

# Mutaciones recurrentes en la leucemia linfática crónica: análisis genómico y evolutivo y evaluación de fármacos existentes

**María Ruth Freire Álvarez**

Máster en Bioinformática y Bioestadística  
Biología Molecular y Estructural

**Director: Laia Rosich Moya**

**Profesor Responsable de la Asignatura: Antoni Pérez Navarro y David Merino Arranz**

24 de Mayo 2017



Esta obra está sujeta a una licencia de  
Reconocimiento-NoComercial-  
SinObraDerivada [3.0 España de Creative  
Commons](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es/)

## FICHA DEL TRABAJO FINAL

<b>Título del trabajo:</b>	<i>Mutaciones recurrentes en la leucemia linfática crónica: análisis genómico y evolutivo y evaluación de fármacos existentes</i>
<b>Nombre del autor:</b>	<i>María Ruth Freire Álvarez</i>
<b>Nombre del consultor/a:</b>	<i>Laia Rosich Moya</i>
<b>Nombre del PRA:</b>	<i>Antoni Pérez Navarro y David Merino Arranz</i>
<b>Fecha de entrega (mm/aaaa):</b>	05/2017
<b>Titulación:::</b>	<i>Máster en Bioinformática y Bioestadística</i>
<b>Área del Trabajo Final:</b>	<i>Biología Molecular y Estructural</i>
<b>Idioma del trabajo:</b>	<i>Español</i>
<b>Palabras clave</b>	<i>Localización genómica, estructura proteica, farmacología</i>
<p><b>Resumen del Trabajo (máximo 250 palabras):</b> <i>Con la finalidad, contexto de aplicación, metodología, resultados y conclusiones del trabajo.</i></p>	
<p>La leucemia linfática crónica (LLC) es el tipo de leucemia más frecuente en adultos en países del Oeste. Diferentes estudios de secuenciación masiva han puesto de manifiesto la existencia de mutaciones recurrentes en varios genes. En el presente trabajo se han empleado diferentes herramientas web para el análisis genómico y proteómico de los genes que codifican para las proteínas NOTCH1, SF3B1 y MYD88, en los que se han encontrado mutaciones recurrentes asociadas a la LLC. El empleo de diferentes servidores y herramientas web ha permitido acceder a información como la localización genómica de los genes y sus mutaciones, la homología de la secuencia de estos genes con los de otras especies, la estructura terciaria de las proteínas para las que codifican estos genes, y la existencia de fármacos asociados a estas proteínas que potencialmente puedan ser empleados en la terapia de la LLC. Estos análisis permiten la interpretación de las mutaciones recurrentes tanto a nivel genómico como proteómico.</p>	

**Abstract (in English, 250 words or less):**

Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is the most frequent leukemia in adults from Western countries. Different massive sequencing studies have shown the existence of recurrent mutations associated with CLL in several genes. In this work different web tools have been employed for the genomic and proteomic analysis of genes for NOTCH1, SF3B1 and MYD88 proteins. In these genes recurrent mutations associated with CLL have been found. With the use of different servers and web tools, information about genomic location of these genes and their mutations has been reported. The same for homology with other genes in different species and tertiary structure of the proteins coded by these genes. Web tools let us know about different drugs associated with these proteins, with a potential use in CLL therapy. All these analysis allow for the genomic and proteomic interpretation of the recurrent mutations.

# Índice

1. Introducción.....	1
1.1 Contexto y justificación del Trabajo.....	1
1.2 Objetivos del Trabajo.....	5
1.3 Enfoque y método seguido.....	5
1.4 Planificación del Trabajo.....	5
1.5 Breve resumen de productos obtenidos.....	7
1.6 Breve descripción de los otros capítulos de la memoria.....	7
2. Trabajo realizado.....	9
2.1 Metodología a seguir.....	9
2.2 Resultados obtenidos.....	12
2.2.1 Localización genómica de los genes NOTCH1, SF3B1 y MYD88 y de sus mutaciones recurrentes.....	12
2.2.2 Localización de regiones similares en el genoma.....	16
2.2.3 Búsqueda de pseudogenes.....	27
2.2.4 Análisis evolutivo de los genes NOTCH1, SF3B1 y MYD88.....	28
2.2.5 Análisis estructural de las proteínas NOTCH1, SF3B1 y MYD88.....	36
2.2.6 Búsqueda de fármacos.....	51
2.2.7 Identificación de los sitios de unión de los fármacos.....	53
3. Conclusiones.....	57
4. Glosario.....	62
5. Bibliografía.....	63
6. Anexos.....	66

## Lista de tablas y figuras

### Índice de tablas

<b>Tabla I.</b> Posición y longitud de los genes NOTCH1 y SF3B1.....	13
<b>Tabla II.</b> Variantes transcripcionales en MYD88.....	13
<b>Tabla III.</b> Porcentaje de identidad entre las secuencias proteicas (diagonal superior) y CDS (diagonal inferior) en NOTCH1.....	29
<b>Tabla IV.</b> Porcentaje de identidad de la secuencia proteica (diagonal superior) y la CDS (diagonal inferior) en SF3B1.....	31
<b>Tabla V.</b> Porcentaje de identidad de la secuencia proteica (diagonal superior) y CDS (diagonal inferior) de MYD88.....	35
<b>Tabla VI.</b> Fármacos disponibles para NOTCH1, SF3B1 y MYD88.....	52

### Índice de figuras

<b>Figura 1.</b> 1. Temporalización de las tareas e hitos realizados en este trabajo.....	8
<b>Figura 2.1.</b> Pantalla de inicio del BLAST 2 secuencias.....	14
<b>Figura 2.2.</b> Resultados BLAST 2 secuencias con las posiciones de cada una de las secuencias.....	14
<b>Figura 2.3.</b> Añadiendo <i>custom tracks</i> .....	15
<b>Figura 2.4.</b> <i>Custom tracks</i> de NOTCH1.....	15
<b>Figura 2.5.</b> <i>Custom tracks</i> de SF3B1.....	16
<b>Figura 2.6.</b> <i>Custom tracks</i> de MYD88.....	16
<b>Figura 2.7.</b> Resultado BLAT de NOTCH1.....	17
<b>Figura 2.8.</b> <i>Genome Browser</i> mostrando la segunda entrada de BLAT.....	17
<b>Figura 2.9.</b> <i>Genome Browser</i> mostrando la tercera entrada de BLAT.....	18
<b>Figura 2.10.</b> <i>Genome Browser</i> mostrando la quinta entrada de BLAT.....	18
<b>Figura 2.11.</b> Resultado BLAST para NOTCH1.....	19
<b>Figura 2.12.</b> Alineamiento con microARN.....	19
<b>Figura 2.13.</b> Información acerca del microARN 4673.....	20
<b>Figura 2.14.</b> <i>Genome Browser</i> mostrando la localización del microARN 4673.....	20
<b>Figura 2.15.</b> Localización del microARN 4673 dentro del gen NOTCH1.....	21

<b>Figura 2.16.</b> Resultado BLAT para SF3B1.....	21
<b>Figura 2.17.</b> <i>Genome Browser</i> mostrando la segunda entrada del BLAT.....	22
<b>Figura 2.18.</b> Pantalla de inicio de CDD.....	22
<b>Figura 2.19.</b> Resultado BLAST para SF3B1.....	23
<b>Figura 2.20.</b> Resultado de CDD para la región de homología.....	23
<b>Figura 2.21.</b> Resultado BLAT para MYD88 isoforma 1.....	24
<b>Figura 2.22.</b> <i>Genome Browser</i> de las entradas 6, 8 y 11 de BLAT.....	25
<b>Figura 2.23.</b> Pantalla de inicio de BioMart con los pseudogenes seleccionados.....	27
<b>Figura 2.24.</b> Pantalla inicial de Pseudogene.org.....	28
<b>Figura 2.25.</b> Fragmento del alineamiento proteico de NOTCH1 donde se muestran los residuos afectados por las mutaciones de LLC (negrita). La localización de este fragmento se puede ver en el anexo 2a.....	30
<b>Figura 2.26.</b> Fragmento del alineamiento proteico de SF3B1 donde se muestran los residuos afectados por las mutaciones de LLC (negrita). La localización de este fragmento se puede ver en el anexo 3a.....	32
<b>Figura 2.27.</b> Fragmento del alineamiento proteico de MYD88 donde se muestran los residuos afectados por las mutaciones de LLC (negrita). La localización de este fragmento se puede ver en el anexo 4a.....	33
<b>Figura 2.28.</b> Esquema mostrando la disposición de los 18 modelos (azul) a lo largo de la secuencia de NOTCH1 (verde).....	36
<b>Figura 2.29.</b> Modelo 3ETO localizado en PDB.....	37
<b>Figura 2.30.</b> Dominios localizados en Pfam para 3ETO.....	37
<b>Figura 2.31.</b> Modelo 1 generado por Swiss Model (izquierda) y modelo de la estructura PDB 3ETO (derecha).....	38
<b>Figura 2.32.</b> Modelo 5UK5 localizado en PDB.....	38
<b>Figura 2.33.</b> Modelo generado por Swiss Model (izquierda) y modelo de la estructura 5UK5 (derecha).....	39
<b>Figura 2.34.</b> Modelo 2F8Y localizado en PDB.....	40
<b>Figura 2.35.</b> Dominios localizados en Pfam para 2F8Y.....	40
<b>Figura 2.36.</b> Modelo generado por Swiss Model (izquierda) y modelo de la estructura 2F8Y (derecha).....	41
<b>Figura 2.37.</b> Modelo 2HEO localizado en PDB.....	41
<b>Figura 2.38.</b> Dominios localizados en Pfam para 2HEO.....	41

<b>Figura 2.39.</b> Modelo generado por Swiss Model (izquierda) y modelo de la estructura 2HE0 (derecha).....	42
<b>Figura 2.40.</b> Modelo 4XBM localizado en PDB.....	43
<b>Figura 2.41.</b> Dominios localizados en Pfam para 4XBM.....	43
<b>Figura 2.42.</b> Modelo generado por Swiss Model (izquierda) y modelo de la estructura 4XBM (derecha).....	44
<b>Figura 2.43.</b> Localización de los dominios proteicos a lo largo de la secuencia de NOTCH1. Verde: EGF-like domain; Rojo: Calcium-binding EGF domain; Azul: Human growth factor like-EGF; Amarillo: LNR domain; Morado: NOD NOTCH protein; Naranja: NODP NOTCH protein; Ank_2: ANK repeats; Granate: Dominio de función desconocida.....	44
<b>Figura 2.44.</b> Esquema mostrando la disposición de los 18 modelos (azul) a lo largo de la secuencia de SF3B1 (verde).....	45
<b>Figura 2.45.</b> Modelo 5IFE localizado en PDB.....	45
<b>Figura 2.46.</b> Dominios localizados en Pfam para 5IFE.....	46
<b>Figura 2.47.</b> Modelo generado por Swiss Model (izquierda) y modelo de la estructura 5IFE(derecha).....	47
<b>Figura 2.48.</b> Dominio localizado por Pfam en la secuencia de SF3B1.....	47
<b>Figura 2.49.</b> Localización de los modelos (azul) en la secuencia de las cinco isoformas de MYD88 (verde).....	48
<b>Figura 2.50.</b> Modelo 2JS7 localizado en PDB.....	48
<b>Figura 2.51.</b> Modelo obtenido por Swiss Model para las isoformas 1, 2 y 3 de MYD88 (izquierda) y modelo estructural correspondiente a 2JS7 (derecha).....	49
<b>Figura 2.52.</b> Modelo 3MOP localizado en PDB.....	50
<b>Figura 2.53.</b> Modelo obtenido por Swiss Model para las isoformas 1, 2,3, 4 y 5 de MYD88 (izquierda) y modelo estructural correspondiente a 3MOP (derecha).....	51
<b>Figura 2.54.</b> Estructuras PDB con las que SwissDock identifica a NOTCH1.....	54



# 1. Introducción

## 1.1 Contexto y justificación del Trabajo

La leucemia linfática crónica (LLC) es el tipo de leucemia más frecuente en adultos de los países del Oeste. En la LLC se produce la acumulación de linfocitos B maduros en la sangre, médula ósea y otros tejidos linfocitarios (1). Aunque a menudo es asintomática, existen diferentes síntomas asociados a esta enfermedad, como fatiga, fiebre, linfadenopatías, hepatomegalia, esplenomegalia, fallos en la médula ósea, infecciones recurrentes o pérdida de peso (1). La variabilidad clínica de la LLC es debida en parte a la existencia de dos subtipos principales de la enfermedad, definidos por el estatus mutacional de la región variable de los genes de la inmunoglobulina (1). Estos dos subtipos se denominan IGHV-M (Immunoglobulin Heavy chain Variable region Mutated) e IGHV-UM (Immunoglobulin Heavy chain Variable region Unmutated). El subtipo IGHV-M está asociado tradicionalmente a un buen pronóstico, mientras que el subtipo IGHV-UM lo está a un mal pronóstico, probablemente debido a las diferencias en las lesiones genéticas subyacentes, al grado de evolución clonal, cambios epigenéticos, activación de rutas e interacción con el microambiente dentro de los nódulos linfáticos o la médula ósea (1).

Aunque la inmensa mayoría de los casos de LLC aparecen de forma espontánea, existen claras evidencias de una cierta predisposición familiar a esta enfermedad. Así, los familiares de primer grado de enfermos de LLC presentan un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad, así como diferentes tipos de mielomas múltiples de las células B (2). Sin embargo, hasta la fecha, los diferentes estudios realizados no han logrado clarificar la base genética de esta predisposición familiar (1).

El avance en las técnicas de secuenciación de nueva generación (NGS) ha permitido la realización de estudios de macrosecuenciación para conocer el entorno genómico de las células cancerosas. En el caso de la LLC, si bien se

ha descrito una importante heterogeneidad genética (3), se ha puesto de manifiesto la existencia de mutaciones recurrentes asociadas a la LLC en algunos genes. Tres de estos genes son NOTCH1, SF3B1 y MYD88.

El gen NOTCH1 codifica para un miembro de la familia proteica NOTCH. Se trata de una familia de proteínas transmembrana, que comparten características estructurales, incluyendo un dominio extracelular consistente en repeticiones múltiples de un factor tipo de crecimiento epidermal (EGF), y un dominio intracelular consistente en varios tipos de dominios diferentes. La unión de alguno de los 5 ligandos presentes en mamíferos (jagged1, jagged2, ligando Delta-like1 (DLL1), DLL3 y DLL4) al dominio extracelular de NOTCH1 lleva a la liberación del dominio intracelular de la proteína, que migra al núcleo. Una vez en este, NOTCH1 se une a la región RBPJ (*recombination signal binding protein for the immunoglobulin kJ*) y recluta una serie de activadores para inducir la activación transcripcional de una serie de genes (1). Este receptor juega un papel importante en el desarrollo de numerosos tipos celulares y tejidos. Las mutaciones en este gen están asociadas a diferentes enfermedades: enfermedades de la válvula aórtica, síndrome de Adams-Oliver, leucemia linfoblástica aguda de las células T, leucemia linfática crónica, y carcinoma de las células escamosas de cabeza y cuello.

La mutación recurrente relacionada con la LLC que se ha identificado más frecuentemente en este gen es la P2515Rfs\*4 (4, 5, 6, 7). Se trata de una deleción de un dinucleótido (CT) en las posiciones 7541-7542 del ADNc. Este cambio provoca la terminación prematura de la traducción. Otra mutación que también corresponde a una deleción es la F2482Ffs\*2. En este caso se pierde una C en la posición 7446 del ADNc. También esta mutación de pauta de lectura provoca la terminación prematura de la traducción.

El gen SF3B1 codifica para la subunidad 1 del complejo proteico que corresponde al factor de splicing 3b. Este factor, junto con el factor de splicing 3a y el ARN 12S, forman la ribonucleoproteína U2 (U2 snRNP). El factor de splicing 3a/3b se une de manera secuencia-independiente al pre-ARNm

upstream a la localización del intrón y permite el correcto anclaje del U2 snRNP (1).

La mutación K700E es la mutación recurrente para este gen relacionada con la LLC descrita con mayor frecuencia (6, 7). Se trata de un cambio transicional de A en G en la posición 2146 del ADNc, lo que provoca un cambio aminoacídico (mutación *missense*), una lisina (K) por glutámico (E). Otra mutación que se presenta en una frecuencia superior a otras es la G742D. También corresponde a una transición, en este caso G muta a A en la posición 2273 del ADNc, lo que da lugar a un cambio aminoacídico de glicina (G) a aspártico (D).

El gen MYD88 codifica un adaptador proteico que juega un papel central en la respuesta inmunitaria. Esta proteína es vital para el correcto funcionamiento de la respuesta de la interleukina-1 y la interleukina-18, y prácticamente de todos los receptores Toll-like (salvo TLR3). Estas rutas regulan a su vez la activación de genes proinflamatorios (8).

La mutación recurrente más frecuente relacionada con la LLC es la L265P (5, 6). Se trata de una sustitución nucleotídica, una transición en la posición 794 del ADNc, donde una T cambia a C. Esta sustitución provoca un cambio aminoacídico, de una leucina (L) a una prolina (P). Otra mutación asociada a la LLC es la M232T (6). Se produce también una transición T>C, en este caso en la posición 695 del ADNc. El cambio aminoacídico consiste en la sustitución de una metionina (M) por una treonina (T). Dada la posición de las mutaciones indicadas, cabe pensar que pueden afectar a todas las variantes transcripcionales.

La presencia de estas mutaciones se ha visto en varios estudios realizados, pero la frecuencia de las mismas y su asociación con los diferentes estados de la enfermedad cambia (9). Así, las mutaciones de SF3B1 parecen estar asociadas a una progresión temprana de la enfermedad, con unas frecuencias que aumentan de 4-9% en el momento del diagnóstico, hasta un 17-18% en el momento del comienzo de la primera terapia. La frecuencia de las mutaciones de MYD88 no parece variar a lo largo de los diferentes estados de la

enfermedad, mientras que las mutaciones de NOTCH1 se incrementan fundamentalmente entre el tiempo de la primera terapia (10%) y la recaída (hasta un 25%) (9). Además, las mutaciones NOTCH1 y SF3B1 son más abundantes en el subtipo IGHV-UM, mientras que las mutaciones MYD88 aparecen casi de manera exclusiva en el subtipo IGHV-M (1).

En este trabajo se propone el análisis genómico de estos tres genes, localizándolos en el genoma y buscando secuencias similares en el genoma, para conocer si existe la posibilidad de genes parálogos en el genoma humano. También se propone realizar análisis de los genes ortólogos presentes en otros organismos como primates, ratón, etc., para conocer la similitud de las secuencias tanto de ADN como proteicas.

Es importante conocer la estructura terciaria de las proteínas codificadas por estos genes, para conocer así la importancia estructural de las mutaciones. Por ello también se propone un análisis de la estructura terciaria de estas proteínas.

La industria farmacéutica ha desarrollado algunos fármacos relacionados con estas proteínas. En este trabajo se propone realizar una búsqueda de los fármacos diseñados y tratar de predecir el acoplamiento con el receptor.

## **1.2 Objetivos del Trabajo**

### **1.2.1. Objetivos generales**

- Análisis genómico de los genes NOTCH1, SF3B1 y MYD88, y de sus mutaciones recurrentes en la LLC.
- Estudio de estos genes en otros organismos.
- Análisis de los fármacos diseñados para estos genes.

### **1.2.2. Objetivos específicos**

1. Localizar en el genoma las mutaciones recurrentes de estos genes.
2. Estudiar la posibilidad de duplicaciones de estos genes en el genoma.
3. Analizar la existencia de familias de genes.
4. Identificar genes ortólogos de estos genes en otros organismos
5. Estudiar la homología de estos genes, tanto a nivel de ADN como de proteína.
6. Analizar la estructura terciaria de estas proteínas
7. Realizar un listado de los principales fármacos diseñados para estos tres genes.
8. Identificar los sitios de unión de estos fármacos y relacionarlos con las mutaciones recurrentes de LLC.

### **1.3 Enfoque y método seguido**

El trabajo propuesto debe seguir un enfoque de análisis bioinformático de los datos ya existentes en las bases de datos. Otras posibilidades pasarían por la realización de estudios de laboratorio para conocer la localización *in situ* de las secuencias genómicas, pero este caso esta aproximación no es posible. En las bases de datos tanto genómicas como proteínicas existen datos suficientes para realizar este trabajo.

### **1.4 Planificación del Trabajo**

A continuación pasamos a detallar las tareas a realizar y los principales hitos.

#### **1.4.1. Tareas a realizar**

Tarea 1: Búsqueda bibliográfica.

Tarea 2: Localización de los genes NOTCH1, SF3B1 y MYD88 y de sus mutaciones en el genoma.

Tarea 3: Búsqueda de posibles duplicaciones en el genoma humano.

Tarea 4: Búsqueda de pseudogenes en el genoma humano.

Tarea 5: Localización de las secuencias ortólogas de estos genes en otros organismos.

Tarea 6: Búsqueda en bases de datos de las estructuras terciarias de estas proteínas.

Tarea 7: Búsqueda de fármacos diseñados para estos genes.

Tarea 8: Localización de la diana de reconocimiento de los fármacos diseñados.

#### **1.4.2. Hitos**

En este caso, los hitos vienen marcados por las entregas de las PEC:

1. Hito 1: presentación del plan de trabajo fin de máster.
2. Hito 2: presentación de la PEC2.
3. Hito 3: presentación de la PEC3.
4. Hito 4: presentación de la memoria final.
5. Hito 5: defensa pública del trabajo.

#### **1.4.3. Temporalización**

En la figura 1.1 se expone el diagrama de Gantt con la temporalización de las tareas y los hitos.

## **1.5 Breve resumen de productos obtenidos**

En esta memoria se presenta un estudio genómico y proteico de los genes NOTCH1, SF3B1 y MYD88 y de sus productos proteicos. Se trata de un trabajo de integración de diferentes estrategias de análisis -ómico.

## **1.6 Breve descripción de los otros capítulos de la memoria**

A continuación se expondrá el trabajo realizado. En primer lugar se explicará la metodología empleada para cada una de las tareas. Posteriormente se presentarán los resultados obtenidos y se realizará una pequeña discusión para poner en contexto los resultados del proyecto. En las conclusiones se realizará una reflexión crítica del proyecto y se indicarán líneas futuras que han quedado pendientes. Por último, se indicará la bibliografía empleada y se incluirán los anexos a la memoria.

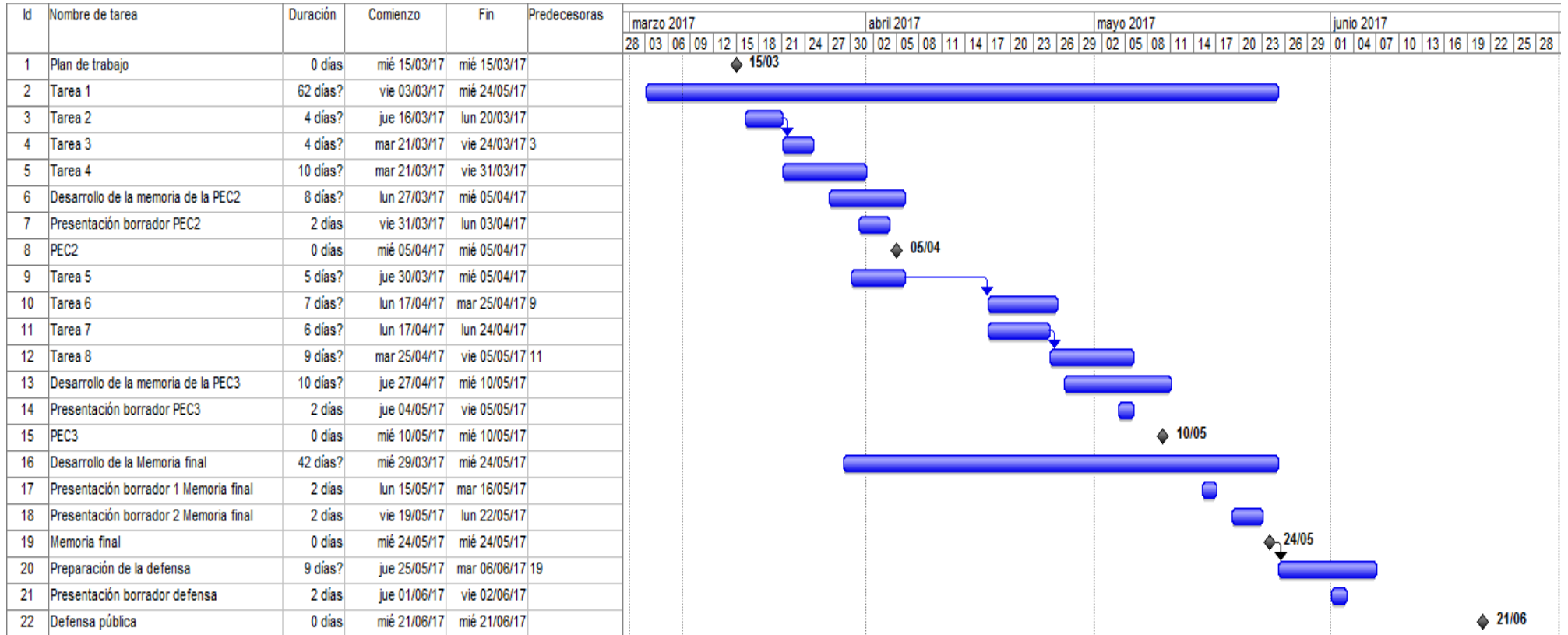


Figura 1.1. Temporalización de las tareas e hitos realizados en este trabajo



## 2. Trabajo realizado

### 2.1. Metodología a seguir

A continuación se define la metodología empleada para la realización de cada una de las tareas establecidas anteriormente:

**-Tarea 1:** La búsqueda bibliográfica se ha realizado empleando como herramienta principal la base de datos PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). También a partir de la lectura de los artículos se obtuvieron referencias nuevas que se buscaron en la red. Por último, se ha empleado la ayuda de las herramientas web, que en muchas ocasiones ofrecen información bibliográfica.

**-Tarea 2:** Para la localización en el genoma de los genes NOTCH1, SF3B1 y MYD88 la herramienta principal empleada ha sido el *Genome Browser* (<https://genome.ucsc.edu/>). A partir de él se ha obtenido la localización cromosómica de los genes, su posición en el cromosoma, su tamaño y el número de exones. La herramienta *Genome Browser* también nos permite acceder a la información acerca de la descripción y función del gen.

Para identificar la posición de las mutaciones en el genoma, se realizó una *custom track* para cada una de ellas. Las *custom tracks* son pistas que el usuario puede incorporar en el *Genome Browser* para poder identificar características especiales de una determinada región. En este caso, la incorporación de la localización exacta de la mutación ha sido difícil de realizar. Las posiciones genómicas indicadas por los diferentes autores para las mutaciones no se corresponden con las posiciones genómicas detectadas en este trabajo. Esto es debido a que la versión genómica que se está empleando aquí (Human GRCh38/hg38) no es la misma que estos autores emplearon. Lamentablemente, en la mayoría de los casos no se hace referencia a la versión de ensamblado empleada, lo que no permite ir a la versión concreta para cada caso. Los autores también ofrecen la posición de la mutación en la secuencia del ADNc. A partir de esta posición se puede obtener una localización bastante aproximada de la mutación en la región genómica. Para

tratar de realizar una aproximación a la localización de las mutaciones se han seguido los pasos siguientes:

1. Obtención de la secuencia codificante (*coding sequence*, CDS) de cada gen. Para ello en *Genome Browser* se indica que se quiere ver la CDS (opción implementada en el menú de visionado). Posteriormente se pincha sobre ella y se obtiene la secuencia CDS. Esta secuencia CDS se corresponde con la secuencia de ADNc.

2. Obtención de la secuencia genómica codificante. Esta secuencia contiene los intrones y exones. En este caso, al pinchar sobre la CDS se especifica que se quiere obtener la secuencia genómica.

3. Alineamiento de la secuencia CDS y la genómica. Se emplea la herramienta BLAST 2 secuencias (<https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/>). Este alineamiento permite localizar la posición de la mutación en el ADNc (representado por la CDS) en la secuencia genómica.

4. A partir de la localización en la secuencia genómica de la región más probable donde se localiza la mutación, se procede a la localización en el cromosoma, a partir de la localización global de la secuencia genómica. En este caso es necesario tener en cuenta el sentido de lectura de la hebra.

**-Tarea 3:** La localización de regiones similares en el genoma se realizó empleando las herramientas BLAT (<https://genome.ucsc.edu/>) y BLAST (<https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/>). En este caso, la herramienta BLAT se ha empleado con la secuencia CDS y la herramienta BLAST se ha utilizado con la secuencia genómica. Esto ha permitido localizar regiones similares en el genoma tanto en los exones como en los intrones.

**-Tarea 4:** La investigación sobre la existencia de pseudogenes de NOTCH1, SF3B1 y MYD88 se ha realizado empleando dos herramientas bioinformáticas, BIOMART (<http://www.ensembl.org/biomart/>), que proporciona un listado de los pseudogenes identificados hasta la fecha, y la web <http://www.pseudogene.org/>

(10), que proporciona listados de pseudogenes de diferentes genomas obtenidos a partir de diferentes herramientas bioinformáticas. En ambos casos, se ha realizado una búsqueda sobre los listados de los genes de este trabajo.

**-Tarea 5:** Para la obtención de las secuencias ortólogas, la herramienta principal empleada ha sido el *Genome Browser*. A partir de él se ha obtenido la secuencia proteica y de la CDS de las proteínas en otros organismos. Para ello se ha habilitado en el *Genome Browser* la opción de visualizar otros RefSeq. Así se ha tenido acceso a aquellas secuencias que han sido validadas.

Para el análisis de la identidad de las secuencias se realizaron alineamientos empleando la herramienta Clustal Omega (<http://www.ebi.ac.uk/Tools/msa/clustalo/>). En esta herramienta se pueden realizar alineamientos de secuencias de ADN, ARN o proteína. Se escogió ADN o proteína según se trataba de la CDS o de la secuencia proteica. Como parámetros del alineamiento se emplearon los que trae la herramienta por defecto. Se calculó también el porcentaje de identidad de las secuencias alineadas.

**-Tarea 6:** Para analizar desde el punto de vista estructural estas tres proteínas, se emplearon las siguientes bases de datos:

**-Swiss Model:** Se trata de un servicio web dedicado a la modelización de estructuras proteicas por homología. La construcción de los modelos se realiza en base a cuatro principales pasos: identificación de un modelo estructural, alineamiento de la secuencia con su modelo estructural, construcción del modelo y evaluación de la calidad del modelo. Estos pasos se repetirán las veces que sea necesario hasta conseguir unos resultados satisfactorios. Existen en la aplicación tres tipos de solicitudes de modelado que difieren en la cantidad de información facilitada por el usuario. En este caso, se ha empleado la opción *automated mode*, método que solamente requiere de la introducción de una secuencia aminoacídica. La dirección web es <https://swissmodel.expasy.org/>.

-PDB (*Protein Data Bank*): Base de datos donde se encuentran las estructuras terciarias de las proteínas obtenidas mediante diferentes métodos (difracción rayos X, resonancia magnética nuclear fundamentalmente). La dirección web es <http://www.rcsb.org/pdb/home/home.do>.

-Pfam (*Protein family*): Base de datos de dominios proteicos. La dirección web es <http://pfam.xfam.org/>.

-**Tarea 7:** Para la obtención de fármacos diseñados para estas tres proteínas se ha recurrido a la búsqueda en la base de datos Genecards (<http://www.genecards.org/>). Se trata de una base de datos que proporciona información acerca de todos los genes humanos, ya estén anotados o simplemente predichos. Integra datos genéticos de aproximadamente 125 recursos web, incluyendo información genómica, transcriptómica, proteómica, genética, clínica y funcional.

En el caso de SF3B1, Genecards no mostró ningún resultado. Por ello, se realizó una búsqueda en PubMed para localizar algún fármaco existente.

-**Tarea 8:** La herramienta Swissdock (<http://www.swissdock.ch/>) se empleó para tratar de localizar la interacción entre los fármacos y sus moléculas receptoras. Sin embargo, este programa emplea una base de datos de ligandos en los que se deben localizar primero los fármacos anteriormente identificados. En este caso la identificación solamente fue posible para dos de ellos.

## **2.2. Resultados obtenidos**

### **2.2.1. Localización genómica de los genes NOTCH1, SF3B1 y MYD88 y de sus mutaciones recurrentes**

La búsqueda de estos tres genes en el *Genome Browser* nos ha permitido obtener su localización cromosómica, su tamaño y su estructura.

El gen NOTCH1 está situado en el brazo largo del cromosoma 9 (región cromosómica q34.3). La región transcrita completa, incluyendo los UTRs, comprende desde la posición 136.494.444 hasta la 136.545.862, con un tamaño total de 51419 pb. La región codificante comprende desde la posición 136.496.071 hasta 136.545.786, con un tamaño de 49716 pb. Posee un total de 34 exones y el sentido de lectura es en la cadena (-).

El gen SF3B1 se localiza en el brazo largo del cromosoma 2 (región cromosómica q33.1). La región transcrita, incluyendo los UTRs, comprende desde la posición 197.389.784 hasta 197.435.091, lo que supone un tamaño de 45308 pb. La región codificante comprende desde la posición 197.392.303 hasta 197.434.999, con un tamaño de 42697 pb. Tiene un total de 25 exones, y su sentido de lectura es en la cadena (-).

La tabla I resume los datos de posición y longitud de los genes NOTCH1 y SF3B1.

**Tabla I.** Posición y longitud de los genes NOTCH1 y SF3B1

Gen	Región Transcrita (+UTRs)			Región codificante			Exones
	Inicio	Final	pb	Inicio	Final	pb	
NOTCH1	136.494.444	136.545.862	51419	136.496.071	136.545.786	49716	34
SF3B1	197.389.784	197.435.091	45308	197.392.303	197.434.999	42697	25

El gen MYD88 está situado en el brazo corto del cromosoma 3 (región cromosómica p22.2). Existen 5 variantes transcripcionales descritas para este gen, con tamaños diferentes tanto para la región transcrita como para la codificante. También varían en el número de exones. La tabla II presenta la posición, tamaño y número de exones de cada una de estas variantes. El sentido de lectura de este gen es en la cadena (+).

**Tabla II.** Variantes transcripcionales en MYD88

Variante	Región Transcrita (+ UTRs)			Región Codificante			Exones
	Inicio	Final	pb	Inicio	Final	pb	
1	38.138.478	38.143.019	4542	38.138.662	38.141.286	2625	5
2	38.138.478	38.143.022	4545	38.138.662	38.141.286	2625	5
3	38.138.552	38.141.660	3109	38.138.662	38.141.286	2625	4
4	38.138.657	38.141.643	2987	38.138.662	38.141.152	2491	3
5	38.138.661	38.141.450	2790	38.138.662	38.141.152	2491	4

La localización de las mutaciones recurrentes se llevó a cabo empleando la herramienta BLAST 2 secuencias con las secuencias de la CDS, que corresponden al ADNc y es donde se encuentra localizada la posición de las mutaciones y con las secuencias codificantes genómicas, que incluyen los intrones.

The screenshot shows the BLAST 2 sequences web interface. It has two main sections: 'Enter Query Sequence' and 'Enter Subject Sequence'. Both sections have a text area for pasting sequences and a 'Clear' button. The 'Query subrange' and 'Subject subrange' sections have 'From' and 'To' input fields. Below the query section, there is an 'Or, upload file' section with a 'Seleccionar archivo' button and a 'Ningún archivo seleccionado' status. A 'Job Title' field contains 'NOTCH1-CDS'. At the bottom of the query section, the 'Align two or more sequences' checkbox is checked.

Figura 2.1. Pantalla de inicio del BLAST 2 secuencias

Score	Expect	Identities	Gaps	Strand
2750 bits(1489)	0.0	1489/1489(100%)	0/1489(0%)	Plus/Plus
Query 6180	GGAGGAGACACCCCTGTTTCTGGCCGCCCGGGAGGGCAGCTACGAGACCGCCAAAGTGCT			6239
Sbjct 48228	GGAGGAGACACCCCTGTTTCTGGCCGCCCGGGAGGGCAGCTACGAGACCGCCAAAGTGCT			48287
Query 6240	GCTGGACCACTTTGCCAACCGGGACATACGGATCATATGGACCGCTGCCGCGGACAT			6299
Sbjct 48288	GCTGGACCACTTTGCCAACCGGGACATACGGATCATATGGACCGCTGCCGCGGACAT			48347
Query 6300	CGCACAGGAGCGCATGCATCAGGACATCGTAGGGCTGCTGGACGAGTACAACCTGGTGGG			6359
Sbjct 48348	CGCACAGGAGCGCATGCATCAGGACATCGTAGGGCTGCTGGACGAGTACAACCTGGTGGG			48407
Query 6360	CAGCCCGCAGCTGCACGGAGCCCGCTGGGGGGCACGCCCACTGTGCGCCCCGCTCTG			6419
Sbjct 48408	CAGCCCGCAGCTGCACGGAGCCCGCTGGGGGGCACGCCCACTGTGCGCCCCGCTCTG			48467
Query 6420	CTCGCCCAACGGCTACCTGGGCAGCCTCAAGCCCGGCGTGACAGGGCAAGAAGTCCGCAA			6479
Sbjct 48468	CTCGCCCAACGGCTACCTGGGCAGCCTCAAGCCCGGCGTGACAGGGCAAGAAGTCCGCAA			48527
Query 6480	GCCCAAGCAAAAGGCTGGCTGTGAAAGCAAGGAGGCCAAGGACCTCAAGGCCAGGAG			6539
Sbjct 48528	GCCCAAGCAAAAGGCTGGCTGTGAAAGCAAGGAGGCCAAGGACCTCAAGGCCAGGAG			48587
Query 6540	GAAGAAGTCCCAGGACGGCAAGGGCTGCCTGCTGGACAGCTCCGGCATGCTCTCGCCCGT			6599
Sbjct 48588	GAAGAAGTCCCAGGACGGCAAGGGCTGCCTGCTGGACAGCTCCGGCATGCTCTCGCCCGT			48647
Query 6600	GGACTCCCTGGAGTCAACCCATGGCTACCTGTGACAGGTGGCTCGCCGCACTGCTGCC			6659
Sbjct 48648	GGACTCCCTGGAGTCAACCCATGGCTACCTGTGACAGGTGGCTCGCCGCACTGCTGCC			48707
Query 6660	CTCCCCGTTCCAGCAGTCTCCGTCCGTGCCCTCAACCACTGCTGGGATGCCCGACAC			6719
Sbjct 48708	CTCCCCGTTCCAGCAGTCTCCGTCCGTGCCCTCAACCACTGCTGGGATGCCCGACAC			48767
Query 6720	CCACCTGGGCATCGGGCACCTGAACGTGGCGGCCAAGCCCAGAGATGGCGGCGCTGGGTGG			6779
Sbjct 48768	CCACCTGGGCATCGGGCACCTGAACGTGGCGGCCAAGCCCAGAGATGGCGGCGCTGGGTGG			48827

Figura 2.2. Resultados BLAST 2 secuencias con las posiciones de cada una de las secuencias

Posteriormente la posición detectada en el alineamiento se traduce en posición genómica. Para ello, en el caso de la transcripción en sentido negativo, se resta de la localización cromosómica del final de la secuencia codificante, la

localización obtenida en el alineamiento para la secuencia genómica. En el caso de la transcripción en sentido positivo, se suma a la localización cromosómica del inicio de la secuencia codificante, la localización obtenida en el alineamiento para la secuencia genómica. Las posiciones genómicas obtenidas se implementan en una *custom track* con formato BED (ver anexo 1) y se introducen en el *Genome Browser*.

