samenvatting proefschrift en algemene discussie

Wij onderzochten sequenties van het ligandbindende domein van de nicotinerge acetylcholinereceptor (nAChR) in 148 gewervelde soorten. We zijn geïnteresseerd in deze receptor, omdat de α -neurotoxinen van veel giftige slangen zich binden aan deze receptor op zijn locatie op de neuromusculaire verbinding in alle gewervelde dieren. Bovendien hebben sommige dieren resistentie ontwikkeld tegen slangengif en vertonen modificaties in het ligandbindende domein van de nAChR die de binding van α -neurotoxinen van slangen onderdrukken. Onze analyse heeft aangetoond dat een groot aantal gewervelde soorten, waarvan bij de meeste niet eerder α -neurotoxineresistentie bekend was, wel degelijk resistentie-gerelateerde modificaties hebben. Deze modificaties zijn in de meeste taxa in onze dataset aanwezig, met onverwachte uitsluiting van de vogels. Het was voor ons bijzonder verbazingwekkend dat de in slangen gespecialiseerde roofvogels *Circaetus pectoralis* (zwartborstslangenarend) en *Sagittarius serpentarius* (secretarisvogel) geen resistentiemodificaties hadden. Ook waren er relatief weinig resistentie-gerelateerde mutaties bij de zoogdieren. Daarentegen waren er meerdere convergente evoluties van het goed gedocumenteerde N-glycosyleringsmotief bij de schubreptielen, in het bijzonder de slangen. We hebben ook een aantal plaatsen geïdentificeerd die onder positieve selectie vallen en niet eerder met resistentie in verband gebracht werden. Als functionele bevestiging dat resistentie-gerelateerde modificaties inderdaad de gevoeligheid voor toxines verminderen, hebben we ontwikkelingsbioassays gebruikt. Deze tests toonden aan dat twee soorten met resistentie-gerelateerde modificaties van de nAChR (stekelbaars en baarddagaam) minder vatbaar waren voor de toxische

effecten van cobragif dan twee soorten die dergelijke modificaties niet bezaten (zebravis en kip). Samengevat tonen wij aan dat de reeks mechanismen samen met de fylogenetische distributie van resistentie tegen slangen- α -neurotoxine uitgebreider lijkt te zijn dan tot nu toe werd aangenomen. Ons onderzoek levert ook duidelijk bewijs van de convergente evolutie van dezelfde resistentiemutaties in onafhankelijke afstammingslijnen. Daarnaast ondersteunen onze bevindingen de gedachte dat de mutaties die wij in dit proefschrift hebben geïdentificeerd, een adaptieve verandering kunnen zijn als reactie op de selectiedruk uitgeoefend door α -neurotoxisch slangengif in een evolutionaire wapenwedloop. Derhalve concluderen wij dat de evolutionaire wapenwedloop tussen roofdier en prooi een algemeen kenmerk lijkt te zijn van de trofische interacties rond gifslangen, hetgeen de moleculaire evolutie van de nAChR in gewervelde dieren vormgeeft.