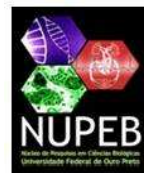




UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO
NÚCLEO DE PESQUISAS EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS



Caracterização molecular inicial do Complexo Vault em *Schistosoma mansoni*

Eneida Virgínia Reis

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Renata Guerra de Sá

Dissertação submetida ao programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas do Núcleo de Pesquisas em Ciências Biológicas da Universidade Federal de Ouro Preto, como parte integrante dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências Biológicas, área de concentração Biologia Molecular.

Ouro Preto, julho de 2010

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

R375c

Reis, Eneida Virgínia.

Caracterização molecular inicial do complexo Vault em *Schistosoma mansoni*[manuscrito] / Eneida Virgínia Reis. - 2010.
xvi, 117 f.: il.; graf.; tabs.

Orientadora: Profa. Dra. Renata Guerra de Sá.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Ouro Preto.
Instituto de Ciências Exatas e Biológicas. Núcleo de Pesquisas em
Ciências Biológicas.

Área de concentração: Biologia molecular.

1. Esquistossomose mansônica - Teses. 2. Homologia (Biologia) - Teses.
3. Cercárias - Teses. I. Universidade Federal de Ouro Preto. II. Título.

CDU: 616.993.122

Catálogo: sisbin@sisbin.ufop.br

**Este trabalho foi desenvolvido no Laboratório de Bioquímica e Biologia Molecular
NUPEB/ICEB/UFOP.**

Dedico esta dissertação aos meus pais, Edemar e Eni, e a Gilberto, a quem agradeço profundamente pelo carinho, apoio e compreensão em todos os momentos da minha vida. Amo muito vocês!!!

“Tudo tem seu tempo determinado e há tempo para todo propósito debaixo do céu: há tempo de nascer e tempo de morrer; tempo de chorar e tempo de rir; tempo de abraçar e tempo de se afastar; tempo de amar e tempo de aborrecer; tempo de guerra e tempo de paz. Assim, as aflições deste tempo presente não são para serem comparadas com a glória que em nós há de ser revelada.”

Eclesiastes/Romanos

“Muitas pessoas pequenas em muitos lugares pequenos fazem muitas coisas pequenas e mudam a cara do mundo.”

(Berlim, 1987)

Agradecimentos

A Deus, pelo dom da minha vida.

Aos meus pais, Edemar e Eni e a Gilberto H. Mendonça, pelo apoio e paciência.

À Prof^a. Dra. Renata Guerra de Sá, pela oportunidade.

Aos professores Dr. Elísio Alberto Evangelista, Dr. William de Castro Borges e Dr. Elio Hideo Baba pela colaboração.

À minha grande amiga, Aila, pelo apoio técnico e pelo respeito, cumplicidade, e companheirismo ao longo destes nossos 25 anos de caminhada.

À Fabiana, Tatiana, Alinia, Alessandra e Sonaly, por todo apoio, companheirismo, carinho e amizade.

A Ezequiel pela amizade verdadeira.

A Cida, pelo carinho e apoio!

À equipe do Laboratório de Bioquímica e Biologia Molecular da UFOP e aos colegas de mestrado pelo convívio, especialmente àqueles que contribuíram diretamente para a conclusão deste trabalho.

A todos os amigos dos laboratórios do NUPEB; amei conhecer vocês.

Ao CNPq, FAPEMIG e CAPES, pelo financiamento e apoio dado para que este trabalho fosse realizado.

E a todos que direta ou indiretamente contribuíram para que este trabalho fosse concretizado.

Meu sincero, Muito Obrigada!

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS.....	ix
LISTA DE TABELAS.....	x
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	xi
RESUMO.....	xiv
ABSTRACT.....	xvi
1. Introdução.....	1
1.1. A esquistosomose humana.....	1
1.1.1. O ciclo biológico do <i>S. mansoni</i>	3
1.1.2. A patologia e o controle da esquistosomose.....	5
1.2. Expressão gênica em <i>S. mansoni</i>	6
1.3. O complexo Vault – uma ribonucleoproteína.....	8
2. Objetivos.....	10
2.1. Objetivo geral.....	10
2.2. Objetivos específicos.....	10
3. Material e métodos.....	11
3.1. Análise nos bancos de dados.....	11
3.1.1. Análise filogenética.....	11
3.2. Manutenção do ciclo biológico do <i>S. mansoni</i>	12
3.2.1. Obtenção dos esquistossômulos <i>in vitro</i>	13
3.3. Análise da expressão gênica.....	14
3.3.1. Extração de RNA total.....	14
3.3.2. Construção dos oligonucleotídeos iniciadores.....	15
3.3.3. RT-PCR e obtenção dos cDNAs.....	17
3.3.4. Reação de RT-PCR semi quantitativa.....	17
3.3.5. Análise da expressão gênica por qRT-PCR.....	17
3.3.6. Curva de eficiência dos <i>primers</i>	18
3.3.7. Curva de dissociação dos amplicons.....	20
3.3.8. Análise estatística.....	20
3.4. Análise da expressão de MVP por Western blot.....	21
3.4.1. Obtenção do extrato total.....	21

3.4.2. SDS-PAGE.....	21
3.4.3. Western blot.....	21
4. Resultados.....	23
4.1. Análise nos bancos de dados.....	23
4.1.1. MVP.....	23
4.1.2. Família de proteínas PARP em <i>S. mansoni</i>	28
4.1.3. TEP1.....	33
4.2. Expressão dos constituintes de Vaults de <i>S. mansoni</i>	37
4.2.1. Análise da expressão gênica por RT-PCR semi quantitativa.....	37
4.2.2. Análise da expressão gênica por qRT-PCR.....	38
4.2.3. Análise da expressão de SmMVP por western blot.....	39
5. Discussão.....	41
6. Conclusão.....	47
7. Perspectivas.....	48
8. Referências Bibliográficas.....	49
9. Anexos.....	58

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Esquistossomose mansônica e sua distribuição mundial.....	1
Figura 2: Ciclo de vida do <i>S. mansoni</i> apresentado em diagrama esquemático.....	4
Figura 3: Estágios de desenvolvimento de <i>S. mansoni</i>	5
Figura 4: Estrutura externa geral da Vault.....	9
Figura 5: Esquistossômulos obtidos por cultivo <i>in vitro</i>	14
Figura 6: Análise da integridade do RNA total.....	15
Figura 7: <i>Plot</i> de amplificação referente à curva de eficiência de <i>mvp</i>	19
Figura 8: Curva padrão referente a <i>mvp</i> utilizando diluição seriada de 4x de cDNA.....	19
Figura 9: Curva de dissociação referente ao amplicom <i>mvp</i>	20
Figura 10: Representação esquemática da topologia genômica e proteômica da MVP em <i>S. mansoni</i>	24
Figura 11: Comparação dos aminoácidos encontrados nos domínios Vault da SmMVP.....	24
Figura 12: Alinhamento global da SmMVP e ortólogas.....	26
Figura 13: Relação evolutiva entre SmMVP e suas ortólogas.....	27
Figura 14: Alinhamento global entre os membros da família PARP de proteínas em <i>S. mansoni</i>	31
Figura 15: Relação evolutiva entre os membros da família PARP de <i>S. mansoni</i> e seus ortólogos.....	32
Figura 16: Representação esquemática da topologia genômica da TEP1 em <i>S. mansoni</i>	33
Figura 17: Alinhamento global da SmTEP1 e suas ortólogas.....	35
Figura 18: Relação evolutiva entre SmTEP e suas ortólogas.....	36
Figura 19: Padrão de expressão dos componentes protéicos de Vaults.....	37
Figura 20: Níveis de expressão relativa dos constituintes protéicos de Vaults de <i>S. mansoni</i>	38
Figura 21: Expressão dos mRNAs endógenos de <i>mvp</i> , <i>tep1</i> e <i>Smp_129260</i> de <i>S. mansoni</i>	39
Figura 22: Análise do extrato protéico total de <i>S. mansoni</i>	40
Figura 23: Detecção da SmMVP por Western blot.....	40

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Composição do Meio M169.....	13
Tabela 2: Oligonucleotídeos iniciadores específicos para <i>mvp</i> , <i>vparp</i> , <i>tep1</i> , <i>cop9-s3</i> e <i>alpha-tubulina</i> de <i>S. mansoni</i> construídos usando o software GeneRunner versão 3.05 e usados para análises por PCR semi quantitativa e qRT-PCR.....	16
Tabela 3: Estrutura genômica de <i>mvp</i> de <i>S. mansoni</i>	23
Tabela 4: Análise dos domínios Vault presentes em SmMVP e seus ortólogos.....	25
Tabela 5: Entradas recuperadas do banco de dados GeneDB/ <i>S. mansoni</i> utilizando a VPARP humana como “query” e seus respectivos valores de e.....	28
Tabela 6: Entradas recuperadas do banco de dados GeneDB/ <i>S. mansoni</i> utilizando apenas o domínio PARP4 da VPARP humana como “query” e seus respectivos valores de e.....	28
Tabela 7: Alinhamento das proteínas pertencentes à família PARP de <i>S. mansoni</i> com suas ortólogas.....	29
Tabela 8: Alinhamento das proteínas da família PARP em <i>S. mansoni</i> com seus hortólogos PARP4.....	30
Tabela 9: Estrutura genômica de <i>tep1</i> de <i>S. mansoni</i>	34

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Å: Angstroms

BLAST: do inglês, *Basic Local Alignment Search Tool*

BCIP: 5-bromo-4-cloro-3 indolil-fosfato

BCSC: do inglês, *Breast cancer stem cells*

C_T: do inglês, *cycle threshold*

DNA: do inglês, *desoxiribonucleic acid*

DNase: do inglês, *desoxirribonuclease*

dNTP: desoxirribonucleosídeos trifosfatados

DTNs: Doenças Tropicais Negligenciadas.

DTT: do inglês, *Dithiothreitol*

EDTA: do inglês, *Ethylenediamine Tetraacetic Acid*

EGTA: do inglês, *Ethylene Glycol Tetraacetic Acid*

EMT: Esquistossômulos Mecanicamente Transformados

E-SOD: do inglês, *Erythrocyte Superoxide Dismutase*

FUNASA: Fundação Nacional de Saúde

GI: do inglês, *Gene Identification*

HmMVP: MVP humana

HmTEP1: TEP1 humana

HmVPARP: VPARP humana

IgG: Imunoglobulina G

HSP: do inglês, *Heat Shock Protein*

IFN- γ : Interferon-gama

ITIH: do inglês, *Inter-alpha-trypsin Inhibitor Heavy Chain*

LHMM: Laboratório de Helminologia e Malacologia Médica

LRP – do inglês, *Lung Resistance-related Protein*

MAPK: do inglês, *Mitogen-activated protein kinase*

mRNA: RNA mensageiro

MVP: do inglês, *Major Vault Protein*

NBT: do inglês, *Nitrobluetetrazolium*

NCBI: do inglês, *National Center for Biotechnology Information*

ncRNA: RNA não codificador

NP-40: Nonidet-P40

ORF: do inglês, *Open Reading Frame*

PARP: do inglês, *(poly-ADP-ribose) polymerase*

PBS: do inglês, *Phosphate buffered saline*

PCR: do inglês, *Polymerase Chain Reaction*

PMSF: do inglês, *phenylmethylsulfonyl fluoride*

qRT-PCR: do inglês, *quantitative Reverse Transcription PCR*

RN: repórter normalizador

RNA: do inglês, *ribonucleic acid*

RNase: do inglês, *ribonuclease*

rpm: Rotações por minuto

RT-PCR: do inglês, *Reverse Transcriptase PCR*

SDS: sódio dodecil sulfato

SDS-PAGE: do inglês, *Sodium Dodecyl Sulfate Polyacrylamide Gel Electrophoresis*

SmMVP: MVP de *S. mansoni*

SmTEP1: TEP1 de *S. mansoni*

SOD: do inglês, *superoxide dismutase*

SUMO: do inglês, *Small Ubiquitin Modifier*

T.A.: Tampão de amostra

TEP-1: do inglês *Telomerase-associated Protein 1*

TERT: do inglês, *Telomerase Reverse Transcriptase*

TLCK: do inglês, *Tosyl-L-Lysine Chloromethyl Ketone*

TPCK: do inglês, *Tosyl-L-Phenylalanine Chloromethyl Ketone*

Tris: Tris-hidroximetilaminometano

TROVE: do inglês, *Telomerase, Ro and Vault module*

VIT: do inglês, *Vault Inter-alpha-Trypsin*

VPARP: do inglês *Vault (Poly-ADP-Ribose) Polymerase*

VPS26: do inglês, *Vacuolar Protein Sorting 26*

vRNA: RNA de Vault

vWA: do ingles, *von Willebrand factor type A domain*

WHO: do inglês, *World Health Organization*

RESUMO

O sucesso da parasitemia por *Schistosoma mansoni* apresenta uma relação direta com a adaptação do parasito a diferentes ambientes e hospedeiros durante um ciclo biológico completo. Um dos mecanismos que estão envolvidos na adaptação do parasito é a expressão estágio específica de um conjunto de genes que são expressos de maneira coordenada, cujo controle pode ser tanto a nível transcricional como traducional. Um bom exemplo destes mecanismos de regulação da expressão gênica estágio-específico é a transição de cercária a esquistossômulo onde a diferenciação e as mudanças morfológicas e bioquímicas acontecem independente de síntese protéica. Vaults são ribonucleoproteínas com 13MDa, altamente conservadas entre eucariotos inferiores e superiores e compostas por um conjunto de três proteínas: *Major Vault Protein* (MVP), *Vault (PolyADP-Ribose) Polymerase* (VPARP) e *Telomerase-associated Protein* (TEP1), além de um pequeno RNA não traduzido. Em células de mamíferos, o papel biológico de Vaults está associado ao fenótipo de resistência a múltiplas drogas, ao transporte núcleo-citoplásmico e a vias de transdução de sinal. Até o momento a função exata deste complexo é desconhecida. A análise genômica comparada mostrou que organismos modelos como *Caenorhabditis elegans* e *Drosophila melanogaster* não possuem genes codificadores para os constituintes de Vaults, homólogos ao de mamíferos. Entretanto, estas mesmas análises mostraram a existência de genes relacionados à Vaults em *S. mansoni*. Estas observações levantaram várias questões, dentre elas o envolvimento de Vaults nos mecanismos de adaptação do parasito no hospedeiro mamífero. Desta forma, o objetivo geral desse trabalho foi realizar a caracterização molecular inicial dos constituintes de Vaults em *S. mansoni*. Através de ferramentas de bioinformática, os possíveis componentes protéicos de Vaults foram recuperados do banco de dados e utilizados na identificação, por homologia, de suas ortólogas em organismos superiores e inferiores, seguida pela análise dos dados recuperados. Os resultados sugerem que os componentes *SmMVP* e *SmTEP-1* são conservados e *que a SmVPARP e os vRNAs de S. mansoni* permanecem por serem identificados. Os níveis de expressão dos componentes de Vaults foram quantificados utilizando PCR convencional e confirmados por *qRT-PCR* utilizando RNA total de verme adulto, ovos, cercária e esquistossômulos mecanicamente transformados (EMT) com 3,5 horas, 1, 2, 3, 5 e 7 dias de cultivo *in vitro*. Os resultados sugerem uma expressão equivalente em todos os estágios evolutivos analisados. Para avaliar se os níveis equivalentes dos transcritos para a *SmMVP* iriam refletir nos níveis protéicos, foram realizados experimentos de *western blot*. Os resultados sugerem níveis equivalentes da MVP corroborando com os resultados da análise da expressão gênica ao nível da transcrição. Em conjunto, os resultados sugerem que o complexo Vault pode estar envolvido na regulação de processos celulares

relacionados ao sucesso do parasitismo tanto durante a rota de peregrinação como na manutenção da infecção no hospedeiro mamífero.

ABSTRACT

The success of parasitemia by *Schistosoma mansoni* has a direct relation to the parasite adaptation to different environments and hosts during a complete life cycle. One of the mechanisms that are involved in the adaptation of the parasite is a stage-specific expression of a set of genes that are expressed in a coordinated manner, which can be controlled both the transcriptional and translational levels. A good example of mechanisms for stage-specific gene expression control is the cercariae-schistosomula transition in where the differentiation and morphological and biochemical changes occur independent of protein synthesis. Vaults are a 13MDa ribonucleoproteins, highly conserved between lower and higher eukaryotes and consist of a set of three proteins: Major Vault Protein (MVP), Vault (PolyADP ribose) polymerase (VPARP) and Telomerase-associated protein (TEP1), and a small untranslated RNA. In mammalian cell, the biological role of Vaults is associated with the phenotype of multidrug resistance, nuclear-cytoplasmic transport and signal transduction pathways. To date, the exact function of this complex is unknown. The comparative genomic analysis showed that model organisms like *Caenorhabditis elegans* and *Drosophila melanogaster* does not possess genes coding for Vaults constituents, homologues to the mammalian. However, the same analysis showed the existence of related Vaults genes in *S. mansoni*. These observations raised several questions, among them the involvement of Vaults in the mechanisms of parasite adaptation in its mammalian host. Thus, the general objective of this work was the initial molecular characterization of the Vaults constituents in *S. mansoni*. Through bioinformatics tools, the putative Vaults protein components were recovered from database and used by search to identification of this orthologues in higher and lower organisms, followed by analysis of data retrieved. The results suggest that Vaults components *SmMVP* and *SmTEP-1* are conserved and, for another hand *SmVPARP* and *S. mansoni* vRNA remain to be identified. The expression levels of the Vaults components were quantified using PCR and confirmed by qRT-PCR using total RNA from adult worms, eggs, cercariae and mechanically transformed schistosomula (MTS) at 3.5 hours, 1, 2, 3, 5 and 7 days of *in vitro* cultivation. The results suggest an equivalent expression in all developmental stages analyzed. To analyze whether equivalent levels of transcripts from *SmMVP* can be reflect on the protein levels, we performed western blot experiments. The results suggest equivalent levels of MVP corroborating the results of gene expression at transcriptional levels. Taken together, the results suggest that the Vault complex may be involved in cellular processes that are related to the success of parasitism during both peregrination as a maintenance of the infection in the vertebrate host.

1. INTRODUÇÃO

1.1. A Esquistossomose humana

A Esquistossomose humana, uma importante doença parasitária, é a segunda moléstia tropical de maior prevalência mundial, sendo considerada como grande problema de saúde pública pela Organização Mundial de Saúde (World health Organization - WHO). A esquistossomose afeta mais de 200 milhões de indivíduos distribuídos em 76 países tropicais e subtropicais em desenvolvimento (figura 1), causando severa morbidade e mortalidade em comunidades pobres sem água potável e instalações sanitárias adequadas. Estima-se ainda que 700 milhões de pessoas estejam em risco de infecção pela esquistossomose, cuja cronificação reduz a capacidade de trabalho das pessoas infectadas e em alguns casos pode levar a óbito. (WHO, 2010).

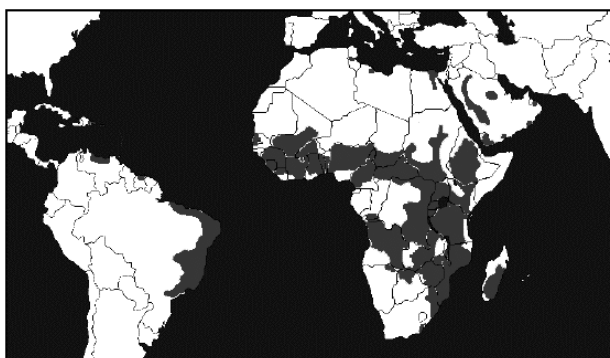


Figura 1: Esquistossomose mansônica e sua distribuição mundial.
<http://www.path.cam.ac.uk/~schisto/schistosoma/map.mansoni.gif>.

Os relatos de ovos de *Schistosoma Sp* em vísceras de múmias egípcias datadas de 1.250 a.C. exemplificam a importância epidemiológica milenar desta parasitose (Amaral & Porto, 1994). Devido a estes relatos, acredita-se que a esquistossomose tenha originado nas bacias dos rios Nilo na África e Yangtze na Ásia, e daí disseminado para varias partes do planeta (FUNASA, 1999).

Três espécies estão envolvidas na epidemiologia da esquistossomose humana: *Schistosoma mansoni*, que habitam principalmente nas vênulas que drenam o intestino grosso; *S. japonicum*, encontrado principalmente nas vênulas do intestino delgado e *S. haematobium*, que habitam nas vênulas da bexiga urinária. Outras espécies como *S. intercalatum*, *S. mekongi* e *S. malayensis* também podem infectar humanos (Hickman e Cols., 2004). A distinção entre as diferentes espécies de *Schistosoma* pode ser feita através da observação do formato dos ovos, do número de lobos testiculares dos vermes adultos machos, e do comprimento relativo do útero e dos vitelógenos nas fêmeas.

Dos vários tipos de esquistossomoses conhecidas, aquele que mais se disseminou foi a mansônica, que se espalhou por vasta área seguindo o curso dos grandes rios, atingindo o Continente Americano, através de escravos originários da costa da Guiné, Angola e antigo Congo, na África Ocidental e de Moçambique, na parte oriental do Continente Africano, que se estabeleceram inicialmente nas áreas de produção canavieira do Nordeste brasileiro. Acredita-se que estas regiões apresentaram condições bioecológicas favoráveis para a instalação do ciclo biológico do parasita (Chieffi & Waldman, 1988).

De acordo com a Organização Mundial de Saúde, a esquistossomose encontra-se entre um grupo de outras enfermidades consideradas Doenças Tropicais Negligenciadas (DTNs), contra as quais existem planos de ação com metas a serem cumpridas visando sua erradicação (WHO, 2009). Cerca de 20.000 mortes/ano no mundo estão associadas com as várias e severas consequências da infecção por esquistosomas, tais como certos tipos de câncer, colapso renal, fibrose hepática e hipertensão portal, febre tifóide, hepatite B (além de um decréscimo na resposta à vacina contra hepatite B) e febre *Rift Valley* (WHO, 2009; Mott, 2006).

Atualmente, há ferramentas efetivas para o combate das DTNs, mas sua cobertura geográfica frequentemente é limitada pela complexidade dos diagnósticos e dos protocolos de tratamento e pelas características sócio-culturais da maioria das pessoas afetadas. Portanto, há uma necessidade urgente de simplificar os métodos de controle de doenças como a esquistossomose de modo que os serviços locais de saúde não necessitem de grandes adequações para seu desenvolvimento (WHO, 2009).

O *S. mansoni* é o agente etiológico da esquistossomose no Brasil, doença localmente conhecida como barriga d'água - ou como bilharziose em diversos países do mundo, uma homenagem ao patologista Theodor Bilharz que observou a presença destes parasitos no sistema venoso porta intra-hepático humano ao realizar uma autópsia em 1852.

No Brasil, a esquistossomose é reconhecida como um problema de saúde pública grave, que está diretamente relacionado com o desenvolvimento econômico, recebendo atenção e esforços concentrados que tem feito decrescer índices de morbidade. (Chieffi & Waldman, 1988). Neste sentido, a quimioterapia realizada através da utilização do praziquantel tem tido papel central, com custos expressivamente decrescentes nos últimos 20 anos. (WHO, 2009). Entretanto, reações adversas a este tratamento, que incluem náuseas/vômitos e dores abdominais, levam a uma significativa taxa de não-adesão ao tratamento. Além disso, conta-se com o possível potencial de emergência de parasitos resistentes ao praziquantel, que não oferece proteção contra reinfecções em áreas endêmicas (Hoffman & Dunne, 2003). Apesar dos muitos casos de resistência do parasito a esta droga, os mecanismos de escape utilizados pelas cepas resistentes ainda não estão bem esclarecidos (Stelma e cols., 1995; Ismail e cols., 1999).

1.1.1. O ciclo biológico do parasito

O *S. mansoni* é um trematódeo digenético (*Trematoda*, *Digenea*) pertencente à família *Schistosomatidae*, que apresenta claro dimorfismo sexual entre os seus vermes na fase adulta, sendo capaz de parasitar não somente o homem, mas também outros mamíferos.

No hospedeiro vertebrado parasitado pelo *S. mansoni*, observa-se a presença de casais de vermes adultos em seu sistema porta intra-hepático. A fêmea de *S. mansoni* permanece alojada no canal ginecóforo do macho e este acasalamento desencadeia uma cascata de eventos que promove um bom desenvolvimento do ovário e das glândulas vitelogênicas nas fêmeas de forma a garantir a manutenção do ciclo de vida do parasito, ilustrado pela figura 2 (Fitzpatrick e cols., 2006).

Os ovos de *S. mansoni* são excretados nas fezes de portadores da esquistossomose e em contato com a água e através de estímulos como luz, temperatura e oxigenação liberam uma larva ciliada chamada miracídio contida em seu interior, que procura pelo hospedeiro intermediário do parasito, o molusco de água doce do gênero *Biomphalaria*. As larvas, que têm sexo definido, penetram ativamente a hemocela do caramujo, multiplicam assexuadamente tornando-se esporocistos mães e posteriormente, numa segunda geração, esporocistos filhos. O hepatopâncreas do caramujo fica repleto de esporocistos filhos, que se diferenciam por expansão clonal dando origem à terceira geração, as larvas agora denominadas cercárias (Cunha, 1970).

Através de estímulos como luz e calor, as cercárias deixam o caramujo entre a quarta e sexta semana após a infecção, permanecendo no meio aquático até encontrarem seu hospedeiro definitivo. Respondendo a sinais químicos, as cercárias penetram ativamente na pele humana através de ações mecânica e enzimática, perdendo suas caudas bifurcadas, passando a serem denominadas esquistossômulos. A passagem destas larvas pela epiderme e derme do hospedeiro pode durar de 24 a 72 horas aproximadamente (Cunha, 1970).

Após atingirem o sistema sanguíneo ou linfático os esquistossômulos migram em direção aos pulmões, sofrendo apenas um alongamento aumentando assim seu volume corporal, não havendo sinais de divisão celular durante esta fase (Clegg, 1965).

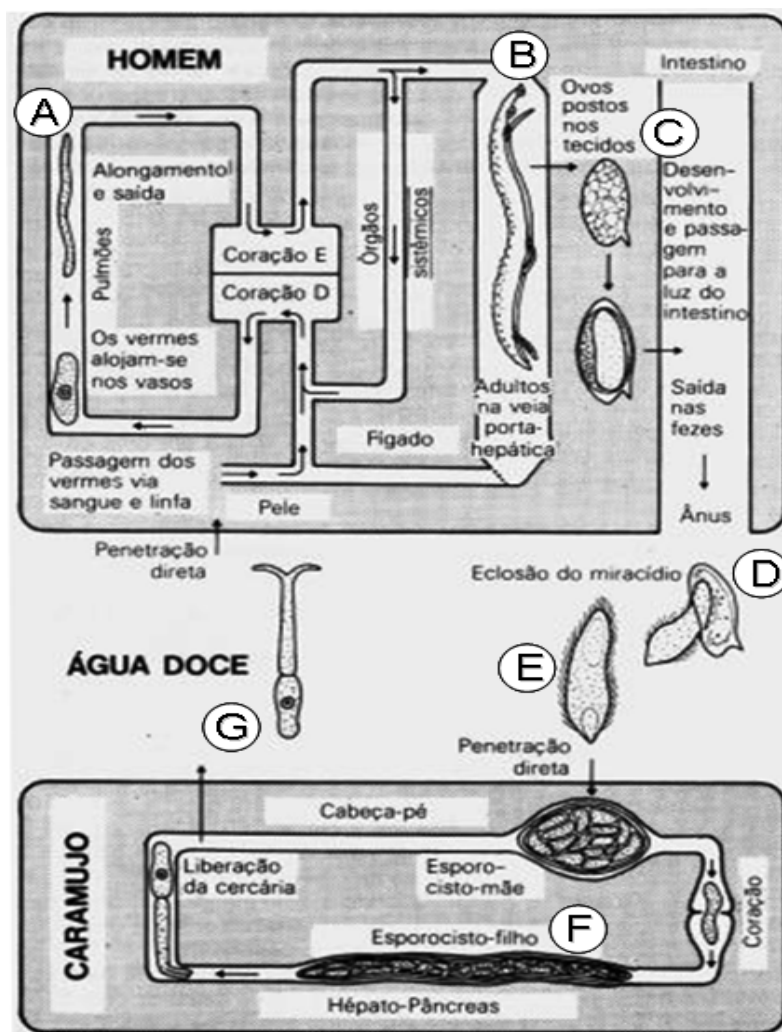


Figura 2: Ciclo de vida do *S. mansoni* apresentado em diagrama esquemático - O parasito coexiste em três ambientes distintos: o interior do hospedeiro vertebrado, o ambiente aquático e o interior do hospedeiro invertebrado (moluscos do gênero *Biomphalaria*). No homem, formas larvais (esquistossômulos A) dão origem a parasitos sexualmente maduros (verme adulto B), os quais se acasalam e produzem ovos (C) que são liberados no ambiente aquático. Os ovos eclodem (D) liberando os miracídeos infectantes (E) que penetram no caramujo dando origem a numerosos esporocistos (F). Os esporocistos geram cercárias (G) que saem do caramujo e nadam ativamente na água a procura do hospedeiro vertebrado. Adaptado de: *Introdução à Parasitologia*. Wilson, R. A, 1979. pp13.

A migração dos esquistossômulos continua de forma assincrônica, passando pelo coração até chegar ao fígado onde o seu desenvolvimento se completa. A partir do oitavo dia já são encontrados esquistossômulos na veia porta-hepática, fase em que o parasito inicia a alimentação por sangue do hospedeiro e a divisão celular (Clegg, 1965; Cunha, 1970). Os esquistossômulos se acumulam lentamente nos vasos hepáticos, onde indivíduos jovens são encontrados ao lado de indivíduos adultos durante vários dias. A partir da terceira semana inicia-se a migração dos esquistossômulos para as veias mesentéricas, onde os parasitos já na fase adulta atingem a maturidade. Macho e fêmea se acasalam e as fêmeas realizam a postura de seus ovos completando assim o ciclo evolutivo (Cunha, 1970).

A figura 3 ilustra a passagem do parasito pelas fases de cercária a verme adulto durante seu ciclo de vida.

A longevidade de um esquistosoma adulto é em torno de 3 a 5 anos podendo se estender por mais de 30 anos. Os casais de vermes adultos podem produzir cerca de 300 a 1.000 ovos por dia (Gryseels e cols., 2006).

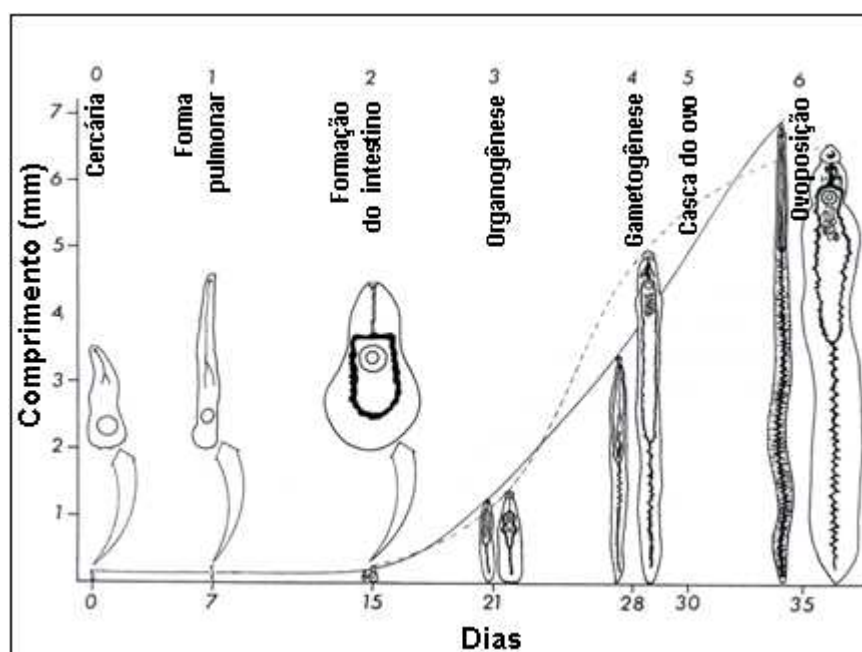


Figura 3: Estágios de desenvolvimento de *S. mansoni*. Esquema ilustrativo do desenvolvimento do parasito em camundongos dividido em 7 estágios: Estágio 0 – penetração das cercárias no hospedeiro com perda da cauda, seguida de migração dos esquistossômulos em direção aos pulmões. Estágio 1 – após 7 dias, presença da forma pulmonar dos esquistossômulos que sofrem um alongamento durante este período. Estágio 2 – passados 15 dias esquistossômulos são encontrados na veia porta-hepática, havendo um aumento em volume do intestino. Estágio 3 - organogênese na qual os machos iniciam o desenvolvimento das extensões laterais do corpo e das testis; um estreito útero pode ser visto nas fêmeas nesta fase. Estágio 4 – ocorre a gametogênese na qual os machos desenvolvem 8 testis e iniciam a produção de espermatozoides, as fêmeas apresentam um pequeno ovário e ocorre o acasalamento. Estágio 5 – síntese das proteínas da casca do ovo. Estágio 6 – migração dos vermes adultos para as veias mesentéricas onde ocorre a ovoposição. Figura adaptada de Clegg, 1965.

1.1.2. A Patologia e o controle da esquistossomose

Os sintomas da esquistossomose em sua fase aguda compreendem pequenas urticárias na região de penetração das cercárias, onde linfócitos e macrófagos são reunidos como resposta imune à invasão do parasito. Dependendo do número de parasitos e da sensibilidade do hospedeiro vertebrado, este pode desenvolver a forma toxêmica da doença, que é um processo de hipersensibilidade sistêmica contra a migração dos esquistossômulos, caracterizada por febre,

fadiga, mialgia, linfadenopatia, tosse não produtiva, eosinofilia, entre outros sintomas que podem desaparecer em poucas semanas (Gryseels e cols., 2006).

As principais lesões na infecção crônica não são devidas aos vermes adultos, mas sim aos seus ovos. Cerca de 50% dos ovos liberados pela fêmea são eliminados nas fezes; o restante permanece retido nas paredes do intestino e no parênquima hepático do hospedeiro, onde secretam enzimas proteolíticas que provocam reações inflamatórias eosinofílica e granulomatosa. (Warren, 1967). Na fase crônica pode ocorrer perda de peso, diarreia, dispnéia, dor abdominal difusa, hipertensão portal e hepatoesplenomegalia. A severidade dos sintomas está relacionada com a intensidade da infecção, a carga parasitária, a linhagem do parasito, o estado nutricional, a idade, e a resposta imune do indivíduo (Gryseels e cols., 2006).

A estratégia de controle da esquistossomose tem como objetivo reduzir a morbidade, através de medidas sanitárias de prevenção e controle associadas ao tratamento regular com praziquantel, única droga disponível atualmente. (WHO, 2009)

O praziquantel, um anti-helmíntico antiparasitário de amplo espectro, com poder de ação contra numerosas espécies de cestódeos e trematódeos provoca alteração na permeabilidade celular do parasito, resultando na alteração do fluxo de íons cálcio nas células do parasita, levando-o a uma contração muscular espástica e, conseqüentemente, diminuindo sua capacidade de se contrair e relaxar, fazendo com que ele se desprenda do sistema vascular do hospedeiro vertebrado e seja então expelido pelo organismo. Embora seja seguro, efetivo e vastamente utilizado no combate a esquistossomose, o praziquantel não oferece proteção contra reinfecções em áreas endêmicas (Hoffmann & Dunne, 2003). Muitas cepas de *S. mansoni* apresentam resistência ao tratamento com este fármaco, porém os mecanismos utilizados pelo parasito neste processo ainda não estão bem esclarecidos (Ismail e cols., 1999).

Entre as medidas de saúde pública utilizadas no controle de doenças parasitárias destacam-se o melhoramento de moradias, higiene sanitária e controle dos vetores. No entanto, estas abordagens para o controle da esquistossomose têm se mostrado insuficientes ou pouco efetivas em muitos casos, sendo assim de grande importância o desenvolvimento de vacinas e novos quimioterápicos. (Who, 2009).

1.1.3. Expressão Gênica em *S. mansoni*

O desenvolvimento do *S. mansoni* ocorre como resultado da expressão coordenada de um conjunto de genes distintos, necessários para as alterações bioquímicas e adaptações morfológicas observadas durante seu ciclo de vida. A análise funcional do genoma do *S. mansoni* permitirá uma melhor compreensão de como o parasito está programado para viver em ambientes tão distintos.

Desta forma, abordagens moleculares vêm sendo implementadas a fim de permitir novos modelos de investigação de moléculas importantes que servirão de base para a estruturação de novas drogas quimioterápicas e de futuras vacinas, que pudessem resultar numa ação de desencadeamento da resposta imune protetora, ou num bloqueio do desenvolvimento do parasito no hospedeiro vertebrado.

O *S. mansoni* apresenta um genoma nuclear composto por 363 megabases que codifica para 11.809 genes putativos com tamanho médio de 4,7kpb distribuídos em oito pares de cromossomos, sendo sete pares autossômicos e um par de cromossomos sexuais com conteúdo CG de 34%. Trata-se de um genoma que apresenta famílias de genes de micro-exons que freqüentemente sofrem *splicing* alternativo, além de uma distribuição não usual de introns, com tamanhos bastante variados, especialmente entre aqueles encontrados na região 3' com relação aos posicionados na região 5'. Estudos de genômica comparada sugerem que esta arquitetura gênica é específica de *S. mansoni*. (Tanaka e cols., 1995; Berriman e cols., 2009).

Interessantemente, metade dos fatores transcricionais identificados no parasito também estão presentes em eucariotos superiores, como nos vertebrados, sugerindo que a regulação da expressão gênica ao nível transcricional envolve mecanismos conservados durante a evolução, e que, padrões de expressão estágios-específicos devem estar envolvidos na adaptação do parasito aos diferentes meios e hospedeiros. Exemplos de genes diferencialmente expressos estágio e sexo específicos foram apresentados por Han e colaboradores em trabalho de revisão publicado em 2009.

A análise do transcriptoma do *S. mansoni* vem permitindo a identificação de novos genes no parasito, bem como a identificação de mecanismos de maturação dependentes do hospedeiro, evasão imune, desenvolvimento, sinalização e dimorfismo sexual, além de sítios de *splicing* e variantes da iniciação da transcrição, dentre outros (Oliveira, 2007).

Um grande número de elementos repetitivos, que somam aproximadamente 40% do genoma do *S. mansoni*, foi encontrado no genoma deste parasito e dificultou seu fechamento, de forma que os dados encontram-se fragmentados em 5745 *scaffolds* contendo mais de 2000 pares de bases cada um (Berriman e cols., 2009).

A análise do transcriptoma através da classificação funcional do *Gene Ontology* (GO) confirma a presença no genoma do *S. mansoni* de genes associados a eucariotos e a processos específicos de metazoários tais como diferenciação do eixo antero posterior, processos neurais, motilidade, diferenciação sexual, além de outros envolvidos no controle da expressão gênica e diferenciação, sugerindo mecanismos de silenciamento gênico. (Verjovsky e cols., 2003)

Além disso, uma grande variedade de novos estudos de proteômica sobre diversos aspectos da organização e desenvolvimento deste parasito, comparando o repertório encontrado em diferentes estágios do seu ciclo de vida, vem permitindo uma abordagem mais racional na proposição de alvos

para drogas e vacinas, como proteínas localizadas na superfície do parasito ou relacionadas à evasão imune. (Knudsen e cols., 2005; DeMarco & Almeida-Verjovsky, 2009).

1.2. O complexo Vault – uma ribonucleoproteína

O complexo Vault, uma ribonucleoproteína composta por três componentes protéicos e um pequeno RNA não traduzido de composição não usual, foi inicialmente isolado de fígado de ratos e descrito por Kedersha & Rome em 1986.

As Vaults são ribonucleoproteínas em forma de nanocápsulas ocas e longas formadas de múltiplas subunidades protéicas livres que se reúnem em forma de um barril dimérico de simetria octogonal, cujo peso total é de treze milhões de Daltons sendo que cada uma das metades idênticas de Vaults é composta por três proteínas distintas e um pequeno RNA não traduzido: noventa e seis subunidades de *Major Vault Protein* (MVP) formam a espinha dorsal da Vaults, contando mais de 70% do total de suas moléculas e apresentam atividade enzimática; entre quatro e dezesseis moléculas de Vault (Poly-ADP-ribose) Polimerase (VPARP), que corresponde a um membro funcional da família PARP encontrada dentro do complexo, interage com a porção amino terminal das MVPs através de sua porção carboxi terminal; duas a quatro moléculas da proteína telomerase-associada 1 (TEP1), ligadora de RNA, (Kedersha & Rome, 1986; Van Zon e cols., 2003). Além disso, cerca de seis moléculas de RNA de Vaults (vRNA) de aproximadamente 140pb, constituindo aproximadamente 5% da massa total de Vaults, que apresenta papel funcional no complexo. A Figura 4 ilustra um complexo Vault montado.

A estrutura e possíveis funções de Vaults vêm sendo exaustivamente estudadas em diversos organismos, o que tem demonstrado haver alta homologia de Vaults em todos os modelos experimentais analisados. (Mossink e cols., 2003)

As Vaults são altamente conservadas entre eucariotos inferiores e superiores, como rato, coelho, sapo boi e *Dictyostelium discoideum*, (Kedersha e cols., 1990), estando presentes também em uma larga variedade de tipos celulares em um número superior a 10^4 partículas por célula (Kickhoefer e cols., 1998).

Apesar de ser mais abundantemente encontrada no citoplasma celular, a colocalização de Vaults no complexo poro nuclear é evidente (Chugani e cols., 1993), assim como sua colocalização com os microtúbulos, que promovem sua movimentação como um motor molecular. (Slesina e cols., 2006)

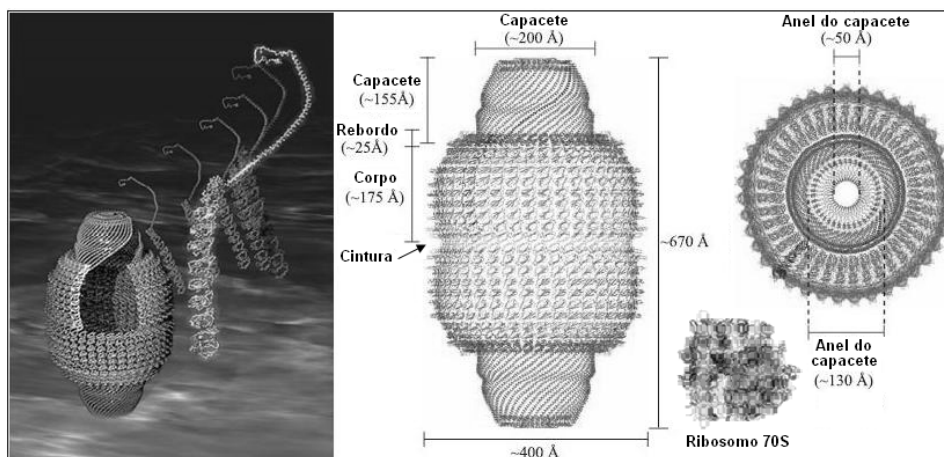


Figura 4: Estrutura externa geral da Vault. À esquerda e no centro, o barril de Vault montado: a partícula apresenta dois capacetes salientes, dois rebordos e um corpo com uma cintura invaginada; duas meias Vaults estão associadas ao nível da cintura pelo domínio animo terminal da MVP; o tamanho da partícula inteira é de ~670 Å do topo à base e seu diâmetro máximo é de ~400 Å; o barril completo é composto por 96 MVPs. Na imagem do centro, uma molécula de MVP está em destaque colorida em majenta e as outras em azul. À direita, com o barril é visto de cima, são mostrados os diâmetros interno e externo do “capacete” em anel; o diâmetro máximo do “capacete” é de ~200 Å. Uma ilustração comparativa entre o tamanho da Vault e do ribossomo 70S também é mostrada. Figura adaptada de Tanaka e cols., 2009.

Desde suas primeiras purificações em linhagens de células tumorais de diversas origens histogenéticas, a Vaults/MVP (também conhecida como LRP - lung resistance-related protein) tem sido associada a um fenótipo de resistência a múltiplas drogas de forma direta (Scheper e cols., 1993) ou indireta (Silva e cols., 2007). Sua participação no transporte núcleo-citoplásmico baseando-se em sua associação com o complexo poro nuclear e a membrana nuclear (Eichenmuller e cols., 2003) e seu potencial para encapsulamento, transporte e síntese de nanomateriais conferida por sua estrutura capsular, semelhante a um barril de dimensões máximas de 72,5nm x 41nm x 41nm, também têm sido inferidos (Goldsmith e cols. 2007). Seu envolvimento em vias de sinalização celular relacionadas com sobrevivência e proliferação, tais como a participação de MVP/Vaults na regulação da expressão gênica induzida por IFN- γ e na regulação da via MAPK induzida pelo fator de crescimento epidérmico (EGFR), também tem sido demonstrado. (Steiner e cols., 2006; Berger e cols., 2008)

Muitas outras informações têm sido registradas na literatura sobre diversos aspectos das Vaults, tais como identificação dos domínios de ligação entre seus componentes (Kozlov e cols., 2005), estrutura secundária das proteínas do complexo (Suprenant e cols., 2007); localização cromossômica dos genes (Silva e cols., 2007); e funções aparentes ainda incógnitas, tais com ações regulatórias no splicing alternativo (Holzmann e cols., 2001) e envolvimento direto na resistência a agentes citostáticos (Kim e cols., 2006).

2. OBJETIVOS

2.2. Objetivo Geral

O presente trabalho tem como objetivo geral a caracterização molecular inicial dos constituintes do complexo Vault em *S. mansoni*. Para isso foram seguidos os objetivos específicos.

2.3. Objetivos Específicos

- ↪ Analisar *in silico* os constituintes de Vaults.
- ↪ Avaliar o padrão de expressão dos genes: *MVP*, *VPARP* e *TEP1*.
- ↪ Avaliar o nível de expressão da proteína MVP.

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1. Análises nos bancos de dados

As seqüências codificadoras de MVP, TEP1 e dos possíveis membros da família PARP foram identificadas no banco de dados do *S. mansoni* (www.genedb.org/genedb/smansoni/, <http://bioinfo.iq.usp.br/schisto6/>, <http://verjo18.iq.usp.br/schisto/>) usando o programa BLAST. Para os trabalhos com MVP e TEP1 foram utilizados os parâmetros padrão do próprio programa BLAST e para os possíveis membros da família PARP o número máximo de seqüências alinhadas foi alterado para 5000 e o limiar esperado foi alterado para 100.

Inicialmente as seqüências genômicas de MVP (GI: 9961), VPARP (GI: 143) e TEP1 (GI: 7011) humanas foram recuperadas e nelas foram identificados os seguintes domínios: PF01505 em *HmMVP*; PF00644, PF08487 e PF00092 em *HmVPARP*; PF05731 em *HmTEP1*. Em seguida estas entradas Pfam foram usadas como “pergunta” que identificou por homologia as entradas Smp_006740, Smp_129260/Smp_145810.1/Smp_073130.1-3 e Smp_157980, respectivamente relacionadas ao gene *SmMVP*, à família PARP e ao gene *SmTEP1*.

Posteriormente as seqüências recuperadas foram analisadas usando softwares e ferramentas disponíveis no NCBI (www.ncbi.nlm.nih.gov/; BLASTn, BLASTp e ORF Finder). Os contigs recuperados de *S. mansoni* foram usados para prever a seqüência de aminoácidos usando o programa Open Reading Frame Finder (ORF Finder). O alinhamento global das proteínas preditas e seus respectivos ortólogos foi realizado no software ClustalW2 (<http://www.ebi.ac.uk/Tools/clustalw2/index.html>).

Também foi analisada a estrutura exon/intron destes genes e os dados coletados foram utilizados na construção de representações esquemáticas da arquitetura genômica dos prováveis componentes protéicos de Vaults em *S. mansoni*.

3.1.1. Análise Filogenética

As seqüências genômicas codificadoras das proteínas MVP, TEP1 e dos possíveis membros da família PARP em *S. mansoni* foram submetidas a uma análise filogenética usando o software MEGA versão 4.0 (Tamura e cols., 2007). Suas histórias evolutivas foram inferidas usando o método Neighbor-Joining (Saitou e cols., 1987). A árvore consenso (bootstrap) foi inferida a partir de 1000 (mil) replicatas que foram tomadas para representar a história evolucionária dos taxons analisados. Os ramos correspondentes às partições foram aceitos ao se reproduzirem em pelo menos 50% (bootstrap) das replicatas, valores são classicamente considerados de relevância em estudos com *S. mansoni*. O percentual de árvores replicatas em que o taxon associado foi aceito junto com o teste bootstrap (mil replicatas) foi mostrado junto aos seus respectivos ramos. As árvores filogenéticas foram linearizadas assumindo as taxas evolucionárias iguais em todas as linhagens. As

árvores foram desenhadas por escala, com o comprimento dos ramos na mesma unidade que aquelas das distâncias evolucionárias usadas para inferir a árvore. Todas as posições contendo “gaps” foram eliminadas do conjunto de dados (opção “deleção completa”).

3.2. Manutenção do ciclo biológico do *S. mansoni*

O ciclo biológico da linhagem LE do *S. mansoni* é mantido rotineiramente no Laboratório de Helminologia e Malacologia Médica (LHMM) no Centro de Pesquisas René Rachou, utilizando moluscos da espécie *B. glabrata*, como hospedeiros intermediários, e camundongos Swiss e BALB/c, como hospedeiros definitivos. A linhagem LE apresenta características que favorecem a reprodutibilidade experimental dentre as quais destacamos: susceptibilidade natural a drogas esquistomicidas tradicionais como o praziquantel; boa adaptação ao *B. glabrata* e às condições climáticas da região centro-leste do estado de Minas Gerais; e baixa variabilidade genotípica intrapopulacional (Melo, 2001).

Os ovos de *S. mansoni*, presentes nas fezes de camundongos das linhagens Swiss ou BALB/C previamente infectados com o parasito foram recolhidos pelo método de Hoffmann (1934) e expostos por aproximadamente uma hora sob luz, para a liberação dos miracídios. Os miracídios foram utilizados para infectar o caramujo, que após trinta e oito a quarenta e três dias liberaram as cercárias, que são as formas infectantes do parasito que, por sua vez, foram utilizadas para infectar o hospedeiro vertebrado. As cercárias (CE) foram inoculadas nos camundongos por via subcutânea.

Os camundongos infectados, após aproximadamente quarenta e cinco dias, foram sacrificados e os vermes adultos recuperados do sistema porta hepático por perfusão, como descrito por Smithers e Terry (1965). Após a coleta, os parasitos foram mantidos em meio RPMI (Invitrogen) a 37°C, suplementado com 20 µM de tampão HEPES, pH 7.5, sendo em seguida congelados a -70°C até o momento do uso.

Para a obtenção das cercárias, os caramujos infectados foram induzidos a eliminá-la por exposição à luz durante duas horas. As cercárias foram recuperadas por sedimentação em banho de gelo e transportadas sob refrigeração até o Laboratório de Bioquímica e Biologia Molecular da Universidade Federal de Ouro Preto, onde o material coletado foi depositado em béquer de dois litros e passou por processos de lavagens/sedimentação com água decolorada para a limpeza dos resíduos dos caramujos. O meio de cultura RPMI 1640 (Invitrogen) foi utilizado para a lavagem final em tubos de poliestireno (tipo falcon) de 15mL, seguida de sedimentação e distribuição em dois tubos de poliestireno: o conteúdo do primeiro tubo foi quantificado (≈ 200.000 cercárias por tubo) e centrifugado por dez minutos a 10.000 xg a 4°C; seu precipitado foi aliquoteado ($\approx 100\mu\text{L}$) em tubos de poliestireno estéreis (tipo eppendorf) de 1,5mL devidamente identificados e

armazenados a -70°C até o momento do uso. O conteúdo do segundo tubo foi deixado em banho de gelo para sedimentação e o sobrenadante retirado, restando apenas um volume de 5 mL que foram destinados à obtenção dos esquistossômulos cultivados *in vitro*.

3.2.1. Obtenção dos esquistossômulos *in vitro*

Os esquistossômulos foram cultivados segundo Harrop and Wilson (1993). Para a transformação mecânica, as cercárias foram vigorosamente agitadas em vórtex (Tecnal TE 089), sob velocidade máxima durante noventa segundos, para promover a separação da cauda com o corpo cercariano. O volume do tubo foi transferido para uma garrafa de cultura estéril de 50 mL. Em seguida, foi acrescentado no frasco 30 mL de meio de cultura RPMI 1640 suplementado com 10% de penicilina cristalina G (1000 UI/mL) e 10% de estreptomicina (1000 µg/mL), e incubado em estufa de CO₂ 5% a 37°C por três horas e meia, tempo necessário para completar a transformação dos E3,5.

Os E3,5 foram submetidos a sucessivas lavagens (dez a doze vezes) com meio RPMI, seguidas por sedimentação com intervalos de quatro minutos para remoção das caudas remanescentes que ficaram suspensas no sobrenadante. Posteriormente, os parasitos foram cultivados durante sete dias, utilizando placas de seis poços contendo 8 mL do meio M169 (Tabela 1) suplementado com 10% de penicilina cristalina G (1000 UI/mL) e 10% de estreptomicina (1000 µg/mL), e incubado em estufa de CO₂ 5% a 37°C. A cada vinte e quatro horas, foram coletados alíquotas e os esquistossômulos denominados de: E1, E2, E3, E5 e E7. A seguir, os parasitos foram coletados, retirado os excessos do meio de cultivo, e armazenados a -70°C até o momento do uso.

Tabela 1: Composição do Meio M169.

Componentes	Concentração
Hidrolisado de lactalbumina	0,1%
Glicose	0,1%
Hipoxantina	5×10^{-7} M
Triiodotironina (T ₃)	2×10^{-7} M
Serotonina	1×10^{-6} M
Hidrocortisona	1×10^{-6} M
Meio mínimo vitamina	0,5%
Meio Schneider	5%
HEPES	20 mM
RPMI	q.s.p. 500 mL

A Figura 5 mostra uma preparação típica de esquistossômulos obtidos seguindo o protocolo descrito anteriormente.



Figura 5: Esquistossômulos obtidos por cultivo *in vitro*. Esquistossômulos de dois dias cultivados em estufa de CO₂ 5% a 37°C em meio 169 e analisados em lupa de aumento.

3.3. Análise da expressão gênica

3.3.1. Extração de RNA total

Cerca de 100 mg de vermes adultos, 200.000 cercárias, 200.000 esquistossômulos de três horas e meia (E3,5), um (E1), dois (E2), três (E3), cinco (E5) e sete (E7) dias foram utilizados para extração de RNA total utilizando o kit RNA total (SV total RNA Isolation System - Promega™) seguindo o protocolo do fabricante.

A amostra biológica foi homogeneizada em 1mL de TRIzol® Reagent (Invitrogen™) com auxílio de um homogeneizador tipo politron. Depois de cinco minutos de incubação a temperatura ambiente para permitir a completa dissociação dos complexos de nucleoproteínas, foram adicionados 200 µL de clorofórmio (Sigma - St. Louis, MO, USA) para cada mL de Trizol e a mistura foi então homogeneizada vigorosamente com auxílio de um vortex. A seguir, as amostras foram centrifugadas a 4°C durante dois minutos a 12.000xg. A fase aquosa foi recuperada, sofreu adição de igual volume de etanol 95% v/v (preparado com água livre de RNAses) e suave homogeneização por inversão dos tubos três vezes para precipitação do RNA. A mistura foi transferida para a coluna de ligação, tipo “*spin basket*”, que acompanha o kit SV total RNA Isolation System e purificada segundo as orientações do fabricante (Promega™). A amostra foi quantificada, aliquoteada e armazenada imediatamente a -80°C até o momento do uso.

A quantificação e a pureza do RNA total extraído, foram determinadas por espectrometria, utilizando o aparelho NanoVue® (GE) pela absorção a 260 nm e pelas relações entre os comprimentos de onda 260/280 e 260/230. A qualidade das preparações foi avaliada em gel de agarose 1,2%/ TBE – formamida. A Figura 6 ilustra uma preparação de RNA total utilizando este método.

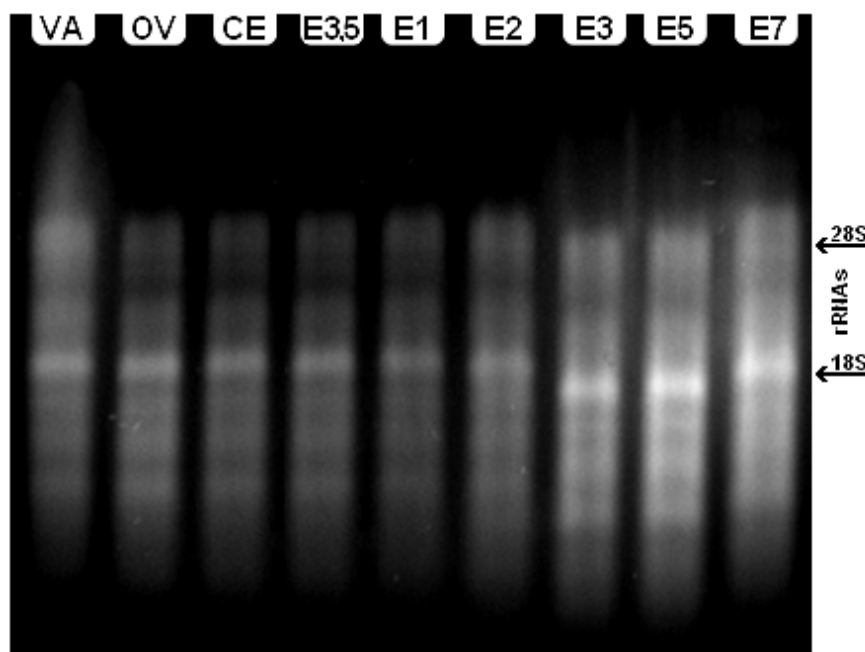


Figura 6: Análise da integridade do RNA total. Cerca de 5µg de RNA total obtido utilizando o kit SV40 a partir de *S. mansoni* - vermes adultos (VA), ovos (OV), cercárias (CE), esquistossômulos de 3,5 horas (E3,5); esquistossômulos de 1 (um) dia (E1); esquistossômulos de 2 (dois) dias (E2); esquistossômulos de 3 (três) dias (E3); esquistossômulos de 5 (cinco) dias (E5); esquistossômulos de 7 (sete) dias (E7) - foram analisados em gel de agarose/formaldeído 1% e corados com brometo de etídeo.

3.3.2. Construção dos oligonucleotídeos iniciadores

Os oligonucleotídeos específicos (oligos) para os constituintes de Vaults e para os controles COP9-S3 e α -tubulina utilizados na reação de RT-PCR e qRT-PCR foram idealizados com base na sequência depositadas no banco de dados GeneDB (www.genedb.org/genedb/smansoni/), como mostra a Tabela 2. Os oligos foram idealizados utilizando o *software GeneRunner* (<http://www.generunner.com>), obedecendo a critérios tais como ausência de autocomplementariedade e formação de grampos internos

Tabela 2: Oligonucleotídeos iniciadores específicos para *SmMVP*, *SmVPARP*, *SmTEP1*, *SmCOP9-S3* e *SmAlpha-tubulina* construídos usando o software GeneRunner versão 3.05 e usados para análises por PCR semi quantitativa e qRT-PCR.

Análise	Gene	Primer		Amplicom	Nº Acesso
RT-PCR semi quantitativa	<i>MVP</i>	F	5'-CCTCTGAAGCACGTTTAC-3'	1050pb	8346893
		R	5'-AACCAAAGAAACCGAATG-3'		
	“VPARP”	F	5'-TTTCCATTTGGCGGTATG-3'	356pb	8349179
		R	5'-CACCTTGGCCTTGTATGC-3'		
	<i>TEP1</i>	F	5'-TGTTACGGCACCCACTAC-3'	614pb	8343168
		R	5'-TGTGGGATGAATGTTCTG-3'		
	<i>COP9-S3</i>	F	5'-AGTCCTCAGGATTGTTAGATCG-3'	830pb	8355315
		R	5'-GCGATATCTGTCTAATGGTGTC-3'		
	<i>α-tubulina</i>	F	5'-CGTATTCGCAAGTTGGCTGACCA-3'	335pb	M80214
		R	5'-CCATCGAAGCGCAGTGATGCA-3'		
qRT-PCR	<i>MVP</i>	F	5'-GAATGGGTGACGAGGAGTAC-3'	95pb	8346893
		R	5'-AGTCTGAGTGCCGAGTTTGG-3'		
	“VPARP”	F	5'-GCGGAGGCTAAAGAAACG-3'	81pb	8349179
		R	5'-GGCGGTATGTTCCCAATG-3'		
	<i>TEP1</i>	F	5'-GCAAGGGCTAATCGTTCAAC-3'	111pb	8343168
		R	5'-ACGAGGTGAATGTGCCAATC-3'		
	<i>α-tubulina</i>	F	5'-CGTATTCGCAAGTTGGCTGACCA-3'	85pb	M80214
		R	5'-CCATCGAAGCGCAGTGATGCA-3'		

3.3.3. RT-PCR e obtenção dos cDNAs

A primeira fita do cDNA foi sintetizada utilizando 1 µg de RNA total e o Kit High Capacity RT-PCR System (Applied Biosystems), seguindo as recomendações do boletim técnico do fabricante.

Brevemente, para cada 1 µg de RNA total, foram utilizados 2 µL de oligos randômicos (10x RT *Random primer*), 0,8 µL de dNTPs [25x dNTP Mix (100mM)] 1 µL de transcriptase reversa (Multi Scribe™ Reverse Transcriptase) e água livre de RNase para um volume final de 10 µL. A mistura de reação foi preparada e mantida em banho de gelo até a programação do termociclador (*Biocycler*, versão 3.2). A mistura foi incubada a 25°C por dez minutos, seguidos de 120 minutos a 37°C e 5 minutos a 85°C. A amostra ficou estocada a -20°C até o momento do uso.

3.3.4 Reação de RT-PCR semi quantitativa

Para cada 2 µg de cDNA, foram utilizados 5 pMoles de oligos específicos, 10µM de dNTPs [25x dNTP Mix (100mM)] 2,5 unidade de Platinum® Taq DNA polimerase (Invitrogen, São Paulo, Brasil) para cada reação, completando o volume da reação para 50 µL com água livre de RNase. A mistura de reação foi preparada e mantida em banho de gelo até a programação do termociclador (*Biocycler*, versão 3.2). Após terem sido validados os oligos iniciadores e confirmada a temperatura de anelamento de 47°C para todos os oligonucleotídeos, a mistura foi submetida a uma desnaturação inicial de 2 minutos a 95°C, seguida de um programa de 18 ciclos com desnaturação a 95°C por 1 minuto, anelamento a 47°C por 1 minuto, extensão por 90 segundos a 72°C; e uma elongação final de 6 minutos a 72°C e resfriamento de 10 minutos a 4°C.

Os produtos das PCR's foram analisados em géis de poliacrilamida 10% corados pela prata. Posteriormente, as imagens dos géis foram digitalizadas e analisadas através do programa **Quantity One®**, que avalia a intensidade das bandas no gel e desta forma quantifica a expressão dos mRNAs.

Os dados gerados foram plotados no software Excel usando a expressão relativa *SmMVP/COP9-S3*, *SmTEP1/α-tubulina* e *Smp_129260/α-tubulina*.

3.3.5 Análise da expressão gênica por qRT-PCR

Para a análise da expressão dos genes em estudo também foi utilizada a técnica de PCR em tempo real conforme instruções do *The MIQE Guidelines* (Bustin e cols., 2009). As reações foram realizadas pelo kit SYBR® Green PCR Master Mix (Applied Biosystems) em placas de 96 poços (MicroAmp® Optical 96 Well Reaction Plate – Applied Biosystems) e seladas com adesivo óptico

(MicroAmp[™] Optical Adhesive Film – Applied Biosystems) ao final do procedimento. Foram pipetados 3 µL dos oligos (na concentração de 2,5 µM) em triplicata técnica e 7 µL de um mix de reação contendo 2 µL de cDNA diluído 5x (com água livre de DNase) e 5 µL de SYBR[®] Green Master Mix, totalizando um volume de reação em cada poço de 10 µL. Os ensaios foram realizados em triplicata biológica para todos os genes avaliados, com o controle endógeno presente em todas as placas. Os valores de *linha de base* (ciclos iniciais em que há pequenas alterações na fluorescência) foram ajustados para 3-15 ciclos. O *limiar*, desvio padrão médio do repórter normalizado (Rn) para os ciclos iniciais da PCR multiplicado por um fator ajustável, foi ajustado à região associada ao crescimento exponencial do produto da PCR e, portanto, fixado em 0,2 para todas as amostras, uma vez que se comparou o mesmo gene em diferentes grupos. O Rn refere-se à relação entre a intensidade de fluorescência emitida pelo corante repórter pela intensidade de fluorescência emitida pelo corante da referência passiva (ROX).

As análises foram feitas pelo método de quantificação relativa da expressão gênica (C_T comparativo ou ΔC_T), que permite quantificar diferenças no nível de expressão de um alvo específico entre as diferentes amostras (Schmittgen, 2008). Os níveis dos genes alvos foram normalizados pelos níveis do controle endógeno e uma amostra referência (calibradora) foi utilizada como base para resultados de expressão comparativa. O calibrador foi considerado uma amostra 1x e todas as outras quantidades foram expressas como uma diferença *n*-vezes em relação a ele. Os resultados foram alcançados por uma fórmula aritmética que considera a quantidade do alvo, normalizado para a referência endógena em relação ao calibrador, dada por $2^{-\Delta C_T}$ (Schmittgen, 2008). Para utilizar o método do C_T comparativo, foi necessário realizar um experimento de validação, no qual a eficiência da amplificação do alvo e a eficiência da amplificação do controle endógeno deveriam ser aproximadamente iguais.

A reação de qRT-PCR foi conduzida conforme programação contida no aparelho ABI 7300 Applied Biosystems.

3.3.6. Curva de eficiência dos Oligonucleotídeos

Para determinar a eficiência relativa da amplificação dos alvos e do controle endógeno foram construídas curvas padrão para cada *amplicom* a partir de uma mesma amostra. O ensaio, realizado conforme descrito por Nolan e colaboradores (2006), foi realizado em triplicata e a concentração dos oligos foi de 2,5 µM.

A curva padrão foi representada por um gráfico de regressão linear semi-*log* do valor de C_T (eixo Y) em comparação ao *log* da quantidade inicial do ácido nucléico (eixo X). Foi utilizado o cDNA cercárias (grupo controle) em 5 diluições seriadas de 4 vezes.

O *slope* da curva padrão foi usado para estimar a eficiência de amplificação. Uma reação 100% eficiente produzirá um aumento de dez vezes no *amplicon* da PCR a cada 3,32 ciclos durante a fase exponencial de amplificação ($\log_2 10 = 3,3219$), ou seja, o *amplicon* dobra em quantidade durante a fase geométrica. O cálculo da estimativa da eficiência (E) foi calculado pela fórmula: $E = (10^{-1/\text{slope}} - 1) \times 100$. Os oligos foram considerados apropriados para avaliar a expressão gênica pelo sistema SYBR[®] Green quando apresentaram eficiência de reação acima de 80% e abaixo de 120%. Os valores de *baseline* foram ajustados para 3-15 ciclos e o *limiar* fixado em 0,2 para todas as amostras. Segue abaixo, como exemplo, os *plots* da amplificação da curva de eficiência (Figura 7) e da curva padrão (Figura 8) referentes ao gene *SmMVP*, ambos dentro dos parâmetros ideais da técnica de qRT-PCR (Nolan e cols., 2006).

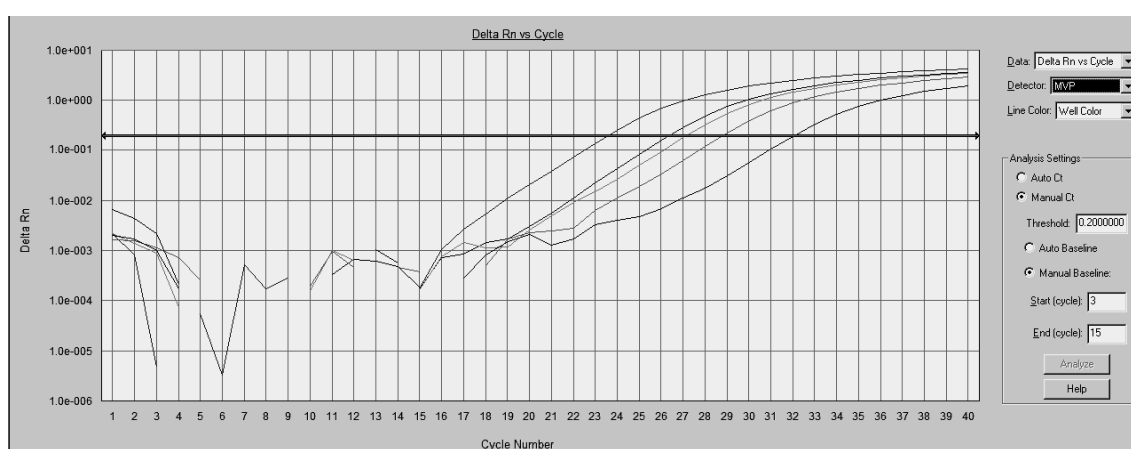


Figura 7: Plot de amplificação referente à curva de eficiência de *mvp* utilizando diluição seriada de 4x de cDNA de cercárias. Em X está demonstrado o valor dos ciclos de PCR e em Y os valores de ΔRn .

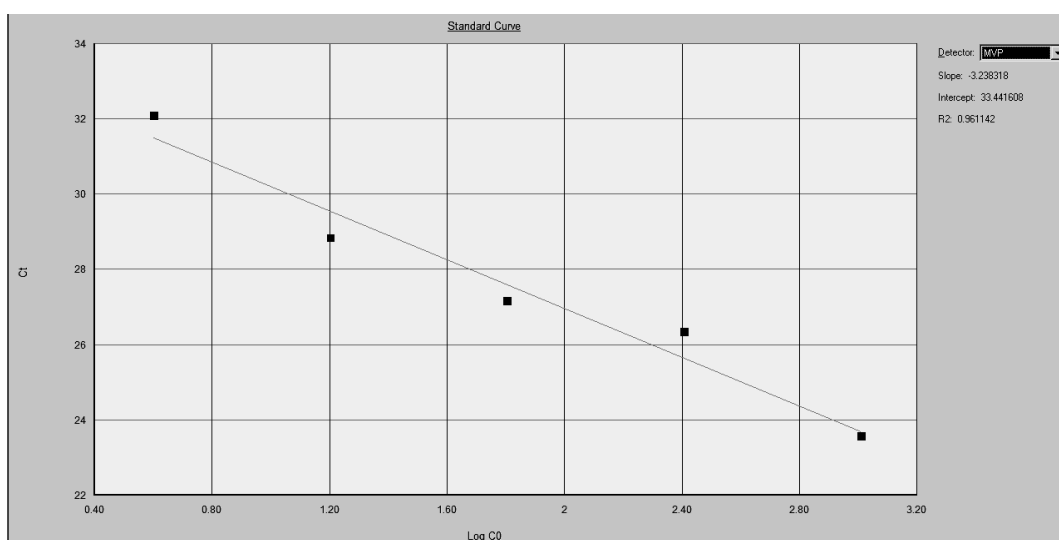


Figura 8: Curva padrão referente a *mvp* utilizando diluição seriada de 4x de cDNA. Em X estão demonstrados os valores de Log da concentração de cDNA e em Y os valores de C_T correspondes a cada diluição. À direita do gráfico estão representados os valores de *slope* e de coeficiente de linearidade.