**Add Custom Tracks**

clade Mammal genome Human assembly Dec. 2013 (GRCh38/hg38)

Display your own data as custom annotation tracks in the browser. Data must be formatted in [bigBed](#), [bigChain](#), [bedGraph](#), [broadPeak](#), [CRAM](#), [GFF](#), [GTF](#), [MAF](#), [narrowPeak](#), [Personal Genome SNP](#), [PSL](#), or [WIG](#) formats. To check the [User's Guide](#). Data in the bigBed, bigWig, bigGenePred, BAM and VCF formats can be provided via only a URL.

Paste URLs or data: Or upload: Seleccionar archivo Ningún archivo seleccionado Submit

```
track name=L265P description="L265P" visibility=1 color=0,0,255
chr3 38141138 38141152
track name=M232T description="M232T" visibility=1 color=255,0,0
chr3 38140759 38140777
```

Optional track documentation: Or upload: Seleccionar archivo Ningún archivo seleccionado

Click [here](#) for an HTML document template that may be used for Genome Browser track descriptions.

**Manage Custom Tracks**

genome: Human assembly: Dec. 2013 (GRCh38/hg38) [hg38]

Name	Description	Type	Doc	Items	Pos	delete
<a href="#">L265P</a>	L265P	bed		1	chr3:	<input type="checkbox"/>
<a href="#">M232T</a>	M232T	bed		1	chr3:	<input type="checkbox"/>

view in Genome Browser go add custom tracks

Figura 2.3. Añadiendo *custom tracks*

A continuación se muestra la localización en el genoma de las mutaciones recurrentes para estos genes:

## NOTCH1

**UCSC Genome Browser on Human Dec. 2013 (GRCh38/hg38) Assembly**

move <<< << < > >> >>> zoom in 1.5x 3x 10x base zoom out 1.5x 3x 10x 100x

chr9:136,493,397-136,506,396 13,000 bp. enter position, gene symbol or search terms go

chr9 (q34.3) 9p23 21.3 21.1 9q12 13 31.1 3233.1

Scale chr9: 136,495,000| 5 kb| 136,500,000| 136,505,000| hg38

F2462Ffs#2 F2462Ffs#2  
F2515Rfs#4 F2515Rfs#4

NCBI RefSeq genes, curated subset (NM\_\*, NR\_\*, and YP\_\*) - Annotation Release 2016-07-27

Click on a feature for details. Click or drag in the base position track to zoom in. Click side

Figura 2.4. *Custom tracks* de NOTCH1

## SF3B1

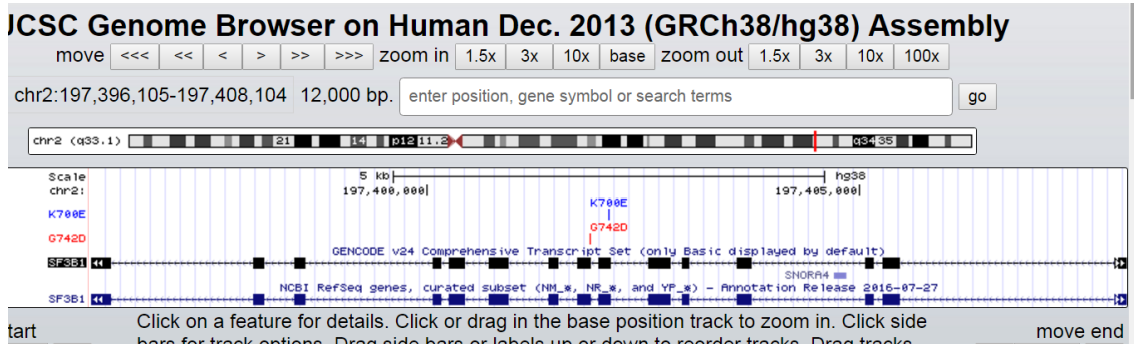


Figura 2.5. Custom tracks de SF3B1

## MYD88

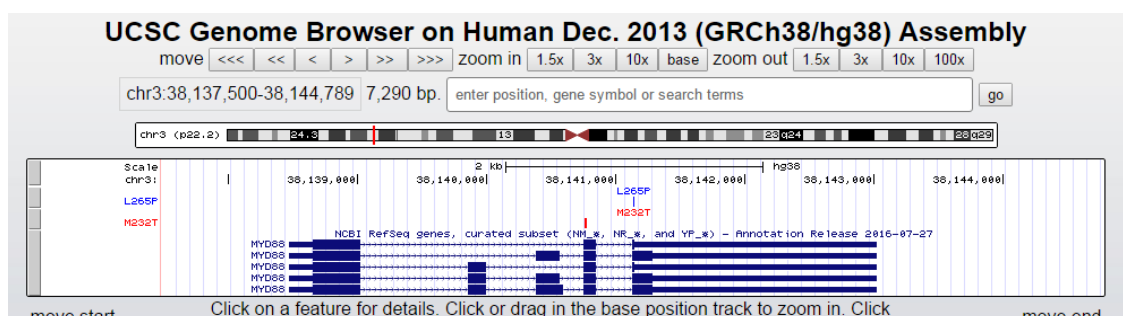


Figura 2.6. Custom tracks de MYD88

### 2.2.2. Localización de regiones similares en el genoma

Para la localización en el genoma de secuencias similares a los tres genes analizados en este trabajo, se emplearon dos herramientas. La herramienta BLAT (*BLAST-Like Alignment Tool*), permite hacer un análisis de similitudes en un genoma determinado a partir de una secuencia. Busca secuencias con una elevada homología, ya que necesita alineamientos exactos o casi exactos para que sean tenidos en cuenta. Esta herramienta se ha empleado con la CDS de los genes. La otra herramienta utilizada ha sido el BLAST (*Basic Local Alignment Search Tool*). Se trata también de una herramienta de búsqueda de homología, pero la estructura de búsqueda es diferente, y permite más flexibilidad en los alineamientos. Se han realizado BLAST con la región codificante incluyendo exones e intrones (secuencia genómica). Con el empleo de CDS y secuencia genómica se pueden localizar elementos similares tanto en exones como en intrones.



## NOTCH1

### BLAT con CDS

El resultado del BLAT aparece en la siguiente captura de pantalla:

ACTIONS	QUERY	SCORE	START	END	QSIZE	IDENTITY	CHRO	STRAND	START	END	SPAN
<a href="#">browser</a> <a href="#">details</a>	CCDS43905.1	7635	1	7668	7668	100.0%	9	-	136496071	136545786	49716
<a href="#">browser</a> <a href="#">details</a>	CCDS43905.1	503	960	6260	7668	82.0%	19	-	15161635	15191563	29929
<a href="#">browser</a> <a href="#">details</a>	CCDS43905.1	180	3344	5934	7668	78.5%	1	-	119919312	119937448	18137
<a href="#">browser</a> <a href="#">details</a>	CCDS43905.1	28	324	353	7668	96.7%	9	-	136514636	136514665	30
<a href="#">browser</a> <a href="#">details</a>	CCDS43905.1	21	6821	6851	7668	83.9%	20	+	25280921	25280951	31

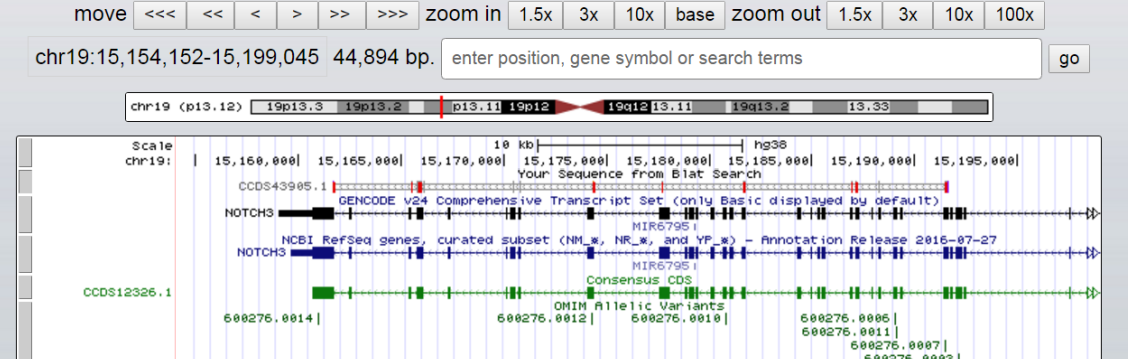
[Missing a match?](#)

Figura 2.7. Resultado BLAT de NOTCH1

Como se puede ver, solamente se encuentra homología con 5 secuencias del genoma humano. Las secuencias se ordenan en base al *score*, valor relacionado con el tamaño de la secuencia identificada. La primera de ellas corresponde al gen NOTCH1. Su *score* es de 7635 y la identidad es del 100%. La cuarta secuencia de la lista también corresponde al gen NOTCH1. Se trata de un fragmento pequeño con un *score* de 28 pero con una identidad del 96,7%. Para poder conocer qué secuencias presentan también homología con NOTCH1 se accedió al *Browser*.

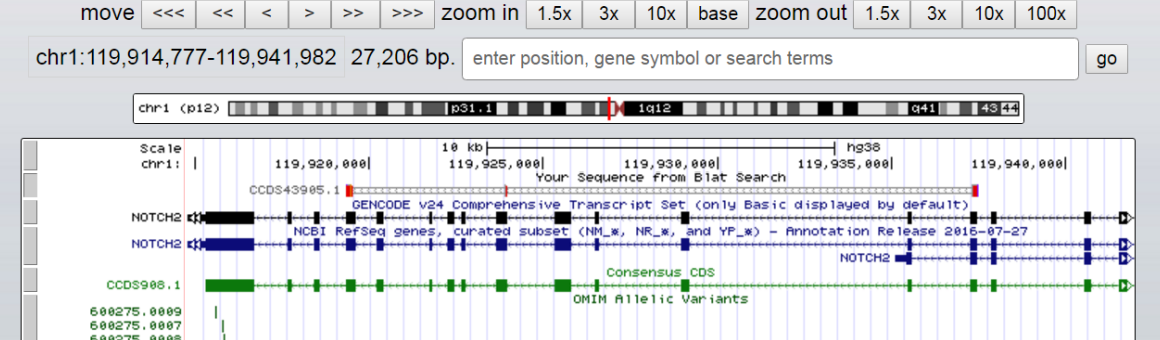
La segunda de las secuencias, con un *score* de 503 y una identidad del 82%, corresponde con un gen miembro de la familia NOTCH, NOTCH3:

### UCSC Genome Browser on Human Dec. 2013 (GRCh38/hg38) Assembly



**Figura 2.8.** *Genome Browser* mostrando la segunda entrada de BLAT  
 La tercera secuencia, con un score de 180 y una identidad de 78,5%, también es un miembro de la familia NOTCH, en este caso NOTCH2:

### UCSC Genome Browser on Human Dec. 2013 (GRCh38/hg38) Assembly



**Figura 2.9.** *Genome Browser* mostrando la tercera entrada de BLAT

Los resultados de homología con miembros de la familia NOTCH son fácilmente explicables: La familia NOTCH es una familia de proteínas transmembrana, que comparten características estructurales, incluyendo un dominio extracelular consistente en repeticiones múltiples de un factor tipo de crecimiento epidermal (EGF), y un dominio intracelular consistente en varios tipos de dominios diferentes. La señalización Notch es una ruta de señalización intercelular evolutivamente conservada que regula las interacciones entre células adyacentes a través de la unión de los receptores de la familia con sus ligandos (11).

La quinta secuencia, con un score de 21 y una identidad del 83,9%, corresponde a una glicógeno fosforilasa de cerebro (PYGB):

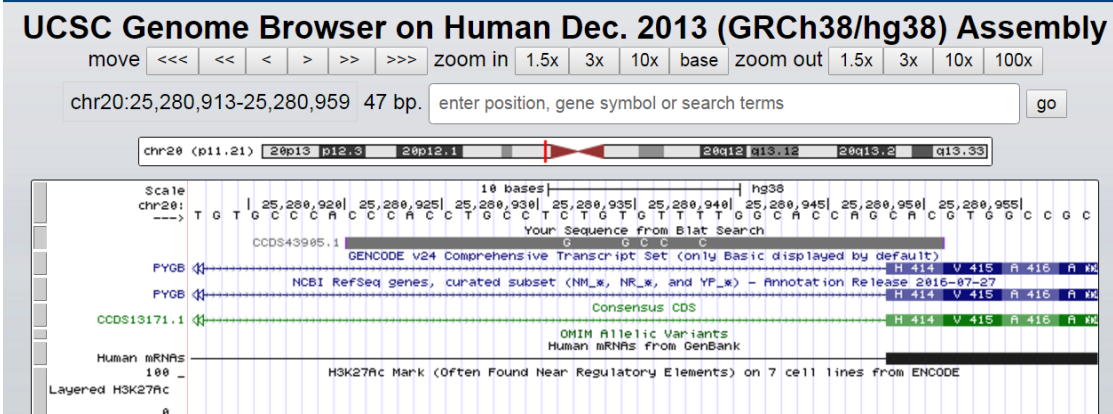


Figura 2.10. Genome Browser mostrando la quinta entrada de BLAT

Aunque el fragmento encontrado es pequeño, su identidad es relativamente elevada. Es por ello que se realizó una búsqueda bibliográfica para ver si existía algún tipo de relación entre ambos genes. Los resultados indican que no parece existir una relación entre ambos genes, pero también se ha encontrado asociación de este gen con algunos tipos de cáncer (12). También se ha introducido este fragmento de 22 nucleótidos en la herramienta CDD, que busca dominios conservados en secuencias proteicas o de ADN codificante. No se ha localizado ningún dominio conservado en esta secuencia.

## BLAST con secuencia genómica

El resultado del BLAST aparece en la siguiente captura de pantalla:

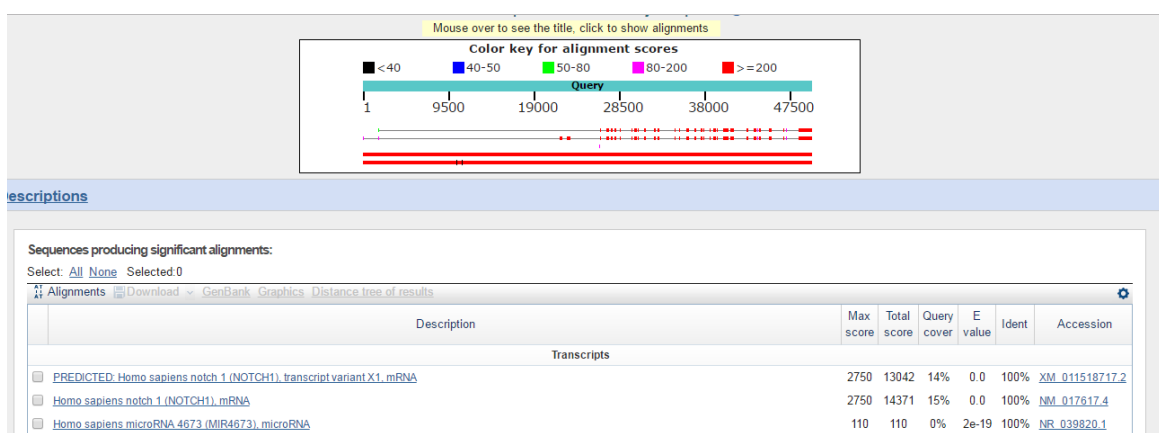


Figura 2.11. Resultado BLAST para NOTCH1

BLAST solamente ha encontrado homología con la secuencia correspondiente al gen NOTCH1 y con una pequeña secuencia de 59 pb correspondiente a un microARN. Destaca que la identidad con esta secuencia es del 100%.

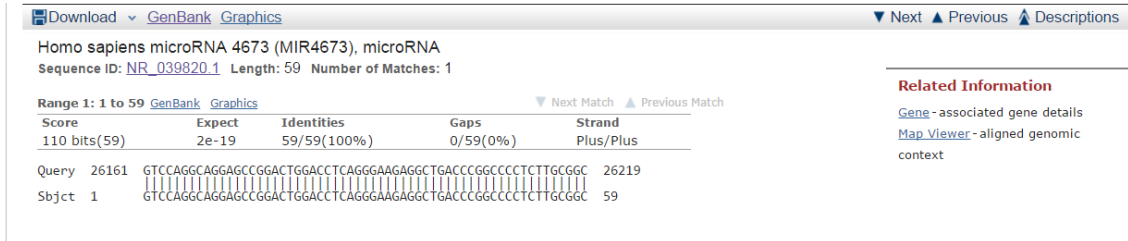


Figura 2.12. Alineamiento con microARN

Este tipo de secuencias están asociadas a la regulación post-transcripcional. A partir de los menús de la derecha de la pantalla se puede acceder a la información de este microARN.

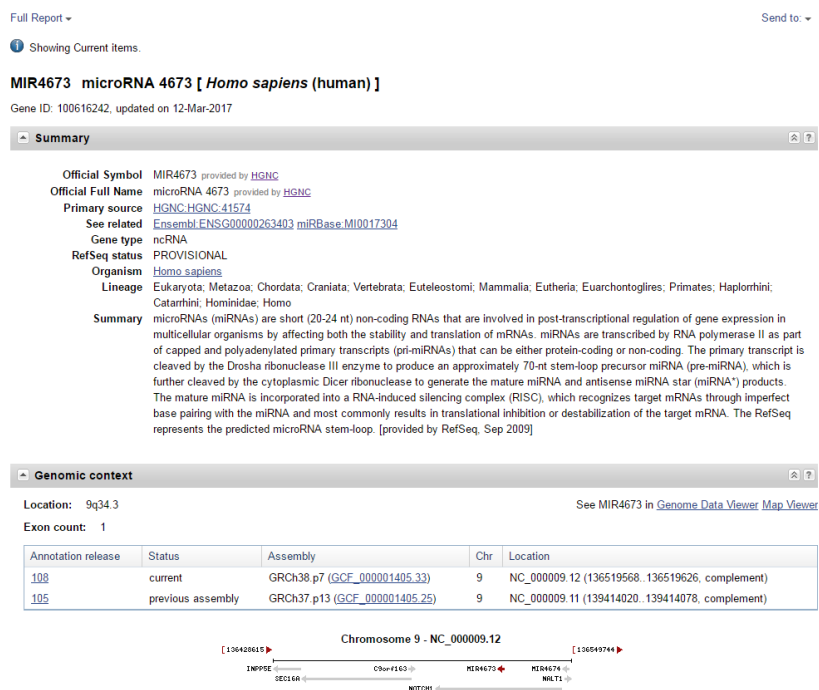


Figura 2.13. Información acerca del microARN 4673

Dentro de esta información, aparece el enlace que permite ir al *Genome Browser* (Botón UCSC a la derecha).

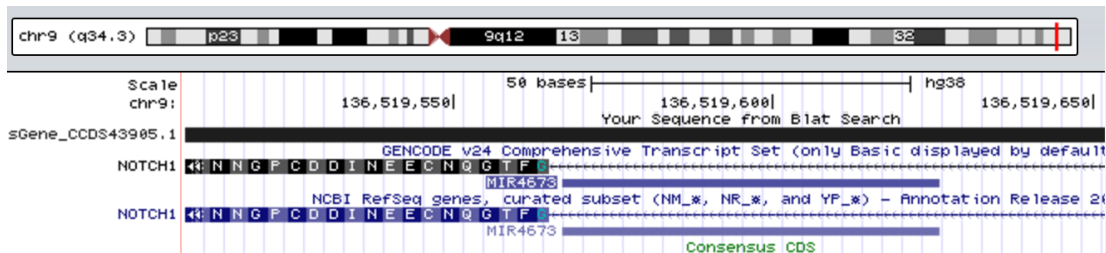


Figura 2.14. Genome Browser mostrando la localización del microARN 4673

Como podemos ver, el microARN MIR4673 se sitúa dentro de la secuencia codificante de NOTCH1, pero en uno de los intrones. Hacemos un zoom *out* para poder identificar cuál de los intrones contiene este microARN.

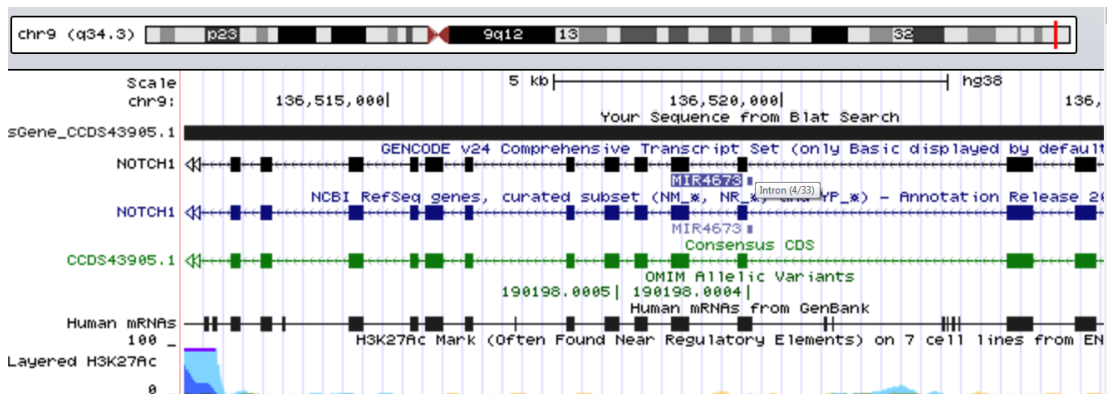


Figura 2.15. Localización del microARN 4673 dentro del gen NOTCH1

El microARN se localiza en el intrón 4.

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica con este microARN para tratar de ver si existe alguna relación con la LLC. No se han encontrado datos bibliográficos acerca de este microARN. La explicación podría ser que el estatus de esta molécula en RefSeq es todavía provisional.

## SF3B1

### BLAT con CDS

El resultado del BLAT solamente muestra dos entradas:

## BLAT Search Results

Go back to [chr9:136512429-136526765](#) on the Genome Browser.

ACTIONS	QUERY	SCORE	START	END	QSIZE	IDENTITY	CHRO	STRAND	START	END	SPAN
<a href="#">browser details</a>	SF3B1	3866	27	3915	3915	100.0%	2	-	197392303	197423976	31674
<a href="#">browser details</a>	SF3B1	22	2659	2680	3915	100.0%	5	+	170247541	170247562	22

Figura 2.16. Resultado BLAT para SF3B1

La primera de ellas corresponde al gen SF3B1. La segunda entrada presenta un tamaño pequeño, solamente comprende 22 nucleótidos. Pinchando en *Browser* se accede a la localización cromosómica y a conocer de qué gen se trata.

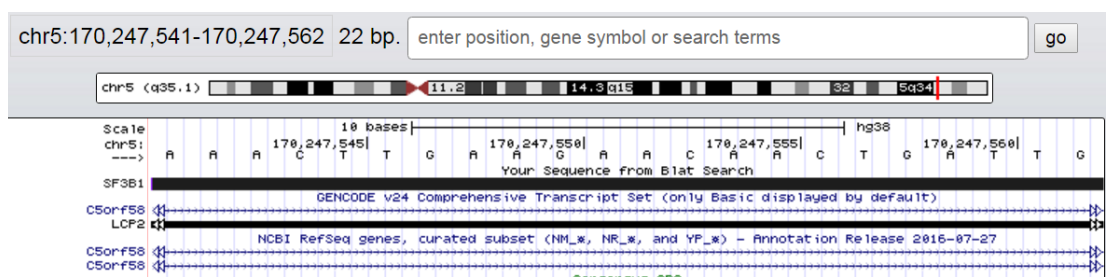
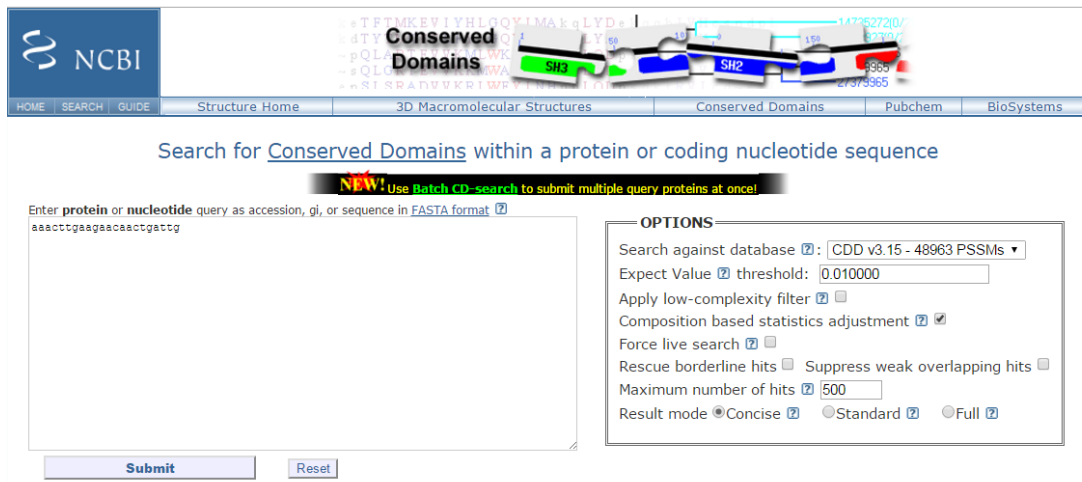


Figura 2.17. *Genome Browser* mostrando la segunda entrada del BLAT

Se trata de una región del cromosoma 5 que se corresponde con el gen LCP2 (*lymphocyte cytosolic protein 2*). Aunque es un fragmento muy pequeño, y la homología puede deberse al azar, quizás se corresponda con algún motivo proteico que se presenta en otras proteínas. Se introduce este fragmento de 22 nucleótidos en la herramienta CDD, que busca dominios conservados en secuencias proteicas o de ADN codificante:



**Figura 2.18.** Pantalla de inicio de CDD

El programa indica que no hay ningún dominio reconocido en esta región, con lo que lo más probable es que la homología detectada sea fruto del azar. No obstante, se ha buscado alguna relación funcional entre ambos genes. No se ha encontrado nada en la bibliografía acerca de su posible relación. Sí destaca que, al igual que se ha encontrado con el gen PYGB, estudios de microarrays han puesto de manifiesto que LCP2 es un gen marcador junto con otros en el linfoma de células B grandes difusas (13).

## BLAST con secuencia genómica

Los resultados del BLAST muestran una homología con la secuencia SF3B1. También aparece una región de aproximadamente unas 550 pb que presenta homología con regiones presentes en prácticamente todos los cromosomas:

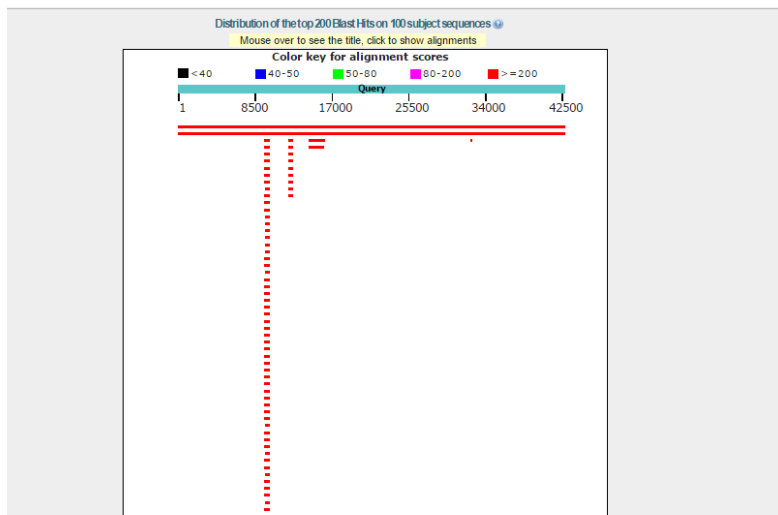


Figura 2.19. Resultado BLAST para SF3B1

Se realizó una búsqueda con la herramienta de búsqueda de dominios conservados de NCBI. El análisis reveló la presencia de un posible dominio en esta región. Podría estar relacionado con alguna secuencia Alu. Se trata de secuencias repetidas de tipo SINE (*Short Interspersed Elements*), de unos 300 pb, que se caracterizan por la presencia de un sitio de reconocimiento para la enzima de restricción *Alu* I. Durante 65 millones de años, los elementos Alu se han propagado en el genoma de los primates hasta más de un millón de copias, lo que ha resultado en la generación de subfamilias Alu, lo que evidencia la importancia de estas secuencias en la evolución de los genomas (14).

#	Name	Accession	Description	Interval	E-value
[H]	GVQW	pfam13900	Putative domain of unknown function; This short domain is often found nested inside other ...	40114-40257	7.67e-22
[H]	GVQW	pfam13900	Putative domain of unknown function; This short domain is often found nested inside other ...	9553-9696	1.12e-18

Putative domain of unknown function; This short domain is often found nested inside other longer domains. The function is not known, but the domain carries a highly conserved GVQW motif. It is possible that this is an AluS that has expanded in Human and Macaque genomes.

Pssm-ID: 290611 Cd Length: 48 Bit Score: 82.45 E-value: 1.12e-18

```

          10      20      30      40
...*...|...*...|...*...|...*...|...*...
1c1|seqsig_ATGCC_4811d0d311be945bc6dd410445819b8b 3185 VAQAGVQWRDLDLLQPPSGFMKF SCLSLPSSWDYRRLPPCPAHFCIF 3232
Cdd:pfam13900      1 VAQAGVQWHDLGLQLPFGFKQF SCLSLPSSWDYRHPVPPAHFCIF 48

```

[H]	GVQW	pfam13900	Putative domain of unknown function; This short domain is often found nested inside other ...	22912-23052	4.09e-18
[H]	GVQW	pfam13900	Putative domain of unknown function; This short domain is often found nested inside other ...	30445-30582	8.92e-18



Figura 2.20. Resultado de CDD para la región de homología

## MYD88

Dado que este gen presenta 5 isoformas diferentes debidas sobre todo a splicings alternativos, se empleó la secuencia CDS de las 5 isoformas para realizar el BLAT.

### BLAT con CDS: Isoforma 1

El BLAT con la isoforma 1 mostró una homología con la secuencia propia y luego pequeñas homologías con diferentes regiones cromosómicas:

#### BLAT Search Results

Go back to <chr2:197389784-197435091> on the Genome Browser.

ACTIONS	QUERY	SCORE	START	END	QSIZE	IDENTITY	CHRO	STRAND	START	END	SPAN
<a href="#">browser details</a>	MyD88_isoform_1	950	1	954	954	100.0%	3	+	38138662	38141286	2625
<a href="#">browser details</a>	MyD88_isoform_1	36	447	538	954	97.5%	1	-	29285749	29285863	115
<a href="#">browser details</a>	MyD88_isoform_1	24	779	803	954	100.0%	13	+	77079086	77079113	28
<a href="#">browser details</a>	MyD88_isoform_1	23	81	105	954	87.5%	1	+	23793946	23793969	24
<a href="#">browser details</a>	MyD88_isoform_1	21	830	850	954	100.0%	8	-	7839416	7839436	21
<a href="#">browser details</a>	MyD88_isoform_1	20	393	412	954	100.0%	13	-	82613562	82613581	20
<a href="#">browser details</a>	MyD88_isoform_1	20	935	954	954	100.0%	12	-	111684158	111684177	20
<a href="#">browser details</a>	MyD88_isoform_1	20	393	412	954	100.0%	12	-	27063601	27063620	20
<a href="#">browser details</a>	MyD88_isoform_1	20	401	420	954	100.0%	10	-	20888605	20888624	20
<a href="#">browser details</a>	MyD88_isoform_1	20	275	294	954	100.0%	1	-	243487603	243487622	20
<a href="#">browser details</a>	MyD88_isoform_1	20	393	412	954	100.0%	1	+	59915567	59915586	20

Figura 2.21. Resultado BLAT para MYD88 isoforma 1

De todas estas homologías "pequeñas", destaca una de ellas, la que corresponde a 20 nucleótidos situados en la posición 393-412, que presenta homología en regiones de los cromosomas 13, 12 y 1. Se procedió a observar mejor estas regiones para ver si tienen algo en común.

Estas tres regiones de tres cromosomas diferentes presentan algo en común: una señal H3K27Ac. Se trata de una marca de acetilación de la histona H3. En concreto, la acetilación de la lisina 27 de la H3. Este tipo de modificaciones histónicas están relacionadas con la activación y represión de la transcripción, ya que modifican la accesibilidad de la hebra de ADN a la maquinaria de transcripción. Esta marca H3K27Ac se cree que está relacionada con la activación de la transcripción.



Figura 2.22. Genome Browser de las entradas 6, 8 y 11 de BLAT

Al volver al resultado del BLAT, se pudo observar que el resto de resultados presentan un tamaño similar. Al observar todas las homologías presentes en la tabla con el *Genome Browser*, se pudo comprobar que en todas ellas aparece también la marca H3K27Ac. Por tanto, el gen MYD88 presenta varias marcas de acetilación de la histona H3, asociadas a la activación de la transcripción.

### Isoformas 2, 3, 4 y 5

El análisis BLAT de las isoformas 2, 3, 4, y 5 nos muestra también el mismo resultado: una homología elevada con la propia secuencia y homologías más pequeñas debidas a la marca H3K27Ac.

## **BLAST con secuencia genómica**

Los resultados del análisis BLAST solamente muestran una homología importante con la secuencia del gen MYD88 y cada una de sus isoformas.

Las diferencias encontradas entre los análisis BLAT y BLAST en todos los casos se pueden explicar por diferentes motivos:

-En primer lugar, la secuencia CDS corresponde con la secuencia que se traduce a proteína. Este tipo de secuencias presentan un mayor grado de conservación que aquellas regiones que sí se transcriben pero no se traducen, como es el caso de los intrones.

-En la secuencia CDS ya ha tenido lugar el corte y empalme del *splicing*. Esto hace que se genere una nueva secuencia a partir de la unión de los exones.

- La herramienta BLAT está diseñada para encontrar de manera rápida secuencias con un grado de similitud muy elevado (95% o más en ADN y 80% o más en proteína). Busca secuencias de un tamaño mínimo de 25 bases en ADN y 20 aminoácidos en proteínas. No trata de realizar alineamientos con genomas para ver homologías sino de localizar regiones con alta homología a la secuencia analizada en un genoma concreto.

-La herramienta BLAST, por su parte, emplea *query*, fragmentos de la secuencia de interés, para generar semillas de alineamientos en toda la base de datos de secuencias. Una vez localizadas estas semillas de alineamientos óptimos, hace crecer cada alineamiento en ambas direcciones evaluando simultáneamente la calidad del resultado. En este caso se ha empleado la opción *Megablast*, que está optimizada para búsquedas intraespecíficas y emplea tamaños de "palabras" relativamente grandes. Estas palabras corresponden al tamaño en el que se fragmentará la *query* para realizar la búsqueda de alineamientos.

### 2.2.3. Búsqueda de pseudogenes

Los pseudogenes son copias de genes que presentan deficiencias, tales como mutaciones de pauta de lectura o aparición de codones de stop prematuros, que impiden la obtención de un producto génico funcional (15). Los pseudogenes se originan por deterioro de genes duplicados. A estos pseudogenes se les conoce como no procesados. Algunos pseudogenes pueden también originarse por retrotransposición, y son los llamados pseudogenes procesados. En estos casos se retrotranspone el ADNc originado a partir de ARNm maduros (15).

La herramienta BioMart permite obtener un listado de los diferentes tipos de pseudogenes identificados hasta la fecha en el genoma humano.

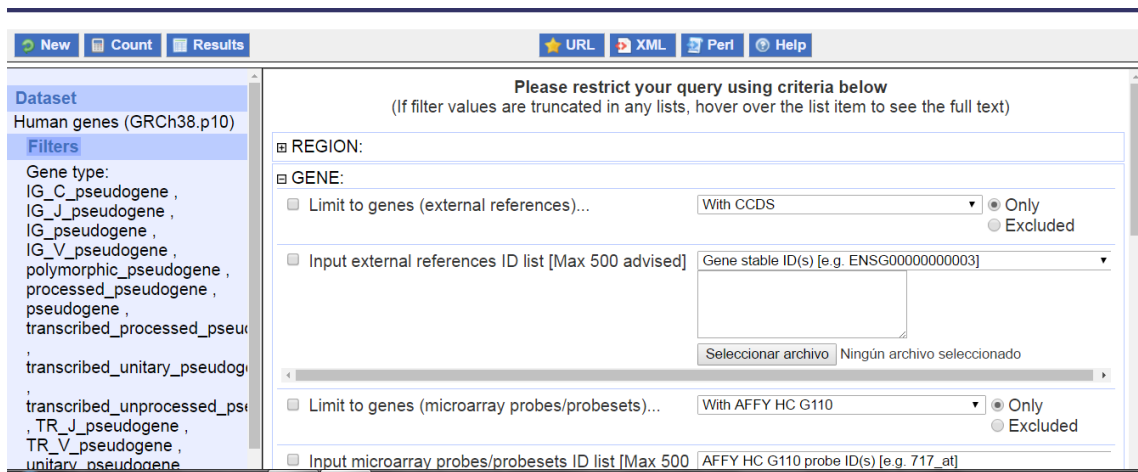
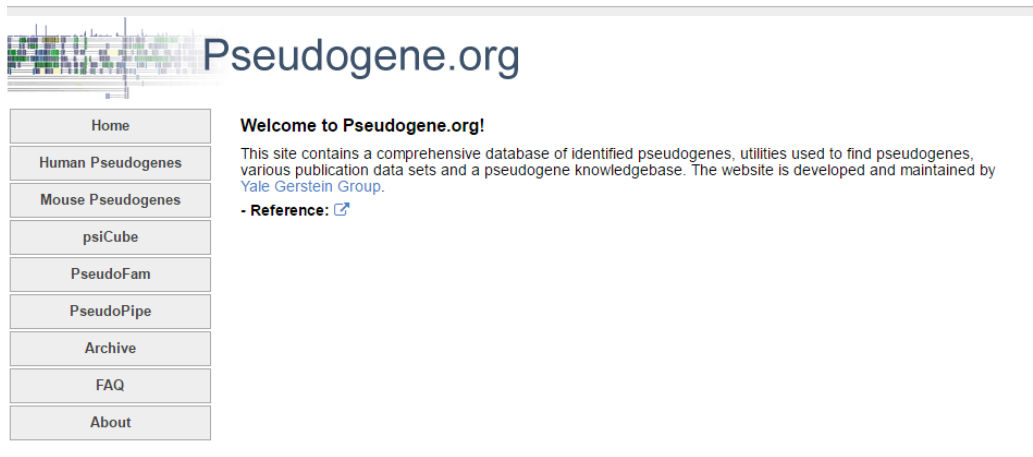


Figura 2.23. Pantalla de inicio de BioMart con los pseudogenes seleccionados

El resultado obtenido es una tabla sobre la que se ha realizado la búsqueda con los términos NOTCH1, SF3B1 y MYD88. En ninguno de los tres casos se ha obtenido alguna respuesta positiva.

La página web Pseudogene.org es una base de datos que integra diferentes recursos dedicados a la anotación de pseudogenes. En ella se obtienen también listados obtenidos por estos diferentes recursos de las anotaciones de pseudogenes.



**Figura 2.24.** Pantalla inicial de Pseudogene.org

Se ha realizado la búsqueda de los términos NOTCH1, SF3B1 y MYD88 en los resultados obtenidos por diferentes herramientas mostradas en Pseudogene.org. En ningún caso se obtuvo un resultado positivo, corroborando así los resultados obtenidos en BioMart.

#### **2.2.4. Análisis evolutivo de los genes NOTCH1, SF3B1 y MYD88**

##### **NOTCH1**

Se han realizado los alineamientos con la secuencia proteica y la CDS con las siguientes especies:

-Ratón (*Mus musculus*)

-Rata (*Rattus norvegicus*)

-Gallo (*Gallus gallus*)

-Rana (*Xenopus tropicalis*)

-Pez cebra (*Danio rerio*). Para esta especie aparecen dos RefSeq, notch1a y notch1b. Se emplearon las dos.

-Trucha arcoiris (*Oncorhynchus mykiss*)

La tabla III muestra el porcentaje de identidad para las secuencias proteicas y CDS de NOTCH1. Como se puede observar, los porcentajes son ligeramente inferiores en el caso de la CDS, pero no demasiado. Esto es llamativo ya que

por lo general las secuencias de ADN presentan una mayor variabilidad que las proteicas, ya que gracias a la degeneración del código genético existen en las secuencias de ADN cambios sinónimos, esto es, que no afectan al aminoácido codificado.

El anexo 2a muestra el alineamiento correspondiente a la secuencia proteica de NOTCH1. El tamaño del mismo es de 2617 residuos. El número de sitios variables es de 1295, de los cuales 352 cambios presentan propiedades químicas altamente similares y 132 propiedades químicas ligeramente similares.

**Tabla III.** Porcentaje de identidad entre las secuencias proteicas (diagonal superior) y CDS (diagonal inferior) en NOTCH1

	Humano	Ratón	Rata	Gallo	Rana	Pez cebra-a	Pez cebra-b	Trucha
Humano	-	91.50	91.42	80.75	75.36	70.01	71.68	70.97
Ratón	85.99	-	98.50	80.40	75.25	69.49	71.43	70.81
Rata	86.37	93.39	-	80.36	75.33	69.49	71.52	70.93
Gallo	79.07	72.22	71.66	-	79.74	70.49	74.37	73.28
Rana	73.24	68.31	68.04	72.36	-	69.40	73.07	71.86
Pez cebra-a	68.21	65.77	65.89	67.99	65.99	-	67.65	71.11
Pez cebra-b	70.10	67.97	68.01	70.07	67.92	67.65	-	71.81
Trucha	71.95	66.39	66.15	68.47	65.98	71.11	71.81	-

El anexo 2b muestra el alineamiento correspondiente a la secuencia CDS de NOTCH1. El tamaño del mismo es de 10074 pb. El número de sitios variables es de 6796.

La figura 2.25 muestra un fragmento del alineamiento de la secuencia proteica en donde se localizan los residuos implicados en las mutaciones P2515Rfs\*4 y F2482Ffs\*2. En ambos casos se trata de residuos conservados, en un caso (F2482) en todas las secuencias analizadas y en otro (P2515) en todas menos una. Esto podría indicar la importancia de esta región proteica en la función de NOTCH1, y de ahí la aparición de patologías asociadas a estas mutaciones. En

ambos casos la proteína aparece truncada tras la mutación, ya que se producen nuevos sitios de stop.

```

Humano      SPALPTSLPSSLVPPVTAAQFLTPPSQHSYS-SPVDNTPSHQLQVPE-HPFLTPSPESPD
Ratón      SQALPTSLPSSMVPPMTTTQFLTPPSQHSYSSSPVDNTPSHQLQVPE-HPFLTPSPESPD
Rata       SQALPTSLPSSMVPPMTTTQFLTPPSQHSYSSSPVDNTPSHQLQVPE-HPFLTPSPESPD
Gallo      SQLLPTSLPSSLAQPMTTTTQFLTPPSQHSYS-SPLDNTPSHQLQVPD-HPFLTPSPESPD
Rana       TQIFTNSLPPTLTQSMATTQFLTPPSQHSYS-SPMDNTPSHQLQVPD-HPFLTPSPESPD
Pez-cebra-a  SQRMA---PP-----ISSTQFLTPPSQHSYSNPMD-NTPNHQ-QVPD-HPFLTPSAGSPD
Pez-cebra-b  TQLLN---PSSLGSSMAGTQFLTPPSQHSYTPALDANTPNHQLQVPDHHPFLTPSPGSPD
Trucha     TQ-----ILGTQFLTPPSQHSYSGPID-NTPNHQLQVPD-HPFLTPSPGSPD
          :           :   :*****:      ***_* ** * : *****  ***

```

**Figura 2.25.** Fragmento del alineamiento proteico de NOTCH1 donde se muestran los residuos afectados por las mutaciones de LLC (negrita). La localización de este fragmento se puede ver en el anexo 2a

### SF3B1

Se ha realizado el alineamiento de la secuencia proteica y CDS de la proteína SF3B1 de las siguientes especies:

- Mono Rhesus (*Macaca mulatta*)
- Vaca (*Bos taurus*)
- Ratón (*Mus musculus*)
- Rata (*Rattus norvegicus*)
- Rana (*Xenopus laevis*)
- Mosca de la fruta (*Drosophila melanogaster*). Se han encontrado dos variantes transcripcionales, a y b. Ambas han sido empleadas.

La tabla IV muestra el porcentaje de identidad de las secuencias proteicas y CDS de la proteína SF3B1. Los porcentajes de identidad de la secuencia proteica son superiores a los de la CDS, tal y como se espera. Además, si se hace referencia a la tabla I, en aquellas especies en las que se puede realizar la comparación (ratón, rata y rana), los porcentajes de identidad de SF3B1 son superiores a los de NOTCH1. Esta diferencia es mayor en el caso de la secuencia proteica, aunque también se pueden observar valores ligeramente superiores en la secuencia CDS.

El anexo 3a muestra el alineamiento de la secuencia proteica de SF3B1. El tamaño es de 1358 residuos, de los cuales 341 fueron sitios variables. Se encontraron un total de 114 mutaciones entre residuos con propiedades químicas altamente afines, y 47 con una cierta afinidad.

El anexo 3b muestra el alineamiento de la secuencia CDS de SF3B1. El tamaño del mismo es de 6656 pb. Se encontraron un total de 4417 sitios variables.

La figura 2.26 muestra un fragmento del alineamiento proteico de SF3B1 con las posiciones implicadas en la LLC. Se trata de una región altamente conservada en todas las especies, lo que indica una importancia funcional.

**Tabla IV.** Porcentaje de identidad de la secuencia proteica (diagonal superior) y la CDS (diagonal inferior) en SF3B1

	<b>Humano</b>	<b>Rhesus</b>	<b>Vaca</b>	<b>Ratón</b>	<b>Rata</b>	<b>Rana</b>	<b>Mosca-a</b>	<b>Mosca-b</b>
<b>Humano</b>	-	100.00	99.92	100.00	100.00	96.85	79.70	79.70
<b>Rhesus</b>	98.85	-	99.92	100.00	100.00	96.85	79.70	79.70
<b>Vaca</b>	95.25	95.58	-	99.92	99.92	96.77	79.70	79.70
<b>Ratón</b>	93.03	92.77	82.79	-	100.00	96.85	79.70	79.70
<b>Rata</b>	92.64	92.59	88.38	93.50	-	96.85	79.70	79.70
<b>Rana</b>	81.68	78.96	79.05	78.92	78.94	-	79.46	79.46
<b>Mosca-a</b>	65.82	64.54	64.77	64.81	64.63	64.80	-	100.00
<b>Mosca-b</b>	65.82	63.79	63.97	64.18	64.02	64.09	100.00	-



Humano	IVQQIAILMGCAILPHLRS <b>SLVE</b> II <b>EHGLVDEQQKVRT</b> ISALAI <b>AALAEAA</b> TPYGI <b>ESFDS</b>
Rhesus	IVQQIAILMGCAILPHLRS <b>SLVE</b> II <b>EHGLVDEQQKVRT</b> ISALAI <b>AALAEAA</b> TPYGI <b>ESFDS</b>
Vaca	IVQQIAILMGCAILPHLRS <b>SLVE</b> II <b>EHGLVDEQQKVRT</b> ISALAI <b>AALAEAA</b> TPYGI <b>ESFDS</b>
Ratón	IVQQIAILMGCAILPHLRS <b>SLVE</b> II <b>EHGLVDEQQKVRT</b> ISALAI <b>AALAEAA</b> TPYGI <b>ESFDS</b>
Rata	IVQQIAILMGCAILPHLRS <b>SLVE</b> II <b>EHGLVDEQQKVRT</b> ISALAI <b>AALAEAA</b> TPYGI <b>ESFDS</b>
Rana	IVQQIAILMGCAILPHLRS <b>SLVE</b> II <b>EHGLVDEQQKVRT</b> ISALAI <b>AALAEAA</b> TPYGI <b>ESFDS</b>
Mosca-a	IVQQIAILMGCAILPHL <b>KALVE</b> II <b>EHGLVDEQQKVRT</b> IT <b>ALAI</b> AALAEAA <b>TPYGI</b> ESFDS
Mosca-b	IVQQIAILMGCAILPHL <b>KALVE</b> II <b>EHGLVDEQQKVRT</b> IT <b>ALAI</b> AALAEAA <b>TPYGI</b> ESFDS
	*****:*****:*****
Humano	VLKPLWK <b>GIRQHRGKGLAAFLKA</b> IGYLIPLMD <b>AEYANY</b> Y <b>TRE</b> VMLILIRE <b>FQSPDEEMKK</b>
Rhesus	VLKPLWK <b>GIRQHRGKGLAAFLKA</b> IGYLIPLMD <b>AEYANY</b> Y <b>TRE</b> VMLILIRE <b>FQSPDEEMKK</b>
Vaca	VLKPLWK <b>GIRQHRGKGLAAFLKA</b> IGYLIPLMD <b>AEYANY</b> Y <b>TRE</b> VMLILIRE <b>FQSPDEEMKK</b>
Ratón	VLKPLWK <b>GIRQHRGKGLAAFLKA</b> IGYLIPLMD <b>AEYANY</b> Y <b>TRE</b> VMLILIRE <b>FQSPDEEMKK</b>
Rata	VLKPLWK <b>GIRQHRGKGLAAFLKA</b> IGYLIPLMD <b>AEYANY</b> Y <b>TRE</b> VMLILIRE <b>FQSPDEEMKK</b>
Rana	VLKPLWK <b>GIRQHRGKGLAAFLKA</b> IGYLIPLMD <b>AEYANY</b> Y <b>TRE</b> VMLILIRE <b>FQSPDEEMKK</b>
Mosca-a	VLKPLWK <b>GIR</b> THR <b>GKGLAAFLKA</b> IGYLIPLMD <b>AEYANY</b> Y <b>TRE</b> VMLILIRE <b>FQSPDEEMKK</b>
Mosca-b	VLKPLWK <b>GIR</b> THR <b>GKGLAAFLKA</b> IGYLIPLMD <b>AEYANY</b> Y <b>TRE</b> VMLILIRE <b>FQSPDEEMKK</b>
	***** *****

**Figura 2.26.** Fragmento del alineamiento proteico de SF3B1 donde se muestran los residuos afectados por las mutaciones de LLC (negrita). La localización de este fragmento se puede ver en el anexo 3a

## MYD88

Se ha realizado el alineamiento de la secuencia proteica y de la CDS de las cinco isoformas de MYD88 con la secuencia de las siguientes especies:

- Macaco cangrejero (*Macaca fascicularis*)
- Mono Rhesus (*Macaca mulatta*)
- Gorila (*Gorilla gorilla*)
- Chimpancé pigmeo (*Pan paniscus*)
- Chimpancé (*Pan troglodytes*)
- Mangabey gris (*Cercocebus atys*)
- Vaca (*Bos taurus*)
- Ratón (*Mus musculus*)
- Salmón (*Salmo salar*)

La tabla V muestra los resultados de porcentajes de identidad encontrados en la secuencia proteica y la CDS. Los resultados de la secuencia proteica dan valores ligeramente superiores a los de la secuencia CDS. Un dato interesante que se puede ver es que los porcentajes de identidad de las isoformas 4 y 5 son más bajos con respecto al resto en la secuencia proteica. Esta diferencia también existe en la secuencia CDS pero no es tan evidente.

El anexo 4a muestra el alineamiento de las secuencias proteicas para MYD88. El tamaño del mismo es de 318 residuos. El número de sitios variables es de 271. De ellos, 26 presentan propiedades químicas altamente similares y 10 presentan una cierta similitud. El anexo 4b muestra el alineamiento de las secuencias CDS para MYD88. El tamaño es de 2872 pb. El número de sitios variables es de 2752.

La figura 2.27 muestra un fragmento del alineamiento proteico de MYD88 en donde se localizan las mutaciones relacionadas con la LLC. Se trata de una región con una conservación del 100% en las secuencias analizadas, salvo las isoformas 4 y 5.

Humano-1	<b>M</b> VVVV <b>S</b> DDYLQ <b>S</b> KE <b>C</b> DFQ <b>T</b> K <b>F</b> AL <b>S</b> LS <b>P</b> GA <b>H</b> Q <b>K</b> RL <b>I</b> PI <b>K</b> Y <b>K</b> AM <b>K</b> KE <b>F</b> PS <b>I</b> LR <b>F</b> IT <b>V</b> CD <b>Y</b> T <b>N</b>
Humano-2	<b>M</b> VVVV <b>S</b> DDYLQ <b>S</b> KE <b>C</b> DFQ <b>T</b> K <b>F</b> AL <b>S</b> LS <b>P</b> GA <b>H</b> Q <b>K</b> RL <b>I</b> PI <b>K</b> Y <b>K</b> AM <b>K</b> KE <b>F</b> PS <b>I</b> LR <b>F</b> IT <b>V</b> CD <b>Y</b> T <b>N</b>
Humano-3	<b>M</b> VVVV <b>S</b> DDYLQ <b>S</b> KE <b>C</b> DFQ <b>T</b> K <b>F</b> AL <b>S</b> LS <b>P</b> GA <b>H</b> Q <b>K</b> RL <b>I</b> PI <b>K</b> Y <b>K</b> AM <b>K</b> KE <b>F</b> PS <b>I</b> LR <b>F</b> IT <b>V</b> CD <b>Y</b> T <b>N</b>
Humano-4	-----
Humano-5	-----
Macaco	<b>M</b> VVVV <b>S</b> DDYLQ <b>S</b> KE <b>C</b> DFQ <b>T</b> K <b>F</b> AL <b>S</b> LS <b>P</b> GA <b>H</b> Q <b>K</b> RL <b>I</b> PI <b>K</b> Y <b>K</b> AM <b>K</b> KE <b>F</b> PS <b>I</b> LR <b>F</b> IT <b>V</b> CD <b>Y</b> T <b>N</b>
Rhesus	<b>M</b> VVVV <b>S</b> DDYLQ <b>S</b> KE <b>C</b> DFQ <b>T</b> K <b>F</b> AL <b>S</b> LS <b>P</b> GA <b>H</b> Q <b>K</b> RL <b>I</b> PI <b>K</b> Y <b>K</b> AM <b>K</b> KE <b>F</b> PS <b>I</b> LR <b>F</b> IT <b>V</b> CD <b>Y</b> T <b>N</b>
Gorila	<b>M</b> VVVV <b>S</b> DDYLQ <b>S</b> KE <b>C</b> DFQ <b>T</b> K <b>F</b> AL <b>S</b> LS <b>P</b> GA <b>H</b> Q <b>K</b> RL <b>I</b> PI <b>K</b> Y <b>K</b> AM <b>K</b> KE <b>F</b> PS <b>I</b> LR <b>F</b> IT <b>V</b> CD <b>Y</b> T <b>N</b>
Ch.pigmeo	<b>M</b> VVVV <b>S</b> DDYLQ <b>S</b> KE <b>C</b> DFQ <b>T</b> K <b>F</b> AL <b>S</b> LS <b>P</b> GA <b>H</b> Q <b>K</b> RL <b>I</b> PI <b>K</b> Y <b>K</b> AM <b>K</b> KE <b>F</b> PS <b>I</b> LR <b>F</b> IT <b>V</b> CD <b>Y</b> T <b>N</b>
Chimpancé	<b>M</b> VVVV <b>S</b> DDYLQ <b>S</b> KE <b>C</b> DFQ <b>T</b> K <b>F</b> AL <b>S</b> LS <b>P</b> GA <b>H</b> Q <b>K</b> RL <b>I</b> PI <b>K</b> Y <b>K</b> AM <b>K</b> KE <b>F</b> PS <b>I</b> LR <b>F</b> IT <b>V</b> CD <b>Y</b> T <b>N</b>
Mangabey	<b>M</b> VVVV <b>S</b> DDYLQ <b>S</b> KE <b>C</b> DFQ <b>T</b> K <b>F</b> AL <b>S</b> LS <b>P</b> GA <b>H</b> Q <b>K</b> RL <b>I</b> PI <b>K</b> Y <b>K</b> AM <b>K</b> KE <b>F</b> PS <b>I</b> LR <b>F</b> IT <b>V</b> CD <b>Y</b> T <b>N</b>
Vaca	<b>M</b> VVVV <b>S</b> DE <b>Y</b> LQ <b>S</b> KE <b>C</b> DFQ <b>T</b> K <b>F</b> AL <b>S</b> LS <b>P</b> GA <b>H</b> Q <b>K</b> RL <b>I</b> PI <b>K</b> Y <b>K</b> PM <b>K</b> KE <b>F</b> PS <b>I</b> LR <b>F</b> IT <b>V</b> CD <b>Y</b> T <b>N</b>
Ratón	<b>M</b> VVVV <b>S</b> DDYLQ <b>S</b> KE <b>C</b> DFQ <b>T</b> K <b>F</b> AL <b>S</b> LS <b>P</b> GV <b>Q</b> Q <b>K</b> RL <b>I</b> PI <b>K</b> Y <b>K</b> AM <b>K</b> KE <b>F</b> PS <b>I</b> LR <b>F</b> IT <b>I</b> CD <b>Y</b> T <b>N</b>
Salmón	<b>M</b> V <b>V</b> VI <b>S</b> DE <b>Y</b> L <b>D</b> SD <b>A</b> CFQ <b>T</b> K <b>F</b> AL <b>S</b> LC <b>P</b> GA <b>R</b> SK <b>R</b> L <b>I</b> PI <b>V</b> K <b>Y</b> RS <b>M</b> KK <b>P</b> FP <b>S</b> I <b>L</b> R <b>F</b> L <b>T</b> V <b>C</b> D <b>Y</b> T <b>R</b>

**Figura 2.27.** Fragmento del alineamiento proteico de MYD88 donde se muestran los residuos afectados por las mutaciones de LLC (negrita). La localización de este fragmento se puede ver en el anexo 4a

El análisis de secuencias ortólogas de los tres genes analizados nos indica la importancia funcional de estas tres proteínas, presentes en especies tan

evolutivamente separadas del ser humano como el pez cebra, la mosca de la fruta o el salmón. Si bien se ha de tener en cuenta que los datos de porcentaje de identidad no son los más adecuados para realizar un análisis evolutivo, parece que la proteína SF3B1 está más conservada evolutivamente que las otras dos. El hecho de que participe en una función tan esencial como es el splicing puede explicar la existencia de una mayor presión selectiva sobre ella. Un dato interesante que se desprende del alineamiento de las tres proteínas es la localización de las mutaciones asociadas a LLC en regiones de una elevada conservación evolutiva. Este dato pone de manifiesto que estas proteínas se localizan en regiones probablemente funcionalmente importantes, lo que provoca la aparición de patologías como la LLC.

Cabe destacar que los porcentajes de identidad que se muestran en las tablas III, IV y V no se pueden considerar como medidas de distancia evolutiva. Se trata de un sistema de evaluación que asigna diferentes puntuaciones a coincidencias, sustituciones y gaps, para así clasificar todos los posibles alineamientos. Este porcentaje se obtiene a partir de analizar la similaridad, que recompensa las coincidencias (en este caso coincidencias exactas) y penaliza las inserciones/delecciones.

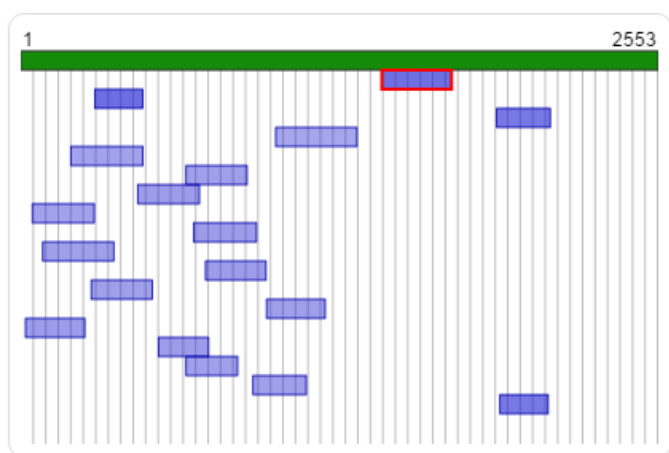
**Tabla V.** Porcentaje de identidad de la secuencia proteica (diagonal superior) y CDS (diagonal inferior) de MYD88

	<b>Humano-1</b>	<b>Humano-2</b>	<b>Humano-3</b>	<b>Humano-4</b>	<b>Humano-5</b>	<b>Macaco</b>	<b>Rhesus</b>	<b>Gorila</b>	<b>Ch.pigmeo</b>	<b>Chimpancé</b>	<b>Mangabey</b>	<b>Vaca</b>	<b>Ratón</b>	<b>Salmón</b>
<b>Humano-1</b>	-	100.00	99.62	83.33	78.62	98.06	98.65	99.66	99.32	98.99	98.65	85.47	81.76	64.18
<b>Humano-2</b>	100.00	-	99.62	83.33	78.62	98.06	98.65	99.66	99.32	98.99	98.65	85.47	81.76	64.18
<b>Humano-3</b>	99.87	99.87	-	77.99	78.48	97.35	98.01	99.20	98.80	98.41	98.01	87.65	82.07	64.32
<b>Humano-4</b>	88.29	88.29	84.79	-	100.00	80.39	80.10	81.68	81.15	80.63	80.10	64.92	59.16	42.94
<b>Humano-5</b>	84.52	84.52	100.00	84.52	-	74.84	73.97	76.03	75.34	74.66	73.97	63.01	53.42	37.50
<b>Macaco</b>	97.85	97.85	97.74	85.85	81.80	-	99.66	98.65	98.31	97.97	99.66	84.46	81.08	64.18
<b>Rhesus</b>	98.09	98.09	98.02	85.42	80.87	99.89	-	98.99	98.65	98.31	100.00	84.46	81.08	64.18
<b>Gorila</b>	99.44	99.44	99.21	86.98	82.46	98.09	98.20	-	99.66	99.32	98.99	85.47	81.76	64.18
<b>Ch.pigmeo</b>	99.33	99.33	99.07	86.81	82.23	98.09	98.20	99.44	-	99.66	98.65	85.47	81.76	64.18
<b>Chimpancé</b>	99.21	99.21	98.94	86.63	82.00	97.98	98.09	99.33	99.89	-	98.31	85.47	81.76	64.18
<b>Mangabey</b>	97.45	97.45	97.40	85.20	80.93	99.34	99.44	97.64	97.64	97.53	-	84.46	81.08	64.18
<b>Vaca</b>	85.33	85.31	86.24	73.37	69.89	72.23	86.08	86.42	86.08	85.97	85.35	-	76.01	63.48
<b>Ratón</b>	80.54	80.52	80.88	67.32	63.60	59.91	81.37	81.59	81.59	81.48	81.06	58.72	-	64.18
<b>Salmón</b>	60.81	60.77	61.51	45.76	43.99	54.45	62.14	62.37	62.37	62.26	61.52	54.42	52.30	-

## 2.2.5. Análisis estructural de las proteínas NOTCH1, SF3B1 y MYD88

### Análisis estructural NOTCH1

La figura 2.28 presenta la modelización de la proteína NOTCH1. A lo largo de su secuencia (en verde) se han modelizado 18 modelos (en azul) por homología. Si bien algunos se superponen, la localización de los diferentes modelos se extiende a lo largo de la secuencia.



**Figura 2.28.** Esquema mostrando la disposición de los 18 modelos (azul) a lo largo de la secuencia de NOTCH1 (verde)

Al observar el número de estructuras modelo empleadas para la modelización, se puede ver que se han empleado solamente 5 estructuras modelo. Y es que una de ellas aparece representada 14 veces. Dado que se tiene información de estos modelos, se procedió a localizarlos en la base de datos PDB.

El primero de los modelos estructurales empleado corresponde precisamente con una estructura de NOTCH1:

**Figura 2.29.** Modelo 3ETO localizado en PDB

Para obtener más información acerca de esta estructura, se accede a la base de datos Pfam empleando en id de este modelo en PDB.

La base de datos Pfam encontró 3 entradas relacionadas con esta estructura:

Accession ↕	ID ↕	Description	Pdb ↕
<a href="#">PF00066</a>	<a href="#">Notch</a>	LNR domain	✓
<a href="#">PF06816</a>	<a href="#">NOD</a>	NOTCH protein	✓
<a href="#">PF07684</a>	<a href="#">NODP</a>	NOTCH protein	✓

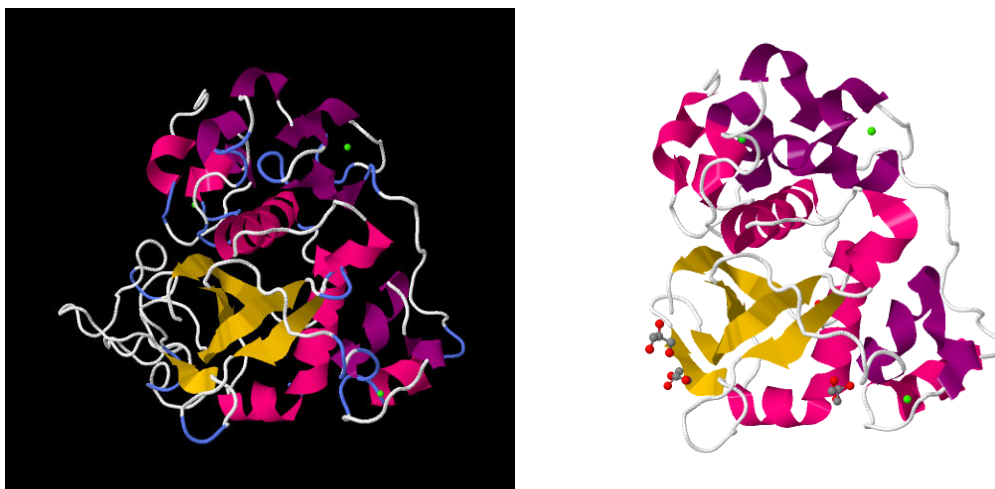
**Figura 2.30.** Dominios localizados en Pfam para 3ETO

La primera de ellas es el dominio NOTCH, también llamado dominio LNR (*Lin12-NOTCH repeat*). Se encuentran 3 copias en tándem de este dominio en las proteínas NOTCH *related*. La estructura de este dominio ha sido determinado por NMR (16). Cada una de las copias presenta seis residuos de cisteína engarzados en tres puentes bisulfito y tres residuos conservados de aspartato y asparragina (17). La caracterización bioquímica de este dominio indica que los puentes bisulfito se forman entre las cisteínas 1-5, 2-4 y 3-6. La formación de esta estructura está favorecida por la presencia de  $Ca^{+2}$ , molécula que también es requerida para mantener la integridad estructural. Los residuos de aspartato y asparragina parecen ser importantes para la unión del  $Ca^{+2}$ , y por tanto contribuyen al plegamiento. Esta región aparece en las proteínas NOTCH *related* que poseen repeticiones EGF C-terminales. Se cree que la

región LNR regula negativamente la actividad de estas proteínas. Este dominio está formado por hélices alfa y hojas beta.

Los otros dos dominios, NOD y NODP, representan a una región presente en muchas proteínas NOTCH y homólogos en diferentes especies. Sin embargo, el papel de estos dominios está todavía por determinar.

A continuación se muestra el modelo generado por Swiss Model y el modelo 3ETO:



**Figura 2.31.** Modelo 1 generado por Swiss Model (izquierda) y modelo de la estructura PDB 3ETO (derecha)

El segundo de los modelos estructurales empleados para la modelización de la secuencia de NOTCH1 corresponde también a una estructura de esta proteína:

**5UK5**  
Complex of Notch1(EGF8-12) bound to Jagged1(N-EGF3)  
DOI: 10.2210/pdb5uk5/pdb

Classification: **SIGNALING PROTEIN**  
Deposited: 2017-01-19 Released: 2017-03-08  
Deposition author(s): [Garcia, K.C.](#), [Luca, V.C.](#)  
Organism: *Battus norvegicus*  
Expression System: Trichoplusia ni  
Mutation(s): 5

Structural Biology Knowledgebase: 5UK5 (>12 annotations) [SEKB.org](#)

**Experimental Data Snapshot**  
Method: X-RAY DIFFRACTION  
Resolution: 2.51 Å  
R-Value Free: 0.262  
R-Value Work: 0.219

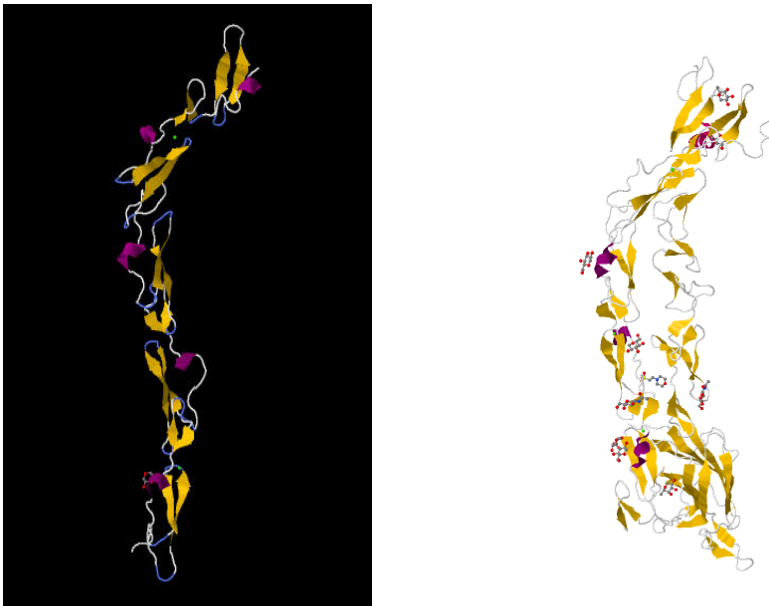
**wwPDB Validation**

Metric	Percentile Ranks	Value
Rfree		0.261
Clashscore		8
Ramachandran outliers		10
Sidechain outliers		10
RSRZ outliers		8.9%

Literature [Download Primary Citation](#)

**Figura 2.32.** Modelo 5UK5 localizado en PDB

En este caso, se puede observar que el modelo empleado corresponde a una estructura descrita en ratón. Se trata de un modelo en el que se representa el complejo formado por una región de la proteína NOTCH1 (EGF8-12) con la proteína Jagged1, ligando de este grupo de proteínas que está involucrado en la mediación de la señal NOTCH. Dado que se trata de un modelo en el que se representa una interacción, no existe posibilidad de analizarla en la base de datos Pfam. A continuación se muestra el modelo generado por Swiss Model y el correspondiente a la estructura 5UK5:



**Figura 2.33.** Modelo generado por Swiss Model (izquierda) y modelo de la estructura 5UK5 (derecha)

El tercero de los modelos empleados corresponde también a la proteína NOTCH1:





Figura 2.34. Modelo 2F8Y localizado en PDB

La base de datos Pfam nos da tres entradas para esta estructura:

Accession	ID	Description	Pdb
<a href="#">PF00023</a>	<a href="#">Ank</a>	Ankyrin repeat	✓
<a href="#">PF12796</a>	<a href="#">Ank_2</a>	Ankyrin repeats (3 copies)	✓
<a href="#">PF13637</a>	<a href="#">Ank_4</a>	Ankyrin repeats (many copies)	✓

Figura 2.35. Dominios localizados en Pfam para 2F8Y

Las tres se refieren a repeticiones ANK (*Ankyrin*). Se trata de adaptadores multifuncionales que actúan como unión de membrana, ya que ayudan a anclar a las proteínas específicas a la región de citoesqueleto asociada a la membrana. Presenta más de 24 unidades repetidas, y media en la mayoría de las actividades de unión de proteínas. Las repeticiones 13-24 son especialmente activas. Son uno de los motivos más comunes en la naturaleza para la interacción proteína-proteína. Cada una de las repeticiones se empaqueta en una estructura *helix-loop-helix* con una región *beta-hairpin/loop* proyectando hacia afuera de las hélices con un ángulo de 90°. Las repeticiones se colocan juntas para formar una estructura en forma de L (18).

A continuación se muestra el modelo generado por Swiss Model y el correspondiente a la estructura 2F8Y:



Figura 2.36. Modelo generado por Swiss Model (izquierda) y modelo de la estructura 2F8Y (derecha)

El cuarto modelo empleado corresponde de nuevo con la proteína NOTCH1:

**2HE0**  
Crystal structure of a human Notch1 ankyrin domain mutant  
DOI: 10.2210/pdb2he0/pdb  
Classification: [SIGNALING PROTEIN](#)  
Deposited: 2006-06-21 Released: 2006-07-04  
Deposition author(s): [Gupta, D.](#), [Ehebauer, M.T.](#), [Chirgadze, D.Y.](#), [Martinez Arias, A.](#), [Blundell, T.L.](#)  
Organism: [Homo sapiens](#)  
Expression System: Escherichia coli  
Mutation(s): 2  
Structural Biology Knowledgebase: 2HE0 (>13 annotations) [SBKB.org](#)

**Experimental Data Snapshot**  
Method: X-RAY DIFFRACTION  
Resolution: 1.9 Å  
R-Value Free: 0.231  
R-Value Work: 0.188

**wwPDB Validation**

Metric	Percentile Ranks	Value
Rfree		0.231
Clashscore		6
Ramachandran outliers		0
Sidechain outliers		1.3%
RSRZ outliers		2.3%

Protein Symmetry: Cyclic - C2 (View in 3D)  
Protein Stoichiometry: Homo 2-mer - A2

Figura 2.37. Modelo 2HE0 localizado en PDB

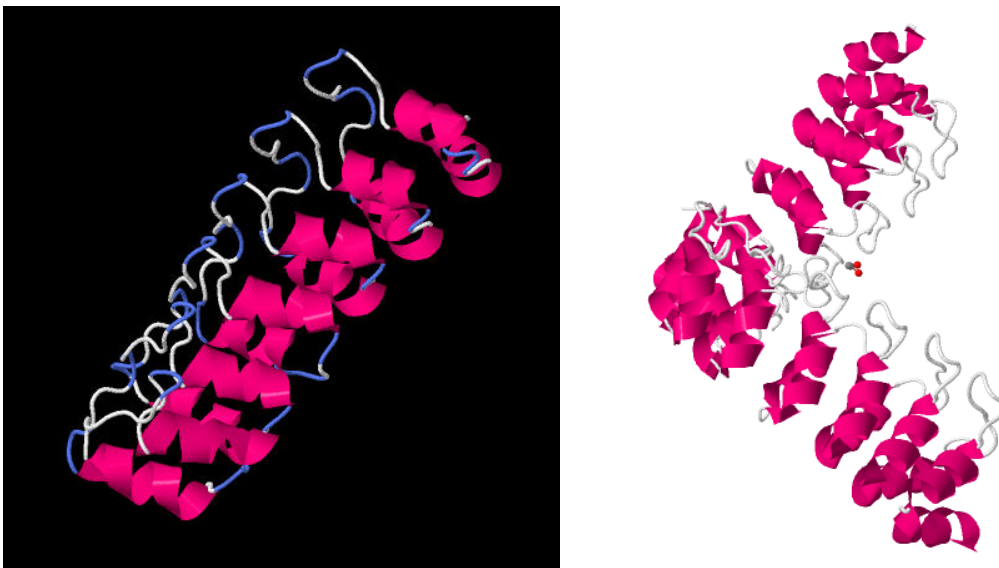
La base de datos Pfam ofrece tres entradas para esta estructura:

Accession	ID	Description	Pdb
<a href="#">PF00023</a>	<a href="#">Ank</a>	Ankyrin repeat	✓
<a href="#">PF12796</a>	<a href="#">Ank_2</a>	Ankyrin repeats (3 copies)	✓
<a href="#">PF13637</a>	<a href="#">Ank_4</a>	Ankyrin repeats (many copies)	✓

Figura 2.38. Dominios localizados en Pfam para 2HE0

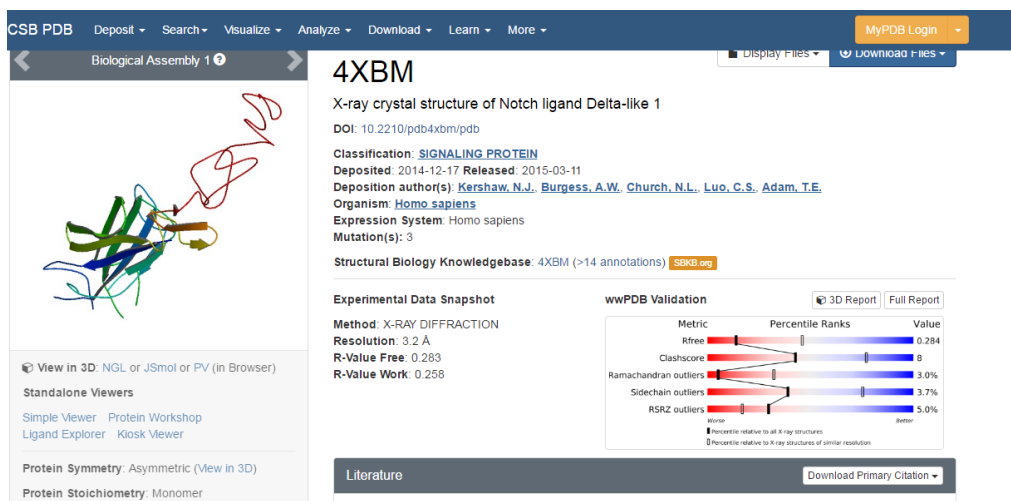
De nuevo aparecen las repeticiones ANK. Si se observan detenidamente las estructuras PDB 2F8Y y 2HE0, se pueden ver paralelismos en el modelo, combinando hélices y láminas para formar cada una de las unidades. En el modelo 2HE0, se puede observar como las repeticiones se colocan juntas formando una estructura de L.