3.3.7. Curva de dissociação dos amplicons

Foi realizada a análise da curva de dissociação dos *amplicons* para identificar a formação de produtos inespecíficos no final de cada corrida, possivelmente gerados a partir de excesso de oligos ou falha no desenho dos mesmos.

Automaticamente, ao final dos 40 ciclos da qRT-PCR, a temperatura foi elevada gradualmente de 60 à 95°C, mantendo-se por 15 segundos em cada grau Celsius durante o qual é feito a leitura da emissão de fluorescência. À medida em que os amplicons desnaturam em temperaturas específicas dependentes do tamanho e número de bases CGAT, o sinal fluorescente emitido pelo SYBRTM Green é reduzido. O gráfico resultante permite verificar se há um ou mais produtos de PCR presentes em cada reação devido a diferenças de temperatura de dissociação. Na Figura 9 está exemplificado uma curva de dissociação referente ao gene *SmMVP* dentro dos parâmetros ideais da técnica de qRT-PCR.

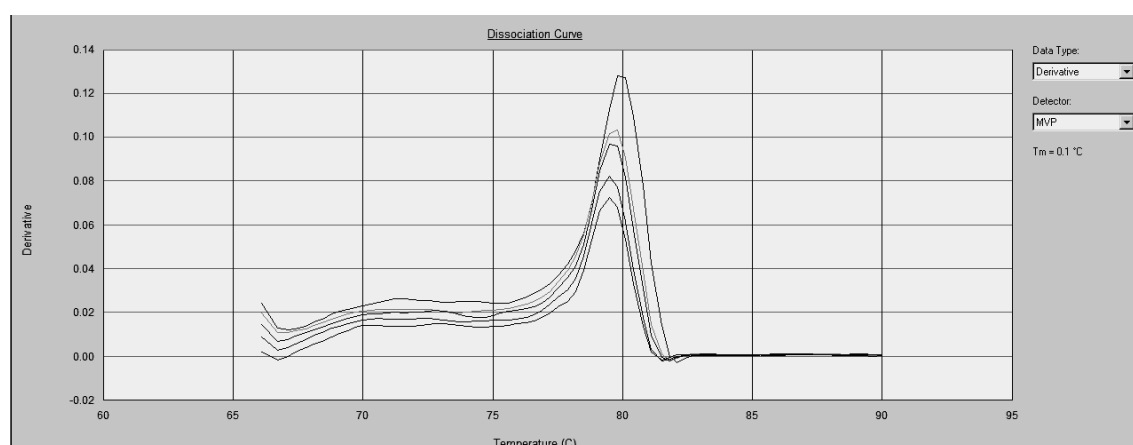


Figura 9: Curva de dissociação referente ao amplicon *mvp*. No eixo x está representado a temperatura de dissociação do *amplicon* gerado pela reação de PCR e no eixo Y a derivada do valor de emissão de fluorescência.

Para todas as qRT-PCRs realizadas foram adotados os parâmetros mínimos para publicação de experimentos de PCR em tempo real, conforme descrito por Bustin e colaboradores em 2009.

3.3.8. Análise estatística

A expressão relativa por RT-PCR e qRT-PCR foi comparada pela análise da variância (ANOVA ONE-WAY seguida do pós teste de Tukey, sendo que teste *T de Student* também foi utilizado quando necessário (Godbey e cols., 2008). Foi considerado estatisticamente significativo $p < 0,05$. A análise estatística foi realizada pelo programa PRISMA (GraphPad Prism 5).

3.4. Análise da expressão da MVP por Western blot

3.4.1. Obtenção do extrato total

Inicialmente, os parasitos adultos, cercárias e esquistossômulos foram adicionados de 1 mL do tampão A de lise não desnaturante (Tris-HCl 50mM pH 7,5; MgCl₂ 1,5mM; NaCl 75mM; EDTA 2mM; EGTA mM; NP-40 5% (v/v); DTT 100µM; TLCK 10ηM; TPCK 10ηM; PMSF 10ηM). A seguir, a mistura foi homogeneizada em politron quatro vezes, adotando-se três pulsos de 1 minuto. Em seguida o extrato foi centrifugado a 3.000xg por 10 minutos e o sobrenadante recuperado, obtendo-se a fração insolúvel. Metade deste sobrenadante foi novamente centrifugado a 10.000xg por 10 minutos, obtendo-se a fração solúvel. A dosagem de proteínas em ambas as frações do extrato protéico foi realizada pelo método BCA com o kit *QuantiPro Sigma* (Sigma Aldrich) conforme recomendação do fabricante. Para os experimentos a seguir foram utilizadas as frações solúvel e insolúvel do extrato protéico.

3.4.2. SDS-PAGE

As proteínas foram fracionadas em gel de SDS-PAGE 10%, como descrito por Laemmli (1970). Aliquotas do extrato total foram diluídas em tampão da amostra de proteína (T.A 4X: 0,16 M Tris-HCl pH 6.8; SDS 4%; β-mercaptoethanol 10%; Glicerol 24%; azul de bromofenol 0,02%) na proporção 4:1 e fervidas por 5 minutos. A seguir, as amostras foram aplicadas no gel vertical de poliacrilamida juntamente com o padrão de peso molecular (PageRuler™ Plus Prestained Protein Ladder – Fermentas). A amperagem durante a corrida foi de 30 mA.

Os resultados obtidos após eletroforese foram observados pela coloração do gel pelo método de *Coomassie blue*. Para tanto os géis foram incubados por aproximadamente 2 horas à temperatura ambiente neste corante e, a seguir, descorados com solução descorante (Metanol 4%; Ácido Acético 7,5%) até a visualização das bandas de interesse.

3.4.3. Western blot

Cerca de 50 µg de extrato protéico foram fracionados em gel de SDS-PAGE 12% como descrito acima. Após a corrida, o gel foi preparado para a transferência de acordo com o método descrito por Towbin e cols, 1979/1992, com modificações no tampão de transferência (Tris-HCl 25 mM pH 8,3, glicina 192 mM, etanol 18% e SDS 0,02%). Utilizou-se 25V a uma temperatura de 4°C por 2 horas. Após o término da transferência, a membrana foi corada com *Ponceau* (0,25% em ácido acético 1%) por 5 minutos e descorada com água para visualização das proteínas. Posteriormente, a membrana foi bloqueada por 16 horas a 4°C com PBS 1X, Tween-20 0,05% e

leite desnatado em pó 5%. Após o bloqueio, a membrana de nitrocelulose foi lavada 3 vezes em PBS 1X e incubada com anticorpo primário anti MVP humana MAB4141 (Millipore).

Posteriormente, o anticorpo foi removido e a membrana lavada 3 vezes rapidamente com PBS 1X. Em seguida a membrana foi incubada por 1 hora à temperatura ambiente, com o anticorpo secundário anti IgG de camundongo. Após este período, a membrana foi lavada por três vezes durante 5 minutos em tampão de revelação (Tris pH 9,5, NaCl 5 M, MgCl₂ 1 M). Finalmente, foram adicionados 10 mL de tampão de revelação contendo NBT/BCIP (Amresco) agitando-se por 15 minutos ou até a visualização das bandas de interesse.

4. RESULTADOS

4.1. Análises nos bancos de dados

4.1.1. MVP

O gene *SmMVP* está localizado no supercontig Smp_scaff000010 do genoma do *S. mansoni* e contém 8 (oito) exons e 7 (sete) introns. A Tabela 3 mostra o tamanho dos exons e introns, bem como as sequências de junção de “splicing” gt/ag nos sítios 5'-doador e 3'-aceptor.

Tabela 3- Estrutura genômica de MVP de *S. mansoni*. A tabela mostra o tamanho dos exons e dos introns baseado na comparação entre a sequência de cDNAs e as sequências genômicas. Os nucleotídeos não variantes (ag/gt) estão destacados em negrito.

nº do Exon / Intron	Tamanho do Exon (pb)	Doador de Splice	Tamanho do Intron (pb)	Aceptor de Splice
I	131	gt gagttcgttc	35	atcatttcttag
II	317	gt aagtatttta	1584	ttctctctgtag
III	227	gt acgtgaacta	1617	attcattttcag
IV	408	gt aagtttctaa	896	ttttgattttag
V	723	gt aagggttgta	778	atttttatttag
VI	212	gt aagcgaactg	327	attgcattttag
VII	244	gt gaggacgttt	853	caatattttcag
VII	351		-	

A figura 10 mostra que este gene consiste de uma ORF de 2613pb se estendendo do primeiro código ATG no nucleotídeo 1846 ao código de terminação TGA no nucleotídeo 11600. A proteína predita, denominada SmMVP, possui 870 aminoácidos (figura 10) com uma massa molecular teórica calculada de 97,26 kDa.

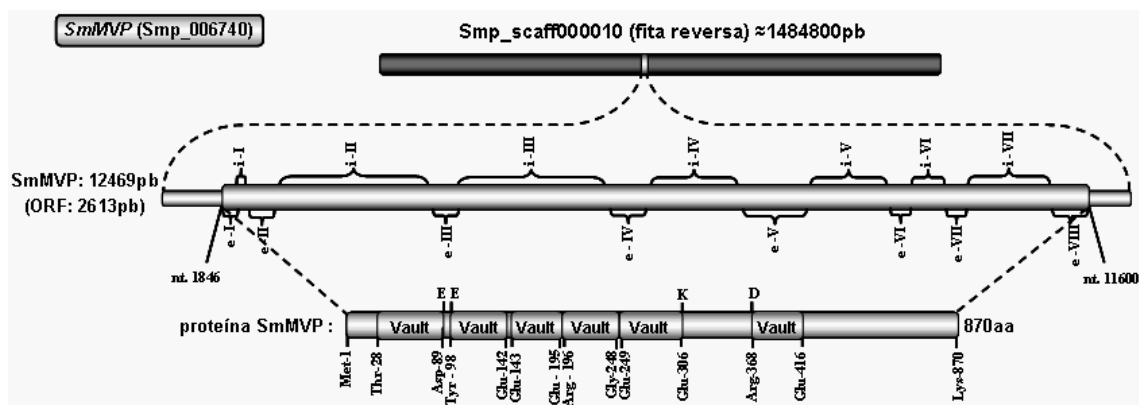


Figura 10: Representação esquemática da topologia genômica e proteômica de MVP em *S. mansoni*: em evidência, exons e introns, a primeira metionina e o último aminoácido, além do primeiro e último aminoácidos de cada um dos domínios conservados: ilustração do scaffold, gene e proteína SmMVP, com destaque para o alinhamento global dos seis domínios Vault conservados em sua estrutura.

A análise da proteína SmMVP usando o banco de dados Pfam evidenciou a presença de seis domínios VAULT conservados com aproximadamente 54 resíduos de aminoácidos, posicionados em “tandem”, sendo que os primeiros cinco domínios estão localizados na porção amino terminal da proteína (aminoácidos 28-89, 92-142, 143-195, 196-248 and 249-306) e o sexto domínio, localizado na porção carboxi terminal (aminoácido 368-416) (figura 10).

A Figura 11 mostra um alinhamento global entre os seis domínios Vaults da proteína SmMVP. São observadas deleções e inserções, principalmente quando foi comparado o segundo e quinto domínio Vault. Vale ressaltar, que segundo e quinto domínio Vault presente na SmMVP apresentaram os maiores scores de alinhamento em relação aos demais.

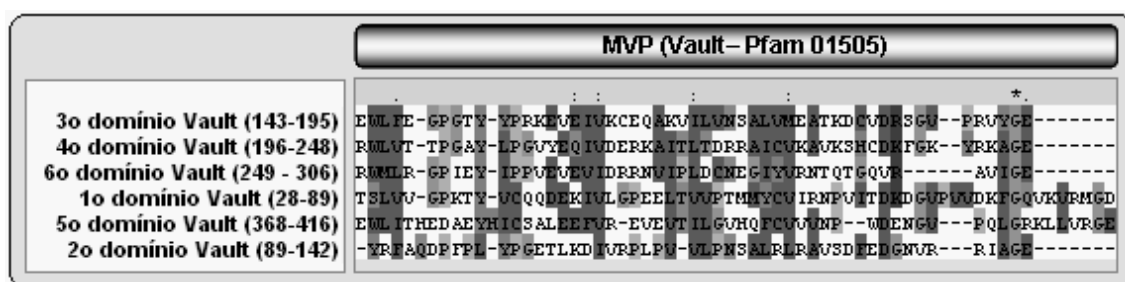


Figura 11: Comparação dos aminoácidos encontrados nos domínios Vaults da SmMVP. Os domínios MVP encontrados na SmMVP foram alinhados utilizando o software ClustalW. O (*) indica aminoácidos idênticos na posição, (-) indica deleções e (:) substituição conservativa.

A tabela 4 mostra os aminoácidos presentes na vizinhança dos domínios Vault na SmMVP comparados com Vaults de outros organismos. Foram observados 73,25% de conservação dos

aminoácidos na vizinhança sugerindo sua importância no dobramento da estrutura secundária desta proteína.

Tabela 4: Análise dos domínios Vault presentes em SmMVP e seus ortólogos. As colunas indicam os aminoácidos encontrados na vizinhança direita e esquerda dos domínios Vault encontrados nas ortólogas.

Organismo	1ºDomínio Vault		2ºDomínio Vault		3ºDomínio Vault		4ºDomínio Vault		5ºDomínio Vault		6ºDomínio Vault	
<i>S. mansoni</i>	V	E	E	E	E	R	E	E	E	K	D	E
<i>S. japonicum</i>	V	E	E	E	E	R	E	E	E	K	D	Q
<i>H. sapiens</i>	V	L	E	E	D	E	E	E	E	K	D	T
<i>T. cruzi</i>	V	E	E	E	T	L	E	R	E	C	E	P
<i>T. brucei</i>	V	K	E	Q	E	E	E	Q	E	C	E	P
<i>L. brasiliensis</i>	V	A	E	E	T	K	E	Q	E	C	S	P
<i>L. major</i>	V	A	E	E	T	K	E	Q	E	C	S	P
<i>L. infantum</i>	V	S	E	E	T	K	E	Q	E	C	S	P
<i>D. discoideum</i>	V	E	E	E	D	E	E	E	E	L	D	S
<i>S. purpuratus</i>	V	Q	E	E	D	E	E	E	E	N	D	T
<i>X. laevis</i>	I	K	E	E	D	E	E	E	E	K	D	S
<i>M. musculus</i>	V	Q	E	E	D	E	E	E	E	K	D	T
<i>R. norvegicus</i>	V	Q	E	E	D	E	E	E	E	K	D	T
<i>P. infestans</i>	V	I	E	E	D	E	E	E	E	A	D	T

A Figura 12 mostra um fragmento do alinhamento global dos domínios Vault encontrados na SmMVP com os ortólogos de vários organismos na região dos domínios Vault. Observamos grande similaridade e identidade entre a SmMVP e suas ortólogas. A SmMVP apresenta 58% de identidade com a MVP de *S. purpuratus*, 54% de identidade com a MVP de *H. sapiens*, *R. norvegicus*, *M. musculus* e *D. discoideum*. O e-value dos alinhamentos foi igual a 0.0 (zero).

O alinhamento completo da SmMVP e suas ortólogas pode ser visto no anexo I.

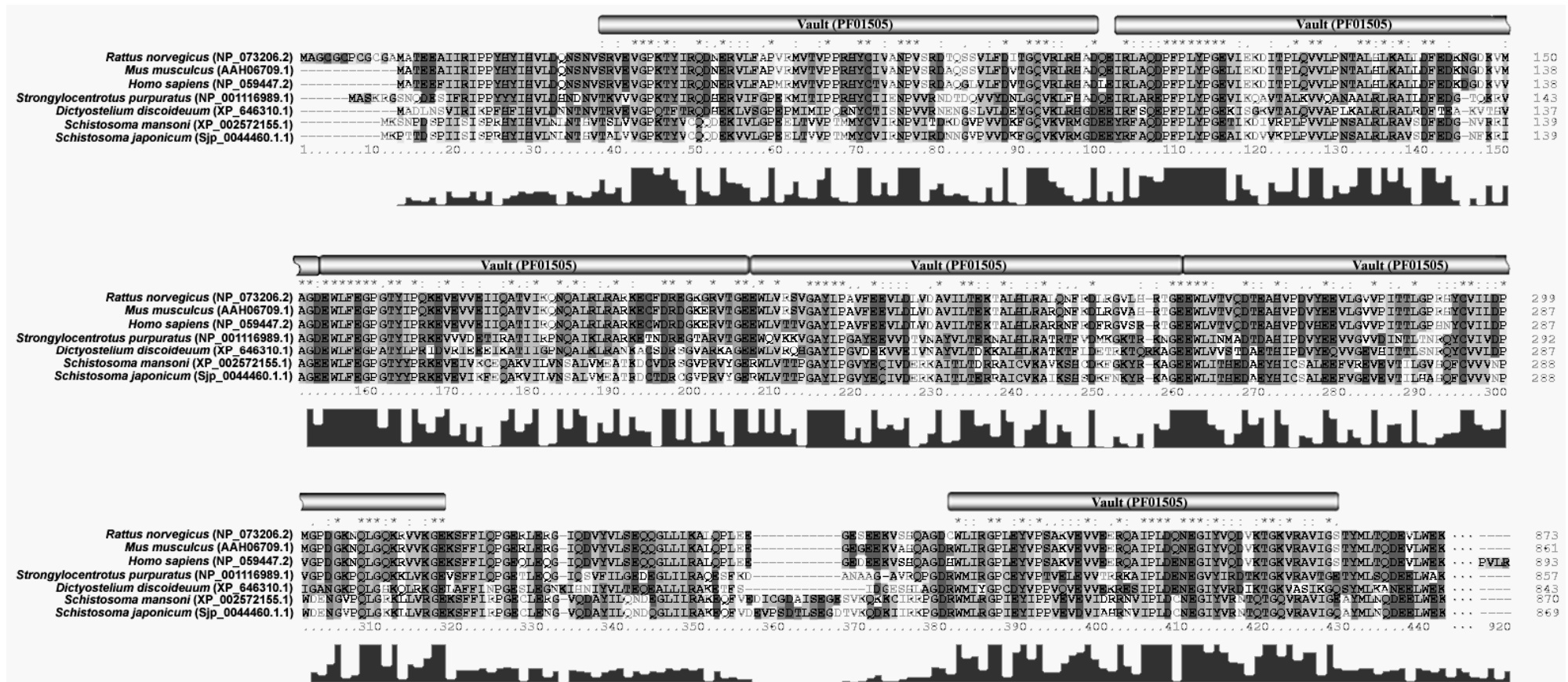


Figura 12: Alinhamento global da SmMVP e ortólogas. As sequências foram recuperadas dos bancos de dados e alinhadas utilizando o programa CLUSTALW.

A Figura 13 mostra a análise filogenética da SmMVP. As proteínas que se mostraram mais estreitamente relacionadas à SmMVP foram a proteína predita de *Nematostella vectensis* (XP_001628202.1) e a MVP de *Schistosoma japonicum* (AAX26375.2).

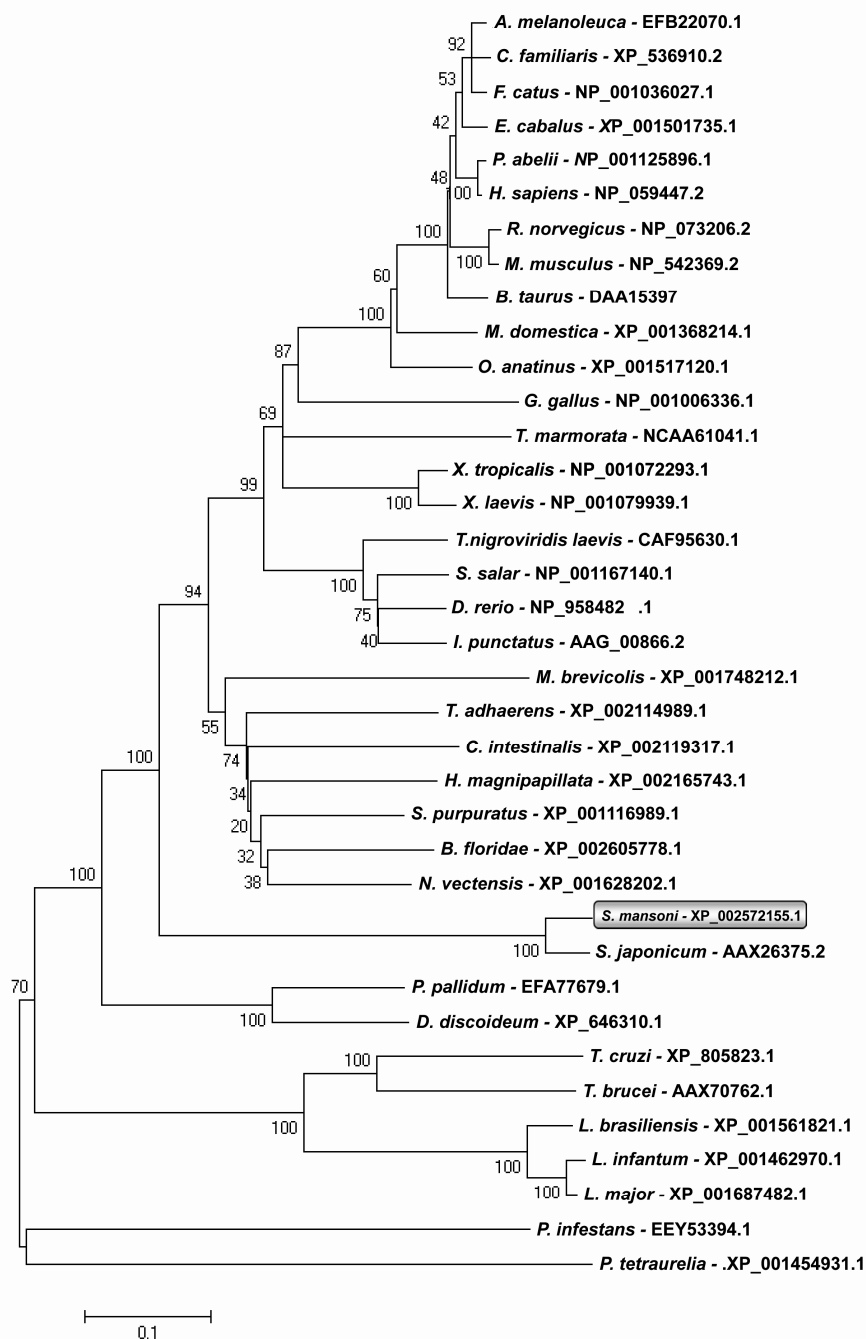


Figura 13: Relação evolutiva entre SmMVP e suas ortólogas. História evolutiva inferida usando o método Neighbor-Joining; árvore consenso (bootstrap) inferida de 1000 replicatas representativas da história evolutiva dos taxa analisados. Ramos correspondendo a porções reproduzidas em menos de 50% das replicatas foram descartados. O percentual de árvores replicatas em que a taxa associada apresentou-se neste teste é mostrado próximo ao braço correspondente. A árvore está desenhada com os comprimentos dos ramos na mesma unidade que as distâncias evolutivas utilizadas para inferir a árvore filogenética. As distâncias evolutivas foram calculadas usando o método baseado na matriz JTT e no número de substituições de aminoácidos por sítios. Todas as posições contendo “gaps” foram eliminadas (opção de eliminação completa).

4.1.2. Família de proteínas PARP em *S. mansoni*

Nossas buscas pela possível SmVPARP nos bancos de dados de *S. mansoni* localizou cinco prováveis membros da família PARP neste parasito, sendo que 03 (três) deles são formas resultantes de “splincing” alternativo.

As tabelas 5 e 6 apresentam os resultados desta busca a partir da VPARP humana (NP_006428.2) e do seu domínio PARP4 e seus respectivos valores de “e-value”.

Tabela 5: Entradas recuperadas do banco de dados GeneDB/*S. mansoni* utilizando a VPARP humana (NP_006428.2) como “query” e seus respectivos valores de e.

Entrada	Cobertura	Identidade	e-Value
Smp_073130.1	32%	20%	3,4e-30
Smp_073130.2	32%	20%	7,7e-30
Smp_073130.3	32%	20%	8,3e-29
Smp_129260	16%	28%	3,0e-16
Smp_145810.1	16%	28%	7,3e-16

Tabela 6: Entradas recuperadas do banco de dados GeneDB/*S. mansoni* utilizando apenas o domínio PARP4 da VPARP humana (NP_006428.2) como “query” e seus respectivos valores de e.

Entrada	Cobertura	Identidade	e-Value
Smp_129260	78%	28%	4,3e-18
Smp_145810.1	75%	28%	2,1e-17

O primeiro “hit” resultante do alinhamento local realizado a partir de cada uma das cinco proteínas identificadas no banco de dados de *S. mansoni* relacionadas com a família PARP gerou os resultados apresentados na Tabela 7.

Tabela 7: Alinhamento das proteínas pertencentes à família PARP de *S. mansoni* com suas ortólogas.

Entrada	<i>H. sapiens</i>			<i>M. musculus</i>			<i>R. norvegicus</i>			<i>S. purpuratus</i>			<i>D. discoideum</i>		
	E-Value	Cobertura (%)	Identidade (%)	E-Value	Cobertura (%)	Identidade (%)	E-Value	Cobertura (%)	Identidade (%)	E-Value	Cobertura (%)	Identidade (%)	E-Value	Cobertura (%)	Identidade (%)
Smp_129260	0,0 (a)	99	39	0,0 (b)	99	39	0,0 (c)	99	38	1e-167 (d)	98	37	5e-84 (e)	77	37
Smp_145810.1	9e-99 (a)	96	41	9e-150 (f)	97	50	7e-100 (c)	96	40	2e-92 (d)	96	36	4e-92 (g)	92	34
Smp_073130.1	4e-70 (h)	92	30	6e-67 (i)	90	30	3e-73 (j)	98	30	8e-32 (k)	95	23	1e-38 (l)	88	26
Smp_073130.2	2e-75 (h)	92	27	7e-73 (i)	94	28	2e-77 (j)	97	28	2e-32 (k)	78	23	1e-39 (l)	69	26
Smp_073130.3	4e-112 (m)	22	64	4e-112 (n)	22	64	2e-112 (o)	22	64	3e-32 (p)	50	23	2e-89 (q)	22	53

(a) NP_001609.2/PARP1; (b) NP_031441.2/PARP1; (c) NP_037195.1/PARP1;
 (d) XP_001196870.1/PARP1-simile; (e) XP_647821.1/PARP1-A; (f) NP_033762.1/PARP2;
 (g) XP_629373.1/PARP3; (h) NP_055437.2/BCSC1-1; (i) NP_766355.3/vWA5B;
 (j) NP_942050.1/vWA5B; (k) XP_781157.2/PARP4-simile; (l) XP_637950.1/DDB_G0285975-hipotética;
 (m) NP_443107.1/VPS26-B; (n) NP_821170.1/VPS26-B; (o) NP_001100279.1/VPS26-B;
 (p) XP_781157.2/PARP4-simile; (q) XP_646581.1/VPS26.

A Tabela 8 mostra os resultados gerados pelo alinhamento local das proteínas da família PARP em *S. mansoni* em relação à PARP4.

Tabela 8: Alinhamento das proteínas da família PARP em *S. mansoni* com seus ortólogos PARP4:

Entrada	<i>H. sapiens</i>			<i>M. musculus</i>			<i>R. norvegicus</i>			<i>S. purpuratus</i>			<i>D. discoideum</i>		
	E-Value	Cobertura (%)	Identidade (%)	E-Value	Cobertura (%)	Identidade (%)	E-Value	Cobertura (%)	Identidade (%)	E-Value	Cobertura (%)	Identidade (%)	E-Value	Cobertura (%)	Identidade (%)
Smp_129260	5e-17 (1)	32	26	3e-17 (2)	28	27	2e-17 (3)	16	26	8e-08 (4)	28	22	1e-62 (5)	53	31
Smp_145810.1	3e-17 (1)	57	26	4e-15 (2)	55	27	5e-17 (3)	16	25	2e-13 (4)	50	24	6e-61 (5)	90	30
Smp_073130.1	2e-31 (1)	92	22	1e-35 (2)	93	24	3e-36 (3)	34	25	8e-32 (4)	95	23	-	-	-
Smp_073130.2	3e-31 (1)	72	22	3e-35 (2)	73	24	4e-36 (3)	34	25	2e-32 (4)	78	23	-	-	-
Smp_073130.3	4e-31 (1)	46	22	7e-35 (2)	47	24	7e-36 (3)	34	25	3e-32 (4)	50	23	-	-	-

(1) NP_006428.2; (2) NP_001139450.2; (3) XP_341327.3; (4) XP_781157.2; (5) XP_629945.1.

A figura 14 mostra o fragmento de maior relevância obtido pelo alinhamento global das sequências de aminoácidos das proteínas pertencentes à família PARP em *S. mansoni*. Além da similaridade significativa entre as sequências Smp_129260 e Smp_145810.1, especialmente na região relativa ao domínio PARP, observou-se que as isoformas Smp_073130.1–3 apresentam vários aminoácidos diferentes na região carboxi terminal. O alinhamento completo pode ser visto no anexo I.

O alinhamento de cada uma das proteínas pertencentes à família PARP de *S. mansoni* com suas respectivas ortólogas também foi realizado e pode ser visto no anexo I.

A topologia estrutural e a filogenia das entradas Smp_129260 e Smp_073139.1 foi determinada a título ilustrativo e é apresentada no anexo I.

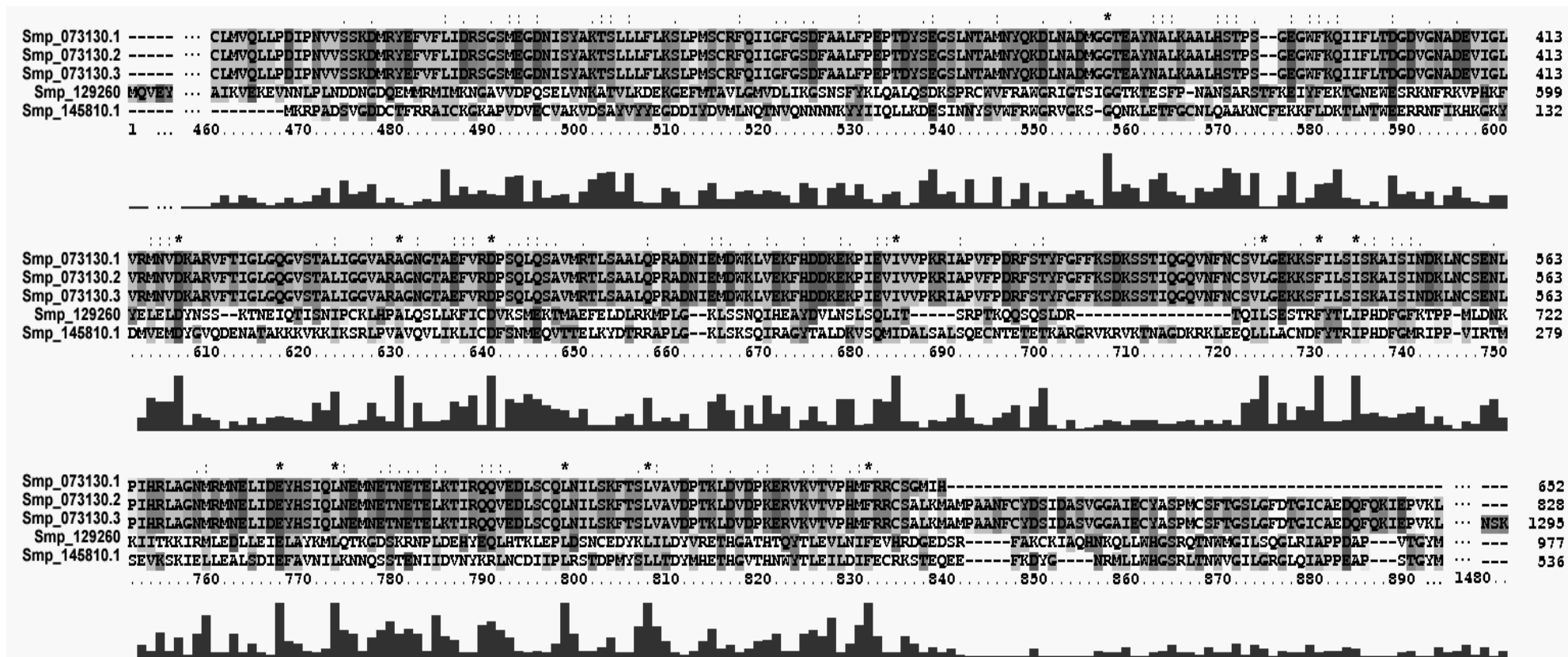


Figura 14: Alinhamento global entre os membros da família PARP de proteínas em *S. mansoni*. As sequências recuperadas de www.genebd/schisto foram alinhadas utilizando o programa CLUSTALW.

A figura 15 mostra a árvore filogenética construída a partir das sequências das cinco prováveis proteínas da família PARP de *S. mansoni* e das ortólogas recuperadas a partir do alinhamento local das entradas Smp_129260 e Smp_145810.1 (contendo o domínio PARP característico). A árvore resultante pressupõe conservação evolutiva.

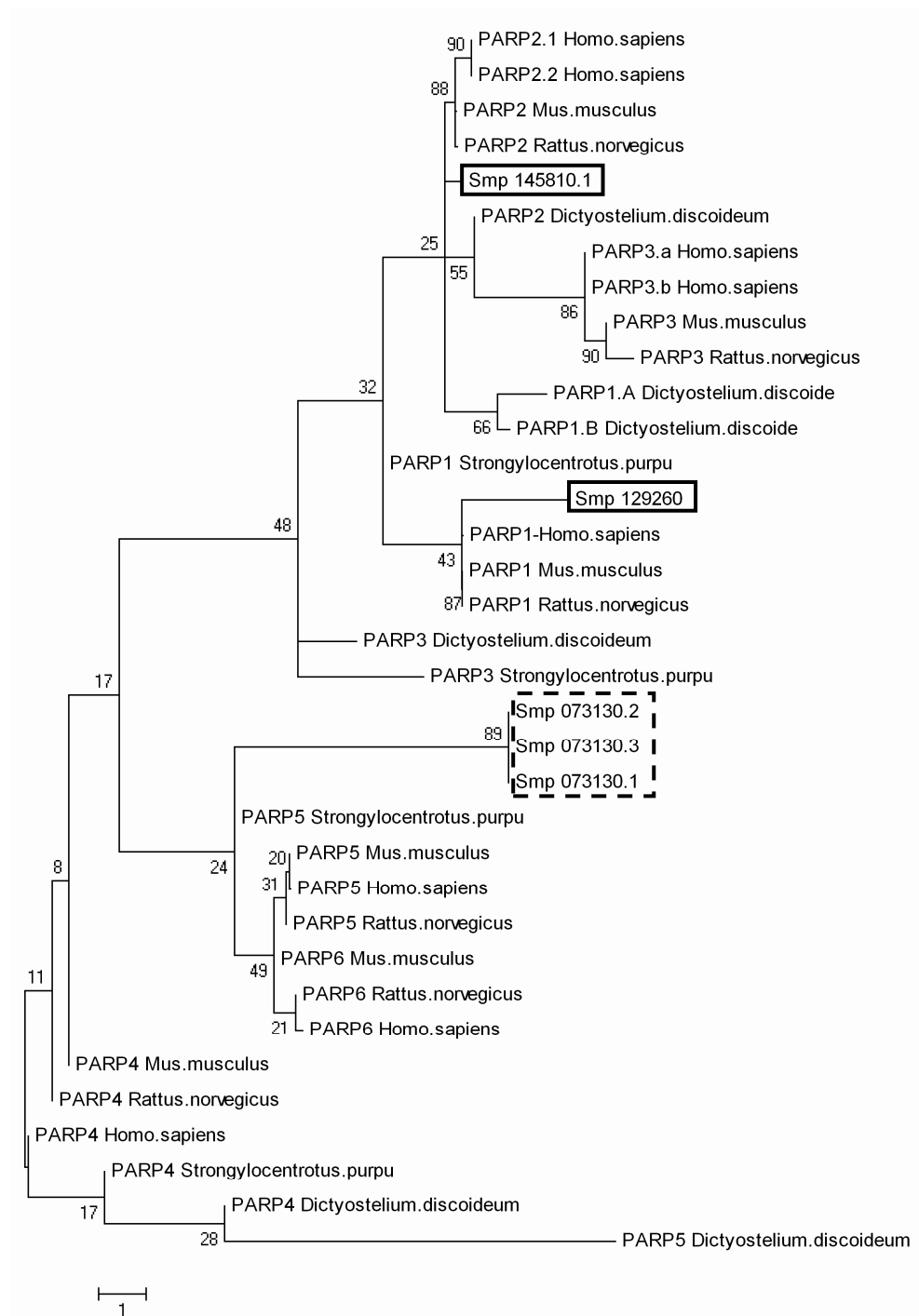


Figura 15: Relação evolutiva entre os membros da família PARP de *S. mansoni* e seus ortólogos. História evolutiva inferida usando o método Neighbor-Joining; árvore consenso (bootstrap) inferida de 1000 replicatas representativas da história evolutiva dos taxa analisados. Ramos correspondendo a porções reproduzidas em menos de 50% das replicatas foram descartados. O percentual de árvores replicatas em que a taxa associada apresentou-se neste teste é mostrado próximo ao braço correspondente. A árvore está desenhada com os comprimentos dos ramos na mesma unidade que as distâncias evolutivas utilizadas para inferir a árvore filogenética. As distâncias evolutivas foram calculadas usando o método baseado na matriz JTT e no número de substituições de aminoácidos por sítios. Todas as posições contendo “gaps” foram eliminadas (opção de eliminação completa). As entradas das sequências utilizadas estão impressas nos alinhamentos mostrados no “Anexo I”.

4.1.3. TEP1

O gene *SmTEP1* está localizado no supercontig Smp_scaff000206 do genoma do *S. mansoni* sendo composto por 18 exons e 17 introns. A figura 16 mostra que este gene, contém uma ORF de 3741pb estendendo do primeiro códon ATG no nucleotídeo 01 a um códon de terminação TAA no nucleotídeo 26437. A proteína SmTEP1 possui 1246 aminoácidos e uma massa molecular teórica calculada de 120,9 kDa. A SmTEP1 contém um domínio TROVE (de ligação proteína a proteína) conservado formado por 370 aminoácidos, localizados na porção amino terminal da proteína (aminoácidos 179-549).

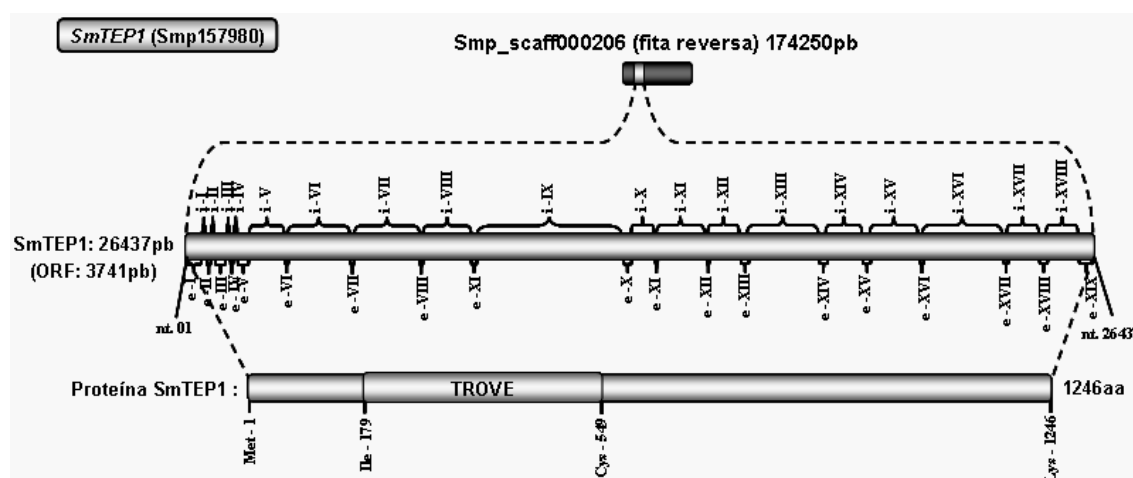


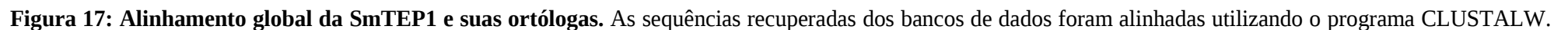
Figura 16: Representação esquemática da topologia genômica da TEP1 em *S. mansoni*. Estrutura evidenciando exons e introns, a primeira metionina e o último aminoácido da proteína, além do primeiro e último aminoácidos do domínio conservado TROVE: ilustração do scaffold, gene e proteína SmTEP1.

A tabela 9 mostra o tamanho dos exons e introns, bem como as sequências de junção de “splicing” gt/ ag nos sítios 5'-doador e 3'-aceptor.

Tabela 9: Estrutura genômica de *tep1* de *S. mansoni*. Sumário do tamanho dos exons e dos introns do gene *TEP1* baseado na comparação entre os cDNA e a sequência genômica. Os nucleotídeos não variantes (ag/gt) estão destacados em negrito.

nº do Exon / Intron	Tamanho do Exon (pb)	Doador de Splice	Tamanho do Intron (pb)	Aceptor de Splice
I	453	gtatgtgactat	40	tcaaacttac ag
II	123	gtactttataca	35	gtagatttt ag
III	289	gtaagatgagtt	38	taattttaac ag
IV	50	gtaattgttgt	36	gatcttcct ag
V	322	gtaagttcata	1105	taattatcat ag
VI	110	gtaagtgtttc	1809	taatgcctac ag
VII	112	gtaagtaatggt	1895	ctgttctcac ag
VIII	91	gtaagatttcag	1492	tgctgtaaaa ag
IX	169	gtaagtatatat	4274	tttcttaat ag
X	246	gtgagtttcgaa	674	tttcttacc ag
XI	60	gtacgtacatct	1542	ttttgtttc ag
XII	68	gtacattggacc	912	gttttttaa ag
XIII	228	gtaagtattttt	2144	gttataatt ag
XIV	246	gtaatactatca	1056	tttctttcc ag
XV	237	gtaagtctagt	1448	ccctatttt ag
XVI	114	gtaagtcaatct	2323	ttctcgatt ag
XVII	136	gtaagtctctgt	941	ttttttcc ag
XVIII	244	gtaatacttttc	932	attgtttca ag
XIX	443		-	

Observou-se uma grande similaridade e identidade entre a SmTEP1 e suas ortólogas. O alinhamento completo pode ser visto no anexo I.



A figura 18 mostra a árvore filogenética de SmTEP1. Observou-se que a proteína de *Ciona intestinalis* (XP_002124132.1) é evolutivamente mais próxima de SmTEP1.

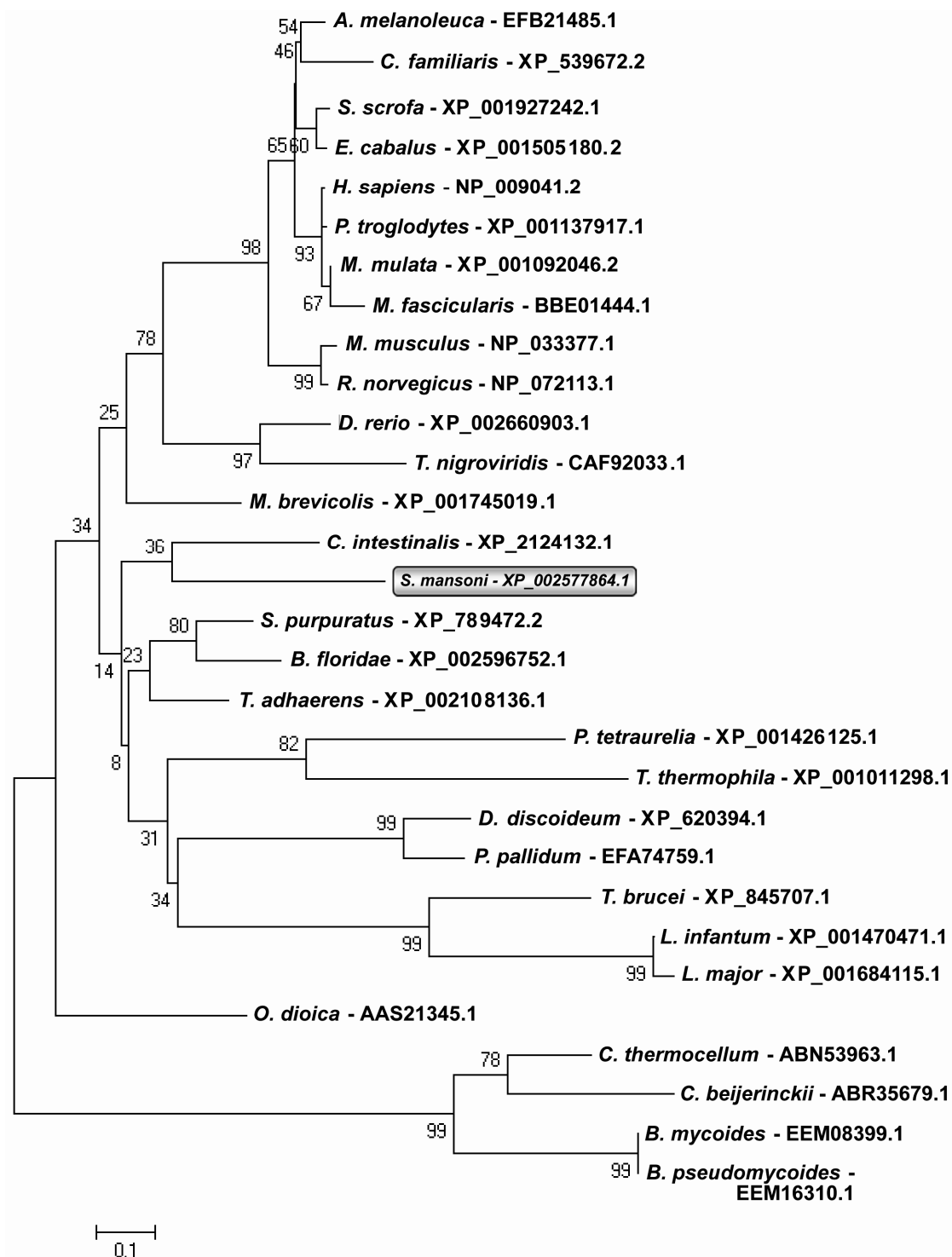


Figura 18: Relação evolutiva entre SmTEP e suas ortólogas. História evolutiva inferida usando o método Neighbor-Joining; árvore consenso (bootstrap) inferida de 1000 replicatas representativas da história evolutiva dos taxa analisados. Ramos correspondendo a porções reproduzidas em menos de 50% das replicatas foram descartados. O percentual de árvores replicatas em que a taxa associada apresentou-se neste teste é mostrado próximo ao braço correspondente. A árvore está desenhada com os comprimentos dos ramos na mesma unidade que as distâncias evolutivas utilizadas para inferir a árvore filogenética. As distâncias evolutivas foram calculadas usando o método baseado na matriz JTT e no número de substituições de aminoácidos por sítios. Todas as posições contendo “gaps” foram eliminadas (opção de eliminação completa).

4.2. Expressão dos constituintes de Vaults de *S. mansoni*

4.2.1. Análise da expressão gênica por RT-PCR semi quantitativa

O padrão de expressão dos genes *SmMVP* e *SmTEP1* foi analisado utilizando a metodologia de RT-PCR semi-quantitativa e RNA total de ovos, vermes adultos, cercárias e esquistossômulos com 3,5h, 1-3 dias de cultivo *in vitro*, conforme descrito em Material e Métodos. Em adição, o padrão de expressão do gene *Smp_129260* também foi determinado. Os amplicons obtidos na reação de RT-PCR para *SmMVP*, *SmTEP1*, *Smp_129260*, *SmCOP9-S3* e *SmAlpha-tubulina* estão apresentados nas figuras 19A, 19B, 19C, 19D e 19E respectivamente.

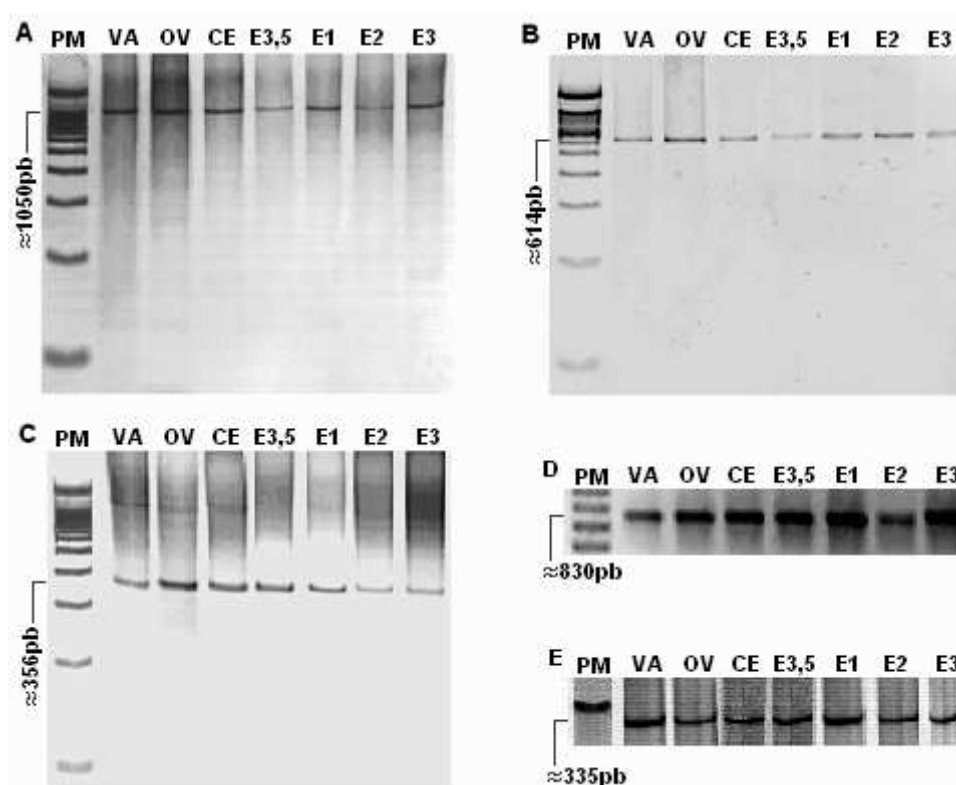


Figura 19: Padrão de expressão dos componentes protéicos de Vault. Amplificação dos genes (A) *SmMVP*, (B) *SmTEP1*, (C) *Smp_129260*, (D) *SmCOP9-S3* e (E) *SmAlpha-tubulina* nos estágios de verme adulto (VA), ovos (OV), cercárias (CE) e esquistossômulos com 3,5h de cultivo *in vitro* (E3,5), 1 dia (E1), dois dias (E2) e três dias (E3). Cinco μ L da reação de RT-PCR foram analisados em gel de poliácridamida 10%, corado pelo método da prata, conforme descrito em Materiais e Métodos.

As figuras 20A, 20B e 20C mostram os níveis de mRNA para *SmMVP* e *SmTEP1* normalizados com os genes *SmCOP9-S3* e *Sma-tubulina* assim escolhidos dado o tamanho dos amplicons dos genes a serem normalizados. Em ambos os casos, os experimentos foram realizados em triplicata técnica e biológica. O perfil de expressão determinado pela RT-PCR semi quantitativa mostrou níveis similares de expressão para *SmMVP*, *SmTEP1* e *Smp_129260* nos estágios evolutivos

analisados. Também foi observado que os níveis de *SmMVP* são em média 40% maiores quando comparados aos de *SmTEP1* e *Smp_129260*.

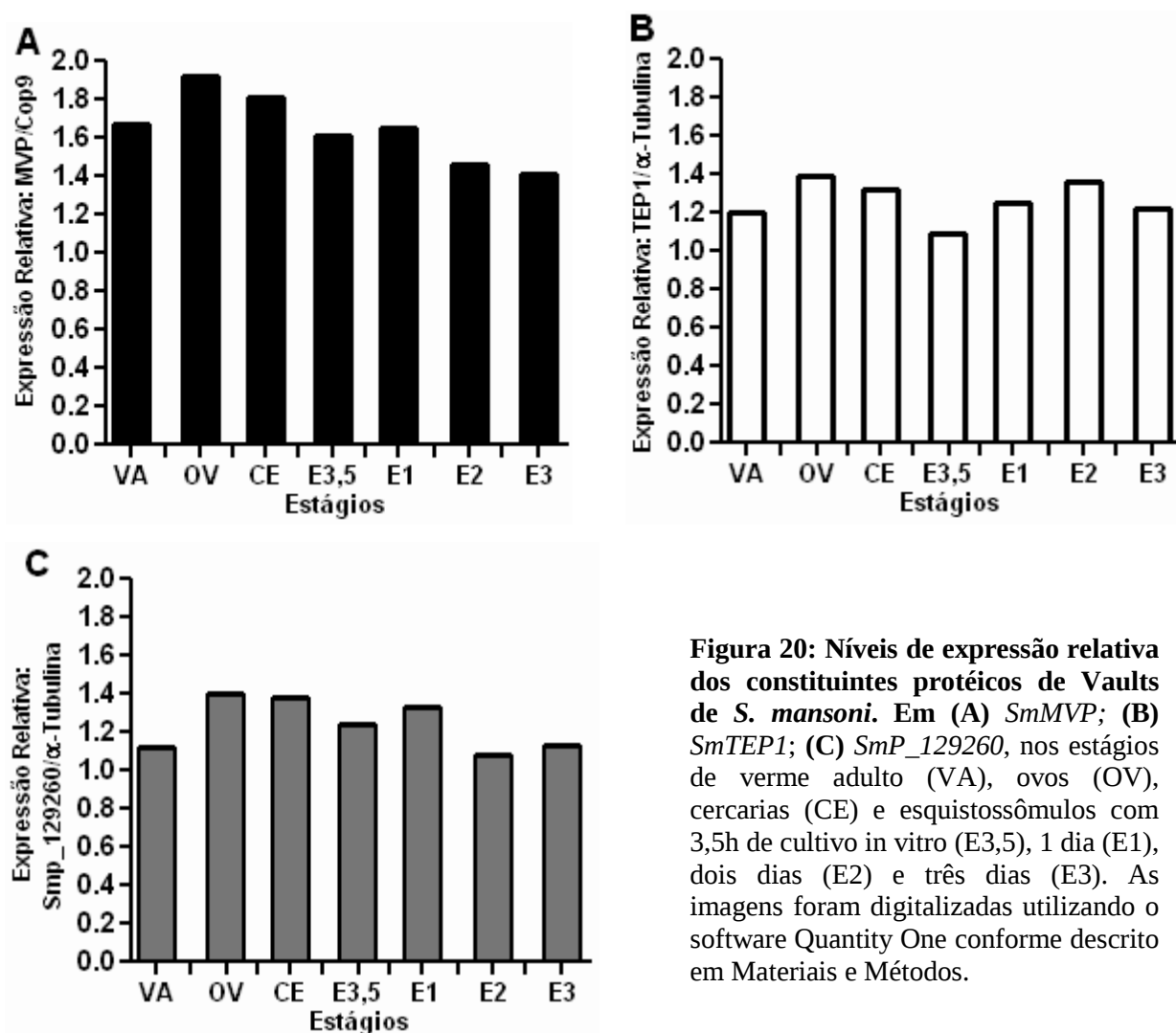


Figura 20: Níveis de expressão relativa dos constituintes protéicos de Vaults de *S. mansoni*. Em (A) *SmMVP*; (B) *SmTEP1*; (C) *Smp_129260*, nos estágios de verme adulto (VA), ovos (OV), cercárias (CE) e esquistossômulos com 3,5h de cultivo in vitro (E3,5), 1 dia (E1), dois dias (E2) e três dias (E3). As imagens foram digitalizadas utilizando o software Quantity One conforme descrito em Materiais e Métodos.

4.2.2. Análise da expressão gênica por qRT-PCR

Para confirmar se o padrão de expressão dos constituintes de Vaults eram equivalentes em vermes adultos, cercárias e esquistossômulos jovens, os níveis de mRNA para os genes *SmMVP*, *Smp_129260* e *SmTEP1* foram avaliados por qRT-PCR. Estes experimentos foram realizados em triplicata técnica e biológica utilizando o gene *Sm_α-tubulina* como normalizador.

Os resultados apresentados na Figura 21A mostram que *SmMVP* é expresso em níveis equivalentes em vermes adultos, ovos e cercárias, entretanto, menos abundante que nos esquistossômulos cultivados em todos os tempos estudados. Também foi possível observar que *SmMVP* é expresso em níveis similares nos esquistossômulos E3,5 a E7.

Os resultados apresentados na Figura 21B mostram que *SmTEP1* é expresso em níveis equivalentes em ovos e cercárias e um pouco mais abundante em vermes adultos, entretanto, este gene é expresso em níveis similares nos esquistossômulos E3,5 a E2 e em E3 a E5. Também foram observadas diferenças entre estes dois estágios de desenvolvimento de esquistossômulos.

Os resultados apresentados na figura 21C mostram que *Smp_129260* é expresso em níveis similares em vermes adultos e ovos, sendo um pouco menos abundante em cercarias. Durante o desenvolvimento dos esquistossômulos, *Smp_129260* mostrou níveis de expressão equivalentes em todos os tempos de cultivo.

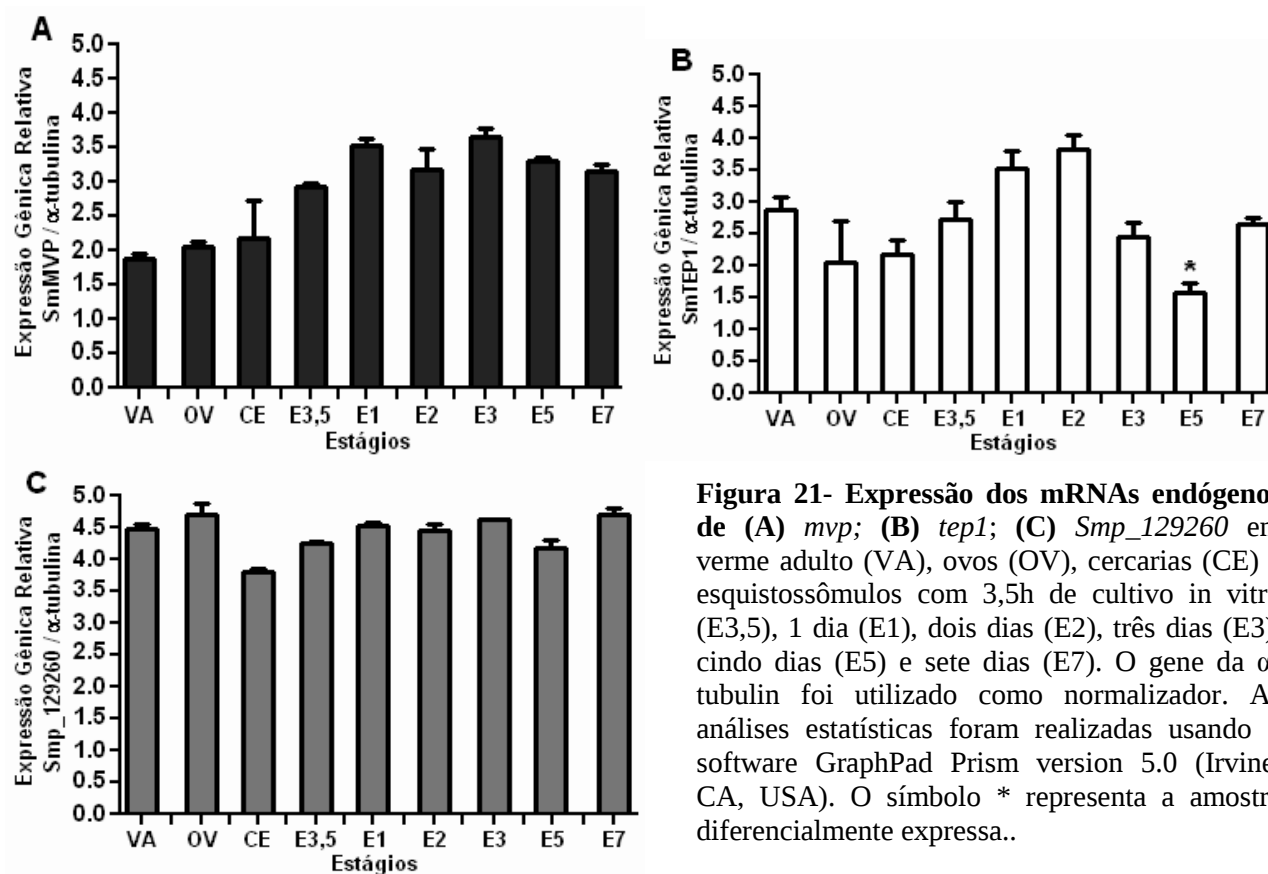


Figura 21- Expressão dos mRNAs endógenos de (A) *mvp*; (B) *tep1*; (C) *Smp_129260* em verme adulto (VA), ovos (OV), cercarias (CE) e esquistossômulos com 3,5h de cultivo in vitro (E3,5), 1 dia (E1), dois dias (E2), três dias (E3), cinco dias (E5) e sete dias (E7). O gene da α -tubulin foi utilizado como normalizador. As análises estatísticas foram realizadas usando o software GraphPad Prism version 5.0 (Irvine, CA, USA). O símbolo * representa a amostra diferencialmente expressa..

4.2.3. Análise da expressão de SmMVP por western blot

Para avaliar se a não variação nos níveis de mRNA se refletia nos níveis protéicos, foram realizados experimentos de western blot, utilizando como anticorpo primário, anti MVP humana, conforme descrito em Materiais e Métodos.

A figura 22 mostra o padrão de bandas em duas frações distintas, solúvel e insolúvel, dos vários estágios evolutivos do *S. mansoni* utilizados neste trabalho.

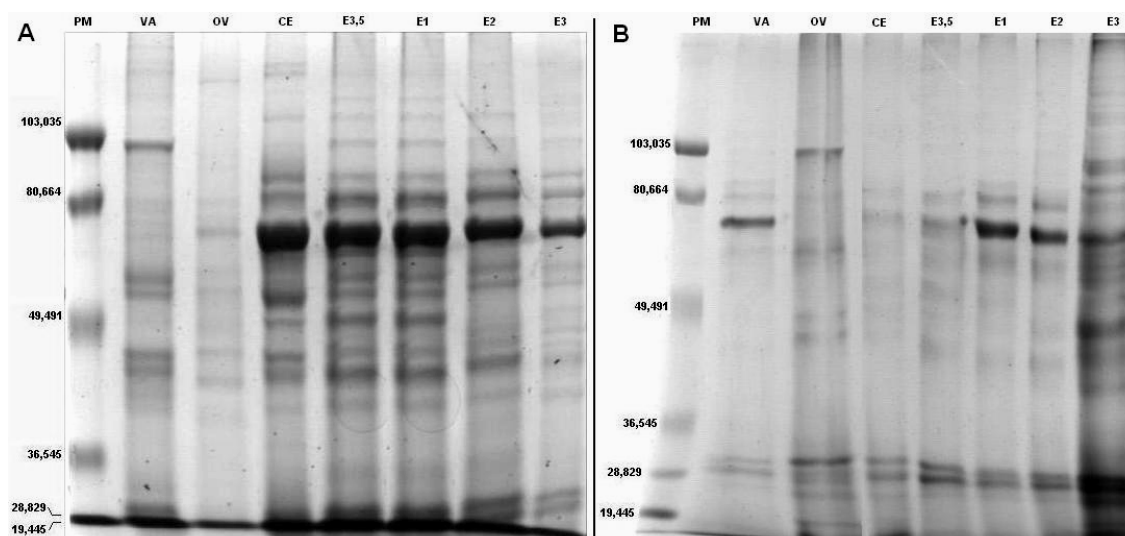


Figura 22: Análise do extrato protéico total de *S. mansoni*. 15µg de extratos de verme adulto (VA), ovos (OV), cercarias (CE) e esquistossômulos com 3,5h de cultivo in vitro (E3,5), 1 dia (E1), dois dias (E2) e três dias (E3) foram analisados em SDS/PAGE 10% e corados com Coomassie Blue, conforme descrito em Materiais e Métodos. Em (A) fração solúvel do extrato protéico total e (B) fração insolúvel do extrato protéico total.

Na figura 23 é mostrado o padrão de bandas reconhecidas pelo anticorpo anti-MVP humana MAB4141 (Millipore) nas frações solúveis e insolúveis. Pode ser observado o reconhecimento de uma única banda, com cerca de 103kDA.

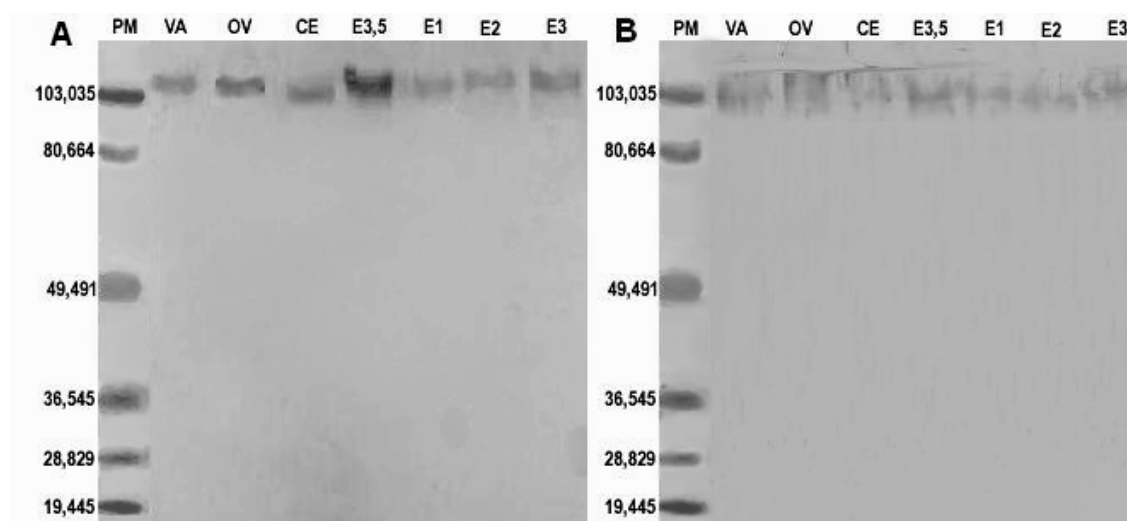


Figura 23: Detecção da SmMVP por Western blot. 15µg de extratos de verme adulto (VA), ovos (OV), cercarias (CE) e esquistossômulos com 3,5h de cultivo in vitro (E3,5), 1 dia (E1), dois dias (E2) e três dias (E3) foram separados em SDS/PAGE10% e transferidos para membranas do tipo Nitrocelulose e a seguir incubadas com antiMVP humana na diluição de 1:500. Posteriormente, as membranas foram incubadas com antiIgG de camundongo conjugado a fosfatase alcalina, na diluição 1:2500 e os blottings revelados pela adição de BPT e BCIP, conforme descrito em Materiais e Métodos. Em (A) fração solúvel do extrato protéico total e (B) fração insolúvel do extrato protéico total.

5. Discussão:

Vaults são complexos de ribonucleoproteínas bem conservados em eucariotos, incluindo vários deuterostômios. Entretanto, e de forma curiosa, organismos modelo como *Drosophila melanogaster*, *Caenorhabditis elegans*, *Arabidopsis thaliana* e *Saccharomyces cerevisiae* não possuem os genes codificadores dos componentes deste complexo (Berger e cols., 2008). Recentemente, as Vaults têm recebido uma considerável atenção, especialmente pelo seu tamanho, que é cerca de três vezes maior do que um ribossomo, com um peso molecular de 13 MDa, possuindo uma composição molecular relativamente simples, formado pela associação da MVP, VPARP e TEP1, além de um RNA não codificador, caracterizando-se desta forma como uma suposta organela.

Apesar de vários relatos sobre a expressão das proteínas de Vaults, a função desses complexos é ainda pouco compreendida. Devido a sua localização subcelular no citoplasma, bem como em associação com a membrana nuclear e o complexo poro nuclear, acredita-se que uma das funções de Vaults seja o transporte núcleo citoplasma (Mossink e cols., 2003)

Neste contexto é interessante ressaltar que a MVP está relacionada à resistência bacteriana a ânions (Suprenant e cols., 2007). Além disso, a MVP é frequentemente associada ao fenótipo de resistência a drogas em células cancerosas (Van Zon e cols., 2003). De fato, há evidências de que as Vaults podem seqüestrar drogas usuais no tratamento de alguns tipos de câncer (Kitazono e cols., 1999; Kitazono e cols., 2001). Entretanto outros estudos utilizando modelos de nocaute ou silenciamento mediado por siRNA não confirmou esse papel (van Zon e cols., 2001; van Zon e cols., 2003).

Outro aspecto interessante é que cerca de 5% do peso das Vaults consistem de RNAs não codificadores denominados de vRNAs. Estes vRNAs são transcritos pela RNA polimerase III, e apresentam um comprimento que varia de 80 e 150 nt. Outra característica interessante é que os genes para vRNA de mamíferos compartilham elementos de regulação da transcrição que parecem ser uma versão dos promotores e elementos regulatórios de snRNA (Kickhoefer e cols., 2003).

O interesse do nosso laboratório em entender a função das Vaults iniciou-se em 2006, quando constituintes dessa partícula foram seqüenciados por Cabral durante suas análises da enzima SUMO E3 ligase, RanPB2, que faz parte do complexo do poro nuclear (Cabral, 2007). Vaults também foi seqüenciada por Oliveira (2007) durante a determinação do padrão de expressão das subunidades do tipo beta do proteassoma 20S de *Trypanosoma cruzi*. Assim como relatado por Kederhsa e Rome (1986) a contaminação era recorrente e esta partícula é ausente em organismos modelo (Berger e cols, 2008), foi levantada a hipótese de que Vaults poderia regular processos celulares ainda desconhecidos em *S. mansoni* (Stewart e cols., 2005).

Inicialmente, utilizamos os dados do genoma do *S. mansoni* disponível em <http://www.genedb.org/Homepage/Smansoni> para identificar, por homologia, sequências ortólogas de rato, camundongo e humanas aos três constituintes protéicos da Vaults, ou seja, MVP, VPARP e TEP1.

A MVP predita de *S. mansoni*, por nós denominada de SmMVP, é uma proteína bem conservada, apresentando características equivalentes à MVP de outros organismos, como domínios conservados e peso molecular equivalente, além de características específicas do parasito, como a estrutura e tamanho exon/intron descrita por Berrimann e colaboradores (2009).