A continuación se presenta el modelo generado por Swiss Model y el correspondiente a la estructura 2HE0:



**Figura 2.39.** Modelo generado por Swiss Model (izquierda) y modelo de la estructura 2HE0 (derecha)

El último de los modelos estructurales empleados por Swiss Model para la modelización de la secuencia de NOTCH1 se utiliza en un total de 14 modelos diferentes. En algunos casos estos modelos se superponen unos a otros, pero en otros casos cubre diferentes regiones de la secuencia. En el PDB se puede observar que se trata de una estructura muy relacionada con la proteína NOTCH1:



**Figura 2.40.** Modelo 4XBM localizado en PDB

Se trata de la estructura de un ligando de NOTCH, Delta-like 1 (DLL1). La unión de este ligando a la proteína participa en la regulación de muchos procesos, tales como el desarrollo embrionario, y el mantenimiento de las células madre adultas en diferentes tejidos y el sistema inmunitario. La señal DLL1-NOTCH juega un papel importante en el desarrollo del cerebro a diferentes niveles, sobre todo por la regulación de la diferenciación neuronal de las células precursoras vía la interacción célula-célula. A nivel de la retina y la médula espinal, regula la neurogénesis. También juega un papel en el desarrollo del sistema inmunitario, y del tejido muscular (19).

En la base de datos Pfam esta estructura se identifica con tres dominios:

Accession	ID	Description	Pdb
<a href="#">PF00008</a>	<a href="#">EGF</a>	EGF-like domain	✓
<a href="#">PF01414</a>	<a href="#">DSL</a>	Delta serrate ligand	✓
<a href="#">PF07657</a>	<a href="#">MNNL</a>	N terminus of Notch ligand	✓

**Figura 2.41.** Dominios localizados en Pfam para 4XBM

Los dominios DSL y MNNL corresponden a dominios típicos de ligandos NOTCH, relacionados con dominios EGF. El dominio EGF-like es un dominio proteico evolutivamente conservado cuyo nombre deriva del factor de crecimiento epidermal (*epidermal growth factor*). Este dominio se presenta mayoritariamente en los dominios extracelulares de proteínas de unión a

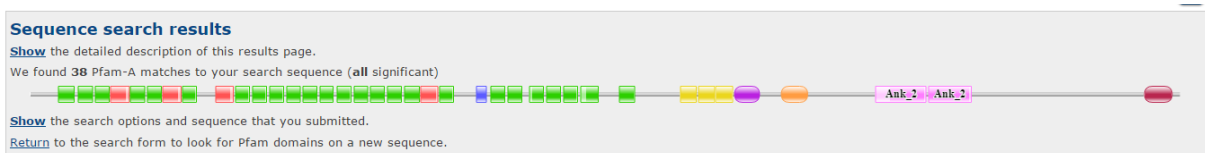
membrana. Se caracteriza por la presencia de seis cisteínas conservadas. Este tipo de dominios es difícil de modelar debido a que existen muchos subtipos similares pero diferentes de dominios EGF. La estructura principal está formada por hojas beta.

A continuación se muestra uno de los 14 modelos generados por Swiss Model a partir de 4XBM y el modelo de esta estructura:



**Figura 2.42.** Modelo generado por Swiss Model (izquierda) y modelo de la estructura 4XBM (derecha)

Cuando se realiza la búsqueda en Pfam con la secuencia proteica de NOTCH1, se pueden observar los dominios anteriormente descritos y su distribución a lo largo de la secuencia:

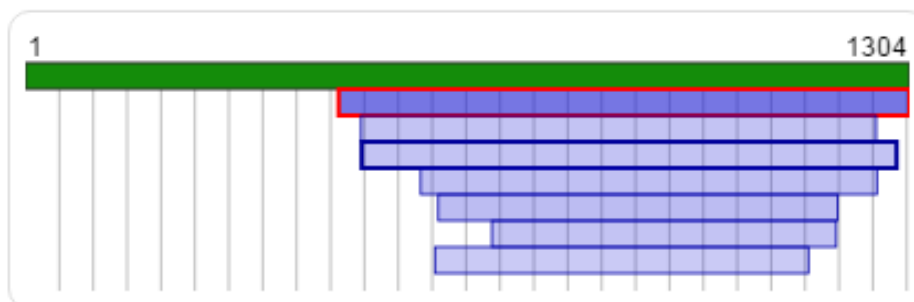


**Figura 2.43.** Localización de los dominios proteicos a lo largo de la secuencia de NOTCH1. Verde: EGF-like domain; Rojo: Calcium-binding EGF domain; Azul: Human growth factor like-EGF; Amarillo: LNR domain; Morado: NOD NOTCH protein; Naranja: NODP NOTCH protein; Ank\_2: ANK repeats; Granate: Dominio de función desconocida

Según la localización de las mutaciones asociadas a LLC, estas se encontrarían en el dominio de función desconocida.

## Análisis estructural SF3B1

El programa Swiss Model proporciona 7 modelos para la secuencia de la proteína SF3B1 (figura 2.44). Todos ellos se localizan en la misma región de la molécula. De los siete modelos, solamente uno de ellos, el modelo 1, emplea como estructura modelo la proteína SF3B1. Dado que son modelos que se superponen, solamente se analizará en profundidad el modelo 1.



**Figura 2.44.** Esquema mostrando la disposición de los 18 modelos (azul) a lo largo de la secuencia de SF3B1 (verde)

La estructura modelo empleada para el modelo 1 es la siguiente:

**Figura 2.45.** Modelo 5IFE localizado en PDB

En la base de datos Pfam esta estructura se identifica con los siguientes dominios:

Accession	ID	Description	Pdb
<a href="#">PF03178</a>	<a href="#">CPSF_A</a>	CPSF A subunit region	✓
<a href="#">PF03660</a>	<a href="#">PHF5</a>	PHF5-like protein	✓
<a href="#">PF07189</a>	<a href="#">SF3b10</a>	Splicing factor 3B subunit 10 (SF3b10)	✓
<a href="#">PF10433</a>	<a href="#">MMS1_N</a>	Mono-functional DNA-alkylating methyl methanesulfonate N-term	✓

**Figura 2.46.** Dominios localizados en Pfam para 5IFE

De los cuatro dominios, el más relevante corresponde al SF3b10. Esta familia comprende la subunidad 10 del factor de splicing 3B en diferentes especies. SF3b se asocia al factor SF3a y al ARN 12S para formar el complejo ribonucleoproteico U2. SF3b10 tiene un papel activo en la función de U2 (20).

La familia CPSF A incluye una región localizada cerca del extremo C-terminal del factor de especificidad de corte y poliadenilación (CPSF). Esta proteína está involucrada en la poliadenilación del ARNm. También se ha visto que es necesaria para el splicing pre-ARNm con un único intrón (21). Este dominio en concreto tiene una función desconocida, pero podría estar relacionado con la unión ARN/ADN.

La familia Phf5 está altamente conservada a lo largo de la evolución y pertenece a la superfamilia de proteínas PHD-finger. Se ha visto en *Schizosaccharomyces pombe* que el gen *ini1*, representante de esta familia, es esencial y necesario para el splicing (22).

El dominio MMS1 corresponde a una proteína que protege en contra del daño en el ADN dependiente de replicación en *Saccharomyces cerevisiae* (23).

A continuación se representa el modelo 1 obtenido por Swiss Model y el correspondiente a la estructura 5IFE.



**Figura 2.47.** Modelo generado por Swiss Model (izquierda) y modelo de la estructura 5IFE(derecha)

Cuando se realiza la búsqueda en Pfam con la secuencia completa de SF3B1, sin embargo, no se localiza ninguna de las familias de dominios anteriormente señaladas. En su lugar, se localiza el dominio SF3B1.

A screenshot of a Pfam search results page. The title is "Sequence search results". Below it, there are links for "Show the detailed description of this results page." and "Return to the search form to look for Pfam domains on a new sequence." The main content area shows "We found 1 Pfam-A match to your search sequence (all significant)" followed by a green pill-shaped button labeled "SF3B1".

**Figura 2.48.** Dominio localizado por Pfam en la secuencia de SF3B1

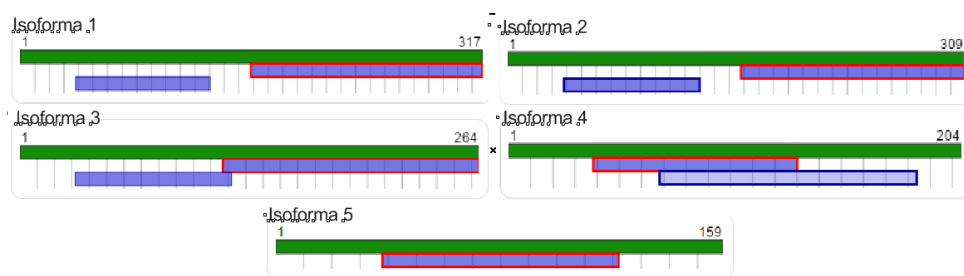
Este dominio está formado por el factor de splicing 3B subunidad 1 en diferentes especies, que se asocia a p14, componente del spliceosoma U2, a través de una hoja beta C-terminal que interactúa con la estructura beta-3 de p14 en la región de hojas beta RRM (*RNA recognition motif*). En base a su localización en la secuencia proteica, las mutaciones relacionadas con la LLC en esta proteína parecen estar asociadas a este motivo.

### **Análisis estructural MYD88**

En el caso de MYD88, se ha realizado el modelado de las 5 isoformas de MYD88. En cuatro de las cinco isoformas se han encontrado dos modelos. En



la isoforma 5 se ha obtenido un único modelo. La figura 2.49 muestra la localización de los modelos obtenidos en las cinco isoformas.

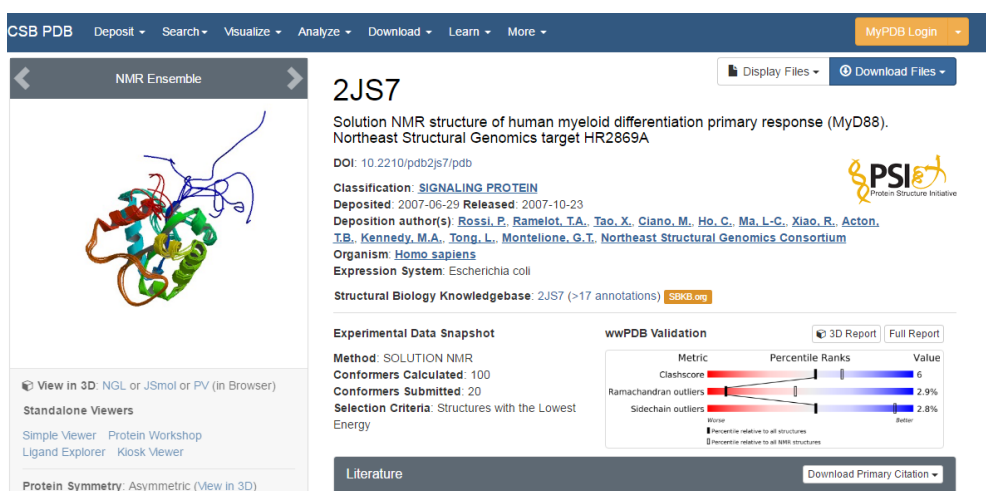


**Figura 2.49.** Localización de los modelos (azul) en la secuencia de las cinco isoformas de MYD88 (verde)

Como se puede ver en la figura 22, las isoformas 1, 2 y 3 presentan dos modelos que cubren entre ambos la práctica totalidad de la secuencia. En las tres isoformas se emplean los mismos dos modelos estructurales para la modelización, ambos relacionados con la proteína MYD88. En el caso de la isoforma 4, los dos modelos obtenidos se solapan en una gran mayoría.

A continuación se presentan las características de los modelos estructurales empleados para la modelización de las isoformas de la proteína MYD88.

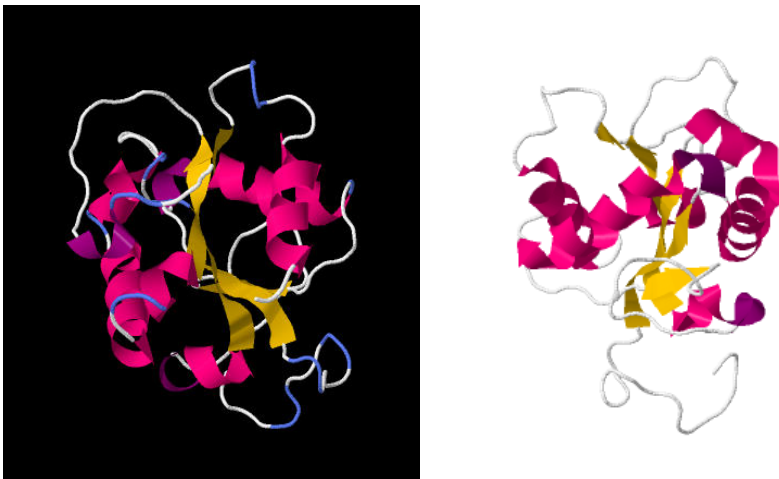
En la figura 2.50 se presenta la estructura del modelo 2JS7. Este modelo se emplea para la modelización del modelo 1 de la isoforma 1, del modelo 1 de la isoforma 2 y del modelo 1 de la isoforma 3.



**Figura 2.50.** Modelo 2JS7 localizado en PDB

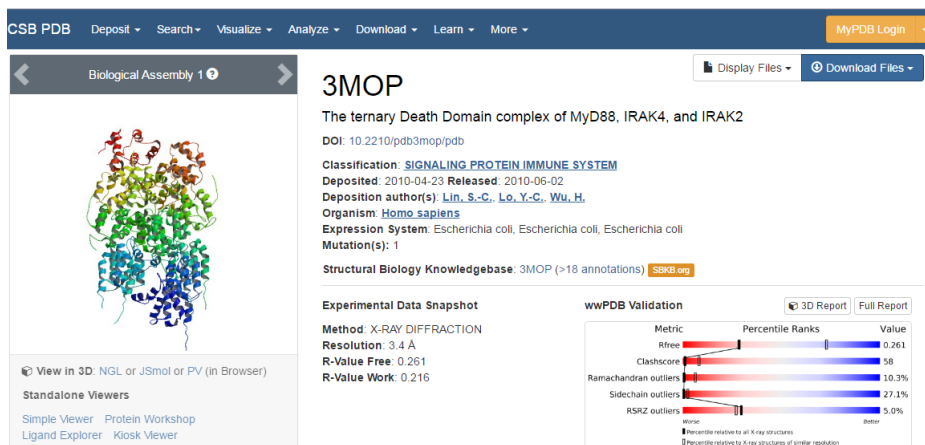
Esta estructura se corresponde en Pfam con el dominio TIR (*Toll Interleukin Receptor*). Este dominio es un dominio de señalización intracelular que se ha encontrado en el receptor de la interleukina 1, en el receptor Toll y en la proteína MYD88. Cuando está activado, el dominio TIR recluta a la proteína MYD88 en el citoplasma para iniciar la cascada de señales. Contiene tres regiones diferenciadas altamente conservadas, y media en las interacciones proteína-proteína entre los receptores y las señales de transducción. Motivos similares a TIR se han localizado también en proteínas vegetales asociadas a la resistencia a enfermedades.

A continuación se muestra el modelo obtenido con Swiss Model y la estructura correspondiente al modelo 2JS7. Se muestra el modelo obtenido para la isoforma 1, ya que los tres modelos obtenidos en las tres isoformas son iguales.



**Figura 2.51.** Modelo obtenido por Swiss Model para las isoformas 1, 2 y 3 de MYD88 (izquierda) y modelo estructural correspondiente a 2JS7 (derecha)

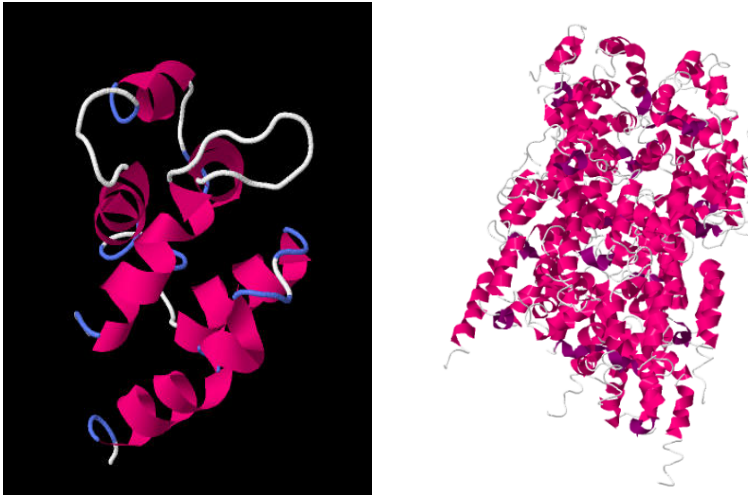
El modelo que se presenta a continuación, se ha empleado para la modelización de todas las isoformas de MYD88 (modelo 2 en las isoformas 1, 2, y 3, modelo 1 en la isoforma 4 y el modelo empleado en la isoforma 5). Se trata de la estructura 3MOP, correspondiente a un dominio proteico llamado DEATH:



**Figura 2.52.** Modelo 3MOP localizado en PDB

Este dominio es un módulo de interacción de proteínas compuesto por un paquete de seis hélices alfa. Está relacionado en secuencia y estructura con dominio death effector (DED) y el dominio de reclutamiento de caspasa (CARD), los cuales trabajan en rutas similares y muestran propiedades de interacción similares. En mamíferos, este dominio de interacción de proteínas se encuentra en muchas y diferentes proteínas. Este dominio puede aparecer en combinación con otros dominios, uno de los cuales es TIR. En humanos, este dominio aparece en 8 de los 30 receptores de TNF (*tumour necrosis factor*) conocidos. Este dominio media en la asociación de los receptores, señal de comienzo de los eventos que llevan a la apoptosis. Sin embargo, se cree que en el caso de otras proteínas como MYD88, este dominio no está directamente involucrado en la muerte celular. En estas proteínas este dominio presenta relación con la inmunidad innata, comunicando con los receptores de la familia Toll a través de proteínas adaptadoras como MYD88 (24).

A continuación se muestra el modelo generado por Swiss Model y el correspondiente a la estructura 3MOP. Se muestra la isoforma 1 ya que todos los modelos son iguales.



**Figura 2.53.** Modelo obtenido por Swiss Model para las isoformas 1, 2,3, 4 y 5 de MYD88 (izquierda) y modelo estructural correspondiente a 3MOP (derecha)

En el caso de la isoforma 4, el segundo de los modelos estructurales empleados para la modelización corresponde a una molécula vírica. Dado que el modelo obtenido solapa con el correspondiente al dominio death, no se avanzará más en su estudio.

Como resumen, se puede decir que la proteína MYD88 presenta dos dominios principales que se localizan en las isoformas 1, 2, y 3. El dominio TIR y el dominio DEATH. Sin embargo, las isoformas 4 y 5 presentan solamente el dominio DEATH. En base a su localización en la secuencia proteica, las mutaciones relacionadas con la LLC aparecen asociadas al dominio TIR.

### **2.2.6. Búsqueda de fármacos**

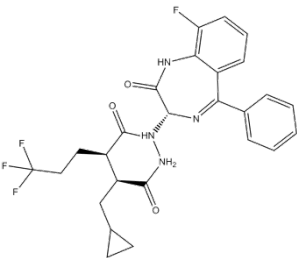
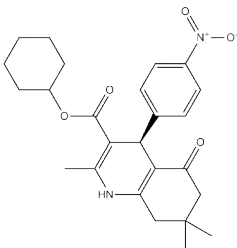
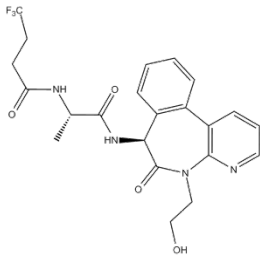
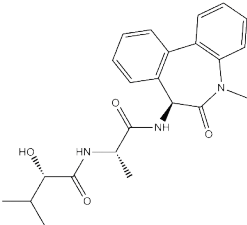
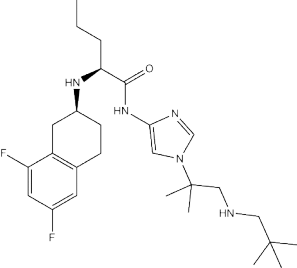
La tabla VI muestra los fármacos localizados para las tres proteínas, su actividad y su estructura química.

Como se puede ver, todos ellos inhiben la actividad de la proteína de alguna manera. En el caso de los fármacos para NOTCH1, casi todos ellos están implicados en terapias de cáncer (25; 26; 27; 28). De ellos, el más interesante a priori parece ser PF-03084014, ya que está implicado en linfomas y leucemias (28).

En el caso de SF3B1, la modulación de la actividad de SF3b por pequeñas moléculas como la Spliceostatin A puede ser empleada como terapia contra el cáncer (29).

El fármaco ST 2825 se ha relacionado con la neuroprotección después de daño cerebral en ratones (30).

**Tabla VI.** Fármacos disponibles para NOTCH1, SF3B1 y MYD88

<b>NOTCH1</b>		
Nombre	Actividad	Estructura química
BMS-983970	Pan-Notch inhibitor	
FLI-06	Inhibitor of Notch signaling	
LY3039478	Notch inhibitor	
LY-900009	Notch inhibitor	
PF-03084014	γ-secretase inhibitor	

---

**Tabla VI.** Continuación

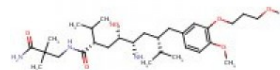
---

**SF3B1**

---

Spliceostatin A

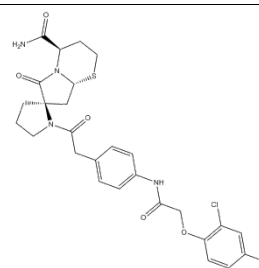
Inhibe tanto el splicing como la retención nuclear del pre-ARNm

**MYD88**

---

ST 2825

Inhibitor of MyD88 dimerization



---

En negrita se muestran los compuestos localizados en SwissDock

### 2.2.7. Identificación de los sitios de unión de los fármacos

La unión de los fármacos con las secuencias diana de las proteínas fue investigada mediante el programa SwissDock. Lamentablemente, la base de datos de ligandos ZINC, una base de datos de compuestos químicos disponibles comercialmente (<http://zinc.docking.org/>) no presentaba más que dos de los fármacos anteriormente indicados: LY3039478 y PF-03084014, ambos fármacos para NOTCH1. Al realizar el docking con NOTCH1, el programa ofrece la posibilidad de realizarlo con varias estructuras (figura 2.54)

De las 9 estructuras presentadas, 3 de ellas han sido identificadas en la modelización de NOTCH1: 2F8Y y 2HEO, correspondientes a repeticiones ANK, y 3ETO, dominio LNR. De los 6 restantes, 4 corresponden a repeticiones ANK (1YMP, 1YYH, 2QC9 y 2F8X), 1 a dominio LNR (3IO8) y 1 a dominio EGF-like (2VJ3). Por ello, se realizaron simulaciones con los dominios 2HEO, 3ETO y 2VJ3 para así realizar las búsquedas en regiones diferentes de las proteínas.

**9 hits:**

▲	PDB	Description	Type	Hit type
+	1YMP	Notch 1 protein	X-ray diffraction	PDB Hits
+	1YYH	Notch 1, ankyrin domain	X-ray diffraction	PDB Hits
+	2F8X	Recombining binding protein suppressor of hairless, isoform 4	X-ray diffraction	PDB Hits
+	2F8Y	Notch homolog 1, translocation-associated (drosophila)	X-ray diffraction	PDB Hits
+	2HE0	Notch1 preproprotein variant	X-ray diffraction	PDB Hits
+	2QC9	Notch 1 protein	X-ray diffraction	PDB Hits
+	2VJ3	Neurogenic locus notch homolog protein 1	X-ray diffraction	PDB Hits
+	3ETO	Neurogenic locus notch homolog protein 1	X-ray diffraction	PDB Hits
+	3I08	Neurogenic locus notch homolog protein 1	X-ray diffraction	PDB Hits

Showing 1 to 9 of 9 entries

Cancel Select for docking

**Figura 2.54.** Estructuras PDB con las que SwissDock identifica a NOTCH1

## Interacción LY3039478 con NOTCH1

### 2HE0

La interacción 2HE0-LY3039478 simulada por el programa indica que existen varios sitios posibles de unión del ligando y la molécula. El valor de  $\Delta G$ , que nos indica la afinidad del ligando con el receptor, varía entre -8,04 y -6,21. El ligando puede unirse a un total de 5 localizaciones, con variaciones en su orientación en cada una de ellas (anexo 5). La mayor parte de la interacción tiene lugar en las regiones que no presentan hélices alfa.

### 3ETO

La interacción 3ETO-LY3039478 simulada por el programa también indica más de un sitio de unión del ligando. El valor de  $\Delta G$  varía entre -8,33 y -6,19. El ligando puede unirse a dos localizaciones, con variaciones en su orientación en ambas (anexo 5). Las interacciones se realizan en regiones sin estructura secundaria aparente.

### 2VJ3

La interacción 2VJ3-LY3039478 simulada indica la existencia de 5 localizaciones con variaciones en la orientación (anexo 5). El valor de  $\Delta G$  varía entre -7,31 y -5,74.

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos para los tres motivos analizados, la mayor afinidad parece ser la encontrada con el motivo 3ETO (dominio LNR). Si seguimos la localización de los dominios realizada sobre la secuencia por Pfam (figura 2.43), parece que este fármaco no interactúa con la región en la que se localizan las mutaciones relacionadas con la leucemia linfática crónica.

## **Interacción PF-03084014 con NOTCH1**

### **3HEO**

La interacción 3HEO-PF-03084014 simulada por el programa indica la existencia de 5 localizaciones posibles (anexo 6). Todas ellas presentan variación en la orientación. La mayoría se localizan en regiones sin estructura secundaria, aunque dos de ellas parecen interactuar con las hélices alfa. El valor de  $\Delta G$  varía entre -10,78 y -6,46.

### **3ETO**

La interacción 3ETO-PF-03084014 simulada por el programa indica la localización de 2 sitios posibles (anexo 6) con variaciones en su orientación en ambas. El valor de  $\Delta G$  varía entre -9,06 y -5,58.

### **2VJ3**

El programa no ha encontrado ningún sitio de interacción de este dominio con PF-03084014.

### **3I08**

En la base de datos PDB esta estructura aparece asociada a las  $\gamma$ -secretasas. Dado que PF-03084014 es un inhibidor de las  $\gamma$ -secretasas, se ha realizado para este fármaco el acoplamiento también con esta estructura. Los resultados indican la existencia de un único sitio de acoplamiento (anexo 6), con variaciones en la orientación. El valor máximo de  $\Delta G$  es de -8,45, y el mínimo es -6,56.

A la vista de los resultados obtenidos, parece que este fármaco tampoco interactúa con la región en la que se sitúan las mutaciones recurrentes.



No obstante, cabe destacar en ambos casos que la región en la que se encuentran las mutaciones recurrentes corresponde a un dominio de función desconocida (figura 2.42) que no aparece recogido en el listado de dominios que Swiss Dock emplea.

### 3. Conclusiones

Las conclusiones del trabajo realizado son las siguientes:

1. El gen NOTCH1 se sitúa en el cromosoma 9 en el genoma humano y no presenta pseudogenes. Las mutaciones recurrentes asociadas a la LLC se localizan en el último de los 34 exones que posee el gen.
2. En el interior de uno de los intrones de NOTCH1 se ha localizado un microARN.
3. El gen NOTCH1 se ha identificado en más especies. Los alineamientos realizados reflejan un grado de conservación alto.
4. La proteína NOTCH1 presenta diferentes dominios estructurales a lo largo de su secuencia. Las mutaciones recurrentes se sitúan en un dominio de función desconocida.
5. Existen diferentes fármacos que interactúan con NOTCH1. La mayoría de ellos han sido estudiados como terapia para diferentes tipos de cáncer. Sería interesante realizar un estudio con ellos en el caso de la LLC.
6. El gen SF3B1 se sitúa en el cromosoma 2 en el genoma humano y tampoco presenta pseudogenes. Las mutaciones recurrentes asociadas a la LLC se localizan en el medio de la secuencia, en los exones 15 y 16 de los 25 que posee el gen.
7. El gen SF3B1 se ha identificado en más especies. Los alineamientos realizados indican un grado de conservación alto y ligeramente superior al de NOTCH1.
8. Los análisis de Swiss Model y la búsqueda en Pfam con la secuencia de la proteína SF3B1 han dado resultados ligeramente diferentes. En ambos casos, no obstante, se ha localizado en la proteína un único motivo relacionado con SF3B1, en el que se localizarían las mutaciones recurrentes asociadas a LLC.
9. Se ha localizado un fármaco asociado a SF3B1 que ya está siendo probado en terapias para la LLC.

10. El gen MYD88 se localiza en el cromosoma 3 en el genoma humano. No presenta pseudogenes, pero sí variantes transcripcionales, concretamente 5, que varían en su tamaño y el número de exones. Las mutaciones relacionadas con la LLC se localizan en el penúltimo y el último de los exones en las variantes.

11. El gen MYD88 se ha identificado en más especies. Los alineamientos realizados demuestran que las isoformas 4 y 5 son muy diferentes a las demás isoformas y al resto de secuencias analizadas.

12. La proteína MYD88 presenta dos motivos proteicos en su estructura. Las isoformas 4 y 5 carecen de uno de esos motivos, en el que se localizan precisamente las mutaciones recurrentes. La importancia funcional de este motivo y las diferencias encontradas en el alineamiento parecen indicar que las isoformas 4 y 5 no son funcionales.

13. Se ha localizado un único fármaco para MYD88 que hasta la fecha no se ha relacionado con las terapias en cáncer.

En este trabajo se han empleado herramientas bioinformáticas para el análisis genómico y proteico de NOTCH1, SF3B1 y MYD88, genes que presentan mutaciones recurrentes en la LLC. El empleo de estas herramientas bioinformáticas ha permitido localizar las mutaciones recurrentes y analizar las características estructurales de las proteínas.

En el gen NOTCH1, las mutaciones recurrentes analizadas se localizaron en el último exón, el 34. Estructuralmente este exón está presente en el dominio de función desconocida identificado por Pfam. Esta región se conoce como la región PEST, llamada así por ser rica en prolina, ácido glutámico, serina y treonina. Esta región regula la estabilidad del dominio intracelular de NOTCH1 (NICD) (31). Como se ha indicado en la introducción, este dominio intracelular es el encargado de la interacción en el núcleo con la cascada de genes (1). Es por ello que se trata de una región funcionalmente importante, lo que también se pone de manifiesto en la elevada homología que esta región presenta en los alineamientos (figura 2.25).

En los análisis BLAT y BLAST realizados para la localización de regiones similares en el genoma, se ha encontrado que en el interior de la secuencia de uno de los intrones de NOTCH1 se localiza un microARN. Este tipo de secuencias, que inicialmente se creyeron específicas del gusano de seda *Caenorhabditis elegans*, se encontraron también en gran cantidad de organismos incluidos los humanos (32). Aunque se conocen cientos de estas secuencias, la función de estas es todavía desconocida en la inmensa mayoría de los casos (33). No obstante, cabe destacar dos hechos significativos relacionados con este tipo de secuencias. Por un lado, un estudio de 2005 identificó a una serie de microARNs implicados en la regulación de genes diana de la ruta NOTCH (33). Por otro lado, se han identificado microARNs relacionados con la leucemia linfoblástica aguda en niños (32). Por ello, la presencia de este microARN en un intrón de NOTCH1 quizás deba ser objeto de un estudio más exhaustivo.

En el gen SF3B1, las mutaciones recurrentes se localizaron en los exones 15 (K700E) y 16 (G742D), dentro del dominio SF3B1. Este dominio tiene un papel relevante en la formación del complejo U2, y prueba de ello es la elevada conservación de esta región en los diferentes organismos (figura 2.26). Es lógico pensar que mutaciones en esta región puedan provocar trastornos celulares que llevan a la aparición de cáncer.

Los análisis BLAT muestran homología con un fragmento de LCP2 (figura 2.17). Aunque no existe ninguna relación aparente entre ambas proteínas, y no se ha localizado ningún motivo con la base de datos CDD, una búsqueda de esta proteína en PDB nos indica que posee un dominio SAM. Este dominio no tiene relación con la proteína SF3B1, pero sí se cree que posee la habilidad de unirse a ARN (34), lo que podría estar relacionado con la homología detectada.

En el gen MYD88 las mutaciones se localizan en el penúltimo (M23T) y último (L265P) de los exones en cada una de las cinco isoformas. Aparecen también en regiones altamente conservadas en las especies analizadas (figura 2.27), y se localizan según los análisis estructurales en el dominio TIR. Se trata de la región encargada de la unión con el receptor Toll-like (TLR) (). Es interesante el

hecho de que las isoformas 4 y 5 no presentan este dominio. También se observó que en el alineamiento realizado estas dos isoformas presentan una homología bastante menor con respecto al resto de secuencias. Por todo ello se puede deducir que las isoformas 4 y 5 de MYD88 no son funcionales, o por lo menos no realizan la función asociada a MYD88.

Los análisis de búsqueda de regiones similares en el genoma no han encontrado ningún resultado significativo salvo la presencia de una marca de acetilación de la histona H3. Se trata de modificaciones de la cromatina que forman parte de lo que se conoce como el código de las histonas (35).

La existencia de estas mutaciones recurrentes asociadas a la LLC hace pensar en que tal vez estos genes o algunos relacionados con ellos puedan ser objeto de terapia en la lucha contra la LLC. Algunos de los fármacos que se emplean hoy en día provocan resistencia en algunos pacientes, y combinar estas terapias con otras más individualizadas puede ser la solución (36). Los fármacos localizados en este trabajo están relacionados en su mayoría con tratamientos de cáncer. Especialmente llamativos son el PF-03084014 y la spliceostatina-A. El primero de ellos es un inhibidor de las  $\gamma$ -secretasas. Estas enzimas participan en la ruptura de la fracción intracelular de NOTCH1 que migrará después al núcleo (37). Aunque su molécula diana no es NOTCH1, sí puede existir algún tipo de acoplamiento con esta debido a la relación de las  $\gamma$ -secretasas y NOTCH1. De hecho, se han encontrado regiones de interacción en alguno de los dominios analizados.

Cuando se introduce el término  $\gamma$ -secretasa en PDB se obtiene una estructura, 3I08, que se encuentra dentro de los motivos detectados por Swiss Dock para NOTCH1 (figura 2.54). Por ello, además de los tres motivos ya mostrados en resultados, se realizó el análisis con esta estructura. El programa ha indicado una única posición de interacción con 3I08 (anexo 6). Es muy probable que esta sea la interacción que ocurre en las células.

La spliceostatina-A es un inhibidor del spliceosoma, y ya se ha encontrado una utilidad terapéutica en la LLC (38). Lamentablemente, no se ha podido realizar

el análisis de acoplamiento de este compuesto con SF3B1, ya que no se ha encontrado en la base de datos del programa Swiss Dock.

A la vista del trabajo realizado y de las conclusiones obtenidas, se puede decir que en general los objetivos del trabajo se han cumplido. Se ha realizado un análisis genómico y proteómico de tres genes con mutaciones recurrentes asociadas a la LLC, y se han identificado fármacos relacionados con ellos. Este último punto, el de la identificación de los fármacos y la localización de las interacciones con las proteínas, es el que no ha cumplido todas las expectativas. No obstante, ya en el plan de trabajo se indicó que quizás estos serían los puntos más conflictivos, porque la localización de los fármacos choca en muchas ocasiones con cuestiones comerciales de patentes que no permiten acceder a toda la información.

## 4. Glosario

- LLC: Leucemia Linfática Crónica
- NOTCH1: Neurogenic locus notch homolog protein 1
- SF3B1: Splicing factor 3 subunit 1
- MYD88: Myeloid differentiation primary response protein MYD88
- EGF: Epidermal Growth Factor
- CDS: Coding sequence
- BLAT: BLAST-like alignment tool
- BLAST: Basic Local Alignment Search Tool

## 5. Bibliografía

1. Fabbri G., Dalla-Favera R., 2016. The molecular pathogenesis of chronic lymphocytic leukaemia. *Nat. Rev.* 16: 145-162.
2. Goldin L.R., Bjorkholm M., Kristinsson S.Y., Turesson I., Landgren O., 2009. Elevated risk of chronic lymphocytic leukemia and other indolent non-Hodgkin's lymphomas among relatives of patients with chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica* 94: 647-653.
3. Improgo Ma.R., Brown J.R., 2013. Genomic approaches to chronic lymphocytic leukemia. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 27: 157-171.
4. Fabbri G., Rasi S., Rossi D., Trifonov V., Khiabani H., et al., 2011. Analysis of the chronic lymphocytic leukemia coding genome: role of NOTCH1 mutational activation. *J. Exp. Med.* 208: 1389-1401.
5. Puente X.S., Pinyol M., Quesada V., Conde L., Ordoñez G.R. et al., 2011. Whole-genome sequencing identifies recurrent mutations in chronic lymphocytic leukaemia. *Nature*, 475: 101-105.
6. Wang L., Lawrence M.S., Wan Y., Stojanov P., Sougnez C., et al., 2011. SF3B1 and other novel cancer genes in chronic lymphocytic leukemia. *N. Engl. J. Med.* 365:2497-2506.
7. Quesada V., Conde L., Villamor N., Ordóñez G.R., Jares P., et al., 2012. Exome sequencing identifies recurrent mutations of the splicing factor SF3B1 gene in chronic lymphocytic leukemia. *Nat. Genet.* 44: 47-52.
8. Cheng H., Jiang Z., 2012. The essential adaptors of innate immune signaling. *Protein & Cell* 4: 27-39.
9. Guièze R., Wu C.J., 2015. Genomic and epigenomic heterogeneity in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 126: 445-453.
10. Karro, J.E., Yan, Y., Zheng D., Zhang Z., Carreiro N., Cayting P., Harrison P. y Gerstein M. 2007. Pseudogene.org: a comprehensive database and comparison platform for pseudogene annotation. *Nuc.Acid.Res.* 35: D55-D60.
11. InterPro. [www.ebi.ac.uk/interpro/entry/IPIR000800](http://www.ebi.ac.uk/interpro/entry/IPIR000800). Fecha: 4-Abril-2017.
12. Tashima, S., Shimada, S., Yamaguchi, K., Tsuruta, J. y Ogawa, M., 2000. Expression of brain-type glycogen phosphorylase is a potentially novel early biomarker in the carcinogenesis of human colorectal carcinomas BGP in Carcinogenesis of Colorectal Cancer. *Am. J. Gastroenterol.* 95: 255-263.
13. Li C., Zhu B., Chen J., Huang X., 2015. Novel prognostic genes of diffuse large B-cell lymphoma revealed by survival analysis of gene expression data. *Onco Targets Ther.* 18: 3407-3413.
14. Batzer, M.A. y Deininger, P.L., 2002. Alu repeats and human genomic diversity. *Nature Reviews: Genetics* 3: 370-379.
15. Tutar, Y., 2012. Pseudogenes. *Comp. Func. Genomics*, article ID 424526.



16. Vardar D., North C.L., Sanchez-Irizarry C., Aster J.C., Blacklow S.C., 2003. Nuclear magnetic resonance structure of a prototype Lin12-Notch repeat module from human Notch1. *Biochemistry* 42: 7061-7067.
17. Kelley M.R., Kidd S., Young M.W., 1987. Mutations altering the structure of epidermal growth factor-like coding sequences at the *Drosophila* Notch locus. *Cell* 51: 539-548.
18. Mosavi L.K., Minor D.L.Jr, Peng Z.Y., 2002. Consensus-derived structural determinants of the ankyrin repeat motif. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99: 16029-16034.
19. UniProt. <http://www.uniprot.org/>. Fecha: 03-Mayo-2017
20. Will C.L., Urlaub H., Achsel T., Gentzel M., Wilm M., Luhrmann R., 2002. Characterization of novel SF3b and 17S U2 snRNP proteins, including a human Prp5p homologue and an SF3b DEAD-box protein. *EMBO J.* 21: 4978-4988.
21. Li Y., Chen Z.Y., Wang W., Baker C.C., Krug R.M., 2001. The 3'-end-processing factor CPSF is required for the splicing of single-intron pre-mRNAs in vivo. *RNA* 7: 920-931.
22. Oltra E., Verde F., Werner R., D'Urso G., 2004. A novel RING-finger-like protein Ini1 is essential for cell cycle progression in fission yeast. *J. Cell Sci.* 117: 967-974.
23. Hryciw T., Tang M., Fontanie T., Xiao W., 2002. MMS1 protects against replication-dependent DNA damage in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mol. Genet. Genomics* 266: 848-857.
24. O'Neill L.A., Dunne A., Edjeback M., Gray P., Jefferies C., Wietek C., 2003. Mal and MyD88: adapter proteins involved in signal transduction by Toll-like receptors. *J. Endotoxin Res.* 9: 55-59.
25. Gavai A.V., Zhao Y., O'Malley D., Fink B., Quesnelle C., Norris D., et al., 2014. BMS-983970, an oral pan-Notch inhibitor for the treatment of cancer. *Cancer Res.* 74: suppl
26. Massard C., Azaro A., Le Tourneau C., Soria J.-C., Alt M., et al., 2015. First-in-human study of LY3039478, a Notch signalling inhibitor in advanced or metastatic cancer. *J. Clin. Oncol.* 33: suppl
27. Pant S., Jones S.F., Kurkijan C.D., Infante J.R., Moore K.N., et al., 2016. A first-in-human phase I study of the oral Notch inhibitor, LY900009, in patients with advanced cancer. *Eur. J. Cancer* 56: 1-9.
28. Papayannidis C., DeAngelo D.J., Stock W., Huang B., Shaik M.N., et al., 2015. A phase 1 study of the novel gamma-secretase inhibitor PF-03084014 in patients with T-cell acute lymphoblastic leukemia and T-cell lymphoblastic lymphoma. *Blood Cancer J.* 5: e350.
29. Webb T.R., Joyner A.S., Potter P.M., 2013. The development and application of small molecule modulators of SF3b as therapeutic agents for cancer. *Drug Discov. Today* 18: 43-49.
30. Zhang H.S., Li H., Zhang D.D., Yan H.Y., Zhang Z.H., Zhou C.H., Ye Z.N., Chen Q., Jiang T.W., Liu J.P., Hang C.H., 2016. Inhibition of myeloid

- differentiation factor 88 (MyD88) by ST2825 provides neuroprotection after experimental traumatic brain injury in mice. *Brain Res.* 1643: 130-139.
31. Kopan R., Llagan M.X., 2009. The canonical Notch signaling pathway: unfolding the activation mechanism. *Cell* 137: 216-233.
  32. Bartel D.P., 2004. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism and function. *Cell* 116: 281-297.
  33. Lai E.C., Tam B., Rubin G.M., 2005. Pervasive regulation of *Drosophila* Notch target genes by GY-Box-, Brd-box-, and K-box-class microRNAs. *Genes & Development* 19: 1067-1080.
  34. Kim C.A., Bowie J.U., 2003. SAM domains: uniform structure, diversity of function. *Trends Biochem. Sci.* 28: 625-628.
  35. Jenuwein T., Allis C.D., 2001. Translating the Histone Code. *Science* 293: 1074-1080.
  36. Woyach J.A., Johnson A.J., 2015. Targeted therapies in LLC: mechanisms of resistance and strategies for management. *Blood* 126: 471-477.
  37. Shih Ie.M., Wang T.L., 2007. Notch signaling, gamma-secretase inhibitors, and cancer therapy. *Cancer Res.* 67: 1879-1882.
  38. Larrayoz M., Blakemore S.J., Dobson R.C., Blunt M.D., Rose-Zerilli M.J.J., et al., 2016. The SF3B1 inhibitor spliceostatin A (SSA) elicits apoptosis in chronic lymphocytic leukaemia cells through downregulation of Mcl-1. *Leukemia* 30: 351-360.

## 6. Anexos

Listado de anexos que se presentan a continuación:

- Anexo 1: custom tracks
- Anexo 2a: Alineamiento secuencia proteica NOTCH1
- Anexo 2b: Alineamiento secuencia CDS NOTCH1
- Anexo 3a: Alineamiento secuencia proteica SF3B1
- Anexo 3b: Alineamiento secuencia CDS SF3B1
- Anexo 4a: Alineamiento secuencia proteica MYD88
- Anexo 4b: Alineamiento secuencia CDS MYD88
- Anexo 5: Interacción LY3039478 con NOTCH1
- Anexo 6: Interacción PF-03084014 con NOTCH1

**Anexo 1.** *Custom tracks* empleadas para la localización de las mutaciones recurrentes en *Genome Browser*

**NOTCH1**

track name=P2515Rfs\*4 description="P2515Rfs\*4" visibility=1 color=0,0,255  
chr9 136496186 136496201

track name=F2482Ffs\*2 description="F2482Ffs\*2" visibility=1 color=255,0,0  
chr9 136496286 136496298

**SF3B1**

track name=K700E description="K700E" visibility=1 color=0,0,255  
chr2 197402099 197402110

track name=G742D description="G742D" visibility=1 color=255,0,0  
chr2 197401879 197401886

**MYD88**

track name=L265P description="L265P" visibility=1 color=0,0,255  
chr3 38141138 38141152

track name=M232T description="M232T" visibility=1 color=255,0,0  
chr3 38140759 38140777

## Anexo 2a. Alineamiento de la secuencia proteica de NOTCH1

```

Humano      -----MPLLAPLLCL-ALLPALAARGPRCSQPGETCLNGGKCEA-ANGTEACVCG
Ratón      -----MPRLLTPLLCL-TLLPALAARGLRCSQPSGTCLNGGRCEV-ANGTEACVCS
Rata       -----MPRLAPLLCL-TLLPALAARGLRCSQPSGTCLNGGRCEV-ANGTEACVCS
Gallo      MGRCSAAHPRGVHCPGLCA-VPDALLFPVGRCTQLAESCLNGGKCEV-FLNGTEVCQCS
Rana       -----MYRIGLLVL-IWSLLGLAQGLRCTQTAEMCLNGGRCEMTPGGTGVCLCS
Pez-cebra-a -----MNRFLVKLTLTLLTAASLATVAQQRCS---SEYCNNGGICEYKPSGEASCRCP
Pez-cebra-b -----MHLFFVKLIVV--ISLNTLTQGLEC---SEKCNNGGTCEPTADGRGECKCL
Trucha     -----MYRFFVKLTFILPVI--VITQGLRCSLTTEESCLNGGRCEASSDRNGEGRCT
                                     * . *      * * * * *      .      * *

Humano      GAFVGPQCQDPNPCL-STPCKNAGTCHVVDRRGVADYACSCALGFSGPLCLTPLDNACLT
Ratón      GAFVGPQCQDSNPCL-STPCKNAGTCHVVDHGGTVADYACSCPLGFSGPLCLTPLDNACLA
Rata       GAFVGPQCQDPSNPCL-STPCKNAGTCHVVDHGGIVADYACSCPLGFSGPLCLTPLDNACLA
Gallo      SAHMGERCQLPNPCL-SSPCKNAGTCHVVDHGGIVADYACSCPLGFSGPLCLTPLDNACLA
Rana       SSYFGERCQYPNPCALKNQCMNFGTCEPVLLGNADFTCHCPVGFVDKVCVCLTPVDNACVN
Pez-cebra-a ADFVGAQCQFPNPCL-PSPCRNGGVCVPRQMQGNEVGVKDCVLFSDRLCLTPVNHACMN
Pez-cebra-b DLYAGPACQFRNPCL-QSPCRNGGVCRLITSANKVDFVCNCSLGYTDRLCLTPVNHACMN
Trucha     SDYVGSRCQYSNPCL-PSPCRNGGECRAVSHGNTFEFHCKRCLGFSQDLCLTPVNHACMS
           . * * * . * * * * * .      * * : * : : : * * * * : . * :

Humano      NPCRNGGTCDLLT-LTEYKRCRPPGWSGKSCQQADPCASNPCANGGQCLPFESYICRCP
Ratón      NPCRNGGTCDLLT-LTEYKRCRPPGWSGKSCQQADPCASNPCANGGQCLPFESSYICRCP
Rata       NPCRNGGTCDLLT-LTEYKRCRPPGWSGKSCQQADPCASNPCANGGQCLPFESSYICGCP
Gallo      NPCRNGGTCDLVT-LSYKRCRPPGWSGKTCQQADPCASNPCANGGQCVPFESYICRCP
Rana       NPCRNGGTCCELLSSVDYRCRPPGWTGDSQQADPCASNPCANGGKCLPFETQYICRCP
Pez-cebra-a SPCRNGGTCSELLT-LDTFTCRCPGWSGKTCQLADPCASNPCANGGQCSAFESHYICTCP
Pez-cebra-b APCRNGGTCELTS-IHNYRCKRPPGWSGKTCQQADPCASNPCANGGQCSPFDSDFLCHCT
Trucha     SPCRNGGTCDLIT-LSYRRCRPPGWSGKTCQIANPCASNPCANGGQCSPFESHYICACL
           * * * * * . * : : : * : * * * : * : * * * * * * * * : * : : * *

Humano      PSFHGPTCRQDVNECGKPLGCRHGGTCHNEVGSYRCVCRATHTGPNCERPYVPCSPSPC
Ratón      PGFHGPTCRQDVNECSQNPGLCRHGGTCHNEIGSYRCACRATHTGPHCELPIVPCSPSPC
Rata       PGFHGPTCRQDVNECSQNPGLCRHGGTCHNEIGSYRCACRATHTGPHCELPIVPCSPSPC
Gallo      AGFHGANCKQDVNECNISPPVCKNGGSCNTEVGTQCSCKPAYTGQNCHELYVPCNPSPC
Rana       SGFHGATCKQDINECSQNP--CRNGGQCLNEFGSYRCNCQNRFTGRNCEEPYVPCNPSPC
Pez-cebra-a PNFHGQTCRQDVNECAVSPSPCRNGGTCINEVGSYLCRCPPEYTGPHCQLYQPCPLPSPC
Pez-cebra-b PYFSGQTCRQDVNECAQIPSPCKNGGVCENGVTYHCNCPAEYTGKHCESLYQPCNPSPC
Trucha     PAFHGQTCRQDVNECAQMSPPCRNGGMCVNEVGSYHRCRCPPEYTGANCETPYMPCNPSPC
           * * . * : * : * * *      * : : * * * * * . * : * * * * *

Humano      QNGGTCRPTGDTVTHECACLP-----FTGQNCENIDDCPGN
Ratón      QNGGTCRPTGDTTHECACLP-----FAGQNCENVDDCPGN
Rata       QNGGTCRPTGDTTHECACLP-----FAGQNCENVDDCPGN
Gallo      QNGGTCRPTGDTTTHCACLP-----FTGQNCENIDDCPGN
Rana       LNGGTCRPTGDTTTHCACLP-----FSGQNCENIDDCPSN
Pez-cebra-a RSGGTCVQTSDDTTHCACLP-----FTGQTCENVDDCTQH
Pez-cebra-b LHGGTCVQKGETSYECCLPGRQEFVLIMRKLNDYFLMLVFIGFSGQNCENIDDCPDH
Trucha     HSGGTCVQKGDITTHCACLP-----FTSQNCENIDDCPDH
           * * * * . . : : : * : * * * *      * : . * : * : * * * * :

```

(\* ) residuos iguales (.,:) residuos químicamente equivalentes



Anexo 2a. continuación

Humano VDIDECDDPDPCHYGSCKDGVATFTCLCRPGYTGHHCEITNINECSSQPCRHHGGTCQDRDNA  
Ratón VDIDECDDPDPCHYGSCKDGVATFTCLCQPGYTGHHCEITNINECHSQPCRHHGGTCQDRDNS  
Rata VDIDECDDPDPCHYGLCKDGVATFTCLCQPGYTGHHCEITNINECHSQPCRHHGGTCQDRDNY  
Gallo IDIDECNPDPCHYGTCKDSIAAFTCLCQPGYTGHRCDININECQSQPCRNGGTCQDRDNA  
Rana QDINECIPDPCHYGTCKDGIATFTCLCRPGYTGRLCDNDINECLSQCQNGGQCTDRENG  
Pez-cebra-a LDINECASSPCHYGVCRDGVASFTCDCRPGYTGRLCETNINECLSQCPCRNGGTCQDRENA  
Pez-cebra-b TDVDECLSNPCHYGTCKDGLASFTCVCRAGFMGRLEININECLSQCQNGGTCQDRENA  
Trucha TDINECYSDDPCHYGTCKDGLATFTCYCHPGYTGRLCETNINECLSQCQNGGTCQDRENT  
\*.:\*\* .\*\*\*\*\* \*:\*.:\*.\*\* \*: \*: \*: \*: :\*\*\*\*\* \*\*\*:.:\*\* \* \*\*.\*

Humano YLCFLKGTTPNCEINLDDCASSPCDSGTCLDKIDGYECACEPGYTGSMCNINIDECAG  
Ratón YLCLCLKGTTGNCEINLDDCASNPDSGTCLDKIDGYECACEPGYTGSMCNVNIIDECAG  
Rata YLCLCLKGTTGNCEINLDDCASNPDSGTCLDKIDGYECACEPGYTGSMCNVNIIDECAG  
Gallo YNCLCLKGTTGNCEINLDDCASNPCDYKCIDKINGYECTCEPGYTGSMCNINIDECAS  
Rana YICTCPKGTGPNCEINLDDCASNPCDYKCIDKIDGYECTCEPGYTGSMCNINIDECAS  
Pez-cebra-a YICTCPKGTGPNCEINIDDKRKPDIYKCIDKINGYECVCEPGYSGSMCNINIDDCAL  
Pez-cebra-b YLCVCPKGTAGANCEINLDDCQSNPCDFGRCIDKINGYECACEPGYTGSMCNVNIIDECAL  
Trucha YICTCPKGTAGFNCEINLDDCKSKPCDYGRCIDKINSYECACEPGYAGAMCNINTDECAI  
\* \* \* \*\*\*:.\* \*\* \*:\*\*\* .\*\*\* \* \*:\*\*\*:.\* \*\*\*.\*\*\*\*\*:.\* \*\*\*:.\* \*\*.\*

Humano NPCHNGGTCEDGINGFTCRCPGEYHDPCLSEVNECNSNPVHGACRDSLNGYKCDPDPG  
Ratón SPCHNGGTCEDGIAGFTCRCPGEYHDPCLSEVNECNSNPCHGACRDLNGYKCDPDPG  
Rata SPCHNGGTCEDGIAGFTCRCPGEYHDPCLSEVNECNSNPCHGACRDLNGYKCDPDPG  
Gallo NPCHNGGTCEDGINGFTCLCPGEYHDPKCLSEVNECNSNPCHGRCHDLNGYKCDPDPG  
Rana NPCHNGGTCEDKINGFTCVCPDGYHDMCLSEVNECNSNPCHGTCEDGINGYKCDPDPG  
Pez-cebra-a NPCHNGGTCIDGVNSFTCLCPDGFDRATCLSQHNECNSNPCHGSCDLQINSYRCVCEAG  
Pez-cebra-b NPCHNGGTCVDGVNSFTCLCPGEYHDTTCQSQLNECLSNPCHGHCEDKVNNGYNCIDSG  
Trucha NPCHNGGTCIDGINSFTCLCPGEYSDATCLLQVNECGSNPCHGRQCDDLNGYRCFCDSG  
.\*\*\*:\*\*\*\*\* \* : .\*\*\* \* :\*: \* \* : \*\* \* \*\*\*:.\* \*\* \* \* :\*.\*\* \* \* \*

Humano WSGTNCIDINNNECESNPCVNGGTCMDTSGYVCTCREGFSGPNCQTNINECASNPCLNQG  
Ratón WSGTNCIDINNNECESNPCVNGGTCMDTSGYVCTCREGFSGPNCQTNINECASNPCLNQG  
Rata WSGTNCIDINNNECESNPCVNGGTCMDTSGYVCTCREGFSGPNCQTNINECASNPCLNQG  
Gallo WSGTNCIDINNNECESNPCMNGGTCMDTSGYICTCREGFSGPNCQTNINECASNPCLNQG  
Rana WSGSNCIDINNNECESNPCMNGGTCMDTGAYICTCRAGFSGPNCQTNINECASNPCLNRG  
Pez-cebra-a WMGRNCIDININECLSNPCVNGGTCMDTSGYVCTCRAGFSGPNCQTNINECASNPCLNQG  
Pez-cebra-b WSGVNCIDINNNECESNPCMNGGTCMDTSGYVCTCRAGFSGPNCQTNINECASNPCLNQG  
Trucha WGGPNCIDINNNECESNPCMNGGTCMDTSGYVCSRCRAGFSGPNCQTNINECASNPCLNQG  
\* \* \*\*\*:.\* \*\* \*\*\*:.\* \*\*\*:.\* \*\*\*:.\* \*\*\*:.\* \*\*\*:.\* \*\*\*:.\* \*\*\*:.\* \*\*\*:.\*

Humano TCIDDVAGYKCNCLLPYTGTATCEVVLAPCAP-SPCRNGGECRQSEDEYEFSCVCPGWQG  
Ratón TCIDDVAGYKCNCLLPYTGTATCEVVLAPCAT-SPCKNSGVCKESEDYEFSCVCPGWQG  
Rata TCIDDVAGYKCNCLLPYTGTATCEVVLAPCAT-SPCKNSGVCKESEDYEFSCVCPGWQG  
Gallo TCIDDVAGYKCNCLLPYTGTATCEVVLAPCAG-GPCKNGGECRESEDEYKRFSCSCP GWQG  
Rana TCIDDVAGYKCNCLLPYTGAICEAVLAPCSG-SPCKNGGECRESEDEYETFSCECPGWQG  
Pez-cebra-a SCIDDVAGFKCNCLLPYTGEVCEVVLAPCSP-RPCKNGGECRESEDFQSFSCNCPAGWQG  
Pez-cebra-b TCIDDVAGYKCNCLLPYTGT-----  
Trucha TCIDDVAGYKCNCLLPYTGMCEVLLAPCSPMPQPKNGGVCHESEDEYHFSCLCPEGWQG  
:\*\*\*\*\*:.\* \*\* \* \*\*\*

Anexo 2a. continuación

Humano QTCEVDINECVLSPCRHGASCQNTHGGRCHCQAGYSGRNCEIDIIDCRPNPCHNGGSCT  
Ratón QTCEVDINECVKSPCRHGASCQNTNGSYRCLCQAGYTGRNCESIDIIDCRPNPCHNGGSCT  
Rata QTCEIDINECVKSPCRHGASCQNTNGSYRCLCQAGYTGRNCESIDIIDCRPNPCHNGGSCT  
Gallo QTCEIDINECVKSPCRNGATCQNTNGSYRCLCRVGFAGRNCDDIDIIDCQPNPCHNGGSCT  
Rana QTCEIDMNECVNRPCRNGAMCQNTNGSYKCNCKPGYAGRHCETIDIIDCQPNPCHNGGSCT  
Pez-cebra-a QTCEVDINECVRNPCNTNGGVCENLRGGFQRCNPGFTGALCENDIIDCEPNPNSNGGVCQ  
Pez-cebra-b QTCEVDINECVKNPCRNDIAICQNSIGSYKCSCKAGYTGRNCETIDIIDCKPNPNSNGGFCK  
Trucha QTCEIDINECVKSPCRSGATCHNMVGSYRCSCRPGYTGQKCEDIDNCKPNPNSNGGLCR  
\*\*\*\*.\*:\*\*\*\*\* \*\* .. \*.\* \*.:\* \*.\*:\* \*.:\*\*\*\*\*.\*\*\*\*\*\* \*\* \*

Humano DGINTAFCDCLPGFRGTFCCEEDINECASDPCRNGANCTDCVDSYTCTCPAGFSGIHCENN  
Ratón DGINTAFCDCLPGFQGAFCCEEDINECASNPCQNGANCTDCVDSYTCTCPVGFNGIHCENN  
Rata DGVNAAFCDCLPGFQGAFCCEEDINECASNPCQNGANCTDCVDSYTCTCPTGFNGIHCENN  
Gallo DGIGTFFCECLAGFRGLKCEEDINECASNPCKNGANCTDCVNSYTCTCPSGFSGIHCENN  
Rana DGINMFFCNCNCPAGFRGPKCEEDINECASNPCKNGANCTDCVNSYTCTCQPGFSGIHCENN  
Pez-cebra-a DRVNGFVVCVLAGFRGERCAEDIDECVSAPCRNGGNTDCVNSYTCTCSCPAGFSGINCEIN  
Pez-cebra-b DAVNAFTCTCLPGFRGGRCEEDINECESNPCKNGANCTDCVNSYTCTCPPGFSGIHCENN  
Trucha DGVDSFVCTCLPGFRGGRCEHDINECESNPCKNGANCTDCVNSYTCTCQPGFSGINCENN  
\* :. \* \* \*\*:\* \* .\*:\*\* \* \*\*:\*.\*\*\*\*\*\*:\*\*\*\*\*:\* \*\*.\*:\*\* \* \*

Humano TPDCTESSCFNNGTCDVGINSFCLCPPGFTGSYCQHDVNECDSQPLHGGTCDQDGCYSY  
Ratón TPDCTESSCFNNGTCDVGINSFCLCPPGFTGSYCQYDVNECDSRPLHGGTCDQSYGTY  
Rata TPDCTESSCFNNGTCDVGINSFCLCPPGFTGSYCQYDVNECDSRPLHGGTCDQSYGTY  
Gallo TPDCTESSCFNNGTCDVGINFTCLCPGFTGSYCEHINECDSKPLNGGTCQDQSYGTY  
Rana TPDCTESSCFNNGTCDIGINTFSCQPPGFTGDYQHDINECDSKPLNGGTCQDQSYGAY  
Pez-cebra-a TPDCTESSCFNNGTCDVGISSFVCLPGFTGNQCQHDVNECDSRQCQNGGSCQDQSYGTY  
Pez-cebra-b TPDCTESSCFNNGTCDVGINSFCLCPKGFFTGNQCQHDINECDSRPMNGGTCQDQSYGTY  
Trucha TPDCTESSCFNNGTCDVGINFTCLCLPGFTGSYCQHDINECDSKPLNGGTCQDQSYGTY  
\*\*\*\*\*:\*\*\*\*\*:\* \* \* \*\*:\*.\*.:\* \* \*\*:\*.\*.:\* \* \*\*:\*.\*.:\* \* \*\*:\*.\*.:\* \*

Humano RCTCPQGYTGPNQNLVHWCDSAPCKNGGKCWQTHQYRCECPGWTGLYCDVPSVSCEV  
Ratón KCTCPQGYTGLNCQNLVLRWCDSAPCKNGGRCWQTNQYHCECRSGWTGVNCDVLSVSCEV  
Rata KCTCPQGYTGLNCQNLVLRWCDSAPCKNGGKCWQTNQYHCECRSGWTGFNCDVLSVSCEV  
Gallo KCTCPQGYTGLNCQNLVLRWCDSAPCKNGGKCWQTNLYRCECNSGWTGLYCDVPSVSCEV  
Rana KCTCPQGYTGLNCQNLVLRWCDSAPCKNGGKCWQTNFYRCECKSGWTGVYCDVPSVSCEV  
Pez-cebra-a KCTCPHGTYTGLNCQSLVLRWCDSAPCKNGGSCWQAGASFTCQCASGWTGLYCDVPSVSCEV  
Pez-cebra-b KCTCPQGYHGLNCQELVNWCKPSPCKNGGICRQSGTRYSCQCQGTGWGLYCDVPSVSCEV  
Trucha KCTCSHGTYTGVNCQNLVLRWCDSAPCKNGGSCWQAGSSYTCQCQGTGWGLYCDVPSVSCEV  
:\* \* :\*\* \* \*\*:\*.\*.:\* \* \*\*:\*.\*.:\* \* \*\*:\*.\*.:\* \* \*\*:\*.\*.:\* \*

Humano AAQRQGVVARLCQHGGLCVDAGNTHHCRCQAGYTGSYCEDLVDECSFSPCQNGATCTDY  
Ratón AAQKRGI DVTLQCQHGGLCVDEGDKHYCHCQAGYTGSYCEDEVDECSFNPQNGATCTDY  
Rata AAQKRGI DVTLQCQHGGLCVDEEDKHYCHCQAGYTGSYCEDEVDECSFNPQNGATCTDY  
Gallo AAKQQGIDVAHLRNSGLCVDSGNTHFCRCQAGYTGSYCEEQVDECSFNPQNGATCTDY  
Rana AAKQQGV DIAHLRNSGMCVDTGNTHFCRCQAGYTGSYCEEQVDECSFNPQNGATCTDY  
Pez-cebra-a AARQQGVSVAVLCRHAGQCVDAGNTHLCRCQAGYTGSYCEEQVDECSFNPQNGATCTDY  
Pez-cebra-b AAKQQGV DVVRLCRNSGQCLDAGNTHYCHCQAGYTGSYCEEQVDECSFNPQNGATCTDY  
Trucha AAKQQGV EVAHLRNSGQCLDAGNTHYRCQAGYMGSYCEEQVDECSFNPQNGATCTDY  
\*.:\*.:\*.:\* \*.:\*.:\* \*.:\*.:\* \*.:\*.:\* \*.:\*.:\* \*.:\*.:\* \*.:\*.:\* \*.:\*.:\* \*.:\*.:\* \*.:\*.:\*



Anexo 2a. continuación

Humano LGGYSCCKVAGYHGVCNCSEEEIDECLSHPCQNGGTCIDLPNTYKCSFPRGTQGVDHCEINVD  
Ratón LGGFSCCKVAGYHGSNCSEEEINECLSQPCQNGGTCIDLNTSYKCSFPRGTQGVDHCEINVD  
Rata LGGFSCCKVAGYHGSNCSEEEINECLSQPCQNGGTCIDLNTYKCSFPRGTQGVDHCEINVD  
Gallo LGGYSCECVAGYHGVCNCSEEEINECLSHPCQNGGTCIDLINTYKCSFPRGTQGVDHCEINVD  
Rana LGGYSCECVAGYHGVCNCSEEEINECLSHPCNHGGTCIDLINTYKCSFPRGTQGVDHCEINVD  
Pez-cebra-a LGGYSCEVPGYHGMNCSEKINECLSQPCQNGGTCIDLVNTYKCSFPRGTQGVDHCEIDID  
Pez-cebra-b LGGYSCEVPGYHGVCNCSEINECLSQPCQNGGTCIDLINTYKCSFPRGTQGVDHCEINID  
Trucha LGGYSCECLPGYHGVCNCSEKINECLSQPCQHGGTCIDLINTYKCSFPRGTQGIHCEINLD  
\*\*\*.\*\*:\*.: \*\*\*\* \*. :\*\*\*.\*\*:\*.:\*\*\*.\*\*: \*. :\*\*\*\*\*.\*\*\*.\*\*\*.\*\*:\*

Humano DCNPPVDPVSRSPKCFNNGTCDVQVGGYSCTCPPGFVGERCEGDVNECLSNPCDARGTQN  
Ratón DCHPPLDPASRSKCFNNGTCDVQVGGYTCTCPPGFVGERCEGDVNECLSNPCDPRGTQN  
Rata DCHPPLDPASRSKCFNNGTCDVQVGGYTCTCPPGFVGERCEGDVNECLSNPCDPRGTQN  
Gallo DCSFFFDPVTLGPKCFNNGKCTDRVGGYSICPPGFVGERCEGDVNECLSNPCDARGTQN  
Rana DCTPFYDSVLEPKCFNNGKIDRVGGYNCICPPGFVGERCEGDVNECLSNPCDPRGTQN  
Pez-cebra-a DCSPSVDPDLTGEPRCFNNGRCVDRVGGYGCVCPAGFVGERCEGDVNECLSDPCDPSGSYN  
Pez-cebra-b DCTPFTDPITHEPKCFNQGRCVDRVGGYHICPPGYVGERCEGDVNECLSNPCG---THS  
Trucha DCNPPSTDPLTYESKCFNKGQVDRVGGYHMCMPAGYVGERCEGDVNECLSDPCDLRGSYN  
\*\* \* \* : :\*\*\* \* \* \*:\*\*\*\*\* \* \* \*:\*\*\*\*\*.\*\*\*.\*\*\*.\*\*:\*

Humano CVQRVNDFHCECRAGHTGRRCESVINGCKGKPCKNGGTCVAVASNTARGFICKCPAGFEFGA  
Ratón CVQRVNDFHCECRAGHTGRRCESVINGCRGKPCKNGGVCAVASNTARGFICRCPAGFEFGA  
Rata CVQRVNDFHCECRAGHTGRRCESVINGCRGKPCRNGGVCAVASNTARGFICRCPAGFEFGA  
Gallo CVQRVNDYKCECRPGYAGRRCDTVVDGCKGKPCRNGGTCVAVASNTARGFICKCPAGFVGA  
Rana CIQLVNDYRCECRQFRTGRRCDVVVDGCKGLPCRNGGTCVAVASNTARGFICKCPAGFVGA  
Pez-cebra-a CVQLINDFRCECRGTGYTGKRCETVFNGKDTKPCNNGGTCVAVASNTARHGFIKCKPQPYSGS  
Pez-cebra-b CIQLKNNYRCECRGTGYTGHCKVFDGCKGKPCRNGGTCVAVASNTARHGFIKCKPQPYTGS  
Trucha CVQLTNSYRCECRGTGYTQRCDKVFVDGCKGRPCRNGGTCVAVASNNDGFIKCKPQPYTGS  
\*.\* \*\*.:\*\*\* \*.:\*\*\*.\*\*:\*.:\*\*\*.\*\*: \*. :\*\*\* \*\*\*\*\*. \*:\*\*\*: \* : \*\*:

Humano TCENDARTCGSLRCLNGGTCISGPRSPTCLCLGPFTEGPCQFPASSPCVGSNPNQYQGTG  
Ratón TCENDARTCGSLRCLNGGTCISGPRSPTCLCLGFTTEGPCQFPASSPCVGSNPNQYQGTG  
Rata TCENDARTCGSLRCLNGGTCISGPRSPTCLCLGFTTEGPCQFPASSPCVGSNPNQYQGTG  
Gallo TCENDSHTCGTLHCLNGGTCISMHKSCKVCAAAFTEGPCQFPASSPCVGSNPNQYQGTG  
Rana TCEYDARTCGSLRCLNGGTCISVLKSSKVCSEGYTGATCQYPVSPCA-SRPCYNGGTC  
Pez-cebra-a SCEYDSQSCGSLRCLNGGTCVSGHLSPRCLCAPGFSGHECQTRMDSPCV-VNPNQYQGTG  
Pez-cebra-b TCEYDAHACGSLQCKNGGTCVSGHLSPKCLCTPAFTTEGPCQDPSGGHCT-TNPNQYQGTG  
Trucha SCEYDSRFCSLNCRNGGTCVSGHLSPRCLCPTAFTTEGPCQPTNSPCN-VNHCYNGGTC  
:.\*\* \*. : \*\*.\* \* \*\*.\*\*\*.\* \* \*.\* \*\*.\* \*\*.\* \*\*.\* \*\*.\* \*\*.\* \*\*.\* \*\*.\* \*\*.\* \*\*.\*

Humano EPTS-ESPFYRCLCPAKFNGLLCHILDYSGGGAGRDIPP-PLIEEACELPECQEDAGNK  
Ratón EPTS-ENPFYRCLCPAKFNGLLCHILDYSGGGAGRDIPP-PQIEEACELPECQVDAGNK  
Rata EPTS-ESPFYRCLCPAKFNGLLCHILDYSGGGAGRDIPP-PQIEEACELPECQEDAGNK  
Gallo EFLSDASPYHNCNCFANFNGLLNCHILDFDFQGGFGQDIIP-PKIEEKCEIAVCASYAGNK  
Rana QFSP-EEPFYRCLCPAKFNGLLCHILDYSGGGAGRDIPP-PDNEEICENEQCAELADNK  
Pez-cebra-a QPIS-DAPFFYRCLCPAKFNGLLCHILDYSGGGAGRDIPP-VEVEIRCEIAQCEGRGNA  
Pez-cebra-b EYIT-EEPFYRCLCPAKFNGLLCHILDYSGGGAGRDIPP-VEVEIRCEIAQCEGRGNA  
Trucha QRTP-DAPFFHCSCPNFNGLLCHILDYSGGGAGRDIPP-VEVEIRCEIAQCEGRGNA  
: \*.:\*\* \* \* .:\*\*\* \*\*\*\*\*.\*\*:\*.:\*\*\*.\*\*: \*. :\*\*\* \*\*\*\*\*.\*\*:\*.:\*\*\*.\*\*:

Anexo 2a.continuación

Humano VCSLQCNHACGWDGGDCSLNFNDPWKNCTQSLQCWKYFSDGHCDSCQNSAGCLFDGFD  
Ratón VCNLQCNHACGWDGGDCSLNFNDPWKNCTQSLQCWKYFSDGHCDSCQNSAGCLFDGFD  
Rata VCNLQCNHACGWDGGDCSLNFNDPWKNCTQSLQCWKYFSDGHCDSCQNSAGCLFDGFD  
Gallo ICDGKCNHACGWDGGDCSLNFNDPWKNCSQSLQCWKYFNDGKCDSCQNSAGCLFDGFD  
Rana ICNANCNNHACGWDGGDCSLNFNDPWKNCTQSLQCWKYFNDGKCDSCQNSAGCLFDGFD  
Pez-cebra-a ICDTQCNHACGWDGGDCSLNFDDPWQNCSAALQCWRYFNDGKDEQCATAGCLFDGFD  
Pez-cebra-b ICDSACNNYACDWDGGDCSLNFNDPWKNCSAALQCWRYFNDGKDEQCHNTGCLFDGFD  
Trucha ICDSL CNHACGWDGGDCSLNFDDPWQNCSAALQCWRYFNDGKDEQCKSPGCLFDGFD  
: \* . \*\*\*: \*\* . \*\*\*\*\*: \*\* : : \*\*\*\*: \*\* . : : \* . \* . \*\*\*: \*\*\*\*\*

Humano QRAEGQCNPPLYDQYCKDHFSGDHCDQGCNSAECEWDGLDCAEHVPERLAAGTLVVVLM  
Ratón QLTEGQCNPPLYDQYCKDHFSGDHCDQGCNSAECEWDGLDCAEHVPERLAAGTLVLLVLLP  
Rata QLTEGQCNPPLYDQYCKDHFSGDHCDQGCNSAECEWDGLDCAEHVPERLAAGTLVLLVLLP  
Gallo QKYEGQCNPPLYDQYCKDHFSGDHCDQGCNNFECEWDGLDCANNMPEKLDAGTLVVVLLIT  
Rana QKVEVQCNPPLYDQYCRDHFQDGHCDQGCNNAECEWDGLDCD-NMPENLAEGTLIVVLM  
Pez-cebra-a QRLGQCNPPLYDQYCRDHYADGHCDQGCNNAECEWDGLDCADDVPQKLAVGSLLVLLVHIP  
Pez-cebra-b QRVEAQCNPPLYDQYCKDHFADGYCDQGCNNAECEWDGLDCANDTPEKLAAGLLVVVHHI  
Trucha QGQEGQCNPPLYDQYCKDHYADGHCDQGCNNAECEWDGLDCANNMPEKLDAGHLLVLLVHIP  
\* \* \*\*\*\*\*: \*\* : \*\* : \*\*\*\*\* . \*\*\*\*\* . \* : . \* \* \* \* : : \* :

Humano PEQLRNSSFHFLRELSRVLHTNVVFKRDAHGQQMIFPYYGEEELRKHPIK-RAAEGWAA  
Ratón PDQLRNSSFHFLRELSHVLHTNVVFKRDAQGQQMIFPYYGHEEELRKHPIK-RSTVGWAT  
Rata PDQLRNSSFHFLRELSHVLHTNVVFKRDAQGQQMIFPYYGEEELRKHPIK-RSAVGWAT  
Gallo PENLKNNSFNFLRELSRVLHTNVVFKNAKGEYMIFFPYYGNEEELKHHYIK-RSTEDWAD  
Rana PEKLNNSVNFLELSRVLHTNVVFKDKSGEYKIYPYYGNEEELKHHIKRASAASWSD  
Pez-cebra-a PDELNRSSSFLELSLLHTNVVFRRDANGEALIFPYYGSEHELSKHKRS----DWTD  
Pez-cebra-b PDQLRNSSFGLRELSRVLHTNVVFRRDSKGQEMIYPYYGNEEELKHHIK-RSLDGWND  
Trucha PEQLKNGLSTFLRELSVLTHTNVVFRRDANGEPMVFPYYGSEQELAKHNK-RSTDSWPD  
\* : : \* \* \*\*\*\*\* : \*\*\*\*\*: : : : : : : \*\*\*\*\* \* . \* \* \* \* . \* \*

Humano P---DA-LLGQVKASLLPGSGEGRRRRELDPM DVRGSIVYLEIDNRQCVQASSQCFQSA  
Ratón S---SL-----L-PGTSGGRQRRELDPM DIRGSIVYLEIDNRQCVQSSSQCFQSA  
Rata T---SL-----L-PGTNGGRQRRELDPM DIHGSIVYLEIDNRQCVQSSSQCFQSA  
Gallo M---SSAVINKVSSLY--SRAGRRQRRELDQMDIRGSIVYLEIDNRQCIQSSSQCFQSA  
Rana A---PTAIFSTMKESVLP----GRRRRELDQMEVRSIVYLEIDNRQCYKSSSQCFQSA  
Pez-cebra-a ---PGQLMQRARSLT--SFLKPRTRRELDHMEVKGSIYVLEIDNRQCFQSSQCFQSA  
Pez-cebra-b AS---SDVLSSMKNSIYNIVVEGGRKRRELEKIQVKGSVVYLEIDNRQCYQQTSECFQSA  
Trucha WAVVPANMLGQMKESVGS-MVNLPQRRELDLMQVKGSIYVLEIDNRQCYQQTSTGCFQSA  
\* : \*\*\*: : : : : \*\*\*\*\*: : : \* \* \*

Humano TDVAAFGLGALASLGS LNIPYKIEAVQSE TVEPPP-PAQLHFMYVAAA FVLLFFVGCGVL  
Ratón TDVAAFGLGALASLGS LNIPYKIEAVKSE PVEPPL-PSQLHLMYVAAA FVLLFFVGCGVL  
Rata TDVAAFGLGALASLGS LNIPYKIEAVKSE TVEPPL-PSQLHLMYVAAA FVLLFFVGCGVL  
Gallo TDVAAFGLGALASLGN LNIPYKIEAVKSE TAE PAR-NSQLYPMYVVAA LVLAFIVGV  
Rana TDVAAFGLGALATHGN LNIPYKIEAVKSE IVETAKPPP LYAMFSLMVIPLLI IFVIMVVI  
Pez-cebra-a TDVAAFGLGALASSGN LNVPYIEAVTSEGGP--PKTGEMYPMFLVLLALAVLAAVGVV  
Pez-cebra-b NDAAAFGLGALASSGLKMPYVIEAVTSEIDG--SPVELYPVYVVLAGLALLAFVAIGMV  
Trucha TDVAAFGLGALASSGN LNVPYIE-AVTSVQPT--RASSEL YPMYVFLGLAVLGFICLGV  
\* . \*\*\*\*\*: \* . \* : \* \* \* \* \* : : : : : : : : : : : : : : : : : :