Como mostra a Tabela 3 e Figura 10, a estrutura de SmMVP parece ser bastante complexa. Os oito exons preditos na SmMVP são flanqueados por introns de tamanhos bastante variados formados por um número de bases não usual, quando comparado a outros genes de *S. mansoni*. Entretanto, esses dados são corroborados pela literatura. Berrimann e cols. (2009) identificaram, nos 11809 genes preditos de *S. mansoni*, introns grandes com tamanho médio de 1692pb. Analisando a vizinhança exon/intron pudemos observar que o processamento do produto da transcrição segue a regra clássica de *splicing* (Chalmers e cols., 2008). Essas mesmas características também foram observadas nos demais genes constituintes de Vaults, conforme resultados apresentados pela Tabela 9 dos resultados e nas Tabelas B.1 e C.1 dos anexos deste trabalho.

O peso molecular calculado da SmMVP com 97,26 kDa encontra-se dentro da faixa de peso da MVP em diversos organismos. Conforme dados revisados por Kickhoefer e cols. (1996) a MVP de *Dictyostelium* (α e β), de ratos e humana apresentam, respectivamente, 94 e 92kDa (Vasu, Kedersha & ROME, 1993), 99kDa (Kickhoefer & Rome, 1994) e 100kDa (Scheffer e cols, 1995).

A figura 10 ilustrou as seis repetições do domínio Vault na SmMVP, mostrando sua disposição em “tandem”. Este arranjo em *tandem* parece ser comum a todos os organismos que tiveram o gene da MVP estudado até o momento. Kozlov e cols. (2005) mostraram que o domínio Vault da MVP humana apresenta arranjo em tandem. Tanaka e cols. (2009) também mostraram este tipo de arranjo na MVP de rato.

O alinhamento global das sequências de aminoácidos das seis repetições do domínio Vault presente na SmMVP mostrados na figura 11 revelou que estes domínios são formados por 51-62 aminoácidos, dentre os quais, apenas um conservou-se idêntico em uma dada posição em todos os seis domínios. Foram observadas quatro posições nas quais ocorreu substituição conservativa de aminoácidos e o sexto domínio é o que apresenta um número maior de deleções em relação aos demais.

Essa variação entre os domínios Vault também foi observada na MVP humana. O principal domínio estrutural da MVP humana, domínio Vault, foi caracterizado por kozlov e cols. (2005) que encontraram sete repetições deste domínio na estrutura primária da MVP humana. A comparação

entre a sequência de aminoácidos das repetições em tandem mostrou uma variação de 48-60 aminoácidos, sendo também evidenciado deleções e inserções. Resultados semelhantes foram descritos para Vaults isolada de fígado de rato, sendo identificados nove domínios Vault, também conhecido como domínio MVP, apresentando uma variação de 51-77 aminoácidos (Tanaka e cols., 2009).

Como pode ser observado na Tabela 4, o resultado mostra que os aminoácidos da vizinhança dos domínios Vault apresentam alta conservação em relação a uma diversidade de organismos utilizados em comparação, o que parece ser de grande relevância para o dobramento da estrutura secundária da MVP. Neste sentido, Koslov e cols. (2005) demonstraram que a região de associação entre o terceiro e quarto domínios de Vaults da MVP em diversos organismos é relativamente curto e bem conservado e o módulo estrutural do dobramento da MVP apresentam o tamanho médio das sequência dos domínios Vault, apesar de os domínios serem desviados para a sua metade no dobramento da proteína. Esses resultados corroboram com os descritos neste trabalho.

Como mostrado pela figura 12, o alinhamento global dos domínios conservados Vault da SmMVP e suas ortólogas revelou um grande número de aminoácidos conservados e substituições conservativas em posições relacionadas. A SmMVP apresentou apenas uma deleção no segundo domínio Vault e uma inserção de aproximadamente 11 aminoácidos na região compreendida entre o quinto e sexto domínios. A alta identidade de SmMVP com relação à MVP de *S. purpuratus* (58%), *D. discoideum* (MVPa e MVPb), *H. sapiens*, *R. norvegicus* e *M. musculus* (54%) demonstraram elevada conservação filogenética.

A similaridade observada no alinhamento global entre SmMVP e suas ortólogas sugerem uma conservação evolutiva. Esses resultados são corroborados pelos valores de “bootstreep” encontrado na árvore filogenética, construída a partir da sequência de aminoácidos, como foi apresentado pela figura 13.

Kickhoefer & Rome (1994) demonstraram por comparação entre a sequência primária da MVP de ratos e a MVPa de *D. discoideum* uma identidade de 57%. Scheffer e cols. (1995) também afirmaram que a sequência de aminoácidos deduzida da MVP humana apresenta 87,7% de identidade com a MVP de ratos.

Em conjunto, esses resultados sugerem a existência do gene e de seu produto em *S. mansoni*.

A busca por homologia da ortóloga da VPARP em *S. mansoni* identificou no genoma do *S. mansoni* dois membros da família PARP de proteínas: Smp_129260 e Smp_145810.1. Os resultados de alinhamento, busca de domínios e motivos estruturais sugerem que nenhuma das entradas apresentam conservação com as ortólogas VPARP humana, de rato, camundongo, ouriço púrpura e *D. discoideum*.

Como apresentado na sessão B do anexo I, dentre os membros da PARP preditos em *S. mansoni*, a proteína predita Smp_129260 possui um peso molecular de 111,5 kDa, contendo apenas o domínio PARP. Este arranjo não é usual aos ortólogos descritos como constituintes de Vaults (Kickhoefer, 1999). Além disso, como mostrado na figura B.2 da sessão “anexo I”, a Smp_129260 é evolutivamente mais próxima a ortólogos de PARP1.

Kedersha e Rome (1986) isolaram uma proteína com 192kDa como um dos componentes das Vaults isoladas de fígado de ratos. A análise estrutural da proteína demonstrou quatro domínios estruturais: na região amino terminal, encontra-se o domínio BRCT de ligação proteína a proteína; em seguida, há uma região de ~350 aminoácidos com 28% de identidade com o domínio catalítico poli (ADP-ribose) polimerase (PARP), o domínio PARP; na porção mais central do peptídeo estão localizados dois domínio ITIH entremeados pelo domínio vWA; na porção carboxi terminal encontra-se a região de ligação deste peptídeo com a MVP. (Kickhoefer, 1999)

Os resultados das análises *in silico* sugerem que a Smp_129260 pode ser incorporada na Vaults de *S. mansoni*, entretanto, para confirmar essa hipótese serão realizados experimentos com o objetivo de obter preparações puras de Vaults, para posterior seqüenciamento e identificação dos constituintes protéicos.

Como mostrado na Figura 16, *SmTEP1* é formada por 1246 aminoácidos e apresenta peso molecular igual a 120,9kDa, metade daqueles encontrados em suas ortólogas de mamíferos. A região do módulo TROVE presente na SmTEP1 apresenta alta similaridade com suas homólogas, com grande número de aminoácidos idênticos e substituições conservativas. Analisados em conjunto (Figuras 16, 17 e 18), o alinhamento global, arquitetura do domínio TROVE e a filogenia, nos permitiu concluir que a entrada Smp157980 codifica a proteína SmTEP1.

Segundo Bateman & Kickhoefer (2003) o módulo TROVE, que pode consistir de um ou mais domínios, é encontrado nas proteínas p80 de *Tetrahymena*, Ro60 e TEP1 sendo que as duas últimas podem estar envolvidas na ligação dos RNAs componentes das Vaults ou da Telomerase. Somando-se a esta evidência, Kickhoefer e cols. (1999) demonstraram que Vault e telomerase compartilham uma subunidade comum, a TEP1. Por se tratar de uma proteína ligadora de RNA, as diferenças de peso molecular e número de aminoácidos observadas na SmTEP1 poderiam ser compensadas, uma vez que a região necessária para a ligação de TEP1 tanto aos vRNAs quanto às Vaults encontra-se conservada nesse peptídeo. Além disso, Poderycki e cols. (2005) demonstraram que a região da TEP1 humana homóloga a p80 de *Tetrahymena* (aminoácidos 201-911) está incluída no módulo TROVE e é suficiente para sua associação com os vRNAs e Vaults.

Kickhoefer e cols. (1999) identificaram que a proteína de 240 kDa, citada por Kedersha e Rome (1986) como um dos componentes de Vaults, é idêntica à TEP1 de mamíferos, um homólogo

da p80 de *Tetrahymera* contendo 2629 aminoácidos (Harrington e cols., 1997) que interage especificamente com o RNA e com a subunidade catalítica TERT do complexo Telomerase.

Assim como em *SmMVP*, a estrutura e o tamanho exon/intron de *SmTEP1*, mostrou-se bastante complexa. Foram identificados dezoito exons flanqueados por introns de tamanho bastante variado, formados por um número de bases não usual, conforme mostrado na Tabela 9. Esses resultados são corroborados pelos descritos por de Berrimann e cols. (2009).

Durante o desenvolvimento desse projeto, também foram realizadas buscas para identificar os candidatos a vRNA, utilizando busca por homologia. Neste sentido, foi escrito um scripts para localizar os candidatos a vRNAs no genoma do *S. mansoni*, baseado na busca exata, ou seja 100% de identidade, retornando como resultado o posicionamento de cada vRNA nos diversos scaffolds. Esta estratégia foi ineficiente para identificar candidatos a vRNA (dados não apresentados). Esses resultados são corroborados pelos descritos por Copeland e cols. (2009), ao realizarem a anotação baseada em homologia dos ncRNAs presentes nos genomas de *S. mansoni* e *S. japonicum* e também não identificaram este tipo de RNA por homologia.

O próximo objetivo desse trabalho foi determinar o padrão de expressão dos constituintes protéicos de Vaults. Neta etapa do projeto foram utilizadas duas abordagens. Inicialmente analisamos o perfil de expressão utilizando RT-PCR semi quantitativo e posteriormente, os resultados foram confirmados por qRT-PCR.

Neste trabalho, a determinação do perfil de expressão gênica foi centrada na transição cercária a verme adulto, uma vez que ao longo destas fases do ciclo biológico, o *S. mansoni* passa por uma adaptação em resposta ao estresse térmico, osmótico e nutricional presentes no ambiente oferecido pelo hospedeiro definitivo. Após a perda da calda, a cercária passa por momentos de instabilidade dentro do hospedeiro definitivo onde sofre uma série de remodelamentos para adquirir novas características para a sobrevivência no interior do hospedeiro definitivo. Uma característica desta fase de transição é a capacidade de sobreviver sem uma transcrição de mRNA e uma tradução de proteínas real (Wilson, 1979). Este processo ainda pouco estudado evita que o parasito utilize um excesso de energia na produção destas moléculas para canalizar todo esforço para o remodelamento de sua estrutura no geral. Vale ressaltar que, o perfil de expressão gênica durante a transição cercária-verme adulto é uma linha de investigação que vem sendo desenvolvida há vários anos em nosso Laboratório. Nesses estudos foram observados que os genes da maquinaria de silenciamento gênico são diferencialmente expressos (Gomes et al., 2008) e que há uma “up-regulation” dos genes envolvidos com a modificação pós-traducional de proteínas dependente de sumo (Cabral et al., 2007, Pereira 2010).

Os resultados apresentados pelas Figuras 19 e 20 sugerem que os níveis de transcrição dos genes *SmMVP*, *SmTEP1* e *Smp_129260* são equivalentes quando comparamos cercárias e vermes

adultos. Este mesmo perfil foi observado para esquistossômulos jovens. Vale ressaltar que a expressão gênica foi considerada com diferença significativa quando foi observada uma diferença maior ou igual a 2 vezes entre os estágios estudados. Esses resultados levantaram a hipótese de uma expressão constitutiva de Vaults durante a transição cercária-esquistossômulo. Para avaliar essa hipótese, a expressão gênica dos constituintes de Vaults foram analisadas por qRT-PCR. Os resultados apresentados pelas Figuras 21A, 21B e 21C, mostram o perfil de expressão de *SmMVP*, *SmTEP1* e *Smp_129260*, respectivamente. Observa-se níveis similares de expressão nos vários estágios evolutivos avaliados. Até o momento, os constituintes de Vaults são os primeiros exemplos de genes com perfil similar de expressão em vermes adultos, cercarias e durante o desenvolvimento dos esquistossômulos.

Huan e cols. (2009) utilizando informações genômicas, transcriptômicas e proteômicas de *S. mansoni* e *S. japonicum* sugerem níveis de expressão diferencial entre cercária e vermes adultos para proteínas do citoesqueleto e motoras (actina, tubulina, e miosina), além de proteínas chaperonas (HSPs), enzimas envolvidas em processos redox (SOD / E-SOD), proteínas de sinalização de cálcio (CaPB – calpaína, calmodulina), e imunofilinas, genes e proteínas associadas a estágios de desenvolvimento e ao sexo do gênero *Schistosoma*. Além disso, existem poucas descrições sobre padrões de expressão gênica utilizando esquistossômulos jovens. Gobert e cols (2010) analisaram o padrão de expressão comparativo entre ETM-3,5 horas e ETM-5 dias. Os resultados sugerem que genes envolvidos em diversos processos biológicos, incluindo principalmente, maturação do tegumento, organização e desenvolvimento celular, adesão celular e resposta a estresse são diferencialmente expressos.

Para avaliar se os níveis equivalentes dos transcritos para a *SmMVP* iriam refletir nos níveis protéicos, foram realizados experimentos de western blot. Como mostra a figura 23, os resultados sugerem níveis equivalentes da MVP nos diferentes estágios estudados do ciclo de vida do *S. mansoni*. Também foi possível evidenciar a presença da *SmMVP* tanto na fração solúvel como insolúvel. Esses resultados são corroborados pela identificação proteômica de MVP em frações enriquecidas de extratos do tegumento de *S. mansoni* nos mesmos estágios estudados em nosso trabalho (Castro-Borges e cols., 2009 - comunicação pessoal) e pelos descritos por Kedersha e cols, (1990) que demonstraram uma expressão basal de Vault equivalente em diversos tipos celulares, assim como em diferentes estágios do desenvolvimento de *D. discoideum*.

Os principais resultados obtidos neste trabalho foram:

- A proteína MVP da Vault de *S. mansoni* apresenta domínios conservados em relação aos ortólogos presentes em camundongo, rato e humano, embora em menor número;
- A proteína TEP-1 da Vault de *S. mansoni* apresenta o domínio TROVE conservado em relação aos ortólogos presentes em camundongo, rato e humano;
- Não foram identificados nos bancos de dados do *S. mansoni*, ortólogos de PARP 4. Corroborando esse resultado, foram caracterizados dois membros da família PARP de proteínas: PARP1 e PAR2;
- Os níveis de mRNA para *SmMVP* e *SmTEP-1* são equivalentes entre cercárias e vermes adultos. Perfil equivalente foi detectado durante o desenvolvimento dos esquistossômulos.
- Utilizando anticorpos anti MVP humano, extratos solúveis e insolúveis mostraram quantidades equivalentes de SmMVP nos diversos estágios estudados.

Em conjunto, esses resultados permitem concluir que a presença do complexo Vault em *S. mansoni* sugere que processos celulares regulados por Vaults podem estar envolvidos no sucesso do parasitismo durante a rota de peregrinação do parasito e na manutenção da infecção no hospedeiro mamífero.

7. Perspectivas futuras

Nossos estudos abrem um leque de perspectivas em relação ao papel desempenhado por Vaults e/ou seus componentes de maneira isolada na biologia do *S. mansoni*. Entre eles, destacamos:

- ◆ Confirmação da proteína Smp_129260 como VPARP componentes de Vaults por purificação do complexo.
- ◆ Confirmação dos níveis de expressão da proteína SmMVP e determinação dos níveis de expressão de SmVPARP e SmTEP1 utilizando anticorpos monoclonais específicos para *S. mansoni* produzidos a partir de peptídeos sintéticos.
- ◆ Identificação do(s) ncRNA(s) por técnicas de bioinformática e sua confirmação por purificação do complexo.
- ◆ Investigação das possíveis vias metabólicas em que Vaults poderia estar envolvida.
- ◆ Investigação do potencial envolvimento de Vaults em processos de resistência a drogas em *S. mansoni* através da comparação dos níveis de expressão dos componentes de Vaults em cepas resistentes e susceptíveis deste parasito.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- AMARAL, R. S. & PORTO, M. A. S. (1994) Evolução e situação atual do controle da esquistossomose no Brasil. *Ver. Soc. Brás. Med. Trop.* 27(3), 73-90.
- BATERMAN, A. & KICKHOEFER V.A. (2003). The TROVE module: a common element in telomerase, Ro and vault ribonucleoprotein. *BMC Bioinformatics* 4, 49-53.
- BERGER, w., STEINER, e., Grusch, M., Elbling, L. & Micksche, M. (2008). Vaults and the MVP: novel roles in signal pathways regulation and immunity. *Cell. Mol. Life Sci* 66(1), 43-61.
- BERRIMAN M., HASS B.J. & LO VERDE P.T. (2009) The genome of blood fluke *Schistosoma mansoni*. *Nature* 460, 352-358.
- BUSTIN, S. A., BENES, V., GARSON, J. A., HELLEMANS, J., HUGGETT, J., KUBISTA, M., MUELLER, R., NOLAN, T., PFAFF, M. W., SHIPLEY, G. L., VANDESOMPELE, J. & WITTEWER, C. T. (2009) The MIQE Guidelines: Minimum information for publication of Quantitative Real-Time PCR experiments. *Clinical chemistry* 55(4), 611 – 622.
- CABRAL, F. J., (2007). Caracterização molecular da via de modificação de proteínas dependentes de SUMO em *Schistosoma mansoni*. Tese de doutorado, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo.
- CHALMERS, I. W., McARDLE, A. L., COULSON, R. MR., WAGNER, M. A., SCHMID, R., HARAI, H. & HOFFMANN, K. F. (2008) Developmentally regulated expression, alternative splicing and direct sub-groupings in members of *Schistosoma mansoni* venom allergen-like (SmVAL) gene family. *BMC Genomics* 9, 89-108.
- CHIEFFI P. P. & WALDMAN E. A. (1988) Aspectos particulares do comportamento epidemiológico da esquistossomose mansônica no Estado de São Paulo, Brasil. *Cad. Saúde Pública* 4(3), 257-275.
- CHUGANI, D. C., ROME, L. H. & KEDERSHA, N. L. (1993) Evidence that vault ribonucleoprotein particles localize to the nuclear pore complex. *Journal of Cell Science* 106, 23-29.

- CLEGG J.A. (1965). In vitro Cultivation of *Schistosoma mansoni*. *Experimental Parasitology* 16: 133-147.
- COPELAND, C. C., MARZ, M., ROSE, D., HERTEL, J., BRINDLEY, P. J., SANTANA, C. B., KEHR, S., ATTOLINI, C. S-O. & STADLER, P. F. (2009). Homology-based annotation of non-coding RNAs in the genomes of *Schistosoma mansoni* and *Schistosoma japonicum*. *BMC Genomics* 10, 464-476.
- CUNHA A.S., (1970). Esquistossomose Mansonii. Editora da Universidade de São Paulo. Brasil. pp. 1-12.
- DeMARCO, R. & ALMEIDA-VERJOVSKY, S. (2009). Schistosomes – proteomics studies for potential novel vaccines and drug targets. *Drug Discovery Today* 14 (9/10), 472-478.
- EICHENMULLER, B., KEDERSHA, N., SOLOVYEVA, E., EVERLEY, P., LANG, J., HIMES, R. H. & SUPRENANT, K. A. (2003). Vaults bind directly to microtubules via their caps and not their barrels, *Cell Motil. Cytoskeleton* 56, 225-236.
- FITZPATRICK J.M. & HOFFMANN K.F. (2006). Dioecious *Schistosoma mansoni* express divergent gene repertoires regulated by pairing. *International Journal for Parasitology* 36 (10-11), 1081-1089.
- FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE – FUNASA. (1999). Esquistossomose mansônica (guia texto). 3º Ed. Belo Horizonte pp. 51-52.
- GOBERT, G. N., TRAN, M. H., MOERTEL, L., MULVENNA, J., JONES, M. K., McManus, D. P., & LOUCAS, A. (2010) Transcriptional changes in *Schistosoma mansoni* during early schistosomula development in the presence of erythrocytes. *PLOS Neglected Tropical Diseases* 4(2), e600.
- GODBEY, W. T., ZHANG, X. & CHANG, F. (2008) The importance of and a method for including transfection efficiency into real-time PCR data analyses. *Biothechnol. Bioeng.* 100(4), 765-772.

- GOLDSMITH L.E., YU M., ROME L.H. & MONBOUQUETTE H.G. (2007) Vault Nanocapsule Dissociation into Halves Triggered at Low pH. *Biochemistry* 46, 2865-2875.
- GOMES, M. S., (2008). Caracterização dos constituintes da maquinaria de silenciamento gênico mediada por miRNA em *Schistosoma mansoni*. Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós Graduação em Ciências Biológicas do Núcleo de Pesquisa em Ciências Biológicas – Universidade Federal de Ouro Preto.
- GRYSEELS, B., POLMAN, K., CLERINX, J., & KESTENS, L. (2006). Human schistosomiasis. *Lancet* 368, 1106-1118.
- HAN Z-G., BRINDLEY P.J., WANG S-Y. & CHEN Z. (2009) Schistosome Genomics: New Perspectives on Schistosome Biology and Host-Parasite Interaction. *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.* 10, 10.1–10.30.
- HARRINGTON, L., MCPHAIL, T., MAR, V., ZHOU, W., OULTON, R. & BASS, M. B. (1997) A mammalian telomerase-associated protein. *Science* 275, 973–977.
- HARROP, R., WILSON, R. A. (1993). Protein synthesis and release by cultured schistosomes of *Schistosoma mansoni*. *Parasitology* 107, 265-274.
- HERRMANN, C., KELLNER, R. & VOLKNANDT, W. (1998). Major Vault Protein of Electric Ray is a Phosphoprotein. *Neurochemical Research* 23(1), 39-46.
- HICKMAN, C. P. J., ROBERTS, L. S. & LARSON, L. (2004). *Princípios integrados de Zoologia*. 11ª Ed. Rio de Janeiro, Guanabara.
- HOFFMANN K. F. & DUNNE D. W. (2003) Characterization of the *Schistosoma* transcriptome opens up the world of helminth genomics. *Genome Biology* 5(1), 203.1-203.5.
- HOFFMAN, W. A.; PONS, J. A. & JANER, J. L., (1934) Sedimentation concentration method in schistosomiasis mansoni. *Puerto Rico Journal of Public Health and Tropical Medicine* 9, 283-289.

HOFFMANN K. F. & DUNNE D. W. (2003) Characterization of the *Schistosoma* transcriptome opens up the world of helminth genomics. *Genome Biology* 5(1), 203.1-203.5.

HOLZMANN, K., AMBROSCH, I., ELBLING, L., MICKSCHE, M. & BERGER, W. A. (2001). Small upstream open reading frame causes inhibition of human major vault protein expression from a ubiquitous mRNA splice variant. *FEBS Lett.* 494, 99-104.

IMASE, A., MATSUDAA, H., IRIEB, Y. & IWAMURAC, Y. (2003). Existence of host DNA sequences in schistosomes: horizontal and vertical transmission. *Parasitology International* 52, 369–373.

<http://bioinfo.iq.usp.br/schisto6/>

<http://verjo18.iq.usp.br/schisto/>

<http://www.ebi.ac.uk/clustalw2/index.html>

<http://www.genedb.org/Homepage/Smansoni>

<http://www.generunner.com>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>

<http://www.path.cam.ac.uk/~schisto/schistosoma/map.mansoni.gif>.

<http://www.who.int/schistosomiasis/en/> - WHO.

ISMAIL M., BOTROS S., METWALLY A., WILLIAM S., FARGHALLY A., TAO L.F., DAY T.A. & BENNETT J.L. (1999) Resistance to praziquantel: direct evidence from *Schistosoma mansoni* isolated from Egyptian villagers. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 60(6), 932-935.

KEDERSHA, N.L. & ROME, L.H. (1986) Isolation and Characterization of a Novel Ribonucleoprotein Particle: Large Structure Contain a Single Species of Small RNA. *The Journal of Cell Biology* 103, 699-709.

- KEDERSHA, N.L., MIQUEL, M-C., BITTNER, D. & ROME, L.H. (1990) Vaults II: Ribonucleoprotein Structures are Highly Conserved Among Higher and Lower Eukaryotes. *The Journal of Cell Biology* 110, 895-901.
- KICKHOEFER, V. A., EMRE, N., STEPHEN, A. G., PODERYCKI, M. J., & ROME, L. H. (2003) Identification of conserved vault RNA expression elements and a non-expressed mouse vault RNA gene. *Gene* 309, 65–70.
- KICKHOEFER V.A., REJAVEL K.S., SCHEFFER G.L., DALTON W.S., SCHEPERS R. J. & ROME L.H. (1998) Vaults are up-regulated in multidrug-resistance cancer cell lines. *The Journal of Biological Chemistry* 273, 8971-8974.
- KICKHOEFER, V. A., ROME, L. H. (1994). The sequence of a cDNA encoding the major vault protein from *Rattus norvegicus*. *Gene* 151(1-2), 257-260.
- KICKHOEFER V.A., SILVA, A. C., KEDERSHA, N. L., INMAN, E. M., RULAND, C., STREULI, M. & ROME, L. H. (1999). The 193-kD Vault protein, VPARP, is a novel poly(ADP-ribose) polymerase. *The Journal of Cell Biology* 146(5), 917-928.
- KICKHOEFER V.A., STEPHEN, A. G., HARRINGTON, L., ROBINSON, M. O. & ROME, L. H. (1999). Vault and telomerase share a common subunit, TEP1. *the journal of Biological chemistry* 274(46), 32712-32717.
- KICKHOEFER, V. A., VASU, S. K. & ROME, L. H. (1996). Vaults are the answer, what is the question? *Cell Biology* 6, 174-178.
- KIM E., LEE S., MIAN M.F., YUN S.U., SONG M., YI K-S., RYU S.H. & SUH P-G. (2006) Crosstalk between Src and major vault protein in epidermal growth factor-dependent cell signaling. *The FEBS Journal* 273, 793–804.
- KITAZONO, M., OKUMURA, H., IKEDA, R., SUMIZAWA, T., FURUKAWA, T., NAGAYAMA, S., SETO, K., AIKOU, T., & REVERSAL, A. S. (2001) Of lrp-associated drug resistance in colon carcinoma sw-620 cells. *Int J Cancer* 91, 126–131.

- KITAZONO, M., SUMIZAWA, T., TAKEBAYASHI, Y., CHEN, Z. S., FURUKAWA, T., NAGAYAMA, S., TANI, A., TAKAO, S., AIKOU, T., & AKIYAMA, S. (1999). Multidrug resistance and the lung resistance-related protein in human colon carcinoma SW-620 cells. *J Natl Cancer Inst* 91, 1647–1653.
- KNUDSEN, G. M., MEDZIHRADSKY, K. Y., LIN, K-C., HANSELL, E. & McKERROW. (2005). Proteomic analysis of *Schistosoma mansoni* cercarial secretions. *Molecular & Cellular Proteomics* 4(12), 1862-1875.
- KOZLOV G., VAVELYUK O., MINAILIUC O., BANVILLE D., GEHRING K. & EKIEL I. (2005) Solution Structure of a Two-repeat Fragment of Major Vault Protein. *J. Mol. Biol.* 356, 444-452.
- LAEMMLI, U.K., MOLBERT, E., SHOWE, M. & KELLENBERGER, E. (1970) Form-determining function of the genes required for the assembly of the head of bacteriophage T4. *J. Mol. Biol.* 14; 49(1), 99-113.
- MELO, C. M. (2001) Análise da variação intraespecífica em linhagens brasileiras de *Schistosoma mansoni* através de RAPD-PCR e RAP-PCR. Tese de doutorado apresentada ao Departamento de Parasitologia do Instituto de Biologia – Universidade Estadual de Campinas.
- MOSSINK M.H., VanZON A., SCHEPER R.J., SONNEVELD P., WIEMER E.A.C. (2003). Vaults: a ribonucleoprotein particle involved in drug resistance? *Nature* 22, 7458–7467.
- MOTT K.E. (2006) Global Epidemiology of Infectious Diseases - Chapter 12: Schistosomiasis.
- NAKAYAMA, J., SAITO, M., NAKAMURA, H., MATSUURA, A. & ISHIKAWA F. (1997). TLP1: a gene encoding a protein component of mammalian telomerase is a novel member of WD repeats family. *Cell* 88, 875–884.
- NOLAN, T., HANDS, R. E. & BUSTIN, S. A. (2006) Quantification of mRNA using real-time RT-PCR. *Nature Protocols* 1, 1559-1582.

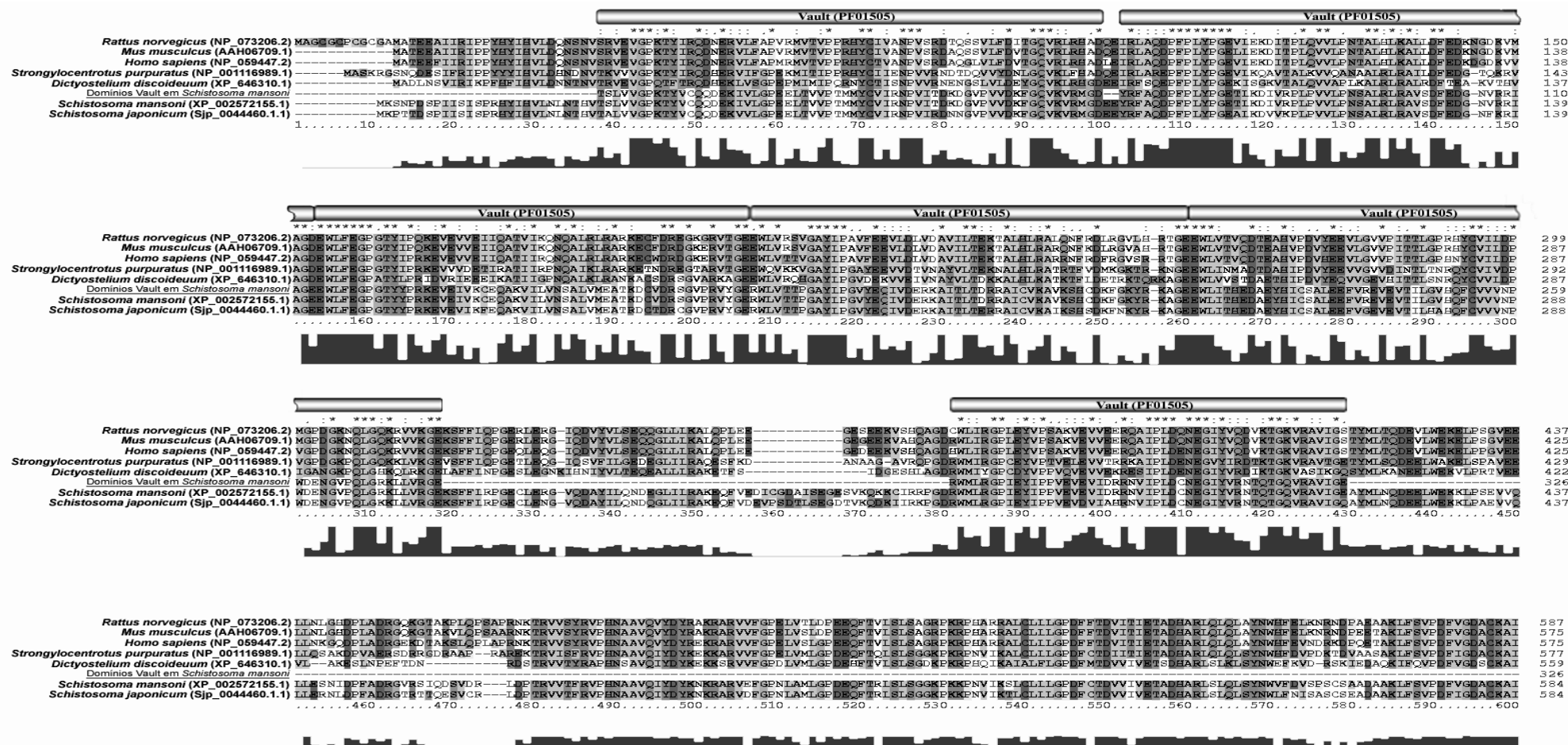
- OLIVEIRA, C. B. (2007) Caracterização das subunidades catalíticas do proteossoma 20S em cepas de *Trypanosoma cruzi*. Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós Graduação em Ciências Biológicas do Núcleo de Pesquisa em Ciências Biológicas – Universidade Federal de Ouro Preto.
- OLIVEIRA, G. (2007). The *Schistosoma mansoni* transcriptome: An update. *Experimental parasitology* 117, 229-235.
- PEREIRA, R. V., (2010). Modificação pós-traducional dependente de SUMO em *Schistosoma mansoni*: padrão de expressão diferencial durante a transição cercária/esquistossômulo. Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós Graduação em Ciências Biológicas do Núcleo de Pesquisa em Ciências Biológicas – Universidade Federal de Ouro Preto.
- PODERYCKI M.J., ROME L.H., HARRINGTON, L. & KICKHOEFER V.A. (2005) The p80 homology region of TEP1 is sufficient for its association with the telomerase and vault RNAs, and the vault particles. *Nucleic Acids Research* 33(3), 893-902.
- SAITOU, N. & NEI, M. (1987). The Neighbor-joining Method: A New Method for Reconstructing Phylogenetic Trees. *Mol. Biol. Evol.* 4(4), 406-425.
- SAMBROOK J., FRITSCH E.F. & MANIATIS T. (1989). *Molecular Cloning, A Laboratory Manual*, 2nd ed., Cold Spring Harbor (N.Y.) Laboratory Press, Vols. 1 and 3.
- SCHEFFER, G. L., WIJNGAARD, P. L., FLENS, M. J., IZQUIERDO, M. A., SLOVAK, M. L., PINEDO, H. M., MEIJER, C. J., CLEVERS, H. C. & SCHEPER, R. J. (1995). The drug resistance-related protein LRP is the human major vault protein. *Nat Med.* 1(6), 527.
- SCHEPER, R.J., BROXTERMAN, H. J., SCHEFFER, G. L., KAAIJK, P., DALTON, W. S., VAN HEIJNINJEN, T. H. M., VAN KALKEN, C. K., SLOVAK, M. L., DE VRIES, E. G. E., VAN DER VALK, P., MEIJER, C. J. L. M. & PINEDO, H. M. (1993). Overexpression of a Mr110,000 Vesicular Protein in non-P-glycoprotein-mediated Multidrug resistance. *Cancer research* 53, 1475-1479.

- SCHMITTGEN, T. D. (2008) Analyzing real-time PCR data by the comparative C_T method. *Nature Protocols* 3, 1101-1108.
- SILVA P., WEST C.M., SLEVIN N., VALENTINE H., RYDER W.D., HAMPSON L., BIBI R., SLOAN P., THAKKER N., HOMER J. & HAMPSON I. (2007) Tumor expression of major vault protein is an adverse prognostic factor for radiotherapy outcome in oropharyngeal carcinoma. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 69(1), 133–140.
- SLESINA, M., INMAN, E. M., MOORE, A. E., GOLDHABER, J. I., ROME, L. H. & VOLKNANDT, W. (2006). Movement of vault particles visualized by GFP-tagged major vault protein. *Cell Tissue Res* 324, 403 - 410.
- SMITHERS, S. R. & TERRY, R. J. (1965). Infection of laboratory hosts with cercariae of *Schistosoma mansoni* and the recovery of adults worms. *Parasitology* 55, 695–700.
- STEINER E., HOLZMANN K., PIRKER C., ELBLING L., MICKSCHE M., SUTTERLUTY H. & BERGER, W. (2006) The major vault protein is responsive to and interferes with interferon-mediated STAT1 signals, *J. Cell Sci.* 119, 459-469.
- STELMA F.F., TALLA I., SOW S., KONGS A., NIANG M., POLMAN K., DEELDER A.M. & GRYSEELS B. (1995) Efficacy and Side Effects of Praziquantel in an Epidemic Focus of *Schistosoma mansoni*. *Am J Trop Med Hyg.* 53, 167-170.
- STEWART P.L., MAKABI M., LANG J., DICKEY-SIMS C., ROBERTSON A.J., COFFMAN J.A., SUPRENANT K.A. (2005) Sea urchin vault structure, composition, and differential localization during development. *BMC Developmental Biology* 5, 3.
- SUPRENANT, K. A., BLOOM, N., FANG, J. & LUSHINGTON, G. (2007). The major vault protein is related to the toxic anion resistance protein (TelA) family. *The Journal of Experimental Biology* 210, 946-955.
- TANAKA, H., KATO, K., YAMASHITA, E., SUMIZAWA, T., ZHOU, Y., YAO, M., IWASAKI, K., YUSHIMURA, M. & TSUKIRAHARA, T. (2009). The structure of rat liver vault at 3.5 angstrom resolution. Successful Structural Determination of Vault in Higher Organisms Using SPring-8 Beamline (Press Release). *Science* 323, 384-388.

- TANAKA, M., HIRAI, H., LOVERDE, P. T., NAGAFUCHI, S., FRANCO, G. R., SIMPSON, A. J. & PENA, S.D. (1995) Yeast artificial chromosome (YAC)-based genome mapping of *Schistosoma mansoni*. *Molecular and Biochemical Parasitology* 69(1), 41-51.
- TAMURA, K, DUDLEY J, NEI M, KUMAR S. (2007). MEGA4: Molecular Evolutionary Genetics Analysis (MEGA) Software Version 4.0. *Mol. Biol. Evol.* 24(8), 1596–1599.
- TOWBIN, H., STAEBELIN, T. & GORDON, J. (1992) Electrophoretic transfer of protein from polyacrylamide gels to nitrocellulose sheets: procedure and some applications. 1979. *Biotechnology* 24, 145-149.
- VanZON, A., MOSSINK, M. H., SCHEPERB, R. J., SONNEVELDA, P. & WIEMER, E. A. C. (2003). The vault complex. *Cell. Mol. Life Sci.* 60, 1828–1837.
- Van-ZON, A., MOSSINK, M. H., SCHOESTER, M., SCHEFFER, G. L., SCHEPER, R. J., SONNEVELD, P. & WIEMER, E. A. C. (2001). Multiple human vault RNAs: expression and association with the vault complex. *The Journal of Biological Chemistry* 276(40), 37715–37721.
- VASU, S.K., KEDERSHA, N. L. & ROME, L. H. (1993). cDNA Cloning and Disruption of the Major Vault Protein α -Gene (*mvpA*) in *Dictyostelium discoideum*. *The Journal of Biological Chemistry* 268(21), 15356-15360.
- VERJOVSKI-ALMEIDA S., DEMARCO R., MARTINS E.A.I., GUIMARÃES P.E.M., OJOPI E.P.B., PAQUOLA A.C.M., PIAZZA J.P., NISHIYAMA M.Y., KITAJIMA J.P., ADAMSON R.E., ASHTON P.D., BONALDO M.F. (2003). Transcriptome analysis of acoelomate human parasite *Schistosoma mansoni*. *Nature Genetics* 35 (2): 148-157.
- WARREN K.S., DOMINGO E.O. AND COWAN R.B.T. (1967). Granuloma formation around schistosome eggs as a manifestation of delayed hypersensitivity. *American Journal Pathology* 51: 735-756.
- WILSON R.A. (1979). Introdução à Parasitologia. Tradução Cláudio Santos Ferreira e Annete Silva Foronda. São Paulo; EPU; Editora da USP.

A. Alinhamentos completos

A figura A.1 mostra o alinhamento global completo dos domínios Vault encontrados na SmMVP com os ortólogos de vários organismos na região dos domínios Vault.



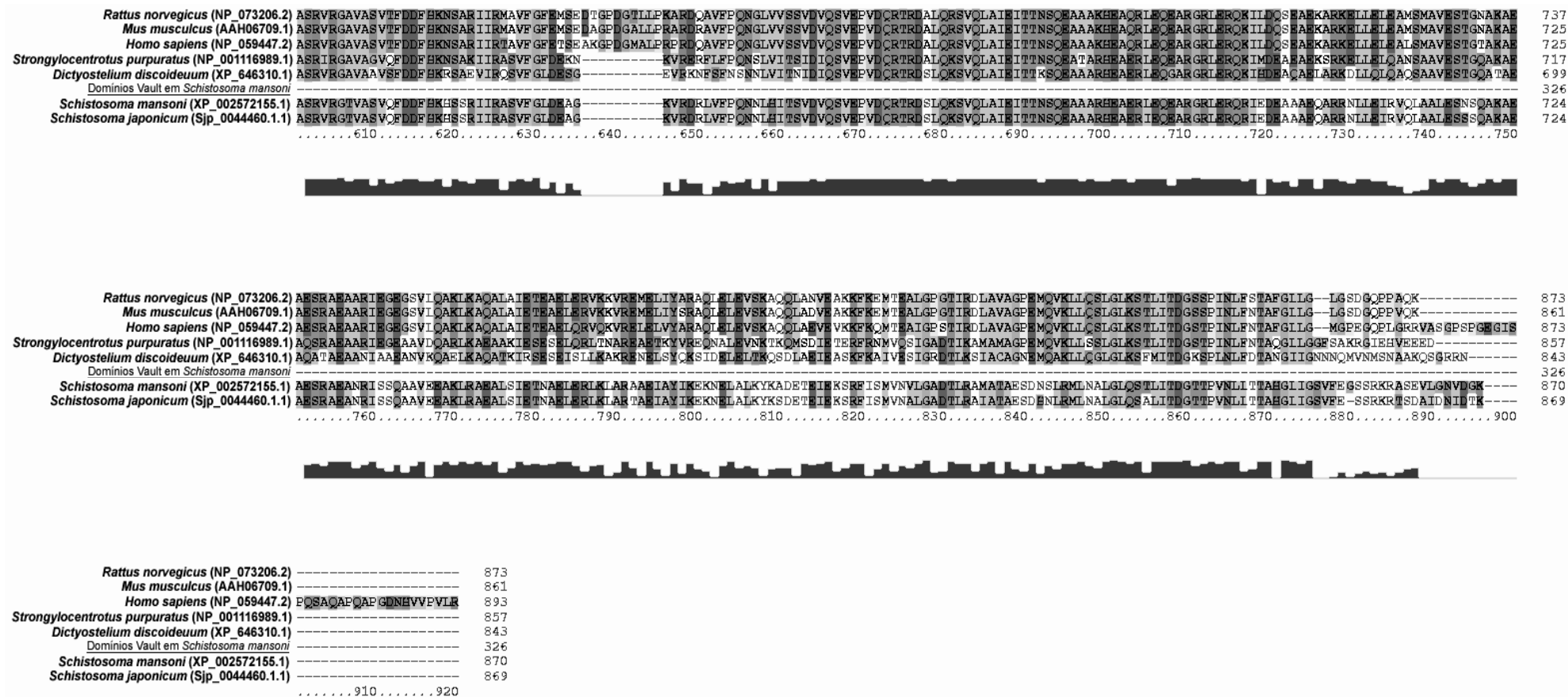
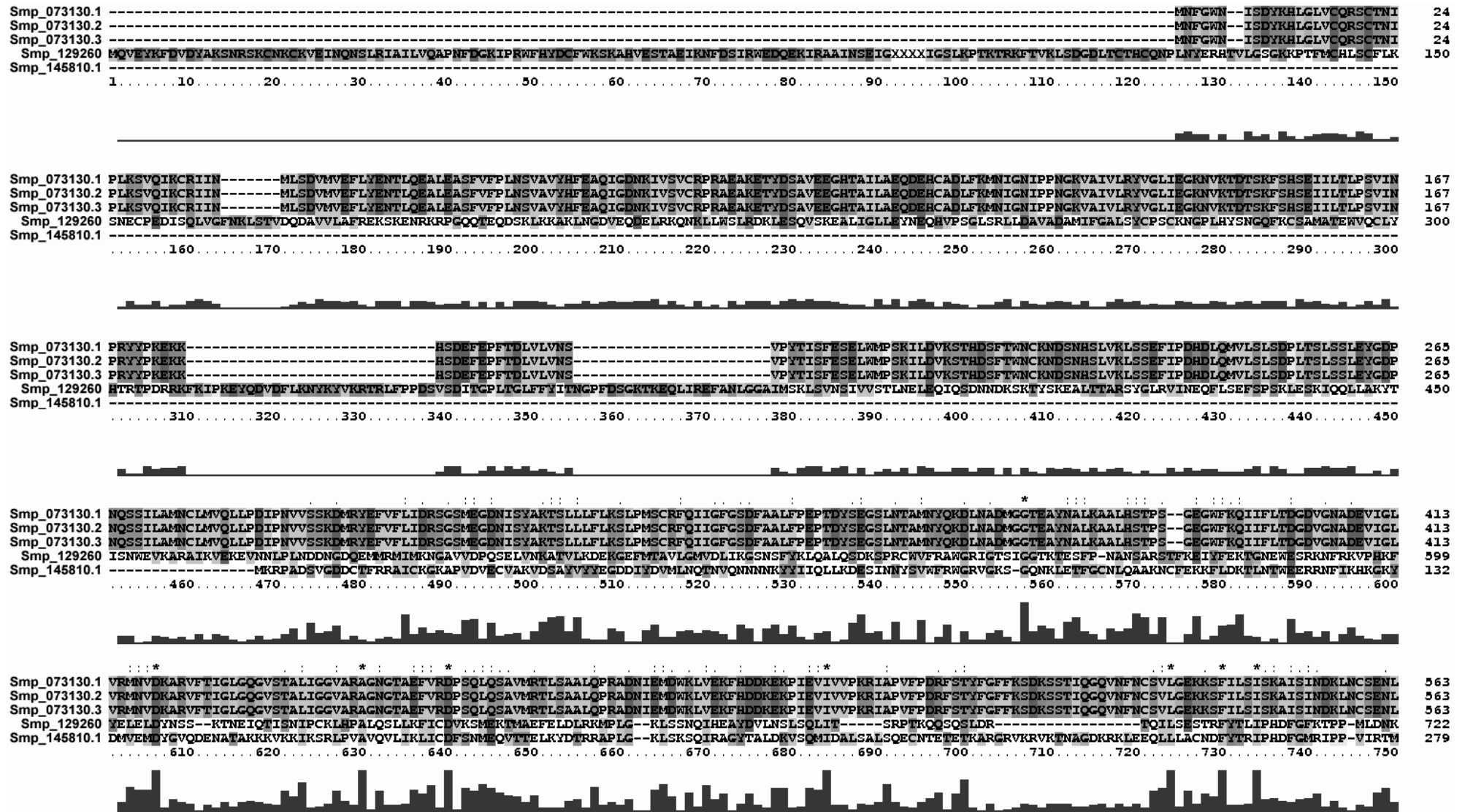


Figura A.1: Alinhamento global da proteína MVP e seus ortólogos. As sequências foram recuperados por alinhamento local utilizando os domínios Vault encontrados na SmMVP como “pergunta”.

A figura A.2 mostra o alinhamento global completo das sequências de aminoácidos das proteínas pertencentes à família PARP em *S. mansoni*.



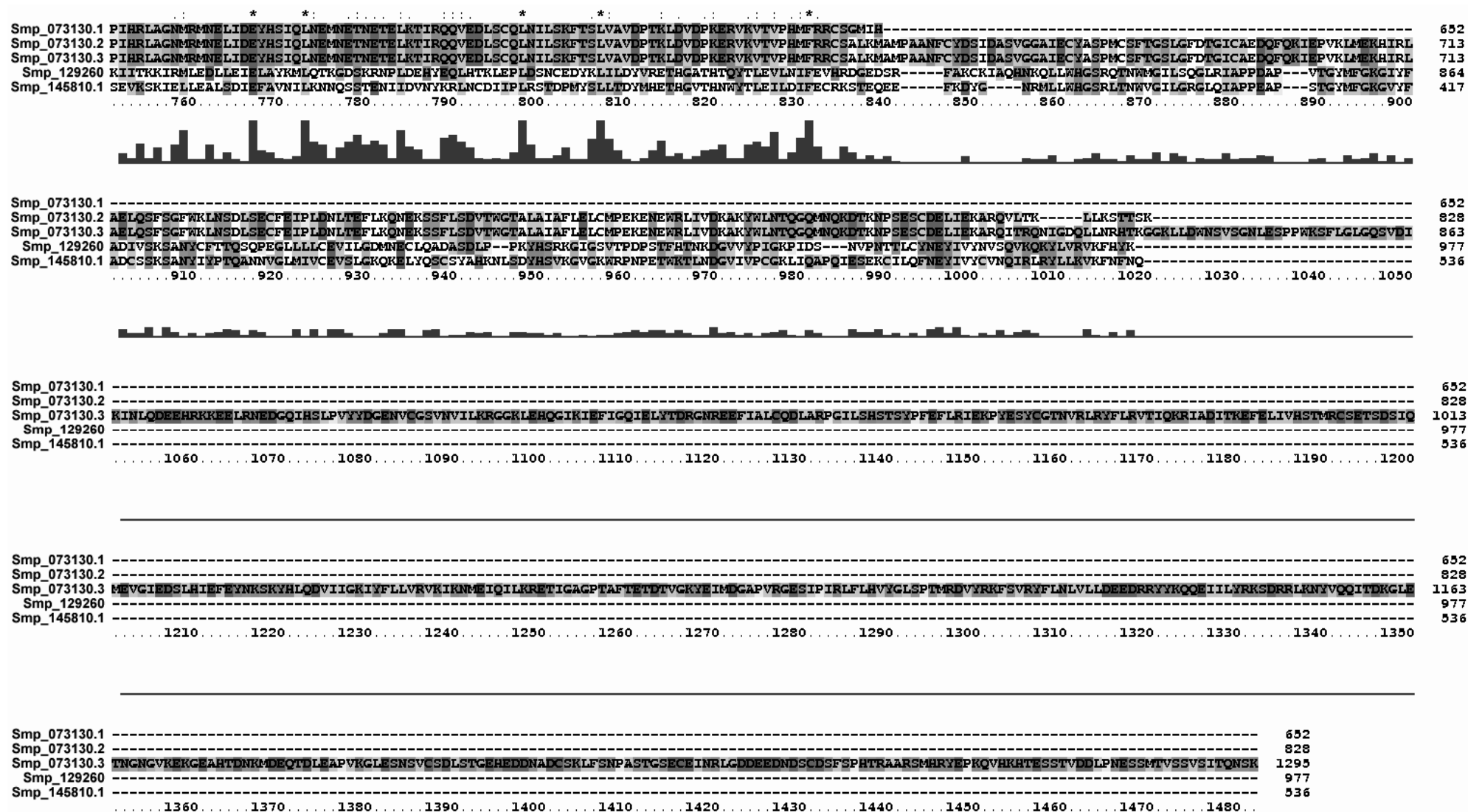


Figura A.2: Alinhamento global da proteína família de proteínas PARP em *S. mnsoni*. Sequências recuperadas utilizando a VPARP humana como “pergunta” em alinhamento local.

As figuras A.3 a A.7 mostram o alinhamento de cada uma das proteínas da família PARP de *S. mansoni* com suas respectivas ortólogas.

PARP4 - *M. musculus* (NP_001139450.2)
 PARP4 - *R. norvegicus* (XP_341327.3)
 PARP4 - *H. sapiens* (NP_006428.2)
 PARP4 - *S. purpuratus* (XP_781157.2)
 PARP3.a - *H. sapiens* (NP_001003931.2)
 PARP3.b - *H. sapiens* (NP_005476.3)
 PARP3 - *M. musculus* (NP_663594.2)
 PARP3 - *R. norvegicus* (NP_001008329.1)
 PARP2 - *D. discoideum* (XP_627393.1)
 PARP1 - *M. musculus* (NP_031441.2)
 PARP1 - *R. norvegicus* (NP_037195.1)
 PARP1 - *H. sapiens* (NP_001609.2)
 PARP1 - *S. purpuratus* (XP_001195870.1)
 Smp_129260 - *S. mansoni*
 PARP2.1 - *H. sapiens* (NP_005475.2)
 PARP2.2 - *H. sapiens* (NP_001036083.1)
 PARP2 - *M. musculus* (NP_033762.1)
 PARP2 - *R. norvegicus* (NP_001099500.1)
 PARP1.A - *D. discoideum* (XP_647821.1)
 PARP1.B - *D. discoideum* (XP_641722.1)
 PARP5 - *M. musculus* (NP_780300.2)
 PARP5 - *R. norvegicus* (NP_001099554.1)
 PARP5 - *H. sapiens* (NP_003738.2)
 PARP6 - *M. musculus* (NP_001157107.1)
 PARP6 - *R. norvegicus* (NP_001101077.2)
 PARP5 - *H. sapiens* (NP_079511.1)
 PARP5 - *S. purpuratus* (XP_001186587.1)
 PARP3 - *D. discoideum* (XP_629373.1) **MAISKRGDQSEKIKYIKGTFFVIRDETSKPFWIAIALGVAKNKVVVWLVSDDELTEYKVGPFSSSSNIPESILVITTLKANKQSSYIRISKIELRRVNTIVENSSSSSEEEEFESNCFEKEGNACSSSSSESSSS**
 PARP4 - *S. purpuratus* (XP_793640.2)
 PARP4 - *D. discoideum* (XP_629945.1)
 PARP5 - *D. discoideum* (XP_647086.1) **MADDQMASTSSA**

PARP4 - *M. musculus* (NP_001139450.2)
 PARP4 - *R. norvegicus* (XP_341327.3)
 PARP4 - *H. sapiens* (NP_006428.2)
 PARP4 - *S. purpuratus* (XP_781457.2)
 PARP3.a - *H. sapiens* (NP_007003931.2)
 PARP3.b - *H. sapiens* (NP_005476.3)
 PARP3 - *M. musculus* (NP_663594.2)
 PARP3 - *R. norvegicus* (NP_001008329.1)
 PARP2 - *D. discoideum* (XP_627393.1)
 PARP1 - *M. musculus* (NP_031441.2)
 PARP1 - *R. norvegicus* (NP_037195.1)
 PARP1 - *H. sapiens* (NP_001609.2)
 PARP1 - *S. purpuratus* (XP_001196870.1)
 Smp_129260 - *S. mansoni*
 PARP2.1 - *H. sapiens* (NP_005475.2)
 PARP2.2 - *H. sapiens* (NP_001036083.1)
 PARP2 - *M. musculus* (NP_033762.1)
 PARP2 - *R. norvegicus* (NP_001099500.1)
 PARP1.A - *D. discoideum* (XP_647821.1)
 PARP1.B - *D. discoideum* (XP_641722.1)
 PARP5 - *M. musculus* (NP_780300.2)
 PARP5 - *R. norvegicus* (NP_001099554.1)
 PARP5 - *H. sapiens* (NP_003738.2)
 PARP6 - *M. musculus* (NP_001157107.1)
 PARP6 - *R. norvegicus* (NP_001101077.2)
 PARP5 - *H. sapiens* (NP_079511.1)
 PARP5 - *S. purpuratus* (XP_001186587.1)
 PARP3 - *D. discoideum* (XP_629373.1) LVEPVKKTKKQIVVEQKKSAAAANKLQKREKKEKKRAKKLKEKKKEKAKKQKQKKKKAKKLKQKKKKKKNSSESKPKKSNKSKKQELITNSESSESESESSSSSESKESKKSSSSKKKTUKEKSKPTKKSKKQTEDEE 300
 PARP6 - *S. purpuratus* (XP_793640.2) APEKKRSSPAKSDSPQRSSPNVKKRQADRYQSVVAFSKPIKRIIPSAKKIVYFGKAYLAVRSBGGYFLOSLKIVIVSRKLAIQWLEETKPEGIYKMSFLDFVDRDVLQVQLPAGKGLKKLPDAILTRIDIVNIVKKE 162
 PARP4 - *D. discoideum* (XP_629945.1)
 PARP5 - *D. discoideum* (XP_647086.1)

PARP4 - *M. musculus* (NP_001139450.2) -----
 PARP4 - *R. norvegicus* (XP_341327.3) -----
 PARP4 - *H. sapiens* (NP_006428.2) -----
 PARP4 - *S. purpuratus* (XP_781157.2) -----
 PARP3.a - *H. sapiens* (NP_001003931.2) -----
 PARP3.b - *H. sapiens* (NP_005476.3) -----
 PARP3 - *M. musculus* (NP_663594.2) -----
 PARP3 - *R. norvegicus* (NP_001008329.1) -----
 PARP2 - *D. discoideum* (XP_627393.1) -----
 PARP1 - *M. musculus* (NP_031441.2) -----
 PARP1 - *R. norvegicus* (NP_037195.1) -----
 PARP1 - *H. sapiens* (NP_001609.2) -----
 PARP1 - *S. purpuratus* (XP_001196870.1) -----
 Smp_129260 - *S. mansoni* -----
 PARP2.1 - *H. sapiens* (NP_005475.2) -----
 PARP2.2 - *H. sapiens* (NP_001036083.1) -----
 PARP2 - *M. musculus* (NP_033762.1) -----
 PARP2 - *R. norvegicus* (NP_001099500.1) -----
 PARP1.A - *D. discoideum* (XP_647821.1) -----
 PARP1.B - *D. discoideum* (XP_641722.1) -----
 PARP5 - *M. musculus* (NP_780300.2) -----
 PARP5 - *R. norvegicus* (NP_001099554.1) -----
 PARP5 - *H. sapiens* (NP_003738.2) -----
 PARP6 - *M. musculus* (NP_001157107.1) -----
 PARP6 - *R. norvegicus* (NP_001101077.2) -----
 PARP5 - *H. sapiens* (NP_079511.1) -----
 PARP5 - *S. purpuratus* (XP_001186587.1) -----
 PARP3 - *D. discoideum* (XP_629373.1) SSSDESSGDDDEKSSSDDEDRKKSSKKSSSTAANGKPKQIKPIVKKSTGKKKNDSJASSGDEEEEDDKTTTKKSKGKGGEKKVVKVETKVAETKASIKAQTKKGNENPAIPVLIVDPGFHWAKTATLSTFCCSIQRSEASKA 450
 PARP6 - *S. purpuratus* (XP_793640.2) KGQLDEADGRASLDLSEDTANSEKGRKKKDVTTTPTREKQTPNRRKKVPTKTRTIASKILKSARDRSSGRKKAAAKKKAIVEPKGRAAKKKKEKVS--GRVKLDPNRKLVENTKIELVNKEPMFIVKNENSMPEVEKVVQCKRAIRAVI 310
 PARP4 - *D. discoideum* (XP_629945.1) -----
 PARP5 - *D. discoideum* (XP_647086.1) -----
 310.....320.....330.....340.....350.....360.....370.....380.....390.....400.....410.....420.....430.....440.....450

PARP4 - *M. musculus* (NP_001139450.2) -----
 PARP4 - *R. norvegicus* (XP_341327.3) -----
 PARP4 - *H. sapiens* (NP_006428.2) -----
 PARP4 - *S. purpuratus* (XP_781157.2) -----
 PARP3.a - *H. sapiens* (NP_001003931.2) -----
 PARP3.b - *H. sapiens* (NP_005476.3) -----
 PARP3 - *M. musculus* (NP_663594.2) -----
 PARP3 - *R. norvegicus* (NP_001008329.1) -----
 PARP2 - *D. discoideum* (XP_627393.1) -----
 PARP1 - *M. musculus* (NP_031441.2) -----
 PARP1 - *R. norvegicus* (NP_037195.1) -----
 PARP1 - *H. sapiens* (NP_001609.2) -----
 PARP1 - *S. purpuratus* (XP_001196870.1) -----
 Smp_129260 - *S. mansoni* -----
 PARP2.1 - *H. sapiens* (NP_005475.2) -----
 PARP2.2 - *H. sapiens* (NP_001036083.1) -----
 PARP2 - *M. musculus* (NP_033762.1) -----
 PARP2 - *R. norvegicus* (NP_001099500.1) -----
 PARP1.A - *D. discoideum* (XP_647821.1) -----
 PARP1.B - *D. discoideum* (XP_641722.1) -----
 PARP5 - *M. musculus* (NP_780300.2) -----
 PARP5 - *R. norvegicus* (NP_001099554.1) -----
 PARP5 - *H. sapiens* (NP_003738.2) -----
 PARP6 - *M. musculus* (NP_001157107.1) -----
 PARP6 - *R. norvegicus* (NP_001101077.2) -----
 PARP5 - *H. sapiens* (NP_079511.1) -----
 PARP5 - *S. purpuratus* (XP_001186587.1) -----
 PARP3 - *D. discoideum* (XP_629373.1) IINNIPLLKIIKENRNSNLSLNSSGLKKEPLBYAIINNNIHAILEVYKIAKDEAKLRPELNFDRKASTGTYSKYTYGENVRALIQSRGKKSGDEAFTIDSNNYOEBEITLEVQQTNTIIQLIFSNSQVKMTTIOELFRLDPTLNDNYS 600
 PARP6 - *S. purpuratus* (XP_793640.2) INDMQLLKQLLTIDTKRVPSVTLQRSVAVQETALGYAIKANSPPFTRAFITLKNNPSSRCMPVBSLRKENTIGSYNYMSLGHAVRAINVSRGGRRGGDAFLKNVIG 415
 PARP4 - *D. discoideum* (XP_629945.1) -----
 PARP5 - *D. discoideum* (XP_647086.1) -----
 460.....470.....480.....490.....500.....510.....520.....530.....540.....550.....560.....570.....580.....590.....600

PARP4 - *M. musculus* (NP_001139450.2) -----
 PARP4 - *R. norvegicus* (XP_341327.3) -----
 PARP4 - *H. sapiens* (NP_006428.2) -----
 PARP4 - *S. purpuratus* (XP_781157.2) -----
 PARP3.a - *H. sapiens* (NP_001003931.2) -----
 PARP3.b - *H. sapiens* (NP_005476.3) -----
 PARP3 - *M. musculus* (NP_663594.2) -----
 PARP3 - *R. norvegicus* (NP_001008329.1) -----
 PARP2 - *D. discoideum* (XP_627393.1) -----
 PARP1 - *M. musculus* (NP_031441.2) -----
 PARP1 - *R. norvegicus* (NP_037195.1) -----
 PARP1 - *H. sapiens* (NP_001609.2) -----
 PARP1 - *S. purpuratus* (XP_001196870.1) -----
 Smp_129260 - *S. mansoni* -----
 PARP2.1 - *H. sapiens* (NP_005475.2) -----
 PARP2.2 - *H. sapiens* (NP_001036083.1) -----
 PARP2 - *M. musculus* (NP_033762.1) -----
 PARP2 - *R. norvegicus* (NP_001099500.1) -----
 PARP1.A - *D. discoideum* (XP_647821.1) -----
 PARP1.B - *D. discoideum* (XP_641722.1) -----
 PARP5 - *M. musculus* (NP_780300.2) -----
 PARP5 - *R. norvegicus* (NP_001099554.1) -----
 PARP5 - *H. sapiens* (NP_003738.2) -----
 PARP6 - *M. musculus* (NP_001157107.1) -----
 PARP6 - *R. norvegicus* (NP_001101077.2) -----
 PARP5 - *H. sapiens* (NP_079511.1) -----
 PARP5 - *S. purpuratus* (XP_001186587.1) -----
 PARP3 - *D. discoideum* (XP_629373.1) YNTIYAVRAGNLEVSSEEFVKILFKRGGFGFNNLSQALSVDGNEELPFRSVSVTKKPNFGN-VTPIEFAAINPKGKYLKOLLVLSHSPRFDNSFRPIEYAAACITAPVNIOLLTSKGVLEINDISLGMIPLMIASQLGRVONIKALVK 749
 PARP6 - *S. purpuratus* (XP_793640.2) GQLMKLVGRGNKKVAGELFKRGEHEGGCGFNRMBSSEVLLCDKPEELTPFKAVSVKKKPNCDRIMPTECAAINENPKMLKLLNAVEELNLADYKGRKIIEYAAACITGSGPIELLTQRSFAFDDTDNQNTPLMVAASLNRTONIEVLME 565
 PARP4 - *D. discoideum* (XP_629945.1) -----
 PARP5 - *D. discoideum* (XP_647086.1) -----
610.....620.....630.....640.....650.....660.....670.....680.....690.....700.....710.....720.....730.....740.....750

PARP4 - *M. musculus* (NP_001139450.2) -----
 PARP4 - *R. norvegicus* (XP_341327.3) -----
 PARP4 - *H. sapiens* (NP_006428.2) -----
 PARP4 - *S. purpuratus* (XP_781157.2) -----
 PARP3.a - *H. sapiens* (NP_001003931.2) -----
 PARP3.b - *H. sapiens* (NP_005476.3) -----
 PARP3 - *M. musculus* (NP_663594.2) -----
 PARP3 - *R. norvegicus* (NP_001008329.1) -----
 PARP2 - *D. discoideum* (XP_627393.1) -----
 PARP1 - *M. musculus* (NP_031441.2) -----
 PARP1 - *R. norvegicus* (NP_037195.1) -----
 PARP1 - *H. sapiens* (NP_001609.2) -----
 PARP1 - *S. purpuratus* (XP_001196870.1) -----
 Smp_129260 - *S. mansoni* -----
 PARP2.1 - *H. sapiens* (NP_005475.2) -----
 PARP2.2 - *H. sapiens* (NP_001036083.1) -----
 PARP2 - *M. musculus* (NP_033762.1) -----
 PARP2 - *R. norvegicus* (NP_001099500.1) -----
 PARP1.A - *D. discoideum* (XP_647821.1) -----
 PARP1.B - *D. discoideum* (XP_641722.1) -----
 PARP5 - *M. musculus* (NP_780300.2) -----
 PARP5 - *R. norvegicus* (NP_001099554.1) -----
 PARP5 - *H. sapiens* (NP_003738.2) -----
 PARP6 - *M. musculus* (NP_001157107.1) -----
 PARP6 - *R. norvegicus* (NP_001101077.2) -----
 PARP5 - *H. sapiens* (NP_079511.1) -----
 PARP5 - *S. purpuratus* (XP_001186587.1) -----
 PARP3 - *D. discoideum* (XP_629373.1) ASKERQIVNFEVFEKNNKILQDALHFAAAGOLGSIRITILEGADILVFEKGTKYTALMKASIMGEFIAVKILVEEKKALVEKKDKFKRTALVLAALNGHIKIVSFLLEYNASEKVIDSSKNSILEFTAAAYGWIDIIIRYLVEQFQAPINEFN 899
 PARP6 - *S. purpuratus* (XP_793640.2) KLKGEKGGVFERNTFGQTPLEVAANKGNDAVRALLKRGANTQAPLSAGKKNLTPFMVACERGHITQVKIMADEGAILDQRDLKRTALMLAAMNGEVPVAAFLLRKGCDFENASDSSGNTPLEVASAYGNWFVLRLLLSANADPN-ALN 714
 PARP4 - *D. discoideum* (XP_629945.1) -----
 PARP5 - *D. discoideum* (XP_647086.1) -----
760.....770.....780.....790.....800.....810.....820.....830.....840.....850.....860.....870.....880.....890.....900

PARP4 - *M. musculus* (NP_001139450.2)
 PARP4 - *R. norvegicus* (XP_341327.3)
 PARP4 - *H. sapiens* (NP_006428.2)
 PARP4 - *S. purpuratus* (XP_781157.2)
 PARP3.a - *H. sapiens* (NP_001003931.2)
 PARP3.b - *H. sapiens* (NP_005476.3)
 PARP3 - *M. musculus* (NP_663594.2)
 PARP3 - *R. norvegicus* (NP_001008329.1)
 PARP2 - *D. discoideum* (XP_627393.1)
 PARP1 - *M. musculus* (NP_031441.2)
 PARP1 - *R. norvegicus* (NP_037195.1)
 PARP1 - *H. sapiens* (NP_001609.2)
 PARP1 - *S. purpuratus* (XP_001196870.1)
 Smp_129260 - *S. mansoni*
 PARP2.1 - *H. sapiens* (NP_005475.2)
 PARP2.2 - *H. sapiens* (NP_001036083.1)
 PARP2 - *M. musculus* (NP_033762.1)
 PARP2 - *R. norvegicus* (NP_001099500.1)
 PARP1.A - *D. discoideum* (XP_647821.1)
 PARP1.B - *D. discoideum* (XP_641722.1)
 PARP5 - *M. musculus* (NP_780300.2)
 PARP5 - *R. norvegicus* (NP_001099554.1)
 PARP5 - *H. sapiens* (NP_003738.2)
 PARP6 - *M. musculus* (NP_001157107.1)
 PARP6 - *R. norvegicus* (NP_001101077.2)
 PARP5 - *H. sapiens* (NP_079511.1)
 PARP5 - *S. purpuratus* (XP_001186587.1)
 PARP3 - *D. discoideum* (XP_629373.1) DWKTTPLSVAIRKGGHFOCKYLLDKADANVTDENNRSSILLOSIVNSSISMLMKNIKYLLIVGKANNVNSQDKDINGVLVLSLAHITLFGHVKKKOPNYTWGRQAKPAEDPVKAKKRLQDOLKIVERTANYLISKGASVNSKNDGCTP 1049
 PARP6 - *S. purpuratus* (XP_793640.2) DWKVEPLAIAFMKGHVGGADLLLE-DSNADVNERADGWTIVMLTVBQLTFEMWEOLKYLVKKNASVTLLKANDWTALBHLAAQFEEGNAAKRDERKKISIDMAFLISKGCITBAKTADGETALDIAIKRNQINAEVMKFLLEKGGK 863
 PARP4 - *D. discoideum* (XP_629945.1)
 PARP5 - *D. discoideum* (XP_647086.1)
910.....920.....930.....940.....950.....960.....970.....980.....990.....1000.....1010.....1020.....1030.....1040.....1050

PARP4 - *M. musculus* (NP_001139450.2)
 PARP4 - *R. norvegicus* (XP_341327.3)
 PARP4 - *H. sapiens* (NP_006428.2)
 PARP4 - *S. purpuratus* (XP_781157.2)
 PARP3.a - *H. sapiens* (NP_001003931.2)
 PARP3.b - *H. sapiens* (NP_005476.3)
 PARP3 - *M. musculus* (NP_663594.2)
 PARP3 - *R. norvegicus* (NP_001008329.1)
 PARP2 - *D. discoideum* (XP_627393.1)
 PARP1 - *M. musculus* (NP_031441.2)
 PARP1 - *R. norvegicus* (NP_037195.1)
 PARP1 - *H. sapiens* (NP_001609.2)
 PARP1 - *S. purpuratus* (XP_001196870.1)
 Smp_129260 - *S. mansoni*
 PARP2.1 - *H. sapiens* (NP_005475.2)
 PARP2.2 - *H. sapiens* (NP_001036083.1)
 PARP2 - *M. musculus* (NP_033762.1)
 PARP2 - *R. norvegicus* (NP_001099500.1)
 PARP1.A - *D. discoideum* (XP_647821.1)
 PARP1.B - *D. discoideum* (XP_641722.1)
 PARP5 - *M. musculus* (NP_780300.2)
 PARP5 - *R. norvegicus* (NP_001099554.1)
 PARP5 - *H. sapiens* (NP_003738.2)
 PARP6 - *M. musculus* (NP_001157107.1)
 PARP6 - *R. norvegicus* (NP_001101077.2)
 PARP5 - *H. sapiens* (NP_079511.1)
 PARP5 - *S. purpuratus* (XP_001186587.1)
 PARP3 - *D. discoideum* (XP_629373.1) LMLAFQEKNIPIIIIVLLGRSDVSLVGYSTKSNILEIMKLDDSL- FSKITDILLKSKLKTIIINQYNKEHLPLMSIIKNEKSDTTEKNEKFFKFLRSLISNAKPDLSIV 1161
 PARP6 - *S. purpuratus* (XP_793640.2) LTNFTNEKNENLLBLMAQRCTGSGDIELLKIVVDNMKNVSSDDKLANDTAQTFAAAQSNAFIKQLAKARDSAGYTPLLRWAVTYVNAFRLLLELSDSINARILTKENRKDVBAKTVILLCEMKERPQDTFFPALDIILSVKPDIN 1013
 PARP4 - *D. discoideum* (XP_629945.1)
 PARP5 - *D. discoideum* (XP_647086.1)
1060.....1070.....1080.....1090.....1100.....1110.....1120.....1130.....1140.....1150.....1160.....1170.....1180.....1190.....1200 MSNIFQSCNIIYLSTVSNKQTLST 24

PARP4 - *M. musculus* (NP_001139450.2) -----MTLGIFANCIFCLKVKYLPRQCKKKLQTDIKENGKGFSLNLPQCTBIVIVDSADVLRCRLNBIQKNDVQIAN 73
 PARP4 - *R. norvegicus* (XP_341327.3) -----MTLGIFANCIFCLKVKYLPRQCKKKLQTDIKENGKGFSLNLPQCTBIVIVDSADVLRCRLNBIQKNDVQIAN 73
 PARP4 - *H. sapiens* (NP_006428.2) -----MVMGIFANCIFCLKVKYLPRQCKKKLQTDIKENGKGFSLNLPQCTBIIILDNADVLQYQNLNBIQKNDVBIAN 73
 PARP4 - *S. purpuratus* (XP_781157.2) -----
 PARP3.a - *H. sapiens* (NP_001003931.2) -----
 PARP3.b - *H. sapiens* (NP_005476.3) -----
 PARP3 - *M. musculus* (NP_663594.2) -----
 PARP3 - *R. norvegicus* (NP_001008329.1) -----
 PARP2 - *D. discoideum* (XP_627393.1) -----
 PARP1 - *M. musculus* (NP_031441.2) -----
 PARP1 - *R. norvegicus* (NP_037195.1) -----
 PARP1 - *H. sapiens* (NP_001609.2) -----
 PARP1 - *S. purpuratus* (XP_001196870.1) -----
 Smp_129260 - *S. mansoni* -----
 PARP2.1 - *H. sapiens* (NP_005475.2) -----
 PARP2.2 - *H. sapiens* (NP_001036083.1) -----
 PARP2 - *M. musculus* (NP_033762.1) -----
 PARP2 - *R. norvegicus* (NP_001099500.1) -----
 PARP1.A - *D. discoideum* (XP_647821.1) -----
 PARP1.B - *D. discoideum* (XP_641722.1) -----
 PARP5 - *M. musculus* (NP_780300.2) -----MAASRRSQHHHHBQQQLQFAPGASAPPPPPPPPLSPGLAPGTPASETAGGLAPFASPRBGLALPEGDGSRDEPPDRSPDEVDG-----AVCTVAAEA 95
 PARP5 - *R. norvegicus* (NP_001099554.1) -----MAASRRSQHHHHBQQQLQFAPGASAPPPPPPPPLSPGLAPGTPASETAGGLAPFASPRBGLALPEGDGSRDEPPDRSPDEVDG-----AVCTVAATA 95
 PARP5 - *H. sapiens* (NP_003738.2) -----MAASRRSQHHHHBQQQLQFAPGASAPPPPPPPPLSPGLAPGTPASETAGGLAPFASPRBGLALPEGDGSRDEPPDRSPDEVDGCTSCCTTSTICTVAAP 103
 PARP6 - *M. musculus* (NP_001157107.1) -----
 PARP6 - *R. norvegicus* (NP_001101077.2) -----
 PARP5 - *H. sapiens* (NP_079511.1) -----
 PARP5 - *S. purpuratus* (XP_001186587.1) -----
 PARP3 - *D. discoideum* (XP_629373.1) -----EEKLVIDADSDMDESDDBENTSNISSENSDDNSDNGSDDDNLDLDDNSDGNNDNDDNNSDNEHGGKNDKDELILKRSVLFAVQTSSLNIVQILLLEFKPKDIDQNVYSETALNNAIDGNEFQIAFLVDSGANVKISNSFERSEPL 1311
 PARP6 - *S. purpuratus* (XP_793640.2) -----VENKEGRIPLLEAVKAGKIKLVQKLVKEGADVNLISQKNDKILATEPLNLMKDGDFDLVDILANASTVNTTNEENKLTLELYAAMSSENNSLVICQVMKLLDKGAKIQARDWKGRUPLBYACKTYIDDRDPSTDALELLDNKADVEFA 1163
 PARP4 - *D. discoideum* (XP_629945.1) -----
 PARP5 - *D. discoideum* (XP_647086.1) -----IKDNGGSVSFMTKNTVTEVQDEEVEQDSFNYKAKGYNIPVSEFFITSESVKSSRLRESDFGFDNVKKYKPKESYVDSSEKSPIKSPKSEPIAPIGTVEFTSTSTNPLSEFSSSSSSSSSSSSNTTFTSTTPIESALPLPEPKAIARK 174
1210.....1220.....1230.....1240.....1250.....1260.....1270.....1280.....1290.....1300.....1310.....1320.....1330.....1340.....1350

PARP4 - *M. musculus* (NP_001139450.2) -----PAFIQDSVRQRRLDVRNYDELSAPAPAPPAERKSE--VQSEYLPSONTEKE-NTEVTEVSAENVEIPPELQDFVVKYNILKVG--GPITVVVELQSSQDESPFVITAEFLADQKT-RRESTGKQTSSEGALEYVESYVLDK 216
 PARP4 - *R. norvegicus* (XP_341327.3) -----PAFIQDSVRQRRLDVRNYDELSAPAPAPPAERKSE--VQSEYLPSONTEKE-NTEVTEVSAENVEIPPELQDFVVKYNILKVG--GPITVVVELQSSQDESPFVITAEFLADQKT-RRESTGKQTSSEGALEYVESYVLDK 222
 PARP4 - *H. sapiens* (NP_006428.2) -----EDFLWKSIREKRLDVRNYDELPKELDTPPPDQKASSSEVKTEGLCPDSATTEETVELTEFGMQNVEIPHLQDFVAKYNTLKVGMGGQHAVVELQSSRDSDRCPFLISSBELLDDGMETTRQFALKKTSSEDASEYFENYIELK 223
 PARP4 - *S. purpuratus* (XP_781157.2) -----MATSIISINRPWIDREVIVPQEQVLKKAQLQDESGDRECHVASTAEALQIYDDLYKQHSSEGDGRASMAPVSSVNSRWIG--SEALR 89
 PARP3.a - *H. sapiens* (NP_001003931.2) -----
 PARP3.b - *H. sapiens* (NP_005476.3) -----
 PARP3 - *M. musculus* (NP_663594.2) -----
 PARP3 - *R. norvegicus* (NP_001008329.1) -----
 PARP2 - *D. discoideum* (XP_627393.1) -----
 PARP1 - *M. musculus* (NP_031441.2) -----MAEASERLYRVEYAKSGRASCKKCSSEIPKDSLRMAIMVQSPMEDGKVPBWYFSCFWKVGSSIRQPEVEVDGFSSELRWDDQCKV 85
 PARP1 - *R. norvegicus* (NP_037195.1) -----MAEATERLYRVEYAKSGRASCKKCSSEIPKDSLRMAIMVQSPMEDGKVPBWYFSCFWKVGSSIRQPEVEVDGFSSELRWDDQCKV 85
 PARP1 - *H. sapiens* (NP_001609.2) -----MAESSDKLYRVEYAKSGRASCKKCSSEIPKDSLRMAIMVQSPMEDGKVPBWYFSCFWKVGSSIRQPEVEVDGFSSELRWDDQCKV 85
 PARP1 - *S. purpuratus* (XP_001196870.1) -----SKTSVMPEKTSK-----MQLKGGAVVE--QNLGGFSELRWDDQORI 40
 Smp_129260 - *S. mansoni* -----MQVEKFDVDAKSNRSKCNKQKVEINQNSLRILAILVQAPNEDGKIPRWEYDQCFWKSABVES-TAEIKNFDSELRWDDQEKI 82
 PARP2.1 - *H. sapiens* (NP_005475.2) -----
 PARP2.2 - *H. sapiens* (NP_001036083.1) -----
 PARP2 - *M. musculus* (NP_033762.1) -----
 PARP2 - *R. norvegicus* (NP_001099500.1) -----
 PARP1.A - *D. discoideum* (XP_647821.1) -----MATKNTSPYELEYAKSDRSTCSTQCRGINKAEVRIGYKTKSKHFDGMDVSWHBLCKCP--QVPSFTDLIB-WEYLRWDDQISI 81
 PARP1.B - *D. discoideum* (XP_641722.1) -----MEKEKFTSEBGLRQIVYYSKARSSCKKCKGTIGMDTIRVGTETPSRVEDGYDVKYVYELSCMDFFPKLKIFVINGLKB-YELLRWDDQIKI 89
 PARP5 - *M. musculus* (NP_780300.2) -----AVFAAS--AAVGVAFTPAGGGGGGNNSSASSASSPTSSSSSSSSSPGSSSLASPSAAGVGSATLGLGAGAGLGPVPAVSGALKLEAACRNGVSRVKRLVDAANVNKADMAGRKSSPLEFAAGFGRKD VVEBLLQGANVBARDDGGL 243
 PARP5 - *R. norvegicus* (NP_001099554.1) -----AFAAAS--AAVGVAFTPAGGG--GNNSSASTSSPTSSSSSSSSSPGSSSLASPSAAGVGSATLGLGAGAGLGPVPAVSGALKLEAACRNGVSRVKRLVDAANVNKADMAGRKSSPLEFAAGFGRKD VVEBLLQGANVBARDDGGL 240
 PARP5 - *H. sapiens* (NP_003738.2) -----VVPVAVSSSAAGVAFNPAGSG--SNNSPSSSSSPSSSSSSSSSPGSSSLASPSAAGVGSATLGLGAGAGLGPVPAVSGALKLEAACRNGVSRVKRLVDAANVNKADMAGRKSSPLEFAAGFGRKD VVEBLLQGANVBARDDGGL 250
 PARP6 - *M. musculus* (NP_001157107.1) -----MSGRCACGGGAACASAGAAVEPSARLEFEACRNGVSRVKRLVTPPEKVNSRDTAGRKSTPLEFAAGFGRKD VVEYLLQGANVBARDDGGL 92
 PARP6 - *R. norvegicus* (NP_001101077.2) -----MSGRCACGGGAACSSAAVAEVEPSARLEFEACRNGVSRVKRLVTPPEKVNSRDTAGRKSTPLEFAAGFGRKD VVEYLLQGANVBARDDGGL 92
 PARP6 - *H. sapiens* (NP_079511.1) -----MSGRCACGGGAACASAAAEVEPSARLEFEACRNGVSRVKRLVTPPEKVNSRDTAGRKSTPLEFAAGFGRKD VVEYLLQGANVBARDDGGL 92
 PARP5 - *S. purpuratus* (XP_001186587.1) -----MATRIPLSSFLPQNSQHALSEPNRLEFEACRNGVSRVKRLVTPPEKVNINARDTAGRKSSPLEFAAGFGRKD VVEBLLQGANVBARDDGGL 92
 PARP3 - *D. discoideum* (XP_629373.1) -----ELACAKMNFELIKKLASKGSPINKQDFKGLTFLMIAQONKNISDEALEGEDNPISILLQNGADPKIVDSKKRNALYSINASGADTNSFEIEDLLIREKAPLNEVDYLGRTPLEYAFIKIGSRFIDNGISYDPVQVSSILCSFESIQT 1461
 PARP6 - *S. purpuratus* (XP_793640.2) -----EDKEGRLPLBYLFFNLDNANDNREIDPIQAVSLKDSMRKQKTPGPDQGGTPFAAALRGATISMDLAEVCSSTMDKDSVGNTEPLSMACMGHISVVFLLQGANISATVTPLEPHDEVEVEKARKKKEHEEKKKKEHFWVKPLQD 1313
 PARP4 - *D. discoideum* (XP_629945.1) -----
 PARP5 - *D. discoideum* (XP_647086.1) -----LIAKVVENPSTSSITSYTPISSSSSSYSTSYTPISSEFSTQSKPTIEIKSNPKKITIKLYPLNDSRQPSFAIGYVLSVSTLQFTNLITISNNKXVYHLELQKDSQIGIRVYTSYGRDTGEKTELVRYVDNLEDGIDLYSSTVYNTKS 324
1360.....1370.....1380.....1390.....1400.....1410.....1420.....1430.....1440.....1450.....1460.....1470.....1480.....1490.....1500

PARP4 - *M. musculus* (NP_001139450.2) -----RQGFLLQHEFTTAAATQLASEKIQALLLEVISSGALSQEVSDLLLEVIWTEALGALENTLLKPVNSMSLNDVSKAEGILLLVKLTALKNGDSFQLOKTMAEFVRLLPBRPASEVNLRL--LLAQKEDLCQLVRDMVNVG 353

PARP4 - *R. norvegicus* (XP_341327.3) -----RQGFLLQHEFTTAAATQLASEKIQALLLEVISSGALSQEVSDLLLEVIWTEALGALENTLLKPVNSMSLNDVSKAEGILLLVKLTALKNGDSLEQLRKTMAEFVRLLPBRPASEVNLRL--LLAQKEDLCQLVRDMVNVG 359

PARP4 - *H. sapiens* (NP_006428.2) -----KQGFLLRHEFTTAAATQLASEKIQALLLEVISSGALSQEVSDLLLEVIWTEALGALENTLLKPVNSMSLNDVSKAEGILLLVKLTALKNGDSLEQLRKTMAEFVRLLPBRPASEVNLRL--LLAQKEDLCQLVRDMVNVG 360

PARP4 - *S. purpuratus* (XP_781157.2) -----KTLTYREYTSPTQGLSPEVAKLVNWNKAMG--KLEHLLAVEVASILPQVAKAEAVLYQWNN--ILQKRKSKSGQDEYDEYDDISDAEITELQEEFYALIPBEDYMQSPTRILLSKYATKIDLCQMIRDAVVIS 224

PARP3.a - *H. sapiens* (NP_001003931.2) -----

PARP3.b - *H. sapiens* (NP_005476.3) -----

PARP3 - *M. musculus* (NP_663594.2) -----

PARP3 - *R. norvegicus* (NP_001008329.1) -----

PARP2 - *D. discoideum* (XP_627393.1) -----

PARP1 - *M. musculus* (NP_031441.2) -----KETA--HAGGVAGKQDGGGGKAEKTLGDFAAEYAKSNRSTCKG--CMEKIRKGMRLSKKMLDPEKPLQGMIDRWYBPTCFVKNRDELGFREPSYAS--QLKGFSLLSAEDK--EALKKQLPAVKSGEKKRK 210

PARP1 - *R. norvegicus* (NP_037195.1) -----KETA--HAGGVAGKQDGGGGKAEKTLGDFAAEYAKSNRSTCKG--CMEKIRKGMRLSKKMLDPEKPLQGMIDRWYBPTCFVKNRDELGFREPSYAS--QLKGFSLLSAEDK--EALKKQLPAVKSGEKKRK 210

PARP1 - *H. sapiens* (NP_001609.2) -----KETA--HAGGVAGKQDGGGGKAEKTLGDFAAEYAKSNRSTCKG--CMEKIRKGMRLSKKMLDPEKPLQGMIDRWYBPTCFVKNRDELGFREPSYAS--QLKGFSLLSAEDK--EALKKQLPAVKSGEKKRK 210

PARP1 - *S. purpuratus* (XP_001196870.1) -----KETSSEKTEGGALKSADPDAAVDTTITLAQFIVGYASSGRAQCBSGSGCKSEKIMKTVTIRALLKPMEEHLYGPTPCWYHVD CFVNAKEKENDYTEWPAKASMLTDFNLLKDTDKKMLEKFKKAMPKTKQGGKKT 178

Smp_129260 - *S. mansoni* -----RAAIN-SHIGXXX--IGSLKPTKTRKRTVKLS--DGLTCTBCQNFNLNMRRTVLGSGKKP--TFMCHLS CFLKSN--ECPEDIS--QLVGNKLSLTVQ--DAVLAIFREKSKENRRP 190

PARP2.1 - *H. sapiens* (NP_005475.2) -----

PARP2.2 - *H. sapiens* (NP_001036083.1) -----

PARP2 - *M. musculus* (NP_033762.1) -----

PARP2 - *R. norvegicus* (NP_001099500.1) -----

PARP1.A - *D. discoideum* (XP_647821.1) -----KTYTFSSKDYDEKSA--SEVQ-- 100

PARP1.B - *D. discoideum* (XP_641722.1) -----RKILG--QTDG--LNLA-- 103

PARP5 - *M. musculus* (NP_780300.2) -----IPLNACSFGBAFVSVLLLCQAGADPNARNNNYTPLEBAAIKGIIVCIVLLQAGADPNIRNTD GKSALDLADPSAKAVLTGEYKDDLEAARSQNEEKL MALLTPLNVNCHASDGRKSTPLBLAAGYNVRVIVQLL 381

PARP5 - *R. norvegicus* (NP_001099554.1) -----IPLNACSFGBAFVSVLLLCQAGADPNARNNNYTPLEBAAIKGIIVCIVLLQAGADPNIRNTD GKSALDLADPSAKAVLTGEYKDDLEAARSQNEEKL MALLTPLNVNCHASDGRKSTPLBLAAGYNVRVIVQLL 378

PARP5 - *H. sapiens* (NP_003738.2) -----IPLNACSFGBAFVSVLLLCQAGADPNARNNNYTPLEBAAIKGIIVCIVLLQAGADPNIRNTD GKSALDLADPSAKAVLTGEYKDDLEAARSQNEEKL MALLTPLNVNCHASDGRKSTPLBLAAGYNVRVIVQLL 388

PARP6 - *M. musculus* (NP_001157107.1) -----IPLNACSFGBAFVSVLLLCQAGADPNARNNNYTPLEBAAIKGIIVCIVLLQAGADPNIRNTD GKSALDLADPSAKAVLTGEYKDDLEAARSQNEEKL MALLTPLNVNCHASDGRKSTPLBLAAGYNVRVIVQLL 230

PARP6 - *R. norvegicus* (NP_001101077.2) -----IPLNACSFGBAFVSVLLLCQAGADPNARNNNYTPLEBAAIKGIIVCIVLLQAGADPNIRNTD GKSALDLADPSAKAVLTGEYKDDLEAARSQNEEKL MALLTPLNVNCHASDGRKSTPLBLAAGYNVRVIVQLL 230

PARP6 - *H. sapiens* (NP_079511.1) -----IPLNACSFGBAFVSVLLLCQAGADPNARNNNYTPLEBAAIKGIIVCIVLLQAGADPNIRNTD GKSALDLADPSAKAVLTGEYKDDLEAARSQNEEKL MALLTPLNVNCHASDGRKSTPLBLAAGYNVRVIVQLL 230

PARP5 - *S. purpuratus* (XP_001186587.1) -----IPLNACSFGBAFVSVLLLCQAGADPNARNNNYTPLEBAAIKGIIVCIVLLQAGADPNIRNTD GKSALDLADPSAKAVLTGEYKDDLEAARSQNEEKL MALLTPLNVNCHASDGRKSTPLBLAAGYNVRVIVQLL 230

PARP3 - *D. discoideum* (XP_629373.1) -----KPKDK--FGHSPLEFYACQHGSTVSAALLIQRKADINRVEDGNTPLAITLLFKHPDCAINVIQKGANVKGITTKFNKYITKTETPWKTETTTTTTPNGATTTTTTTTTTTASTSTTASANILPQVAAPLNRRGRISRAQBSNAATQ 1607

PARP6 - *S. purpuratus* (XP_793640.2) -----KRGKSKMPTIAETLFRVRVKNWGQILFLMLGRILKFKVYITPKAAIDEEHFFQMALNLISKSRGKVDGLAAKQNNLLILAMQRTDKLCTKVAEKLISKGVSLSYDQFKCTPLTYAVLSENLVAKLLWDHMKPQDSKQALSTDV 1463

PARP4 - *D. discoideum* (XP_629945.1) -----

PARP5 - *D. discoideum* (XP_647086.1) -----KKG--YKPVKLDSSVSSTSTESLITADSOLEPIKLIVENLVEATTTQLTNSFVITERTGIEPLVLVSMQVNGNGLVLKKNITVYNGTTPNSVSELEKLSSEFTTILPKLGRGSDVVSNNIRNLNDQNTKFEELQLMK 468

.....1510.....1520.....1530.....1540.....1550.....1560.....1570.....1580.....1590.....1600.....1610.....1620.....1630.....1640.....1650

PARP4 - *M. musculus* (NP_001139450.2) -----STNLSPNPPLAKTRALRCKIEBVDQNTTEFSVRKEVLQNNRSEQPDVILQIFRVGRVNEATEFSLKLGNNVRLFBGSEPVNRILGILSRGILLPKVANDRG--VQRTDVGNLGGSGIYFSDLSLSTIKYAHAGETDGSRLIVVCDVALGK 502

PARP4 - *R. norvegicus* (XP_341327.3) -----STNLSPNPPLAKTRALRCKIEBVDQNTTEFSVRKEVLQNNRSEQPDVILQIFRVGRVNEATEFSLKLGNNVRLFBGSEPVNRILGILSRGILLPKVANDRG--VQRTDVGNLGGSGIYFSDLSLSTIKYAHAGETDGSRLIVVCDVALGK 508

PARP4 - *H. sapiens* (NP_006428.2) -----STNLSPNPPLAKTRALRCKIEBVDQNTTEFSVRKEVLQNNRSEQPDVILQIFRVGRVNEATEFSLKLGNNVRLFBGSEPVNRILGILSRGILLPKVANDRG--VQRTDVGNLGGSGIYFSDLSLSTIKYAHAGETDGSRLIVVCDVALGK 509

PARP4 - *S. purpuratus* (XP_781157.2) -----STGWQKRPTEAKTRALRCYIOQLPDLPEPEYKIKKLQVSTMSNMKNVNRIRIYAVSRPEDEEGLEIDIGN--TLEBAIKFPNNVILGILSRGILLMPVNVVMFNQQRDEGILGPGLYFGDRTSTCTCIQYTKNGYFSQTRMLMIVIRVALGS 374

PARP3.a - *H. sapiens* (NP_001003931.2) -----MSLLPLAMAPKTEKWWQT-- 18

PARP3.b - *H. sapiens* (NP_005476.3) -----MAPKKEWVQT-- 11

PARP3 - *M. musculus* (NP_663594.2) -----MAPKRRASVQT-- 11

PARP3 - *R. norvegicus* (NP_001008329.1) -----MAPKRRSSMQT-- 11

PARP2 - *D. discoideum* (XP_627393.1) -----MPPKKRQLSQSDVDVKTITTTTTTSTSTSKPLTEIFDGIYFCFSGTF--SVTQDELTKKVGGGASISKTCTAKVTALVSTVDDFKKNGTAVSKALKSGIPIVTEGFIKPS 107

DEVDGTEVAKKKKKKKDKDSSKLEKALKAQNELIWNKDELKKAACSTNDLKELLIFNQQQVPSGE--SAILDRVADGMAGFALLPCKECS--QOLVFKSD--AYCTGDVTAWTKCMVKTQ--NPSRKEWVTPKEFRE--ISYLLKLKVKKQ 354

PARP1 - *R. norvegicus* (NP_037195.1) -----DEVDGIDEVAKKKKKKKDKDSSKLEKALKAQNELIWNKDELKKAACSTNDLKELLIFNQQQVPSGE--SAILDRVADGMAGFALLPCKECS--QOLVFKSD--AYCTGDVTAWTKCMVKTQ--NPSRKEWVTPKEFRE--ISYLLKLKVKKQ 354

DEVDGIDEVAKKKKKKKDKDSSKLEKALKAQNELIWNKDELKKAACSTNDLKELLIFNQQQVPSGE--SAILDRVADGMVFGALLPCKECS--QOLVFKSD--AYCTGDVTAWTKCMVKTQ--TPNKRKEWVTPKEFRE--ISYLLKLKVKKQ 353

PARP1 - *S. purpuratus* (XP_001196870.1) -----DEPP--AKNAAPKIS--KLDRLKTKNDQLWAIRDQLYRWVKNNGKLILEANDQLVPPGE--SRLLDSVADGMFGALEKCEPCENGQLVVSSSGLSFKCTGNLTSTWTKCQYRSKDVPRSKTWIPEYLLKEDIDYLNKNKFFVAY 317

GOQTEQDSKLLKAKNGD--VEQDELKQNKLLWSLRDKLESQVSKALIGLLEYNEQBVPSEGL--SRLLDAVADAMFSGALSYCFSCCKNGFLBYSNG--QFKCSAMATEWVQCLYBTR--TPDRRKEKIPKEXQD--VDFLNKYKVVNR 330

PARP2.1 - *H. sapiens* (NP_005475.2) -----

PARP2.2 - *H. sapiens* (NP_001036083.1) -----

PARP2 - *M. musculus* (NP_033762.1) -----

PARP2 - *R. norvegicus* (NP_001099500.1) -----

PARP1.A - *D. discoideum* (XP_647821.1) -----REKYLKALVEVKDSTADNLKGAIPAKNITIQYNGYVDKVPSEVLLSTLSDWMLKGRPGRCPTCKNFDILFNGI--EYQCKGWISGFTKCDWKGD--STERWAVQPPDLS--KNKFLSTFKYSKD 218

PARP1.B - *D. discoideum* (XP_641722.1) -----LSTYNNVWRKIDILISELKPATIKKLFLEFYPLKIDLSFSPSYLPLADGLSYGRIPCEPCSONGLTVLNDGK--NYTCRGFSFSSRCTWBGQ--EVKRYRIFIPKELMEKISFFPKYTFQI 222

PARP5 - *M. musculus* (NP_780300.2) -----LQBGADVBAKDRGGLVPLENACS YGYEVTELLLKKGACVN--AMDLMQFTPLBAAASKNRVVCSSLLSSEADPTLVNCHGKSAVDMAPELRLERITYTFKGSLLQAAREADLAKVKKTLALEINFKQPOQSEETALBQAVASLEPKR 530

PARP5 - *R. norvegicus* (NP_001099554.1) -----LQBGADVBAKDRGGLVPLENACS YGYEVTELLLKKGACVN--AMDLMQFTPLBAAASKNRVVCSSLLSSEADPTLVNCHGKSAVDMAPELRLERITYTFKGSLLQAAREADLAKVKKTLALEINFKQPOQSEETALBQAVASLEPKR 527

PARP5 - *H. sapiens* (NP_003738.2) -----LQBGADVBAKDRGGLVPLENACS YGYEVTELLLKKGACVN--AMDLMQFTPLBAAASKNRVVCSSLLSSEADPTLVNCHGKSAVDMAPELRLERITYTFKGSLLQAAREADLAKVKKTLALEINFKQPOQSEETALBQAVASLEPKR 537

PARP6 - *M. musculus* (NP_001157107.1) -----LQBGADVBAKDRGGLVPLENACS YGYEVTELLLKKGACVN--AMDLMQFTPLBAAASKNRVVCSSLLSSEADPTLVNCHGKSAVDMAPELRLERITYTFKGSLLQAAREADLAKVKKTLALEINFKQPOQSEETALBQAVASLEPKR 379

PARP6 - *R. norvegicus* (NP_001101077.2) -----LQBGADVBAKDRGGLVPLENACS YGYEVTELLLKKGACVN--AMDLMQFTPLBAAASKNRVVCSSLLSSEADPTLVNCHGKSAVDMAPELRLERITYTFKGSLLQAAREADLAKVKKTLALEINFKQPOQSEETALBQAVASLEPKR 379

PARP6 - *H. sapiens* (NP_079511.1) -----LQBGADVBAKDRGGLVPLENACS YGYEVTELLLKKGACVN--AMDLMQFTPLBAAASKNRVVCSSLLSSEADPTLVNCHGKSAVDMAPELRLERITYTFKGSLLQAAREADLAKVKKTLALEINFKQPOQSEETALBQAVASLEPKR 379

PARP5 - *S. purpuratus* (XP_001186587.1) -----LQBGADVBAKDRGGLVPLENACS YGYEVTELLLKKGACVN--AMDLMQFTPLBAAASKNRVVCSSLLSSEADPTLVNCHGKSAVDMAPELRLERITYTFKGSLLQAAREADLAKVKKTLALEINFKQPOQSEETALBQAVASLEPKR 379

PARP3 - *D. discoideum* (XP_629373.1) -----PKLPEKQPMAVEKVKKINVCVGLFVAVYSNNWQVAYIMLDSGLDNEFALDAFKADKQIALLLSKCSAAELSEFSPESKONLEFIMGVPSVAVNSARVQKLLSSGVSNLNDSTGRTPLAYAAVSENVEFTTQELLTQAL 1757

PARP6 - *S. purpuratus* (XP_793640.2) -----KGRSLLATAFWRDKFDDLVGLVGLVEIGASLVNFFPVLWELEGAGAESIDADKLEWFBBDQDPVGLPFLLAALRVGLFVQVKFLLTGADLNFPKQDRTLPLMCAVRKNNIKLVKLLNLDYNEPATDNTSGPSAKKTITAGTGEKSL 1613

PARP4 - *D. discoideum* (XP_629945.1) -----MKKGNQVIEENSKPLINLTFPIDSKSKFVSNYTLKSLIKDEGG-- 90

PARP5 - *D. discoideum* (XP_647086.1) -----LLLVVKSSTGCHALDMKYRAKLTNLSPLGKSYDYVSVKNLKGVEGINDLNTYQTKGQVDESSGQSPSKLFFGGSRAFNFGVILSRGILLPKVIVN--NGGGRDYGFLGAGITGDFGDFALKYAMPBLSNGKRYALVSKVGLGR 616

.....1660.....1670.....1680.....1690.....1700.....1710.....1720.....1730.....1740.....1750.....1760.....1770.....1780.....1800

PARP4 - *M. musculus* (NP_001139450.2) IQSPVALFFIPATVAFWQDQKALNENLQDTVEIR-IKEIGABQSF-----SLMTSEMEYVIEFTISSDTEHLRQKSTDKAVVSTVEGSSLD-SGGFSLHIGLRDAYLPRMWEKBEKSEACMLVFQPE 856
 PARP4 - *R. norvegicus* (XP_341327.3) IQSPVALFFIPATVAFWQDQKALNENLQDTVEIR-IKEIGABQSF-----SLMTSEMEYVIEFTISSDTEHLRQKSTDKAVVSTVEGSSLD-SGGFSLHIGLRDAYLPRMWEKBEKSEACMLVFQPE 862
 PARP4 - *H. sapiens* (NP_006428.2) ILSTVGVEFFMPATVAFWQDQKALNENLQDTVEIKIC-IKEIGTKQSF-----SLMTSEMEYVIEFTISSDTEHLRQKSTDKAVVSTVEGSSLD-SGGFSLHIGLSAAYLPRMWEKBEKSEACMLVFQPD 863
 PARP4 - *S. purpuratus* (XP_781157.2) EGGKMAFYLLGSAVAFWQSEIRLQTEKLTETQALTVGSANFTEKKE-----SLQITMEMLSNLSVESEFTAVIKVKKEMKATVTLGDRVQLG-DGFLQLLISITHENTPFVTEDEPSCSTASMAVFFPET 740
 PARP3.a - *H. sapiens* (NP_001003931.2) SNRFFTCWNBWGRVGEVQSKINBFTR--LEDAKKFPEKKFERKT-----KNNWAEEDDFVSEPKGYTLIEVQAEDEAQB-AVVKVDRGEVTVTKRVQPCSLDEPATQKLTINIFSKEM 208
 PARP3.b - *H. sapiens* (NP_005476.3) SNRFFTCWNBWGRVGEVQSKINBFTR--LEDAKKFPEKKFERKT-----KNNWAEEDDFVSEPKGYTLIEVQAEDEAQB-AVVKVDRGEVTVTKRVQPCSLDEPATQKLTINIFSKEM 201
 PARP3 - *M. musculus* (NP_663594.2) GSRFFCWNBWGRVGEVQSKMNBFCT--LEDAKKFPEKKFWERT-----KNNWAEEDDFVSEPKGYTLIEVQAEDEAQB-AVVKVDRGEVTVTKRVQPCSLDEPATQKLTINIFSKEM 195
 PARP3 - *R. norvegicus* (NP_001008329.1) GSRFFCWNBWGRVGEVQSKMNBFCT--LEDAKKFPEKKFWERT-----KNNWAEEDDFVSEPKGYTLIEVQAEDEAQB-AVVKVDRGEVTVTKRVQPCSLDEPATQKLTINIFSKEM 194
 PARP2 - *D. discoideum* (XP_627393.1) DGSSYVSMNRWGRGLGQSSRRKDFGKGLNQLAISLCSKFYEKT-----KNTFTDRANFKKVAQKYMIDLDYSTDKPKNG-ASTTATTTTTHKKVVEBKKECSLDERVQELVLKIFDVKM 379
 PARP1 - *M. musculus* (NP_031441.2) KESRYWIFRSWGRVGTIVIGSNKLQOMESKRD-AVEEFMKLYEKT-----GNAMES-KNTKYPKKPYELDYGQDEEAVK-KLTVKPGTK-SKLPKEVQLVGMIFDVMS 681
 PARP1 - *R. norvegicus* (NP_037195.1) KESRYWIFRSWGRVGTIVIGSNKLQOMESKRD-AVEEFMKLYEKT-----GNAMES-KNTKYPKKPYELDYGQDEEAVK-KLTVKPGTK-SKLPKEVQLVGMIFDVMS 681
 PARP1 - *H. sapiens* (NP_001609.2) KENRYWIFRSWGRVGTIVIGSNKLQOMESKRD-AVEEFMKLYEKT-----GNAMES-KNTKYPKKPYELDYGQDEEAVK-KLTVKPGTK-SKLPKEVQLVGMIFDVMS 681
 PARP1 - *S. purpuratus* (XP_001196870.1) SQAKYVYRSWGRVGTITIGSSKSEBYSSDLGAKEMKNTVLEKT-----GNAMES-KNTKYPKKPYELDYGQDEEAVK-KLTVKPGTK-SKLPKEVQLVGMIFDVMS 645
 Smp_129260 - *S. mansoni* KSPRCWVFRANGRIGTSIGGKTESFENANS-ARSTKEKIEFEKT-----GNAMES-KNTKYPKKPYELDYGQDEEAVK-KLTVKPGTK-SKLPKEVQLVGMIFDVMS 640
 PARP2.1 - *H. sapiens* (NP_005475.2) AQRNFSVMMRWGRVG-KMGQBSLVACSGNLNKAKETQKKFLDKT-----KNNWAEEDDFVSEPKGYTLIEVQAEDEAQB-AVVKVDRGEVTVTKRVQPCSLDEPATQKLTINIFSKEM 250
 PARP2.2 - *H. sapiens* (NP_001036083.1) AQRNFSVMMRWGRVG-KMGQBSLVACSGNLNKAKETQKKFLDKT-----KNNWAEEDDFVSEPKGYTLIEVQAEDEAQB-AVVKVDRGEVTVTKRVQPCSLDEPATQKLTINIFSKEM 247
 PARP2 - *M. musculus* (NP_033762.1) AQRNFSVMMRWGRVG-KTGQBSLVACSGNLNKAKETQKKFLDKT-----KNNWAEEDDFVSEPKGYTLIEVQAEDEAQB-AVVKVDRGEVTVTKRVQPCSLDEPATQKLTINIFSKEM 226
 PARP2 - *R. norvegicus* (NP_001099500.1) AQRNFSVMMRWGRVG-KTGQBSLVACSGNLNKAKETQKKFLDKT-----KNNWAEEDDFVSEPKGYTLIEVQAEDEAQB-AVVKVDRGEVTVTKRVQPCSLDEPATQKLTINIFSKEM 225
 PARP1.A - *D. discoideum* (XP_647821.1) SKERTVYLRWGRVGNVIGGQDTTYSSEYSALESFAEFERYEFT-----AQKWEEDRYKFKKLPRKYVAILDQKQKNDVNANTIKVYN-EETGEETGQSLPQRSYETNVSRLMDIITYEASKCL 609
 PARP1.B - *D. discoideum* (XP_647172.1) GDTSYWVYCKWGRIGVS-NGGTMQBSSTLNKALKGFERFTDKT-----GIEWNDRGKTKQKGYAILDLEENVEGFSSG-GNEVEAPIVAVNTKSKGLQGVVLVNTLFDSSL 452
 PARP5 - *M. musculus* (NP_780300.2) AKGKYELCKLLIKGADPTKKNRDGNTFPLDVKGSDTIQDILLRGD-----AALLDAAKKGCLARVQKLTPENINCRDTCQGRNSTPLBLAAG-YNNLEVAEYLLHBGADVNAQDKGGLIPLNAAASYGVD 877
 PARP5 - *R. norvegicus* (NP_001099554.1) AKGKYELCKLLIKGADPTKKNRDGNTFPLDVKGSDTIQDILLRGD-----AALLDAAKKGCLARVQKLTPENINCRDTCQGRNSTPLBLAAG-YNNLEVAEYLLHBGADVNAQDKGGLIPLNAAASYGVD 721
 PARP5 - *H. sapiens* (NP_003738.2) AKGKYELCKLLIKGADPTKKNRDGNTFPLDVKGSDTIQDILLRGD-----AALLDAAKKGCLARVQKLTPENINCRDTCQGRNSTPLBLAAG-YNNLEVAEYLLHBGADVNAQDKGGLIPLNAAASYGVD 884
 PARP6 - *M. musculus* (NP_001157107.1) AKGKYELCKLLIKGADPTKKNRDGNTFPLDVKGSDTIQDILLRGD-----AALLDAAKKGCLARVQKLTPENINCRDTCQGRNSTPLBLAAG-YNNLEVAEYLLHBGADVNAQDKGGLIPLNAAASYGVD 726
 PARP6 - *R. norvegicus* (NP_001101077.2) AKGKYELCKLLIKGADPTKKNRDGNTFPLDVKGSDTIQDILLRGD-----AALLDAAKKGCLARVQKLTPENINCRDTCQGRNSTPLBLAAG-YNNLEVAEYLLHBGADVNAQDKGGLIPLNAAASYGVD 726
 PARP5 - *H. sapiens* (NP_0079511.1) AKGKYELCKLLIKGADPTKKNRDGNTFPLDVKGSDTIQDILLRGD-----AALLDAAKKGCLARVQKLTPENINCRDTCQGRNSTPLBLAAG-YNNLEVAEYLLHBGADVNAQDKGGLIPLNAAASYGVD 726
 PARP5 - *S. purpuratus* (XP_001186587.1) AKGKYELCKLLIKGADPTKKNRDGNTFPLDVKGSDTIQDILLRGD-----AALLDAAKKGCLARVQKLTPENINCRDTCQGRNSTPLBLAAG-YNNLEVAEYLLHBGADVNAQDKGGLIPLNAAASYGVD 729
 PARP3 - *D. discoideum* (XP_627393.1) GLDRYFLNWRWGRIGDVGYQKTEPFSK--DEAVTFCKVFKTKS-----GNAFNIDSMSENFQKIEGRYVLVIDEDTQTK-ETLEPFVLSQVPEKPKLYDVMAQFVNAG 2163
 PARP6 - *S. purpuratus* (XP_793640.2) SKDMYILLTRWGRIGDSQGFQR--TPFGTKEDAVTFCKIEFKAS-----GNANSQVKEESKEPKGYNLVTRDEYDFDRIVKN-VFENLKSSEKSPKBPQQLQLLILSPGM 2007
 PARP4 - *D. discoideum* (XP_629945.1) LKCFYRIETQFGRTEIQKSNQBRVYVNDLKHANALYSISYISKI-----SDNGYIEVKMNSITIKGKLLKLAQLQKQKNDVNANTIKVYN-EETGEETGQSLPQRSYETNVSRLMDIITYEASKCL 328
 PARP5 - *D. discoideum* (XP_647086.1) GFNNNSNFIAGGSVLGCSLEGITLNTGQNSDIDILYGLSGDANSKIDNLEQFIKSKSPQAMATKVAITFVSGSGERNQVILRIYKSPAEVLMGFDCCSIGFDGTDVYAMPRAIKAVTTSNIVSRSRSLTETRLFKYAL 1011
2110.....2120.....2130.....2140.....2150.....2160.....2170.....2180.....2190.....2200.....2210.....2220.....2230.....2240.....2250



PARP4 - *M. musculus* (NP_001139450.2) LADVLPDLRGKNEVITICLDCSSSMGEGVTFQAKQVALYALSLIGEEQ-----KVINMQFGTGKELFSYPKCITDS-KMATFIMSAAPSMGNTDFWKVLRRLSLLYPS 959
 PARP4 - *R. norvegicus* (XP_341327.3) LADVLPDLRGKNEVITICLDCSSSMGEGVTFQAKQVALYALSLIGEEQ-----KVINVMRFGTGKELFSYPKCITNS-KLATFIMSAAPSMGNTDFWKVLRRLSLFYPS 965
 PARP4 - *H. sapiens* (NP_006428.2) LDVDLPDLASSEVITICLDCSSSMGEGVTLQAKQVALYALSLVIGEEQ-----KVINIQFGTGKELFSYPKBITNS-TMAAFIMSATPMGNTDFWKTLRLSLLYPA 966
 PARP4 - *S. purpuratus* (XP_781157.2) IQSELIADP---EVVLLDCSTSMKGEPRQDAKTKCMILQSLPEKS-----RFNVITFGTDFTELFPTVEVQORLLEALFFIEGARSVGSSEAWRPLRLSLLLPM 842
 PARP3.a - *H. sapiens* (NP_001003931.2) EKNITMALMDLDVKKMPLGKLSKQIARGFEALEALFEALKGPTDG-----GQSLLEELSSSFYTVIPBNFGRS-QPPINSPELLQAKKDMMLVLAI 299
 PARP3.b - *H. sapiens* (NP_005476.3) EKNITMALMDLDVKKMPLGKLSKQIARGFEALEALFEALKGPTDG-----GQSLLEELSSSFYTVIPBNFGRS-QPPINSPELLQAKKDMMLVLAI 292
 PARP3 - *M. musculus* (NP_663594.2) EKNAMTLMNLDVKKMPLGKLSKQIARGFEALEALFEAMKNPTGD-----GQSLLEELSSCFYTVIPBNFGRS-RPPINSPELLQAKKDMMLVLAI 286
 PARP3 - *R. norvegicus* (NP_001008329.1) EKNAMTLMNLDVKKMPLGKLSKQIARGFEALEALFEAMKNPTGD-----GQSLLEELSSCFYTVIPBNFGRS-RPPINSPELLQAKKDMMLVLAI 285
 PARP2 - *D. discoideum* (XP_627393.1) MERIMTHAKYDLKKMPLGKLSKQITKGLVLEKQIEDVMGSKS-----GESLSTLSSRFYTIIPBAFGRS-VPPVINDNQMLIEKNMMLQNLAI 468
 PARP1 - *M. musculus* (NP_031441.2) MKKALVVEYEDLQKMPGLGKLSRQIQAAYSILSEVQQAQVSGSS-----ESQILDLENRFYTLIPDFGMK-KPFLNNADSVQAKVEMLDNLAI 771
 PARP1 - *R. norvegicus* (NP_037195.1) MKKALVVEYEDLQKMPGLGKLSRQIQAAYSILSEVQQAQVSGSS-----ESQILDLENRFYTLIPDFGMK-KPFLNNADSVQAKVEMLDNLAI 771
 PARP1 - *H. sapiens* (NP_001609.2) MKKAMVVEYEDLQKMPGLGKLSRQIQAAYSILSEVQQAQVSGSS-----DSQILDLENRFYTLIPDFGMK-KPFLNNADSVQAKVEMLDNLAI 771
 PARP1 - *S. purpuratus* (XP_001196870.1) LKKTMLFEFIDLEKMPGLGKLSKQIEDAMRVLTDLQKLLTDKAP-----RSQILDLENRFYTLIPBNFGLK-STPLLDLDITQAKTMQLDNLAI 735
 Smp_129260 - *S. mansoni* MEKTMASFEFIDLEKMPGLGKLSKQIEBAMVDVNSLSQLITSRPTKQSQSGLD-----RTQILSESTRFYTLIPDFGMK-TPPMLDNKKITTKIRMLIEDLAI 738
 PARP2.1 - *H. sapiens* (NP_005475.2) MEEMMMEMKYNTKKAPLGLTVAQIKAGYQSLKKIEDCIRAGQB-----GRALMEACNEFYTRIPDFGLR-TPPLIRTQKELSEKIQLLEALGDI 340
 PARP2.2 - *H. sapiens* (NP_001036083.1) MEEMMMEMKYNTKKAPLGLTVAQIKAGYQSLKKIEDCIRAGQB-----GRALMEACNEFYTRIPDFGLR-TPPLIRTQKELSEKIQLLEALGDI 327
 PARP2 - *M. musculus* (NP_033762.1) MEEMMIEMKYNTKKAPLGLTVAQIKAGYQSLKKIEDCIRAGQB-----GRALVEACNEFYTRIPDFGLS-IPPVIRTEKELSDKVKLLEALGDI 316
 PARP2 - *R. norvegicus* (NP_001099500.1) MEEMMIEMKYNTKKAPLGLTVAQIKAGYQSLKKIEDCIRAGQB-----GRALVEACNEFYTRIPDFGLS-IPPVIRTEKELSDKVKLLEALGDI 315
 PARP1.A - *D. discoideum* (XP_647821.1) MKKSLSLQELFVQKMPGLGKLSQNDKAMEVLNRIQELLETIANES-----RNLLIDCAREFYTLIPBNFGRS-QTAPLIDTVDLIKAKMQLVETLIV 700
 PARP1.B - *D. discoideum* (XP_647172.1) MKKSLSLQELFVQKMPGLGKLSQNDKAMEVLNRIQELLETIANES-----NIKSEIMADSSKFYTIIPERFEGGLM-SKTEPIDNKLIVKCLIRLDVSLAI 560
 PARP5 - *M. musculus* (NP_780300.2) IAALLIKYNTCVNADKNAFTPLBEAAQKGRDQLCAILLAGADPTLKNQSGQTPLDI-----AADDIRALLIDAMPEALPTCKFPQT-VVSASLISPASPSCLSAASSIDNI 988
 PARP5 - *R. norvegicus* (NP_001099554.1) IAALLIKYNTCVNADKNAFTPLBEAAQKGRDQLCAILLAGADPTLKNQSGQTPLDI-----AADDIRALLIDAMPEALPTCKFPQT-VVSASLISPASPSCLSAASSIDNI 721
 PARP5 - *H. sapiens* (NP_003738.2) IAALLIKYNTCVNADKNAFTPLBEAAQKGRDQLCAILLAGADPTLKNQSGQTPLDI-----AADDIRALLIDAMPEALPTCKFPQT-VVSASLISPASPSCLSAASSIDNI 995
 PARP6 - *M. musculus* (NP_001157107.1) VAALLIKYNA CVNADKNAFTPLBEAAQKGRDQLCAILLAGADPTLKNQSGQTPLDI-----VADDVSAALLIAMPSPALPTCYKQVLSGVRBEGATADALSSGSPSPSLSAASSLNI 844
 PARP6 - *R. norvegicus* (NP_001101077.1) VAALLIKYNA CVNADKNAFTPLBEAAQKGRDQLCAILLAGADPTLKNQSGQTPLDI-----VADDVSAALLIAMPSPALPTCYKQVLSGVRBEGATADALSSGSPSPSLSAASSLNI 844
 PARP5 - *H. sapiens* (NP_0079511.1) VAALLIKYNA CVNADKNAFTPLBEAAQKGRDQLCAILLAGADPTLKNQSGQTPLDI-----VADDVSAALLIAMPSPALPTCYKQVLSGVRBEGATADALSSGSPSPSLSAASSLNI 844
 PARP5 - *S. purpuratus* (XP_001186587.1) IAALLIKYNTCVNADRWNTPLBEAAQKGRDQLCAILLAGADPTLKNQSGQTPLDI-----VADDVRSLLLDALPPTAIKSESG-LPGPTTTPTSPASILLISGVKGI 834
 PARP3 - *D. discoideum* (XP_629373.1) ISBQLKNLKITDIMPGRISKDLQKAITVTKGSEAVEGIRLIEBEANKRASSFTNATTVSGVSGSGGDSSTIDKPEPNEFPLNDKESLKLNEFYELIPSNFST-----ERMVILKSQETITATTLIQLNLD 2302
 PARP6 - *S. purpuratus* (XP_793640.2) LKNSFVVTENGLETQLGALSMAGIEEAKSILNEINNVLNKGIDIN-----QKIEYIDKMSLSGDFYMLVNDSEFTBQ-MEPINDATQITLQMLNADMAIL 2108
 PARP4 - *D. discoideum* (XP_629945.1) LKNSFVVTENGLETQLGALSMAGIEEAKSILNEINNVLNKGIDIN-----QENLEMLSSRFYQLVPLSKISK-KNRDSKSWINSFEELNQLSEL 418
 PARP5 - *D. discoideum* (XP_647086.1) RGFSTRVPELKKRTPMQICSSDGKSGILRLILIMEFKEVTKGSDPS-----SFNLGGASDYSLEIFPNQNWNVN-SAVNFNNKESQFPAKKKGFKCHLI 1114
2260.....2270.....2280.....2290.....2300.....2310.....2320.....2330.....2340.....2350.....2360.....2370.....2380.....2390.....2400



PARP4 - *M. musculus* (NP_001139450.2) EGFERNILLISDGLQSES--LTLQIVKRNQIBTRVFTCAVGSTANREILRLISQ--CGAGVVEFYFNKSKKBSWKKQIIAQMTRIRSES--CBSVSVKWQQLS----RDAPFLQAPAMVPSLFEND-----RLLYVGFIPTBCTQA 1089

PARP4 - *R. norvegicus* (XP_341327.3) EGFERNILLISDGLQSES--LTLQIVKRNQIBTRVFTCAVGSTANREILRLISQ--CGAGVVEFYFNKSKKBSWKKQIIAQMTRIRSES--CBSVSVKWQQLS----RDAPFLQAPTQVPSLFEND-----RLLYVGFIPTBCTQA 1095

PARP4 - *H. sapiens* (NP_006428.2) RGSERNILLVSDGLQDES--LTLQIVKRSRBPTRLFACGIGSTANREILRLISQ--CGAGVVEFYFNKSKKBSWKKQIIAQMTRIRSES--CBSVSVKWQQLN----PDVPEALQAPAQVPSLFEND-----RLLYVGFIPTBCTQA 1096

PARP3.a - *H. sapiens* (NP_001003931.2) ELAQALQAVS--BQEKTVFVEBPFLDRDYQLLKCQQLQLLDSGAPYKVIQTYLEQ--TGS--NARCPTLQRIWKNVQEGEDRFQABS--KLGNRKLWBSGTINMAVVAAILTSGLRIMP--BSGGR--VGKGIYFASENSKS 429

PARP3.b - *H. sapiens* (NP_005476.3) ELAQALQAVS--BQEKTVFVEBPFLDRDYQLLKCQQLQLLDSGAPYKVIQTYLEQ--TGS--NARCPTLQRIWKNVQEGEDRFQABS--KLGNRKLWBSGTINMAVVAAILTSGLRIMP--BSGGR--VGKGIYFASENSKS 422

PARP3 - *M. musculus* (NP_663594.2) ELAQTLQAAFGEKEEVEBPFLDRDYQLLKCQQLQLLDSGAPYKVIQTYLEQ--TGN--SYRCPDLRRBWKVNRGEGEDRFQABS--KLGNRKLWBSGTINMAVVAAILTSGLRIMP--BSGGR--VGKGIYFASENSKS 417

PARP3 - *R. norvegicus* (NP_001008329.1) ELAQTLQAAFGEKEE--KVEBPFLDRDYQLLKCQQLQLLDSGAPYKVIQTYLEQ--TGN--SYRCPDLRRBWKVNRGEGEDRFQABS--KLGNRKLWBSGTINMAVVAAILTSGLRIMP--BSGGR--VGKGIYFASENSKS 415

PARP2 - *D. discoideum* (XP_627393.1) SIATNIKDSSEDE----SNILILEYAKLKTIDQPLDENSCYKNILLYVKN--TYQ--GGKKPTIVNIFKIDRGGADRYKTKK--HLGNRKLWBSGTINMAVVAAILTSGLRIMP--BSGGR--VGKGIYFADCMSS 597

PARP1 - *M. musculus* (NP_031441.2) EVAYSLLRGSGDDSSKD--PIDVNYKLTDKIKVVDRESEAEVIRKYVKN--TGAATTENAYDLEVIDIFKIEREGSQRYKPEFR--QLANRKLWBSGTINMAVVAAILTSGLRIMP--BSGGR--VGKGIYFADCMSS 904

PARP1 - *R. norvegicus* (NP_037195.1) EVAYSLLRGSGDDSSKD--PIDVNYKLTDKIKVVDRESEAEVIRKYVKN--TGAATTENAYDLEVIDIFKIEREGSQRYKPEFR--QLANRKLWBSGTINMAVVAAILTSGLRIMP--BSGGR--VGKGIYFADCMSS 904

PARP1 - *H. sapiens* (NP_001609.2) EVAYSLLRGSGDDSSKD--PIDVNYKLTDKIKVVDRESEAEVIRKYVKN--TGAATTENAYDLEVIDIFKIEREGSQRYKPEFR--QLANRKLWBSGTINMAVVAAILTSGLRIMP--BSGGR--VGKGIYFADCMSS 904

PARP1 - *S. purpuratus* (XP_001196870.1) ELAYSMLKETG--EAGVD--PIDVBYOKLCPMEVVDKKSDFKLIKEYIDN--TGAATTENAYRISVEEVFRINRDGEGTREFKPEFR--KLANRKLWBSGTINMAVVAAILTSGLRIMP--BSGGR--VGKGIYFADCMSS 867

Smp_129260 - *S. mansoni* ELAYKMLQTKG--DSKRN--PLDSEYQLATKLEPLDLSNCEYKILLYVRE--TGAATTETQTYLEVLNLFVEVRDGGDSRF--AKCKTAQANKQLLWBSGSRQTNMNGILSGGLRIAPPEAPATGYM--FGKGIYFADIVSKS 871

PARP2.1 - *H. sapiens* (NP_005475.2) ELAIKLVKTEL--QSPEE--PLDQBYRNLCALRPLDDESEYFKVISCYQLS--TGAATTESDYMTMLLDLFEVEKDGK--EAFREDLBNRMLLWBSGSRMNSNVGILSGGLRIAPPEAPATGYM--FGKGIYFADIVSKS 470

PARP2.2 - *H. sapiens* (NP_001036083.1) ELAIKLVKTEL--QSPEE--PLDQBYRNLCALRPLDDESEYFKVISCYQLS--TGAATTESDYMTMLLDLFEVEKDGK--EAFREDLBNRMLLWBSGSRMNSNVGILSGGLRIAPPEAPATGYM--FGKGIYFADIVSKS 457

PARP2 - *M. musculus* (NP_033762.1) ELAIKLVKSER--QGLEE--PLDQBYRNLCALRPLDDESEYFKVISCYQLS--TGAATTESDYMTMLLDLFEVEKDGK--EAFREDLBNRMLLWBSGSRMNSNVGILSGGLRIAPPEAPATGYM--FGKGIYFADIVSKS 446

PARP2 - *R. norvegicus* (NP_001099500.1) ELAIKLVKSER--QGLEE--PLDQBYRNLCALRPLDDESEYFKVISCYQLS--TGAATTESDYMTMLLDLFEVEKDGK--EAFREDLBNRMLLWBSGSRMNSNVGILSGGLRIAPPEAPATGYM--FGKGIYFADIVSKS 445

PARP1.A - *D. discoideum* (XP_647821.1) DIAANLKKQTE--SLEGN--MIDNQYITLTKITLTKDSDVYKILVDYVAN--SQDKQFR--TNICQDILSLERENSEKFTDPA--KDKNRLLWBSGTINMAVVAAILTSGLRIMP--BSGGR--VGKGIYFADIVSKS 831

PARP1.B - *D. discoideum* (XP_641722.1) EVVNQLKRLST--STSGN--SIDNQYITLTKITLTKDSDVYKILVDYVAN--SQDKQFR--TNICQDILSLERENSEKFTDPA--KDKNRLLWBSGTINMAVVAAILTSGLRIMP--BSGGR--VGKGIYFADIVSKS 690

PARP5 - *M. musculus* (NP_780300.2) TGPLTDLAVGGASNAGD--AAGAEKKEGE--VAGLDNMNISQELKSLGLEHLRD--IFETEQTITLDVLADMGHEELKEIGINAYGRRHKLKIGVERLLISGQQLNPNYLLNNSGSGTILIDLSPDDK--EFQSVVEEMQSTVR 1123

PARP5 - *R. norvegicus* (NP_001099554.1) TGPLTDLAVGGASNAGD--AAGAEKKEGE--VAGLDNMNISQELKSLGLEHLRD--IFETEQTITLDVLADMGHEELKEIGINAYGRRHKLKIGVERLLISGQQLNPNYLLNNSGSGTILIDLSPDDK--EFQSVVEEMQSTVR 721

PARP5 - *H. sapiens* (NP_003738.2) TGPLTDLAVGGASNAGD--AAGAEKKEGE--VAGLDNMNISQELKSLGLEHLRD--IFETEQTITLDVLADMGHEELKEIGINAYGRRHKLKIGVERLLISGQQLNPNYLLNNSGSGTILIDLSPDDK--EFQSVVEEMQSTVR 1130

PARP6 - *M. musculus* (NP_001157107.1) SGGFSELSAVVSSSAAG--ATGLQRKE--DSGIDFSITQFIRNLGLEHLMD--IFEREQTITLDVLVEMGSELKEIGINAYGRRHKLKIGVERLLISGQQLNPNYLLNNSGSGTILIDLSPDDK--EFQSVVEEMQSTVR 977

PARP6 - *R. norvegicus* (NP_001101077.2) SGGFSELSAVVSSSAAG--ATGLQRKE--DSGIDFSITQFIRNLGLEHLMD--IFEREQTITLDVLVEMGSELKEIGINAYGRRHKLKIGVERLLISGQQLNPNYLLNNSGSGTILIDLSPDDK--EFQSVVEEMQSTVR 977

PARP5 - *H. sapiens* (NP_079511.1) SGGFSELSAVVSSSAAG--ASSLEKKE--VPGVDSTQFIRNLGLEHLMD--IFEREQTITLDVLVEMGSELKEIGINAYGRRHKLKIGVERLLISGQQLNPNYLLNNSGSGTILIDLSPDDK--EFQSVVEEMQSTVR 977

PARP5 - *S. purpuratus* (XP_001186587.1) SGAVGGITPIGQVQVVDG--GIQFERLAVGNNEMDLSVCSLSNLQDLDRD--IFEREQTITLDVLVEMGSELKEIGINAYGRRHKLKIGVERLLISGQQLNPNYLLNNSGSGTILIDLSPDDK--EFQSVVEEMQSTVR 969

PARP3 - *D. discoideum* (XP_629373.1) ETIVSKILIAABQNTTMD--YDYCFKALGASLEKIDANSQFGLIKKYSN--TGCT--KKIVNQLYRVRKKGDEDALAC--LDNKLWBSGTINMAVVAAILTSGLRIMP--BSGGR--VGKGIYFADIVSKS 2429

PARP6 - *S. purpuratus* (XP_793640.2) ELTGNEFLSAQHRVDVN--PLDYIYRCLDCETEPLAEDDMAQLIQIQLK--TKEY--HDVNQYIRYRVRKKGDEDALAC--LDNKLWBSGTINMAVVAAILTSGLRIMP--BSGGR--VGKGIYFADIVSKS 2237

PARP4 - *D. discoideum* (XP_629945.1) MNMKDLTNSFNSNKTTS--SKNBLMKYIYALNTBIEHLQASAGYQIFIRNLSNPHBQKADINDGKILNLCYRDKKLSDNFDLVG--NVQYLYBGSKPNLVGLSLRGLLPPDYVKQIGGRMD--FGYLGSGIYFSDVSS 560

PARP5 - *D. discoideum* (XP_647086.1) VVGTAKEGKASWCKKCKG--TEPNBDSQDVTGKIWI TENPQOQLTGSFHP--VNDNSWYDLNQPSTTTTIDMKKGLNYKYRIINNLVDSDIPDYSPRSLSSBGTITFIDSNLLSLAAGFSGNVLKSMLSLTKYQVNTIDDL 1262

.....2410.....2420.....2430.....2440.....2450.....2460.....2470.....2480.....2490.....2500.....2510.....2520.....2530.....2540.....2550



PARP4 - *M. musculus* (NP_001139450.2) TLQAFIQEKEFCMTVSTTELQKTGTGTMIKLAARALIRDYEDGILADDET--EMKKNIMKSLIILSKENSLITQFTSFVAVEKRDVNEPPLANAFSISLAKEDVDFLPYVSWQERQPEASISQTHIDSSRLKENKLSGGGVIL 1235

PARP4 - *R. norvegicus* (XP_341327.3) TLQAFIQEKEFCMTVSTTELQKTGTGTMIKLAARALIRDYEDGILADDET--EMKKNIMKSLIILSKENSLITQFTSFVAVEKRDVNEPPLANAFSISLAKEDVDFLPYVSWQERQPEASISQTHIDSSRLKENKLSGGGVIL 1220

PARP4 - *H. sapiens* (NP_006428.2) TLQAFIQEKEFCMTVSTTELQKTGTGTMIKLAARALIRDYEDGILADDET--EMKKNIMKSLIILSKENSLITQFTSFVAVEKRDVNEPPLANAFSISLAKEDVDFLPYVSWQERQPEASISQTHIDSSRLKENKLSGGGVIL 1221

PARP4 - *S. purpuratus* (XP_781157.2) LARLVGRALVRDYDIGSFARDVFT--ETRKYLKYNLITDLSIRLSITITPISFIALEKRDG--PAESIVARILEQAKVAQSNFSYSSAEKYYN 1068

PARP3.a - *H. sapiens* (NP_001003931.2) AGYVIGMKCGAABVGYMFLGVALGREHHINDNPSLKSPPPGEDSVIARG--ATEPDTQDTELELDGQVVPVQGPVPCEPFS--TFQSSEYLLYQESQRLRYLLEL 540

PARP3.b - *H. sapiens* (NP_005476.3) AGYVIGMKCGAABVGYMFLGVALGREHHINDNPSLKSPPPGEDSVIARG--ATEPDTQDTELELDGQVVPVQGPVPCEPFS--TFQSSEYLLYQESQRLRYLLEL 538

PARP3 - *M. musculus* (NP_663594.2) AGYVITMCGGBQVGYMFLGVALGREHHINDNPSLKSPPPGEDSVIARG--QTEPDAQDIELDGQVVPVQGPVPCEPFS--TFQSSEYLLYQESQRLRYLLEL 523

PARP3 - *R. norvegicus* (NP_001008329.1) ASYVTAMRCGSBQVGYMFLGVALGKVHITMDPSLKSPPPGEDSVIARG--QTEPDAQDIELDGQVVPVQGPVPCEPFS--TFQSSEYLLYQESQRLRYLLEL 526

PARP2 - *D. discoideum* (XP_627393.1) ANYCR--TVGSNDP--CMLGQVALGKTADLARDT--YMKKQPNSSSTWALG--TVPEDEK--VEFQDTEGCTIPFGQMPFS--QKGV--SCYBQVYVDVAQVQLKYLQLRN-- 700

PARP1 - *M. musculus* (NP_031441.2) ANYCB--TSQGDPIGLILLGVALGNMYELKHASHISK--LPKGGKSVKGLG--KTTPDES--ASITLED--VEVPLGTGIPSGVNDT--CLLYNEYIYVDIAQVNLKYLKIKFNKFTSLW 1014

PARP1 - *R. norvegicus* (NP_037195.1) ANYCB--TSQGDPIGLILLGVALGNMYELKHASHISK--LPKGGKSVKGLG--KTTPDES--ASITLED--VEVPLGTGIPSGVNDT--CLLYNEYIYVDIAQVNLKYLKIKFNKFTSLW 1014

PARP1 - *H. sapiens* (NP_001609.2) ANYCB--TSQGDPIGLILLGVALGNMYELKHASHISK--LPKGGKSVKGLG--KTTPDES--ANISLDG--VDVPLGTGIPSGVNDT--CLLYNEYIYVDIAQVNLKYLKIKFNKFTSLW 1014

PARP1 - *S. purpuratus* (XP_001196870.1) ANYCY--ANASSNIGLMLISDALGDMYELYGAKGMSK--PPAKGSTKGLG--RTCPDES--GLVTIEDNLQVPMGKGCDSNINNT--SLLYNEYIYVDIAQVQMYLKKMFNINC-- 975

Smp_129260 - *S. mansoni* ANYCF--TTQSQPEGLLLCIVILGDMNECLOAD--ASD--LEPKYBSRKGLG--SVTPDES--TFETNKDGVVPIGKPIDSNVNT--TLCYNEYIYVNVSVQKYLVRVKEFYK 977

PARP2.1 - *H. sapiens* (NP_005475.2) ANYCF--ASRLKNTGLLLSVALGQCNELLEANPKAEGLLQKSTKGLG--KMAPSA--EFVTLNG--STVPLGPASDTGILNPDGYTLNNEYIYVNVSVQKYLVRVKEFYK 583

PARP2.2 - *H. sapiens* (NP_001036083.1) ANYCF--ASRLKNTGLLLSVALGQCNELLEANPKAEGLLQKSTKGLG--KMAPSA--EFVTLNG--STVPLGPASDTGILNPDGYTLNNEYIYVNVSVQKYLVRVKEFYK 570

PARP2 - *M. musculus* (NP_033762.1) ANYCF--ASRLKNTGLLLSVALGQCNELLEANPKAEGLLQKSTKGLG--KMAPSA--EFVTLNG--STVPLGPASDTGILNPDGYTLNNEYIYVNVSVQKYLVRVKEFYK 559

PARP2 - *R. norvegicus* (NP_001099500.1) ANYCF--ASRLKNTGLLLSVALGQCNELLEANPKAEGLLQKSTKGLG--KMAPSA--EFVTLNG--STVPLGPASDTGILNPDGYTLNNEYIYVNVSVQKYLVRVKEFYK 558

PARP1.A - *D. discoideum* (XP_647821.1) FSYCF--TSSDCEPALMLLCVSLGDMNELKEDTYMER--APAPFSTKALG--M--AAPKRDGN--BELSDSDGLVPE--LGKISKTG--LSRSCCTENEFIVYKLEQVRIKYLRYNGK 938

PARP1.B - *D. discoideum* (XP_641722.1) GLYTG--ATKENETALIAICDVALGNSAALYEDTYMER--PQLGLSTKALGKR--PALYDQN--SCYQDKDEIFPSSVLKGPILIEFGSIVTEFFTENIYVNVSVQKYLVRVKEFYK 804

PARP5 - *M. musculus* (NP_780300.2) EBRDGGNAGGIFNRYNVTIRIKVYNKILRERCBQKQEVSEENANBNERNMLFBSGPFVNAITBKGFDERRAYIGGMFGAGIYFAENSSKSNQVYVIGGGTGCPFKDKRSYICBRQMLFCRVTLG 1253

PARP5 - *R. norvegicus* (NP_001099554.1) EBRDGGNAGGIFNRYNVTIRIKVYNKILRERCBQKQEVSEENANBNERNMLFBSGPFVNAITBKGFDERRAYIGGMFGAGIYFAENSSKSNQVYVIGGGTGCPFKDKRSYICBRQMLFCRVTLG 721

PARP5 - *H. sapiens* (NP_003738.2) EBRDGGNAGGIFNRYNVTIRIKVYNKILRERCBQKQEVSEENANBNERNMLFBSGPFVNAITBKGFDERRAYIGGMFGAGIYFAENSSKSNQVYVIGGGTGCPFKDKRSYICBRQMLFCRVTLG 1260

PARP6 - *M. musculus* (NP_001157107.1) EBRDGGGAGGVFNRYNLIKIKVYNKILRERCBQKQEVSEENANBNERNMLFBSGPFVNAITBKGFDERRAYIGGMFGAGIYFAENSSKSNQVYVIGGGTGCPFKDKRSYICBRQMLFCRVTLG 1107

PARP6 - *R. norvegicus* (NP_001101077.2) EBRDGGGAGGVFNRYNLIKIKVYNKILRERCBQKQEVSEENANBNERNMLFBSGPFVNAITBKGFDERRAYIGGMFGAGIYFAENSSKSNQVYVIGGGTGCPFKDKRSYICBRQMLFCRVTLG 1107

PARP5 - *H. sapiens* (NP_079511.1) EBRDGGGAGGVFNRYNLIKIKVYNKILRERCBQKQEVSEENANBNERNMLFBSGPFVNAITBKGFDERRAYIGGMFGAGIYFAENSSKSNQVYVIGGGTGCPFKDKRSYICBRQMLFCRVTLG 1107

PARP5 - *S. purpuratus* (XP_001186587.1) EBRDGGGAGGVFNRYNLIKIKVYNKILRERCBQKQEVSEENANBNERNMLFBSGPFVNAITBKGFDERRAYIGGMFGAGIYFAENSSKSNQVYVIGGGTGCPFKDKRSYICBRQMLFCRVTLG 1099

PARP3 - *D. discoideum* (XP_629373.1) LNYCG--SWDSSANSFLLSVALGQCNELLEANPKAEGLLQKSTKGLG--RTGPNDDSLILNNGVALPSPEQVKGDTSD--YALEMNEYIYVDVQKYLVRVKEFYK 2536

PARP6 - *S. purpuratus* (XP_793640.2) YDYAD--YDYGDYGEDFBSFLVDEVALGNMYELKHASHISK--LEPKGGKSVKGLG--KTTPDES--ANISLDG--VDVPLGTGIPSGVNDT--CLLYNEYIYVDIAQVNLKYLKIKFNKFTSLW 2342

PARP4 - *D. discoideum* (XP_629945.1) TYTSP--IGEGKSRFIMSSVSGLKVKESKIQPSIQCAPSGGSSCKGLK--NEEPDADQDLILFTGAVEPLGTGTPKRVKPSG--STFENPDLFKNNEYVNVSVQKYLVRVKEFYK 644

PARP5 - *D. discoideum* (XP_647086.1) GYTFIYHAFSSGNKCLELLQLNASTSLRNPSEYGLTCAMLCKFYNNDAFN--RIISSPRVFKIKCYNKVNLNRQWNLSSAANTFAPKALAPPEMIPSSSLKTDQYLFKSVTNSDLELKKLLSLPFRKCFDPLGNSLBYA 1408

.....2560.....2570.....2580.....2590.....2600.....2610.....2620.....2630.....2640.....2650.....2660.....2670.....2680.....2690.....2700