Anexo 2a.continuación

Humano LSRRRRQHGLWFPPEGFKVSEASKKRRREPLGEDSVGLKPLKNASDGALMDDNQNEWGD  
Ratón LSRRRRQHGLWFPPEGFKVSEASKKRRREPLGEDSVGLKPLKNASDGALMDDNQNEWGD  
Rata LSRRRRQHGLWFPPEGFKVSEASKKRRREPLGEDSVGLKPLKNASDGALMDDNQNEWGD  
Gallo VSRKKRREHGQLWFPPEGFKVTESSKKRRREPLGEDSVGLKPLKNASDGLTLMDDNQNEWGD  
Rana VNKKRREHGQLWFPPEGFIPKEPSKKRRREPLGEDSVGLKPLKNLTDGSFMDDNQNEWGD  
Pez-cebra-a VSRKKRREHGQLWFPPEGFKVNEPK-KKRREPVGEDSVGLKPLKNDS-SLMD-EQLSEWA  
Pez-cebra-b ASRRRRREHGQLWFPPEGFKTSEPSKKRRREPLGEDSVGLRPLKNCSDISLMDDNQNEWGE  
Trucha VSRKKRREHGQLWFPPEGFKVSEPSKKRRREPLGEDSVGLKPLKNILDISLMDDSQNLWG  
.:\*\*.\*:\*\*\*\*\* . \* . \*\*\*\*\*:\*\*\*\*\*:\*\*\* . ::\*\* . \*

Humano E-DLETKKFRFEEPVVLPDL-DDQTDHRQWTQQHLDAADLRMSAMAPTFPPQGEVDADCMD  
Ratón E-DLETKKFRFEEPVVLPDL-SDQTDHRQWTQQHLDAADLRMSAMAPTFPPQGEVDADCMD  
Rata E-DLETKKFRFEEPVVLPDL-DDQTDHRQWTQQHLDAADLRVSAMAPTFPPQGEVDADCMD  
Gallo EETLDTKKFRFEEQAMLPDT-DDQTDHRQWTQQHLDAADLRISMAPTFPPQGEIDADCMD  
Rana EETLENKRFRFEEQVMLPELVDDQTDHRQWTQQHLDAADLRIPSMAPTFPPQGEIDADCMD  
Pez-cebra-a EDD-TNKRFRFEEGQSILE--MSGQLDHRQWTQQHLDAADLRNSMAPTFPPQGEIENDCMD  
Pez-cebra-b EEQSDSKRFRSEEQAMLD--LDDQPDHRQWTQQHLDAADLRIPSIAPTPPQGEIENDCMD  
Trucha EEEPDSTRFRFEEQAVLN--LDDRTRDHRQWTQQHLDAADLRIPSIAPTPPQGEIENDCMD  
\* .::\*\* \* :\* .: . \*\*\*\*\*:\*\*\*\*\*: :\*\*\*\*\*: : \*\*\*\*\*

Humano VNVRGPDGFTPLMIASCSGGLETGNSEEEEDAP-AVISDFIYQGASLHNQTDRTGETAL  
Ratón VNVRGPDGFTPLMIASCSGGLETGNSEEEEDAP-AVISDFIYQGASLHNQTDRTGETAL  
Rata VNVRGPDGFTPLMIASCSGGLETGNSEEEEDAP-AVISDFIYQGASLHNQTDRTGETAL  
Gallo VNVRGPDGFTPLMIASCSGGLETGNSEEEEDAP-AVISDFIYQGASLHNQTDRTGETAL  
Rana VNVRGPDGFTPLMIAACSGGGLETGNSEEEEDASANMISDFIQGAQLHNQTDRTGETAL  
Pez-cebra-a VNVRGPDGFTPLMIASCSGGLENGEAEEDPSADVITDFIYHGANLHNQTDRTGETAL  
Pez-cebra-b VNVRGPDGFTPLMIASCSGGLETGNSEEEEDASANVINDFIYQGANLHNQTDRTGETAL  
Trucha VNVRGPDGFTPLMIASCSGGLETGNSEEEEDPSAEIISDFIYQGANLHNQTDRTGETAL  
\*\* .\*\*\*\*\*:\*\*\*\*\* . \* . \* :\* :\* .\*\*\* :\*\* .\*\*\*\*\*:\*\*\*\*\*

Humano HLAARYSRSDAAKRLLASADANIQDNMGRTPLHAASADAQGVFQILIRNRATDL DARM  
Ratón HLAARYSRSDAAKRLLASADANIQDNMGRTPLHAASADAQGVFQILIRNRATDL DARM  
Rata HLAARYSRSDAAKRLLASADANIQDNMGRTPLHAASADAQGVFQILIRNRATDL DARM  
Gallo HLAARYSRSDAAKRLLASADANIQDNMGRTPLHAASADAQGVFQILIRNRATDL DARM  
Rana HLAARYARADAAKRLLASADANVPDNMGRTPLHAASADAQGVFQILIRNRATDL DARM  
Pez-cebra-a HLAARYARSDAKRLLASADANVQDNMGRTPLHAASADAQGVFQILIRNRATDL DARM  
Pez-cebra-b HLAARYARSDAKRLLASADANIQDNMGRTPLHAASADAQGVFQILIRNRATDL DARM  
Trucha HLAARYARSDAKRLLASADANVQDNMGRTPLHAASADAQGVFQILIRNRATDL DARM  
\*\*\*\*\*.\*:\*\*\*\*\*: \*\*\*\*\*: \*\*\*\*\*:\*\*\*\*\*:\*\*\*\*\*:\*\*\*\*\*:\*\*\*\*\*

Humano HDGTTPLILAAARLAVEGMLEDLINSHADVNAVDDLKKSALHWAAAVNNVDAAVVLLKNGA  
Ratón HDGTTPLILAAARLAVEGMLEDLINSHADVNAVDDLKKSALHWAAAVNNVDAAVVLLKNGA  
Rata HDGTTPLILAAARLAVEGMLEDLINSHADVNAVDDLKKSALHWAAAVNNVDAAVVLLKNGA  
Gallo HDGTTPLILAAARLAVEGMLEDLINSHADVNAVDDLKKSALHWAAAVNNVDAAVVLLKNGA  
Rana CDGTTPLILAAARLAVEGMVEELINAHADVNAVDFGKSALHWAAAVNNVDAAVVLLKSSA  
Pez-cebra-a HDGTTPLILATRLAVEGMVEELINCHADPNAVDDSGKSALHWAAAVNNVDAAVVLLKNGA  
Pez-cebra-b HDGTTPLILAAARLAVEGMVEELINCHADVNAIDDFGKSALHWAAAVNNVDAAMVLLKNGA  
Trucha HDGTTPLILAAARLAVEGMVDELINCHADANAIDDFGKSALHWASAVNNVDAAMVLLKNGA  
\*\*\*\*\*.\*:\*\*\*\*\*: :\*\* .\*\* \* :\* :\*\*\*\*\*:\*\*\*\*\*:\*\*\* \*\* .\*\* .\*



Anexo 2a. continuación

Humano MVGPLHSSLAASALSQMMSYQGLPSTRLATQPHLVQTQQVQPQN---LQMQQQNLPANI  
Ratón MMGPLHSSLSTNTLSP-I IYQGLPNTRLATQPHLVQTQQVQPQN---LQLQPQNLQ----  
Rata MMGPIHSSLSTNTLSP-I IYQGLPNTRLATQPHLVQTQQVQPQN---LQIQPQNLQ----  
Gallo MMSLHNGLPSTLSQMMSYQAMPSTRLASQPHLLQNQQMQQMQPQMPPQPMQPQPM  
Rana LMSLHNGLPATLTSQMPTYQAMPNTRMANQPHLMQAQQMQQQQNLQLHQ-----  
Pez-cebra-a MLMPT-M-LSATNMPQVMGYPTMQSSH LGAPSHMIAHQNM---APM-----  
Pez-cebra-b LMTSHHN-GRPATLSQMMNYQSMQNTMLMQ-----MQQQSMQPRP-----  
Trucha MMAPLRG-VPTATLSRIMGYQGLQTSHLGTPPHLMQQMHSRQNPQL-----  
: : : \* : . : :

Humano QQQQSLQPPPPPQPHLGVSSAASGHLGRSFLSGEPSQADVQPLGP--SSLAVHTIILPQE  
Ratón -----PPSQPHLSVSSAANGHLGRSFLSGEPSQADVQPLGP--SSLPVHTIILPQE  
Rata -----PPSQPHLSVSSAANGHLGRSFLSGEPSQADVQPLGP--SSLPVHTIILPQE  
Gallo QQPQQQPQQQPQQHHPGNSASGHMGONFLGTELSQPDMPVSS--SAMAVHTIILPQD  
Rana -----SVQQQQHQNSNATSTHIGSPFCSDISQTDLQQMSG---NNIHSVMPQD  
Pez-cebra-a -----QHONI-----SHH-FLGDLGSLDLQSSSG---HAPIQTILPQD  
Pez-cebra-b -----Q---QTGVQLQSQNFIGGDLGGPELQQSAG--NSMSIHTIILPQE  
Trucha -----QHQNSNSTTAGVLSQSFLSSELSGSDLQQGNGVGRSVPIHTIILPQE  
\* . : . : : \* : : : : \* :

Humano SPALP<sup>T</sup>SLPSSLVPPV<sup>TAAQ</sup>**FL**TPPSQHSYS-SPVDNTPSHQLQVPE-HPFLTPSP**ES**PD  
Ratón SQALP<sup>T</sup>SLPSSMVPPM<sup>TTTQ</sup>**FL**TPPSQHSYSSSPVDNTPSHQLQVPE-HPFLTPSP**ES**PD  
Rata SQALP<sup>T</sup>SLPSSMVPPM<sup>TTTQ</sup>**FL**TPPSQHSYSSSPVDNTPSHQLQVPE-HPFLTPSP**ES**PD  
Gallo S<sup>Q</sup>LLP<sup>T</sup>SLPSSLAQPM<sup>TTTQ</sup>**FL**TPPSQHSYS-SPLDNTPSHQLQVPE-HPFLTPSP**ES**PD  
Rana TQIF<sup>T</sup>NSLPPTLTQSMAT<sup>TQ</sup>**FL**TPPSQHSYS-SPMDNTPSHQLQVPE-HPFLTPSP**ES**PD  
Pez-cebra-a SQ<sup>RMA</sup>---PP---ISSTQ**FL**TPPSQHSYSNPM-DNTPNHQ-QVPE-HPFLTPSP**AG**SPD  
Pez-cebra-b TQLLN---PSSLGSSMAGTQ**FL**TPPSQHSYTPALDANTPNHQLQVPEHHPFLTPSP**PG**SPD  
Trucha TQ-----ILGTQ**FL**TPPSQHSYSGPID-DNTPNHQLQVPE-HPFLTPSP**PG**SPD  
: : : \*\*\*\*\*: \*\*\*.\*\*\* \*\*: \*\*\*\*\* \*\*

Humano QWSSSSPHSNVSDWSEGVSSPPTSMQSQIARIPEAFK  
Ratón QWSSSSPHSNISDWSEGISSPPTSMPSQITHIPEAFK  
Rata QWSSSSPHSNISDWSEGISSPPTSMPSQITHIPEAFK  
Gallo QWSSSSPHSNVSDWSEGISSPPTSMQSQMGHIPEAFK  
Rana QWSSSSPHSNMSDWSEGISSPPTSMQPQ<sup>R</sup>THIPEAFK  
Pez-cebra-a QWSSSSPHSNLSDWSEGISSPPTSM--QMNHIPEAFK  
Pez-cebra-b QWSSSSPNSNMSDWSEGISSPPTSMQSQIGHMPEQFK  
Trucha QWSSSSPNSNMSDWSEGISSPMSLHSQMGLIPNQFK  
\*\*\*\*\*: \*\*: \*\*\*\*\*: \*\*\*\*\* : : \* : \* : \*\*

En negrita se muestran los residuos afectados por la CLL

## Anexo 2b. Alineamiento de la secuencia CDS de NOTCH1

```

Humano -----
Ratón tagtgccctctgccgcgggagggagcgcaggggctggggcgca-gggcgcgggcgctggg
Rata -----gcagg-ggcgtggggcgaggg
Gallo -----
Rana ----gatttgc-----agagcacagagtgtt-----tcattctcagctctgta
Pez-cebra-a -----
Pez-cebra-b -----
Trucha ----aggctggggaggaggaactttcagagttgcgcgatagactgctcttcattccgaa
  
```

```

Humano -----
Ratón cgcggtgcgagcgcagtgaaagaaacgagcccggtgcctttagggccagcgcctg
Rata cgcggtgcgagcgcagtgaaagaaacgagcctgggtgcctgtagtgcggggagaccctg
Gallo -----
Rana atgggacgaggcaaacctgtagcggagtcgctgcgatctctgtagccgg--agtgggatg
Pez-cebra-a -----agaagcgtc-ctgagaaacgctgggatttatttactagcaaggata
Pez-cebra-b -----cactcagct----tgagaccgcacg-----a
Trucha ctcagaagcgt----atgctgcacatctcacgaat----tgagttttcacgggagacta
  
```

```

Humano -----
Ratón agagcccagc-gccgcccaccgccaggaaagagggcatcagagggtgagcgcctgcggg
Rata agagcccagc-gccgcccaccgccaggaaagagggcagcagcgggtggagcgcctgcggg
Gallo -----
Rana caagg-gaac-actgagcctatgccggg-----ataccgtgtaatgctattgg
Pez-cebra-a -----t-ttattcgaactctt----
Pez-cebra-b gcaacacc-----gtattgcgggctcctgg
Trucha ttctctccggagtgtgctgctgagcagtc-----aatttatttatttacaaggg
  
```

```

Humano -----
Ratón accgcccgt-----ggtgctgctc-----aacgtccgatccccgccggccac
Rata accgcccgt-----ggtgctgctg-----aacgtccgatccccgccggccac
Gallo -----at-----ggggcggg
Rana acccgggat-tgtactgattggatccttc-----agctttaggctcttctccccca
Pez-cebra-a -ctgcactt-tctggagatttaagaaga-----ct--tctgggatctatgagag
Pez-cebra-b atctatccttctactgagcgtgcttcttct-----tttcttgaaacagaccaat
Trucha atatttattttaaacaatttaaccacgtctgcagctaacgacactgtggatctatgcaaa
  
```

```

Humano -----ATGCCGCGCTCCTGG
Ratón cccaagaggccgcccgggctgcgggcagctggcgagcagggatgccacggctcctga
Rata cgcaagaggccgcccggcagcgggagctggcgagcagggatgccgcccgtcctgg
Gallo gtagtgctgccatccccgcgggtggg--t-----gcatt-----gccccgg
Rana gtccctgg---gatccgtcggatctatgttctatagagagaaaaatgtatcggatcgggc
Pez-cebra-a cttctgggaggattttaaagaagtgtgaacgccgagggagttatgaaccgtttcttgg
Pez-cebra-b g-ttggatataatgttaagcctgcgtggactatccataagaaggaatgcatctttctctcg
Trucha t-cgtaggaattgtagggttttttgaagttgaagagaggaggaatgtatcgtttctttg
                                     **      *
  
```

```

Humano CGCCCTGCTCTGCCTGG---CGCTGCTGCCCGCGCTCGCCGCACGAGGCCCGCATGCT
Ratón cgcccttgctctgcctaa---cgctgctgcccgctcgccgcaagaggcttgagatgct
Rata cgcccttgctctgcctaa---cgctgctgcccgctcgccgcaagaggcttgagatgct
Gallo gctctgtgctgtgcctga---cgctct-----cctctgttccagggtgtgcggtgca
Rana -----tgcttgttctga---tctggtccttgcctcggactcgtcaagggctgcgatgca
Pez-cebra-a tgaattaacgctactgactgcagcatcgctcgcgacgggtggcacaagggcaagatg--
Pez-cebra-b tgaactaa-----ttggttgatatacactcaatactttgacacaagggcctggagtgt-
Trucha tgaactaa-----cgtttcttattccagtcacgtcataacacaaggtctaagatgct
                                     *          ***      **
  
```

(\*) residuos iguales

Anexo 2b.continuación

Humano CCCAGCCCGGTGAGACCTGCCTGAATGGCGGGAAGTGTGA--AGCGGCCAATGGCACGG  
Ratón ccagccaagtgggacctgcctgaatggagggaggtgcga--agtggccaacggcactg  
Rata ccagccaagtgggacctgcctgaatggagggaggtgcga--agtggccaacggcactg  
Gallo cgcagctggccgaatcctgcctcaacgggggcaagtgtgaaactttcctcaatgggacgg  
Rana ctgagactgcggaatgtgcctgaacggcgagggtgcgaaatgacccgggcggaactg  
Pez-cebra-a -----ctcagaatactgtcagaatggaggaatatgcgagtacaagccagcggagaag  
Pez-cebra-b -----tcagaaaaatgccaaaacggaggcacatgtgaaccaactgcagacgggagag  
Trucha ctctaactactgaatcatgtctgaatggagggaggtgtgaggcctcctctgacagaaatg  
\* \*\* \* \*\* \*\* \*\* \* \*\* \*\* \*

Humano AGGCCTGCGTCTGTGGCGGGCCTTCGTGGGCCCGCATGCCAGGACCCCAACCCGTGCC  
Ratón aagcctgtgtctgcagcggagccttctgtgggccaacgatgccaggactccaatccttggc  
Rata aagcctgtgtctgcagcggagccttctgtgggccaacgatgccaggacccagcccttggc  
Gallo aggtgtgccagtgccagcagtgcccatatgggagcagcgggtgccagctgccaacccctggc  
Rana ggtgtgtctatgcagcagttcgtatcttggggagcgggtgccagtaacccaatccctggc  
Pez-cebra-a catcatgcaggtgtcctgcagacttctgtgggtgctcaatgtcaattcccgaaaccctgca  
Pez-cebra-b gagaatgcaagtgtctggatctgtacgcgggccagcgtgccagttccgcaacccttggc  
Trucha gagaatgcaggtgtacaagtactatgtgggtagccgctgccagtaactccaacccttggc  
\*\* \*\* \*\* \*\* \*\* \*\* \*\* \*\* \*\* \*\* \*\* \*\* \*\* \*\* \*\* \*\*

Humano T---CAGCACCCCTGCAAGAACGCCGGGACATGCCACGTGGTGGACCCGAGAGCGTGG  
Ratón t---cagcacaccgtgtaagaatgtcggaacgtgccacgttctgtggacatgggtggcactg  
Rata t---cagcacaccatgtaagaatgtcggaacgtgctatggttggacatggcggcatcg  
Gallo t---cagctccccctgcaagaacgccggcacctgcatccccctgctgctggcagcaccg  
Rana cctgaagaaccagtgatgaactttgggacctgtgagccgggtgctgctgggaaacgcca  
Pez-cebra-a a---cccatccccatgtcgtaacggaggtgtgtgtcggccgcagatgcagggcaatgaag  
Pez-cebra-b t---ccaatccccgtgcagaaatgggtggcgtgtgcccgtttgatcacttctgccaacaagg  
Trucha a---ccctcgccatgccgaacgggtggcagtgccgcgcgtatcccacggcaacactt  
\* \*\* \*\* \*\* \*\* \*\* \*\* \*\*

Humano CAGACTATGCCTGCAGCTGTGCCCTGGGCTTCTCTGGGCCCTCTGCCTGACACCCCTGG  
Ratón tggattatgcctgcagctgtcccttgggtttctctgggcccctctgcctgacacctctgg  
Rata tggactatgcctgcagttgccccctgggtttctctgggcccctctgcctgacacctctgg  
Gallo ccgactacacctgtgtctgcccctgggcttcaccgacgagctgtgcctcacacccctgg  
Rana tgcactttacctgccaactgcccctgggcttcaccgacaaggtgtgcctgacccccctgg  
Pez-cebra-a tgggtgtgaagtgcgactgtgtgttaggattcagtgaccggctctgtctgactccagca  
Pez-cebra-b tggactttgtctgcaactgcagcctgggctacacggaccgactgtgcctcactcccacca  
Trucha ttgaattccactgcaaatgtcagctgggcttctccgaccagctgtgcctgacgcctacca  
\* \*\* \*\* \*\* \* \*\* \*\* \* \*\* \*\* \*\*

Humano ACAATGCCTGCCTACCAACCCCTGCCGCAACGGGGCACCTGCGACCTGCTCA---CGC  
Ratón acaacgcctgcctggccaaccctgcccgaatgggggacactgtgacctgctca---ctc  
Rata ccaatgcctgcctggccaaccctgcccgaacgggggacactgtgacctgctca---ctc  
Gallo acaacgcctgcctcaacaaccctgcccgaacgggggacactgtgacctggtga---cac  
Rana ataacgcctgcctcaacaaccctgcccgaacgggggacactgagccttctgagcagcg  
Pez-cebra-a atcatgcttgcatgaaactctcctgcccgaacgggaggaacactgctctctgctca---cac  
Pez-cebra-b acaacgtgtgccttgggtgtcctgcccgaacgggacagctgcaactcaccac---gca  
Trucha accatgcctgcatgagttcggcctatgctgcaatggagggacttgtgacctgatca---cgc  
\* \* \*\* \* \*\* \*\* \* \*\* \*\* \* \*\* \*\* \* \*\* \*\* \*

Humano TGACGGAGTACAAGTGCCGCTGCCCGCCCGGCTGGTCAGGGAATCGTGCCAGCAGGCTG  
Ratón tcacagagtacaagtgcgctgcccaccagggtggtcaggaaaatcatgtcagcagcctg  
Rata tcacagaatacaagtgcgggtgcccgcagggtggtcaggaaaatcatgtcagcaagccg  
Gallo tcagcgagtacaagtgcgctgcccgcgggctggtcaggtaaaactgccagcagccg  
Rana tgagcgattacagatgcagatgccccgggatggacgggtgactcgtgcccagcagccag  
Pez-cebra-a tggataccttacctgcccctgcccagccggatggtcaggtaaaactgctcagctggcgg  
Pez-cebra-b tccacaactacaggtgtaaatgccaccaggctggtcaggtaaaactgccagcaagctg  
Trucha tctccgactaccgctgcccctgcccggatggtcagggaagacatgccagattgcca  
\* \*\* \*\* \*\* \*\* \*\* \*\* \*\* \*\* \*\* \*\* \* \*\* \* \*\* \*\* \*\* \*





**Anexo 2b.** continuación

Humano	-----GCTTCACCGGCCAGAACTGTGAGGAAAATATCG
Ratón	-----gttttgctggacagaactgtgaagaaaatgtgg
Rata	-----gctttgctggacagaactgtgaagaaaatgtgg
Gallo	-----ggttcaccgggcagaactgagaggagaacatcg
Rana	-----gctttagcggacagaactgtgaagagaacatag
Pez-cebra-a	-----gcttcacaggtcagacgtgtgagcataatgttg
Pez-cebra-b	actacttccttatgctggtgttcataggttttagtgggcagaactgcaagaaaacatcg
Trucha	-----gatttacaagtcagaattgtgatcacaacatgg * ** * **** * ** * ** *
Humano	ACGATTGTCCAGGAAACAACCTGCAAGAACGGGGTGCTGTGTGGACGGCGTGAACACCT
Ratón	atgactgtccaggaacaactgcaagaatgggggtgctgtgtggacggcgtgaatacct
Rata	atgactgcccaggaacaactgcaagaacgggggtgctgtgtggacggcgtgaatacct
Gallo	atgactgtccaggaacaactgcaagaatggggggcactgctgtggatggcgtcaacacct
Rana	acgactgccctagcaacaactgcccgaatggcgggacctgctcgatggagtcaacacat
Pez-cebra-a	atgattgtactcaacacgcctgtgagaacggcggacctgcatcgacggcatcaacacct
Pez-cebra-b	atgattgtccagatcatcgctgccttaatggaggacctgtgtggatggagtgaacacct
Trucha	atgactgcccagggcacaactgtcagaatgggtggctgtgtgtggatggggcacaacacct * ** ** * * ** ** ** ** ** ** ** ** ** * ** * ** * ** * ** *
Humano	ACAACTGCCGCTGCCCGCCAGAGTGGACAGGTCACTACTGTACCGAGGATGTGGACGAGT
Ratón	acaattgccgctgcccaccggagtggacgggtcagtactgtacagaggatgtggacgaat
Rata	acaattgccgctgcccaccggagtggacaggtcagtactgcacagaggatgtggacgagt
Gallo	acaactgccagtgcccgccgagtggaacaggtcagtactgcaccgaggatgtggatgagt
Rana	acaactgccagtgcccaccagactggacgggacctactgcacagaagatgtggacgagt
Pez-cebra-a	acaactgccactgcgacaaacactggaccggcagtactgtacagaggatgtggacgagt
Pez-cebra-b	acaattgccagtgcaaacagagtggaacaggtcagttctgtaccgagaatgtcaacgagt
Trucha	acaactgccagtgcccacctcactttacaggccagttctgtaccgagaatgtggatgagt *** ** ** * * * ** ** * ** * ** * ** * ** * ** * ** *
Humano	GCCAGCTGATGCCAAATGCCTGCCAGAACGGCGGGACCTGCCACAACACCCACGGTGGCT
Ratón	gtcagctcatgccaatgcctgcagaatggcggaacctgccacaacacacacggcggct
Rata	gtcagctcatgccaacgcctgcagaatggcggaacctgccacaactcccacggcggct
Gallo	gccagctgatgccaacgcctgcagaacggggggcactgccacaacaaccacggcggct
Rana	gccaaactgatgccaacgccttgccaaaacggggggacctgccacaacacctacggcggct
Pez-cebra-a	gtgaactgtctccaaacgcctgtcagaatggcgggacatgccacaacacctacggcggct
Pez-cebra-b	gcgatttgatgccaactcctgccagaacggcggcagctgcttgaacacgcagggtgggt
Trucha	gtgagatgatgccaacacgtgccagaacggcggcagctgcccacgacacctatggcagct * * * ** ** * ** * ** * ** * ** * ** * ** * ** * ** * ** *
Humano	ACAACTGCGTGTGTGTCAACGGCTGGACTGGTGAGGACTGCAGCGAGAACATTGATGACT
Ratón	acaactgtgtgtgtgcaatgggtggactggcggagactgcagtgagaacattgatgact
Rata	acaactgcgtgtgtgtcaatggctggactggcggagactgcagtgagaacattgatgact
Gallo	acaactgcgtctgcgtcaatggctggacgggtgaggactgcagtgagaacattgatgact
Rana	acaactgcgtctgcgtcaacggatggaccggagaggactgcagcgagaacattgatgact
Pez-cebra-a	tccactgcgtgtgtgtgaacggctggactggcggacgactgcagcgaaaacattgatgact
Pez-cebra-b	ataactgtgtgtgctgaacggctggacgggggacgactgcagcgagaacattgatgact
Trucha	tccactgtgtctgtgtcaatggctggacggggcagactgcagtgagaacattgatgact **** ** * ** * ** * ** * ** * ** * ** * ** * ** * ** * ** *
Humano	GTGCCAGCGCCGCTGCTTCCACGGCGCCACCTGCCATGACCGTGTGGCCTCCTTCTACT
Ratón	gtgccagtgccgctgtttccagggtgccacttgccacgacctgtggttccttctact
Rata	gtgccagtgccgctgtttccagggtgccacttgccacgacctgtggttccttctact
Gallo	gcgcatggctgctgttccagggggccacctgccatgaccgggtggcctccttctact
Rana	gcgccaacgctgctgcccacagtgccgacctgtcacgaccgctggcctccttctct
Pez-cebra-a	gcgccaacgctgctgctgcccacagtgccgacctgtcacgaccgctggcctccttctct
Pez-cebra-b	gcgcatgagcagctgtcactactggagccacatgccacgacgggtggcctccttctct
Trucha	gtgccagcgagcctgttatcacggcgccacatgccacgaccgctgacctccttctct * ** ** * ** * ** * ** * ** * ** * ** * ** * ** * ** * ** *

Anexo 2b.continuación

Humano GCGAGTGTCCCATGGCCGCACAGGTCTGCTGTGCCACCTCAACGACGCATGCATCAGCA  
Ratón gcgaatgtccgcatgggcgcacaggtctgtgtgccacctcaacgatgctgcatcagca  
Rata gcgagtgtccacatgggcgcacaggcctgctgtgccacctgaacgatgctgcatcagca  
Gallo gcgagtgtcccatgggcgcacaggttctgtgtgccacctggatgacgctgcatcagca  
Rana gcgagtgtcccatggcgcgacaggtctcctttgccacctggataatgctgcatcagca  
Pez-cebra-a gcgagtgtccacacgggcgcacaggtcttctgtgccacctggacgatgctgcatcagta  
Pez-cebra-b gcgaatgtcctcagggcgcacaggtctgtgtgtcatctagatgatgcttgcattagta  
Trucha gcgagtgtccacatgggcgcacaggttactgtgtcatcttgatgatgctgcatcagta  
\*\*\*\* \*\* \*\* \*\* \*\* \* \*\* \*\* \*\* \* \* \* \*\* \*\* \*\* \* \* \*\* \*\* \*\* \* \*\* \*\*

Humano ACCCTGTAACGAGGGCTCCAAC TCGCACACCAACCCTGTCAATGGCAAGGCCATCTGCA  
Ratón acccctgcaacgagggctccaactgtgacaccaacctgtcaacggcaagccatctgca  
Rata acccctgcaacgagggctccaactgtgcacaccaacctgtcaacggcaagccatctgca  
Gallo acccctgcaacgagggctccaactgtgataccaacctgtcaatggcaagccatctgca  
Rana acccctgcaacgagggctccaactgtgacaccaacctgtcaacggcaagccatctgta  
Pez-cebra-a acccgtgtcagaaaggctcaaactgtgcacacaaacctgtgagcgggaaagccatctgca  
Pez-cebra-b acccgtgtcaaaaaggctctaactgtgacaccaacctgtcaacggcaagccatctgta  
Trucha acccgtgtcagaaaggctctaactgtgacaccaacctgtcaacgggaaagccatctgta  
\*\*\*\* \*\* \* \* \*\*\*\*\* \*\* \*\* \* \*\* \*\* \* \*\* \*\* \* \*\* \*\* \*\* \*\* \*\* \* \*\*

Humano CCTGCCCTCGGGGTACACGGGCGCCGCTGCAGCCAGGACGTGGATGAGTGTCTCGCTGG  
Ratón cctgcccctcgggtacacagggccagcctgcagccaggacgtggatgagtgctctgg  
Rata ctgcccctcgggtacacggggccagcctgcagccaggacgtggatgagtgctctag  
Gallo cgtgtccttcgggtacatggggcggcgtgcaaccaggacgtggatgagtgctcactgg  
Rana cctgcccaccgggtacaccggccggccttgcaacaatgacgtggatgagtgctcctag  
Pez-cebra-a cctgcccggccgatacactggatccgctgcacaccaggacatgcagagtgctcgttg  
Pez-cebra-b cctgtccactgggttatgttggggcggcctgtgaccaagacgttgatgaatgctcactgg  
Trucha cctgcccctcaggttacactggctctgcacatgcaaccaggacattgacgagtgctcctag  
\* \*\* \*\* \*\* \*\* \*\* \*\* \*\* \*\* \* \*\* \*\* \* \*\* \*\* \* \*\* \*\* \* \*\* \*\* \* \*\* \*\* \* \*\* \*\*

Humano GTGCCAACCCCTGCGAGCATGCGGGCAAGTGCATCAACACGCTGGGCTCCTTCGAGTGCC  
Ratón gtgccaaccttgtgagcagcagggcaaatgcctcaacacactgggtctcttttgatgccc  
Rata gtgccaaccttgtgagcagcagggcaaatgcctcaacacactgggtctcttttgatgctc  
Gallo gagccaaccttgtgagcagcagggcaaatgcctcaacacactgggtctcttttgatgccc  
Rana gtgccaatccgtgagcagcagggcaaatgcctcaacacactgggtctcttttgatgccc  
Pez-cebra-a gtgccaaccttgtgagcagcagggcagcaggtgcctcaacactaaaggctccttccagtga  
Pez-cebra-b gtgccaaccttgtgaaatgctggaaagtgtataaaacaaaaggctcgttccagtga  
Trucha gtgccaaccttgtgagcagcagggcagcaggtgcctgaacactaaaggctcgttccagtga  
\* \*\* \*\* \*\* \*\* \* \*\* \*\* \* \*\* \* \*\* \*\*\*\*\* \*\* \*\* \*\* \* \*\* \*\*

Humano AGTGTCTGCAGGGCTACACGGGCCCCGATGCGAGATCGACGTCAACGAGTGCCTCTCGA  
Ratón agtgtctacagggctacacgggaccccgctgtgagattgatgtaatgagtgcatctcca  
Rata agtgtctacagggctacactgggccccgctgtgagattgatgtcaacgagtgcatctcca  
Gallo agtgtctcagggctactcgggccccgctgtgagattgatgtcaatgagtgctctcca  
Rana actgcccctcaggggtacgcccagccccgctgtgagattgatgtcaatgaatgctctcca  
Pez-cebra-a agtgtctgcaaggctatgaaggccaagattgtgaaatggacgtcaatgagtgcaatgca  
Pez-cebra-b aatgtctcagggatattgtgggagctcgtatgtgagctggacataaatgagtgcttcca  
Trucha agtgtctcaggggtatgaggccccgctgtgagattgatgtcaacgagtgcatctcca  
\* \*\* \* \*\* \*\* \*\* \* \*\* \* \*\* \* \*\* \* \*\* \* \*\* \* \*\* \* \*\* \* \*\* \* \*\*

Humano ACCCGTGCCAGAACGACGCCACCTGCTGGACCAGATTGGGGAGTTCCAGTGCATCTGCA  
Ratón acccatgtcagaatgatgccactgacctggaccagattggggagttccaatgcatatgta  
Rata acccatgtcagaatgatgccactgacctggaccagattggggagtttcagtgtatgta  
Gallo acccctgccagaaatgacgcccagctgacctggaccagattggggagtttcagtgtatgca  
Rana acccctgccagaaatgacgcccagctgacctggaccagattggaggatttcactgcatctgca  
Pez-cebra-a acccctgccagaaatgacgcccagctgacctggaccagattggaggatttcactgcatctgca  
Pez-cebra-b ccccggtgccaaaacgacgcccactgtttagatcagattggaggcttccattgcatctgta  
Trucha acccctgtcagaatgatgccacatgacctggaccacaaatggaggatttcactgcatctgca  
\*\*\* \*\* \*\* \*\* \* \*\* \*\* \* \*\* \*\* \* \*\* \* \*\* \* \*\* \* \*\* \* \*\* \* \*\*

Anexo 2b.continuación

Humano	TGCCCCGGCTACGAGGGTGTGCACTGCGAGGTCAACACAGACGAGTGTGCCAGCAGCCCCCT
Ratón	tgccaggttatgaagggtgtatactgtgaaatcaacacggatgagtgccagcagcccct
Rata	tgccaggttatgaagggtgtatactgtgagatcaacacggacgagtgccagcagcccct
Gallo	tgccaggttatgaagggtgtatactgtgaaatcaacacagatgagtgccagcagcccct
Rana	tgccaggttacgaagggtttactgtgagaccaacatagacgaatgtgccagcaatccgt
Pez-cebra-a	tgccaggttacgaagggtgtgtttgtcagatcaactctgatgattgtgcatctcagccgt
Pez-cebra-b	tgccagggtacgaagggtgtgtttgtcagatcaataccgatgagtgccagcagcccct
Trucha	gtcaggttatgaagggtgtttgtccagatcaacactgacgagtggtgccagcagcccct
	** * ** ** ** * * * * ** ** ** ** * * *
Humano	GCCTGCACAATGGCCGCTGCCTGGACAAGATCAATGAGTTCCAGTGCAGTGCCTCCAGG
Ratón	gtctgcacaatggcactgcatggacaagatcaatgagttccaatgtcagtgcccaag
Rata	gtctacacaatggcctgctgctggacaagatcaacgagttcctgtgtcagtgcccaag
Gallo	gcctgcacaatggcaactgctggataagatcaacgagttcactgagtgcccaactg
Rana	gcctacataacggcaagtgcgtggataaaaatcaacgagttcactgagtgcccacag
Pez-cebra-a	gtc---tcaacggaaaatgcatcgacaaaatcaactcgttccactgcgaatgccctaaag
Pez-cebra-b	gcctcaacaatgggaagtgcacgacaagatcaacaactaccaatgagtgcccaacag
Trucha	gtctgaacaacgggaagtgcacgacaggatcaactccttccactgagtgcccaaaag
	* * ** ** * * * * * * * * * * * * * * *
Humano	GCTTCACTGGGCATCTGTGCCAGTACGATGTGGACGAGTGTGCCAGCACCCCCTGCAAGA
Ratón	gcttcaacgggacactgtgcccagatgatgtggatgagtggtgccagcacaccatgcaaga
Rata	gcttcagcgggacactgtgcccagatgacgtggatgagtgccagcacaccatgcaaga
Gallo	ggttcaacgggacactgtgcccagttgacatcgatgagtggtgccagcaccccctgcaaga
Rana	gcttcaacgggaacctgtgccaacaccacgtggacgaatgtgccagcaccccctgcaaaa
Pez-cebra-a	ggttttctgggagttgtgtcagtggtgtggatgagtggtgcaatgtgccagtagcccgtgtaaaa
Pez-cebra-b	gattttcggggagccaatgccagttcgacattgacagtgccgtagtactccttgtaaaa
Trucha	gcttctctgggtgtctatgtcaggtgacatcgatgagtggtgccagcacgcccctgcatga
	* ** ** * * * * * * * * * * * * * * *
Humano	ATGGTGCCAAGTGCCTGGACGGACCCAACACTTACACCTGTGTGTGCACGGAAGGGTACA
Ratón	acggtgccaagtgcctggatgggccaacacctatacctgctgtgtacagaaggttaca
Rata	acggcgccaagtgcctggatgggccaacacctacacctgctgtgtacagaaggttaca
Gallo	atggggccaagtgcctggatgggccaacacctacacctgagtgccaggaaggtttct
Rana	acggtgccaatgctggacggcccaatcctacacctgccaatgtacagaaggtttca
Pez-cebra-a	atggagctaagtgcacagacggccaacaaatacactgtgtaatgccccaggttttt
Pez-cebra-b	atggggccaagtgtatggatgggccaatgtgtacacctgcccagtgactgaaggataca
Trucha	acggagccaagtgtaccgacggccctaacaatactcatgtgaatgactgaaggttact
	* ** ** ** * * * * * * * * * * * * * * *
Humano	CGGGGACGCACTGCGAGGTGGACATCGATGAGTGCACCCCGACCCCTGCCACTACGGCT
Ratón	cagggacccactgcgaagtggacattgacgagtgtagccctgaccctgccactatggtt
Rata	cggggacccactgcgaggtggacattgacgagtgtagccctgaccctgtcactatggtt
Gallo	caggtgttactgtgagatcgacatcgatgagtgcaaccccgaccctgccactatggga
Rana	ccggcgccactgtgaacaagacatcaatgaatgattcccgatccgtgccactacggca
Pez-cebra-a	ctggcattcactgtgagctggacatcaacgagtgtagctgagccctgtcattatggtg
Pez-cebra-b	cagggcagcactgtgagacagatgtagatgagtgctgtccaaccctgtcactacggca
Trucha	ctggaccgactgtgagactgacatcaacgagtgtagtactcggaccctgtcactatggca
	* ** * * * * * * * * * * * * * * *
Humano	CCTGCAAGGACGGCGTGCACCTTCACTGCCTCTGCCGCCAGGCTACACGGGCCACC
Ratón	cctgtaaggatggtgtggccacctttacctgctgtgccagccaggtacacaggccatc
Rata	tgtgcaaggatggtgtggccacctttacctgctgtgccagccaggtacacaggccatc
Gallo	cctgcaaggacagatgcggccttcaactgctgtgccagccggctacacaggccacc
Rana	cctgtaaaagacggcatcgctaccttcaacatgctgtgcccggcctgtacacaggccggc
Pez-cebra-a	tgtgtcgtgacggtgtggcctccttcaactgctgtgcccggcctgtacacaggccgct
Pez-cebra-b	cctgtaaaagatggcctggcctccttcaactgctgtgcccggcctgtacacaggccgct
Trucha	cgtgtaaggacggcctggccaccttcaactgctactgtcaccctggttacacaggccggc
	* * ** * * * * * * * * * * * * * * *