PARP4 - <i>M. musculus</i> (NP_001139450.2)	QPVSVSSEVNEKPSLLLAARKRKIKTKKCS--LDISTDFEDRTAVAQSEATAQSL-----NFHLPLSVRPOLKAVEQQLBGNRLKPKQGGFRKLLMAKKCRNVP	1379
PARP4 - <i>R. norvegicus</i> (XP_341327.3)	QPFSSISSEGNELSLTAARKCKVKTRKMRN--LKVSTDFEGTFAMAQSETTAQS-----DFHLPLSVCPQPVKLLKKRKFQKLR-----	1298
PARP4 - <i>H. sapiens</i> (NP_006428.2)	QSLLASSEWPEELKSKRKRRKIPFSKRKMLSQPEVSDFEEDGLGVLPFTSNLERGGVEKLLDLSWTESCKPTATEPLFKKVSPESTSTSSFFPILAPAVG-----	1324
PARP4 - <i>S. purpuratus</i> (XP_781157.2)	SAFNMAKENMSNMQSLERLCOLEMSKFTVVRVKGDAEKALQNIQPALTDMSA-----	1119
PARP3.a - <i>H. sapiens</i> (NP_001003931.2)		540
PARP3.b - <i>H. sapiens</i> (NP_005476.3)		533
PARP3 - <i>M. musculus</i> (NP_663594.2)		528
PARP3 - <i>R. norvegicus</i> (NP_001008329.1)		526
PARP2 - <i>D. discoideum</i> (XP_627393.1)		700
PARP1 - <i>M. musculus</i> (NP_031441.2)		1014
PARP1 - <i>R. norvegicus</i> (NP_037195.1)		1014
PARP1 - <i>H. sapiens</i> (NP_001609.2)		1014
PARP1 - <i>S. purpuratus</i> (XP_001196870.1)		975
Smp_129260 - <i>S. mansoni</i>		977
PARP2.1 - <i>H. sapiens</i> (NP_005475.2)		583
PARP2.2 - <i>H. sapiens</i> (NP_001036083.1)		570
PARP2 - <i>M. musculus</i> (NP_033762.1)		559
PARP2 - <i>R. norvegicus</i> (NP_001099500.1)		558
PARP1.A - <i>D. discoideum</i> (XP_647821.1)		938
PARP1.B - <i>D. discoideum</i> (XP_641722.1)		804
PARP5 - <i>M. musculus</i> (NP_780300.2)	LQFSIMKMAEAPFGGHSVIGRPSVNGLAYAEYVIYRGQAYPEYLLITYQIMKPEAPSQTATAAEQKT-----	1320
PARP5 - <i>R. norvegicus</i> (NP_001099554.1)		721
PARP5 - <i>H. sapiens</i> (NP_003738.2)	LQFSIMKMAEAPFGGHSVIGRPSVNGLAYAEYVIYRGQAYPEYLLITYQIMKPEAPSQTATAAEQKT-----	1327
PARP6 - <i>M. musculus</i> (NP_001157107.1)	LQFSAMKMAESFPFGHSVTGRPSVNGLAYAEYVIYRGQAYPEYLLITYQIVRPEGMVDG-----	1166
PARP6 - <i>R. norvegicus</i> (NP_001101077.2)	LQFSAMKMAESFPFGHSVTGRPSVNGLAYAEYVIYRGQAYPEYLLITYQIVRPEGMVDG-----	1166
PARP5 - <i>H. sapiens</i> (NP_079511.1)	LQFSAMKMAESFPFGHSVTGRPSVNGLAYAEYVIYRGQAYPEYLLITYQIMRPEGMVDG-----	1166
PARP5 - <i>S. purpuratus</i> (XP_001186587.1)	LQFSAMKMAEAPFGGHSVIGRPSVGGLAYAEYVIYRGQAYPEYLLITYQIVKPDSTEK-----	1157
PARP3 - <i>D. discoideum</i> (XP_629373.1)		2536
PARP6 - <i>S. purpuratus</i> (XP_793640.2)		2342
PARP4 - <i>D. discoideum</i> (XP_629945.1)		644
PARP5 - <i>D. discoideum</i> (XP_647086.1)	VLSPEPESVIALKEKGGLDINTPTNIFGQSVLHFAKSTIGTIQGWTKTIFLENLGIKLSPIVLENQLSQIIQSLKNSN-----	1489
	2710.....2720.....2730.....2740.....2750.....2760.....2770.....2780.....2790.....2800.....2810.....2820.....2830.....2840.....2850	

PARP4 - <i>M. musculus</i> (NP_001139450.2)	APPPPLPLPLPGTGLPSPLFGSTPFPPLPGGTLIPPPSSSLFGGTLIPPPPLPGGTHIPPPPIPGGTLIPPSLFLGGTGLPPPPILSAGTHIPPPPLSAGTHIPPPPLIPAGTHIPPPPIITGSTPFPFSSSLFGGTLIPPPPLPG	1529
PARP4 - <i>R. norvegicus</i> (XP_341327.3)		1298
PARP4 - <i>H. sapiens</i> (NP_006428.2)		1324
PARP4 - <i>S. purpuratus</i> (XP_781157.2)		1119
PARP3.a - <i>H. sapiens</i> (NP_001003931.2)		540
PARP3.b - <i>H. sapiens</i> (NP_005476.3)		533
PARP3 - <i>M. musculus</i> (NP_663594.2)		528
PARP3 - <i>R. norvegicus</i> (NP_001008329.1)		526
PARP2 - <i>D. discoideum</i> (XP_627393.1)		700
PARP1 - <i>M. musculus</i> (NP_031441.2)		1014
PARP1 - <i>R. norvegicus</i> (NP_037195.1)		1014
PARP1 - <i>H. sapiens</i> (NP_001609.2)		1014
PARP1 - <i>S. purpuratus</i> (XP_001196870.1)		975
Smp_129260 - <i>S. mansoni</i>		977
PARP2.1 - <i>H. sapiens</i> (NP_005475.2)		583
PARP2.2 - <i>H. sapiens</i> (NP_001036083.1)		570
PARP2 - <i>M. musculus</i> (NP_033762.1)		559
PARP2 - <i>R. norvegicus</i> (NP_001099500.1)		558
PARP1.A - <i>D. discoideum</i> (XP_647821.1)		938
PARP1.B - <i>D. discoideum</i> (XP_641722.1)		804
PARP5 - <i>M. musculus</i> (NP_780300.2)		1320
PARP5 - <i>R. norvegicus</i> (NP_001099554.1)		721
PARP5 - <i>H. sapiens</i> (NP_003738.2)		1327
PARP6 - <i>M. musculus</i> (NP_001157107.1)		1166
PARP6 - <i>R. norvegicus</i> (NP_001101077.2)		1166
PARP5 - <i>H. sapiens</i> (NP_079511.1)		1166
PARP5 - <i>S. purpuratus</i> (XP_001186587.1)		1157
PARP3 - <i>D. discoideum</i> (XP_629373.1)		2536
PARP6 - <i>S. purpuratus</i> (XP_793640.2)		2342
PARP4 - <i>D. discoideum</i> (XP_629945.1)		644
PARP5 - <i>D. discoideum</i> (XP_647086.1)		1489
	2860.....2870.....2880.....2890.....2900.....2910.....2920.....2930.....2940.....2950.....2960.....2970.....2980.....2990.....3000	

PARP4 - <i>M. musculus</i> (NP_001139450.2)	GTETPPPPPIPGGTLIPSPSSLFGGTLPPPLLPAGTETPPPPPIGSTETPPPPSSLFGGTLPPPPFAGTQFSLSPIGFIPPKLGPPKLSSSEKLVGDNIHDSPPPLLQFK----	ILCSRDMGFSCTATFSGSFASKTFDPGKFS	1674
PARP4 - <i>R. norvegicus</i> (XP_341327.3)	-----	-----FIPTNSCREMKNYSEKLAKANDICDSEPPILRCFRGASPKITSSRGIGFRGG--TFEDSFAGSKTFDPGKFS	1367
PARP4 - <i>H. sapiens</i> (NP_006428.2)	-----	-----SYLPPTARASPAISFASYSRQVASFQSAAPPRQFDAS---QFSQGEVPGTCADWIFQASCPITGPFQNPFS	1393
PARP3.a - <i>H. sapiens</i> (NP_001003931.2)	-----	-----	1119
PARP3.b - <i>H. sapiens</i> (NP_005476.3)	-----	-----	540
PARP3 - <i>M. musculus</i> (NP_663594.2)	-----	-----	533
PARP3 - <i>R. norvegicus</i> (NP_001008329.1)	-----	-----	528
PARP2 - <i>D. discoideum</i> (XP_627393.1)	-----	-----	526
PARP1 - <i>M. musculus</i> (NP_031441.2)	-----	-----	700
PARP1 - <i>R. norvegicus</i> (NP_037195.1)	-----	-----	1014
PARP1 - <i>H. sapiens</i> (NP_001609.2)	-----	-----	1014
PARP1 - <i>S. purpuratus</i> (XP_001196870.1)	-----	-----	1014
Smp_129260 - <i>S. mansoni</i>	-----	-----	975
PARP2.1 - <i>H. sapiens</i> (NP_005475.2)	-----	-----	977
PARP2.2 - <i>H. sapiens</i> (NP_001036083.1)	-----	-----	583
PARP2 - <i>M. musculus</i> (NP_033762.1)	-----	-----	570
PARP2 - <i>R. norvegicus</i> (NP_001099500.1)	-----	-----	559
PARP1.A - <i>D. discoideum</i> (XP_647821.1)	-----	-----	558
PARP1.B - <i>D. discoideum</i> (XP_641722.1)	-----	-----	938
PARP5 - <i>M. musculus</i> (NP_780300.2)	-----	-----	804
PARP5 - <i>R. norvegicus</i> (NP_001099554.1)	-----	-----	1320
PARP5 - <i>H. sapiens</i> (NP_003738.2)	-----	-----	721
PARP6 - <i>M. musculus</i> (NP_001157107.1)	-----	-----	1327
PARP6 - <i>R. norvegicus</i> (NP_001101077.2)	-----	-----	1166
PARP5 - <i>H. sapiens</i> (NP_079511.1)	-----	-----	1166
PARP5 - <i>S. purpuratus</i> (XP_001186587.1)	-----	-----	1157
PARP3 - <i>D. discoideum</i> (XP_629373.1)	-----	-----	2536
PARP6 - <i>S. purpuratus</i> (XP_793640.2)	-----	-----	2342
PARP4 - <i>D. discoideum</i> (XP_629945.1)	-----	-----	644
PARP5 - <i>D. discoideum</i> (XP_647086.1)	-----	-----NNSDNEFVSKIPSTFMKNYVNDNSFTILNLTQQPQTFGGFGSTQSFGGSTMIGGGFGSTAQSFGGFG	1556
	3010.....3020.....3030.....3040.....3050.....3060.....3070.....3080.....3090.....3100.....3110.....3120.....3130.....3140.....3150		

PARP4 - <i>M. musculus</i> (NP_001139450.2)	QGPNNISFS---PKAPIMGVLBQSPFCSEPPKPPSAPPLVINVLCSEAP-----QSYFLNLQSAABQSPNNRVSEI---IMESVESSELPSDYSSRDASVLALEGANDSLGGSSFEETDTDEAAAFIANDLLTSIET	1800	
PARP4 - <i>R. norvegicus</i> (XP_341327.3)	QDLNNIVSS---PKAPILAAATQSEPLRSEPPKPLSVPLVVCSESELP-----QSSSFFBQSGSVHRSPNYRMSI---MASLRSAISLDYSAWDC---VLEADIS--LDGGSSFEETDTDEAAAYTACEFLTSMET	1485	
PARP4 - <i>H. sapiens</i> (NP_006428.2)	SEYCGIVFSGSSLSAQSAPLQBEFGGTTTRPSAGTFPELDSQLEFSLEPTDPPDIRGFGSYEPSSASPFEPQPSAASLTANLRPLMASALEFALCSQSRTPVILCLLESVG-SLEGSRCVPVAFQSSDTESDELSEVLQDSCELIQIC	1542	
PARP4 - <i>S. purpuratus</i> (XP_781157.2)	-----	1119	
PARP3.a - <i>H. sapiens</i> (NP_001003931.2)	-----	540	
PARP3.b - <i>H. sapiens</i> (NP_005476.3)	-----	533	
PARP3 - <i>M. musculus</i> (NP_663594.2)	-----	528	
PARP3 - <i>R. norvegicus</i> (NP_001008329.1)	-----	526	
PARP2 - <i>D. discoideum</i> (XP_627393.1)	-----	700	
PARP1 - <i>M. musculus</i> (NP_031441.2)	-----	1014	
PARP1 - <i>R. norvegicus</i> (NP_037195.1)	-----	1014	
PARP1 - <i>H. sapiens</i> (NP_001609.2)	-----	1014	
PARP1 - <i>S. purpuratus</i> (XP_001196870.1)	-----	975	
Smp_129260 - <i>S. mansoni</i>	-----	977	
PARP2.1 - <i>H. sapiens</i> (NP_005475.2)	-----	583	
PARP2.2 - <i>H. sapiens</i> (NP_001036083.1)	-----	570	
PARP2 - <i>M. musculus</i> (NP_033762.1)	-----	559	
PARP2 - <i>R. norvegicus</i> (NP_001099500.1)	-----	558	
PARP1.A - <i>D. discoideum</i> (XP_647821.1)	-----	938	
PARP1.B - <i>D. discoideum</i> (XP_641722.1)	-----	804	
PARP5 - <i>M. musculus</i> (NP_780300.2)	-----	1320	
PARP5 - <i>R. norvegicus</i> (NP_001099554.1)	-----	721	
PARP5 - <i>H. sapiens</i> (NP_003738.2)	-----	1327	
PARP6 - <i>M. musculus</i> (NP_001157107.1)	-----	1166	
PARP6 - <i>R. norvegicus</i> (NP_001101077.2)	-----	1166	
PARP5 - <i>H. sapiens</i> (NP_079511.1)	-----	1166	
PARP5 - <i>S. purpuratus</i> (XP_001186587.1)	-----	1157	
PARP3 - <i>D. discoideum</i> (XP_629373.1)	-----	2536	
PARP6 - <i>S. purpuratus</i> (XP_793640.2)	-----	2342	
PARP4 - <i>D. discoideum</i> (XP_629945.1)	-----	644	
PARP5 - <i>D. discoideum</i> (XP_647086.1)	QSFGGFGQSFQPKPIASGGFGSTAIPFGGFGQSFGGGSAISGGFGSTAQSFQGPKEITIGSSGFGSLAVSFGGFGQFQGGSATSGGFGSSTPQSTPAFFSSFGIGGKFAAKIPEPSASIPASGFVPLASNISATPTGLFSNTQBSLKNIPQN	1706	
	3160.....3170.....3180.....3190.....3200.....3210.....3220.....3230.....3240.....3250.....3260.....3270.....3280.....3290.....3300		

PARP4 - <i>M. musculus</i> (NP_001139450.2)	SDDEKAFQDHD-----QSEPVWASLFAIQTEGFWKLTPELGLILNLNVNALLSLSEKGIKSLGKGRRLDLLIAULLVLQFLYTKLEQGMVAKSLINMDDAFISRNIPWAFENIKKAREWARKTEGOYPSIQRIET	1938
PARP4 - <i>R. norvegicus</i> (XP_341327.3)	PRERFVIGDDEG-----RQSEVSWTSLFAIQTEGFWKLTPELGLILNLNVNALLSLSEKGIKSLGKGRRLDLLIAULLVLQFLYTKLEQGMVAKSLINMDDAFISRNIPWAFENIKKAREWARKTEGOYPSIQRIET	1624
PARP4 - <i>H. sapiens</i> (NP_006428.2)	DIKDDSLICFLVKKEDDEIVCIQBWQDAVFWTELLSLQTEGFWKLTPELGLILNLNTNGLSFTKQKGIQSLGVKGRCLLDLIAATMLVLQFIRTRLEKRGIVEKSLMRMDDASISRNIPWAFENIKKAREWARKTEGOYPSIQRIET	1692
PARP4 - <i>S. purpuratus</i> (XP_781157.2)	-----	1119
PARP3.a - <i>H. sapiens</i> (NP_001003931.2)	-----	540
PARP3.b - <i>H. sapiens</i> (NP_005476.3)	-----	533
PARP3 - <i>M. musculus</i> (NP_663594.2)	-----	528
PARP3 - <i>R. norvegicus</i> (NP_001008329.1)	-----	526
PARP2 - <i>D. discoideum</i> (XP_627393.1)	-----	700
PARP1 - <i>M. musculus</i> (NP_031441.2)	-----	1014
PARP1 - <i>R. norvegicus</i> (NP_037195.1)	-----	1014
PARP1 - <i>H. sapiens</i> (NP_001609.2)	-----	1014
PARP1 - <i>S. purpuratus</i> (XP_001196870.1)	-----	975
Smp_129260 - <i>S. mansoni</i>	-----	977
PARP2.1 - <i>H. sapiens</i> (NP_005475.2)	-----	583
PARP2.2 - <i>H. sapiens</i> (NP_001036083.1)	-----	570
PARP2 - <i>M. musculus</i> (NP_033762.1)	-----	559
PARP2 - <i>R. norvegicus</i> (NP_001099500.1)	-----	558
PARP1.A - <i>D. discoideum</i> (XP_647821.1)	-----	938
PARP1.B - <i>D. discoideum</i> (XP_641722.1)	-----	804
PARP5 - <i>M. musculus</i> (NP_780300.2)	-----	1320
PARP5 - <i>R. norvegicus</i> (NP_001099554.1)	-----	721
PARP5 - <i>H. sapiens</i> (NP_003738.2)	-----	1327
PARP6 - <i>M. musculus</i> (NP_001157107.1)	-----	1166
PARP6 - <i>R. norvegicus</i> (NP_001101077.2)	-----	1166
PARP5 - <i>H. sapiens</i> (NP_079511.1)	-----	1166
PARP5 - <i>S. purpuratus</i> (XP_001186587.1)	-----	1157
PARP3 - <i>D. discoideum</i> (XP_629373.1)	-----	2536
PARP6 - <i>S. purpuratus</i> (XP_793640.2)	-----	2342
PARP4 - <i>D. discoideum</i> (XP_629945.1)	-----	644
PARP5 - <i>D. discoideum</i> (XP_647086.1)	MGGSSVSNVSLSTAKPAILLNSTQFLESSVMAQCILYLVDDLSTTKKLPDQTVKRIKELLESLYLEIFNCFHAFLLNTNEXALIENTILLALKNYDQKQ-----	1803
	3310.....3320.....3330.....3340.....3350.....3360.....3370.....3380.....3390.....3400.....3410.....3420.....3430.....3440.....3450	

PARP4 - <i>M. musculus</i> (NP_001139450.2)	GKQWESATKQLLGICQDQNTS-LERILYYSQG	1969
PARP4 - <i>R. norvegicus</i> (XP_341327.3)	GKQWESATKQLLGICQDQNTS-LERILYYSQG	1655
PARP4 - <i>H. sapiens</i> (NP_006428.2)	GNDWDSATKQLLGICQISTVSPLEBVLVYSQG	1724
PARP4 - <i>S. purpuratus</i> (XP_781157.2)	-----	1119
PARP3.a - <i>H. sapiens</i> (NP_001003931.2)	-----	540
PARP3.b - <i>H. sapiens</i> (NP_005476.3)	-----	533
PARP3 - <i>M. musculus</i> (NP_663594.2)	-----	528
PARP3 - <i>R. norvegicus</i> (NP_001008329.1)	-----	526
PARP2 - <i>D. discoideum</i> (XP_627393.1)	-----	700
PARP1 - <i>M. musculus</i> (NP_031441.2)	-----	1014
PARP1 - <i>R. norvegicus</i> (NP_037195.1)	-----	1014
PARP1 - <i>H. sapiens</i> (NP_001609.2)	-----	1014
PARP1 - <i>S. purpuratus</i> (XP_001196870.1)	-----	975
Smp_129260 - <i>S. mansoni</i>	-----	977
PARP2.1 - <i>H. sapiens</i> (NP_005475.2)	-----	583
PARP2.2 - <i>H. sapiens</i> (NP_001036083.1)	-----	570
PARP2 - <i>M. musculus</i> (NP_033762.1)	-----	559
PARP2 - <i>R. norvegicus</i> (NP_001099500.1)	-----	558
PARP1.A - <i>D. discoideum</i> (XP_647821.1)	-----	938
PARP1.B - <i>D. discoideum</i> (XP_641722.1)	-----	804
PARP5 - <i>M. musculus</i> (NP_780300.2)	-----	1320
PARP5 - <i>R. norvegicus</i> (NP_001099554.1)	-----	721
PARP5 - <i>H. sapiens</i> (NP_003738.2)	-----	1327
PARP6 - <i>M. musculus</i> (NP_001157107.1)	-----	1166
PARP6 - <i>R. norvegicus</i> (NP_001101077.2)	-----	1166
PARP5 - <i>H. sapiens</i> (NP_079511.1)	-----	1166
PARP5 - <i>S. purpuratus</i> (XP_001186587.1)	-----	1157
PARP3 - <i>D. discoideum</i> (XP_629373.1)	-----	2536
PARP6 - <i>S. purpuratus</i> (XP_793640.2)	-----	2342
PARP4 - <i>D. discoideum</i> (XP_629945.1)	-----	644
PARP5 - <i>D. discoideum</i> (XP_647086.1)	-----	1803
	3460.....3470.....3480...	

Figura A.3: Alinhamento da proteína Smp_129260 pertencente à família PARP de *S. mansoni* com suas respectivas ortólogas. Sequências recuperadas utilizando a entrada Smp_129260 como “pergunta” em alinhamento local.

PARP4 - *M. musculus* (NP_001139450.2) TABFLADQKT-RRESTGKQTSSEGALEYVESVEDLKRQGFLLQEEFTATATQLAASEKIQAILLEEVISSGALSQEVSDLEVIWTEALGHLENTLLKPVNSMSLNDVSKAEGILLLVKTALKNGDSFGQDQKTMAEYRLLPBRPASE 329

PARP4 - *R. norvegicus* (XP_341327.3) AABFLAEQKVTRASTGKQTSKGALEYVESVEDLKRQGFLLQEEFTATATQLAASEKIQAILLEEVISSGALSQEVSDLEVIWTEALGHLENTLLKPVNSMSLNDVSKAEGILLLVKTALKNGDSFGQDQKTMAEYRLLPBRPASE 335

PARP4 - *H. sapiens* (NP_006428.2) SSGFLDDGMETRRQFAIKKTSSEDASEYFENYIEELKKQGFLLQEEFTATATQLAASEKIQAILLEEVISSGALSQEVSDLEVIWTEALGHLENTLLKPVNSMSLNDVSKAEGILLLVKAALKNGETAEQDQKMMTEYRLLPBRPASE 336

PARP4 - *S. purpuratus* (XP_781157.2) DDLYKQHTSSGDRASMAPVSSVNSNRWIG--SEALRKTLTYRETSPTQGLSSEVAKLVNDVWKEAMG--KKEELAVEVASILPGVAKAEAVLQMN--ILQKRKSKBQGEYEDENDDSDAEIETLQEEFYALIPBHDYMQS 199

PARP3.a - *H. sapiens* (NP_001003931.2) -----MSLLFLAMAPKPKVQVQT----- 18

PARP3.b - *H. sapiens* (NP_005476.3) -----MAPKPKVQVQT----- 11

PARP3 - *M. musculus* (NP_663594.2) -----MAPKPKASVQT----- 11

PARP3 - *R. norvegicus* (NP_001008329.1) -----MAPKPKSSMQT----- 11

PARP2 - *D. discoideum* (XP_627393.1) -----MPKKRQLSQSDEDVKTITTTTSTSTKPLTEIFDGIIVCFSGTFSVTQDELKKKVEGCGASTSKTCTAKVTBLVSTVDDFKNGTAVSKALKSGIPIVTEGFIKK 106

PARP2.1 - *H. sapiens* (NP_005475.2) -----

PARP2.2 - *H. sapiens* (NP_001036083.1) -----

PARP2 - *M. musculus* (NP_003762.1) -----

PARP2 - *R. norvegicus* (NP_001099500.1) -----

Smp_145810.1 - *S. mansoni* -----

PARP1 - *M. musculus* (NP_031441.2) TLGDFAAEYAKSNRSMCKG--CLEKTEKQGMRLSKK-MVDPEKPFQGLMIRWYBPTCFVKKRDELGRPEYASAS--QLKGFSLISAEQK--SALKKQLPAKNEGKRRKGEVDGDEVAKKSKKKGKDKSSKLEKALKAQNELIW 247

PARP1 - *R. norvegicus* (NP_037195.1) TLGDFAAEYAKSNRSTCKG--CMKTEKQGMRLSKK-MLDPEKPFQGLMIRWYBPTCFVKNRDELGRPEYASAS--QLKGFSLISAEQK--SALKKQLPAKNEGKRRKGEVDGDEVAKKSKKKGKDKSSKLEKALKAQNELIW 247

PARP1 - *H. sapiens* (NP_001609.2) TLGDFAAEYAKSNRSTCKG--CMKTEKQGMRLSKK-MVDPEKPFQGLMIRWYBPTCFVKNRDELGRPEYASAS--QLKGFSLISAEQK--SALKKQLPAKNEGKRRKGEVDGDEVAKKSKKKGKDKSSKLEKALKAQNELIW 246

PARP1 - *S. purpuratus* (XP_001196870.1) TLAQFIVGYASSGRCQCBGSGCSSEKAMTAVRIALL-KPMEEELDYGPPPCWYVVDVCFVNAKKEKENDYTEWPAKASMLTDFNLKDTCKKMLEKFKKAMEKTKGQKQKGTDPPE-----AKKAAFKIS-----KLRDRLKTDNDQLW 205

PARP1.A - *D. discoideum* (XP_647821.1) WHHLKCKCP--QVPSFTDLHWRYLWRWDDQLSIKT--HYFSSEKYPDKSASEVQREKYLKALNEVKDSIADNLKGAIKNIIOYNGYVVDKVSFVLLHBLSDWMLKGRPGRCPTCKNFDILFNGLIEYQCKGWISGFTCKDWNKGSIERW 196

PARP1.B - *D. discoideum* (XP_641722.1) YVHLSCMDPEFKIKIFYINQLKBYELLRWDDQLKIRK--ILG-----QTDGGLNLALSITYYNEVWRIKDLILISELKPAIKKLFLEFEPKLSLSESYLLBLADGLSYGRIGPCPSNGLTVLYDGKNYICRGFSSFSRSTWBGQEVKRY 199

PARP5 - *M. musculus* (NP_780300.2) GFGRKDVVEILLQMGANVBARDDGGIIPLENACSFGBAAVVSLLLCQGAENPARDNNWYTPLEBAAKGKIDVCIVLLQBGADENIRNTDGKSALDLADPSAKAVLTGEYKDKLLSAARSNGEEKLMALLTPLNVNCHASGRKSTPLE 367

PARP5 - *R. norvegicus* (NP_001099554.1) GFGRKDVVEILLQMGANVBARDDGGIIPLENACSFGBAAVVSLLLCQGAENPARDNNWYTPLEBAAKGKIDVCIVLLQBGADENIRNTDGKSALDLADPSAKAVLTGEYKDKLLSAARSNGEEKLMALLTPLNVNCHASGRKSTPLE 364

PARP5 - *H. sapiens* (NP_003738.2) GFGRKDVVEILLQMGANVBARDDGGIIPLENACSFGBAAVVSLLLCQGAENPARDNNWYTPLEBAAKGKIDVCIVLLQBGADENIRNTDGKSALDLADPSAKAVLTGEYKDKLLSAARSNGEEKLMALLTPLNVNCHASGRKSTPLE 374

PARP6 - *M. musculus* (NP_001157107.1) GFGRKDVVEILLQMGANVBARDDGGIIPLENACSFGBAAVVSLLLCQGAENPARDNNWYTPLEBAAKGKIDVCIVLLQBGADENIRNTDGKSALDLADPSAKAVLTGEYKDKLLSAARSNGEEKLMALLTPLNVNCHASGRKSTPLE 216

PARP6 - *R. norvegicus* (NP_001101077.2) GFGRKDVVEILLQMGANVBARDDGGIIPLENACSFGBAAVVSLLLCQGAENPARDNNWYTPLEBAAKGKIDVCIVLLQBGADENIRNTDGKSALDLADPSAKAVLTGEYKDKLLSAARSNGEEKLMALLTPLNVNCHASGRKSTPLE 216

PARP6 - *H. sapiens* (NP_079511.1) GFGRKDVVEILLQMGANVBARDDGGIIPLENACSFGBAAVVSLLLCQGAENPARDNNWYTPLEBAAKGKIDVCIVLLQBGADENIRNTDGKSALDLADPSAKAVLTGEYKDKLLSAARSNGEEKLMALLTPLNVNCHASGRKSTPLE 216

PARP5 - *S. purpuratus* (XP_001186587.1) KCSSSKKKTITKEKSKPKFKSKKQGEDEDEESSGSDDESSGDDDEKSSSDDEEREKSSSKSSSTAANGKPKQELKPIVKKSTGKRKNEDSDASSGDEDEEEDKTTTKKSKGKGSSKKVVKERVTAKVPTKASIKAKQTKKGNPNAIPVL 419

PARP3 - *D. discoideum* (XP_629373.1) QCKRAIRAVITNDMQLLQQLTDTKRVPSVTLQSRVAVQETALGYAIKANSBPTIRAFITELKNNPSRCMEPVSSLRKNTGSYNNMGLGAIVRAINVRSGGREGQDAFLKNVIGGLMLKLVGRNRRKAVAGELEKRGEEEGGCGFNRMSS 450

PARP3 - *S. purpuratus* (XP_793640.2) IDSCKKFKVSNYTLKLLKDFGSGSTAFITLNPKVDYVITTSANFFSTKTTTFLSNQDLISKILINEDYFISQKLEPTQIRKINDSYISGNKQDSQVNVNCKENDVVEKADDLLKILIN----- 144

PARP4 - *D. discoideum* (XP_629945.1) GRDGPKTLEVRVVDNLEDGIDLYSSINNEKTSRDKGKPKVKLSSSVSSSTSTESLITADSLEPLIKTIVENLYEANTQILNSFSVITITERGIELTGLVLSMEQVENGELVLKKINTYNGTNESSSVELEKTSSEFFTIIPKILGR 441

PARP5 - *D. discoideum* (XP_647086.1)310.....320.....330.....350.....360.....370.....380.....390.....400.....410.....420.....430.....440.....450

PARP4 - *M. musculus* (NP_001139450.2) EVNLR-LLAQKEDLQQLVRDMVNVCTNLKSKNPPSLAKYRALRCKIEBVDQNTTEFSRVRKEVLQNNRSEQPVILQIFRVGRVNEATEFLSKLGNVRLFBGSEPVNRLGILSRGLLLPKVAEDRG-VQRTDVGNLGSIGYFSDSLST 477

PARP4 - *R. norvegicus* (XP_341327.3) EVNLR-LLAQKEDLQQLVRDMVNVCTNLKSKNPPSLAKYRALRCKIEBVDQNTTEFSRVRKEVLQNNRSEQPVILQIFRVGRVNEATEFLSKLGNVRLFBGSEPVNRLGILSRGLLLPKVAEDRG-VQRTDVGNLGSIGYFSDSLST 483

PARP4 - *H. sapiens* (NP_006428.2) EVNLG-LLAKKADLQQLVRDMVNVCTNLKSKNPPSLAKYRALRCKIEBVDQNTTEFSRVRKEVLQNNRSEQPVILQIFRVGRVNEATEFLSKLGNVRLFBGSEPVNRLGILSRGLLLPKVAEDRG-VQRTDVGNLGSIGYFSDSLST 484

PARP4 - *S. purpuratus* (XP_781157.2) PIRLLSKVAEKDLQQMIRDAVYISETGWQKRPTEAKYRALRCYIQBLPDLBPEYKIRKLVQSTMSNMKNVNTFRIVAVSRPPDEEGYLADIGNDTLLEBAATKPNVNLGILSRGLLLMPKVVMEMNQORDEGILLGPIGYFDRTST 349

PARP3.a - *H. sapiens* (NP_001003931.2) -----EPEKKKGRQAGREE----- 33

PARP3.b - *H. sapiens* (NP_005476.3) -----EPEKKKGRQAGREE----- 26

PARP3 - *M. musculus* (NP_663594.2) -----EGS--KKRRQGTSEE----- 24

PARP3 - *R. norvegicus* (NP_001008329.1) -----EGS--KKRRQGTSEE----- 24

PARP2 - *D. discoideum* (XP_627393.1) STEASKLEEKDYSLSSNNDEE-----EEEEEEEEEEEEEEEE----- 144

PARP2.1 - *H. sapiens* (NP_005475.2) -----MAARRRSTGGGRAR----- 15

PARP2.2 - *H. sapiens* (NP_001036083.1) -----MAARRRSTGGGRAR----- 15

PARP2 - *M. musculus* (NP_003762.1) -----MAPRRQRSSSG--RR----- 13

PARP2 - *R. norvegicus* (NP_001099500.1) -----MAPRRRSGCG--RR----- 13

Smp_145810.1 - *S. mansoni* -----MKRPADSVG----- 9

PARP1 - *M. musculus* (NP_031441.2) NIKDELKKAQSTNDLKELLIFNQQVPSGESAILDRVADGMVFGALLPCKECS--QLVFKSD--ANYCTGDVTAWTKCMVKTO--NPSRKEWVTPKEFRE--ISYLKKLKVKKQ--RIEPPESAPLAPLESVTSAPTAVNSSAPAK 389

PARP1 - *R. norvegicus* (NP_037195.1) NIKDELKKAQSTNDLKELLIFNQQVPSGESAILDRVADGMVFGALLPCKECS--QLVFKSD--ANYCTGDVTAWTKCMVKTO--NPSRKEWVTPKEFRE--ISYLKKLKVKKQ--RIEPPESAPLAPLESVTSAPTAVNSSAPAK 389

PARP1 - *H. sapiens* (NP_001609.2) NIKDELKKAQSTNDLKELLIFNQQVPSGESAILDRVADGMVFGALLPCKECS--QLVFKSD--ANYCTGDVTAWTKCMVKTO--NPSRKEWVTPKEFRE--ISYLKKLKVKKQ--RIEPPESAPLAPLESVTSAPTAVNSSAPAK 388

PARP1 - *S. purpuratus* (XP_001196870.1) AIRDQLYRWKNNGLKDLILANDQLVPPGSEKRLDSVADGMVFGALEKCFEENGQLVSSSGLSEKCTGNLTSWIKQYRSKDVPSKRTWIEPEYELKEDIDYLNKFKFVAYNGKRLPFEESSEASQDAGDGKRTIKVKKPELK 355

PARP1.A - *D. discoideum* (XP_647821.1) AVQFEDLLS-KNFKLSTPKYBKDYKSTKYDADGEEEEEEEEEEQEQDKEQQTEENASGEAQDQDTSLEDNPDDEAVAGNECVNMVVAIAGAKVIGIAPTIKITLVQSHGGSEVVEDPDLNAILMISSEEVNNAKKTKKVQNAIIN 345

PARP1.B - *D. discoideum* (XP_641722.1) RTIIPKELMPTKSTFFKGYTFQIIEPEYVLEVYKETEGL--INSKKEIEITFALISISKD--NGSNNNNNNNNNDND 272

PARP5 - *M. musculus* (NP_780300.2) LAAGYNRVRIVQLLLQBGADVEAKDKGGLVPLENACSYGYEVEVTELLLKKGACVNMADLWQFTEPLEBAASKNRVIVCSLLLSBAGDPTLVNGBGKSADVMAPTPELRREKLYTEFKGBSLLQAARADLAKVKKTLALEIINFKQPSSET 517

PARP5 - *R. norvegicus* (NP_001099554.1) LAAGYNRVRIVQLLLQBGADVEAKDKGGLVPLENACSYGYEVEVTELLLKKGACVNMADLWQFTEPLEBAASKNRVIVCSLLLSBAGDPTLVNGBGKSADVMAPTPELRREKLYTEFKGBSLLQAARADLAKVKKTLALEIINFKQPSSET 514

PARP5 - *H. sapiens* (NP_003738.2) LAAGYNRVRIVQLLLQBGADVEAKDKGGLVPLENACSYGYEVEVTELLLKKGACVNMADLWQFTEPLEBAASKNRVIVCSLLLSBAGDPTLVNGBGKSADVMAPTPELRREKLYTEFKGBSLLQAARADLAKVKKTLALEIINFKQPSSET 524

PARP6 - *M. musculus* (NP_001157107.1) LAAGYNRVKIVQLLLQBGADVEAKDKGGLVPLENACSYGYEVEVTELLLKKGACVNMADLWQFTEPLEBAASKNRVIVCSLLLSYGADEPTLLGNKNSAIDLAPTAQLKKEKLSYEFKGBSLLQAARADVTRIKKBLSEVMNFKBPQTSET 366

PARP6 - *R. norvegicus* (NP_001101077.2) LAAGYNRVKIVQLLLQBGADVEAKDKGGLVPLENACSYGYEVEVTELLLKKGACVNMADLWQFTEPLEBAASKNRVIVCSLLLSYGADEPTLLGNKNSAIDLAPTAQLKKEKLSYEFKGBSLLQAARADVTRIKKBLSEVMNFKBPQTSET 366

PARP6 - *H. sapiens* (NP_079511.1) LAAGYNRVKIVQLLLQBGADVEAKDKGGLVPLENACSYGYEVEVTELLLKKGACVNMADLWQFTEPLEBAASKNRVIVCSLLLSYGADEPTLLGNKNSAIDLAPTAQLKKEKLSYEFKGBSLLQAARADVTRIKKBLSEVMNFKBPQTSET 366

PARP5 - *S. purpuratus* (XP_001186587.1) LAAGYNRISIVQMLLQCGADVEAKDKGGLVPLENACSYGYEVEVTELLLKKGACVNMADLWQFTEPLEBAASKNRVIVCSLLLSYGADEPTLLGNKNSAIDLAPTREKLDLQYFTRGBQVLEACRADLAKVKKTLADVVMNFBPBTMR 366

PARP3 - *D. discoideum* (XP_629373.1) EVDPGEFWEAKTATLISDFCCSICRSREASKAILENNIPLLKEIIKENRYNSLLSNWSSGLEKSPLEYAIIINNNIIEALELVKDAKDEAKLRPSLENFNDKASTQTSKYTYGENVRALTQGRGKGDEAFLEADSNNYQEBELTLEVQQTIN 569

PARP3 - *S. purpuratus* (XP_793640.2) EVLLCDPEELTFKAVSVKKKPBNDCLMPITGCAAINPNEKMLKELINAVEELNLADYKGRKILTYAAACTGSGPELELLIQRSAFADDTNQNTPLMVAASLNKTQNEVLMKKLKGEKGGVERNTFGQTPLYBAEKGENDAVRA 600

PARP4 - *D. discoideum* (XP_629945.1) -----PKHIPSVGYANLEK----- 159

PARP5 - *D. discoideum* (XP_647086.1) SSVVSSNTIRNLDQLNFKFELLQMLKDLVVKVSGTGKHALDMKRAKLTNLSLGRKYDYDVSVKNLLKQVEINDLNIYIQEKGDESSBLQFSKLLLESGSRASNFGILSRGLLLPKVIVNNGGRTDFGYLAGIYFGSDTST 591

.....460.....470.....480.....490.....500.....510.....520.....530.....540.....550.....560.....570.....580.....590.....600

PARP4 - *M. musculus* (NP_001139450.2) TWITELSLIQSEVAFVFFIPGIVA-----PWQDKALNENLQDTVEITIR-IKEIGAEQSFSLMSIEMPMYIEFISSDTHELRQK-----STD 804
 PARP4 - *R. norvegicus* (XP_341327.3) TWITELSLIQSEVAFVFFIPGIVA-----PWQDKALNENLQDTVEITIR-IKEIGAEQSFSLMSIEMPMYIEFISSDTHELRQK-----STD 810
 PARP4 - *H. sapiens* (NP_006428.2) TWITELSLILGTVGVFFMPATVA-----PWQDKALNENLQDTVEITIR-IKEIGAEQSFSLMSIEMPMYIEFISSDTHELRQK-----RTD 811
 PARP4 - *S. purpuratus* (XP_781157.2) TWITELSLIEGGKMAFYLLGSA-----FWLQEEIRGTLTEETQALTGVSASNTERKESLQITMEMLSNISLVESPEVLEKVK-----RKE 689
 PARP3.a - *H. sapiens* (NP_001003931.2) QAEDAEQSL-----AVVKVDVGEVVRITVTRVQPCSLDPAQKILITNIFSKEMFKNTMALMDLL-----VKK 222
 PARP3.b - *H. sapiens* (NP_005476.3) QAEDAEQSL-----AVVKVDVGEVVRITVTRVQPCSLDPAQKILITNIFSKEMFKNTMALMDLL-----VKK 215
 PARP3 - *M. musculus* (NP_663594.2) QGEAEQSL-----AVVKVYSGEVVRITVVK-----PCSLDPAQKILITNIFSKEMFKNAMTLMNLL-----VKK 209
 PARP3 - *R. norvegicus* (NP_001008329.1) QGEAEQSL-----AVVKVD-GEVVRITVVK-----PCSLDPAQKILITNIFSKEMFKNAMTLMNLL-----VKK 208
 PARP2 - *D. discoideum* (XP_627393.1) DYSTDSEKPKNG-----ASTTATTTTTTKVVEKKKPCSLDERVQELVLKIFDVMMERTMTEAKY-----LKK 393
 PARP2.1 - *H. sapiens* (NP_005475.2) DYATNTQDEE-----ETKKEESLKSPLKPSQLDLRVQELIKLIGNVQAMEEMMEMKYN-----TKK 264
 PARP2.2 - *H. sapiens* (NP_001036083.1) DYATNTQDEE-----ETKKEESLKSPLKPSQLDLRVQELIKLIGNVQAMEEMMEMKYN-----TKK 251
 PARP2 - *M. musculus* (NP_033762.1) DYAASTQDES-----KTKKEETLK-----PSQLDLRVQELIKLIGNVQMEEMMIEMKY-----TKR 240
 PARP2 - *R. norvegicus* (NP_001099500.1) DYAASTEDEN-----KTKQEEETSK-----PSQLDLRVQELIKLIGNVQMEEMMIEMKY-----TKR 239
 Smp_145810.1 - *S. mansoni* DYGVQDENAT-----AKKKVKKTK-----SRLEPAVQVLLIKLIDFSNMEQVTEELKY-----TKR 189
 PARP1 - *M. musculus* (NP_031441.2) DYQDEEAVK-----KLTVPKPGTK-----SKLEKPVQELVGMIFDVSMKKALVEEIL-----LQK 695
 PARP1 - *R. norvegicus* (NP_037195.1) DYQDEEAVK-----KLTVPKPGTK-----SKLEKPVQELVGMIFDVSMKKALVEEIL-----LQK 695
 PARP1 - *H. sapiens* (NP_001609.2) DYQDEEAVK-----KLTVPKPGTK-----SKLEKPVQELVGMIFDVSMKKALVEEIL-----LQK 695
 PARP1 - *S. purpuratus* (XP_001196870.1) SYD-EEERIT-----SSKERAGKT-----SQLEPKQIQSLMKMIFDLSELKKTMLEFEL-----LEK 659
 PARP1.A - *D. discoideum* (XP_647821.1) DDQNDDEEENIL-----VETVLKRRKSETTTTSTQETEPKKBGLPQVRVLDLVKLMFDPMMKKQLQSMNV-----TEK 623
 PARP1.B - *D. discoideum* (XP_641722.1) EENVGEFFSSG-----GDNEVEAPIVAPVNTKPSKLLQPVQSLVNLFLDSILMKKSLTSLQFL-----VQK 466
 PARP5 - *M. musculus* (NP_780300.2) GADVBAKDKGGL-----VPLNACSYGHEVAALLVRGASVNVADLWKFTPLBEAAAKGKY-----ICK 760
 PARP5 - *R. norvegicus* (NP_001099554.1) GADVBAKDKG-----MEQIQLRK-----TEMETP-----721
 PARP5 - *H. sapiens* (NP_003738.2) GADVBAKDKGGL-----VPLNACSYGHEVAALLVRGASVNVADLWKFTPLBEAAAKGKY-----ICK 767
 PARP6 - *M. musculus* (NP_001157107.1) GADVBAKDKGGL-----VPLNACSYGHEVAALLVRGASVNVADLWKFTPLBEAAAKGKY-----ICK 609
 PARP6 - *R. norvegicus* (NP_001101077.2) GADVBAKDKGGL-----VPLNACSYGHEVAALLVRGASVNVADLWKFTPLBEAAAKGKY-----ICK 609
 PARP6 - *H. sapiens* (NP_079511.1) GADVBAKDKGGL-----VPLNACSYGHEVAALLVRGASVNVADLWKFTPLBEAAAKGKY-----ICK 609
 PARP5 - *S. purpuratus* (XP_001186587.1) GAYVBAKDKGGL-----VPLNACSYGHEVEALLKRGALVNVADLWKFTPLBEAAAKGKY-----ICK 612
 PARP3 - *D. discoideum* (XP_629373.1) HYNASFKVIDSSKNLSILETAAYGWIDIRYLVRFQAPINFDNDWKTPLSVAIRKGFQCTKYLLDKDADANVDENNRSILLQSLVNSLSMALMENIKYLLVQKANVNBODKDLNGVLBVLSTALELPGVKKKQPNYVWGRQA 1005
 PARP3 - *S. purpuratus* (XP_793640.2) TNFTNEKNENILMAQRCTGSD-----QIELLKIVVDNMKNVSSDDKLANDIDAQTPAAQSNAPFKQAKARDASAGYTPLLRWAVTYNAPLLELSDSDINA 966
 PARP4 - *D. discoideum* (XP_629945.1) -----TQQLSLFRQSYITLTKMLDIIYKASKCLIKNFSVEVTENG-----IE 342
 PARP5 - *D. discoideum* (XP_647086.1) SELENVNGVDCIMG-----FNKQKSTGNDIKFKQKQENRFSNNMFDGNNWENVEIAGGSVLGCSLEGGIIG-----NTGFG 891
910.....920.....930.....940.....950.....960.....970.....980.....990.....1000.....1010.....1020.....1030.....1040.....1050



PARP4 - *M. musculus* (NP_001139450.2) CKAVVSTV-EGSSLDSSGFSLEIGRDAYLPR-----MWVKKEPKKESEACMLVQPELADVL-----PDLRGKNEVIIICLDCSSSMGVTFTQAKQVALYALSILGEBQKVNIMQFQTYGKELF 918
 PARP4 - *R. norvegicus* (XP_341327.3) CKAVISTV-EGSSLDSSGFSLEIGRDAYLPR-----MWVKKEPKKESEACMLVQPELADVL-----PDRREKNEVIIICLDCSSSMGVAFVQAKQIALYALSILGEBQKVNIMQFQTYGKELF 924
 PARP4 - *H. sapiens* (NP_006428.2) CKAVISTM-EGSSLDSSGFSLEIGLSAAYLPR-----MWVKKEPKKESEACMLVQPELDVLI-----PDLASESEVIIICLDCSSSMGVTFTQAKQIALYALSILGEBQKVNIMQFQTYGKELF 925
 PARP4 - *S. purpuratus* (XP_781157.2) MKATVVLG-DRVQLG-DGQQLLSILHPTNPR-----FWTTFDEPSCESYASMAVEYPIIQSEL-----IADP-----EVVLLDCSTSMKGEKQDAKKICKMILQSLPEKSRNVITFTGDTETELF 799
 PARP3.a - *H. sapiens* (NP_001003931.2) MPLGKLSK-QQIARGFEALEALSEALKGPTDG-----GQSLSELSSEFFYTVIPENFGS-----QPPFINSPPELLQAKKDMILVLADIELAQALQAVS-EQEKTVEEVPEPLRDYQLLK 330
 PARP3.b - *H. sapiens* (NP_005476.3) MPLGKLSK-QQIARGFEALEALSEALKGPTDG-----GQSLSELSSEFFYTVIPENFGS-----QPPFINSPPELLQAKKDMILVLADIELAQALQAVS-EQEKTVEEVPEPLRDYQLLK 323
 PARP3 - *M. musculus* (NP_663594.2) MPLGKLSK-QQIARGFEALEALSEAMKNETGD-----GQSLSELSSECFYTVIPENFGS-----RPPFINSPDVLQAKKDMILVLADIELAQTLQAAPGEEEEKVEEVPPEPLRDYQLLK 318
 PARP3 - *R. norvegicus* (NP_001008329.1) MPLGKLSK-QQIARGFEALEALSEAMKNETGD-----GQSLSELSSECFYTVIPENFGS-----RPPFINSPDVLQAKKDMILVLADIELAQTLQAAPGEE-EKVEEVPPEPLRDYQLLK 316
 PARP2 - *D. discoideum* (XP_627393.1) MPLGKLSK-NQITKGYVLVQLIDVGMGGKS-----GQSLSELSSEFFYTVIPENFGS-----VPPVINUNQMLEKMMMLQNLADIELATNLIKDSSEDE-SNILELAYAKLK 494
 PARP2.1 - *H. sapiens* (NP_005475.2) APLGKLTIV-AQIKAGYQSLKKIRED CIRAG QBGR-----ALMEA-CNEFFYTRIPEDFGLR-----TPPLIRIQKELSEKIQLEALGDIEIAIKLVKTEL-QSPEB-----PLQBYRNRLB 366
 PARP2.2 - *H. sapiens* (NP_001036083.1) APLGKLTIV-AQIKAGYQSLKKIRED CIRAG QBGR-----ALMEA-CNEFFYTRIPEDFGLR-----TPPLIRIQKELSEKIQLEALGDIEIAIKLVKTEL-QSPEB-----PLQBYRNRLB 353
 PARP2 - *M. musculus* (NP_033762.1) APLGKLTIV-AQIKAGYQSLKKIRED CIRAG QBGR-----ALVEA-CNEFFYTRIPEDFGLS-----IPPVIRTEKELSDKVKLEALGDIEIALKLVKSER-QGLEB-----PLQBYRNRLB 342
 PARP2 - *R. norvegicus* (NP_001099500.1) APLGKLTIV-AQIKAGYQSLKKIRED CIRAG QBGR-----ALVEA-CNEFFYTRIPEDFGLS-----IPPVIRTEKELSDKVKLEALGDIEIALKLVKSER-QGLEB-----PLQBYRNRLB 341
 Smp_145810.1 - *S. mansoni* APLGKLSK-SQIRAGYTALDKVSDMIDALSALSQEONT-----ETKARGVRKVKTNAGDKRLEQLILLA-CNDFYTRIPEDFGMR-----IPPVIRTMSEVSKSTELLEALSIEFAVNILKNQ-SSTEN-----LIDVNYKRLN 321
 PARP1 - *M. musculus* (NP_031441.2) MPLGKLSR-RQIQAAYSILSEVQAVSQS-----SSES-----QILLESNRFYTLIPEDFGMK-----KPELLNNADSVQAKVEMLDNLLDIEVAYSLIRGGSDSSKD-----PIIVNVEKLK 798
 PARP1 - *R. norvegicus* (NP_037195.1) MPLGKLSR-RQIQAAYSILSEVQAVSQS-----SSES-----QILLESNRFYTLIPEDFGMK-----KPELLNNADSVQAKVEMLDNLLDIEVAYSLIRGGSDSSKD-----PIIVNVEKLK 798
 PARP1 - *H. sapiens* (NP_001609.2) MPLGKLSR-RQIQAAYSILSEVQAVSQS-----SSDS-----QILLESNRFYTLIPEDFGMK-----KPELLNNADSVQAKVEMLDNLLDIEVAYSLIRGGSDSSKD-----PIIVNVEKLK 798
 PARP1 - *S. purpuratus* (XP_001196870.1) MPLGKLSR-KQIEDAYRVITDQLKLLTDK-----APRS-----GILDSNQFYTLIPENFGK-----STPLDLSLDIIQAKTQMLDLSLLDIEIAYSMIKETG-EAGVD-----PIIVBYQKLLK 726
 PARP1.A - *D. discoideum* (XP_647821.1) MPLGKIKK-SQLIEGYKVLSEIQQTLINTANFS-----RNLLIDTQVTLIKAKMQLVETLIDVIAANLKKQTE-SLEGN-----MTRNQYITLLK 761
 PARP1.B - *D. discoideum* (XP_641722.1) MPLGKLSQ-NQINKAYEVLNRIQELLEETIEKQSELPQLSPFADQAN-----IKSEIMAESSEKFTYTHIPERFEGGLM-----SKIPPIDNKELLVKCIRLVALSIEVVNQIKLLST-STSGN-----STPDNNTLLK 586
 PARP5 - *M. musculus* (NP_780300.2) LLLKRGADPTKKNRDGNTPFLDLVKGEDTDIQDLLRG-----DAALLDAAKKGCLARVQKLTCTP-----ENINCRDTQGRNSTPLBLAAGYNNLEVAEYLLLEBGAVNQAQDKGGLIPLANAASYGH 875
 PARP5 - *R. norvegicus* (NP_001099554.1) LLLKRGADPTKKNRDGNTPFLDLVKGEDTDIQDLLRG-----DAALLDAAKKGCLARVQKLTCTP-----ENINCRDTQGRNSTPLBLAAGYNNLEVAEYLLLEBGAVNQAQDKGGLIPLANAASYGH 721
 PARP5 - *H. sapiens* (NP_003738.2) LLLKRGADPTKKNRDGNTPFLDLVKGEDTDIQDLLRG-----DAALLDAAKKGCLARVQKLTCTP-----ENINCRDTQGRNSTPLBLAAGYNNLEVAEYLLLEBGAVNQAQDKGGLIPLANAASYGH 882
 PARP6 - *M. musculus* (NP_001157107.1) LLLQBGADPTKKNRDGNTPFLDLVKGEDTDIQDLLRG-----DAALLDAAKKGCLARVVKLTSSP-----DNVNCRDQGRSTPLBLAAGYNNLEVAEYLLQBGADVNQAQDKGGLIPLANAASYGH 724
 PARP6 - *R. norvegicus* (NP_001101077.2) LLLQBGADPTKKNRDGNTPFLDLVKGEDTDIQDLLRG-----DAALLDAAKKGCLARVVKLTSSP-----DNVNCRDQGRSTPLBLAAGYNNLEVAEYLLQBGADVNQAQDKGGLIPLANAASYGH 724
 PARP6 - *H. sapiens* (NP_079511.1) LLLQBGADPTKKNRDGNTPFLDLVKGEDTDIQDLLRG-----DAALLDAAKKGCLARVVKLTSSP-----DNVNCRDQGRSTPLBLAAGYNNLEVAEYLLQBGADVNQAQDKGGLIPLANAASYGH 724
 PARP5 - *S. purpuratus* (XP_001186587.1) LLLQBGADPTKKNRDGNTPFLDLVKGEDTDIQDLLRG-----DAALLDAAKKGCLARVQKLTCTP-----DNINCRDSQGRNSTPLBLAAGYNNLEVAEYLLLEBGAVNQAQDKGGLIPLANAASYGH 727
 PARP3 - *D. discoideum* (XP_629373.1) KPAEDPVKAEKRLQDLKIVETIENANLISKGASVNSKKNKG-----CTPLMLAKQENKIPITITLLGRSDVSLVGTSSSKSNILADIMKLLSLERKTDLLKSKDLKTIINQYKHEHTPLMSITIK 1130
 PARP3 - *S. purpuratus* (XP_793640.2) RITTKENR-KDVBAEKTVILLKMKKREPGDTPFPALDITLKYKPDINVRNK-----EGBTPLBLAVKAGTKLVQKLVKKGAGVNLKQKQKNDKILATPLNLMRDGEFDLVDILANASTVNTNPNPKITPLBYAAMSHB 1102
 PARP4 - *D. discoideum* (XP_629945.1) QDLGALSM-AQIEBAKSLINELNNINLKDGDIN-----KNDSSKSVNSFESINQLSLMMNMKDLTSFNSNKTTSESKNELDMKYALN 450
 PARP5 - *D. discoideum* (XP_647086.1) NSDIDIFLYGLSEDGANSKLDITETQIKSKSPQAMAR-----TKVATTFVSSSGFRNVQIVLRYKSPAVLMGPDIDCCSIGDGTVDVAMPERAKAVTTSQIVSMGRRLTYETPLFKYALRGS 1015
1060.....1070.....1080.....1090.....1100.....1110.....1120.....1130.....1140.....1150.....1160.....1170.....1180.....1190.....1200



PARP4 - *M. musculus* (NP_001139450.2) SYPKCITDS--KMAEEFMSAAP-SMGNDDFWKVLRYLSLLYES-----EGFRNILLISDGHQSESLTLQLVKRNIOGT-----990

PARP4 - *R. norvegicus* (XP_341327.3) SYPKCITNN--KLATEEFMSAAP-SMGNDDFWKVLRYLSFLYES-----EGLRNILLISDGHQSESLTLQLVKRNIOGT-----996

PARP4 - *H. sapiens* (NP_006428.2) SYPKHITSN--TMAAEFMSAAT-TMGNDDFWKTLRYLSLLYPA-----EGSRNILLISDGHQSESLTLQLVKRSREBT-----997

PARP4 - *S. purpuratus* (XP_781157.2) PTVEPVGQRQLLEALEFIEGARS-VGSSSEANRPLRLSLSLPM-----NSARNVLLISDGHLTNEKLTLELASKYKEVN-----873

PARP3.a - *H. sapiens* (NP_001003931.2) CQLQLLSGA-FEYKVIQTYLEQ-TGS---NRCPTTQBIWKVN-----QEGEDRFQAESKLGNRKLLWEGT-----393

PARP3.b - *H. sapiens* (NP_005476.3) CQLQLLSGA-FEYKVIQTYLEQ-TGS---NRCPTTQBIWKVN-----QEGEDRFQAESKLGNRKLLWEGT-----386

PARP3 - *M. musculus* (NP_663594.2) CQLQLLSGE-SEYKAIQTYLEQ-TGN---SYRCPDRLRVWKVN-----REGGDRFQAESKLGNRKLLWEGT-----381

PARP3 - *R. norvegicus* (NP_001008329.1) CQLQLLDGE-SEYKAIQTYLEQ-TGN---GYRRPDLQBVWKVN-----REGGDRFQAESKLGNRKLLWEGT-----379

PARP2 - *D. discoideum* (XP_627393.1) TDIQPLDENS-CFYKNILLYVKN-TYQ---GGKPTIVNIFKID-----RDGHADRYTKKKKLGNRKLLWEGS-----557

PARP2.1 - *H. sapiens* (NP_005475.2) CALRPLDEES-YEFKVISQYLLQS-THAPTSDYTMTLIDLFVEE-----KDGEKHAFR--EDLENRMILLWEGS-----430

PARP2.2 - *H. sapiens* (NP_001036083.1) CALRPLDEES-YEFKVISQYLLQS-THAPTSDYTMTLIDLFVEE-----KDGEKHAFR--EDLENRMILLWEGS-----417

PARP2 - *M. musculus* (NP_033762.1) CALRPLDEES-NEFKVISQYLLQS-THAPTCKDYTMTLIDVFVEE-----KEGEKHAFR--EDLENRMILLWEGS-----406

PARP2 - *R. norvegicus* (NP_001099500.1) CALRPLDEES-NEFKVISQYLLQS-THAPTCKDYTMTLIDVFVEE-----KEGEKHAFR--EDLENRMILLWEGS-----405

Smp_145810.1 - *S. mansoni* CDIIPLRSTD-FMYSLLTDYMBE-TBGVTENWYTLTIDLFECR-----KSTQEEF---KDYGNRMILLWEGS-----384

PARP1 - *M. musculus* (NP_031441.2) TDIKVVDRDS-EEAEVIRKYVKN-THATTENAYDLEVIDIFKIE-----REGSQRKYKFFROLNRRLLWEGS-----864

PARP1 - *R. norvegicus* (NP_037195.1) TDIKVVDRDS-EEAEVIRKYVKN-THATTENAYDLEVIDIFKIE-----REGSQRKYKFFROLNRRLLWEGS-----864

PARP1 - *H. sapiens* (NP_001609.2) TDIKVVDRDS-EEAEIIRKYVKN-THATTENAYDLEVIDIFKIE-----REGSCQRKYKFFROLNRRLLWEGS-----864

PARP1 - *S. purpuratus* (XP_001196870.1) CPMEVVDKKS-DEEKLKIKYTDN-THAATENWYRLSVEEVERIN-----RDGHGTRFKFFAKKLENRLLWEGS-----827

PARP1.A - *D. discoideum* (XP_647821.1) TKLTPLDRDS-VVYKILVDYVAN-SQDKOFR-TNICVQDILLSLE-----RNNSERFTEWAKDKNRLLWEGS-----791

PARP1.B - *D. discoideum* (XP_641722.1) ADIKPLDRDS-FLFRNIEEFALS-TVDPRLG-YSIDVLDVFKVD-----RLSD-DQFSQWESNENRMLLFBS-----650

PARP5 - *M. musculus* (NP_780300.2) VDIALLIKYNTCVNATDKWFT-FLBEAAQKGRTOQLCALLLAGADPTM-----KNQEGQTPDLDTATDIRALLIDAMPEPALPTCFKPKQAT-----963

PARP5 - *R. norvegicus* (NP_001099554.1) VDIALLIKYNTCVNATDKWFT-FLBEAAQKGRTOQLCALLLAGADPTM-----KNQEGQTPDLDTATDIRALLIDAMPEPALPTCFKPKQAT-----721

PARP5 - *H. sapiens* (NP_003738.2) VDIALLIKYNTCVNATDKWFT-FLBEAAQKGRTOQLCALLLAGADPTM-----KNQEGQTPDLDTATDIRALLIDAMPEPALPTCFKPKQAT-----970

PARP6 - *M. musculus* (NP_001157107.1) VDVAALLIKYNACVNATDKWFT-FLBEAAQKGRTOQLCALLLAGADPTL-----KNQEGQTPDLDTATDIRALLIDAMPEPALPTCFKPKQAT-----818

PARP6 - *R. norvegicus* (NP_001101077.2) VDVAALLIKYNACVNATDKWFT-FLBEAAQKGRTOQLCALLLAGADPTL-----KNQEGQTPDLDTATDIRALLIDAMPEPALPTCFKPKQAT-----818

PARP6 - *H. sapiens* (NP_079511.1) VDVAALLIKYNACVNATDKWFT-FLBEAAQKGRTOQLCALLLAGADPTL-----KNQEGQTPDLDTATDIRALLIDAMPEPALPTCFKPKQAT-----818

PARP5 - *S. purpuratus* (XP_001186587.1) LDIAALLIKBKTVCNNAVDRWFT-FLBEAAQKGRTOQLCALLLAGADPTM-----KNQEGQTPDLDTATDIRALLIDAMPEPALPTCFKPKQAT-----811

PARP3 - *D. discoideum* (XP_629373.1) NFKSDITTEKNEKFFKFLRLISN-AKPDLSLVEEKLVIDADSDMESDBENTSI-----SANSDDDDNSDNGSDDDDNLDIDDDNSDNGSDNDNNNSDNEBBGKNNKDKELILKRSVLFPAVQTGSLNIVQIILEFKPKKIIDQLNV-----1272

PARP3 - *S. purpuratus* (XP_793640.2) NNSLVICQVMKLLDKGAKIQAR-DWKGRPLBYA CKTYIDDRDSTDALELLDNKALVFADKEGRLEPLBYLFFNLNANDNSHTPIQAVSLLKSMRKQKIGHPDKQGQTPIHAAALRGALISLMDLAECVSSIDMKDEVG-----1246

PARP4 - *D. discoideum* (XP_629945.1) TBIEHLAQASAGYQIFIRNFLSNPHQKALDNGEIKILNCYRLD-----KKLESDFNFDVGNQVLYBGS-----515

PARP5 - *D. discoideum* (XP_647086.1) IRVFNLDKRLKFMGQICSSDGKSGTGLRLLMFEKFKVTGKGDPSFNLG-----GASASDYSEIIEPNGNWGVNSAVNFNVK-----1095

.....1210.....1220.....1230.....1240.....1250.....1260.....1270.....1280.....1290.....1300.....1310.....1320.....1330.....1340.....1350



PARP4 - *M. musculus* (NP_001139450.2) -----990

PARP4 - *R. norvegicus* (XP_341327.3) -----996

PARP4 - *H. sapiens* (NP_006428.2) -----997

PARP4 - *S. purpuratus* (XP_781157.2) -----873

PARP3.a - *H. sapiens* (NP_001003931.2) -----393

PARP3.b - *H. sapiens* (NP_005476.3) -----386

PARP3 - *M. musculus* (NP_663594.2) -----381

PARP3 - *R. norvegicus* (NP_001008329.1) -----379

PARP2 - *D. discoideum* (XP_627393.1) -----557

PARP2.1 - *H. sapiens* (NP_005475.2) -----430

PARP2.2 - *H. sapiens* (NP_001036083.1) -----417

PARP2 - *M. musculus* (NP_033762.1) -----406

PARP2 - *R. norvegicus* (NP_001099500.1) -----405

Smp_145810.1 - *S. mansoni* -----384

PARP1 - *M. musculus* (NP_031441.2) -----864

PARP1 - *R. norvegicus* (NP_037195.1) -----864

PARP1 - *H. sapiens* (NP_001609.2) -----864

PARP1 - *S. purpuratus* (XP_001196870.1) -----827

PARP1.A - *D. discoideum* (XP_647821.1) -----791

PARP1.B - *D. discoideum* (XP_641722.1) -----650

PARP5 - *M. musculus* (NP_780300.2) -----VVS 966

PARP5 - *R. norvegicus* (NP_001099554.1) -----721

PARP5 - *H. sapiens* (NP_003738.2) -----VVS 973

PARP6 - *M. musculus* (NP_001157107.1) -----GATA 822

PARP6 - *R. norvegicus* (NP_001101077.2) -----GATA 822

PARP6 - *H. sapiens* (NP_079511.1) -----GATA 822

PARP5 - *S. purpuratus* (XP_001186587.1) -----L 812

PARP3 - *D. discoideum* (XP_629373.1) YSETALENAIDGNEFQIAFLLVDSGANVKVINSFERSLEHLAKMNFPLIKLASGSGPIKQDFKGLTFLMIAQNKGNISDEALEGEDNPISILLQNGADPKIVDSKRRNALBYSINAGADTNSSEFIEDLLIKHKAPLNEVDVLG-----1422

PARP3 - *S. purpuratus* (XP_793640.2) -----NTPLSMACMGE-----1257

PARP4 - *D. discoideum* (XP_629945.1) -----515

PARP5 - *D. discoideum* (XP_647086.1) -----1095

.....1360.....1370.....1380.....1390.....1400.....1410.....1420.....1430.....1440.....1450.....1460.....1470.....1480.....1490.....1500

PARP4 - *M. musculus* (NP_001139450.2) RVFTCAVGSTANRBIILRLISQCGAGVFEYFNKSKBSKWKQLEAQMTRIRSESCBSVSVMKQOLS-----RDAPELQAPAWPVSLEFENDRLLYVGFIPBCTQATLQAFIQEKEFCMTVSTTELQKTTGTMTIKLAARALIRYEDGILE 1135
 PARP4 - *R. norvegicus* (XP_341327.3) RVFTCAVGSTANRBIILRLISQCGAGVFEYFNKSKBSKWKQLEAQMTRIRSESCBSVSVMKQOLS-----RDAPELQAPTCVPSLEFENDRLLYVGFIPBCTQASLCAFIQEKEFCMTVSTTELQKTTGTMTIKLAARALIRYEDGILE 1141
 PARP4 - *H. sapiens* (NP_006428.2) RLFAFCGISTANRBIILRLISQCGAGVFEYFNKSKBSKWKQLEAQMTRIRSESCBSVSVMKQOLN-----PDVEALQAPQVPSLEFENDRLLYVGFIPBCTQATLQAFIQEKEFCMTVSTTELQKTTGTMTIKLAARALIRYEDGILE 1142
 PARP4 - *S. purpuratus* (XP_781157.2) RIETCAVSSAGNRBIILRLADVSGAFESFSSEKTSKWKLEKIAAQIDRCRQPSVSCVKATWTEENADHRSETKDLIQVPAQTSSTVETGSKVLLFSLGPKVKET-----LRLVGRALVRDYDIGSFE 936
 PARP3.a - *H. sapiens* (NP_007003931.2) NMAVVAAILTSGLRIMP-----SSGGRVG-----KGIYFASENSKSAGYVIGM-----KCGABEVGYMFLGEVALGR-----EBBINTDNFSLKSPFPFGFD 474
 PARP3.b - *H. sapiens* (NP_005476.3) NMAVVAAILTSGLRIMP-----SSGGRVG-----KGIYFASENSKSAGYVIGM-----KCGABEVGYMFLGEVALGR-----EBBINTDNFSLKSPFPFGFD 467
 PARP3 - *M. musculus* (NP_663594.2) NVAVVAAILTSGLRIMP-----SSGGRVG-----KGIYFASENSKSAGYVITM-----RCGSGQVGYMFLGEVALGR-----EBBINTDNFSLKSPFPFGFD 462
 PARP3 - *R. norvegicus* (NP_001008329.1) NVAVVAAILTSGLRIMP-----SSGGRVG-----KGIYFASENSKSAGYVITM-----RCGSGQVGYMFLGEVALGR-----EBBINTDNFSLKSPFPFGFD 460
 PARP2 - *D. discoideum* (XP_627393.1) RLNTNYSIISQGLRIAPPEAPVSGYRFG-----KGVYFADCMELSANYSYCR-----TVGSNDF-CMILLGDVALGR-----TADLARDT-YMEKQPNQSE 638
 PARP2.1 - *H. sapiens* (NP_005475.2) RMSNWVGLSBGLRIAPPEAPITGYMFG-----KGIYFADMSSKSNANYCF-----ASRLKNTGLILLSEVALGQ-----CNELLEANPKAEGLLQKGE 513
 PARP2.2 - *H. sapiens* (NP_001036083.1) RMSNWVGLSBGLRIAPPEAPITGYMFG-----KGIYFADMSSKSNANYCF-----ASRLKNTGLILLSEVALGQ-----CNELLEANPKAEGLLQKGE 500
 PARP2 - *M. musculus* (NP_033762.1) RLNSNWVGLSBGLRVAPPEAPITGYMFG-----KGIYFADMSSKSNANYCF-----ASRLKNTGLILLSEVALGQ-----CNELLEANPKAEGLLQKGE 489
 PARP2 - *R. norvegicus* (NP_001099500.1) RLNSNWVGLSBGLRVAPPEAPITGYMFG-----KGIYFADMSSKSNANYCF-----ASRLKNTGLILLSEVALGQ-----CNELLEANPKAEGLLQKGE 488
 Smp 145810.1 - *S. mansoni* RLNTNWVGLGRGLQIAPPEAPSTGYMFG-----KGVYFADCSSKSNANYIY-----PTQANNVGLMIVCEVSLGR-----QKELYQCSYAAKNLSDYE 467
 PARP1 - *M. musculus* (NP_031441.2) RTTNFAGILSQGLRIAPPEAPVGYMFG-----KGIYFADMVSKSNANYCE-----TSQGDPIGLILLGEVALGN-----MYELKBASISK-LPKGKE 946
 PARP1 - *R. norvegicus* (NP_037195.1) RTTNFAGILSQGLRIAPPEAPVGYMFG-----KGIYFADMVSKSNANYCE-----TSQGDPIGLILLGEVALGN-----MYELKBASISK-LPKGKE 946
 PARP1 - *H. sapiens* (NP_001609.2) RTTNFAGILSQGLRIAPPEAPVGYMFG-----KGIYFADMVSKSNANYCE-----TSQGDPIGLILLGEVALGN-----MYELKBASISK-LPKGKE 946
 PARP1 - *S. purpuratus* (XP_001196870.1) RKTNFGLISQGLRIAPPEAPATGYMFG-----KGIYFADMVTKSNANYCY-----ANASSNIGMLSDVALGD-----MYELYGAKGMSK-PPAGKE 909
 PARP1.A - *D. discoideum* (XP_647821.1) RLNTNFVSVISQGLRIAPPSAPKTGYRFG-----KGIYFADCIKSKSNANYCF-----TSQGDPIGLILLGEVALGN-----MYELKBASISK-LPKGKE 946
 PARP1.B - *D. discoideum* (XP_641722.1) RLNTNFVSVISQGLRIAPPSAPKTGYRFG-----KGIYFADCIKSKSNANYCF-----TSQGDPIGLILLGEVALGN-----MYELKBASISK-LPKGKE 946
 PARP5 - *M. musculus* (NP_780300.2) ASLISFASSTFSCSAASSIDNLTGFLDLAVGGASNAGGAAGATRRKEGE-VAGLDMNISQFLKSLGLSLRLDRIFETQITLTLVLDMDGHEELKEIGINAYG-----BREKLIKGVRLISGQQGNT 1087
 PARP5 - *R. norvegicus* (NP_001099554.1) ASLISFASSTFSCSAASSIDNLTGFLDLAVGGASNAGGAAGATRRKEGE-VAGLDMNISQFLKSLGLSLRLDRIFETQITLTLVLDMDGHEELKEIGINAYG-----BREKLIKGVRLISGQQGNT 721
 PARP5 - *H. sapiens* (NP_003738.2) ASLISFASSTFSCSAASSIDNLTGFLDLAVGGASNAGGAAGATRRKEGE-VAGLDMNISQFLKSLGLSLRLDRIFETQITLTLVLDMDGHEELKEIGINAYG-----BREKLIKGVRLISGQQGNT 1094
 PARP6 - *M. musculus* (NP_001157107.2) DALSSGSPSSPSSLSAASSLDNLGSSSELSAVVSSSAAGATGLORKE-----DSGIDFSITQFIRNLGLSEALMDIFERQITLTLVLMGHEELKEIGINAYG-----BREKLIKGVRLISGQQGNT 941
 PARP6 - *R. norvegicus* (NP_001101077.2) DALSSGSPSSPSSLSAASSLDNLGSSSELSAVVSSSAAGATGLORKE-----DSGIDFSITQFIRNLGLSEALMDIFERQITLTLVLMGHEELKEIGINAYG-----BREKLIKGVRLISGQQGNT 941
 PARP6 - *H. sapiens* (NP_079511.1) DALSSGSPSSPSSLSAASSLDNLGSSSELSAVVSSSAAGATGLORKE-----VPGVDFSTITQFVRNLGLSEALMDIFERQITLTLVLMGHEELKEIGINAYG-----BREKLIKGVRLISGQQGNT 941
 PARP5 - *S. purpuratus* (XP_001186587.1) PGPTTPTTPSASGTTISGVKGLSGAVGGITPTIGQPSVQVGGIGQFRLAVGNNNPMDSVCSFLSNLQDLRLDRIFETQITLTLVLMGHEELKEIGINAYG-----BREKLIKGVRLISGQQGNT 934
 PARP3 - *D. discoideum* (XP_629373.1) RTPLBYAFIKIGSRFDNGTSYDPVQVSSSLCSFSESIDKPKDFGSEFLYACQBSISVSAALLIQRKADINRVEDGNTPLAIIILFKPDPDCAINVIQKGANVKG-----NLTFFNFKITIKTEPEPWKTETTTTT 1553
 PARP3 - *S. purpuratus* (XP_793640.2) HTSVVIFLLQOGANISATVTLPEBKDEVEVEKARKKKKEEKKKKEBFWVMKPLQDKRGKKKEMPTIATLFLFRVVKNGWQILFLIMGRLEKFKVYIITPK-----AAIREBRFQMALNLISKSRGE 1381
 PARP4 - *D. discoideum* (XP_629945.1) KPQNLVGLLGRGLLPEDVYKQIGGKRIIDFGYLG-----SGIYFSDVVSSTNYTSE-----TGEKGSFIMDSVSLGK-----VKEFSKIQPSLQCAPSGGE 602
 PARP5 - *D. discoideum* (XP_647086.1) EKSQFFAKKKGKKECHLVVGTQAKGKASMKCKKQKQ-----ETENSDQDVLVTGPKWITENPFCQGLITGSEFPYDNNNSWYDNLQPSITTTTTDOKGLN-----YKKRTIINLNDIPDIYSER 1214
1510.....1520.....1530.....1540.....1550.....1560.....1570.....1580.....1590.....1600.....1610.....1620.....1630.....1640.....1650