**Anexo 2b.** continuación

Humano ACTGCGAGACCAACATCAACGAGTGCTCCAGCCAGCCCTGCCGCCACGGGGGCACCTGCC  
 Ratón actgtgagaccaacatcaatgagtgtccacagccaaccgtgcccgcctagggggcacctgcc  
 Rata actgtgagaccaacattaatgagtgtcacagccagccgtgcccgcctagggggcacctgcc  
 Gallo gctgagacatcaacatcaatgagtgtccagagccagccctgcagaaacggggggcacctgtc  
 Rana tgtgtgacaatgacataaacgagtgctgagtcagccgtgccaaaatgggggtagtgta  
 Pez-cebra-a tgtgtgaaaccaacatcaacgagtgctgagccaaccctgcccgaacggaggaacctgcc  
 Pez-cebra-b tgtgagagatcaacattaatgagtgtctcagtcagccatgccaaaacggaggcacctgcc  
 Trucha tgtgtgagaccaacatcaatgagtgtctgagccagccatgtcagaacggaggcacctgtc

\* \* \* \* \*      \* \* \* \* \*      \* \* \* \* \*      \* \* \* \* \*      \* \* \* \* \*

Humano AGGACCGGACAACGCCTACCTCTGCTTCTGCCTGAAGGGGACCACAGGACCCAACTGCG  
 Ratón aggaccgtgacaactcctacctctgcttattgcctcaagggaaccacagggcccaactgtg  
 Rata aggaccgtgacaactactacctctgcttattgcctcaaggggaccaagggaccacactgtg  
 Gallo aggacagggacaacgcctacaactgtctgtgcctcaaggggaccacagggcccaactgtg  
 Rana cggacagagagaacgcctacataatgcaactgtccgaagggaaccacaggggtgaattgtg  
 Pez-cebra-a aggacagagagaacgcctacataatgcaactgtccctaaagggaaccacaggtgtgaactgtg  
 Pez-cebra-b aggaccgtgagaatgcctactgtgtgtctgtgccccaaagggaactgcaggagtaactgtg  
 Trucha aggacagggagaacacttacatctgcacctgcccgaagggaactgcaggcttactgtg

\* \* \* \* \*      \* \* \*      \* \*      \* \* \*      \* \* \*      \* \* \*      \* \* \*      \* \* \*      \* \* \*      \* \* \*

Humano AGATCAACCTGGATGACTGTGCCAGCAGCCCTGCGACTCGGGCACCTGTCTGGACAAGA  
 Ratón agatcaacctggatgactgtgcccagcaacccctgtgactctggcacctgtctggacaaga  
 Rata agatcaactctggatgactgtgcccagcaacccctgtgactctggcacctgtctggacaaga  
 Gallo agatcaacctggacgactgtgcccagcaacccctgtgactctggcaagtgcacgacaaga  
 Rana aaaccaatctagacgactgtgcccagtaaccctgtgcgattatggaaagtgcacgacaaga  
 Pez-cebra-a agatcaacattgacgactgcaagagaaagccatgtgactatggaaagtgcacgacaaga  
 Pez-cebra-b agatcaacctggatgactgtcagagcaatccctgtgatttcggggagatgcacgacaaga  
 Trucha agtgaatctggatgactgtaagagcaagccctgtgactacgggaggtgcattgacaaga

\*      \* \*      \* \* \*      \* \* \* \*      \* \* \* \*      \* \* \*      \* \* \*      \* \* \*      \* \* \*      \* \* \*      \* \* \*      \* \* \* \* \* \* \* \* \*

Humano TCGATGGCTACGAGTGTGCCTGTGAGCCGGGCTACACAGGGAGCATGTGTAACATCAACA  
 Ratón ttgatggctacgaatgtgcctgtgaaccaggctacacaggaagcatgtgtaacgtcaaca  
 Rata tcgatggctacgagtggtgcctgtgagccaggctacacagggagcatgtgtaatgtcaaca  
 Gallo tcaacggctatgagtgcacctgtgagccgggggtacacaggggcatgtgcaacatcaaca  
 Rana tcgacggctacgagtgacctgtgagccgggtacacaggaagatgtgcaatattaaca  
 Pez-cebra-a ttaatggctatgagtgtgtgctgcaacccggataactcaggctcaatgtgcaacatcaaca  
 Pez-cebra-b taaatgggtacgagtggtgcctgtgcaacccggatacacaggggaaaatgtgcaacgtcaata  
 Trucha tcaacagctatgagtgtgcatgtgagccagggtacgagggccatgtgcaacatcaata

\*      \*      \* \* \*      \* \* \*      \* \* \*      \* \* \*      \* \* \*      \* \* \*      \* \* \*      \* \* \*      \* \* \*      \* \* \*      \* \* \*      \* \* \*

Humano TCGATGAGTGTGCGGGCAACCCCTGCCACAACGGGGGCACCTGCGAGGACGGCATCAATG  
 Ratón ttgacgaatgtgagggcagccccctgccacaacgggggcaacttgtgaggatggcatcgccg  
 Rata ttgacgaatgtgagggcagccccctgccacaacgggggcaacttgtgaggatggcatcgccg  
 Gallo tcgatgagtggtgccagcaaccatgccacaatgggggacatgcaaggatggcatcaacg  
 Rana ttgatgaatgtgccagcaaccctgtgcccaacggaggacatgcaagacaagatcaacg  
 Pez-cebra-a ttgacgactgcggttgaaacctgccacaacggggcactgtattgacgggtgtgaaca  
 Pez-cebra-b tcgatgaatgtgcatcaacccctgccacaatggcggaacctgtgtggatggagtaacg  
 Trucha ccgatgagtggtccatcaacccctgtcacaatggtggcactgcacatcgatggcatcaaca

\* \* \* \* \*      \* \* \* \* \*      \* \* \* \* \*      \* \* \* \* \*      \* \* \* \* \*

Humano GCTTACCTGCCGTGCCCGAGGGCTACCACGACCCACCTGCCTGTCTGAGGTCAATG  
 Ratón gcttcacttgccgtgccccgagggctaccatgaccccacgtgctgtccgaggtcaacg  
 Rata gcttcacttgccgtgccccgagggctaccacgacctacgtgctgtctgaggtcaacg  
 Gallo gcttcacctgacctgccccgaaggcttccatgacccaagtgcctgtccgaagtgaatg  
 Rana gttcacggtgtgtgtgccagatggctaccacgaccacatgtgcctgtctgaagtgaatg  
 Pez-cebra-a gctttacctgtctgtgtcccagcggttttcgggatgccacctgcctctcgcagcaaacg  
 Pez-cebra-b gcttcacttgtctgtgcagagagggctatcatgacaccacctgccaatcacagctcaacg  
 Trucha gcttcacatgcctgtgccagagggctacagtgtgccacctgtctgttgcaggtgaacg

\* \* \* \* \*      \* \*      \* \* \* \*      \*      \* \*      \* \* \*      \* \*      \* \* \*      \*      \*      \* \* \*      \* \* \*

Anexo 2b.continuación

```
Humano      AGTGCAACAGCAACCCTGCGTCCACGGGGCCTGCCGGGACAGCCTCAACGGGTACAAGT
Ratón      agtgcaacagtaaccctgcatccacggagcttgccgggatggcctcaatgggtacaagt
Rata       agtgcaacagtaaccctgcatccatggagcttgccgggatggcctcaatggatacaaat
Gallo      agtgcaacagcaaccctgcatccacgggaggtgccacgacgggtgaacgggtaccgct
Rana       agtgcaacagcaaccctgcatccatgggacgtgccatgatgggatcaatgggtacaat
Pez-cebra-a agtgctccagcaaccctgcatccacggcagctgctggaccagatcaacagctacaggt
Pez-cebra-b aatgcctcagcaaccctgcatccatggacactgtgaagacaaagtgaatggatataact
Trucha     agtgtggcagcaaccctgcatccatggctcgctgccaggatctgctcaatggctacaggt
* * *      * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * *

Humano      GCGACTGTGACCCTGGGTGGAGTGGGACCAACTGTGACATCAACAACAATGAGTGTGAAT
Ratón      gtgactgtgcccctgggtggagtggaacaaactgtgacatcaacaacaacgagtgtagt
Rata       gtgactgtgcccctgggtggagtgggacaaactgtgacatcaacaacaatgagtgtagt
Gallo      gtgattgacgaccgggtggagcgggacaaactgtgacatcaacaacaacgagtgtagt
Rana       gcgactgtgatgcagggtggagcggtagcaattgtgacgtcaacaacaacgaatgtgaat
Pez-cebra-a gtgtgtgtgaggcggctggatggcggcaactgcgacatcaacatcaacgagtgccctgt
Pez-cebra-b gtatttgacactctggctggagtgagtgcaactgtgacattaacaacaacgagtgccgagt
Trucha     gtttctgtgactctggctgggtggcctaactgtgacatcaacaacaacgagtgtagt
*          * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * *

Humano      CCAACCCCTTGTGTCAACGGCGGCACCTGCAAAGACATGACCAGTGGCTACGTGTGCACCT
Ratón      ccaacccttgtgtcaacgggtggcacctgcaaggacatgaccagtggtctacgtatgcacct
Rata       ccaacccttgtgtcaacgggtggcacctgcaaagacatgaccagtggtctacgtatgcacct
Gallo      ccaaccctgcatgaatgggtggcacctgcaaggacatgaccagcgggtacatctgcacct
Rana       ccaaccctgcatgaatggcgggtacctgcaaagacatgacgggggctacatctgtacct
Pez-cebra-a ccaaccctgctgtaacgggaggaacctgcaaagacatgaccagtggtatacctgtgcacat
Pez-cebra-b ccaaccctgcatgaatggaggcacttgtaaggacatgaccagtggtctacgtctgcacat
Trucha     ccaaccctgcatgaacgggtggcacctgcaaggatatgaccagtggtatggtttgtagct
***** * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * *

Humano      GCCGGGAGGGCTTCAGCGGTCCCAACTGCCAGACCAACATCAACGAGTGTGCGTCCAACC
Ratón      gccgagaaggcttcagtgccctaatgcccagaccaacatcaacgaatgtgcctccaacc
Rata       gccgagaaggcttcagtgccctaaactgccagaccaacattaacgaatgtgcttccaacc
Gallo      gcagggaggggttcagcgggacccaactgccagaccaatatcaatgaatgtgcttccaacc
Rana       gcagagcaggatttagtgggcacaactgccaaaccaacatcaatgaatgtgcctccaacc
Pez-cebra-a gcagagcggattcagcgggtccgaactgccagatgaacattaatgaatgtgctgcaacc
Pez-cebra-b gtcgagcggcttcagcgggtcccaattgccaacgaatatcaacgaatgtgcctccaacc
Trucha     gccgagcggcttcagtgacctaactgccaaactaacatcaacgagtggtgcctccaacc
* * *      * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * *

Humano      CATGTCTGAACCAGGGCACGTGTATTGACGACGTTGCCGGGTACAAGTGCAACTGCCTGC
Ratón      cctgcctgaaccaggggacctgcattgatgatgtcgctggatacaagtgaactgtcctc
Rata       cctgcctgaaccagggcactgcattgatgatgtcgctgggtacaaatgcaactgcctc
Gallo      cctgcctgaaccaaggcactgcattgatgatgtggcgggtacacctgcaactgcctcc
Rana       cctgcttgaaccgggcactgcattgatgatgtgctggttacaaatgcaactgtatgc
Pez-cebra-a cgtgtctgaaccagggctcctgcattgacgacgtggctggattcaatgcaactgcattgc
Pez-cebra-b catgcttgaatcaaggaacctgcattgatgatgtggcggatacaaatgcaactgtctgc
Trucha     cctgcctgaaccagggcactgcattgacgatgtggcgggtacaagtgaactgcttac
* * *      * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * *

Humano      TGCCCTACACAGGTGCCACGTGTGAGGTGGTGTGGCCCCGTGTGCCCC---CAGCCCT
Ratón      tgccatatacaggagccacgtgtgaggtgggtgttgccccatgtgtac---cagccct
Rata       tgccctatacaggagccacatgtgaggtgggtgttgccccatgtgtccac---cagccct
Gallo      tgccctacacaggagccacctgtgaggacgtgtggccccctgcccgg---cggccct
Rana       tgccctatacaggtgccatttgtgagggcgttttggctecgtgttctgg---cagccct
Pez-cebra-a tgccgtacacaggtgaggtgtgtgagaatgttttagccccctgttctcc---acgtcct
Pez-cebra-b ttccctacactggccaacatgtg-----
Trucha     tgccctatactggtgagatgtgtgagacactgctggccccatgcagccccatgcagccct
* * *      * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * *
```

**Anexo 2b.** continuación

Humano GCAGAAACGGCGGGGAGTGCAGGCAATCCGAGGACTATGAGAGCTTCTCCTGTGTCTGCC  
 Ratón gcaaaaacagcggggtatgcaaggagtctgaagactatgagagtttttctctgtgtctgtc  
 Rata gcaaaaacagtggggtatgcaaggagtctgaggactatgagagcttttctctgtgtctgtc  
 Gallo gcaagaacggcggcgagtgccgggagtcagaggactacaagaggttctctgtgcagctgcc  
 Rana gtaaaaatggcggcagatgtaaagaatcggaagattatgaaaccttctctgtgcagctgtc  
 Pez-cebra-a gtaaaaacggcgggtgtgtgtctgtgaatctgaggatttccagagcttctctgtgaaactgtc  
 Pez-cebra-b -----  
 Trucha gtaagaacgggtggagtggtgtcatgagtcagaggactaccacagcttctctgtcctctgtc

Humano CCACGGGCTGGCAAGGGCAGACCTGTGAGGTCGACATCAACGAGTGCCTTCTGAGCCCGT  
 Ratón ccacaggctggcaagggtcaaacctgcgaggttgacatcaatgagtggtgtgaaaagcccat  
 Rata ccacaggctggcaagggtcaaacctgcgagatcgacatcaatgagtggtgtgaaaagcccg  
 Gallo cgcccggctggcaaggccagacgtgtgagattgacatcaatgagtggtgtgaaagagcccg  
 Rana cccccgggtggcaagggtcaaactgcgagatcgacatgaacgaatgctgcaatcgcccat  
 Pez-cebra-a cggctggatggcaagggtcaaactgcgaggtggacattaatgagtggtgtgaggaaccg  
 Pez-cebra-b -----aggtggacatcaacgagtggtgtaaaaatcctt  
 Trucha cagagggatggcaagggtcaaactgcgagatagatatcaacgaatgtgtgaaaagctcctt  
 \* \* \* \* \* \* \* \* \* \* \* \* \* \* \* \* \* \*

Humano GCCGGCACGGCGCATCTTCCAGAACACCCACGGCGGCTACCGCTGCCACTGCCAGGCCG  
 Ratón gtcgcatggggcctcctgcccagaacaccaatggcagctaccgctgctctgtccagggcgg  
 Rata gtcgcatgggtgcctcttgcagaacaccaatggcagctaccgctgctctgtccagggctg  
 Gallo gccgcaatggggccacgtgtcagaacaccaacgggagctaccgctgctctgtccgggtgg  
 Rana gccggaatggcgcaatgtgcccagaacaccaacggcagttataagtgaactgcaaacctg  
 Pez-cebra-a gcaactaatggaggagtggtgtgaaaacctgcgcggtggatttcagtgccgctgcaatcctg  
 Pez-cebra-b gccgaaatgatgcatctgcccactccattggcagctacaagtgcagttgcaaaagcgg  
 Trucha gccgcagcggcgccacatgccacaacatgggtggcagctaccgatgcagctgcccgtccgg  
 \* \* \* \* \* \* \* \* \* \* \* \* \* \* \* \* \* \*

Humano GCTACAGTGGGCGCAACTGCGAGACCGACATCGACGACTGCCGGCCCAACCCGTGTACA  
 Ratón gctatacaggtcgcaactgtgagagtgacatcgatgactgccgcccccaaccctgtcaca  
 Rata gctacacgggtcgcaactgagagtgacatcgatgactgccgacccaaccctgtcaca  
 Gallo gcttcgcgggcgcaactgagacacccagacatcgacgactgccagcccaaccctgtcaca  
 Rana gttacgcggggcgcaactgagagacggacatcgacgactgccaaaccgaatccttgtcaca  
 Pez-cebra-a gattcactggagctctatgtgaaaacgacattgacgactgccagcgaaccctgtcagta  
 Pez-cebra-b gctacacggggcgcaactgtgagacagacatcgatgactgcaagcccaaccctgtcagta  
 Trucha gctacacggggcagaagtgtgagacggacatcgacaactgcaagcccaaccctgtcagta  
 \* \* \* \* \* \* \* \* \* \* \* \* \* \* \* \* \* \*

Humano ACGGGGCTCCTGCACAGACGGCATCAACACGGCCTTCTGCGACTGCCTGCCCGGCTTCC  
 Ratón atgggggttctctgcacgatggcatcaacacagccttctgagactgctgcccggcttcc  
 Rata acgggggttctctgactgacgggtcaacgcggccttctgagactgctgcccggcttcc  
 Gallo atgggtggctcctgctcggatggcattggcacattcttctgtgagtgctgcccggcttcc  
 Rana acggcgggtcctgttccgacggcatcaacatgttcttctgcaactgcccggcgggttcc  
 Pez-cebra-a acggcggcgtgtgtcaggacagggtcaatggttttgtgtgtgtgtgttggctggttttc  
 Pez-cebra-b acggtggcttctgcaaagacgacgtgaaagccttcaactgacactgctgcccgggttca  
 Trucha atggaggtctgtgcagagatggagtgacagcttctgtgtgacactgtctgtcccaggggtcc  
 \* \* \* \* \* \* \* \* \* \* \* \* \* \* \* \* \* \*

Humano GGGGCACTTCTGTGAGGAGGACATCAACGAGTGTGCCAGTGACCCCTGCCGCAACGGGG  
 Ratón aggggtgccttctgtgaggaggacatcaatgaatgtgccagcaatccttgccaaaatggtg  
 Rata aggggtgccttctgtgaggaggacatcaacgaatgcccagcaatccatgccaaaatggcg  
 Gallo gtgggtcaagtgtgaggaggacatcaatgagtggtgccagcaaccctgcaagaacgggg  
 Rana gagggcccaagtgcgaagaggacatcaacgagtggtgccagcaaccctgcaaaaatggcg  
 Pez-cebra-a gaggggagcgtgtgcagaagacattgatgagtggtgagcgcgccctgcaaggaatggtg  
 Pez-cebra-b gggcggcagatgcgaggaggacattaacgaatgtgagagtaaccctgtgaaaacggcg  
 Trucha gcggcggcaggtgtgagcatgacattaatgagtgccagagcaaccctgtgaaagaatgggg  
 \* \* \* \* \* \* \* \* \* \* \* \* \* \* \* \* \* \*

**Anexo 2b.** continuación

Humano CCAACTGCACGGACTGCGTGGACAGCTACACGTGCACCTGCCCGCAGGCTTCAGCGGGA  
Ratón ccaattgcaactgactgtgtggacagctacacatgtacctgccccgtgggttcaatggca  
Rata ccaactgcaactgactgctgtggacagctacacgtgacctgccccacgggcttcaatggca  
Gallo ccaactgcaccgactgctgtcaacagctacacctgacctgcccctccggcttcaagcggca  
Rana ccaactgcaccgatttgtgtcaacagctacacgtgacctgcccagctgggttttagcggca  
Pez-cebra-a gaaactgcacagactgtgttaacagctataacctgacctgcccctcgggcttcaatggca  
Pez-cebra-b ccaactgcaactgactgtgtgtgaacagctacacctgacctgcccagctggattcaatggca  
Trucha ccaactgcaccgactgtgtcaactcctacacctgacctgtcaacctgggtttcagtgcca  
\* \* \* \* \*

Humano TCCACTGTGAGAACAACACGCCTGACTGCACAGAGAGCTCCTGCTTCAACGGTGCCACT  
Ratón tccactgcaagagaacaacacacctgactgtactgagagctcctgcttcaatgggtgacac  
Rata tccattgcaagagaacaacacacctgactgtacctgagagctcctgcttcaatgggtggacct  
Gallo tccactgcaagagaacaacacaccagactgcaactgagagctcctgcttcaatggggggacct  
Rana tccactgcaagagaataacacccccgactgcacggagagctcctggttttaacggcggaaact  
Pez-cebra-a tcaactgtgagatcaacacacctgactgcacggagagctcctggttttaacggcggaaact  
Pez-cebra-b ttcaactgcaagagaacaacacacctgactgtactgagagctcctggttttaacgggtggcaat  
Trucha tcaactgcaagagaataacacccccgactgcacagagagctcctgcttcaacgggtggacct  
\* \* \* \* \*

Humano GCGTGGACGGCATCAACTCGTTCACCTGCCTGTGTCCACCCGGCTTACGGGCAGTACT  
Ratón ggtggatggtatcaactccttccactgtctgtgtccacctggcttcaacgggcagctact  
Rata ggtggatggtatcaactccttccactgtctgtgtccacctggcttcaacgggcagctact  
Gallo gctggatggtatcaacaccttccactgcctctgtccatccggcttcaacgggcagctact  
Rana gcatcgatgggatcaatacatttagctgccagtggccagcaggttaccgggagactact  
Pez-cebra-a ggtggatggtatcaactccttccactgcctgtgttccgggatctactgggaattact  
Pez-cebra-b ggtggatggtatcaacagcttcaactgcctgtgtccctaaagcttcaactggcaactact  
Trucha gctggatggatcaataccttccactgcctgtgtgtcgcaggcttcaacagggcagctact  
\* \* \* \* \*

Humano GCCAGCACGATGTCAATGAGTGGGACTCACAGCCCTGCCTGCATGGCGGCACCTGTCCAGG  
Ratón gtcagatgatgtcaatgaggtgtgattcacggcctgtctgtcacgggtgggtacctgccaag  
Rata gccagatgatgtcaatgaggtgtgactcacggcctgtctgtcacgggtgggtacctgccaag  
Gallo gctgagcacaacatcaacaggtgtgactccaagcctgcctgaacgggggcacgtgtcagg  
Rana gccagcagatcaacgaatgcacttaagcctgtctgaatgggggcacgtgtcagg  
Pez-cebra-a gtcagcatgatgtgaacaggtgcactctcggccatgtcagaacgggcgctcctgtcagg  
Pez-cebra-b gccagcatgatcaacaggtgtgactccagaccgtgcatgaatggaggacctgccaag  
Trucha gccagcagatcaatgaggtgtgactccaagcctgcctcaatgggtggacctgctg  
\* \* \* \* \*

Humano ACGGCTGCGGCTCCTACAGGTGCACCTGCCCGCAGGCTACACTGGCCCAACTGCCAGA  
Ratón acagctatggtacttataagtgtacctgccacagggctacactggcttcaactgccaga  
Rata acagctatggtacctataagtgtacctgccacagggctacactggcttcaactgccaga  
Gallo acagctatgggagctacaagtgcacctgtccccagggatcacactgggctcaactgccaga  
Rana acagctatggggctataagtgtacctgtccccagggatcacaggactcaactgccaga  
Pez-cebra-a acggatagggcacctataaatgcaatgtccacagggctacacggactcaactgccaga  
Pez-cebra-b acagctatggcacctacaagtgcacctgcctcagggataccaggtcttcaactgtcagg  
Trucha acagctacggcacctacaagtgtacctgtctcattggctacactggagtgcaactgccaga  
\* \* \* \* \*

Humano ACCTGTGCACTGGTGTGACTCCTGCCTGCAAGAACGGCGGCAAAATGCTGGCAGACCC  
Ratón acctgtgcaactggtgactgcctgcctgcaagaatgggtggcaggtgctggcagacca  
Rata acctgtgcaactggtgactgcctgcctgcaagaatgggtggcaggtgctggcagacca  
Gallo acctggtgcaactggtgactgcctgcctgcaaaaaagggggcaaggtgctggcagacca  
Rana acctggtgcaactggtgactgcctgcctgtaagaaacggaggaaaggtgctggcagacca  
Pez-cebra-a gtctagtgcctggtgtgactgcctgcctgtaagaaacggaggctcgtggtggcagcagg  
Pez-cebra-b agctggtgaactggtgaaaccgtctcctgtaagaaatggagggtctgctgagacagagcg  
Trucha acctggtgcaactggtgtgactgcctgcctgtaagaaatggagggtctgctgagacagagcg  
\* \* \* \* \*

Anexo 2b.continuación

Humano ACACCCAGTACCGCTGCGAGTGCCCCAGCGGCTGGACCGGCCTTTACTGCGACGTGCCCA  
Ratón acacgcagtaccactgtgagtgccgcagcggctggactggcgtcaactgcgacgtgctca  
Rata acacacagtaccactgcgagtgccgcagcggctggactggcgttcaactgcgacgtgctca  
Gallo acaacctgtaccgctgcgagtgcaacagcggctggacggggctctactgtgatgtcccca  
Rana acaatttctaccggtgtgagtgcaagagcggctggaccggcgtttactgcgatgtcccca  
Pez-cebra-a gggcgtccttcacctgtcagtggtccagcggctggactggcatctactgcgacgtgcta  
Pez-cebra-b gcacaagatacagctgtcagtggtcagacagcggctggactgggtttatactgtgacgttccca  
Trucha gtcctcgtacacctgtcagtggtcagacgggatggaccggcctctactgtgacgtcccca  
\* \* \*\* \*\*\*\* \* \*\* \*\*\*\*\* \*\* \* \*\*\*\*\* \*\* \* \*

Humano GCGTGTCTGTGAGGTGGCTGCGCAGCGACAAGGTGTTGACGTTGCCCGCTGTGCCAGC  
Ratón gtgtgtcctgtgaggtggctgcacagaagcagggcattgacgtcactctcctgtgccagc  
Rata gtgtgtcctgcgaggtggctgcacagaagcagggcattgacgtcactctcctatgccagc  
Gallo gcgtctcctgcgaggtggctgcaaacagcaaggtatcgacgtcgtcactctctgcagga  
Rana gtgtctcctgcgaggtggctgcaaacagcaaggtggtgatctgcccactgtgccgca  
Pez-cebra-a gtgtcagctgtgaggtcgctgccagacagcaaggtgtgtctgtggcagttttgtgtcgtc  
Pez-cebra-b gtgtttcctgcgaggtggcggccaaacagcaaggtgtgtgatgtgtggtccggctgtgtcgtc  
Trucha gtgtctcctgcgaggtggctgcaaacagcaaggtgtggaggtggctcactgtgtcgtc  
\* \*\* \*\*\*\* \*\*\*\*\* \*\* \*\* \* \*\* \* \* \* \* \* \* \* \*

Humano ATGGAGGGCTCTGTGTGGACGCGGGCAACACGCACCACTGCCGCTGCCAGGCGGGCTACA  
Ratón atggagggctctgtgtggatgagggagataaacattactgccactgccaggcaggctaca  
Rata acggagggctctgtgtggatgaggaagacaagcattactgccactgccaggcaggataca  
Gallo actcagggctctgtgtggacagtggaacactcacttctgccgctgccaggtggctaca  
Rana attcgggaatgtgctgtggacacaggaacaccacttctgccgctgccaggcggctaca  
Pez-cebra-a atgcgggtcagtggtgatgcaggaacacacactgtgcaggtgtcaggctggataca  
Pez-cebra-b actctggccagtgctgtggacgctggaaacacacactattgtcactgtcaggcggataca  
Trucha actcgggcaagtgctgtgatgtggcaacaccactactgccgctgccaggcgggctaca  
\* \*\* \*\* \*

Humano CAGGCAGCTACTGTGAGGACCTGGTGGACGAGTGCTCACCCAGCCCTGCCAGAACGGGG  
Ratón cgggcagctactgtgaggacaggtggacgagtgctcacctaaccctgccagaatggag  
Rata cgggcagctactgtgaggacaggtggacgagtgctcacctaaccctgccagaacggag  
Gallo ccggcagctactgcgaggacaggtggatgagtgctccccaaccctgccagaacggag  
Rana cgggcagttactgcgaggaacaggtggacgaatgctcgcccaaccctgccagaacggag  
Pez-cebra-a ccggcagttactgtcaggagcaggtggacgagtgctcagccgaaccctgccagaatggag  
Pez-cebra-b cgggcagctactgtgaggacaggtggacgaatgcatcccaatccatgccagaacggag  
Trucha tgggcagctactgccaggaacaggtggacgagtgctccccaaccctgccagaacggg  
\* \*

Humano CCACCTGCACGGACTACCTGGGCGGCTACTCCTGCAAGTGCGTGGCCGGCTACCACGGGG  
Ratón ctacctgcactgactatctcggcgcttttctcgaagtgtgtggctggctaccatgggt  
Rata ccacctgcactgactatctcgggtgcttttctcgaagtgtgtggctgggtaccatgggt  
Gallo ccacctgcaccgactaactggggggctattcctgtgagtgctggctgggtatcatggag  
Rana ccacgtgcacagattacctggggcgctactcgtgcgagtggtgtggccggctaccacgggg  
Pez-cebra-a ccacgtgcacagactatctgggagatacagctgtgagtgcttctggatcatcatggta  
Pez-cebra-b caacttgcaaccgactaactggggcgatactcctgtgaatgtgtgccaggttatcatggag  
Trucha ccacctgcacagactacctgggaggtacagttgtgagtgcttctcctgggtaccacgggg  
\* \*

Humano TGAAGTGTCTGAGGAGATCGACGAGTGCTCTCCACCCCTGCCAGAACGGGGGCACCT  
Ratón ctaactgctccgaggagatcaacgagtgctcctgtcccagccctgccagaatgggggtacct  
Rata ctaactgctctgaggagatcaacgagtgctcctatcccaaccctgccagaatgggggtacct  
Gallo ttaactgctcagaggagatcaatgagtgcttgtcccacccatgccagaatggaggaaacct  
Rana ttaactgctcggaggaaatcaacgagtgcttctcagccctgccaaaatggaggaaacct  
Pez-cebra-a tgaactgcagcaaggagataaacgagtgcttctcagccctgccaaaatggaggaaacct  
Pez-cebra-b tgaactgctctgatgagatcaatgagtgcttctcagccctgccagaacggggggacat  
Trucha tgaactgctccaaggagatcaacgaatgtctgtctcagccctgtcagcatggggggacat  
\* \*



**Anexo 2b.** continuación

Humano	GCCTCGACCTCCCCAACACCTACAAGTGCTCCTGCCACGGGGGCACTCAGGGTGTGCACT
Ratón	gcattgatctgaccaactcctacaagtgttcctgccccgggggacacaggggtgtact
Rata	gcattgatctgaccaacacactacaagtgttcctgccccaggggacacaggggtgtact
Gallo	gcatcgatctcatcaatacctacaagtgttcctgccccagaggaactcaaggggtgact
Rana	gtattgatctcattaacacctacaagtgttcctgccccgaggaactcaaggggtgact
Pez-cebra-a	gcatcgacctcgtgaacacctacaagtgttcctgccccagaggaacacaagggttact
Pez-cebra-b	gcatcgacctgatcaatacctacaagtgttcctgccccgaggaacacaagggtgact
Trucha	gcatcgacctcataaacacctacaagtgttcctgccccagaggaacacaagggttact * * ** ** ** * ** * ** * ** * ** * ** * ** * ** * ** *
Humano	GTGAGATCAACGTGGACGACTGCAATCCCCCGTTGACCCCGTGCCGGAGCCCCAAGT
Ratón	gtgagatcaatgttgatgactgccatcccccttgacctgcctccgaagccccagt
Rata	gtgagatcaacgtcgatgactgccatcctccccctagacctgcttccgaagccccaat
Gallo	gtgagatcaatgtggatgactgcagccctttctttgatcccgctcaccctggggcccaagt
Rana	gtgaaatcaacgtggagcactgcaccccttctacgactccgctcagcttgaacccaagt
Pez-cebra-a	gtgagattgatattgatgactgttctccatctgtggatccggttaaccggagagccgcggt
Pez-cebra-b	gcgagatcaacattgacgactgcacaccgttcaactgaccccatcaccatgagcctaaat
Trucha	gtgagatcaacctggatgactgcaaccctcgacagacctctgacctatgagtccaagt * ** ** * * ** * ** * ** * ** * ** * ** * ** * ** *
Humano	GCTTTACAACGGCACCTGCGTGGACCAGGTGGGGCGGTACAGCTGCACCTGCCCGCCGG
Ratón	gcttcaacaatggcacctgtgtggaccaggtgggtggctatacctgcacctgccaccag
Rata	gcttcaataatggcacctgctggaccaggtgggtggctatacctgcacctgccgccag
Gallo	gctttaacaatggcaagtgcacggatcgggtaggtggctacagctgcatctgccccctg
Rana	gcttcaacaacggcaaatgtatcgaccgctggggcggtacaactgcatctgcccccg
Pez-cebra-a	gttttaacggcggtggtgtggtgacgtgtcggtggttacggtgtgtgtgctccgctg
Pez-cebra-b	gctttaaccagggccgctgtgtggaccgtgtggggcggtaccactgcatctgtcccctg
Trucha	gtttcaacaaggtcagtggtgtggacagagtggtgggggtaccactgcatgtccccctg * ** ** ** * ** * ** * ** * ** * ** * ** * ** * ** *
Humano	GCTTCGTGGGTGAGCGCTGTGAGGGGATGTCAACGAGTGCCTGTCCAATCCCTGCGACG
Ratón	gcttcgctggggagcgggtgtgaggtgatgtcaatgaatgtctctccaaccctgtgacc
Rata	gcttcgctggggagcgggtgagggcgatgtcaatgagtgctctccaaccctgtgacc
Gallo	gctttgtaggggagcgtgaggggagcgtcaacgagtgacctctccaaccctgagcag
Rana	gcttcgctggggcgaacgctgagggcgaagcgagcgtgaacgagtgcttatccaaccctgagc
Pez-cebra-a	gttttggtggcgagcgttgcgaggtgacgttaacgagtgacctgtcagaccctgtgacc
Pez-cebra-b	ggtatgttggggaacgctgtgagggcgaacgagtgacctgtccaaccctgtggc-
Trucha	gctacgtaggggagcgtgaggggtgacgtcaacgagtgacctgtcgaccctgagacc * * ** ** ** * ** * ** * ** * ** * ** * ** * ** * ** *
Humano	CCCGTGGCACCCAGAACTGCGTGCAGCGCTCAATGACTTCCACTGCGAGTGCCGTGCTG
Ratón	cacgtggcaccagaactgtgtgacgctgttaatgacttccactgagtgccgggctg
Rata	cacgtggcaccagaactgctgacgctgttaatgacttccactgagtgccgggctg
Gallo	cgcgggcaccagaactgctgacgctgtcaatgactacaagtgcagtgccgggctg
Rana	cccggggcaccagaattgcatccagctggtgaacgattaccggtgagtgccggcag
Pez-cebra-a	ccagcgatcctacaactgtgttcagctcatcaacgacttccgctgagtgccgtacag
Pez-cebra-b	-----acacacagctgcatccagctcaaaaaaactaccgctgagtgctgcacag
Trucha	tgcgaggtcctacaactgtgtccagctcaccacagctaccgctgagtgctgcactg * * * ** * ** * ** * ** * ** * ** * ** * ** * ** *
Humano	GTACACCGGGCGCGCTGCGAGTCCGTCAATGGCTGCAAAGGCAAGCCCTGCAAGA
Ratón	gccacactggacccgctgtgagtcagtcacatgaatggctgcaggggcaaaccctgcaaga
Rata	gccacactggacccgctgtgagtcggtcattaatggctgcaggggcaaaccatgcagga
Gallo	gctacgcagggcgtcgtgtgacaccgtggtggtgagctgcaagggcaaaccctgcagga
Rana	gattcacaggaagcgtgctgactctgtcgtggacggttgcaaggggtgcccctgcagaa
Pez-cebra-a	gatacacgggaagcgtgtgagacagcttcaacggctgcaaggacacgcatgcaaaa
Pez-cebra-b	gatacacaggtcagcattgtgacaaagtgtttgatggctgtaagggagaccgtgtcgta
Trucha	gatacacagggcagcgtgtgacaaaggtgtttgatggctgtaaggggagaccatgtagga * * * ** * ** * ** * ** * ** * ** * ** * ** * ** *



Anexo 2b.continuación

Humano GCGACATCCCCCGCCGCTGATCGAGG---AGGCGTGCGAGCTGCCGAGTGCCAGGAGG  
Ratón gcgacattccccaccgcagattgagg---aggcctgtgagctgctgagtgccaggtgg  
Rata gcgacattccccgccacagattgagg---aggcctgccaactgctgagtgccagggag  
Gallo aggacatcatccccacaaaatcgagg---agaagtgtgagatcgccgtttgtgagct  
Rana agaacatcacccctcccgacaatgagg---aaatctgcgagaatgagcagtgcccgagc  
Pez-cebra-a gggatatcgccccaccagtcgaagtggaaatccgttgcgaaatcgccagtgccaaggac  
Pez-cebra-b aggacatcacgccggctcctaaggtgtcggtcagctgcgagattgagcagtgtaagtca  
Trucha gggacatcacaccaccggaggtagaggtgagctgcgagatccccgagtgccagcagat  
\* \*\* \*\* \* \* \*\* \*\*

Humano ACGCGGGCAACAAGGTCTGCAGCCTGCAGTGCAACAACCACGCGTGCGGCTGGGACGGCG  
Ratón atgcaggcaataaggtctgcaacctgcagtgtaataatcacgcagtgctggctgggatggtg  
Rata atgcaggcaataaggtctgcaacctgcagtgtaataatcacgcagtgctggctgggacggcg  
Gallo atgctggcaataagatctgtgatgggaagtgaacaaccacgcctgctggctgggacggcg  
Rana tggccgacaacaagatctgcaacgccaactgcaacaaccacgcctgctgggtgggacggcg  
Pez-cebra-a gggcggaacgccatctgtgatcgcagtgtaataatcacgcagtgctggatgggacggcg  
Pez-cebra-b agaagggcaataagatctgtgacagcagtgtaataattacgcctgctgattgggacggtg  
Trucha gggcgggcaaccacatctgtgactcgtgtgcaacaaccacgcctgctggctgggacggtg  
\* \*\* \*\*\*\* \*\* \*\* \* \*\* \*\* \* \*\* \*\*