PARP4 - *M. musculus* (NP_001139450.2) DDETNEEMKKNIMKSLIIELESKENSILTOFTSFVAVEKRDVNEIPFANVNISELVAKEDVDFLPYVSWQEKQPEASISQTEIISSEKLENKLSGCGGVLPQVSVSSEVNEKPSLLLAACKRKIKTIKKCS--LDISEDFEDRTAVAQSE 1283
 PARP4 - *R. norvegicus* (XP_341327.3) DDETNEEMKKNIMKSLIIELESKENSILTOFTSFVAVEKRDVNEIPFANVNISELVAKEDVDFLPYVSWQEKQPEFTFS-----QPSISSEGNEELSLTAACKCKVKTTRKMRN--LKVSEDFEGTGPAMAQSE 1268
 PARP4 - *H. sapiens* (NP_006428.2) ENETSSEEMKKQTLKSLIIELESKENSILTOFTSFVAVEKRDENESPEPDIPKVSSELIAKEDVDFLPYVSWQEGEPQEAVERN-----QSLLASSEWPELRISKRKRIPKSKRMKLSQPEVSEDFEEDGLGVLEPA 1271
 PARP4 - *S. purpuratus* (XP_781157.2) RDVAFEBIRKYDKNYLTDLSIRLSIITLSTFIAIEKRDKQ-----PAESIVARIQLRQAKVAQSNFSYSSAAEKYYN-----SAFNMAKENMNMNQSIFRCCLEMSKFTVRVKQDAKKALQNIQFA 1113
 PARP3.a - *H. sapiens* (NP_007003931.2) SVIARGBTEPDPAQD-LELELDGQGVVVPQGPVPCPEFSSS--TFSQSEYLIYQESQGLRILYLEVAL-----540
 PARP3.b - *H. sapiens* (NP_005476.3) SVIARGBTEPDPAQD-LELELDGQGVVVPQGPVPCPEFSSS--TFSQSEYLIYQESQGLRILYLEVAL-----533
 PARP3 - *M. musculus* (NP_663594.2) SVIARGBTEPDPAQD-LELELDGQGVVVPQGPVPCPEFSSS--TFSQSEYLIYQESQGLRILYLEVAL-----528
 PARP3 - *R. norvegicus* (NP_001008329.1) SVIARGBTEPDPAQD-LELELDGQGVVVPQGPVPCPEFSSS--TFSQSEYLIYQESQGLRILYLEVAL-----526
 PARP2 - *D. discoideum* (XP_627393.1) STWALGTVEPDEK-----VEFQDTBEGCTIETYGQMIPIPS-QBQGV--SCYEEQVVDVAQVBLKYLQLRN-----700
 PARP2.1 - *H. sapiens* (NP_005475.2) STKGLGKMAPSSA-----BEVELN-GSTVELGPAADTGLINPDGYTLNNEYIVNENQVRMRYLKLVQFNFQLQW-----583
 PARP2.2 - *H. sapiens* (NP_001036083.1) STKGLGKMAPSSA-----BEVELN-GSTVELGPAADTGLINPDGYTLNNEYIVNENQVRMRYLKLVQFNFQLQW-----570
 PARP2 - *M. musculus* (NP_033762.1) STKGMGKMAPSFA-----BEIILN-GSTVELGPAADTGLINPDGYTLNNEYIVNENQVRMRYLKLVQFNFQLQW-----559
 PARP2 - *R. norvegicus* (NP_001099500.1) STKGMGKMAPSFA-----BEIILN-GSTVELGPAADTGLINPDGYTLNNEYIVNENQVRMRYLKLVQFNFQLQW-----558
 Smp 145810.1 - *S. mansoni* SVKGVGKWRPNFE--TWKILNDGVIVPCGKLIQAPQIESEKCLIQFNEYIVCVNQIRLRYLLKVKFNFNQ-----536
 PARP1 - *M. musculus* (NP_031441.2) SVKGLGKTPDPES--ASILEG-VEVELGTGIPSGVNDT--CLLYNEYIVVDIAQVNLKYLKLFNFKFTSLW-----1014
 PARP1 - *R. norvegicus* (NP_037195.1) SVKGLGKTPDPES--ASILEG-VEVELGTGIPSGVNDT--CLLYNEYIVVDIAQVNLKYLKLFNFKFTSLW-----1014
 PARP1 - *H. sapiens* (NP_001609.2) SVKGLGKTPDPES--ANISLDG-VDVELGTGIPSGVNDT--CLLYNEYIVVDIAQVNLKYLKLFNFKFTSLW-----1014
 PARP1 - *S. purpuratus* (XP_001196870.1) STKGLGRICPDPS--GLVITIEDNLQVPMGKGCDSNNINT--SLLYNEYIVVDIAQVQMRYLKMKFNYN-----975
 PARP1.B - *D. discoideum* (XP_647821.1) STKALG--MAAPEKDNBELQYQDGLVVP--LGRISKTG-LSTSTCTNNEFIVKIEQVRIKYLIRVYNGK-----938
 PARP1.B - *D. discoideum* (XP_641722.1) STKALGKRQPALYDQNLGQYQDQDEFIPSSVLKGLIETGSIIVTTFTEYVITNKKQCRIRKYLKRLNFD-----804
 PARP5 - *M. musculus* (NP_780300.2) PYLTBACVNOQTLLDLAEPDEKQYSEVEEMQSTIRREDRGGNAGGIFNRNIVRIQKVNKLRERFCBRQKEVSEENNNNNNNRMLFPGSPFNALILKGFDRHAYIGGMFGAGIYFAENSSKSNQVYVIGGGGTGCPTEKDRSCYI 1237
 PARP5 - *R. norvegicus* (NP_001099554.1) PYLTBACVNOQTLLDLAEPDEKQYSEVEEMQSTIRREDRGGNAGGIFNRNIVRIQKVNKLRERFCBRQKEVSEENNNNNNNRMLFPGSPFNALILKGFDRHAYIGGMFGAGIYFAENSSKSNQVYVIGGGGTGCPTEKDRSCYI 721
 PARP5 - *H. sapiens* (NP_003738.2) PYLTBACVNOQTLLDLAEPDEKQYSEVEEMQSTIRREDRGGNAGGIFNRNIVRIQKVNKLRERFCBRQKEVSEENNNNNNNRMLFPGSPFNALILKGFDRHAYIGGMFGAGIYFAENSSKSNQVYVIGGGGTGCPTEKDRSCYI 1244
 PARP6 - *M. musculus* (NP_001157107.1) PYLTINNNGSGTLLIDLSEDDKQFQSEVEEMQSTVREERDGGHAGGVFNKRNILKIQKVCNKKLWERYTHRRKEVSEENNNNNNNRMLFPGSPFNALILKGFDRHAYIGGMFGAGIYFAENSSKSNQVYVIGGGGTGCPTEKDRSCYI 1091
 PARP6 - *R. norvegicus* (NP_001101077.2) PYLTINNNGSGTLLIDLSEDDKQFQSEVEEMQSTVREERDGGHAGGVFNKRNILKIQKVCNKKLWERYTHRRKEVSEENNNNNNNRMLFPGSPFNALILKGFDRHAYIGGMFGAGIYFAENSSKSNQVYVIGGGGTGCPTEKDRSCYI 1091
 PARP6 - *H. sapiens* (NP_079511.1) PYLTINTNGSGTLLIDLSEDDKQFQSEVEEMQSTVREERDGGHAGGVFNKRNILKIQKVCNKKLWERYTHRRKEVSEENNNNNNNRMLFPGSPFNALILKGFDRHAYIGGMFGAGIYFAENSSKSNQVYVIGGGGTGCPTEKDRSCYI 1091
 PARP5 - *S. purpuratus* (XP_001186587.1) LALSTEN-NQGSNLIDMLEFAKQYQSEVEMQSTIRREDRGGAGGIFNRNIIKIEKVRNKKLWERYTHRRKEVSEENNNNNNNRMLFPGSPFNALILKGFDRHAYIGGMFGAGIYFAENSSKSNQVYVIGGGGTGCPTEKDRSCYI 1083
 PARP3 - *D. discoideum* (XP_629373.1) TTPNGATTTTTTTTTTASTSTASTANILQVAAFLNRRISRAQSNAAIQEPKIPBYKQPMKVEYKVERINVCVGLFVYVSVNNQGVAYIMLDSGLDNFSALEDAFKADKYQLAITLLSKCRSAEELSPLESKQNLFFFTGM 1703
 PARP3 - *S. purpuratus* (XP_793640.2) KYDGLAAQONLILAILAMQRIIDKLTCKVAKLLSKGVSLSYDQCTKPTLTVAVLSNGLVAKLLWDHMKPDQSKQALSTTVKVGSRLLATAFWRRRQFEDDLVGLVGLVIGASLNVSFFVPLVELEGAGASIDAKLEWFFRRDRDPVG 1531
 PARP4 - *D. discoideum* (XP_629945.1) SCVGLKSTPTNPF-----DFKNNEVYNNNSKLSFLEIENIYKK-----644
 PARP5 - *D. discoideum* (XP_647086.1) SLSSBGGTTFQFLDSNNLLSTAAGFSNNYSLKSMLSYTKYVYNTIDDLGYPIFYASFSGNKECLELLJONNASLRLNPSYGLTCAMLCCKYVNDNDAFNRIISHPRVEFKICYINVKNLRLQWLLSSAINTPEAKHLEAPPMIPIS 1364
1660.....1670.....1680.....1690.....1700.....1710.....1720.....1730.....1740.....1750.....1760.....1770.....1780.....1790.....1800



PARP4 - <i>M. musculus</i> (NP_001139450.2)	ATAQSL-----NHELPLSVRPOLE-----AVEQQLBGNRLPEQRGGFRKLLMAKKCRNVPSLVSSAPAVTAEFSSYLACSSSSAFLSPLCDIPGSLPPPLPGGTPEPPPLPLPGLTLPSPFLGSTAPPPPLFGGTLIPFPSSL	1419
PARP4 - <i>R. norvegicus</i> (XP_341327.3)	PTAQS-----DEHLPLSVCPQPV-----KIKKGRKEQKLR-----	1298
PARP4 - <i>H. sapiens</i> (NP_006428.2)	PTSNLERGGVEKLLDLSWTESCK-----PDATEPLEKKVSPWETSTSSFFPILAPAVG-----	1324
PARP4 - <i>S. purpuratus</i> (XP_781157.2)	LDSMA-----	1119
PARP3.a - <i>H. sapiens</i> (NP_001003931.2)	-----	540
PARP3.b - <i>H. sapiens</i> (NP_005476.3)	-----	533
PARP3 - <i>M. musculus</i> (NP_663594.2)	-----	528
PARP3 - <i>R. norvegicus</i> (NP_001008329.1)	-----	526
PARP2 - <i>D. discoideum</i> (XP_627393.1)	-----	700
PARP2.1 - <i>H. sapiens</i> (NP_005475.2)	-----	583
PARP2.2 - <i>H. sapiens</i> (NP_001036083.1)	-----	570
PARP2 - <i>M. musculus</i> (NP_033762.1)	-----	559
PARP2 - <i>R. norvegicus</i> (NP_001099500.1)	-----	558
Smp_145810.1 - <i>S. mansoni</i>	-----	536
PARP1 - <i>M. musculus</i> (NP_031441.2)	-----	1014
PARP1 - <i>R. norvegicus</i> (NP_037195.1)	-----	1014
PARP1 - <i>H. sapiens</i> (NP_001609.2)	-----	1014
PARP1 - <i>S. purpuratus</i> (XP_001196870.1)	-----	975
PARP1.A - <i>D. discoideum</i> (XP_647821.1)	-----	938
PARP1.B - <i>D. discoideum</i> (XP_641722.1)	-----	804
PARP5 - <i>M. musculus</i> (NP_780300.2)	CERQMLFCRVTLGKSFLOFSAMK-----MAHAPPGBHSVIGRPSVNGLAYAEYVIYRGQAMPEYLLITYQIMKPEAPSQTATAAEQKT-----	1320
PARP5 - <i>R. norvegicus</i> (NP_001099554.1)	-----	721
PARP5 - <i>H. sapiens</i> (NP_003738.2)	CERQMLFCRVTLGKSFLOFSAMK-----MAHAPPGBHSVIGRPSVNGLAYAEYVIYRGQAMPEYLLITYQIMKPEAPSQTATAAEQKT-----	1327
PARP6 - <i>M. musculus</i> (NP_001157107.1)	CERQLLFCRVTLGKSFLOFSAMK-----MAESPPGBHSVTGRPSVNGLAYAEYVIYRGQAMPEYLLITYQIVRPEGMVDG-----	1166
PARP6 - <i>R. norvegicus</i> (NP_001101077.2)	CERQLLFCRVTLGKSFLOFSAMK-----MAESPPGBHSVTGRPSVNGLAYAEYVIYRGQAMPEYLLITYQIVRPEGMVDG-----	1166
PARP6 - <i>H. sapiens</i> (NP_079511.1)	CERQLLFCRVTLGKSFLOFSAMK-----MAESPPGBHSVTGRPSVNGLAYAEYVIYRGQAMPEYLLITYQIMRPEGMVDG-----	1166
PARP5 - <i>S. purpuratus</i> (XP_001186587.1)	CERQLVFCRVTLGKAFLOFSAMK-----MAHAPPGBHSVIGRPSVGGLAYAEYVIYRGQAFPEYLLITYQIVKPDSTEK-----	1157
PARP3 - <i>D. discoideum</i> (XP_629373.1)	YPSVANNSARVQKLLSSGVSP-----NLIDSTGRTPLEYAAVSENVVPTQFLLTOKLNNQDKEGNTPLSLALIKIKTETPTSDTQQQQSTEDLIKNEVLPAAEFKLLLTNLENLELKFKYBENITPLIYAINIKNIGLIG	1843
PARP3 - <i>S. purpuratus</i> (XP_793640.2)	ELTPELLAALRVGDFVQVKELLTKGADLNFPFGKTLTFLMCAVRRNNIKLVKLLLNMDNPAATDNTSGPSAKKTTAGTGFKSLGSFGVKQWKSSGNALTNGLDSDMEDEDGDDEDEDEENDEDEDEDEHYADMDEDADMENGDGEDDD	1681
PARP4 - <i>D. discoideum</i> (XP_629945.1)	-----	644
PARP5 - <i>D. discoideum</i> (XP_647086.1)	TKYDQQYLFKSVYNEDLELIKKLISLEPKKCFDPLGNSLFHYAVLSPEYESVIALLKKEKGLDINTPTN-----	1434
.....1810.....1820.....1830.....1840.....1850.....1860.....1870.....1880.....1890.....1900.....1910.....1920.....1930.....1940.....1950		

PARP4 - <i>M. musculus</i> (NP_001139450.2)	FGGTLPPPPPLPGGTPIPPPPPIPGGTLIPFPSSSLFGGTLPPPPPLSAGTBIPPPPLLSAGTLEPPPPPLPAGTPIPPPPPIPGSTAPPPPSLFGGTLPPPPPLPGGTPIPPPPPIPGGTLIPFPSSSLFGGTLPPPPPLPAGTPI	1569
PARP4 - <i>R. norvegicus</i> (XP_341327.3)	-----	1298
PARP4 - <i>H. sapiens</i> (NP_006428.2)	-----	1324
PARP4 - <i>S. purpuratus</i> (XP_781157.2)	-----	1119
PARP3.a - <i>H. sapiens</i> (NP_001003931.2)	-----	540
PARP3.b - <i>H. sapiens</i> (NP_005476.3)	-----	533
PARP3 - <i>M. musculus</i> (NP_663594.2)	-----	528
PARP3 - <i>R. norvegicus</i> (NP_001008329.1)	-----	526
PARP2 - <i>D. discoideum</i> (XP_627393.1)	-----	700
PARP2.1 - <i>H. sapiens</i> (NP_005475.2)	-----	583
PARP2.2 - <i>H. sapiens</i> (NP_001036083.1)	-----	570
PARP2 - <i>M. musculus</i> (NP_033762.1)	-----	559
PARP2 - <i>R. norvegicus</i> (NP_001099500.1)	-----	558
Smp_145810.1 - <i>S. mansoni</i>	-----	536
PARP1 - <i>M. musculus</i> (NP_031441.2)	-----	1014
PARP1 - <i>R. norvegicus</i> (NP_037195.1)	-----	1014
PARP1 - <i>H. sapiens</i> (NP_001609.2)	-----	1014
PARP1 - <i>S. purpuratus</i> (XP_001196870.1)	-----	975
PARP1.A - <i>D. discoideum</i> (XP_647821.1)	-----	938
PARP1.B - <i>D. discoideum</i> (XP_641722.1)	-----	804
PARP5 - <i>M. musculus</i> (NP_780300.2)	-----	1320
PARP5 - <i>R. norvegicus</i> (NP_001099554.1)	-----	721
PARP5 - <i>H. sapiens</i> (NP_003738.2)	-----	1327
PARP6 - <i>M. musculus</i> (NP_001157107.1)	-----	1166
PARP6 - <i>R. norvegicus</i> (NP_001101077.2)	-----	1166
PARP6 - <i>H. sapiens</i> (NP_079511.1)	-----	1166
PARP5 - <i>S. purpuratus</i> (XP_001186587.1)	-----	1157
PARP3 - <i>D. discoideum</i> (XP_629373.1)	TLLNSKANINTVIALGQPELFAVATNKMDIVNLILSKKNMNTQDIDKKSIVHYVNVNTEYGSFENVLLNLLAKQGSKIDLADTAGKTPLYAYASLQDSGKMKDALIKLGAKKIPQETLPTREVSTIENWSEINTVNYEODYNKYIEIK	1993
PARP3 - <i>S. purpuratus</i> (XP_793640.2)	EEEEEDMDHDSQNGEVTKDDKAKKDEPAKVEFFNKTSNVLDLSAKDSRGRTVIHBMRRITQDYGYQNEAMLKLFEEELGVPLDTRKSEGKSPLDYALEAGSYIMAEILLQSLQGIKKPQMPTPLKKSTWIDGYNWAREVYFRDDAKALLT	1831
PARP4 - <i>D. discoideum</i> (XP_629945.1)	-----	644
PARP5 - <i>D. discoideum</i> (XP_647086.1)	-----	1434
.....1960.....1970.....1980.....1990.....2000.....2010.....2020.....2030.....2040.....2050.....2060.....2070.....2080.....2090.....2100		

PARP4 - *M. musculus* (NP_001139450.2) P P P P P I T G S T E P P P P S S L F G G T B L P P P P A G T Q E S L S P I G E ----- I P P K L G P P K L S S S E K L V G D T N I D S E P P L L G F K ----- I L C S R D M G F S - C G T A F S S S F A S S K D F D P G K F S Q G F N N I S F S ----- P K A P E M G V L B Q S P F C S P E K 1702
 PARP4 - *R. norvegicus* (XP_341327.3) P P P P P I T G S T E P P P P S S L F G G T B L P P P P A G T Q E S L S P I G E ----- I P T N S C R P M S N Y S E K L A K A T D I C D S E P P L R G F R G A S P K T S S R G T G F R - G G - T F S D S F A G S K D F D P G K F S Q D L N N I V S S ----- P K A P E L A A T Q R S P L R S P E K 1595
 PARP4 - *H. sapiens* (NP_006428.2) P P P P P I T G S T E P P P P S S L F G G T B L P P P P A G T Q E S L S P I G E ----- P P T A R A B S P A S L S F A S Y R Q V A S F G S A A P P R Q F D A S ----- Q F S Q G E V P G T - C A W I P Q S A S C P T G E P Q N P P S S P Y G G I V F S G S S L S S A Q S A P L Q B P G G T T I R E S 1425
 PARP4 - *S. purpuratus* (XP_781157.2) P P P P P I T G S T E P P P P S S L F G G T B L P P P P A G T Q E S L S P I G E ----- 1119
 PARP3.a - *H. sapiens* (NP_001003931.2) ----- 540
 PARP3.b - *H. sapiens* (NP_005476.3) ----- 533
 PARP3 - *M. musculus* (NP_663594.2) ----- 528
 PARP3 - *R. norvegicus* (NP_001008329.1) ----- 526
 PARP2 - *D. discoideum* (XP_627393.1) ----- 700
 PARP2.1 - *H. sapiens* (NP_005475.2) ----- 583
 PARP2.2 - *H. sapiens* (NP_001036083.1) ----- 570
 PARP2 - *M. musculus* (NP_033762.1) ----- 559
 PARP2 - *R. norvegicus* (NP_001099500.1) ----- 558
 Smp_145810.1 - *S. mansoni* ----- 536
 PARP1 - *M. musculus* (NP_031441.2) ----- 1014
 PARP1 - *R. norvegicus* (NP_037195.1) ----- 1014
 PARP1 - *H. sapiens* (NP_001609.2) ----- 1014
 PARP1 - *S. purpuratus* (XP_001196870.1) ----- 975
 PARP1.A - *D. discoideum* (XP_647821.1) ----- 938
 PARP1.B - *D. discoideum* (XP_641722.1) ----- 804
 PARP5 - *M. musculus* (NP_780300.2) ----- 1320
 PARP5 - *R. norvegicus* (NP_001099554.1) ----- 721
 PARP5 - *H. sapiens* (NP_003738.2) ----- 1327
 PARP6 - *M. musculus* (NP_001157107.1) ----- 1166
 PARP6 - *R. norvegicus* (NP_001101077.2) ----- 1166
 PARP6 - *H. sapiens* (NP_079511.1) ----- 1166
 PARP5 - *S. purpuratus* (XP_001186587.1) ----- 1157
 PARP3 - *D. discoideum* (XP_629373.1) K E L M A A S N K Q L K P L V D P I S R M Q N S E V Y V D S N G L I F D I L M T ----- K V D A K R G N W G E N N F Y K M Q I I Y N P G L R Y F L W N R W G H I G I V G Q Y Q K T E F - S K D E A V T E F C K V F K T K S G N A F N L D S M S N F Q K I E G R Y H L V H I D R T D K T K K E I L H 2135
 PARP3 - *S. purpuratus* (XP_793640.2) K V K E E N E K N L E D L P K Y P K E K V D E D G Q V K E A G E V L M D T E Q D I P Y L L M T K T D I R Y G Q Y G M N N F Y K M Q V I F A K G K M Y I L L T R W G H I G I S G Q F Q R T E F F G T K D A V T E F C K I F A K S G N A W S Q V K E F S K P G K Y N L V R T D P Y F D R R T V K N V E F 1981
 PARP4 - *D. discoideum* (XP_629945.1) ----- 644
 PARP5 - *D. discoideum* (XP_647086.1) I F G Q S V L E F A K S T I G T I Q G W T K T F P L E N I G I K L S E I Y L N Q L S Q I I Q S L S K N S N N N S D N E V S K I P S T F M K N Y V N D N S F T I L N T L Q Q P Q T F G G G S T S Q 1533
2110.....2120.....2130.....2140.....2150.....2160.....2170.....2180.....2190.....2200.....2210.....2220.....2230.....2240.....2250

PARP4 - *M. musculus* (NP_001139450.2) P P S A P P I V T N V L C S A P ----- Q S Y F L N L Q S A A V E Q S P N N V S E I ----- I M S V E S S L P S Y S S R D A S S Y L A L G A E D S I L G S S F T T D T D A A A F I A N D L L S I E T S S D E F C A P C D E D ----- Q S E V P W A 1820
 PARP4 - *R. norvegicus* (XP_341327.3) P L S V P P L V V C F S S E L P ----- Q S S F F Q S G S V E R S P N Y R M S D ----- M A S L R S A L S L O Y S A W D C ----- V L E A D E - L D G G S F F T E T D A A A Y T A C E F L T S M E T P S E E F V I G D D E G ----- R Q S P V S W T 1506
 PARP4 - *H. sapiens* (NP_006428.2) A G T F P E L D S P Q L A F S L P D P D P I R G F G S Y E P S A S P F F Q P S A A S L A N L R L P M A S A L P E A L C S Q R T T P V L C I L E E V G - S L S S R C P V F A F Q S S D T E S D L S E V L Q D S C F L Q I K C D K D S I L C F L E V K E D E I V C I Q H W D A V P W T 1574
 PARP4 - *S. purpuratus* (XP_781157.2) ----- 1119
 PARP3.a - *H. sapiens* (NP_001003931.2) ----- 540
 PARP3.b - *H. sapiens* (NP_005476.3) ----- 533
 PARP3 - *M. musculus* (NP_663594.2) ----- 528
 PARP3 - *R. norvegicus* (NP_001008329.1) ----- 526
 PARP2 - *D. discoideum* (XP_627393.1) ----- 700
 PARP2.1 - *H. sapiens* (NP_005475.2) ----- 583
 PARP2.2 - *H. sapiens* (NP_001036083.1) ----- 570
 PARP2 - *M. musculus* (NP_033762.1) ----- 559
 PARP2 - *R. norvegicus* (NP_001099500.1) ----- 558
 Smp_145810.1 - *S. mansoni* ----- 536
 PARP1 - *M. musculus* (NP_031441.2) ----- 1014
 PARP1 - *R. norvegicus* (NP_037195.1) ----- 1014
 PARP1 - *H. sapiens* (NP_001609.2) ----- 1014
 PARP1 - *S. purpuratus* (XP_001196870.1) ----- 975
 PARP1.A - *D. discoideum* (XP_647821.1) ----- 938
 PARP1.B - *D. discoideum* (XP_641722.1) ----- 804
 PARP5 - *M. musculus* (NP_780300.2) ----- 1320
 PARP5 - *R. norvegicus* (NP_001099554.1) ----- 721
 PARP5 - *H. sapiens* (NP_003738.2) ----- 1327
 PARP6 - *M. musculus* (NP_001157107.1) ----- 1166
 PARP6 - *R. norvegicus* (NP_001101077.2) ----- 1166
 PARP6 - *H. sapiens* (NP_079511.1) ----- 1166
 PARP5 - *S. purpuratus* (XP_001186587.1) ----- 1157
 PARP3 - *D. discoideum* (XP_629373.1) P F V L S Q L P K S Q L P K L Y D V M A Q F C N V E S I S E Q L K N L K I D T D I M P L G R I S K D L I Q K A I T V L G K L S E A V E Q I R L I E P E A N K R A S F T N A T V G S G V S G S G D S T S T T D K P E E N F P P L N V K S L I K L S N F Y L I P S N F S T E R M V I L K S 2285
 PARP3 - *S. purpuratus* (XP_793640.2) N L K S E K P S K L B P G ----- T Q Q L I Q T L T S F G M L K B A M D C G A S E K F L P F G B L Q R D V L D Q A S K K L Q A I Q L I K K L E K T A A V N Q K I T I Y D K M A S L S S D F Y M L V P N D S F T B Q G M E P I N D 2091
 PARP4 - *D. discoideum* (XP_629945.1) ----- 644
 PARP5 - *D. discoideum* (XP_647086.1) S F G G S T M I G G G F G S T A Q S F G G P G S F G G P G Q S F G K P I A S G G F G S T A I P F G G P G Q S F G G S A T S G G F G S T A Q S F G G P K P T T I G S S G F G S T A V S F G G P G Q P F G G S A T S G G F G S S T P Q S T P A F P S S F G I G G K F A A K I P P S A S I P A S G F V P L A S 1683
2260.....2270.....2280.....2290.....2300.....2310.....2320.....2330.....2340.....2350.....2360.....2370.....2380.....2390.....2400

PARP4 - <i>M. musculus</i> (NP_001139450.2)	SLFALQTFNGFWKLTPELGLILNLN-VNALLSLEERGIRSLGKGRRLILLIATLLVLQFLYTKLEFGMVAA-KSLIKMDAFISRNIPWAFENIKKAREWARKTEGOYPSICQRLRLGKQWESATKQLLGICQOANTS-LERILYYS	1967
PARP4 - <i>R. norvegicus</i> (XP_341327.3)	SLFALQTFNGFWKLTPELGLILNLN-VNALLSLEERGIRSLGKGRRLILLIATLLVLQFLYTKLEFGMVAA-KSLIKMDVILISRNIPWAFENIKKAREWARKTEGOYPSICQRLRLGKQWESATKQLLGICQOANTS-LERILYYS	1653
PARP4 - <i>H. sapiens</i> (NP_006428.2)	ELLSLQTFNGFWKLTPELGLILNLN-ENGLSSFLKQKQISLGVKGRCLILLIATMLVLQFIRTRLKKGIVE-KSLMKMDASISRNIPWAFENIKKAREWARKTEGOYPSICQRLRLGKQWESATKQLLGICQOANTS-LERILYYS	1722
PARP4 - <i>S. purpuratus</i> (XP_781157.2)	ELLSLQTFNGFWKLTPELGLILNLN-ENGLSSFLKQKQISLGVKGRCLILLIATMLVLQFIRTRLKKGIVE-KSLMKMDASISRNIPWAFENIKKAREWARKTEGOYPSICQRLRLGKQWESATKQLLGICQOANTS-LERILYYS	1119
PARP3.a - <i>H. sapiens</i> (NP_007003931.2)	-----	540
PARP3.b - <i>H. sapiens</i> (NP_005476.3)	-----	533
PARP3 - <i>M. musculus</i> (NP_663594.2)	-----	528
PARP3 - <i>R. norvegicus</i> (NP_007008329.1)	-----	526
PARP2 - <i>D. discoideum</i> (XP_627393.1)	-----	700
PARP2.1 - <i>H. sapiens</i> (NP_005475.2)	-----	583
PARP2.2 - <i>H. sapiens</i> (NP_007036083.1)	-----	570
PARP2 - <i>M. musculus</i> (NP_033762.1)	-----	559
PARP2 - <i>R. norvegicus</i> (NP_007099500.1)	-----	558
Smp_145810.1 - <i>S. mansoni</i>	-----	536
PARP1 - <i>M. musculus</i> (NP_031441.2)	-----	1014
PARP1 - <i>R. norvegicus</i> (NP_037195.1)	-----	1014
PARP1 - <i>H. sapiens</i> (NP_001609.2)	-----	1014
PARP1 - <i>S. purpuratus</i> (XP_007196870.1)	-----	975
PARP1.A - <i>D. discoideum</i> (XP_647821.1)	-----	938
PARP1.B - <i>D. discoideum</i> (XP_641722.1)	-----	804
PARP5 - <i>M. musculus</i> (NP_780300.2)	-----	1320
PARP5 - <i>R. norvegicus</i> (NP_007099554.1)	-----	721
PARP5 - <i>H. sapiens</i> (NP_003738.2)	-----	1327
PARP6 - <i>M. musculus</i> (NP_007157107.1)	-----	1166
PARP6 - <i>R. norvegicus</i> (NP_007101077.2)	-----	1166
PARP6 - <i>H. sapiens</i> (NP_079511.1)	-----	1166
PARP5 - <i>S. purpuratus</i> (XP_007186587.1)	-----	1157
PARP3 - <i>D. discoideum</i> (XP_629373.1)	AKETITAKTITLLQNLEDETVSKILLI-AAHONTTMBEPDYCFKALGASLEKLDANSPEFGILKYSSENTGCTKKT-VNIEFKLQKKEVFRFOAKKNLKNBELLWGGSLTTNVLISILSQGLKIAPFAPVITGYMFGKGIFFSDMERKSNINC	2433
PARP3 - <i>S. purpuratus</i> (XP_793640.2)	ADTVQTLMQNLADMADLELIGNFMLGACERVEDVNPIDTIYRCLDCIEEPLAEDDVMAQLITQIETKTEYEDVNVQREYRVRRKSLDEALASCKLDNCKLLWGGTKFPNLLSILRGLLVTFITGVPEITQRYNGGIYBADMFESDYA	2241
PARP4 - <i>D. discoideum</i> (XP_629945.1)	-----	644
PARP5 - <i>D. discoideum</i> (XP_647086.1)	NISATPGLLEFNTQBSLKNIPQNMGGSSVSNN-----VSLSTAKEPATLLNSTQFLESVMAQCLILVDDLSTTKKLEPDQTVKRRIKLLFSLMLPLFNCFAELLINTNKALLENLLALKNNIDQKQ-----	1803
	2410.....2420.....2430.....2440.....2450.....2460.....2470.....2480.....2490.....2500.....2510.....2520.....2530.....2540.....2550	

PARP4 - <i>M. musculus</i> (NP_001139450.2)	QG-----	1969
PARP4 - <i>R. norvegicus</i> (XP_341327.3)	QG-----	1655
PARP4 - <i>H. sapiens</i> (NP_006428.2)	QG-----	1724
PARP4 - <i>S. purpuratus</i> (XP_781157.2)	-----	1119
PARP3.a - <i>H. sapiens</i> (NP_007003931.2)	-----	540
PARP3.b - <i>H. sapiens</i> (NP_005476.3)	-----	533
PARP3 - <i>M. musculus</i> (NP_663594.2)	-----	528
PARP3 - <i>R. norvegicus</i> (NP_007008329.1)	-----	526
PARP2 - <i>D. discoideum</i> (XP_627393.1)	-----	700
PARP2.1 - <i>H. sapiens</i> (NP_005475.2)	-----	583
PARP2.2 - <i>H. sapiens</i> (NP_007036083.1)	-----	570
PARP2 - <i>M. musculus</i> (NP_033762.1)	-----	559
PARP2 - <i>R. norvegicus</i> (NP_007099500.1)	-----	558
Smp_145810.1 - <i>S. mansoni</i>	-----	536
PARP1 - <i>M. musculus</i> (NP_031441.2)	-----	1014
PARP1 - <i>R. norvegicus</i> (NP_037195.1)	-----	1014
PARP1 - <i>H. sapiens</i> (NP_001609.2)	-----	1014
PARP1 - <i>S. purpuratus</i> (XP_007196870.1)	-----	975
PARP1.A - <i>D. discoideum</i> (XP_647821.1)	-----	938
PARP1.B - <i>D. discoideum</i> (XP_641722.1)	-----	804
PARP5 - <i>M. musculus</i> (NP_780300.2)	-----	1320
PARP5 - <i>R. norvegicus</i> (NP_007099554.1)	-----	721
PARP5 - <i>H. sapiens</i> (NP_003738.2)	-----	1327
PARP6 - <i>M. musculus</i> (NP_007157107.1)	-----	1166
PARP6 - <i>R. norvegicus</i> (NP_007101077.2)	-----	1166
PARP6 - <i>H. sapiens</i> (NP_079511.1)	-----	1166
PARP5 - <i>S. purpuratus</i> (XP_007186587.1)	-----	1157
PARP3 - <i>D. discoideum</i> (XP_629373.1)	SSWSSSA-NSELLSSVALGDMKFKSARYMSSPFGTNGSTKGVKKTGENEDDSILLNNGVAIPSPPEQVKQDSSYHLEMMNYIVYVSQIRMRYLIVVSN	2536
PARP3 - <i>S. purpuratus</i> (XP_793640.2)	DYIYGDGYGDEKSSFLFYDVALGNMQKNNIVALKKGFNSYKSAGNEEPATQDLLLEFGAVEPLGTFKRVKSEFGWG--LNEFVVKNNQVCLRYLVQIKA	2342
PARP4 - <i>D. discoideum</i> (XP_629945.1)	-----	644
PARP5 - <i>D. discoideum</i> (XP_647086.1)	-----	1803
	2560.....2570.....2580.....2590.....2600.....2610.....2620.....2630.....2640.....2650....	

Figura A.4: Alinhamento da proteína Smp_145810.1 pertencente à família PARP de *S. mansoni* com suas respectivas ortólogas. Sequências recuperadas utilizando a entrada Smp_145810.1 como “pergunta” em alinhamento local.

PARP4 - <i>M. musculus</i> (NP_001139450.2)	-----MELGIFANCIFCIKVKYLPRCKKKLQTDIKNGGKFSFLLNFCCHIVIVDSAD-----VLSRCHINSICKNDVOIANPFIQSVRCRRILLVKNYDPLSEFAPAAPFARRSRSE--VCSYLEPS	118
PARP4 - <i>R. norvegicus</i> (XP_341327.3)	-----MELGIFANCIFCIKVKYLPRCKKKLQTDIKNGGKFSFLLNFCCHIVIVDSAD-----VLSRCHINSICKNDVOIANPFIQSVRCRRILLVKNYDPLSEFAPAAPFARRSRSE--VCSYLEPS	120
PARP4 - <i>H. sapiens</i> (NP_006428.2)	-----MVMGIFANCIFCIKVKYLPRCKKKLQTDIKNGGKFSFLLNFCCHITILLDNAL-----VLSRCHINSICKNDVHTIANPFIQSVRCRRILLVKNYDPLSEFAPAAPFARRSRSE--VCSYLEPS	120
PARP4 - <i>S. purpuratus</i> (XP_781157.2)		
vWA5A.1 - <i>H. sapiens</i> (NP_055437.2)		
vWA5A.2 - <i>H. sapiens</i> (NP_938057.1)		
vWA5A - <i>M. musculus</i> (NP_766355.3)		
vWA5A - <i>R. norvegicus</i> (NP_942050.1)		
BSCS-1 - <i>M. musculus</i> (NP_848852.1)		
BSCS-1 - <i>R. norvegicus</i> (XP_001062386.1)		
Smp_073130.1 - <i>S. mansoni</i>		
vWA5B1 - <i>M. musculus</i> (NP_083677.1)		
vWA5B1 - <i>R. norvegicus</i> (NP_001101458.1)		
vWA5B.1 - <i>H. sapiens</i> (NP_001034589.2)		
vWA5B2.2 - <i>M. musculus</i> (NP_872574.2)		
vWA5B2 - <i>R. norvegicus</i> (NP_001128007.1)		
vWA5B2 - <i>H. sapiens</i> (NP_612354.1)		
DDB_G0285975 - <i>D. discoideum</i> (XP_637950.1)		
vWA - <i>D. discoideum</i> (XP_637953.1)		
DDB_G0267758 - <i>D. discoideum</i> (XP_647286.1)		
vWA - <i>D. discoideum</i> (XP_629483.1)		
ITichH3 - <i>S. purpuratus</i> (XP_785426.2)		
ITichH3 - <i>S. purpuratus</i> (XP_788748.2)		
mKIAA0177 - <i>S. purpuratus</i> (XP_782776.2)		
vWA - <i>D. discoideum</i> (XP_637567.1)	MVVKNSVLNLLPFIYDGNSSGLKSKVLSYVRSSEGGVSMITLAKINNYISGDFNLLIKVDEKNNNNNSYDEEEKKNINLETLSSNKKAKLINIPIVSKRILEDSISNGNLLSPNRYSLVSTLNKKEVHYKSLDFSNLLEDPSSS	150
ITichH3 - <i>S. purpuratus</i> (XP_787130.2)	1.....10.....20.....30.....40.....50.....60.....70.....80.....90.....100.....110.....120.....130.....140.....150	
PARP4 - <i>M. musculus</i> (NP_001139450.2)	DNTPKRNTRVTVVSAENVLETPFFLQDFVVKCNILIKVSG--GETTVVVELSSQEPESCPFVITAEFLIALQKT--RRSTGKLTSGALITYYESTVVDLKRQGFLL	222
PARP4 - <i>R. norvegicus</i> (XP_341327.3)	DNTPKRNTRVTVVSAENVLETPFFLQDFVVKCNILIKVSG--GETTVVVELSSQEPESCPFVITAEFLIALQKT--RRSTGKLTSGALITYYESTVVDLKRQGFLL	228
PARP4 - <i>H. sapiens</i> (NP_006428.2)	DSADPNDTVLETPFGMNVEIPHLQDFVAKYNTLKVGMGSG--RAVVVELCSRSRDQFLISSEFLIDSGKTRQFAIKKTSDDASRYFNYPRIKKQGFLL	229
PARP4 - <i>S. purpuratus</i> (XP_781157.2)	-----MATSLISNREWIDREVIQVQQLVKKAVLCDESGDRCHMASTARRALQYDDLYKCHTSSGDGRASMAPVSSVNNRWTG--SALAKTILMR	95
vWA5A.1 - <i>H. sapiens</i> (NP_055437.2)		
vWA5A.2 - <i>H. sapiens</i> (NP_938057.1)		
vWA5A - <i>M. musculus</i> (NP_766355.3)		
vWA5A - <i>R. norvegicus</i> (NP_942050.1)		
BSCS-1 - <i>M. musculus</i> (NP_848852.1)		
BSCS-1 - <i>R. norvegicus</i> (XP_001062386.1)		
Smp_073130.1 - <i>S. mansoni</i>		
vWA5B1 - <i>M. musculus</i> (NP_083677.1)		
vWA5B1 - <i>R. norvegicus</i> (NP_001101458.1)		
vWA5B.1 - <i>H. sapiens</i> (NP_001034589.2)		
vWA5B2.2 - <i>M. musculus</i> (NP_872574.2)		
vWA5B2 - <i>R. norvegicus</i> (NP_001128007.1)		
vWA5B2 - <i>H. sapiens</i> (NP_612354.1)		
DDB_G0285975 - <i>D. discoideum</i> (XP_637950.1)		
vWA - <i>D. discoideum</i> (XP_637953.1)		
DDB_G0267758 - <i>D. discoideum</i> (XP_647286.1)		
vWA - <i>D. discoideum</i> (XP_629483.1)		
ITichH3 - <i>S. purpuratus</i> (XP_785426.2)		
ITichH3 - <i>S. purpuratus</i> (XP_788748.2)		
mKIAA0177 - <i>S. purpuratus</i> (XP_782776.2)		
vWA - <i>D. discoideum</i> (XP_637567.1)	SSSTNGCCQCYERIKYNNKNDKFPTESKTHVKNHVIISPKAESFTCLHLVHAGKILELITGNSDSSSSGDTQSTYRVFLNYGLDANKINDSVIEWIPFNLSLQYNEIFADHLINAKYSKPLQGSTLIGSNKLCLE	300
ITichH3 - <i>S. purpuratus</i> (XP_787130.2)	160.....170.....180.....190.....200.....210.....220.....230.....240.....250.....260.....270.....280.....290.....300	
PARP4 - <i>M. musculus</i> (NP_001139450.2)	-----RRHPTAAATOLASEKIQALLERVISSGALSCEVSDLLVINTALGHLEN7ILLKPVNSMSINDVSKAGILLILVKTALNGSGPQCLKTMARFYRLIFPHHPASEEVNLR--LLAKRELLCOQIVROM--VN	351
PARP4 - <i>R. norvegicus</i> (XP_341327.3)	-----RRHPTAAATOLASEKIQALLERVISSGALSCEVSDLLVINTALGHLEN7ILLKPVNSMSINDVSKAGILLILVKTALNGSGPQCLKTMARFYRLIFPHHPASEEVNLR--LLAKRELLCOQIVROM--VN	357
PARP4 - <i>H. sapiens</i> (NP_006428.2)	-----RRHPTAAATOLASEKIQALLERVISSGALSCEVSDLLVINTALGHLEN7ILLKPVNSMSINDVSKAGILLILVKTALNGSGPQCLKTMARFYRLIFPHHPASEEVNLR--LLAKRELLCOQIVROM--VN	358
PARP4 - <i>S. purpuratus</i> (XP_781157.2)	-----RTTSPDGLSEVAKLVNDNVKRAMG--KIKHHLAVEVASTLPQVAKHAAVLYCMVN--ILCKRKKSKBGDEYDEYDIDRIDDAHTITLQEPFVALIFEDVYMCSETRILSKVATKULCOQIVROM--VY	222
vWA5A.1 - <i>H. sapiens</i> (NP_055437.2)		
vWA5A.2 - <i>H. sapiens</i> (NP_938057.1)		
vWA5A - <i>M. musculus</i> (NP_766355.3)		
vWA5A - <i>R. norvegicus</i> (NP_942050.1)		
BSCS-1 - <i>M. musculus</i> (NP_848852.1)		
BSCS-1 - <i>R. norvegicus</i> (XP_001062386.1)		
Smp_073130.1 - <i>S. mansoni</i>		
vWA5B1 - <i>M. musculus</i> (NP_083677.1)		
vWA5B1 - <i>R. norvegicus</i> (NP_001101458.1)		
vWA5B.1 - <i>H. sapiens</i> (NP_001034589.2)		
vWA5B2.2 - <i>M. musculus</i> (NP_872574.2)		
vWA5B2 - <i>R. norvegicus</i> (NP_001128007.1)		
vWA5B2 - <i>H. sapiens</i> (NP_612354.1)		
DDB_G0285975 - <i>D. discoideum</i> (XP_637950.1)		
vWA - <i>D. discoideum</i> (XP_637953.1)		
DDB_G0267758 - <i>D. discoideum</i> (XP_647286.1)		
vWA - <i>D. discoideum</i> (XP_629483.1)		
ITichH3 - <i>S. purpuratus</i> (XP_785426.2)		
ITichH3 - <i>S. purpuratus</i> (XP_788748.2)		
mKIAA0177 - <i>S. purpuratus</i> (XP_782776.2)		
vWA - <i>D. discoideum</i> (XP_637567.1)	VNKLPDVTITPTNNIDSSNNINNEIPKPIHLLKILLDPAISLTKNKFNGSKLHLSPESGSIKSMGDIILIMVDKARLSLPQLS7VLRNGGKIDSKESHTLLIDEITRSLFQLKPPGKKFNNSFLINDICQSVCLMKDILSVGHSLS	450
ITichH3 - <i>S. purpuratus</i> (XP_787130.2)	310.....320.....330.....340.....350.....360.....370.....380.....390.....400.....410.....420.....430.....440.....450	

[illegible]

The graph illustrates the growing public support for U.S. action on global warming over a decade. The data points are as follows:

Year	Percentage of Respondents (%)
1994	45
1995	48
1996	42
1997	55
1998	45
1999	48
2000	52
2001	65
2002	55
2003	68
2004	75

PARP4 - *M. musculus* (NP_001139450.2) NLEPRAK-VLKIQTIVITLIS-TQSEV AIFPIIPATVPAWCCD KALNENL-DTVEITR IKEIQAQSFSLTMSIKMEVVFIFIDHIEIKQKSDTCAKVAVS -TVESSSL
 PARP4 - *R. norvegicus* (XP_341323.2) NLEPRAK-VLKIQTIVITLIS-TQSEV AIFPIIPATVPAWCCD KALNENL-DTVEITR IKEIQAQSFSLTMSIKMEVVFIFIDHIEIKQKSDTCAKVAVS -TVESSSL
 PARP4 - *H. sapiens* (NP_006428.2) NLEPRAK-VLKIQTIVITLIS-TLITV GVFEMFATVPAWCCD KALNENL-DTVEIKI IKEIKTQCSFSLTMSIKMEVVFIFIDHIEIKQKSDTCAKVAIS -TMESSSL
 PARP4 - *S. purpuratus* (XP_781157.2) NLEPRAK-VLKIQTIVITLASEGSKG MARVLIGSVAPWCCD EIRGKTUETETQATLT VASNETEKESKSTQITMELMISINISFSPHIVIKVGRKEMKATV -LSDRVQL
 VWAS1 - *H. sapiens* (NP_056437.2) NLEQPSK-AVATIRVVCQPLE AGAGLRFLVPAVINRYCF SSSGSKSLCNLKVXCTPE VEDLETLVPMVAITDLSHGTERVQNSCLSELTGDKTSA -CVSLAEGRK
 VWAS1 - *H. sapiens* (NP_938057.1) NLEQPSK-AVATIRVVCQPLE AGAGLRFLVPAVINRYCF SSSGSKSLCNLKVXCTPE VEDLETLVPMVAITDLSHGTERVQNSCLSELTGDKTSA -CVSLAEGRK
 VWAS1 - *M. musculus* (NP_766535.3) NLEQSAK-VAVTIRVVCQPLE DQAGLRFLVPAVINRYCF SSSANSKSLCNLKVXCTPE LEDLELVPMVAITDLSHGTERVQNSCLSELTGDKTSA -CVSLTEGRK
 VWAS1 - *R. norvegicus* (NP_942050.1) NLEQSTK-VAVTIRVVCQPLE SIGALRLVPAVINRYCF SSSANSKSLCNLKVXCTPE LEALFLVPMVAITDLSHGTERVQNSCLSELTGDKTSA -CVSLTEGRK
 BSCS-1 - *M. musculus* (NP_848852.1) NLEQPSK-SVATIRVVCQPLE DQAGLRFLVPAVINRYHLY SSGREDSNCLNKVXCTPE LEEFLVPMVAITDLSHGTERVQNSCLSELTGDKTSA -CVSLAEGRK
 BSCS-1 - *R. norvegicus* (XP_00162386.1) NLEQPSK-SVATIRVVCQPLE DQAGLRFLVPAVINRYHLY SSGREDSNCLNKVXCTPE LEEFLVPMVAITDLSHGTERVQNSCLSELTGDKTSA -CVSLAEGRK
 Smp. 071339.1 - *S. mansoni* (XP_00162386.1) NLEQPSK-SVATIRVVCQPLE DQAGLRFLVPAVINRYHLY SSGREDSNCLNKVXCTPE LEEFLVPMVAITDLSHGTERVQNSCLSELTGDKTSA -CVSLAEGRK
 VWASB1 - *M. musculus* (NP_083771.1) TIAPMEN-VTFITISSSSELTPT PSQAVRVLLAIPACPTVEFCSTKGTGSSSEFEGKDFHCFQKJYKDS YNKLGLATLITDKVNMMEYKFEKLETRGCIAGVSPFHEIRADAPSAISAISKIIITLAKKHT
 VWASB1 - *R. norvegicus* (NP_00110458.1) TIAPMEN-VTFITISSSSELTPT PSQAVRVLLAIPACPTVEFCSTKGTGSSSEFEGKDFHCFQKJYKDS YNKLGLATLITDKVNMMEYKFEKLETRGCIAGVSPFHEIRADAPSAISAISKIIITLAKKHT
 VWASB1 - *H. sapiens* (NP_001034589.1) TIAPMEN-VTFITISSSSELTPT PSQAVRVLLAIPACPTVEFCSTKGTGSSSEFEGKDFHCFQKJYKDS YNKLGLATLITDKVNMMEYKFEKLETRGCIAGVSPFHEIRADAPSAISAISKIIITLAKKHT
 VWASB2 - *M. musculus* (NP_617254.2) LVAAAGT-MVTLLSRLFSR EFGVHEVALFVTEFLAENLSEGRSG-LDPSPTSFCVGSVEEKEEKEEADVDFSGEACFACAFVTFSEMIITVLEGLAGLSPFHALRADPEHASSAAITRVLSASBQ
 VWASB2 - *R. norvegicus* (NP_00112800.1) LVAAAGT-MVTLLSRLFSR EFGVHEVALFVTEFLAENLSEGRSG-LDPSPTSFCVGSVEEKEEKEEADVDFSGEACFACAFVTFSEMIITVLEGLAGLSPFHALRADPEHASSAAITRVLSASBQ
 VWASB2 - *H. sapiens* (NP_016434.1) LVAAAGT-MVTLLSRLFSR EFGVHEVALFVTEFLAENLSEGRSG-LDPSPTSFCVGSVEEKEEKEEADVDFSGEACFACAFVTFSEMIITVLEGLAGLSPFHALRADPEHASSAAITRVLSASBQ
 G0289575 - *D. discoideum* (XP_637950.1) NLEPNEN-VTHIHTISVCPHLS SLNCGEHRFLFE-NYSFN FENNLNKLITLTKT TELIYNPNRDKIT FKENSNKKKALITFSNN-NGI
 VW5 - *D. discoideum* (XP_637953.1) NLEPNEN-VTHIHTISVCPHLS SLNCGEHRFLFE-NYSFN FENNLNKLITLTKT TELIYNPNRDKIT FKENSNKKKALITFSNN-NGI
 G028958 - *D. discoideum* (XP_647226.1) NLEPNEN-VTHIHTISVCPHLS SLNCGEHRFLFE-NYSFN FENNLNKLITLTKT TELIYNPNRDKIT FKENSNKKKALITFSNN-NGI
 VW4 - *D. discoideum* (XP_629483.1) NLEPNEN-VTHIHTISVCPHLS SLNCGEHRFLFE-NYSFN FENNLNKLITLTKT TELIYNPNRDKIT FKENSNKKKALITFSNN-NGI
 ItchH3 - *S. purpuratus* (XP_785426.2) VVVAATSVLENTVYQLIRK GQFENSVLENTVYQLIRK NVSVSEVITFEQ GLKSVTSIITLSDKQAKNIMSLITDKPTAATLFDKSGEGLITLNSRGIT
 ItchH3 - *S. purpuratus* (XP_788748.2) VVVAATSVLENTVYQLIRK GQFENSVLENTVYQLIRK NVSVSEVITFEQ GLKSVTSIITLSDKQAKNIMSLITDKPTAATLFDKSGEGLITLNSRGIT
 mKIAA0177 - *S. purpuratus* (XP_782776.2) NIGNSSEPTVIGNTVYQLCAVIT LDISPEPTVIGNTVYQLCAVIT SSSNTKRVSTVYQV7 ELAKVQVAVAVADKSDAEKALNIMVLDKRSKAVLFDKSGEGLITLNSRGIT
 ItchH3 - *D. discoideum* (XP_637950.1) NLEPNEN-VTHIHTISVCPHLS SLNCGEHRFLFE-NYSFN FENNLNKLITLTKT TELIYNPNRDKIT FKENSNKKKALITFSNN-NGI
 ItchH3 - *S. purpuratus* (XP_781130.2) VEVDSENVVTHIHTISVCPHLS LLAISPEPTVIGNTVYQLCAVIT SSSNTKRVSTVYQV7 FDFSKACFLDQSDNPTMELISINVRQKDEKMEYIAFEPG-CAVSNP9
 910 920 930 940 950 960 970 980 990 1000 1010 1020 1030 1040 1050

[illegible]

PARPA - *M. musculus* (NP_001139450) 1210
 PARPA - *R. norvegicus* (XP_341327.3) 1210
 PARPA - *H. sapiens* (NP_006428) 1210
 PARPA - *S. purpuratus* (XP_781157.2) 1210
 WVASA1 - *H. sapiens* (NP_055437.2) 1210
 WVASA1 - *H. sapiens* (NP_055437.2) 1210
 WVASA - *M. musculus* (NP_766535.3) 1210
 WVASA - *R. norvegicus* (NP_942050.1) 1210
 BSCS1 - *M. musculus* (NP_848852.1) 1210
 BSCS1 - *R. norvegicus* (XP_001062386.1) 1210
 WVASB1 - *M. musculus* (NP_083671.1) 1210
 WVASB1 - *R. norvegicus* (NP_001101458.1) 1210
 WVASB1 - *H. sapiens* (NP_001034589.1) 1210
 WVASB2 - *M. musculus* (NP_872574.2) 1210
 WVASB2 - *R. norvegicus* (XP_001062386.1) 1210
 WVASB2 - *H. sapiens* (NP_612354.1) 1210
 G0289575 - *D. discoideum* (XP_637950.1) 1210
 vWA - *D. discoideum* (XP_637953.1) 1210
 G0287758 - *D. discoideum* (XP_647286.1) 1210
 ItchH3 - *S. purpuratus* (XP_785426.2) 1210
 ItchH3 - *S. purpuratus* (XP_788748.2) 1210
 mKIA01177 - *S. purpuratus* (XP_782772.2) 1210
 vWA - *D. discoideum* (XP_637567.1) 1210
 ItchH3 - *S. purpuratus* (XP_787130.1) 1210



Figure 1 is a histogram showing the distribution of the number of publications per year. The x-axis is labeled 'Number of publications' and ranges from 0 to 100 in increments of 10. The y-axis is labeled 'Number of authors' and ranges from 0 to 100 in increments of 10. The histogram shows a high frequency of authors with 1-10 publications, with a peak around 10-20 publications. The frequency decreases as the number of publications increases, with a long tail extending to 100 publications.

[illegible]

- 88 -

PARP4 - <i>M. musculus</i> (NP_001139450.2)	-----	1969
PARP4 - <i>R. norvegicus</i> (XP_341327.3)	-----	1655
PARP4 - <i>H. sapiens</i> (NP_006428.2)	-----	1724
PARP4 - <i>S. purpuratus</i> (XP_781157.2)	-----	1119
vWA5A.1 - <i>H. sapiens</i> (NP_055437.2)	-----	786
vWA5A.2 - <i>H. sapiens</i> (NP_938057.1)	-----	415
vWA5A - <i>M. musculus</i> (NP_766355.3)	-----	793
vWA5A - <i>R. norvegicus</i> (NP_942050.1)	-----	822
BSCS-1 - <i>M. musculus</i> (NP_848852.1)	-----	804
BSCS-1 - <i>R. norvegicus</i> (XP_001062386.1)	-----	809
Smp_073130.1 - <i>S. mansoni</i>	-----	652
vWA5B1 - <i>M. musculus</i> (NP_083677.1)	-----	1215
vWA5B1 - <i>R. norvegicus</i> (NP_001101458.1)	-----	1216
vWA5B.1 - <i>H. sapiens</i> (NP_001034589.2)	-----	1215
vWA5B2.2 - <i>M. musculus</i> (NP_872574.2)	-----	602
vWA5B2 - <i>R. norvegicus</i> (NP_001128007.1)	-----	1243
vWA5B2 - <i>H. sapiens</i> (NP_612354.1)	-----	1241
DDB_G0285975 - <i>D. discoideum</i> (XP_637950.1)	-----	917
vWA - <i>D. discoideum</i> (XP_637953.1)	-----	831
DDB_G0267758 - <i>D. discoideum</i> (XP_647286.1)	-----	878
vWA - <i>D. discoideum</i> (XP_629483.1)	-----	910
ITichH3 - <i>S. purpuratus</i> (XP_785426.2)	SRFFHCWHAAGENAKGLTGGDYDYKLPETLNARPLLWDI	1028
ITichH3 - <i>S. purpuratus</i> (XP_788748.2)	-----	846
mKIAA0177 - <i>S. purpuratus</i> (XP_782776.2)	-----	585
vWA - <i>D. discoideum</i> (XP_637567.1)	SNFRFFILLIKLIFVKLLKPSSTVSEFVIISKCNSTTGGSVLKSPGKIDVITGIVKLSKKSHLEK	2563
ITichH3 - <i>S. purpuratus</i> (XP_787130.2)	-----	902
	2710.....2720.....2730.....2740.....2750.....2760.....	

Figura A.5: Alinhamento da proteína Smp_073130.1 pertencente à família PARP de *S. mansoni* com suas respectivas ortólogas. Sequências recuperadas utilizando a entrada Smp_073130.1 como “pergunta” em alinhamento local.

vWA5A.1 - <i>H. sapiens</i> (NP_055437.2)			
vWA5A.2 - <i>H. sapiens</i> (NP_938057.1)			
vWA5A - <i>M. musculus</i> (NP_766355.3)			
vWA5A - <i>R. norvegicus</i> (NP_942050.1)			
BCSC-1 - <i>M. musculus</i> (NP_848852.1)			
BCSC-1 - <i>R. norvegicus</i> (XP_001062386.1)			
vWA5B1 - <i>M. musculus</i> (NP_083677.1)			
vWA5B1 - <i>R. norvegicus</i> (NP_001101458.1)			
vWA5B.1 - <i>H. sapiens</i> (NP_001034589.2)			
vWA5B2.2 - <i>M. musculus</i> (NP_872574.2)			
vWA5B2.2 - <i>R. norvegicus</i> (NP_0028007.1)			
vWA5B.2 - <i>H. sapiens</i> (NP_612354.1)			
DDB_G0285975 - <i>D. discoideum</i> (XP_637950.1)			
vWA - <i>D. discoideum</i> (XP_637953.1)			
DDB_G0267758 - <i>D. discoideum</i> (XP_637950.1)			
vWA - <i>D. discoideum</i> (XP_629483.1)			
PARP4 - <i>M. musculus</i> (NP_001139450.2)	MTLGIFANCIFCIKVKYLERQKKKLQZDIKNGGKFSFLNPGCHHVIIVSAI	VLRRCHINSIQKNVQIANPAFIQSVQRKRLIVRNDFLSEAPAPPAEESRE -- VCSHVLPS	118
PARP4 - <i>R. norvegicus</i> (XP_341327.3)	MTLGIFANCIFCIKVKYLERQKKKLQZDIKNGGKFSFLNPGCHHVIIVSAI	VLRRCHINSIQKNVQIANPAFIQSVQRKRLIVRNDFLSEAPAPPAEESRE -- VCSHVLPS	120
PARP4 - <i>H. sapiens</i> (NP_006428.2)	MTMGIFANCIFCIKVKYLERQKKKLQZDIKNGGKFSFLNPGCHHVIIVSAI	VLRRCHINSIQKNVQIANPAFIQSVQRKRLIVRNDFLSEAPAPPAEESRE -- VCSHVLPS	120
PARP4 - <i>S. purpuratus</i> (XP_781157.2)			
ITChH3 - <i>S. purpuratus</i> (XP_785426.2)			
ITChH3 - <i>S. purpuratus</i> (XP_789748.2)			
mKIAA0177 - <i>Smp 073130.2 - S. mansoni</i>			
vWA - <i>D. discoideum</i> (XP_637567.1)	MMVNKNSVLENNLTFYLDGNSGLKSKVLCYVSESHGGNVSMILNOKINYIIESQDFNLIRVDEKNNNNNSYDESEKKNILRLSSNKKKATLNIPIVSRKMTLDSISNGNLLSEFNEISLVSILNINIKYVHYKSLDFSNLLEDPSS		150
ITChH3 - <i>S. purpuratus</i> (XP_787130.2)	1.....10.....20.....30.....40.....50.....60.....70.....80.....90.....100.....110.....120.....130.....140.....150		
vWA5A.1 - <i>H. sapiens</i> (NP_055437.2)			
vWA5A.2 - <i>H. sapiens</i> (NP_938057.1)			
vWA5A - <i>M. musculus</i> (NP_766355.3)			
vWA5A - <i>R. norvegicus</i> (NP_942050.1)			
BCSC-1 - <i>M. musculus</i> (NP_848852.1)			
BCSC-1 - <i>R. norvegicus</i> (XP_001062386.1)			
vWA5B1 - <i>M. musculus</i> (NP_083677.1)			
vWA5B1 - <i>R. norvegicus</i> (NP_001101458.1)			
vWA5B.1 - <i>H. sapiens</i> (NP_001034589.2)			
vWA5B2.2 - <i>M. musculus</i> (NP_872574.2)			
vWA5B2.2 - <i>R. norvegicus</i> (NP_0028007.1)			
vWA5B.2 - <i>H. sapiens</i> (NP_612354.1)			
DDB_G0285975 - <i>D. discoideum</i> (XP_637950.1)			
vWA - <i>D. discoideum</i> (XP_637953.1)			
DDB_G0267758 - <i>D. discoideum</i> (XP_637950.1)			
vWA - <i>D. discoideum</i> (XP_629483.1)			
PARP4 - <i>M. musculus</i> (NP_001139450.2)	INTEPKR-NTEVTVSARNVSIPIFFLCDFVVKYNILEKVG--GPTVVVVLGSSQPESECFVITAEFLIAQKT--RRSTGKQSEGAIEYYSTVEDLKRQGFLL		222
PARP4 - <i>R. norvegicus</i> (XP_341327.3)	INTEPKR-NIEVVVSARNVSIPIFFLCDFVVKYNILKMGAGGPESTVVVVLGSSRDEGSEPFVIAAEFLIAQKVIRRASRGKQTSKGAIEYYSTVEDLKRQGFLL		228
PARP4 - <i>H. sapiens</i> (NP_006428.2)	ISATPEEDTVLTFHGMGNVSIPIELFCDFVAKYNILEKVGMEGG--HVVVVLGCSRSDCFFLISFILLDGMETRRQFAIKRTSEDASEYFNNTIEHLKRQGFLL		229
PARP4 - <i>S. purpuratus</i> (XP_781157.2)	MATSEILSNKRWIDEPVIVFVLSGLVKAVALDESGDRGCHASTAEALHDDLYKHTSSSGHASNAPVSEVNNRWIG--SHALKITLIR		95
ITChH3 - <i>S. purpuratus</i> (XP_785426.2)			
ITChH3 - <i>S. purpuratus</i> (XP_789748.2)			
mKIAA0177 - <i>Smp 073130.2 - S. mansoni</i>			
vWA - <i>D. discoideum</i> (XP_637567.1)	SSSTNGEQQQYERIKYNNKVENDKFPTSKYVVVKNVLSKAESEFICELVAQKILFLIKGNSDNSGGSDQTQSYRVEFLNYGSLDANKINDSVREWIPPTNLENSLDQVNHIFKDHILNKKYSKQILGSTLIGSNKICRL		300
ITChH3 - <i>S. purpuratus</i> (XP_787130.2)	160.....170.....180.....190.....200.....210.....220.....230.....240.....250.....260.....270.....280.....290.....300		
vWA5A.1 - <i>H. sapiens</i> (NP_055437.2)			
vWA5A.2 - <i>H. sapiens</i> (NP_938057.1)			
vWA5A - <i>M. musculus</i> (NP_766355.3)			
vWA5A - <i>R. norvegicus</i> (NP_942050.1)			
BCSC-1 - <i>M. musculus</i> (NP_848852.1)			
BCSC-1 - <i>R. norvegicus</i> (XP_001062386.1)			
vWA5B1 - <i>M. musculus</i> (NP_083677.1)			
vWA5B1 - <i>R. norvegicus</i> (NP_001101458.1)			
vWA5B.1 - <i>H. sapiens</i> (NP_001034589.2)			
vWA5B2.2 - <i>M. musculus</i> (NP_872574.2)			
vWA5B2.2 - <i>R. norvegicus</i> (NP_0028007.1)			
vWA5B.2 - <i>H. sapiens</i> (NP_612354.1)			
DDB_G0285975 - <i>D. discoideum</i> (XP_637950.1)			
vWA - <i>D. discoideum</i> (XP_637953.1)			
DDB_G0267758 - <i>D. discoideum</i> (XP_637950.1)			
vWA - <i>D. discoideum</i> (XP_629483.1)			
PARP4 - <i>M. musculus</i> (NP_001139450.2)	CRHFTAAATQASAKLQALLLEVISSGALSQVSDILLEVINTALGHILHTLLKPVNMSLNINVSKEAGITLLVKTALKNGDSTLRKQTMAPFYRLIPRHHPASEVNLRLILAKQELQCLIVRM--VN		351
PARP4 - <i>R. norvegicus</i> (XP_341327.3)	CRHFTAAATQASAKLQALLLEVISSGALSQVSDILLEVINTALGHILHTLLKPVNMSLNINVSKEAGITLLVKTALKNGDSTLRKQTMAPFYRLIPRHHPASEVNLRLILAKQELQCLIVRM--VN		357
PARP4 - <i>H. sapiens</i> (NP_006428.2)	CRHFTAAATQASAKLQALLLEVISSGALSQVSDILLEVINTALGHILHTLLKPVNMSLNINVSKEAGITLLVKTALKNGDSTLRKQTMAPFYRLIPRHHPASEVNLRLILAKQELQCLIVRM--VN		358
PARP4 - <i>S. purpuratus</i> (XP_781157.2)	ETNSPTQGLSPEVAKLVDNVVKCAMG--KIKHILAVEVASILPGVAKAAVLYCMNN--ILCKRKEKQGDYDEYDENDETSDAHITLQEFYALIPHEIDYMSPIRLILKVAATKILQCMIRDA--VY		222
ITChH3 - <i>S. purpuratus</i> (XP_785426.2)			
ITChH3 - <i>S. purpuratus</i> (XP_789748.2)			
mKIAA0177 - <i>Smp 073130.2 - S. mansoni</i>			
vWA - <i>D. discoideum</i> (XP_637567.1)	VNKLFDPTITTTNNILDSNNINNEIEKPIHELILKILNDIAITLGNKFGSGKLHLSPESSIKTSMGDTIIMVDKAELSLQSLSTVLRNGGKIDSKESDILDEIFRSILQKPPGGKFNNSYELINDICHSVLMKMDILSVGSSLS		450
ITChH3 - <i>S. purpuratus</i> (XP_787130.2)	310.....320.....330.....340.....350.....360.....370.....380.....390.....400.....410.....420.....430.....440.....450		

vWA5A.1 - H. sapiens (NP_055437.2) SLSWHLPPGLS AKMLSEPTVIFRGRLLISACITGRMPAAE 511
vWA5A.2 - H. sapiens (NP_938057.1) SLSWDLPPGLS VKMLSEPTVIFRGRLLIYACITGLMPQVE 415
vWA5A - M. musculus (NP_766355.3) SLSWELEPPGLS VNMLESPTVIFRGRLLIYACITGEMPCAE 511
vWA5A - R. norvegicus (NP_942050.1) SLSWLEPPKMF AVNLESPTVIFRGRLLIYSLILGKIEKEE 511
BCSC-1 - M. musculus (NP_848852.1) SLSWLEPPKMF AVNLESPTVIFRGRLLIYSLILGKIEKEE 511
BCSC-1 - R. norvegicus (XP_001062386.1) TVVWVFPETEE ALISEVSTSLSEFGRRLMGYIVCDASLYISNSRSDKKRKYGMLEHICSSSEVFYHSQDGLSPGSGNCAKN VNQCQTKDAHPGNGDSE VHHGLVSRRRRAYSTNQT 651
vWA5B1 - R. norvegicus (NP_001101458.1) TVVWVFPETEE ALISEVSTSLSEFGRRLMGYIVCDASLYISNSRSDKKRKYGMLEHICSSSEVFYHSQDGLSPGSGNCAKN VNQCQTKDAHPGNGDSE VHHGLVSRRRRAYSTNQT 651
vWA5B1 - H. sapiens (NP_001034589.2) TVVWVFPETEE VLVSEVSTSLSEFGRRLMGYIVCDASLYISNSRSDKKRKYGMLEHICSSSEVFYHSQDGLSPGSGNCAKNVNQAETLQANACLASQDSH VHHGLVSRRRRAYSTNQT 663
vWA5B2.2 - M. musculus (NP_872574.2) SVMWFVEDAVE ALLTERIPALMPGQCLMGYCSLFRVDGFRSBAIG VGLG WQIFG 582
vWA5B2.2 - R. norvegicus (NP_0028007.1) SVMWFVEDAVE ALLTERIPALMPGQCLMGYCSLFRVDGFRSBAIG VGLG WQIFG 582
vWA5B2.2 - H. sapiens (NP_612354.1) SVMWFVEDAVE ALLTERIPALMPGQCLMGYCSLFRVDGFRSBAIG VGLG WQIFG 582
DDB_G0285975 - D. discoideum (XP_637950.1) KVDWSTELQ TEQGETKIRPLNSGRLIVYALIK 551
vWA - D. discoideum (XP_637953.1) KVDWSTELQ TEQGETKIRPLNSGRLIVYALIK 552
DDB_G0267758 - D. discoideum (XP_637950.1) KIDLSLTFNNNNNNNNNNCKEDIIQSPSITRPLFYCRMIVLMIESLSTRK 570
vWA - D. discoideum (XP_629483.1) SFWSQLDLES NQKSTIIQSPITRIPFNRRMMVATIELDN 570
PARP4 - M. musculus (NP_001139450.2) SVKWCQLS RAAPETLQADPCEVSLFNDRLVYGFPHCTQATLCAEQKEKFCMVSTTILQK 511
PARP4 - R. norvegicus (XP_341327.3) SVKWCQLS RAAPETLQADPCEVSLFNDRLVYGFPHCTQATLCAEQKEKFCMVSTTILQK 511
PARP4 - H. sapiens (NP_006428.2) SVKWCQLS RAAPETLQADPCEVSLFNDRLVYGFPHCTQATLCAEQKEKFCMVSTTILQK 511
PARP4 - S. purpuratus (XP_781157.2) KATWTEENAD HRS TKDLIQVPAHSSVFYHSQDGLSPGSGNCAKN VNQCQTKDAHPGNGDSE VHHGLVSRRRRAYSTNQT 977
ITichH3 - S. purpuratus (XP_785426.2) NMEYNNRLVDQ NSLTKSRISSEFDTGTEITVAGKLSDEVIKAVWSEPKDAIENGV 548
ITichH3 - S. purpuratus (XP_789748.2) NIEYSHGLVDE DSUQCSNEMAMDEGTETVAGKLSDEVIKAVWSEPKDAIENGV 577
Smp_073130.2 - S. mansoni EMEKLVKKEF DKEPEFVIVVEKIALVFEDRSEFDEGFKKSSSTLCQVN 531
mKIAA0177 - S. purpuratus (XP_782776.2) EVNKKQDNNE PTEVQAPQALSLFNSGLVYGFPHCTQATLCAEQKEKFCMVSTTILQK 390
vWA - D. discoideum (XP_637567.1) IVQSPATITISIFKKRCVMYAFSGICTRATLQCAPGGGLINNVHTEFEG 1276
ITichH3 - S. purpuratus (XP_787130.2) EECNRSRGTENN SLSRDTFSNFGSRLIVVEPDRALLEDVE 580
.....1360.....1370.....1380.....1390.....1400.....1410.....1420.....1430.....1440.....1450.....1460.....1470.....1480.....1490.....1500



vWA5A.1 - H. sapiens (NP_055437.2) SSKTKCPRATTASDEPTGTRRYPILKAKVVDLASESDWSCKMVDIQTLNNGHNLSS GPKLHGGGARRPILLPGQGLMREFFDQKFGANGPVRELDGASRTSAPNSSESLATSPANCSTF 778
vWA5A.2 - H. sapiens (NP_938057.1) SSKKACSRATTASDEPTGTRRYPILKAKVVDLASESDWSCKMVDIQTLNNGHNLSS GPKLHGGGARRPILLPGQGLMREFFDQKFGANGPVRELDGASRTSAPNSSESLATSPANCSTF 778
vWA5A - M. musculus (NP_766355.3) INKPEPLRATTASDEPTGTRRYPILKAKVVDLASESDWSCKMVDIQTLNNGHNLSS GPKLHGGGARRPILLPGQGLMREFFDQKFGANGPVRELDGASRTSAPNSSESLATSPANCSTF 780
vWA5A - R. norvegicus (NP_942050.1) INKPEPLRATTASDEPTGTRRYPILKAKVVDLASESDWSCKMVDIQTLNNGHNLSS GPKLHGGGARRPILLPGQGLMREFFDQKFGANGPVRELDGASRTSAPNSSESLATSPANCSTF 780
BCSC-1 - M. musculus (NP_848852.1) REQYVILHCBASEPFPQGSTGSSSEPSGSGPSEFOSAPILPEPSQCGCRSLANGSEFAGSRSCPLAPTEPAPFKVGLASTVGLGRRAALAGSLSSFPGRANQVGRERKPSGLAILDGPSEFGQGLGLDSDGNLLSPAMMDML 602
vWA5B1 - R. norvegicus (NP_001101458.1) REQYVILHCBASEPFPQGSTGSSSEPSGSGPSEFOSAPILPEPSQCGCRSLANGSEFAGSRSCPLAPTEPAPFKVGLASTVGLGRRAALAGSLSSFPGRANQVGRERKPSGLAILDGPSEFGQGLGLDSDGNLLSPAMMDML 602
vWA5B1 - H. sapiens (NP_001034589.2) REQYVILHCBASEPFPQGSTGSSSEPSGSGPSEFOSAPILPEPSQCGCRSLANGSEFAGSRSCPLAPTEPAPFKVGLASTVGLGRRAALAGSLSSFPGRANQVGRERKPSGLAILDGPSEFGQGLGLDSDGNLLSPAMMDML 811
vWA5B2.2 - M. musculus (NP_872574.2) REQYVILHCBASEPFPQGSTGSSSEPSGSGPSEFOSAPILPEPSQCGCRSLANGSEFAGSRSCPLAPTEPAPFKVGLASTVGLGRRAALAGSLSSFPGRANQVGRERKPSGLAILDGPSEFGQGLGLDSDGNLLSPAMMDML 811
DDB_G0285975 - D. discoideum (XP_637950.1) REQYVILHCBASEPFPQGSTGSSSEPSGSGPSEFOSAPILPEPSQCGCRSLANGSEFAGSRSCPLAPTEPAPFKVGLASTVGLGRRAALAGSLSSFPGRANQVGRERKPSGLAILDGPSEFGQGLGLDSDGNLLSPAMMDML 551
vWA - D. discoideum (XP_637953.1) REQYVILHCBASEPFPQGSTGSSSEPSGSGPSEFOSAPILPEPSQCGCRSLANGSEFAGSRSCPLAPTEPAPFKVGLASTVGLGRRAALAGSLSSFPGRANQVGRERKPSGLAILDGPSEFGQGLGLDSDGNLLSPAMMDML 524
DDB_G0267758 - D. discoideum (XP_637950.1) REQYVILHCBASEPFPQGSTGSSSEPSGSGPSEFOSAPILPEPSQCGCRSLANGSEFAGSRSCPLAPTEPAPFKVGLASTVGLGRRAALAGSLSSFPGRANQVGRERKPSGLAILDGPSEFGQGLGLDSDGNLLSPAMMDML 552
vWA - D. discoideum (XP_629483.1) REQYVILHCBASEPFPQGSTGSSSEPSGSGPSEFOSAPILPEPSQCGCRSLANGSEFAGSRSCPLAPTEPAPFKVGLASTVGLGRRAALAGSLSSFPGRANQVGRERKPSGLAILDGPSEFGQGLGLDSDGNLLSPAMMDML 570
PARP4 - M. musculus (NP_001139450.2) REQYVILHCBASEPFPQGSTGSSSEPSGSGPSEFOSAPILPEPSQCGCRSLANGSEFAGSRSCPLAPTEPAPFKVGLASTVGLGRRAALAGSLSSFPGRANQVGRERKPSGLAILDGPSEFGQGLGLDSDGNLLSPAMMDML 1111
PARP4 - R. norvegicus (XP_341327.3) REQYVILHCBASEPFPQGSTGSSSEPSGSGPSEFOSAPILPEPSQCGCRSLANGSEFAGSRSCPLAPTEPAPFKVGLASTVGLGRRAALAGSLSSFPGRANQVGRERKPSGLAILDGPSEFGQGLGLDSDGNLLSPAMMDML 1117
PARP4 - H. sapiens (NP_006428.2) REQYVILHCBASEPFPQGSTGSSSEPSGSGPSEFOSAPILPEPSQCGCRSLANGSEFAGSRSCPLAPTEPAPFKVGLASTVGLGRRAALAGSLSSFPGRANQVGRERKPSGLAILDGPSEFGQGLGLDSDGNLLSPAMMDML 1118
ITichH3 - S. purpuratus (XP_781157.2) REQYVILHCBASEPFPQGSTGSSSEPSGSGPSEFOSAPILPEPSQCGCRSLANGSEFAGSRSCPLAPTEPAPFKVGLASTVGLGRRAALAGSLSSFPGRANQVGRERKPSGLAILDGPSEFGQGLGLDSDGNLLSPAMMDML 977
ITichH3 - S. purpuratus (XP_785426.2) REQYVILHCBASEPFPQGSTGSSSEPSGSGPSEFOSAPILPEPSQCGCRSLANGSEFAGSRSCPLAPTEPAPFKVGLASTVGLGRRAALAGSLSSFPGRANQVGRERKPSGLAILDGPSEFGQGLGLDSDGNLLSPAMMDML 548
ITichH3 - S. purpuratus (XP_789748.2) REQYVILHCBASEPFPQGSTGSSSEPSGSGPSEFOSAPILPEPSQCGCRSLANGSEFAGSRSCPLAPTEPAPFKVGLASTVGLGRRAALAGSLSSFPGRANQVGRERKPSGLAILDGPSEFGQGLGLDSDGNLLSPAMMDML 577
Smp_073130.2 - S. mansoni REQYVILHCBASEPFPQGSTGSSSEPSGSGPSEFOSAPILPEPSQCGCRSLANGSEFAGSRSCPLAPTEPAPFKVGLASTVGLGRRAALAGSLSSFPGRANQVGRERKPSGLAILDGPSEFGQGLGLDSDGNLLSPAMMDML 531
mKIAA0177 - S. purpuratus (XP_782776.2) REQYVILHCBASEPFPQGSTGSSSEPSGSGPSEFOSAPILPEPSQCGCRSLANGSEFAGSRSCPLAPTEPAPFKVGLASTVGLGRRAALAGSLSSFPGRANQVGRERKPSGLAILDGPSEFGQGLGLDSDGNLLSPAMMDML 390
vWA - D. discoideum (XP_637567.1) REQYVILHCBASEPFPQGSTGSSSEPSGSGPSEFOSAPILPEPSQCGCRSLANGSEFAGSRSCPLAPTEPAPFKVGLASTVGLGRRAALAGSLSSFPGRANQVGRERKPSGLAILDGPSEFGQGLGLDSDGNLLSPAMMDML 1276
ITichH3 - S. purpuratus (XP_787130.2) REQYVILHCBASEPFPQGSTGSSSEPSGSGPSEFOSAPILPEPSQCGCRSLANGSEFAGSRSCPLAPTEPAPFKVGLASTVGLGRRAALAGSLSSFPGRANQVGRERKPSGLAILDGPSEFGQGLGLDSDGNLLSPAMMDML 580
.....1510.....1520.....1530.....1540.....1550.....1560.....1570.....1580.....1590.....1600.....1610.....1620.....1630.....1640.....1650

vWA5A.1 - H. sapiens (NP_055437.2) MTEGVCILKYLQKNTFQKVFPELPKPDVN LTHRLAASKSLIQTKMGLE TPASDKKALNLSLGGVIE 583
vWA5A.2 - H. sapiens (NP_938057.1) MTEGVCILKYLQKNTFQKVFPELPKPDVN LTHRLAASKSLIQTKMGLE TPASDKKALNLSLGGVIE 415
vWA5A - M. musculus (NP_766355.3) STGAVCLKHTLQKSLNKRVPESLCPKAND FTHRLAASKSLIQTKMGLE ASKEEKEDVMNISTQSGVLS 583
vWA5A - R. norvegicus (NP_942050.1) SRGAVCLKHTLQKSLNKRVPESLCPKAND FTHRLAASKSLIQTKMGLE VSKEKKEDVMNISTQSGVLS 583
BCSC-1 - M. musculus (NP_848852.1) ATGEVCLSYKLHSGSSEKVPESLCPKAND FTHRLAASKSLIQTKMGLE TSLMYKROVLDISLBSGVIS 583
BCSC-1 - R. norvegicus (XP_001062386.1) ATGEVCLSYKLHSGSSEKVPESLCPKAND FTHRLAASKSLIQTKMGLE TSLMYKROVLDISLBSGVIS 583
vWA5B1 - M. musculus (NP_083677.1) RETSLDLEPMANSECCANECRTATSEPVVKGALVKGLCANCRMGVSEFLEPPALKRGDTC NAWMSETHHLAARAIIREFHLAER EDETELGSNNRQYQVNAVHTSKACNVIS 894
vWA5B1 - R. norvegicus (NP_001101458.1) RETSLDLEPMANSECCANECRTATSEPVVKGALVKGLCANCRMGVSEFLEPPALKRGDTC NAWMSETHHLAARAIIREFHLAER EDETELGSNNRQYQVNAVHTSKACNVIS 893
vWA5B1 - H. sapiens (NP_001034589.2) RETSLDLEPMANSECCANECRTATSEPVVKGALVKGLCANCRMGVSEFLEPPALKRGDTC NAWMSETHHLAARAIIREFHLAER EDETELGSNNRQYQVNAVHTSKACNVIS 896
vWA5B2.2 - M. musculus (NP_872574.2) MTEGVCILKYLQKNTFQKVFPELPKPDVN LTHRLAASKSLIQTKMGLE TPASDKKALNLSLGGVIE 583
vWA5B2.2 - R. norvegicus (NP_0028007.1) MTEGVCILKYLQKNTFQKVFPELPKPDVN LTHRLAASKSLIQTKMGLE TPASDKKALNLSLGGVIE 583
DDB_G0285975 - D. discoideum (XP_637950.1) MTEGVCILKYLQKNTFQKVFPELPKPDVN LTHRLAASKSLIQTKMGLE TPASDKKALNLSLGGVIE 583
vWA - D. discoideum (XP_637953.1) MTEGVCILKYLQKNTFQKVFPELPKPDVN LTHRLAASKSLIQTKMGLE TPASDKKALNLSLGGVIE 583
DDB_G0267758 - D. discoideum (XP_637950.1) MTEGVCILKYLQKNTFQKVFPELPKPDVN LTHRLAASKSLIQTKMGLE TPASDKKALNLSLGGVIE 583
vWA - D. discoideum (XP_629483.1) MTEGVCILKYLQKNTFQKVFPELPKPDVN LTHRLAASKSLIQTKMGLE TPASDKKALNLSLGGVIE 583
PARP4 - M. musculus (NP_001139450.2) MTEGVCILKYLQKNTFQKVFPELPKPDVN LTHRLAASKSLIQTKMGLE TPASDKKALNLSLGGVIE 583
PARP4 - R. norvegicus (XP_341327.3) MTEGVCILKYLQKNTFQKVFPELPKPDVN LTHRLAASKSLIQTKMGLE TPASDKKALNLSLGGVIE 583
PARP4 - H. sapiens (NP_006428.2) MTEGVCILKYLQKNTFQKVFPELPKPDVN LTHRLAASKSLIQTKMGLE TPASDKKALNLSLGGVIE 583
ITichH3 - S. purpuratus (XP_781157.2) MTEGVCILKYLQKNTFQKVFPELPKPDVN LTHRLAASKSLIQTKMGLE TPASDKKALNLSLGGVIE 583
ITichH3 - S. purpuratus (XP_785426.2) MTEGVCILKYLQKNTFQKVFPELPKPDVN LTHRLAASKSLIQTKMGLE TPASDKKALNLSLGGVIE 583
ITichH3 - S. purpuratus (XP_789748.2) MTEGVCILKYLQKNTFQKVFPELPKPDVN LTHRLAASKSLIQTKMGLE TPASDKKALNLSLGGVIE 583
Smp_073130.2 - S. mansoni MTEGVCILKYLQKNTFQKVFPELPKPDVN LTHRLAASKSLIQTKMGLE TPASDKKALNLSLGGVIE 583
mKIAA0177 - S. purpuratus (XP_782776.2) MTEGVCILKYLQKNTFQKVFPELPKPDVN LTHRLAASKSLIQTKMGLE TPASDKKALNLSLGGVIE 583
vWA - D. discoideum (XP_637567.1) MTEGVCILKYLQKNTFQKVFPELPKPDVN LTHRLAASKSLIQTKMGLE TPASDKKALNLSLGGVIE 583
ITichH3 - S. purpuratus (XP_787130.2) MTEGVCILKYLQKNTFQKVFPELPKPDVN LTHRLAASKSLIQTKMGLE TPASDKKALNLSLGGVIE 583
.....1660.....1670.....1680.....1690.....1700.....1710.....1720.....1730.....1740.....1750.....1760.....1770.....1780.....1790.....1800



1. **Introduction**
 2. **Background**
 3. **Methodology**
 4. **Results**
 5. **Conclusion**
 6. **References**
 7. **Appendix**
 8. **Figure 1**
 9. **Figure 2**
 10. **Figure 3**
 11. **Figure 4**
 12. **Figure 5**
 13. **Figure 6**
 14. **Figure 7**
 15. **Figure 8**
 16. **Figure 9**
 17. **Figure 10**
 18. **Figure 11**
 19. **Figure 12**
 20. **Figure 13**
 21. **Figure 14**
 22. **Figure 15**
 23. **Figure 16**
 24. **Figure 17**
 25. **Figure 18**
 26. **Figure 19**
 27. **Figure 20**
 28. **Figure 21**
 29. **Figure 22**
 30. **Figure 23**
 31. **Figure 24**
 32. **Figure 25**
 33. **Figure 26**
 34. **Figure 27**
 35. **Figure 28**
 36. **Figure 29**
 37. **Figure 30**
 38. **Figure 31**
 39. **Figure 32**
 40. **Figure 33**
 41. **Figure 34**
 42. **Figure 35**
 43. **Figure 36**
 44. **Figure 37**
 45. **Figure 38**
 46. **Figure 39**
 47. **Figure 40**
 48. **Figure 41**
 49. **Figure 42**
 50. **Figure 43**
 51. **Figure 44**
 52. **Figure 45**
 53. **Figure 46**
 54. **Figure 47**
 55. **Figure 48**
 56. **Figure 49**
 57. **Figure 50**
 58. **Figure 51**
 59. **Figure 52**
 60. **Figure 53**
 61. **Figure 54**
 62. **Figure 55**
 63. **Figure 56**
 64. **Figure 57**
 65. **Figure 58**
 66. **Figure 59**
 67. **Figure 60**
 68. **Figure 61**
 69. **Figure 62**
 70. **Figure 63**
 71. **Figure 64**
 72. **Figure 65**
 73. **Figure 66**
 74. **Figure 67**
 75. **Figure 68**
 76. **Figure 69**
 77. **Figure 70**
 78. **Figure 71**
 79. **Figure 72**
 80. **Figure 73**
 81. **Figure 74**
 82. **Figure 75**
 83. **Figure 76**
 84. **Figure 77**
 85. **Figure 78**
 86. **Figure 79**
 87. **Figure 80**
 88. **Figure 81**
 89. **Figure 82**
 90. **Figure 83**
 91. **Figure 84**
 92. **Figure 85**
 93. **Figure 86**
 94. **Figure 87**
 95. **Figure 88**
 96. **Figure 89**
 97. **Figure 90**
 98. **Figure 91**
 99. **Figure 92**
 100. **Figure 93**
 101. **Figure 94**
 102. **Figure 95**
 103. **Figure 96**
 104. **Figure 97**
 105. **Figure 98**
 106. **Figure 99**
 107. **Figure 100**
 108. **Figure 101**
 109. **Figure 102**
 110. **Figure 103**
 111. **Figure 104**
 112. **Figure 105**
 113. **Figure 106**
 114. **Figure 107**
 115. **Figure 108**
 116. **Figure 109**
 117. **Figure 110**
 118. **Figure 111**
 119. **Figure 112**
 120. **Figure 113**
 121. **Figure 114**
 122. **Figure 115**
 123. **Figure 116**
 124. **Figure 117**
 125. **Figure 118**
 126. **Figure 119**
 127. **Figure 120**
 128. **Figure 121**
 129. **Figure 122**
 130. **Figure 123**
 131. **Figure 124**
 132. **Figure 125**
 133. **Figure 126**
 134. **Figure 127**
 135. **Figure 128**
 136. **Figure 129**
 137. **Figure 130**
 138. **Figure 131**
 139. **Figure 132**
 140. **Figure 133**
 141. **Figure 134**
 142. **Figure 135**
 143. **Figure 136**
 144. **Figure 137**
 145. **Figure 138**
 146. **Figure 139**
 147. **Figure 140**
 148. **Figure 141**
 149. **Figure 142**
 150. **Figure 143**
 151. **Figure 144**
 152. **Figure 145**
 153. **Figure 146**
 154. **Figure 147**
 155. **Figure 148**
 156. **Figure 149**
 157. **Figure 150**
 158. **Figure 151**
 159. **Figure 152**
 160. **Figure 153**
 161. **Figure 154**
 162. **Figure 155**
 163. **Figure 156**
 164. **Figure 157**
 165. **Figure 158**
 166. **Figure 159**
 167. **Figure 160**
 168. **Figure 161**
 169. **Figure 162**
 170. **Figure 163**
 171. **Figure 164**
 172. **Figure 165**
 173. **Figure 166**
 174. **Figure 167**
 175. **Figure 168**
 176. **Figure 169**
 177. **Figure 170**
 178. **Figure 171**
 179. **Figure 172**
 180. **Figure 173**
 181. **Figure 174**
 182. **Figure 175**
 183. **Figure 176**
 184. **Figure 177**
 185. **Figure 178**
 186. **Figure 179**
 187. **Figure 180**
 188. **Figure 181**
 189. **Figure 182**
 190. **Figure 183**
 191. **Figure 184**
 192. **Figure 185**
 193. **Figure 186**
 194. **Figure 187**
 195. **Figure 188**
 196. **Figure 189**
 197. **Figure 190**
 198. **Figure 191**
 199. **Figure 192**
 200. **Figure 193**
 201. **Figure 194**
 202. **Figure 195**
 203. **Figure 196**
 204. **Figure 197**
 205. **Figure 198**
 206. **Figure 199**
 207. **Figure 200**
 208. **Figure 201**
 209. **Figure 202**
 210. **Figure 203**
 211. **Figure 204**
 212. **Figure 205**
 213. **Figure 206**
 214. **Figure 207**
 215. **Figure 208**
 216. **Figure 209**
 217. **Figure 210</**

vWA5A.1 - <i>H. sapiens</i> (NP_055437.2)	786
vWA5A.2 - <i>H. sapiens</i> (NP_938057.1)	415
vWA5A - <i>M. musculus</i> (NP_766355.3)	793
vWA5A - <i>R. norvegicus</i> (NP_942050.1)	822
BCSC-1 - <i>M. musculus</i> (NP_848852.1)	804
BCSC-1 - <i>R. norvegicus</i> (XP_001062386.1)	809
vWA5B1 - <i>M. musculus</i> (NP_083677.1)	1215
vWA5B1 - <i>R. norvegicus</i> (NP_001101458.1)	1216
vWA5B.1 - <i>H. sapiens</i> (NP_001034589.2)	1215
vWA5B2.2 - <i>M. musculus</i> (NP_872574.2)	602
vWA5B2.2 - <i>R. norvegicus</i> (NP_0028007.1)	1243
vWA5B.2 - <i>H. sapiens</i> (NP_612354.1)	1241
DDB_G0285975 - <i>D. discoideum</i> (XP_637950.1)	917
vWA - <i>D. discoideum</i> (XP_637953.1)	831
DDB_G0267758 - <i>D. discoideum</i> (XP_637950.1)	878
vWA - <i>D. discoideum</i> (XP_629483.1)	910
PARP4 - <i>M. musculus</i> (NP_001139450.2)	1969
PARP4 - <i>R. norvegicus</i> (XP_341327.3)	1655
PARP4 - <i>H. sapiens</i> (NP_006428.2)	1724
PARP4 - <i>S. purpuratus</i> (XP_781157.2)	1119
ITichH3 - <i>S. purpuratus</i> (XP_785426.2)	1028
ITichH3 - <i>S. purpuratus</i> (XP_789748.2)	846
Smp_073130.2 - <i>S. mansoni</i>	828
mKIAA0177 - <i>S. purpuratus</i> (XP_782776.2)	585
vWA - <i>D. discoideum</i> (XP_637567.1)	2425
ITichH3 - <i>S. purpuratus</i> (XP_787130.2)	902
.....2710.....2720.....2730.....2740.....2750.....2760.....2770.....2780.....2790.....2800.....2810.....2820.....2830.....2840.....2850	
vWA5A.1 - <i>H. sapiens</i> (NP_055437.2)	786
vWA5A.2 - <i>H. sapiens</i> (NP_938057.1)	415
vWA5A - <i>M. musculus</i> (NP_766355.3)	793
vWA5A - <i>R. norvegicus</i> (NP_942050.1)	822
BCSC-1 - <i>M. musculus</i> (NP_848852.1)	804
BCSC-1 - <i>R. norvegicus</i> (XP_001062386.1)	809
vWA5B1 - <i>M. musculus</i> (NP_083677.1)	1215
vWA5B1 - <i>R. norvegicus</i> (NP_001101458.1)	1216
vWA5B.1 - <i>H. sapiens</i> (NP_001034589.2)	1215
vWA5B2.2 - <i>M. musculus</i> (NP_872574.2)	602
vWA5B2.2 - <i>R. norvegicus</i> (NP_0028007.1)	1243
vWA5B.2 - <i>H. sapiens</i> (NP_612354.1)	1241
DDB_G0285975 - <i>D. discoideum</i> (XP_637950.1)	917
vWA - <i>D. discoideum</i> (XP_637953.1)	831
DDB_G0267758 - <i>D. discoideum</i> (XP_637950.1)	878
vWA - <i>D. discoideum</i> (XP_629483.1)	910
PARP4 - <i>M. musculus</i> (NP_001139450.2)	1969
PARP4 - <i>R. norvegicus</i> (XP_341327.3)	1655
PARP4 - <i>H. sapiens</i> (NP_006428.2)	1724
PARP4 - <i>S. purpuratus</i> (XP_781157.2)	1119
ITichH3 - <i>S. purpuratus</i> (XP_785426.2)	1028
ITichH3 - <i>S. purpuratus</i> (XP_789748.2)	846
Smp_073130.2 - <i>S. mansoni</i>	828
mKIAA0177 - <i>S. purpuratus</i> (XP_782776.2)	585
vWA - <i>D. discoideum</i> (XP_637567.1)	2563
.....2860.....2870.....2880.....2890.....2900.....2910.....2920.....2930.....2940.....2950.....2960.....2970.....2980.....	

Figura A.6: Alinhamento da proteína Smp_073130.2 pertencente à família PARP de *S. mansoni* com suas respectivas ortólogas. Sequências recuperadas utilizando a entrada Smp_073130.2 como “pergunta” em alinhamento local.

VPS26B - *M. musculus* (NP_821170.1)
VPS26B - *R. norvegicus* (NP_001100279.1)
VPS26B - *H. sapiens* (NP_443107.1)
VPS26B - *S. purpuratus* (XP_001199815.1)
VPS26A1 - *H. sapiens* (NP_004887.2)
VPS26A.a - *M. musculus* (NP_598433.1)
VPS26A - *R. norvegicus* (NP_001007741.1)
VPS26A2 - *H. sapiens* (NP_001030337.1)
VPS26 - *D. discoideum* (XP_646581.1)
Smp_073130.3 - *S. mansoni*
VPS26B - *S. purpuratus* (XP_001203040.1)
ITlchH3 - *S. purpuratus* (XP_785426.2)
ITlchH3 - *S. purpuratus* (XP_789748.2)
VPS26 - *D. discoideum* (XP_629739.1)
VPS26 - *D. discoideum* (XP_629739.1)
vWA5A.1 - *H. sapiens* (NP_065437.2)
vWA5A.2 - *H. sapiens* (NP_938057.1)
vWA5A - *M. musculus* (NP_766355.3)
vWA5A - *R. norvegicus* (NP_942050.1)
BCSC-1 - *M. musculus* (NP_848852.1)
BCSC-1 - *R. norvegicus* (XP_001062386.1)
vWA5B.1 - *M. musculus* (NP_083677.1)
vWA5B.1 - *R. norvegicus* (NP_001101458.1)
vWA5B.1 - *H. sapiens* (NP_00110134589.2)
vWA5B2.2 - *M. musculus* (NP_872574.2)
vWA5B.2 - *R. norvegicus* (NP_001128007.1)
vWA5B.2 - *H. sapiens* (NP_612354.1)
DDB_G0285975 - *D. discoideum* (XP_637950.1)
vWA - *D. discoideum* (XP_637953.1)
DDB_G0292028 - *D. discoideum* (XP_629777.1)
vWA - *D. discoideum* (XP_629483.1)
DDB_G0267758 - *D. discoideum* (XP_647286.1)
PARP4 - *M. musculus* (NP_001139450.2)
PARP4 - *R. norvegicus* (XP_341327.3)
PARP4 - *H. sapiens* (NP_006428.2)
PARP4 - *S. purpuratus* (XP_781157.2)
mKIA0177 - *S. purpuratus* (XP_782776.2)
vWA - *D. discoideum* (XP_637567.1)
ITlchH3 - *D. discoideum* (XP_787130.2)

MTLGIFANGICFLNVKYLPRQKKKLTDTIKENGGRFSPFLNDCQTHVIVDSATVLSRCHIN 62
MTLGIFANGICFLNVKYLPRQKKKLTDTIKENGGRFSPFLNDCQTHVIVDSATVLSRCHIN 62
MTMGIFANGICFLNVKYLPRQKKKLTDTIKENGGRFSPFLNDCQTHVILNANVLSWQIN 62

MVVNKNVNLNLTIFYLDCGNSGIGSKKVICSYVBSHCNVMILNOKINNYIFSCQFNOLIKVDEKNNNNNSYDDEKKNNINLETLSSNIKKAIKLNIPIVSRKMLDSISGNLLSPNEYSLVSLINIKETVHKSLTFPSNLLDP888 150

1.....10.....20.....30.....40.....50.....60.....70.....80.....90.....100.....110.....120.....130.....140.....150

VPS26B - *M. musculus* (NP_821170.1)
VPS26B - *R. norvegicus* (NP_001100279.1)
VPS26B - *H. sapiens* (NP_443107.1)
VPS26B - *S. purpuratus* (XP_001199815.1)
VPS26A1 - *H. sapiens* (NP_004887.2)
VPS26A.a - *M. musculus* (NP_598433.1)
VPS26A - *R. norvegicus* (NP_001007741.1)
VPS26A2 - *H. sapiens* (NP_001030337.1)
VPS26 - *D. discoideum* (XP_646581.1)
Smp_073130.3 - *S. mansoni*
VPS26B - *S. purpuratus* (XP_001203040.1)
ITlchH3 - *S. purpuratus* (XP_785426.2)
ITlchH3 - *S. purpuratus* (XP_789748.2)
VPS26 - *D. discoideum* (XP_629739.1)
VPS26 - *D. discoideum* (XP_629739.1)
vWA5A.1 - *H. sapiens* (NP_065437.2)
vWA5A.2 - *H. sapiens* (NP_938057.1)
vWA5A - *M. musculus* (NP_766355.3)
vWA5A - *R. norvegicus* (NP_942050.1)
BCSC-1 - *M. musculus* (NP_848852.1)
BCSC-1 - *R. norvegicus* (XP_001062386.1)
vWA5B.1 - *M. musculus* (NP_083677.1)
vWA5B.1 - *R. norvegicus* (NP_001101458.1)
vWA5B.1 - *H. sapiens* (NP_00110134589.2)
vWA5B2.2 - *M. musculus* (NP_872574.2)
vWA5B.2 - *R. norvegicus* (NP_001128007.1)
vWA5B.2 - *H. sapiens* (NP_612354.1)
DDB_G0285975 - *D. discoideum* (XP_637950.1)
vWA - *D. discoideum* (XP_637953.1)
DDB_G0292028 - *D. discoideum* (XP_629777.1)
vWA - *D. discoideum* (XP_629483.1)
DDB_G0267758 - *D. discoideum* (XP_647286.1)
PARP4 - *M. musculus* (NP_001139450.2)
PARP4 - *R. norvegicus* (XP_341327.3)
PARP4 - *H. sapiens* (NP_006428.2)
PARP4 - *S. purpuratus* (XP_781157.2)
mKIA0177 - *S. purpuratus* (XP_782776.2)
vWA - *D. discoideum* (XP_637567.1)
ITlchH3 - *D. discoideum* (XP_787130.2)

MNFGWNISQYKHLGLVQCRRSCNINPLKSVQINCRINIIMLSDVMVIFLIENTIQSALRASFWFPLNSVAVYHFEAQIGDNKIVSVCRPRABAKETDSDAVEHCHTAILAEQDEHCA 116

SICKNDVQIANPFIQSVQRRLIDVKNYDPMSPAGAAPPAKISSSELVLPKDPPLNTPKE-NIEVVIVSAENVIPPLQDFEVVKINVLKMGADGGFETVVVILQSBPDGSGSPFVIAAFLIAROKT-RREBTGKTSEGA 205
SICKNDVQIANPFIQSVQRRLIDVKNYDPMSPAGAAPPAKISSSELVLPKDPPLNTPKE-NIEVVIVSAENVIPPLQDFEVVKINVLKMGADGGFETVVVILQSBPDGSGSPFVIAAFLIAROKT-RREBTGKTSEGA 211
SICKNVHIANPFIQSVQRRLIDVKNYDPMSPAGAAPPAKISSSELVLPKDPPLNTPKE-NIEVVIVSAENVIPPLQDFEVVKINVLKMGADGGFETVVVILQSBPDGSGSPFVIAAFLIAROKT-RREBTGKTSEGA 212
MATSIIISINRWIDPVIIVVQEQLVKAVIQDESGDRCHYASTAEALQIYDDINRCHTS8GDCRASMAPVSSVNS 80

SSSSTNGCXXXXXBRIKNNKVENKFPFESKYHVVKNVILSPKABSPICILHIVAGKILILIKGNSDNSGGGDCRQSYRVFLNIGSLDANKINDSVKHWIPETNLINELQYNEIFKDHINKKTSKPLGSTLIGSNKIDPIC 300

.....160.....170.....180.....190.....200.....210.....220.....230.....240.....250.....260.....270.....280.....290.....300

VPS26B - *M. musculus* (NP_821170.1)
VPS26B - *R. norvegicus* (NP_007100279.1)
VPS26B - *H. sapiens* (NP_443107.1)
VPS26B - *S. purpuratus* (XP_007199815.1)
VPS26A1 - *H. sapiens* (NP_004887.2)
VPS26A.a - *M. musculus* (NP_598433.1)
VPS26A - *R. norvegicus* (NP_007007741.1)
VPS26A2 - *H. sapiens* (NP_001030337.1)
VPS26 - *D. discoideum* (XP_646581.1)
Smp_073130.3 - *S. mansoni*
VPS26B - *S. purpuratus* (XP_001203040.1)
ITichH3 - *S. purpuratus* (XP_785426.2)
ITichH3 - *S. purpuratus* (XP_789748.2)
VPS26 - *D. discoideum* (XP_629739.1)
VPS26 - *D. discoideum* (XP_629739.1)
vWA5A.1 - *H. sapiens* (NP_055437.2)
vWA5A.2 - *H. sapiens* (NP_938057.1)
vWA5A - *M. musculus* (NP_766355.3)
vWA5A - *R. norvegicus* (NP_942050.1)
BCSC-1 - *M. musculus* (NP_848852.1)
BCSC-1 - *R. norvegicus* (XP_007062386.1)
vWA5B.1 - *M. musculus* (NP_083677.1)
vWA5B.1 - *R. norvegicus* (NP_007101458.1)
vWA5B.1 - *H. sapiens* (NP_00710134589.2)
vWA5B2.2 - *M. musculus* (NP_872574.2)
vWA5B.2 - *R. norvegicus* (NP_007128007.1)
vWA5B.2 - *H. sapiens* (NP_612354.1)
DDB_G0285975 - *D. discoideum* (XP_637950.1)
vWA - *D. discoideum* (XP_637953.1)
DDB_G0292028 - *D. discoideum* (XP_629777.1)
vWA - *D. discoideum* (XP_629483.1)
DDB_G0267758 - *D. discoideum* (XP_647286.1)
PARP4 - *M. musculus* (NP_007139450.2)
PARP4 - *R. norvegicus* (XP_341327.3)
PARP4 - *H. sapiens* (NP_006428.2)
PARP4 - *S. purpuratus* (XP_781157.2)
mKIAA0177 - *S. purpuratus* (XP_782776.2)
vWA - *D. discoideum* (XP_637567.1)
HICH3 - *D. discoideum* (XP_787130.2)

LFKMNIGNIPPNGKVAIVLRVVGIIIEGKNVKTDTSKFSHSEIILTLIPVINPRVYPKEKKHSDPEFFIDLVVNSVPMIISFESILMCPKSKILDVMSSTHDSFTNCKNDNNSLVKLSSERIPDHICMVLGLSLPLASLSLE--VG 263

SYYSSTVVDLKRQGFLLQEHFTASATCIASCKLCALLLEVISSGALSCEVSDIIEVVIWTFALGHLENTLLKPVNSMSINOVSKAEGILLVKTKALKNGSDPGCIQKTHAEFTKLIPRHRPASEEVNIR-LLAQKEDLCQLVRDM--VN 351
SYYSSTVVDLKRQGFLLQEHFTASATCIASCKLCALLLEVISSGALSCEVSDIIEVVIWTFALGHLENTLLKPVNSMSINOVSKAEGILLVKTKALKNGSDPGCIQKTHAEFTKLIPRHRPASEEVNIR-LLAQKEDLCQLVRDM--VN 357
SYFENMIEHLKRQGFLLRHFHFTATCIASEQLCALLLEVMNGSTLCEVSDIIEVVIWTFALGHLENTLLKPVNSMSINOVSKAEGILLVKTKALKNGSDPGCIQKTHAEFTKLIPRHRPASEEVNIR-LLAQKEDLCQLVRDM--VN 358
RWIG-SHALRRTILRRHETSPTEGLSPEVAKLVANVNRKANG-KLQHLAVPVASILPGQAKAAVILQMN-ILCKRKSKEGDEDEYDEEDHETEDAHITLQEHFALIPHDYMQSPIRILSKVATKELCQMIRDA-VY 222

YNKLFDDTTITTTNNDDSNINNNIPKPIHELIKILNDATSLNKPFGNSKILHSPGSSIKSMGDIILMVDKAEISIFQLSTVLRCNGGKIDSKHETLIDEIFRSIDLPCLPPGKFNNSVEILNDICQSVOLMKOILSVGHSIS 450

..... 310..... 320..... 330..... 340..... 350..... 360..... 370..... 380..... 390..... 400..... 410..... 420..... 430..... 440..... 450

VPS26B - *M. musculus* (NP_821170.1)
VPS26B - *R. norvegicus* (NP_007100279.1)
VPS26B - *H. sapiens* (NP_443107.1)
VPS26B - *S. purpuratus* (XP_007199815.1)
VPS26A1 - *H. sapiens* (NP_004887.2)
VPS26A.a - *M. musculus* (NP_598433.1)
VPS26A - *R. norvegicus* (NP_007007741.1)
VPS26A2 - *H. sapiens* (NP_001030337.1)
VPS26 - *D. discoideum* (XP_646581.1)
Smp_073130.3 - *S. mansoni*
VPS26B - *S. purpuratus* (XP_001203040.1)
ITichH3 - *S. purpuratus* (XP_785426.2)
ITichH3 - *S. purpuratus* (XP_789748.2)
VPS26 - *D. discoideum* (XP_629739.1)
VPS26 - *D. discoideum* (XP_629739.1)
vWA5A.1 - *H. sapiens* (NP_055437.2)
vWA5A.2 - *H. sapiens* (NP_938057.1)
vWA5A - *M. musculus* (NP_766355.3)
vWA5A - *R. norvegicus* (NP_942050.1)
BCSC-1 - *M. musculus* (NP_848852.1)
BCSC-1 - *R. norvegicus* (XP_007062386.1)
vWA5B.1 - *M. musculus* (NP_083677.1)
vWA5B.1 - *R. norvegicus* (NP_007101458.1)
vWA5B.1 - *H. sapiens* (NP_00710134589.2)
vWA5B2.2 - *M. musculus* (NP_872574.2)
vWA5B.2 - *R. norvegicus* (NP_007128007.1)
vWA5B.2 - *H. sapiens* (NP_612354.1)
DDB_G0285975 - *D. discoideum* (XP_637950.1)
vWA - *D. discoideum* (XP_637953.1)
DDB_G0292028 - *D. discoideum* (XP_629777.1)
vWA - *D. discoideum* (XP_629483.1)
DDB_G0267758 - *D. discoideum* (XP_647286.1)
PARP4 - *M. musculus* (NP_007139450.2)
PARP4 - *R. norvegicus* (XP_341327.3)
PARP4 - *H. sapiens* (NP_006428.2)
PARP4 - *S. purpuratus* (XP_781157.2)
mKIAA0177 - *S. purpuratus* (XP_782776.2)
vWA - *D. discoideum* (XP_637567.1)
HICH3 - *D. discoideum* (XP_787130.2)

DPNCSSILAMNCLMVQLLPDIPNVVSQKDMRYEFVFLIDRSGSMEDNISWAKTSLILFLSLPMSCRPQ--ITIGFGSDFAALFPEPTDMSSEGSINAMNYQKDLNADMGGTAYNALKAA 382

VCETNLKSPNPPSLAKYRALRCKIEHVDCNTEEFSSRVKKEVLQNNRSCVVDIIGIPVGRVNEAEFLS-KIGNVRLPHGSPVRNLTGILSRGILLPKVAEDRG-VORTDVGNLGSGI 469
VCETNLKSPNPPSLAKYRALRCKIEHVDCNTEEFSSRVKKEVLQNNRSCVVDIIGIPVGRVNEAEFLS-NIGNVQALPHGSPVRNLTGILSRGILLPKVAEDRG-VORTDVGNLGSGI 475
VCETNLKSPNPPSLAKYRALRCKIEHVDCNTEEFSSRVKKEVLQNNRSCVVDIIGIPVGRVNEAEFLS-KIGNVRLPHGSPVRNLTGILSRGILLPKVAEDRG-VORTDVGNLGSGI 476
ISEETGWQKRPTEAKYRALRCKYICHLPIHPEYETIKRLWQSMNSNMKNVNFRTIYAVSRPPDEEGYLH-DIGNDTILFHATKPNNVLTGILSRGILMPKVVDVFMFGORRDEGLGGL 341

GVSKTLTASSGEMAKYRALRCKIQLKSKQFKKTIIDITKGGTKIEGLTQPCSSIKKSGNDNNNNNENQIDNNNNNNNLIKIKNIPKTIKREEDNYNFEVGNLKLIVHGSNPSNLTGILSRGILTPN-VSTSIGAGRRITGVGSGI 599

..... 460..... 470..... 480..... 490..... 500..... 510..... 520..... 530..... 540..... 550..... 560..... 570..... 580..... 590..... 600

- 99 -

VPS26B - *M. musculus* (NP_821170.1)
VPS26B - *R. norvegicus* (NP_00100279.1)
VPS26B - *H. sapiens* (NP_443107.1)
VPS26A1 - *H. sapiens* (NP_004887.2)
VPS26A - *M. musculus* (NP_598433.1)
VPS26A - *R. norvegicus* (NP_001007741.1)
VPS26A2 - *H. sapiens* (NP_001030337.1)
VPS26 - *D. discoideum* (XP_646581.1)
Smp_073130.3 - *S. mansoni*
VPS26B - *S. purpuratus* (XP_001203040.1)
ITichH3 - *S. purpuratus* (XP_789426.2)
ITichH3 - *S. purpuratus* (XP_789748.2)
VPS26 - *D. discoideum* (XP_629739.1)
VPS26 - *D. discoideum* (XP_629739.1)
VWA5A.1 - *H. sapiens* (NP_055437.2)
VWA5A.2 - *H. sapiens* (NP_938057.1)
VWA5A - *M. musculus* (NP_766356.3)
VWA5A - *R. norvegicus* (NP_942050.1)
BCSC-1 - *M. musculus* (NP_848852.1)
BCSC-1 - *R. norvegicus* (XP_001062386.1)
VWA5B.1 - *M. musculus* (NP_083677.1)
VWA5B.1 - *R. norvegicus* (NP_001104581.1)
VWA5B.1 - *H. sapiens* (NP_00110134589.2)
VWA5B2.2 - *M. musculus* (NP_872574.2)
VWA5B.2 - *R. norvegicus* (NP_001128007.1)
VWA5B.2 - *H. sapiens* (NP_612354.1)
DDB_G0285975 - *D. discoideum* (XP_637950.1)
VWA - *D. discoideum* (XP_637953.1)
DDB_G0292028 - *D. discoideum* (XP_629777.1)
VWA - *D. discoideum* (XP_629483.1)
DDB_G0267758 - *D. discoideum* (XP_647286.1)
PARP4 - *M. musculus* (NP_001139450.2)
PARP4 - *R. norvegicus* (XP_341327.3)
PARP4 - *H. sapiens* (NP_006428.2)
PARP4 - *S. purpuratus* (XP_781157.2)
mKIAA0177 - *S. purpuratus* (XP_782776.2)
VWA - *D. discoideum* (XP_637567.1)
HICHN3 - *D. discoideum* (XP_787130.2)

..... 910 920 930 940 950 960 970 980 990 1000 1010 1020 1030 1040 1050

VPS26B - *M. musculus* (NP_821170.1)
VPS26B - *R. norvegicus* (NP_00100279.1)
VPS26B - *H. sapiens* (NP_443107.1)
VPS26A1 - *H. sapiens* (NP_004887.2)
VPS26A - *M. musculus* (NP_598433.1)
VPS26A - *R. norvegicus* (NP_001007741.1)
VPS26A2 - *H. sapiens* (NP_001030337.1)
VPS26 - *D. discoideum* (XP_646581.1)
Smp_073130.3 - *S. mansoni*
VPS26B - *S. purpuratus* (XP_001203040.1)
ITichH3 - *S. purpuratus* (XP_789426.2)
ITichH3 - *S. purpuratus* (XP_789748.2)
VPS26 - *D. discoideum* (XP_629739.1)
VPS26 - *D. discoideum* (XP_629739.1)
VWA5A.1 - *H. sapiens* (NP_055437.2)
VWA5A.2 - *H. sapiens* (NP_938057.1)
VWA5A - *M. musculus* (NP_766356.3)
VWA5A - *R. norvegicus* (NP_942050.1)
BCSC-1 - *M. musculus* (NP_848852.1)
BCSC-1 - *R. norvegicus* (XP_001062386.1)
VWA5B.1 - *M. musculus* (NP_083677.1)
VWA5B.1 - *R. norvegicus* (NP_001104581.1)
VWA5B.1 - *H. sapiens* (NP_00110134589.2)
VWA5B2.2 - *M. musculus* (NP_872574.2)
VWA5B.2 - *R. norvegicus* (NP_001128007.1)
VWA5B.2 - *H. sapiens* (NP_612354.1)
DDB_G0285975 - *D. discoideum* (XP_637950.1)
VWA - *D. discoideum* (XP_637953.1)
DDB_G0292028 - *D. discoideum* (XP_629777.1)
VWA - *D. discoideum* (XP_629483.1)
DDB_G0267758 - *D. discoideum* (XP_647286.1)
PARP4 - *M. musculus* (NP_001139450.2)
PARP4 - *R. norvegicus* (XP_341327.3)
PARP4 - *H. sapiens* (NP_006428.2)
PARP4 - *S. purpuratus* (XP_781157.2)
mKIAA0177 - *S. purpuratus* (XP_782776.2)
VWA - *D. discoideum* (XP_637567.1)
HICHN3 - *D. discoideum* (XP_787130.2)

..... 1060 1070 1080 1090 1100 1110 1120 1130 1140 1150 1160 1170 1180 1190 1200

VPS26B - *M. musculus* (NP_821170.1) 11NDGNNHFFVSLVKDLARPGELICQCAFDFEFHVEK - DPESTYTCNVKLYPLRATISRRLN - DVVKEMIVVHTISLSTPELNSIKMEVGI DCLHIEFEYNKSKYHLKVIVGKIYFLIVRIKIKHMDILIKKRTGTGCPNV 222

VPS26B - *R. norvegicus* (NP_001100279.1) 11NDGNNHFFVSLVKDLARPGELICQCAFDFEFHVEK - DPESTYTCNVKLYPLRATISRRLN - DVVKEMIVVHTISLSTPELNSIKMEVGI DCLHIEFEYNKSKYHLKVIVGKIYFLIVRIKIKHMDILIKKRTGTGCPNV 222

VPS26B - *H. sapiens* (NP_443107.1) 11NDGNNHFFVSLVKDLARPGELICQCAFDFEFHVEK - DPESTYTCNVKLYPLRATISRRLN - DVVKEMIVVHTISLSTPELNSIKMEVGI DCLHIEFEYNKSKYHLKVIVGKIYFLIVRIKIKHMDILIKKRTGTGCPNV 222

VPS26B - *S. purpuratus* (XP_001198815.1) ----- YPLRVITIKRLA - DTVKEMIVVHTISLSTPELNSIKMEVGI DCLHIEFEYNKSKYHLKVIVGKIYFLIVRIKIKHMDILIKKRTGTGCPNV 54

VPS26A1 - *H. sapiens* (NP_004887.2) 11FNDKSNTEHFNVLVKELALPGLICQSRSDFFPMQVKEK - DPESTYTCNVKLYPLRATISRRLN - DVVKEMIVVHTISLSTPELNSIKMEVGI DCLHIEFEYNKSKYHLKVIVGKIYFLIVRIKIKHMDILIKKRTGTGCPNV 224

VPS26A.a - *M. musculus* (NP_598433.1) 11FNDKSNTEHFNVLVKELALPGLICQSRSDFFPMQVKEK - DPESTYTCNVKLYPLRATISRRLN - DVVKEMIVVHTISLSTPELNSIKMEVGI DCLHIEFEYNKSKYHLKVIVGKIYFLIVRIKIKHMDILIKKRTGTGCPNV 224

VPS26A - *R. norvegicus* (NP_001007741.1) 11FNDKSNTEHFNVLVKELALPGLICQSRSDFFPMQVKEK - DPESTYTCNVKLYPLRATISRRLN - DVVKEMIVVHTISLSTPELNSIKMEVGI DCLHIEFEYNKSKYHLKVIVGKIYFLIVRIKIKHMDILIKKRTGTGCPNV 224

VPS26A2 - *H. sapiens* (NP_001030337.1) 11FNDKSNTEHFNVLVKELALPGLICQSRSDFFPMQVKEK - DPESTYTCNVKLYPLRATISRRLN - DVVKEMIVVHTISLSTPELNSIKMEVGI DCLHIEFEYNKSKYHLKVIVGKIYFLIVRIKIKHMDILIKKRTGTGCPNV 224

VPS26 - *D. discoideum* (XP_646581.1) 11FNDKSNTEHFNVLVKELALPGLICQSRSDFFPMQVKEK - DPESTYTCNVKLYPLRATISRRLN - DVVKEMIVVHTISLSTPELNSIKMEVGI DCLHIEFEYNKSKYHLKVIVGKIYFLIVRIKIKHMDILIKKRTGTGCPNV 225

Smp_073130.3 - *S. mansoni* 11NDGNNHFFVSLVKDLARPGELICQCAFDFEFHVEK - DPESTYTCNVKLYPLRATISRRLN - DVVKEMIVVHTISLSTPELNSIKMEVGI DCLHIEFEYNKSKYHLKVIVGKIYFLIVRIKIKHMDILIKKRTGTGCPNV 1072

VPS26B - *S. purpuratus* (XP_001203040.1) ----- 48

ITChH3 - *S. purpuratus* (XP_785426.2) 11ENALARKVYEDSSASLCKMGFYDEVANELLFNINMEY - NNRLVDQNSLTKSRFISFFGTEITVAGKLSDEVIKAVHSEPKDAIENEGVCAEGNINNGNLTISNGTVKSRORSE - TFSVGDGDNKSIDLISVVIHARSFVDVDF 605

ITChH3 - *S. purpuratus* (XP_789748.2) 11ENALARKVYEDSSASLCKMGFYDEVANELLFNINMEY - NNRLVDQNSLTKSRFISFFGTEITVAGKLSDEVIKAVHSEPKDAIENEGVCAEGNINNGNLTISNGTVKSRORSE - TFSVGDGDNKSIDLISVVIHARSFVDVDF 634

VPS26 - *D. discoideum* (XP_629739.1) AGITELPFEFTLPLNQQLDITYGCVFNQIYQSIKGDV - KRGILSKDISKIEIEIVBPSQNEVLMKSTP3LITFNIIPDSLVNPKKISKADVPFKISGGLVSAICNINNAFQGHMIIISADTVIKSVLQLVVRVEGCGADGTA 234

VPS26 - *D. discoideum* (XP_629739.1) AGITELPFEFTLPLNQQLDITYGCVFNQIYQSIKGDV - KRGILSKDISKIEIEIVBPSQNEVLMKSTP3LITFNIIPDSLVNPKKISKADVPFKISGGLVSAICNINNAFQGHMIIISADTVIKSVLQLVVRVEGCGADGTA 234

vWA5A.1 - *H. sapiens* (NP_065437.2) AFPEE-SVKITQCCMEBALGVKLMCADIGCTHILAPLG - NITKASIPDGHICLFEVITDG - EVSTFTSVIREVRNKKKHCPSFGIGGASTSLIKNIARVSGCTAEFITE - KDRMQKALGSLKALQALDDISLWELPGL 479

vWA5A.2 - *H. sapiens* (NP_938057.1) AFPEE-SVKITQCCMEBALGVKLMCADIGCTHILAPLG - NITKASIPDGHICLFEVITDG - EVSTFTSVIREVRNKKKHCPSFGIGGASTSLIKNIARVSGCTAEFITE - KDRMQKALGSLKALQALDDISLWELPGL 479

vWA5A - *M. musculus* (NP_766355.3) AFPEE-SVKITQCCMEBALGVKLMCADIGCTHILAPLG - NITKASIPDGHICLFEVITDG - EVSTFTSVIREVRNKKKHCPSFGIGGASTSLIKNIARVSGCTAEFITE - KDRMQKALGSLKALQALDDISLWELPGL 479

vWA5A - *R. norvegicus* (NP_942050.1) AFPEE-SVKITQCCMEBALGVKLMCADIGCTHILAPLG - NITKASIPDGHICLFEVITDG - EVSTFTSVIREVRNKKKHCPSFGIGGASTSLIKNIARVSGCTAEFITE - KDRMQKALGSLKALQALDDISLWELPGL 479

BCSC-1 - *M. musculus* (NP_848852.1) EFPEE-SVKITQCCMEBALGVKLMCADIGCTHILAPLG - NITKASIPDGHICLFEVITDG - EVSTFTSVIREVRNKKKHCPSFGIGGASTSLIKNIARVSGCTAEFITE - KDRMQKALGSLKALQALDDISLWELPGL 479

BCSC-1 - *R. norvegicus* (XP_001062386.1) EFPEE-SVKITQCCMEBALGVKLMCADIGCTHILAPLG - NITKASIPDGHICLFEVITDG - EVSTFTSVIREVRNKKKHCPSFGIGGASTSLIKNIARVSGCTAEFITE - KDRMQKALGSLKALQALDDISLWELPGL 479

vWA5B.1 - *M. musculus* (NP_083677.1) AVFAS-SRIINENLTMADGCTQRACADMGCTHILAPLG - NITKASIPDGHICLFEVITDG - EVSTFTSVIREVRNKKKHCPSFGIGGASTSLIKNIARVSGCTAEFITE - KDRMQKALGSLKALQALDDISLWELPGL 542

vWA5B.1 - *R. norvegicus* (NP_001101458.1) AVFAS-SRIINENLTMADGCTQRACADMGCTHILAPLG - NITKASIPDGHICLFEVITDG - EVSTFTSVIREVRNKKKHCPSFGIGGASTSLIKNIARVSGCTAEFITE - KDRMQKALGSLKALQALDDISLWELPGL 542

vWA5B.1 - *H. sapiens* (NP_00110134589.2) AVFAS-SRIINENLTMADGCTQRACADMGCTHILAPLG - NITKASIPDGHICLFEVITDG - EVSTFTSVIREVRNKKKHCPSFGIGGASTSLIKNIARVSGCTAEFITE - KDRMQKALGSLKALQALDDISLWELPGL 550

vWA5B.2 - *M. musculus* (NP_872574.2) PLFPE-SRPSGSDVQLIGESITICQVNGSDMAVID - WALGCPQHRAYRPFELITAASTPAATHQALFMRHNGAARCPALAP - ACQGLIHDLISVSRGCAVFLAP - GERLQPKLVKALNAPALSDVSDVDFVDAV 537

vWA5B.2 - *R. norvegicus* (NP_001128007.1) PLFPE-SRPSGSDVQLIGESITICQVNGSDMAVID - WALGCPQHRAYRPFELITAASTPAATHQALFMRHNGAARCPALAP - ACQGLIHDLISVSRGCAVFLAP - GERLQPKLVKALNAPALSDVSDVDFVDAV 537

vWA5B.2 - *H. sapiens* (NP_612354.1) PLFPE-SRPSGSDVQLIGESITICQVNGSDMAVID - WALGCPQHRAYRPFELITAASTPAATHQALFMRHNGAARCPALAP - ACQGLIHDLISVSRGCAVFLAP - GERLQPKLVKALNAPALSDVSDVDFVDAV 537

DDB_G0285975 - *D. discoideum* (XP_637953.1) KAFDN-SKMDNDLTLKISGVVEKIDADIGCTHILAPLG - DILSKEDSDFEYPRCIFILTDG - EVSRKSDSLNVATESENKRITPTGIGNSVDTLVIGLSKACKGYTEMIK - NSNFBECVMKLVSTAFETLSNINXVDWGTLCI 528

vWA - *D. discoideum* (XP_637953.1) KAFDN-SKMDNDLTLKISGVVEKIDADIGCTHILAPLG - DILSKEDSDFEYPRCIFILTDG - EVSRKSDSLNVATESENKRITPTGIGNSVDTLVIGLSKACKGYTEMIK - NSNFBECVMKLVSTAFETLSNINXVDWGTLCI 528

DDB_G0292028 - *D. discoideum* (XP_629777.1) KLFET-SKMDNDLTLKISGVVEKIDADIGCTHILAPLG - DILSKEDSDFEYPRCIFILTDG - EVSRKSDSLNVATESENKRITPTGIGNSVDTLVIGLSKACKGYTEMIK - NSNFBECVMKLVSTAFETLSNINXVDWGTLCI 501

vWA - *D. discoideum* (XP_629483.1) KAFES-SKMDNDLTLKISGVVEKIDADIGCTHILAPLG - DILSKEDSDFEYPRCIFILTDG - EVSRKSDSLNVATESENKRITPTGIGNSVDTLVIGLSKACKGYTEMIK - NSNFBECVMKLVSTAFETLSNINXVDWGTLCI 536

DDB_G0267758 - *D. discoideum* (XP_647286.1) KVFV-SRDNDLTLKISGVVEKIDADIGCTHILAPLG - DILSKEDSDFEYPRCIFILTDG - EVSRKSDSLNVATESENKRITPTGIGNSVDTLVIGLSKACKGYTEMIK - NSNFBECVMKLVSTAFETLSNINXVDWGTLCI 506

PARP4 - *M. musculus* (NP_001139450.2) ELFSY-PKCTIDTS-KMAEPIMSAAPSMDNDLTLKISGVVEKIDADIGCTHILAPLG - DILSKEDSDFEYPRCIFILTDG - EVSRKSDSLNVATESENKRITPTGIGNSVDTLVIGLSKACKGYTEMIK - NSNFBECVMKLVSTAFETLSNINXVDWGTLCI 1055

PARP4 - *R. norvegicus* (XP_341327.3) ELFSY-PKCTIDTS-KMAEPIMSAAPSMDNDLTLKISGVVEKIDADIGCTHILAPLG - DILSKEDSDFEYPRCIFILTDG - EVSRKSDSLNVATESENKRITPTGIGNSVDTLVIGLSKACKGYTEMIK - NSNFBECVMKLVSTAFETLSNINXVDWGTLCI 1061

PARP4 - *H. sapiens* (NP_006428.2) ELFSY-PKCTIDTS-KMAEPIMSAAPSMDNDLTLKISGVVEKIDADIGCTHILAPLG - DILSKEDSDFEYPRCIFILTDG - EVSRKSDSLNVATESENKRITPTGIGNSVDTLVIGLSKACKGYTEMIK - NSNFBECVMKLVSTAFETLSNINXVDWGTLCI 1062

PARP4 - *S. purpuratus* (XP_781157.2) ELFSY-PKCTIDTS-KMAEPIMSAAPSMDNDLTLKISGVVEKIDADIGCTHILAPLG - DILSKEDSDFEYPRCIFILTDG - EVSRKSDSLNVATESENKRITPTGIGNSVDTLVIGLSKACKGYTEMIK - NSNFBECVMKLVSTAFETLSNINXVDWGTLCI 330

mKIA0177 - *S. purpuratus* (XP_782776.2) ELFSY-PKCTIDTS-KMAEPIMSAAPSMDNDLTLKISGVVEKIDADIGCTHILAPLG - DILSKEDSDFEYPRCIFILTDG - EVSRKSDSLNVATESENKRITPTGIGNSVDTLVIGLSKACKGYTEMIK - NSNFBECVMKLVSTAFETLSNINXVDWGTLCI 341

vWA - *D. discoideum* (XP_637567.1) WLFGI-GVPTESNLQIAHSHNHKKSIGCTHILAPLG - DILSKEDSDFEYPRCIFILTDG - EVSRKSDSLNVATESENKRITPTGIGNSVDTLVIGLSKACKGYTEMIK - NSNFBECVMKLVSTAFETLSNINXVDWGTLCI 1224

ITChH3 - *D. discoideum* (XP_787130.2) YCNHGVARQIPERADAGKILENFYFVAPLILADVDFYSGEYRGLYNSLDRTPEYNSGLVIVPGLERLVAHGLISGLQKQKLEIRPEFTITDDGEIRDMISIQYRFNFPITALIVRGQSTINDVAMPAMRIA 654

..... 1210 1220 1230 1240 1250 1260 1270 1280 1290 1300 1310 1320 1330 1340 1350



VPS26B - *M. musculus* (NP_821170.1) H-----ENDITAKYBIMDGAAPVGESEIPI----- 246

VPS26B - *R. norvegicus* (NP_001100279.1) H-----ENDITAKYBIMDGAAPVGESEIPI----- 246

VPS26B - *H. sapiens* (NP_443107.1) H-----ENDITAKYBIMDGAAPVGESEIPI----- 246

VPS26B - *S. purpuratus* (XP_001198815.1) ----- 54

VPS26A1 - *H. sapiens* (NP_004887.2) T-----ETHTTAKYBIMDGAAPVGESEIPI----- 248

VPS26A.a - *M. musculus* (NP_598433.1) T-----ETHTTAKYBIMDGAAPVGESEIPI----- 248

VPS26A - *R. norvegicus* (NP_001007741.1) T-----ETHTTAKYBIMDGAAPVGESEIPI----- 248

VPS26A2 - *H. sapiens* (NP_001030337.1) T-----ETHTTAKYBIMDGAAPVGESEIPI----- 244

VPS26 - *D. discoideum* (XP_646581.1) N-----ESETLTKFBIMDGAAPVGESEIPI----- 249

Smp_073130.3 - *S. mansoni* T-----ETHTVGYBIMDGAAPVGESEIPI----- 1096

VPS26B - *S. purpuratus* (XP_001203040.1) ----- 48

ITChH3 - *S. purpuratus* (XP_785426.2) N-----SSTITLKERVYDGEHVSDFETRL----- 629

ITChH3 - *S. purpuratus* (XP_789748.2) N-----TSPIETREPLRERHDDPAQAL----- 658

VPS26 - *D. discoideum* (XP_629739.1) R-----EVETIENICADGDIWNRKPI----- 257

VPS26 - *D. discoideum* (XP_629739.1) R-----EVETIENICADGDIWNRKPI----- 257

vWA5A.1 - *H. sapiens* (NP_065437.2) S-----AKMLSPQETVIFRQRLISYAQLTGRMAAE----- 511

vWA5A.2 - *H. sapiens* (NP_938057.1) S----- 415

vWA5A - *M. musculus* (NP_766355.3) S-----VKMLSPQETVIFRQRLISYAQLTGRMAAE----- 511

vWA5A - *R. norvegicus* (NP_942050.1) S-----VNMLSPQETVIFRQRLISYAQLTGRMAAE----- 511

BCSC-1 - *M. musculus* (NP_848852.1) F-----APMLSPQETVIFRQRLISYAQLTGRMAAE----- 511

BCSC-1 - *R. norvegicus* (XP_001062386.1) E-----APVLAPETVIFRQRLISYAQLTGRMAAE----- 511

vWA5B.1 - *M. musculus* (NP_083677.1) E-----ALISPVSSSLPPEKRLVGYVWDASLXIENSRSSKRRKXCMILHACSSSVFVPSQDEGLIPQSGNCAKN - VNQCGKQDAPHCNCSIP - SHHGLIVSRRRRAYSNGINSHKCEKRAE 661

vWA5B.1 - *R. norvegicus* (NP_001101458.1) E-----ALISPVSSSLPPEKRLVGYVWDASLXIENSRSSKRRKXCMILHACSSSVFVPSQDEGLIPQSGNCAKN - VNQCGKQDAPHCNCSIP - SHHGLIVSRRRRAYSNGINSHKCEKRAE 661

vWA5B.1 - *H. sapiens* (NP_00110134589.2) E-----VLVSPVSSSLPPEKRLVGYVWDASLXIENSRSSKRRKXCMILHACSSSVFVPSQDEGLIPQSGNCAKN - VNQCGKQDAPHCNCSIP - SHHGLIVSRRRRAYSNGINSHKCEKRAE 673

vWA5B.2 - *M. musculus* (NP_872574.2) E-----ALLTPRTPALVPGDQLGVCISLFRVDFGRSHALG - VGLG - NGIPG - 582

vWA5B.2 - *R. norvegicus* (NP_001128007.1) E-----ALLTPRTPALVPGDQLGVCISLFRVDFGRSHALG - VGLG - NGIPG - 582

vWA5B.2 - *H. sapiens* (NP_612354.1) E-----ALLTPRTPALVPGDQLGVCISLFRVDFGRSHALG - VGLG - NGIPG - 582

DDB_G0285975 - *D. discoideum* (XP_637953.1) E-----QSPKIRPLNSETLIVTALLK - DNKIP - 556

vWA - *D. discoideum* (XP_637953.1) E-----QSPKIRPLNSETLIVTALLK - DNKIP - 556

DDB_G0292028 - *D. discoideum* (XP_629777.1) V-----QSPKIRPLNSETLIVTALLK - DNKIP - 558

vWA - *D. discoideum* (XP_629483.1) S-----QSPKIRPLNSETLIVTALLK - DNKIP - 558

DDB_G0267758 - *D. discoideum* (XP_647286.1) N-----NKNNNNNNNKEDIIISQSPQIRPLEYCEKIVMLIESLSLGRKLDIINNSIEN----- 561

PARP4 - *M. musculus* (NP_001139450.2) -----RDAPPELQAPAWPSELEHNDRLLVYGFID----- 1084

PARP4 - *R. norvegicus* (XP_341327.3) -----RDAPPELQAPAWPSELEHNDRLLVYGFID----- 1090

PARP4 - *H. sapiens* (NP_006428.2) -----PDVPEALQAPAWPSELEHNDRLLVYGFID----- 1091

PARP4 - *S. purpuratus* (XP_781157.2) DHR-----SRTKDLIQLVPAQTSVPTGSKVLLFSIGP----- 972

mKIA0177 - *S. purpuratus* (XP_782776.2) -----NNPPTPVQAPQCLTSLPNSGRVLYVGFVQ----- 360

vWA - *D. discoideum* (XP_637567.1) S-----IVQSPATITTSIFPKKRCVQVAFSG----- 1249

ITChH3 - *D. discoideum* (XP_787130.2) S-----ELRPFVREALNCAFVVEPSSGSSPDTEG----- 684

..... 1360 1370 1380 1390 1400 1410 1420 1430 1440 1450 1460 1470 1480 1490 1500



[illegible]

VPS26B - <i>M. musculus</i> (NP_821170.1)	-----	336
VPS26B - <i>R. norvegicus</i> (NP_001100279.1)	-----	336
VPS26B - <i>H. sapiens</i> (NP_443107.1)	-----	336
VPS26B - <i>S. purpuratus</i> (XP_001199815.1)	-----	54
VPS26A1 - <i>H. sapiens</i> (NP_004887.2)	-----	327
VPS26A.a - <i>M. musculus</i> (NP_598433.1)	-----	327
VPS26A - <i>R. norvegicus</i> (NP_001007741.1)	-----	327
VPS26A2 - <i>H. sapiens</i> (NP_001030337.1)	-----	261
VPS26 - <i>D. discoideum</i> (XP_646581.1)	-----	349
Smp_073130.3 - <i>S. mansoni</i>	-----	1253
VPS26B - <i>S. purpuratus</i> (XP_001203040.1)	-----	48
ITichH3 - <i>S. purpuratus</i> (XP_785426.2)	-----	754
ITichH3 - <i>S. purpuratus</i> (XP_789748.2)	-----	815
VPS26 - <i>D. discoideum</i> (XP_629739.1)	-----	304
VPS26 - <i>D. discoideum</i> (XP_629739.1)	-----	304
vWA5A.1 - <i>H. sapiens</i> (NP_055437.2)	-----	662
vWA5A.2 - <i>H. sapiens</i> (NP_938057.1)	-----	415
vWA5A - <i>M. musculus</i> (NP_766355.3)	-----	661
vWA5A - <i>R. norvegicus</i> (NP_942050.1)	-----	658
BCSC-1 - <i>M. musculus</i> (NP_848852.1)	-----	661
BCSC-1 - <i>R. norvegicus</i> (XP_001062386.1)	-----	674
vWA5B.1 - <i>M. musculus</i> (NP_083677.1)	-----	1013
vWA5B.1 - <i>R. norvegicus</i> (NP_001101458.1)	-----	1012
vWA5B.1 - <i>H. sapiens</i> (NP_00110134589.2)	-----	1011
vWA5B.2.2 - <i>M. musculus</i> (NP_872574.2)	-----	602
vWA5B.2 - <i>R. norvegicus</i> (NP_001128007.1)	-----	1026
vWA5B.2 - <i>H. sapiens</i> (NP_612354.1)	-----	1028
DDB_G0285975 - <i>D. discoideum</i> (XP_637950.1)	-----	792
vWA - <i>D. discoideum</i> (XP_637953.1)	-----	735
DDB_G0292028 - <i>D. discoideum</i> (XP_629777.1)	-----	804
vWA - <i>D. discoideum</i> (XP_629483.1)	-----	800
DDB_G0267758 - <i>D. discoideum</i> (XP_647286.1)	-----	773
PARP4 - <i>M. musculus</i> (NP_001139450.1)	-----	1451
PARP4 - <i>R. norvegicus</i> (XP_341327.3)	-----	1298
PARP4 - <i>H. sapiens</i> (NP_006428.2)	-----	1324
PARP4 - <i>S. purpuratus</i> (XP_781157.2)	-----	1119
mKIAA0177 - <i>S. purpuratus</i> (XP_782776.2)	-----	555
vWA - <i>D. discoideum</i> (XP_637567.1)	-----	1643
ItichH3 - <i>D. discoideum</i> (XP_787130.2)	-----	828

VPS26B - *M. musculus* (NP_821170.1) 336
VPS26B - *R. norvegicus* (NP_001100279.1) 336
VPS26B - *H. sapiens* (NP_443107.1) 336
VPS26B - *S. purpuratus* (XP_001199815.1) 54
VPS26A1 - *H. sapiens* (NP_004887.2) 327
VPS26A.a - *M. musculus* (NP_598433.1) 327
VPS26A - *R. norvegicus* (NP_001007741.1) 327
VPS26A.2 - *H. sapiens* (NP_001030337.1) 261
VPS26 - *D. discoideum* (XP_646581.1) 349
Smp 07130.30 - *S. mansoni* 1295
VPS26B - *S. purpuratus* (XP_001203040.1) 48
ItichH3 - *S. purpuratus* (XP_786426.2) 889
ItichH3 - *S. purpuratus* (XP_789748.2) 846
VPS26 - *D. discoideum* (XP_629739.1) 304
VPS26 - *D. discoideum* (XP_629739.1) 304
vWA5A.1 - *H. sapiens* (NP_055437.2) 712
vWA5A.2 - *H. sapiens* (NP_938057.1) 425
vWA5A - *M. musculus* (NP_766556.3) 720
vWA5A - *R. norvegicus* (NP_034050.1) 732
BCSC.1 - *M. musculus* (NP_848852.1) 749
BCSC.1 - *R. norvegicus* (NP_001062386.1) 745
vWA5B.1 - *M. musculus* (NP_083677.1) 1133
vWA5B.1 - *R. norvegicus* (NP_001101458.1) 1134
vWA5B.1 - *H. sapiens* (NP_00110134589.2) 1133
vWA5B.2.2 - *M. musculus* (NP_872574.2) 602
vWA5B.2.2 - *R. norvegicus* (NP_001128007.1) 1161
vWA5B.2.2 - *H. sapiens* (NP_612354.1) 1159
DDB_G0285976 - *D. discoideum* (XP_637590.1) 686
vWA - *D. discoideum* (XP_637953.1) 871
DDB_G0292028 - *D. discoideum* (XP_629777.1) 853
vWA - *D. discoideum* (XP_629483.1) 818
DDB_G0267758 - *D. discoideum* (XP_647286.1) 1723
PARP4 - *M. musculus* (NP_001139450.2) 1461
PARP4 - *R. norvegicus* (XP_341327.3) 1416
PARP4 - *H. sapiens* (NP_006428.2) 1119
PARP4 - *S. purpuratus* (XP_781157.2) 1943
mKIA00177 - *S. purpuratus* (XP_782712.1) 902
vWA - *D. discoideum* (XP_637567.1) 2260
ItichH3 - *D. discoideum* (XP_787130.2) 2270
2280 2290 2300 2310 2320 2330 2340 2350 2360 2370 2380 2390 2400

VPS26B - <i>M. musculus</i> (NP_821170.1)		336
VPS26B - <i>R. norvegicus</i> (NP_00100279.1)		336
VPS26B - <i>H. sapiens</i> (NP_443107.1)		336
VPS26B - <i>S. purpuratus</i> (XP_001199815.1)		54
VPS26A1 - <i>H. sapiens</i> (NP_004887.2)		327
VPS26A.a - <i>M. musculus</i> (NP_598433.1)		327
VPS26A - <i>R. norvegicus</i> (NP_001007741.1)		327
VPS26A2 - <i>H. sapiens</i> (NP_001030337.1)		251
VPS26 - <i>D. discoideum</i> (XP_646581.1)		349
Smp_073130.3 - <i>S. mansoni</i>		1295
VPS26B - <i>S. purpuratus</i> (XP_001203040.1)		48
ITichH3 - <i>S. purpuratus</i> (XP_785426.2)	NYIGFVIEEGKGFSEDEVHGLVGKPISSDDEKDFPKINLRQFSITYQNVQTLCKCQFQRKRKELVSEPPQDELLSLEANDVKAEVLVIDDRKVPVHLMQRKIPISREFFHQWHAGENAKGLIEGDYIDIKIPHINARPLLWDI	1028
ITichH3 - <i>S. purpuratus</i> (XP_789748.2)		846
VPS26 - <i>D. discoideum</i> (XP_629739.1)		304
VPS26 - <i>D. discoideum</i> (XP_629739.1)		304
VWA5A.1 - <i>H. sapiens</i> (NP_055437.2)	SGWATILAVIWLHNGKDLKSWELLERKAVANRAHAG	786
VWA5A.2 - <i>H. sapiens</i> (NP_938057.1)		415
VWA5A - <i>M. musculus</i> (NP_766355.3)	SNSTVTLAVVWLHANGCDIKCEWELLERKAVANLADHAG	793
VWA5A - <i>R. norvegicus</i> (NP_942050.1)	SAWATILAVIWLHANGCDIKCEWELLERKAVANLADHAGRTMPDPFSPFLADPREPCLYVLQRTQESLWISQLCCRLTSLQLLLEFQD	822
BCSC-1 - <i>M. musculus</i> (NP_848852.1)	SAWATMLAVIWLHANGKELKDEWELLERKAVVWLHNNSVRG	804
BCSC-1 - <i>R. norvegicus</i> (XP_001062386.1)	SAWATMLAVIWLHANGKELKEEWELLERKAVVWLHKNAVEG	809
VWA5B.1 - <i>M. musculus</i> (NP_083677.1)	BBMGKLAIVVALAWLEHSSANTWIIWELVAAKASSWVEKQKVEG	1215
VWA5B.1 - <i>R. norvegicus</i> (NP_001101458.1)	BHTGKLAIVVALAWLEHSSASWIIWELVAAKASSWVLEQVEG	1216
VWA5B.1 - <i>H. sapiens</i> (NP_00110134589.2)	BHTGKLAIVVGLAWLEHSSASWTFWELVAAKANSWLEQVEG	1215
VWA5B2.2 - <i>M. musculus</i> (NP_872574.2)		602
VWA5B.2 - <i>R. norvegicus</i> (NP_001128007.1)	BIRGRWATAVALAWLEHRCARAFCEWELTASKADCWLRARLPDG	1243
VWA5B.2 - <i>H. sapiens</i> (NP_612354.1)	BIRGRWATAVALAWLEHRCARAFCEWELTASKADCWLRARLPDG	1241
DDB_G0285975 - <i>D. discoideum</i> (XP_637950.1)	DDIHWITLIVINKILNDYPTCCSCDIDVQKASKVVKQLTR	917
VWA - <i>D. discoideum</i> (XP_637953.1)	DDIHWITLIVINKILNDYPTCCSCDIDVQKASKVVKQLTR	831
DDB_G0292028 - <i>D. discoideum</i> (XP_629777.1)	EDVWITLIIIANFILNFDQCKSCHWELVQCKATKPVKQIHK	932
VWA - <i>D. discoideum</i> (XP_629483.1)	EDVWITLIVISKIMTKFASQCKSWELVQCKSNKHWVKQLK	910
DDB_G0267758 - <i>D. discoideum</i> (XP_647286.1)	YNIWVTLIVISKIITKLPNEKITYEFAQCKSKKHWVKILSK	878
PARP4 - <i>M. musculus</i> (NP_001139450.2)	LNLCSSAAVHQSPNNRVSEIIMSSVESLESDYSRDASSYLALGAEDSLGGSSFPEDIDEAAAFIANDLISIESSDEBCAFQDED	1856
PARP4 - <i>R. norvegicus</i> (XP_341327.3)	FHFQSGSVHRSPNNRMSDNASIRSAISLDYSAMDVLSEADSLDGGSPFTEIDEAAATACEFISMEFSPSHEEFVIGDDEG	1542
PARP4 - <i>H. sapiens</i> (NP_006428.2)	FHFQPSAASLTANLRIPMASALPEALGSCSRTPTVDLGLLHSSVGSLGSGRCVPFAPCSSTHSEDELSEVLQSCFIQKQDTKDDSLTFLEVKEDDEIVCIQHWQDAVPWTELLSLQTHDGFNRIEPLGLILNINGLHSFLKQ	1610
PARP4 - <i>S. purpuratus</i> (XP_781157.2)		1119
mKIAA0177 - <i>S. purpuratus</i> (XP_782776.2)		585
VWA - <i>D. discoideum</i> (XP_637567.1)	SPSSSPSEKSKAKDEEELSEINLPSKFMVAGYGRMSVFSSTPTTPTTPTTPPLINAPRVSVINVFSPAPPAPVFGGQRRSSAHGCSPEKELCEBNIEKKSDGMPREKRTLELPQPSGPPPPPPPPSSSKKNNSLEANSLE	2093
ITichH3 - <i>D. discoideum</i> (XP_787130.2)		902
.....2410.....2420.....2430.....2440.....2450.....2460.....2470.....2480.....2490.....2500.....2510.....2520.....2530.....2540.....2550		

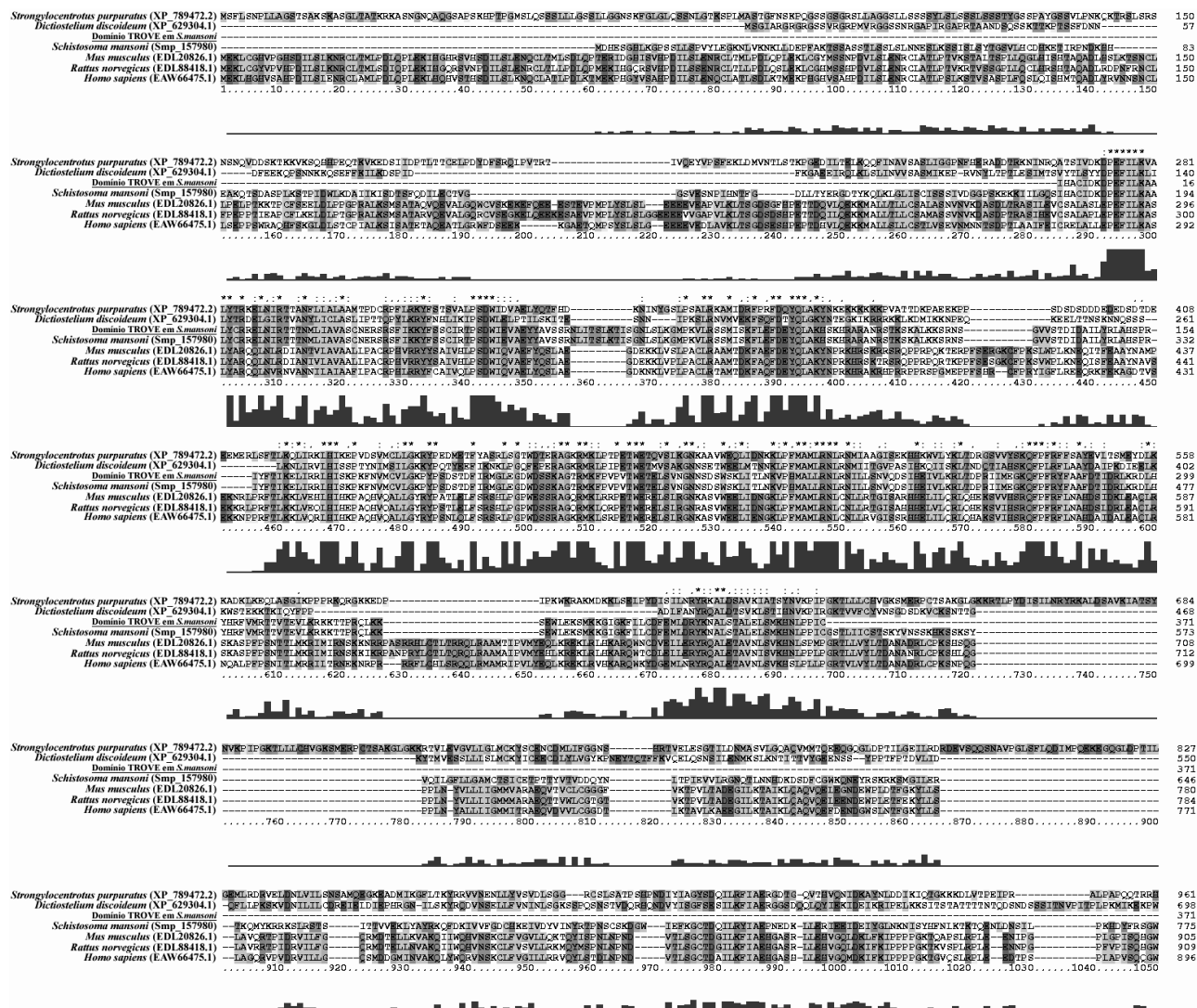
VPS26B - <i>M. musculus</i> (NP_821170.1)		336
VPS26B - <i>R. norvegicus</i> (NP_00100279.1)		336
VPS26B - <i>H. sapiens</i> (NP_443107.1)		336
VPS26B - <i>S. purpuratus</i> (XP_001199815.1)		54
VPS26A1 - <i>H. sapiens</i> (NP_004887.2)		327
VPS26A.a - <i>M. musculus</i> (NP_598433.1)		327
VPS26A - <i>R. norvegicus</i> (NP_001007741.1)		327
VPS26A2 - <i>H. sapiens</i> (NP_001030337.1)		251
VPS26 - <i>D. discoideum</i> (XP_646581.1)		349
Smp_073130.3 - <i>S. mansoni</i>		1295
VPS26B - <i>S. purpuratus</i> (XP_001203040.1)		48
ITichH3 - <i>S. purpuratus</i> (XP_785426.2)		1028
ITichH3 - <i>S. purpuratus</i> (XP_789748.2)		846
VPS26 - <i>D. discoideum</i> (XP_629739.1)		304
VPS26 - <i>D. discoideum</i> (XP_629739.1)		304
VWA5A.1 - <i>H. sapiens</i> (NP_055437.2)		786
VWA5A.2 - <i>H. sapiens</i> (NP_938057.1)		415
VWA5A - <i>M. musculus</i> (NP_766355.3)		793
VWA5A - <i>R. norvegicus</i> (NP_942050.1)		822
BCSC-1 - <i>M. musculus</i> (NP_848852.1)		804
BCSC-1 - <i>R. norvegicus</i> (XP_001062386.1)		809
VWA5B.1 - <i>M. musculus</i> (NP_083677.1)		1215
VWA5B.1 - <i>R. norvegicus</i> (NP_001101458.1)		1216
VWA5B.1 - <i>H. sapiens</i> (NP_00110134589.2)		1215
VWA5B2.2 - <i>M. musculus</i> (NP_872574.2)		602
VWA5B.2 - <i>R. norvegicus</i> (NP_001128007.1)		1243
VWA5B.2 - <i>H. sapiens</i> (NP_612354.1)		1241
DDB_G0285975 - <i>D. discoideum</i> (XP_637950.1)		917
VWA - <i>D. discoideum</i> (XP_637953.1)		831
DDB_G0292028 - <i>D. discoideum</i> (XP_629777.1)		932
VWA - <i>D. discoideum</i> (XP_629483.1)		910
DDB_G0267758 - <i>D. discoideum</i> (XP_647286.1)		878
PARP4 - <i>M. musculus</i> (NP_001139450.2)	GIRSIGTKGRERILLDIATLILVLQPIRTKIBORGMAKSLIKDDAFISRNIPWAFENIKKAREWARKTEGQYPSICQRIELGKWESATKOLLGLOPQANTSIHRILHYSG	1969
PARP4 - <i>R. norvegicus</i> (XP_341327.3)	GIRSIGTKGRERILLDIATLILVLQPIRTKIBORGMAKSLIKDDVLSRNIPWAFENIKKAREWARKTEGQYPSICQRIELGKWESATKOLLGLOPQANTSIHRILHYSG	1655
PARP4 - <i>H. sapiens</i> (NP_006428.2)	GICSLGVKGRERILLDIATLILVLQPIRTKIBORGMAKSLIKDDAFISRNIPWAFENIKKAREWARKTEGQYPSICQRIELGKWESATKOLLGLOPQANTSIHRILHYSG	1724
PARP4 - <i>S. purpuratus</i> (XP_781157.2)		1119
mKIAA0177 - <i>S. purpuratus</i> (XP_782776.2)		585
VWA - <i>D. discoideum</i> (XP_637567.1)	SDHGLLNLSIKGCSLKAIVPEKLEKBAKTDNLNSAQLNLSLRRRVAIDCIEDDEDHDDAWSDEPVGKGGSGGGGCGSSSPFGGVPNAITSLVTAASSIPASYIAAKSQPKDEHFWGDEDGFPDIFGDPFSSTTTTAKAAATTVSRP	2243
ITichH3 - <i>D. discoideum</i> (XP_787130.2)		902
.....2560.....2570.....2580.....2590.....2600.....2610.....2620.....2630.....2640.....2650.....2660.....2670.....2680.....2690.....2700		

VPS26B - <i>M. musculus</i> (NP_821170.1)	336
VPS26B - <i>R. norvegicus</i> (NP_00100279.1)	336
VPS26B - <i>H. sapiens</i> (NP_443107.1)	336
VPS26B - <i>S. purpuratus</i> (XP_001199815.1)	54
VPS26A1 - <i>H. sapiens</i> (NP_004887.2)	327
VPS26A.a - <i>M. musculus</i> (NP_598433.1)	327
VPS26A - <i>R. norvegicus</i> (NP_001007741.1)	327
VPS26A2 - <i>H. sapiens</i> (NP_001030337.1)	251
VPS26 - <i>D. discoideum</i> (XP_646581.1)	349
Smp_073130.3 - <i>S. mansoni</i>	1295
VPS26B - <i>S. purpuratus</i> (XP_001203040.1)	48
ITichH3 - <i>S. purpuratus</i> (XP_785426.2)	1028
ITichH3 - <i>S. purpuratus</i> (XP_789748.2)	846
VPS26 - <i>D. discoideum</i> (XP_629739.1)	304
VPS26 - <i>D. discoideum</i> (XP_629739.1)	304
vWA5A.1 - <i>H. sapiens</i> (NP_055437.2)	786
vWA5A.2 - <i>H. sapiens</i> (NP_938057.1)	415
vWA5A - <i>M. musculus</i> (NP_766355.3)	793
vWA5A - <i>R. norvegicus</i> (NP_942050.1)	822
BCSC-1 - <i>M. musculus</i> (NP_848852.1)	804
BCSC-1 - <i>R. norvegicus</i> (XP_001062386.1)	809
vWA5B.1 - <i>M. musculus</i> (NP_083677.1)	1215
vWA5B.1 - <i>R. norvegicus</i> (NP_001101458.1)	1216
vWA5B.1 - <i>H. sapiens</i> (NP_00110134589.2)	1215
vWA5B2.2 - <i>M. musculus</i> (NP_872574.2)	602
vWA5B.2 - <i>R. norvegicus</i> (NP_001128007.1)	1243
vWA5B.2 - <i>H. sapiens</i> (NP_612354.1)	1241
DDB_G0285975 - <i>D. discoideum</i> (XP_637950.1)	917
vWA - <i>D. discoideum</i> (XP_637953.1)	831
DDB_G0292028 - <i>D. discoideum</i> (XP_629777.1)	932
vWA - <i>D. discoideum</i> (XP_629483.1)	910
DDB_G0267758 - <i>D. discoideum</i> (XP_647286.1)	878
PARP4 - <i>M. musculus</i> (NP_001139450.2)	1369
PARP4 - <i>R. norvegicus</i> (XP_341327.3)	1655
PARP4 - <i>H. sapiens</i> (NP_006428.2)	1724
PARP4 - <i>S. purpuratus</i> (XP_781157.2)	1119
mKIAA0177 - <i>S. purpuratus</i> (XP_782776.2)	585
vWA - <i>D. discoideum</i> (XP_637567.1)	2393
ITICH3 - <i>D. discoideum</i> (XP_787130.2)	902
.....2710.....2720.....2730.....2740.....2750.....2760.....2770.....2780.....2790.....2800.....2810.....2820.....2830.....2840.....2850	
VPS26B - <i>M. musculus</i> (NP_821170.1)	336
VPS26B - <i>R. norvegicus</i> (NP_00100279.1)	336
VPS26B - <i>H. sapiens</i> (NP_443107.1)	336
VPS26B - <i>S. purpuratus</i> (XP_001199815.1)	54
VPS26A1 - <i>H. sapiens</i> (NP_004887.2)	327
VPS26A.a - <i>M. musculus</i> (NP_598433.1)	327
VPS26A - <i>R. norvegicus</i> (NP_001007741.1)	327
VPS26A2 - <i>H. sapiens</i> (NP_001030337.1)	251
VPS26 - <i>D. discoideum</i> (XP_646581.1)	349
Smp_073130.3 - <i>S. mansoni</i>	1295
VPS26B - <i>S. purpuratus</i> (XP_001203040.1)	48
ITichH3 - <i>S. purpuratus</i> (XP_785426.2)	1028
ITichH3 - <i>S. purpuratus</i> (XP_789748.2)	846
VPS26 - <i>D. discoideum</i> (XP_629739.1)	304
VPS26 - <i>D. discoideum</i> (XP_629739.1)	304
vWA5A.1 - <i>H. sapiens</i> (NP_055437.2)	786
vWA5A.2 - <i>H. sapiens</i> (NP_938057.1)	415
vWA5A - <i>M. musculus</i> (NP_766355.3)	793
vWA5A - <i>R. norvegicus</i> (NP_942050.1)	822
BCSC-1 - <i>M. musculus</i> (NP_848852.1)	804
BCSC-1 - <i>R. norvegicus</i> (XP_001062386.1)	809
vWA5B.1 - <i>M. musculus</i> (NP_083677.1)	1215
vWA5B.1 - <i>R. norvegicus</i> (NP_001101458.1)	1216
vWA5B.1 - <i>H. sapiens</i> (NP_00110134589.2)	1215
vWA5B2.2 - <i>M. musculus</i> (NP_872574.2)	602
vWA5B.2 - <i>R. norvegicus</i> (NP_001128007.1)	1243
vWA5B.2 - <i>H. sapiens</i> (NP_612354.1)	1241
DDB_G0285975 - <i>D. discoideum</i> (XP_637950.1)	917
vWA - <i>D. discoideum</i> (XP_637953.1)	831
DDB_G0292028 - <i>D. discoideum</i> (XP_629777.1)	932
vWA - <i>D. discoideum</i> (XP_629483.1)	910
DDB_G0267758 - <i>D. discoideum</i> (XP_647286.1)	878
PARP4 - <i>M. musculus</i> (NP_001139450.2)	1369
PARP4 - <i>R. norvegicus</i> (XP_341327.3)	1655
PARP4 - <i>H. sapiens</i> (NP_006428.2)	1724
PARP4 - <i>S. purpuratus</i> (XP_781157.2)	1119
mKIAA0177 - <i>S. purpuratus</i> (XP_782776.2)	585
vWA - <i>D. discoideum</i> (XP_637567.1)	2393
ITICH3 - <i>D. discoideum</i> (XP_787130.2)	902
.....2710.....2720.....2730.....2740.....2750.....2760.....2770.....2780.....2790.....2800.....2810.....2820.....2830.....2840.....2850	

VPS26B - <i>M. musculus</i> (NP_821170.1)	-----	336
VPS26B - <i>R. norvegicus</i> (NP_001100279.1)	-----	336
VPS26B - <i>H. sapiens</i> (NP_443107.1)	-----	336
VPS26B - <i>S. purpuratus</i> (XP_001199815.1)	-----	54
VPS26A1 - <i>H. sapiens</i> (NP_004887.2)	-----	327
VPS26A.a - <i>M. musculus</i> (NP_598433.1)	-----	327
VPS26A - <i>R. norvegicus</i> (NP_001007741.1)	-----	327
VPS26A2 - <i>H. sapiens</i> (NP_001030337.1)	-----	251
VPS26 - <i>D. discoideum</i> (XP_646581.1)	-----	349
Smp_073130.3 - <i>S. mansoni</i>	-----	1295
VPS26B - <i>S. purpuratus</i> (XP_001203040.1)	-----	48
ITichH3 - <i>S. purpuratus</i> (XP_785426.2)	-----	1028
ITichH3 - <i>S. purpuratus</i> (XP_789748.2)	-----	846
VPS26 - <i>D. discoideum</i> (XP_629739.1)	-----	304
VPS26 - <i>D. discoideum</i> (XP_629739.1)	-----	304
vWA5A.1 - <i>H. sapiens</i> (NP_055437.2)	-----	786
vWA5A.2 - <i>H. sapiens</i> (NP_938057.1)	-----	415
vWA5A - <i>M. musculus</i> (NP_766355.3)	-----	793
vWA5A - <i>R. norvegicus</i> (NP_942050.1)	-----	822
BCSC-1 - <i>M. musculus</i> (NP_848852.1)	-----	804
BCSC-1 - <i>R. norvegicus</i> (XP_001062386.1)	-----	809
vWA5B.1 - <i>M. musculus</i> (NP_083677.1)	-----	1215
vWA5B.1 - <i>R. norvegicus</i> (NP_001101458.1)	-----	1216
vWA5B.1 - <i>H. sapiens</i> (NP_00110134589.2)	-----	1215
vWA5B2.2 - <i>M. musculus</i> (NP_872574.2)	-----	602
vWA5B.2 - <i>R. norvegicus</i> (NP_001128007.1)	-----	1243
vWA5B.2 - <i>H. sapiens</i> (NP_612354.1)	-----	1241
DDB_G0285975 - <i>D. discoideum</i> (XP_637950.1)	-----	917
vWA - <i>D. discoideum</i> (XP_637953.1)	-----	831
DDB_G0292028 - <i>D. discoideum</i> (XP_629777.1)	-----	932
vWA - <i>D. discoideum</i> (XP_629483.1)	-----	910
DDB_G0267758 - <i>D. discoideum</i> (XP_647286.1)	-----	878
PARP4 - <i>M. musculus</i> (NP_001139450.2)	-----	1969
PARP4 - <i>R. norvegicus</i> (XP_341327.3)	-----	1655
PARP4 - <i>H. sapiens</i> (NP_006428.2)	-----	1724
PARP4 - <i>S. purpuratus</i> (XP_781157.2)	-----	1119
mKIAA0177 - <i>S. purpuratus</i> (XP_782776.2)	-----	585
vWA - <i>D. discoideum</i> (XP_637567.1)	IKDDVIETGIVKLSKKSHLFK	2563
itiCHh3 - <i>D. discoideum</i> (XP_787130.2)	-----	902
.....3010.....3020		

Figura A.7: Alinhamento da proteína Smp_073130.3 pertencente à família PARP de *S. mansoni* com suas respectivas ortólogas. Sequências recuperadas utilizando a entrada Smp_073130.3 como “pergunta” em alinhamento local.

A figura A.8 mostra o alinhamento global completo entre o domínio TROVE encontrado na SmTEP1 com suas ortólogas, evidenciando a região do domínio.



<i>Strongylocentrotus purpuratus</i> (XP_789472.2)	HTVVFISSTFRMDGSRDLITFVFPEKRAVRVT-RGNVLVGLWGVSSKTHSSSVVGLVLRNCRD-LFIIIGLRYGVVNDYFLELNKDFNLSGTPKSRSTLELMGKALR-HSESTK-----	1088
<i>Dictyostelium discoideum</i> (XP_629304.1)	KNAKVFISSTFLM_GSRDLVKTFFPKRAKLIK-NRILHILDLRNGITREDAKNSSVGLLEVDRCFFPSILG_RYKGV-KKCFDQSKEDKIRLEF_RSEITHLVYAPGSKKCFRTN-----	826
<i>Dominio TROVE en Snuumoni</i>	-----	371
<i>Schistosoma mansoni</i> (Smp_157980)	KCCGLFISSTFRMDGSRDLITFVFPEKRAVRVT-RGNVLVGLWGVSSKTHSSSVVGLVLRNCRD-LFIIIGLRYGVVNDYFLELNKDFNLSGTPKSRSTLELMGKALR-HSESTK-----	923
<i>Mus musculus</i> (ED120826.1)	NRILFISSTFRMDGSRDLITFVFPEKRAVRVT-RGNVLVGLWGVSSKTHSSSVVGLVLRNCRD-LFIIIGLRYGVVNDYFLELNKDFNLSGTPKSRSTLELMGKALR-HSESTK-----	1033
<i>Rattus norvegicus</i> (ED188418.1)	NRILFISSTFRMDGSRDLITFVFPEKRAVRVT-RGNVLVGLWGVSSKTHSSSVVGLVLRNCRD-LFIIIGLRYGVVNDYFLELNKDFNLSGTPKSRSTLELMGKALR-HSESTK-----	1037
<i>Homo sapiens</i> (EAW66475.1)	NRILFISSTFRMDGSRDLITFVFPEKRAVRVT-RGNVLVGLWGVSSKTHSSSVVGLVLRNCRD-LFIIIGLRYGVVNDYFLELNKDFNLSGTPKSRSTLELMGKALR-HSESTK-----	1024
.....1060.....1070.....1080.....1090.....1100.....1110.....1120.....1130.....1140.....1150.....1160.....1170.....1180.....1190.....1200		
<i>Strongylocentrotus purpuratus</i> (XP_789472.2)	AEFFIRSESVKVENKLSGFDSSSSKCKLASTGCTIRTSCEVFDGTPCHFGG-VVQCKVVNLSFPGRCVNVNVLICAYFIDG-----IIDEVAHFRAGDMETGSLATFTGKTKKCCILAVKKA	1220
<i>Dictyostelium discoideum</i> (XP_629304.1)	SLVTFRSEFSVEKCFRDCFFCDRTSCSLDILAKHTISNSCHLSHYTSAKAGVNSGIGFVPSGLD-LFRIQCTIANDNICVFNINSKGGGDDHNDGQCFHFNSEFVETLGHCTISDLCKNVGKDEVNCLKFPRTT-----	976
<i>Dominio TROVE en Snuumoni</i>	-----	371
<i>Schistosoma mansoni</i> (Smp_157980)	IQVFISSASGNVVEITLKHVEISEYDNKKNLNAFKELINDGVIVSNVADNG-LINDYVWVNDGFGQCFELATVKSILLIFENDN-----DNE-----	1021
<i>Mus musculus</i> (ED120826.1)	ALIVFRDEFSSVEAMNKEIISSESAAGVSVLKAKLIEKCVICRSTSCWGG-VAAEGFVIGLSEFGQLVLQVWSMIGKILFPG-----ALICQPTSISSDILIGTSPQILTPETSEARFLLQITVGLIF	1168
<i>Rattus norvegicus</i> (ED188418.1)	ALIVFRDEFSSVEAMNKEIISSESAAGVSVLKAKLIEKCVICRSTSCWGG-VAAEGFVIGLSEFGQLVLQVWSMIGKILFPG-----ALICQPTSISSDILIGTSPQILTPETSEARFLLQITVGLIF	1172
<i>Homo sapiens</i> (EAW66475.1)	ALIVFRDEFSSVEAMNKEIISSESAAGVSVLKAKLIEKCVICRSTSCWGG-VAAEGFVIGLSEFGQLVLQVWSMIGKILFPG-----ALICQPTSISSDILIGTSPQILTPETSEARFLLQITVGLIF	1159
.....1210.....1220.....1230.....1240.....1250.....1260.....1270.....1280.....1290.....1300.....1310.....1320.....1330.....1340.....1350		
<i>Strongylocentrotus purpuratus</i> (XP_789472.2)	ETG-----TIMVSGKGCKRTALMAVVDITLCKSSQ-----TIIVGVGAVGSSVSEILKRLNELVRFGLGQVPE-----CEYNLVSEPRFLEAAGHVDSTN-KLIVIVIGISGMDAABJANLILFQ	1341
<i>Dictyostelium discoideum</i> (XP_629304.1)	RATSSSRVSKCFNKSNTIVVTKGFCGKSSLSIGYEINKAIPELYQNNKNSFTRGKVVIFBPTIGETIISIDIRKSLIHININYLIGLQGVPEPTDSEKLVISSEFPAKKSATKASNSKVLIVIGDILQLOKKRAHILMIP	1126
<i>Dominio TROVE en Snuumoni</i>	-----	1021
<i>Schistosoma mansoni</i> (Smp_157980)	NDU-----NLEVANKSLNTIEFLRVCVYSAACADGR-----DILVPE-----QANSLTERGRRAHILTAQSGN-----	1084
<i>Mus musculus</i> (ED120826.1)	LSLVFGAGCKTAFIALSLVSKVPCQNEPP-----FVFHFAAAREPQCLAINTEKRLTHLCKGLGALP-----STYGLVNLQCKLILKPAQSLPAGMVLITINGAKMLVNRGLISIMIF	1294
<i>Rattus norvegicus</i> (ED188418.1)	LSLVFGAGCKTAFIALSLVSKVPCQNEPP-----FVFHFAAAREPQCLAINTEKRLTHLCKGLGALP-----STYGLVNLQCKLILKPAQSLPAGMVLITINGAKMLVNRGLISIMIF	1298
<i>Homo sapiens</i> (EAW66475.1)	LSLVFGAGCKTAFIALSLVSKVPCQNEPP-----FVFHFAAAREPQCLAINTEKRLTHLCKGLGALP-----STYGLVNLQCKLILKPAQSLPAGMVLITINGAKMLVNRGLISIMIF	1285
.....1360.....1370.....1380.....1390.....1400.....1410.....1420.....1430.....1440.....1450.....1460.....1470.....1480.....1490.....1500		
<i>Strongylocentrotus purpuratus</i> (XP_789472.2)	NIFQNVLFISAVMSFAHAAVRR-ROAMVVELGFIILMDKAVVETIAAH-KKIDSEFNNOCKLVSKCANLFLFKLACILAVGVFVSVRIKAMSHITITLQVLKRLDDGLINMMAIALVSPRGLSEYDILEY	1489
<i>Dictyostelium discoideum</i> (XP_629304.1)	NSPKILIVSITDGDH-SVLRKRK-TPEFTIVVAPMVMDKHSILVAKDEEPR-KKIDSEFNNOCKLVSKCANLFLFKLACILAVGVFVSVRIKAMSHITITLQVLKRLDDGLINMMAIALVSPRGLSEYDILEY	1274
<i>Dominio TROVE en Snuumoni</i>	-----	371
<i>Schistosoma mansoni</i> (Smp_157980)	-----KLSVNNSSPNTLQCGSTILLVSNNSGKTIVYALATITSLDENNNKSTIPNKHTVNNKPTKINASTGSHNNDSIRSKLISCPFVSHITLFCONGSITLTPFNKLN-----ETLQNMILLITDQDN	1216
<i>Mus musculus</i> (ED120826.1)	SLFRVSVLVSVSSGLGCTLCSGAVVVALGSLVSEKADLVREILALG-KGLSEFPNNKRIILAKCGSLEPLTLVIVDYLFLFPLVSVSRILTPATLPLILGHITLSLCSGSHGVFLGATLAVVSRGLTVGLAL	1443
<i>Rattus norvegicus</i> (ED188418.1)	SLFRVSVLVSVSSGLGCTLCSGAVVVALGSLVSEKADLVREILALG-KGLSEFPNNKRIILAKCGSLEPLTLVIVDYLFLFPLVSVSRILTPATLPLILGHITLSLCSGSHGVFLGATLAVVSRGLTVGLAL	1447
<i>Homo sapiens</i> (EAW66475.1)	SLFRVSVLVSVSSGLGCTLCSGAVVVALGSLVSEKADLVREILALG-KGLSEFPNNKRIILAKCGSLEPLTLVIVDYLFLFPLVSVSRILTPATLPLILGHITLSLCSGSHGVFLGATLAVVSRGLTVGLAL	1434
.....1510.....1520.....1530.....1540.....1550.....1560.....1570.....1580.....1590.....1600.....1610.....1620.....1630.....1640.....1650		
<i>Strongylocentrotus purpuratus</i> (XP_789472.2)	LSLCOCKSKYETQVIGTALFEVVFQCAVMSILVGRIRBILAPTCQSHSDHSLRVSGHQSQATIDRYMGAASELQIKHALLAGVPHIRTKNAVSPSPFPIHSLSMFYELVQAGIFQELKNVLSPEFVYAKCVSLGASIL	1639
<i>Dictyostelium discoideum</i> (XP_629304.1)	LAREGCK-----KQFPTALMRITGSSSLWGLNNNNNNNDNVDRIGLEFFENCIMATIKRYHS-----LTDSSVTEIKLIANYLNDAED-NKCHNSGCSVAFSLPVEHILKARLETQLEETLONKPEVKCKGLAFIL	1415
<i>Dominio TROVE en Snuumoni</i>	-----	371
<i>Schistosoma mansoni</i> (Smp_157980)	QNQNDILKLLNELIKLSPNNKISSNIDLK-----	1246
<i>Mus musculus</i> (ED120826.1)	LSLTLILFPTKSKVAVLAASHSGNPEFLCPFATVQSLSSILGCGVHPGABLCILSGEPIITIKRYKVR-----RLSKNTAIVILAAHLKRCQFASQFSSQPEALKLIFVELLSONGELIARSTINIVVAATVILVGLVILL	1590
<i>Rattus norvegicus</i> (ED188418.1)	LSLTLILFPTKSKVAVLAASHSGNPEFLCPFATVQSLSSILGCGVHPGABLCILSGEPIITIKRYKVR-----RLSKNTAIVILAAHLKRCQFASQFSSQPEALKLIFVELLSONGELIARSTINIVVAATVILVGLVILL	1594
<i>Homo sapiens</i> (EAW66475.1)	LSLTLILFPTKSKVAVLAASHSGNPEFLCPFATVQSLSSILGCGVHPGABLCILSGEPIITIKRYKVR-----RLSKNTAIVILAAHLKRCQFASQFSSQPEALKLIFVELLSONGELIARSTINIVVAATVILVGLVILL	1581
.....1660.....1670.....1680.....1690.....1700.....1710.....1720.....1730.....1740.....1750.....1760.....1770.....1780.....1790.....1800		
<i>Strongylocentrotus purpuratus</i> (XP_789472.2)	DEQANE-----STTSKAILRERFLEN-----PLTASLSEVSRHILITLQGLLQNMNNAHSLVRLTVLESAG-CREKQIVARRNR-----ZADCEMLTEGDAVLQVATFQDQVFAVQECQCKLFDGKTLKQYIGH	1777
<i>Dictyostelium discoideum</i> (XP_629304.1)	SDLELCESDGVNKEKNSINAFHLLIKNSHLEPICKFCSTISANHITLKEFELIFQANNPNAKCKVAASEEGGCKNKNTIKLNFH-----INDCKCKITGSLDGAACQGRSGSMASAGSTIIFIKASNSGLILVGH	1563
<i>Dominio TROVE en Snuumoni</i>	-----	371
<i>Schistosoma mansoni</i> (Smp_157980)	-----	1246
<i>Mus musculus</i> (ED120826.1)	RAVVLVASSKEFANRIPAA-----VAVFETLQCASTLQGLLILQCAASQSESEVQCAELLQBMDFPLTKINKPDTLKQCS-----LSLTHSSSEHAFVFRNGRAAVGANGVETILLITIKCEKVALVS	1724
<i>Rattus norvegicus</i> (ED188418.1)	RAVVLVASSKEFANRIPAA-----VAVFETLQCASTLQGLLILQCAASQSESEVQCAELLQBMDFPLTKINKPDTLKQCS-----LSLTHSSSEHAFVFRNGRAAVGANGVETILLITIKCEKVALVS	1680
<i>Homo sapiens</i> (EAW66475.1)	RAVVLVASSKEFANRIPAA-----VAVFETLQCASTLQGLLILQCAASQSESEVQCAELLQBMDFPLTKINKPDTLKQCS-----LSLTHSSSEHAFVFRNGRAAVGANGVETILLITIKCEKVALVS	1717
.....1810.....1820.....1830.....1840.....1850.....1860.....1870.....1880.....1890.....1900.....1910.....1920.....1930.....1940.....1950		
<i>Strongylocentrotus purpuratus</i> (XP_789472.2)	SAVTSQCFVG-RGLVLSAS-KRTLSLMDVQCKRNVILGSRGLVSGISDQPK-VNLSAGMDGRVLMDGSSKQTDITTEPR-FISGLSEHFGKLLVSGMSITKINDFN-----KGVATLIRSGSSVAVVTSRSHL	1917
<i>Dictyostelium discoideum</i> (XP_629304.1)	ENVIRCESEDGCKLASSSNNTVIVMLVINCITDIDISRANVSEFETPANNLMAWDSIIITINISGIFINERGAHSEVNSQNSGDILLASGMSGLIKNNPDTTAKRSEKVIYASGLYQSTSGEANSQ	1713
<i>Dominio TROVE en Snuumoni</i>	-----	371
<i>Schistosoma mansoni</i> (Smp_157980)	-----	1246
<i>Mus musculus</i> (ED120826.1)	CGISSEPAFLS-HALFLEPFGHGLMLGSGVQVFPAGAGQITGCTGSEIKKILAVVILGGQIKLNVVRS-QIARQTHSSKSLCVAFEPGGVVAEGKAGSIFFPDAGS-LKVEQLGAPGFVCSILAPKQGVIV	1664
<i>Rattus norvegicus</i> (ED188418.1)	CGISSEPAFLS-HALFLEPFGHGLMLGSGVQVFPAGAGQITGCTGSEIKKILAVVILGGQIKLNVVRS-QIARQTHSSKSLCVAFEPGGVVAEGKAGSIFFPDAGS-LKVEQLGAPGFVCSILAPKQGVIV	1686
<i>Homo sapiens</i> (EAW66475.1)	CGISSEPAFLS-HALFLEPFGHGLMLGSGVQVFPAGAGQITGCTGSEIKKILAVVILGGQIKLNVVRS-QIARQTHSSKSLCVAFEPGGVVAEGKAGSIFFPDAGS-LKVEQLGAPGFVCSILAPKQGVIV	1857
.....1960.....1970.....1980.....1990.....2000.....2010.....2020.....2030.....2040.....2050.....2060.....2070.....2080.....2090.....2100		

<i>Strongylocentrotus purpuratus</i> (XP_789472.2)	ASASLLGAWKMSADSTTCVGSICGHSPTINLIAPKNGKRLVIVSNLEKKINSNLGQCLATFGKGCBSASTCAAFSAHCEVAMGHSSEVKVVLIVANKKLEKQIITTPAVVPELKNAAETSLAYCNSVVAATLYNNQVALN	2067
<i>Dictyostelium discoideum</i> (XP_629304.1)	LATIMKQDVLLEFVNSCKLIASVMNHSKSVNHCSLNDGNYIIVSGSATAKVNSSILSTQLZNLIPGCMANCLAFSPTCELLAVGATICTVRLFEVSEN-----ETIRREVAKLIGSTRATESITFSFSGNLIASISDILLIKVN	1855
Dominio TROVE em <i>S. nanum</i>	-----	371
<i>Schistosoma mansoni</i> (Smp_157980)	-----	1246
<i>Mus musculus</i> (EDL20826.1)	AVGRIGSTVLEIANHCRARLAAPFAQCSCVSAVLELHAGRLTAGNLSKAGLNSSFLGRPRGLGSLPELSEALAVALNPEHCEVAVGTRHSGINIKISSEGGQFCHCLNVAVSALVNLSPSVLVSAGHSELEGKPKGSLISLMG	2014
<i>Rattus norvegicus</i> (EDL88418.1)	AVGRIGSMVLEIANHCRARLAAPFAHSEVANALELHAGRLTAGNLSKAGLNSSFLGRPRGLGSLPELSEALAVALNPEHCEVAVGTRHSGINIKISSEGGQFCHCLNVAVSALVNLSPSVLVSAGHSELEGKPKGSLISLMG	1686
<i>Homo sapiens</i> (EAW66475.1)	AVGRIGSMVLEIANHCRARLAAPFAHSEVANALELHAGRLTAGNLSKAGLNSSFLGRPRGLGSLPELSEALAVALNPEHCEVAVGTRHSGINIKISSEGGQFCHCLNVAVSALVNLSPSVLVSAGHSELEGKPKGSLISLMG	2007
.....2110.....2120.....2130.....2140.....2150.....2160.....2170.....2180.....2190.....2200.....2210.....2220.....2230.....2240.....2250	-----	
<i>Strongylocentrotus purpuratus</i> (XP_789472.2)	KCHWDAGKQKSTIEPTNLIAPKNGSLTTCGPNCGTRIVLSTPAMLPVCEINYGKTSKEPILHLNDRKWNLSANSPATDVIATANTSTIKLNDKCKVKCHLKG-----ECANVYSVAFSSG-----CVVSGCIASVKVHSR-RV	2210
<i>Dictyostelium discoideum</i> (XP_629304.1)	N-----VGTIKARVIERKAINDPINCISFNPNIGCELISCSDMSKQVSRFSTSTISSEGGT-----NTIKLVSSFGKLIATVSRGRIAVNLCSKILLERLKG-----ETKWNFCQFSKCLVSGGMENLRVNNIKQK	1989
Dominio TROVE em <i>S. nanum</i>	-----	371
<i>Schistosoma mansoni</i> (Smp_157980)	-----	1246
<i>Mus musculus</i> (EDL20826.1)	LEKVKCFVLGLAASRLMAASSTPEVGLEROLLTQFHVAVLPLCCALRG-----HSPVSCSFSSTIGGLTAGSGRNLICNDMKIAQAPLILHIFSSSGHMTGICAMTKDN-----ILVSCSSSGSVGLNFEHAGQ	2247
<i>Rattus norvegicus</i> (EDL88418.1)	LEKVKCFVLGLAASRLMAASSTPEVGLEROLLTQFHVAVLPLCCALRG-----HSPVSCSFSSTIGGLTAGSGRNLICNDMKIAQAPLILHIFSSSGHMTGICAMTKDN-----ILVSCSSSGSVGLNFEHAGQ	1686
<i>Homo sapiens</i> (EAW66475.1)	LEKVKCFVLGLAASRLMAASSTPEVGLEROLLTQFHVAVLPLCCALRG-----HSPVSCSFSSTIGGLTAGSGRNLICNDMKIAQAPLILHIFSSSGHMTGICAMTKDN-----ILVSCSSSGSVGLNFEHAGQ	2139
.....2260.....2270.....2280.....2290.....2300.....2310.....2320.....2330.....2340.....2350.....2360.....2370.....2380.....2390.....2400	-----	
<i>Strongylocentrotus purpuratus</i> (XP_789472.2)	STTLYGHSCKVKKVDITENADDPVKDDVDSHSGCEIAPAKNLSVMRREDKNGKEKKKLEKSDVNLEDVLIASASDGTTCMKPLQSNELITLIGHSRVLVSAMATSSQVVAARMCEVKINTPOLSEELVAVGMDANV	2359
<i>Dictyostelium discoideum</i> (XP_629304.1)	ELULCKGHSSTIERKAFPTKD-----CKYLISAFEDGSVKVMDAGCGSTISLRLEGRISDVSSSSAAG-----RIFSSSDGGITSGKFPVAGCIATITGHSSTPKCVFENPNSGGGSSFSFSFSFSSSDAPVLSIASSSDGG	2127
Dominio TROVE em <i>S. nanum</i>	-----	371
<i>Schistosoma mansoni</i> (Smp_157980)	-----	1246
<i>Mus musculus</i> (EDL20826.1)	GLGQFSHSGCAVSAAVAVESRIVRSRGLKVMHMG-----VLESTIPAHSGPISCAAALEPFGGQFGSLLAVVETGGATKLMPELIVCQIRISGHSSEFVIAAASABSLILSSDSSVCQWCPKADDSNPKRSSVAI	2290
<i>Rattus norvegicus</i> (EDL88418.1)	GLGQFSHSGCAVSAAVAVESRIVRSRGLKVMHMG-----VLESTIPAHSGPISCAAALEPFGGQFGSLLAVVETGGATKLMPELIVCQIRISGHSSEFVIAAASABSLILSSDSSVCQWCPKADDSNPKRSSVAI	1686
<i>Homo sapiens</i> (EAW66475.1)	GLGQFSHSGCAVSAAVAVESRIVRSRGLKVMHMG-----VLESTIPAHSGPISCAAALEPFGGQFGSLLAVVETGGATKLMPELIVCQIRISGHSSEFVIAAASABSLILSSDSSVCQWCPKADDSNPKRSSVAI	2283
.....2410.....2420.....2430.....2440.....2450.....2460.....2470.....2480.....2490.....2500.....2510.....2520.....2530.....2540.....2550	-----	
<i>Strongylocentrotus purpuratus</i> (XP_789472.2)	SAVALSTKINFAVTSARNG--SALCKINSGNKGQYMKLIHMMIAAGSSINATISFGKMMFVLEKND--SFLIMKICITGCKPSSVAVAGKNRFLNVAPFTSMSS--PVGTIKDDACITLIVGTRVSVITLGGFTSNKIKQNAK	2503
<i>Dictyostelium discoideum</i> (XP_629304.1)	EVKLKEFNBAATSSAHKGSINCQVFSDDSKYVATCGQCVLINMDAKHINLKMIFESFVTICSFNRSG-VLEIGLQDSTLEVYSKDKKIVLEKKTNGKIRSSAPSLNQSSTSPDYILLFAFSHINQVNLNCEKKTFDP-IV	2275
Dominio TROVE em <i>S. nanum</i>	-----	371
<i>Schistosoma mansoni</i> (Smp_157980)	-----	1246
<i>Mus musculus</i> (EDL20826.1)	FAVAMAFSGSMVBSGAGSLITNMAFAVAADAPGRVSHLIWYSANSEFVLASRANVSEMVGLRKSGTSTSSSLIKRVLEHNGVLTGLALAPSGSLILMKCVLELPMKCGSTIPSCRRGGVHSITLCSKRYGIFTVQCS	2440
<i>Rattus norvegicus</i> (EDL88418.1)	FAVAMAFSGSMVBSGAGSLITNMAFAVAADAPGRVSHLIWYSANSEFVLASRANVSEMVGLRKSGTSTSSSLIKRVLEHNGVLTGLALAPSGSLILMKCVLELPMKCGSTIPSCRRGGVHSITLCSKRYGIFTVQCS	1686
<i>Homo sapiens</i> (EAW66475.1)	FAVAMAFSGSMVBSGAGSLITNMAFAVAADAPGRVSHLIWYSANSEFVLASRANVSEMVGLRKSGTSTSSSLIKRVLEHNGVLTGLALAPSGSLILMKCVLELPMKCGSTIPSCRRGGVHSITLCSKRYGIFTVQCS	2433
.....2560.....2570.....2580.....2590.....2600.....2610.....2620.....2630.....2640.....2650.....2660.....2670.....2680.....2690.....2700	-----	
<i>Strongylocentrotus purpuratus</i> (XP_789472.2)	SVSDWVLDLALIKQVVAASLCSITVAYCKKSRITIDVSYLSFFFPWCHSDIIVPEPFIQNAKGPLICGNSGIMKHVFDGRS-----VCVRIQITGG--MGLSLSCCHITASNDQIVKFWND	2623
<i>Dictyostelium discoideum</i> (XP_629304.1)	SEDDRVSVFPTSTSDLLAAGS-----RTKQKRIESELNDKEVHSGSSSVLSLFSFENDUKYLAIGTEDSTVELLOIASK-----LGRILLTGVFSTSSKGLSTRLVSNRSDILVWNFS	2390
Dominio TROVE em <i>S. nanum</i>	-----	371
<i>Schistosoma mansoni</i> (Smp_157980)	-----	1246
<i>Mus musculus</i> (EDL20826.1)	GLLSITLGGSSSGFSEILIDFNININENGSEFVSTIQAKFSSESSLLCATSDGMLWNLSCEPESGNIVNINIMKKAKCKKQITGLTGLSFHSEIAPSMCWIDE-----SILKAQCKKILHSGVITALEVLPGLLVASKRSHVKILNRP	2585
<i>Rattus norvegicus</i> (EDL88418.1)	GLLSITLGGSSSGFSEILIDFNININENGSEFVSTIQAKFSSESSLLCATSDGMLWNLSCEPESGNIVNINIMKKAKCKKQITGLTGLSFHSEIAPSMCWIDE-----SILKAQCKKILHSGVITALEVLPGLLVASKRSHVKILNRP	1686
<i>Homo sapiens</i> (EAW66475.1)	GLLSITLGGSSSGFSEILIDFNININENGSEFVSTIQAKFSSESSLLCATSDGMLWNLSCEPESGNIVNINIMKKAKCKKQITGLTGLSFHSEIAPSMCWIDE-----SILKAQCKKILHSGVITALEVLPGLLVASKRSHVKILNRP	2583
.....2710.....2720.....2730.....2740.....2750.....2760.....2770.....2780.....2790.....2800.....2810.....2820.....2830.....2840.....2850	-----	
<i>Strongylocentrotus purpuratus</i> (XP_789472.2)	LEKCVGGFFGDFSVHSET--MSRSESTILOGLAGNVLLRKQK	2666
<i>Dictyostelium discoideum</i> (XP_629304.1)	SESTENSTHSGST-----MDIDQITTAIKKQNTPELSEK	2430
Dominio TROVE em <i>S. nanum</i>	-----	371
<i>Schistosoma mansoni</i> (Smp_157980)	-----	1246
<i>Mus musculus</i> (EDL20826.1)	SHLLGLFRCGSEFVSCIFPNRSESPTGLAVGQCNLEPLSNV	2629
<i>Rattus norvegicus</i> (EDL88418.1)	SHLLGLFRCGSEFVSCIFPNRSESPTGLAVGQCNLEPLSNV	1686
<i>Homo sapiens</i> (EAW66475.1)	SHLLGLFRCGSEFVSCIFPNRSESPTGLAVGQCNLEPLSNV	2627
.....2860.....2870.....2880.....2890.....	-----	

Figura A.8: Alinhamento global da proteína TEP1 e seus ortólogos. As sequências foram recuperados por alinhamento local utilizando o domínio TROVE encontrado na SmTEP1 como “pergunta”.

B. Caracterização da topologia do gene *Smp_129260*, maior membro da família PARP em *S. mansoni*.

A Figura B.1 mostra que o gene *Smp_129260* possui uma ORF de 2934 pb se estendendo do primeiro código ATG no nucleotídeo 01 (um) ao código de terminação TGA no nucleotídeo 38336. Sua proteína predita possui 977 aminoácidos e uma massa molecular teórica de 111,5 kDa. Também foi possível verificar que a *Smp1_29260* contém um domínio conservado PARP composto por 352 aminoácidos, posicionado na porção C-terminal da proteína predita (aminoácidos 625-977).

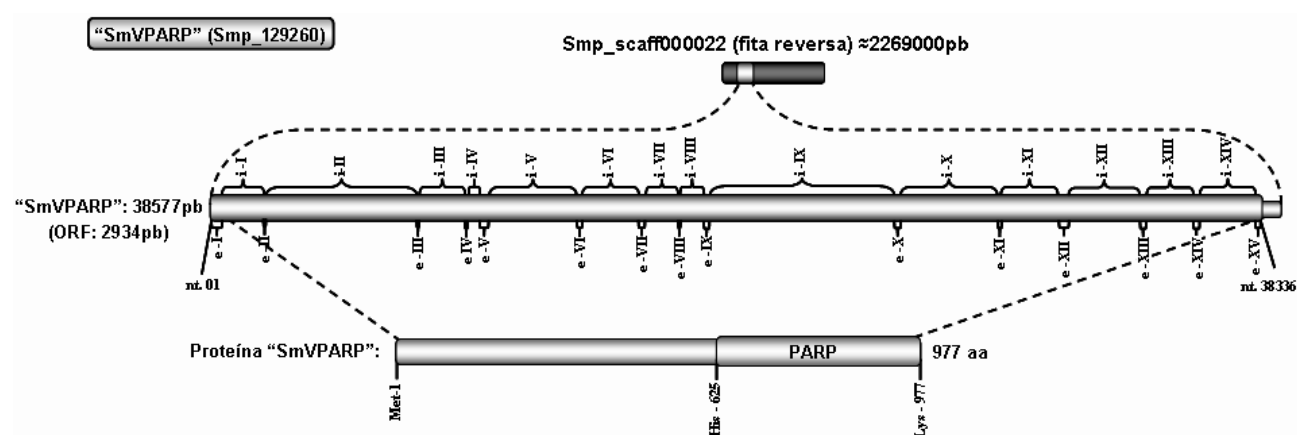


Figura B1: Representação esquemática da topologia genômica e proteômica de *Smp_129260*. Esquema evidenciando exons e introns, a primeira metionina e o último aminoácido, além do primeiro e último aminoácidos do domínio conservado PARP: ilustração do scaffold, gene e proteína.

O gene *Smp_129260* está localizado no supercontig *Smp_scaff000022* do genoma do *S. mansoni*, contendo 15 (quinze) exons e 14 (quatorze) introns. A tabela B.1 mostra o tamanho dos exons e introns, bem como as sequências de junção de “splicing” gt/ ag nos sítios 5'-doador e 3'-aceptor.

Tabela B.1 - Estrutura genômica do gene *Smp129260*. A tabela mostra o tamanho dos exons e dos introns baseado na comparação entre a sequência de cDNAs e as sequências genômicas. Os nucleotídeos não variantes (ag/gt) estão destacados em negrito.

nº do Exon / Intron	Tamanho do Exon (pb)	Doador de Splice	Tamanho do Intron (pb)	Aceptor de Splice
I	381	g taagtatttaa	1554	acaatttcac ag
II	98	g taagtgattaa	5790	tatccattct ag
III	72	g tatgctattta	1670	atatatgtca ag
IV	82	g ttagttagtga	389	attgtatcct ag
V	332	g taagttatta	3168	caacttaatt ag
VI	178	g tatgcatgttg	2062	ctcataatat ag
VII	228	g tatgtacactt	1146	cttactgaaa ag
VIII	16	g taaacacatat	858	ttacttatat ag
IX	205	g taagatatagt	6749	actgtatcg ag
X	232	g taagtgaactg	3466	ttcattttac ag
XI	123	g taagttaattt	2082	gtgtttttt ag
XII	357	g taagatgaac	2567	aaaccaacat ag
XIII	215	g taagcttcttt	1731	cttgatgttc ag
XIV	227	g taagcaatcca	2170	ctatctatct ag
XV	188		-	

A figura B.2 mostra a árvore filogenética construída a partir das sequências da maior proteínas da família PARP de *S. mansoni* (Smp_129260) e suas ortólogas, pressupondo conservação evolutiva.

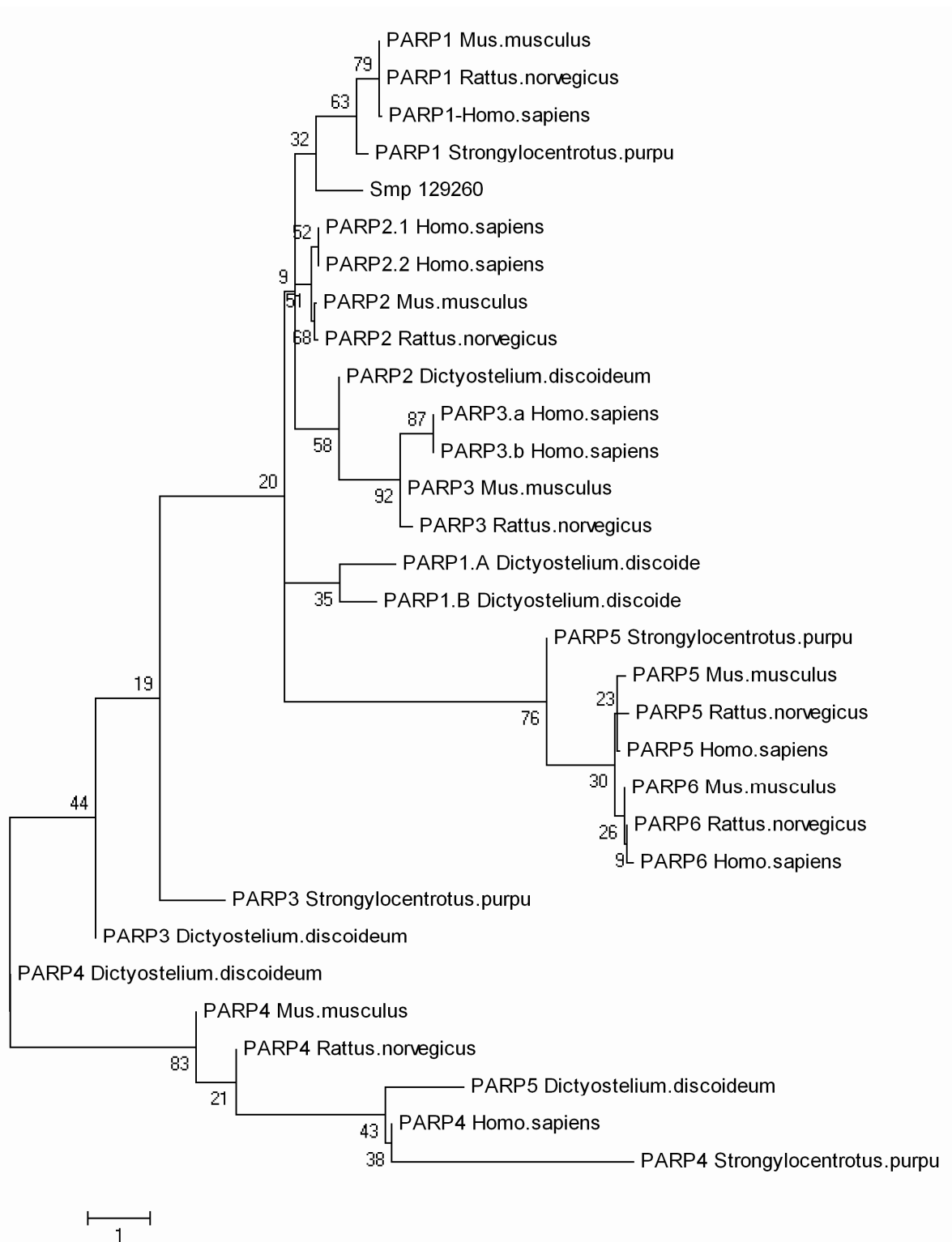


Figura B.2: Figura 15: Relação evolutiva entre o maior membro da família PARP de *S. mansoni* (Smp_129260) e seus ortólogos. História evolutiva inferida usando o método Neighbor-Joining; árvore consenso (bootstrep) inferida de 1000 replicatas representativas da história evolutiva dos taxa analisados. Ramos correspondendo a porções reproduzidas em menos de 50% das replicatas foram descartados. O percentual de árvores replicatas em que a taxa associada apresentou-se neste teste é mostrado próximo ao braço correspondente. A árvore está desenhada com os comprimentos dos ramos na mesma unidade que as distâncias evolutivas utilizadas para inferir a árvore filogenética. As distâncias evolutivas foram calculadas usando o método baseado na matrix JTT e no número de substituições de aminoácidos por sítios. Todas as posições contendo “gaps” foram eliminadas (opção de eliminação completa).

C. Caracterização da topologia do gene *Smp_073130.1*.

O gene *Smp_073130.1* está localizado no supercontig *Smp_scaff000251* do genoma do *S. mansoni* e contém 10 (dez) exons e 9(nove) introns. Um resumo dos vários tamanhos dos exons e introns e as sequências de junção de “splice” conforme o sinal consenso de “Splice” contendo um dinucleotídeo gt e um ag nos sítios 5'-doador e 3'-acceptor, respectivamente, também é mostrado na tabela C.1.

Tabela C.1 - Estrutura genômica do gene relativo à entrada *Smp_073130.1*. A tabela mostra o tamanho dos exons e dos introns baseado na comparação entre a sequência de cDNAs e as sequências genômicas. Os nucleotídeos não variantes (ag/gt) estão destacados em negrito.

nº do Exon / Intron	Tamanho do Exon (pb)	Doador de Splice	Tamanho do Intron (bp)	Aceptor de Splice
I	270	g taggtagatta	1467	acttcgataa ag
II	250	g taaattattat	35	tttctattc ag
III	173	g taagcttctgc	1305	tcaatgttt ag
IV	220	g ttagtcatttc	589	ttgaatttac ag
V	127	g taagcagaatg	3481	ccttattatt ag
VI	187	g taggtctttg	1027	ataaatatt ag
VII	134	g taagttttgt	6177	ttttaatt ag
VIII	200	g ttagtaaagt	3554	tttatacaat ag
IX	324	g taattaatgtg	189	gttctattc ag
X	74		-	

A figura 31 mostra que este gene consiste de uma ORF de 1959 pb se estendendo do primeiro código ATG no nucleotídeo 01 (um) ao código de terminação TAG no nucleotídeo 19781. A proteína predita possui 652 aminoácidos (figura 25) com uma massa molecular calculada de 97,26 kDa. A análise da proteína traduzida do gene *Smp_073130.1* usando o banco de dados Pfam indicou que ela contém dois domínios conservados. O primeiro domínio conservado contém 118 aminoácidos e está localizado na porção N-terminal do peptídeo analisado (aminoácidos 22-139). Trata-se de um domínio VIT, também encontrado nas cadeias pesadas dos inibidores inter-alpha-

tripsina (ITIHS) e seus precursores. O segundo domínio conservado encontrado neste peptídeo é do tipo vWA, contém 166 aminoácidos (aminoácidos 296-461) e está localizado na porção C-terminal do peptídeo (figura 31). Este é um domínio presente em várias proteínas plasmáticas e intracelulares envolvidas na transcrição, no reparo de danos ao DNA, nos transportes ribossomal, proteasomal e transmembrana.

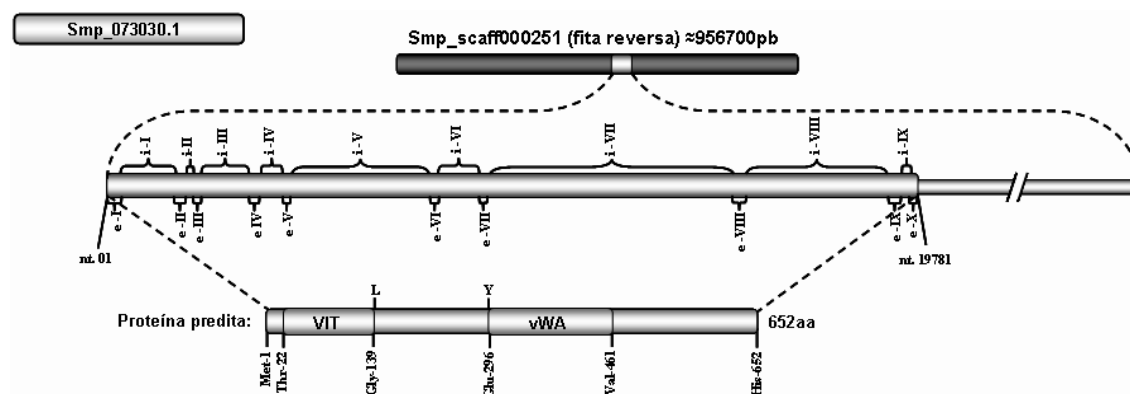


Figura 31: Representação esquemática da topologia genômica e proteômica de uma proteína predita em *S. mansoni* (Smp_073130.1) evidenciando exons e introns, a primeira metionina e o último aminoácido, além do primeiro e último aminoácidos dos domínios conservados ITIH (VIT) e vWA: ilustração do scaffold, gene e proteína SmVPARP.

O alinhamento global da sequência de aminoácidos dos domínios VIT e vWA de *S. mansoni* indicou que eles guardam alta homologia e graus variados de similaridade com as VPARPs de outros organismos, apresentando score de alinhamento de 646413. (figura 32).



D. Análises adicionais

Tabela D.1: Resumo do número de exons encontrados nos genes codificadores das proteínas SmMVP, SmTEP1 e em suas respectivas ortólogas:

Gene	Organismo	Entrada	Nº de Exons
MVP	<i>Dyctiostelium discoideum</i>	XP_646310.1	02
	<i>Homo sapiens</i>	NP_059447.2	14
	<i>Rattus norvegicus</i>	NP_073206.2	14
	<i>Schistosoma mansoni</i>	Smp_006740	08
	<i>Strongylocentrotus purpuratus</i>	NP_001116989.1	14
TEP1	<i>Dyctiostelium discoideum</i>	XP_629304.1	02
	<i>Homo sapiens</i>	EAW66475.1	58
	<i>Rattus norvegicus</i>	EDL88418.1	54
	<i>Schistosoma mansoni</i>	Smp_157980	19
	<i>Strongylocentrotus purpuratus</i>	XP_789472.2	50

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)