Humano GTGACTGCTCCCTCAACTTCAATGACCCCTGGAAGAAGTGCACGCAGTCTCTGCAGTGTCT  
Ratón gcgactgctccctcaacttcaatgaccctggaagaactgcacgcagtcctctacagtgct  
Rata gcgactgctccctcaacttcaatgaccctggaagaactgcactcagtcctctcagtgct  
Gallo gcgactgctcgtcaatttcaacgaccctggaagaactgctcacagtcactgcagtgct  
Rana gcgactgctcctcaacttcaacgaccctggaagaactgcacccagtcgctgcagtgct  
Pez-cebra-a gtgactgctcctgaatttcaacgaccctggcagaactgtagcgcgcccctgcagtgct  
Pez-cebra-b gcgactgttcgctgaacttcaatgaccatggaagaactgttcggcggtctgcagtgct  
Trucha gcgactgctcgtcaacttcaatgaccatggcagaactgctcggcagctctgcagtgct  
\* \*\*\*\*\* \*\* \*\* \* \*\* \* \*\*\*\*\* \*\* \*\*\*\*\* \* \*\* \*\*\*\*\*

Humano GGAAGTACTTTCAGTGACGGCCACTGTGACAGCCAGTGCAACTCAGCCGGCTGCCTCTTCG  
Ratón ggaagtatttttagcgagccactgtgacagccagtgcaactcggcggctgcctctttg  
Rata ggaagtatttttagtgacggccactgtgacagccagtgcaactcagctggctgcctttttg  
Gallo ggaagtacttcaatgatggcaagtgtgactcgcagtgcaacaacgcccggctgcctgtatg  
Rana ggaataacttcaacgagccaaatgagcagcagtgcaacaactcggctgctgacg  
Pez-cebra-a ggaagtacttcaatgatgggaaatgtgacgagcagtgccaccggcggctgtctttatg  
Pez-cebra-b ggcgctatttttaaacgggaagtgtgatgaacagtgccacaacacgggatgcctctatg  
Trucha ggcggtacttcaatgatgggaagtgtgacgagcagtgcaaaagccctgggtgtctctacg  
\*\* \*\* \*\* \* \* \*\* \* \*\* \* \*\*\*\*\* \* \*\* \*\* \* \*\* \*

Humano ACGGCTTTGACTGCCAGCGTGCGGAAGGCCAGTGCAACCCCTGTACGACCAGTACTGCA  
Ratón atggcttcgactgccagctcaccgagggacagtgcaaccccctgtatgaccagtactgca  
Rata atggcttcgactgccagctcaccgagggacagtgcaaccccctgtatgaccagtactgca  
Gallo atgggtttgactgccagaagtacgagggcagtgcaaccccctgtatgaccagtactgta  
Rana acggcttcgactgccagaaagtggaggttcagtgcaaccccctgtatgaccagtactgca  
Pez-cebra-a acggatattgactgtcagcggctggagggacagtgcaatcctctgtatgaccagtactgca  
Pez-cebra-b atgggttcgactgccagagagtgaggacagtgcaatccactatacgatcagttatgca  
Trucha acggcttcgactgccagggacaagagggacagtgcaaccccctgtatgaccagtactgta  
\* \*\* \*\* \*\*\*\*\* \*\* \* \*\* \*\*\*\*\* \*\* \* \*\* \*\* \*\*\*\*\* \*\* \*

Humano AGGACCACTTTCAGCGACGGGCACTGCGACCAGGGCTGCAACAGCGCGGAGTGCGAGTGGG  
Ratón aggaccacttcagtgatggccactgcgaccagggctgtaacagtgccgaatgtgagtggg  
Rata aggaccacttcagtgatggccactgcgaccagggctgcaacagtgccgagtggtgagtggg  
Gallo aggaccacttctcagatgggtcactgtgaccagggctgcaataactttgagtggtgagtggg  
Rana gggatcactttcaagagcggcattgcgaccaaggctgtaacaacgacagtgccgaatggg  
Pez-cebra-a gggatcactatgcgacggctcactgtgatcagggctgtaataacgacagtggtgaatggg  
Pez-cebra-b aggaccactttgcagacggctcactgtgaccagggctgcaataatgacagtggtgaatggg  
Trucha aggaccactacgagcggccactgcgaccagggctgtaacaacgacagtgccgagtggg  
\*\*\* \*\*\*\*\* \*\* \*\* \* \*\* \* \*\* \* \*\* \* \*\* \* \*\* \* \*\* \* \*\* \* \*\* \*













**Anexo 2b.** continuación

Humano	AGCCCGCGTGCAGGGCAAGAAGGTCCGCAAGCCCAGCAGCAAAGGCTGGCCTGTGGAA
Ratón	agtctgccacacagggcaagaagggcccgcaagcccagcaccaaagggctggcttgtgta
Rata	agtctgccacacagggcaagaagggccgaaagcccagcaccaaagggctggcttgcagta
Gallo	agccggccgtgcagggcaagaagggccaggaagccgagcaccagggcctgagctgcaacg
Rana	agccttccgtccagagcaagaaagccgtaagcccagcatcaagggaacggctgcaaag
Pez-cebra-a	---acaacaacacggctaagaaaacacgcaaaccggaggaaaaggtgttggagggaag
Pez-cebra-b	agccctcgggtgcaaagcaaaaaacctcgttaagcccagcactaaaggcatcggctgcaaag
Trucha	agcccaccgccccgggcaagaaggtccgcaagccaggtctctggaggg-----aaggatg
	* * * * * * * *
Humano	GCAAGGAGGCCAAGGACCTCAAGGCACGGAGGAAGAAGTCCCAGGACGGCAAGGG-----
Ratón	gcaaggaagctaaggacctcaaggcacggaggaagaagtcccaggatggcaaggg-----
Rata	gcaaggaagctaaggacctcaaggcccggaggaagaagtcccaggatggcaaggg-----
Gallo	gcaaggattccaaagacctgaaagcccggaggaaaaaatcacaagatggaaaagg-----
Rana	-----aagcgaaggagctgaaagccaggaggaaaaaatctcaagacggaaaaacgagctc
Pez-cebra-a	ac---agcgggaaggacatcagaaccaaaaagaaaaagagcggaga-----tggcaaaa
Pez-cebra-b	ac-----ggcaaagatatgaaagtcaaaaagaagaaagcgcaagacggaaaagg-----
Trucha	gt-----ggcaaagatatgaggatacgggaagaagaagtccttgagcgggaagg-----
	* * * * * * * * * * * * * *
Humano	-CTGCCTGTGACAGCTCCGGCATGCTCTCGCCCGTGGACTCCCTGGAGTACCCCCATG
Ratón	-ctgcctgttggacagctcgagcatgctgtgcctgtggactccctcgagtcaccccatg
Rata	-ctgcctgttggacagctcaagcatgctgtcaccctggactccctcgagtcaccccatg
Gallo	-ctgtctgctcgacaactccagcgtgctgtccccagtgactccctggagtcaccccacg
Rana	tattggattcgggagctccggggtgttgtccccggtggactcgctggagtcgccccacg
Pez-cebra-a	acggcgggattatggaagtggcgctcctctcgctgttgattcgctggagtcctccacag
Pez-cebra-b	-aaacttattagacagctcggctgttctctctccggtggattccctagagtcgctcagc
Trucha	-cagtctgctggacagctcagccttctctcgcctcgactccctggagtcgccccacg
	* * * * * * * * * * * * * *
Humano	GCTACCTGTGACAGCTGGCCTCGCCGCCACTGCTGCCCTCCCCGTTCCAGCAGTCTCCGT
Ratón	gctacttgtcagatgtggcctcgccaccctcctcccctccccattccagcagctcctcat
Rata	gctacttgtcagatgtggcctcaccaccctcctcccctccccggtccagcagctcctcat
Gallo	ggtacctgtccgacgtgcctcctccctccgctgatgacttctccggtccagcagctcccctt
Rana	gatacttatcagacgtggcctcctccctcggttgatgacatctccggtccagcagctcccct
Pez-cebra-a	gctacctatcagacgtctcgtctcgcctccatgatgacatcaccctccagcagctccg
Pez-cebra-b	ggtatatttctgacatcgctcgcaccccagatgacatcaccctccaacaatcgccct
Trucha	ggtacctgtccgacgtggcgtcgccaccaa---tgacatcgccattccagcagctcctccg
	* * * * * * * * * * * * * *
Humano	CCGTGCCCTCAACCACCTGCCTGGGATGCCCGACCCACCTGGGCATCGGGCACCTGA
Ratón	ccatgcctctcagccacctgcctggatgcctgacactcacctgggcatcagccacttga
Rata	ccatgcctctcagccacctgccaggtatgcctgacaccacctgggcatcagccacttga
Gallo	ccatgcctctgaaccaacctgcctggcatgcccagcggccacatgagcatcaaccacctca
Rana	ccatgcctctgaaccaacctgaccagcatgcaggatccaccaccggcctgaatcacatga
Pez-cebra-a	ccatcagtttaaatcagctccagggattggccgactccacatgggtggagctcttcagg
Pez-cebra-b	ccatgtcgctcaatcagctacaggaatgtcagacaaccacatgggctcagccatcttg
Trucha	ccatgtctttcaaccacctgcaagcgagtgagacagccagctgggtcagatgggc----
	* * * * * * * * * * * * * *
Humano	ACGTGGCGGCCAAGCCCGAGATGGCGGCGCTGGGTGGGGGCGGCCGGCTGGCCTTTGAG-
Ratón	atgtggcagccaagcctgagatggcagcactggctggaggtagccggttggcctttgag-
Rata	atgtggcagccaagcccagatggcagctctggccggaggcagccggttggcctttgag-
Gallo	acatggcaggaagcaggagatggcctgggccc---gctctggcaggatggccttcgag-
Rana	ccatggccaacaagcaggaatggctccaacagaa-----tggctttcgac-
Pez-cebra-a	gtttagggaagccttttgactccgcccctcgtttatcccatctgcccgtggccaacaatg
Pez-cebra-b	gaattggcaacaaccaagatctttcccatatacagt-----ttgat-
Trucha	--atgggcaagggcgaggacatggggcgtatgcct-----ttgac-
	* * * * * * * *

Anexo 2b. continuación

Humano ACTGGCCCACCTCGTCTCTCCACCTGCCTGTGGCCTCTGGCACCAGCACCGTCTCTGGGC  
Ratón ccacccccgccacgcctctcccacctgctgtagcctccagtgccagcacagtgctgagt  
Rata ccacccccaccacgcctctcccacctgctgtagcctccagtgccagcacagtgctgagt  
Gallo gcggtgcccgcgcctctcgcacctccccgctctccagccccag-----cacg  
Rana ggcatgacgccacgcctgacctatctcaacgtctccagcccc-----aatacc  
Pez-cebra-a tgggtggagctcaagcaggcgttgtgattggctgcaaaggggtgcagcagcagcagcaac  
Pez-cebra-b ccattgctccacgtctcactcactcttccgggtggccggatcgaaacggttcaaacgtcatg  
Trucha ccgaacctccccgcctgtcccacctgctgtttccagccccggcagccaggaacccatc  
\* \* \* \* \*

Humano TCCAGCAGCGGAGGGGCCCTGAATTTACTGTGGGCGGGTCCACCAGTTTGAATGGTCAA  
Ratón accaatggcacgggggctatgaatttcaccgtgggtgcaccggcaagcttgaatggccag  
Rata accaatggcacaggggctatgaatttcaccgtgggtgcaccggcaagcttgaatggccag  
Gallo gcatgagcaacgccccgatgaatttctccgtcggcggagctgcccggctgagcgggagcag  
Rana atcatgaccaacgggtccatgcattttaccgtgggaggagctccggcgatgaacggcaca  
Pez-cebra-a aacaacaacaacaacagcaggc-----aggcatgctaagtccataaatgctctc  
Pez-cebra-b a-----acggtcaa  
Trucha a-----cta  
\*

Humano TGGGAGTGGCTGTCCCGGCTGCAGAGCGGCATGGTGCCGAACCAATACAACCCCTCTGCGG  
Ratón tgtgagtggcttccccggctccagaatggcatgggtgccagccagtacaacccactacgg  
Rata tgtgagtggcttccccggctccagaatggcatgggtgccagccagtacaacccgctaaag  
Gallo tgcgactggctgagccggctgcagagcggcatgggtgcagaaccagtacggcgccatgagg  
Rana tgcgactgggttgcagggctgcaaaatgggatgggtccagaaccagtacaacccaatcaga  
Pez-cebra-a tgctactaatatgc-----cacaagtcaggg-----ctatccca  
Pez-cebra-b tgcgaatggctagagcggatgcat-----ggaagcatggc-t-----ccgcaaaaacca  
Trucha tggccatggatggagctgggggaagaggacagtgattggc-actccaggatacacccg  
\*\* \*

Humano GGGAGTGTGGCACCAGGCCCCCTGAGCACACAGGCCCCCTCCCTGCAGCATGGCATGGTA  
Ratón ccgggtgtgacgcgggcacactgagcacacaggcagctggcctccagcatagcatgatg  
Rata ccaggtgtgactccgggcacactaagcacacaggcagctggcctccagcatggcatgatg  
Gallo ggcggcatgacgcccgggcagcgc---accagcaagcacagaacctgacagcagggcatgatg  
Rana aatggcatccaacaaggcaacg-----ccagcaagctcttcagcatggccttatg  
Pez-cebra-a ccat---gcaaagcagccatcttgggtgcaccgtcacacatgatcgccatcaaaaacatg  
Pez-cebra-b gttcacagccatgagaaacgcctcaggtc--aagccaaccttcaccaatcgggcttgatg  
Trucha ggtctcgggcagcaggggtggctttaacca---aggccttccatgtcccaggtatgatg  
\*

Humano GGCCCGCTGCACA---G-----TAGCCTTGCTGCCAGCGCCCTGTCCAGAT  
Ratón gggccactacaca---g-----cagcctctccaccaataccttgtccccg--  
Rata ggcccgatcacaca---g-----cagcctctccaccaataccttgtccccg--  
Gallo agctcctgcaca---a-----cgggctgccagcaccagcctgtcgcagat  
Rana agctcgctccata---a-----cgggttgccggcgacgactctgtcccagat  
Pez-cebra-a gcgccaatgcagcaccaaaacatctcgcatcacttctcggggacctcagtgggctggat  
Pez-cebra-b acgtcacatc-----acaatggccgcctgccacgctctctcaaat  
Trucha gctccccctc-----gcggggtccccactgccacctgtccccgat  
\* \*

Humano GATGAGCTACCAGGGCCTGCCAGCACCCGGCTGGCCACCCAGCCTCACCTGGTGCAGAC  
Ratón -attattaccagggcctgcccacacacagcgtggcaacacagcctcacctgggtgcagac  
Rata -attatctaccagggcctgcccacacaaggctggccacacagccccacctgggtgcagac  
Gallo gatgagctaccagggcatgcccagcaccggctggcctcccagccccacctgctgcagaa  
Rana gatgacctatcagggcatgcccacacagggatggcaatcagcctcatctgatgcaagc  
Pez-cebra-a ctctc-----agtcaagctcaggacacgcccc--cattcagaccatcctaccgagga  
Pez-cebra-b gatgaactatcaaagcatgcagaacacacacctaatagcagcagatgcagcagagcatgca  
Trucha catgggctatcagggcctgcagaccagccatctgggcacgcccacccacctcatgcagca  
\* \* \* \* \*

Anexo 2b.continuación

```

Humano      CCAGCAGGTGCAGCCACAAAACCTTACAGATGCAG-----CAGCAGAACCTGCAGCC
Ratón       ccagcaggtgcagccacagaacttacagctccag-----cctcagaacctgcagcc
Rata        ccagcaggtgcagccacagaacttacaaatccag-----cctcagaacctgcagcc
Gallo       ccagcagatgcagcagatgcagcagcccggaatgcagccgagcccggaatgcagccgca
Rana        ccagcaaatgcaacagcagcagAACCTacagttgaccagagcgTCCagcagcagcaaca
Pez-cebra-a cagcc-----agc-----g-----
Pez-cebra-b gccgcggccccagcagaccggtccagctgcagagccagag-----
Trucha      gatgcactcccggc---agaaccgcagctccagcaccagaa-----
              *           *
    
```

```

Humano      AGCAAACATCCAGCAGCAGCAAAGCCTGCAGCCGCCACCACCACCACAGCCGCACCT
Ratón       a-----ccatcacagccacacct
Rata        a-----ccatcgagccacacct
Gallo       gcccgcatgcagcagcctcaacagcagccccagcaacagccccagccgagcagcacca
Rana        t-----caaaattcc-----aacg
Pez-cebra-a -----
Pez-cebra-b -----
Trucha      -----ctcc-----aact
    
```

```

Humano      TGGCGTGAGCTCAGCAGCCAGCGGCCACTGGGCCGGAGCTTCCTGAGTGAGAGCCGAG
Ratón       cagtgtgagctcgcagccaatgggcacctgggccggagcttcttgcagtgaggggagccag
Rata        cagtgtgagctcgcagccaatgggcacctgggTcgagcttctgcagcgggagccag
Gallo       caaccggctccaacggcagcggccacatggggcaaaatttctcggtagctgagctgag
Rana        caa-----cttctactcatatcggctccccctttgtgagcaatgacataag
Pez-cebra-a -----
Pez-cebra-b -----ccagaacttcatcgggggtgatctggg
Trucha      -----ccaccacggctggccaggtcctgagccagagtttctgagcagcagctgag
    
```

```

Humano      CCAGGCAGACGTGCAGCCACTGGGCCCCAGCAGCCTGGCGGTGCACACTATTCTGCCCA
Ratón       tcaggcagatgtacaaccgctggccccagcagctctgcctgtgcacaccattctgccccca
Rata        ccaggcagacgtacagccgctggccccagcagctctgcctgtgcacaccattctgccccca
Gallo       ccagcccgcagatgcagccggtgagcagcagcggccatggcggtgacacaccatcctgccccca
Rana        ccagacggacctgcaacaaatgtcgggca-----acaacattcattctgtgatgccccca
Pez-cebra-a -----
Pez-cebra-b tggaccggagctccagcagagcgcagggaacagcatgtccatccataactataatccccca
Trucha      cggctcggacctgcagcagggcaacgggggtgggtcgct-----
    
```

```

Humano      GGAGAGCCCCGCTGCCACAGTCGCTGCCATCCTCGCTGGTCCCACCCTGACCCGAGCAGC
Ratón       ggaaagccaggcctgccacatcactgccatcctccatgggtcccaccatgaccactac
Rata        ggaaagccaggctctgcgcagatcactgccatcctccatgggtcccaccatgaccactac
Gallo       agattcgcagctgtaaccacctctctgccgtcctccctcgcgcagccatgaccaccac
Rana        ggacactcagatatttacgaattccctgccatcctcctacgcagcttatggccaccac
Pez-cebra-a -----catggctccgctatcttagcac
Pez-cebra-b ggagaccagctg-----ctcaaccgctcctctctgggggtccagcatggcgggcag
Trucha      --cgtccccatc-----cacaccatcctccccaggagaccagattctcggcag
              * * * * *
    
```

```

Humano      CCAGTTCCTGACGCCCCCTCGCAGCACAGCTA---CTCCTCGCCTGTGGACAACACCCC
Ratón       ccagttcctgaccctccttcccagcacagttactcctcctccctgtggacaacacccc
Rata        ccagttcctgaccctccttctcagcacagctactcatcctcactgtggacaacacccc
Gallo       gcagttcctgaccccccttcccagcacagcta---ttcctccccgttggacaacacccc
Rana        ccagtttttaaccccgccttctcagcatagtta---ctcctcccgatggacaacacgccc
Pez-cebra-a gcagtttctgactccgcttctcagcatagcta---ttctaaccctatggacaac---ac
Pez-cebra-b gcagttcctgacgccaccttcccagcacagttacactcccgcattggagcccaatactcc
Trucha      acagttcctcaccaccctcccagcacagctattccggccccaataga---caacacacc
              ***** * * * * *
    
```

Anexo 2b. continuación

Humano CAGCCACCAGCTACAGGTGCCT---GAGCACCCCTTCCTCACCCCGTCCCCTGAGTCCCC  
Ratón cagccaccagctgcaggtgcc---gagcacccttcctcaccccatcccctgagtcccc  
Rata cagccaccagctgcaggtgcc---gagcacccttcctcaccccatcccctgagtcccc  
Gallo cagccaccagctccaggtgccc---gaccacccttcctcactccctctccggagtctcc  
Rana gagccatcaactacaagtacca---gaccaccctttttgacgccttctcccgagtacc  
Pez-cebra-a acccaatcaccagcaggtccca---gaccacccttcctcacaccctcggccgggtctcc  
Pez-cebra-b caaccaccaacttcaagtgcctgaccaccatcctttcctcacgccatctcccggttctcc  
Trucha caatcaccagctgcaggtgcct---gaccaccctttctaactccctccccggatcccc  
\* \*

Humano TGACCAGTGGTCCAGCTCGTCCCCGCATTCCAACGTCTCCGACTGGTCCGAGGGCGTCTC  
Ratón tgaccagtgggtccagctcctccccgattccaacatctctgattgggtccgagggcatctc  
Rata tgaccagtgggtccagctcctccccgattccaacatctctgattgggtccgagggcatctc  
Gallo agaccagtgggtcgagctcctcgcacccactccaacgtgtccgactgggtccgagggcatctc  
Rana tgaccagtgggtcaagctcctcccctcattcgaacatgtctgattgggtcggaaggaatctc  
Pez-cebra-a cgaccaatgggtccagctcatctccacattccaacttgtctgattgggtcggaaggaatctc  
Pez-cebra-b agaccagtgggtccagctcgtcacccaattccaacatgtccgattgggtcggagggatatac  
Trucha tgaccaatgggtccagctcctctccaattccaatgtctgattgggtcagagggcatctc  
\* \*

Humano CAGCCCTCCACCAGCATGCAGTCCCAGATCGCCCGCATTCCGGAGGCCCTTCAAGTAA--  
Ratón cagcccggcccaccaccatgcccgtcccagatcacccacattccagaggcatttaataaac  
Rata tagcccggcccacgagcatgcccgtcccagatcacccacattccagaggcatttaagtaaac  
Gallo cagccccccaccagcatgagctcgagatgggacacatccccgaggccttcaagtgaga  
Rana aagcccggcccacgagatgagcagctcagcgcaccacatacccgaagctttcaataaaa  
Pez-cebra-a gagcccggcccaccagatgagcagatgaaccatattc-----cagaagccttcaagttag--  
Pez-cebra-b cagtcctcccaccagcatgagctcacaatcggacacatgcccagcaattcaagttagaa  
Trucha cagtcctccaatgagtttgcattctcagatgggacttatccctaaccagtttaagtagag  
\* \*

Humano -----  
Ratón agagatgtgggatgcaggaccccagcttccgttcccagccctgttgggagtcctttcca  
Rata agagatgtgggatgaggaccccagcttccgttcccagctctgttgggagtcctttcca  
Gallo cccagtgggggtcagggactgcagcctgagag-acagctgctttttgttgttca---ac  
Rana gaaaaatgtcaaatatttgccttttgaa---attttaagacactg-agagactttttaag  
Pez-cebra-a -----  
Pez-cebra-b caatgagattcgctaa-----atgaaggcacattccataagcctgcttatctg-----aa  
Trucha tggacagaagaacttgtcaatatgaaaacaaaataaaaaatacttttaaatgg-----a-

Humano -----  
Ratón gtgcttcaggatgctggggcgaccacaaaggagccttttaaaa---aatgtttttatacaaa  
Rata gtgctccaggatgctggggcgaccacaaaggagccttttaaaaaaaatgtttttatacaaa  
Gallo aggacgctggatgctttttataaaggatcc--tttttttaaaatacgtttttatacaaa  
Rana agactgaaggaaa-----ttt--ttat--accgttttttatacgtta  
Pez-cebra-a -----  
Pez-cebra-b gggcttttatatgccgctt-----gtactaacctttttttt--ctttaatttattgaca  
Trucha --caatggacaagaacatc----gacactgactgaagattt--tccttttttattacca

Humano -----  
Ratón ataagaggacaagaa-----tttccattttttttt  
Rata ataagaggacaagaa-----tttccattttttttt  
Gallo agtaaaaaaaaaaaagacaataatgctttgttttcccttttttttccctttttttttt  
Rana aaataacagaactt-tgaattttctagtattttattatatac-g-tttgacctaaaacac  
Pez-cebra-a -----  
Pez-cebra-b -----ttttgttatttatatacttgtca-tcattttttttttttaaatttgggcac  
Trucha -----atttttataactaacgaca-taa-cttttttttttatttatgtactttt

Anexo 2b.continuación

Humano -----  
Ratón ttagtattttatgtacttttat-tttccacagaaacactgcctttttat--at  
Rata ttagtattttatgtacttttat-tttccacagaaacactgcctttttat--at  
Gallo taagtattttatgtacttttat-tttgacaccagaaacactgcctttttat--at  
Rana tgccctttttatataagcttttttttaa--aaaaaatgtaactttttttt--at  
Pez-cebra-a -----  
Pez-cebra-b aaaacattaaatcttaaagt-----cggcatgaaatgaaacttaa--aa  
Trucha ttgacatgaagatataaaga-----ag--atgcttttatatttctgctt

Humano -----  
Ratón gtattgttttctatggcactagg---gaaaaacatatctg-----ttccaagaaa----  
Rata gtattgttttctatggcactagg---ggaaaac--atctg-----ttccaagaaa----  
Gallo atgttctattgttaagaactcaatg-tgagacaccagttgt-tgtgtttcgaggaaatcgt  
Rana c--ttgccttaatagatattttttgtacaaattttatgaaattgttctgatattgaa  
Pez-cebra-a -----  
Pez-cebra-b ttgttgatttttcacctaacattacatccgattgaaacg--atgttgaaataaaaaaa  
Trucha ttttaaatggaagggaacctgggctatgtgtgcggggagattggggacagggcgtcag

Humano -----  
Ratón ----ataaactagtctcagagc-----cttgattttcctggtcaggg-  
Rata ----ataaactagtctcagagc-----ctcgattttcctggtcaggg-  
Gallo aaagatgaggttttatgggacattctcttttgcctggggttcgtgtgctgattgag-  
Rana aatgacaatgtattttttctatt-----gccctaataatatagcaggaacgaacc  
Pez-cebra-a -----  
Pez-cebra-b aaaaa-----  
Trucha gaaaggagtatgtctatctaccgtgacgc--agaggctactgactatgcaaacactggc-

Humano -----  
Ratón -tgaagttccctgtgtgtctgtaaaatatgaacaa----ggattcatgatttgtaaagtc  
Rata -tgaagttccctgtgtgtttgtaaaatacgaacaa----ggattcatgatttgtaaagtc  
Gallo -aggagatgtttatgt----gaagctataagcga----ccattcaggattctgcaatgc  
Rana actggaatgtttattagcagaagaa---caaaaa----aaattagaatttt-taagat  
Pez-cebra-a -----  
Pez-cebra-b -----  
Trucha ---tatttatgggtgtcttatgttgctctcatcactggatcgtgcaccaattttcactgt

Humano -----  
Ratón t-----gtttatttattgat-----tg-----  
Rata c-----gtttatttattgat-----tg-----  
Gallo c-----attaatttattgtg-ttttgttttgtttg-----  
Rana t-----ttctataaaatgacatctgttccggttccgggatttcatttatagcactaaa  
Pez-cebra-a -----  
Pez-cebra-b -----  
Trucha tttattttgggagtgacattgtcattatgatgtttgtataatataattttc----aggg

Humano -----  
Ratón -----c-----ttctttccaaaatcgaaaaga--aagaaaaagaacgtgacaggag  
Rata -----c-----ttctttccaaaatcgtcgaga--aagaaagaaagaaagaaagaa  
Gallo -----tttttttctctctttcaattcagaaagagatgggagaaagaaagaggaaagaa  
Rana aactatttttttccagatattaatgttaaatcatgtttaaataatttcaacggt-ttt  
Pez-cebra-a -----  
Pez-cebra-b -----  
Trucha gaat--ggtt-----tgttgtaaaagt-----tc-----cag

Anexo 2b.continuación

Humano -----  
Ratón aagg-----gaagctg  
Rata agaaagaaagaaaggaaagaaagaaagaaaggcatgctaggagaaaggaggaggctg  
Gallo aaaaaattgactaaaaatgccactccatag-gggaaataactgcagcgtgggtgggtttg  
Rana ttcaaatgtttttaaatgtgacttaaaattttaaaacatgtaaccgtt-----t  
Pez-cebra-a -----  
Pez-cebra-b -----  
Trucha tattaattgattagatgtataacctcatcttttttaactgaagcaagtttgttactgaa

Humano -----  
Ratón gaaactgccatggc-----agaattgccctccccacac---tc-----  
Rata gaaact-tcctcgccagatttccccctcccagatgcctgctacccac---tc-----  
Gallo ggaaatgtactttaaaatgtttcctttgctgttctatccgagaggacat---tt-----  
Rana ttaaatgtgattgaaaatttca-----aa-----acgc---tt-----  
Pez-cebra-a -----  
Pez-cebra-b -----  
Trucha ctacaatccatt--aagtcttaacactgaggatggatgatcgacctgtgtcttaagtg

Humano -----  
Ratón -actgccctccccagcgtcac-ctgggatttgagatgtgtttagaacacgccag  
Rata -actgccctcctcccagtgcac-ctgggatttgagatgtgtttagaacaggccaag  
Gallo -tatggtaccgctcctgttttaaatcagattatagagttgtata-----ttt  
Rana -----aacggtttatataaaaaatgtccaatcaaatttaaaacggtgaaac  
Pez-cebra-a -----  
Pez-cebra-b -----  
Trucha tgacaaaatgccaccctgtcagtttaacgggtgtgtttgcggtaaaaattagtttg

Humano -----  
Ratón accttgaaccttg-ggttcatggattagttttgtatctaaaacaggaaacaagtcagatg  
Rata accttgaacctcg-ggtacatggattagttttgtatctaaaacaggaaacaagtaaatg  
Gallo gccttggtaatag-gaattttgttctctcctcgtttttatataataataatattt  
Rana atgtttaaaattttaaatcacggtgcattttttttgt--ttcccgaaactttttttt  
Pez-cebra-a -----  
Pez-cebra-b -----  
Trucha gggattagaatggaccagatgagtc-----cactgggaaactgt--gtt-

Humano -----  
Ratón atgtggtttgtaactttctgta-----accaccagtgaggacttgaagaagtgtc----  
Rata atgtggtttgtaactttctgta-----accaccgc-atgggcttgagaagtgtc----  
Gallo aatgatttttatgatttaaaaa-----aaaaaaaa-aagaaagaaaaaaagaaa----  
Rana ttttgttatttcacctggaatt-----ggacaaaaggcgtgaaaagatg----  
Pez-cebra-a -----  
Pez-cebra-b -----  
Trucha aactgaaagtggcacggaagttcatccaggacatgagagaacttaagaaaaatacatc

Humano -----  
Ratón ctcagcatgtgcagagtctactaccagtac-----cagtcgtgagtctgcaggc  
Rata ctcgggtgtgtggagtgttctaccagtac-----caggtatgaatctgcaggc  
Gallo ataactcatgtctatagacctgtaaggac-----aggcgtgagataaaacaa  
Rana ctccgagtgccctcccgtatctaggaggcacaaaa---tagaacttttaagtgaaaaaa  
Pez-cebra-a -----  
Pez-cebra-b -----  
Trucha ttacacatgccttattctacaatggtgtgtcactgttattttgctcctttgaaggcaaaa

Anexo 2b.continuación

Humano -----  
Ratón tccagtgttctgtagtagtgtttatggg-----ccttgggagtacttctcc  
Rata ttcagtgttctgtactagtagtgtttatggc-----ccttgggagtactactcc  
Gallo acca-----gcagccgccccacagag-----caagaagagcactgccca  
Rana aacgtttttaagctacaagacgaaagtgcaaaatacagggggacgtacgtttgggtctga  
Pez-cebra-a -----  
Pez-cebra-b -----  
Trucha tgtcatctttggtgagattcccagtgagtat-----cctctaactcgagga

Humano -----  
Ratón cctgccctgccc-----cactgtccccttcc  
Rata cctgccctgccc--t---gccctgccctgccctgccctgccc---aactgtccccttcc  
Gallo cgttttctgagg--g---caaagcc----ataagcacgggg---tatggtccgaaccc  
Rana cgcattctcaacagggataaaaatcctgaaaaaaaaagac-----tatcacctgtgaca  
Pez-cebra-a -----  
Pez-cebra-b -----  
Trucha tgcctttttgtgtgtgtatgagagaaggaggtagtcttcttctgtgtgtttgatgacatcac

Humano -----  
Ratón tgacaacttgagccagtaagccatgcaggggtgtggtgcctcctagagaaaa-cactgcct  
Rata tgacatcttgagccagtaagccaagtgggggtgtggtgcctcctggagaatgacactgcct  
Gallo acagccgtggagctcatacacagagcagactgaacttcac---ttcgaatatctt-tcct  
Rana acaacatttttgaagaaaaaaaaaa-----aa---aa-----  
Pez-cebra-a -----  
Pez-cebra-b -----  
Trucha tgtgctttgtgggagcatggtataggtgtctgttatgtcacatttataaaactagatcaga

Humano -----  
Ratón ggactgttctgtgcatocct-ccaaacagcatcatccaaatccaactgaggacagacgga  
Rata ggactgttccgtgcgtcacccctgaacagcatcatccaaattcaact---gaggatgga  
Gallo ctttttttttagttgtgtgtttttttgtgtttgctgttgagtaactgtcgaagaaagca  
Rana -----  
Pez-cebra-a -----  
Pez-cebra-b -----  
Trucha gaagtgttttaagaaa-tgtaatt-----catggtcctatggacatgcaat

Humano -----  
Ratón ctgtcccggcctggcctgggctcctaacacctgactgccaaaggctccaatgtgcatt  
Rata ctgtcccctgcctggcctgggctcctgacatccgactgccaaaggctccaatgtgcact  
Gallo atgccgat--gtaaactcgtaaaccgcatccttatttttaaggatggctgcctatggtaga  
Rana -----  
Pez-cebra-a -----  
Pez-cebra-b -----  
Trucha gtttgcaaacaaaaag-----tatttcctgtcatat-----tctt

Humano -----  
Ratón gtggactcgccagagtagcctgcattgagactcca-aaaaacagaagctatgtggcctc  
Rata gtgaactcaccagagcagcctacattgagacctca-agaagatataagctgtgtggcctc  
Gallo ggggatgtctgaaggcagacagcccaggagggtgaggaagcctgcagccccacggccac  
Rana -----  
Pez-cebra-a -----  
Pez-cebra-b -----  
Trucha cttgattcataaaggcact---ggttaagcttggc-aaaaaa-aaaa-----

Anexo 2b.continuación

Humano -----  
Ratón tgatccccaaactggcctgggtggggacatgccttgagtgtgctggaatgtgggtggagc  
Rata tgatccccaaactggcctgggtggggacgtgccttgagtgtgctggaatgtgggaggagc  
Gallo tgggcc-----ggagctggggcagcaca--gcccggtgtgcttgagccactgacgctt  
Rana -----  
Pez-cebra-a -----  
Pez-cebra-b -----  
Trucha -----

Humano -----  
Ratón ctgcttctgggc---caccctcctgggttcagggctgtgctca---cagcagattcttgc  
Rata ctgcttctgggc---caccctcctgggttcagggcgggtgctca---cagcagatttttgc  
Gallo ttgttcttggagtgctgcacatcttttttatattgatgtacactcgttctgtgtatcctgt  
Rana -----  
Pez-cebra-a -----  
Pez-cebra-b -----  
Trucha -----

Humano -----  
Ratón agtatcaagtatacgctgtggcagaataag-tatctgtaaataca-----  
Rata agtatcaagtatacgctgtggcagaataag-tatctgtaaataca-----  
Gallo aaaatacagtataagcctgtggcagattttaatgtttgtaaatcgttttgctttttttt  
Rana -----  
Pez-cebra-a -----  
Pez-cebra-b -----  
Trucha -----

Humano -----  
Ratón -----tgtttaagatggattttgtttaaaaaatctaaaggaacaagtgt  
Rata -----tgtttaaggtggattttgtttaaagaaatctaaaggaacaagtct  
Gallo ttttttttttttttaaaaagagaaggtggattttgtttcaaaaatctaaatgagcaagtct  
Rana -----  
Pez-cebra-a -----  
Pez-cebra-b -----  
Trucha -----

Humano -----  
Ratón gtcgtgtgtcaagctgatgaggactgtcagactgtggcttagctcagtgtgaccagacc  
Rata gtcccgtgtcaagctgatgaggaatgtcagaccatggctcagctcgggtgtgaccaggcc  
Gallo taaatctatcgaaacgtatcgctttagaggtgttgggatctcactcgtctg--ggtg  
Rana -----  
Pez-cebra-a -----  
Pez-cebra-b -----  
Trucha -----

Humano -----  
Ratón ttgtgacctgtagctgccgaaccagtagctcctaagagcacaaccaggatggccatct  
Rata ttgtgacctga-----cagtagctcctaagagcacaaccaggatggccatct  
Gallo caaaggcaagcagacaccctatgactggagctatgg--gacaggcagatagagagcagct  
Rana -----  
Pez-cebra-a -----  
Pez-cebra-b -----  
Trucha -----



Anexo 2b.continuación

Humano -----  
Ratón gctgcccacca-----agtcctttccagccactgtgtgct-----gg-gggct  
Rata gctgtccacca-----agccctttcccagccactgtgtgcggggaggg-gggct  
Gallo aatccacaaaacctaagaaaaggttctttcttcc-tcattcctttctattagaacaccaa  
Rana -----  
Pez-cebra-a -----  
Pez-cebra-b -----  
Trucha -----

Humano -----  
Ratón ttcgggggcagttgcca-----cctcctcagggcagctcttt-ctggccttttggg  
Rata ttcgggggcagctgccta-----cctcctcagggcagctcctc-ctggccttttggga  
Gallo ataaaaacggatttctcaaagcacagagctttgagcactcatcttagtgaacatttcaggc  
Rana -----  
Pez-cebra-a -----  
Pez-cebra-b -----  
Trucha -----

Humano -----  
Ratón ggagtgctgtgcatgcctaatagatatgaccagacgcacccaagatggttattctt  
Rata agcagtgctgcgtatacctaatagatatgaccagacacatcctaagatggttattctt  
Gallo cgttgttattgtgacatccctaaaaatgagtgattaaaaacatcacgtgggttgaatctt  
Rana -----  
Pez-cebra-a -----  
Pez-cebra-b -----  
Trucha -----

Humano -----  
Ratón actgtgttgataaaaaataagtgtagtttacaaaaaaagaaacgtaaaaaaaaaaac  
Rata actgtgttttataaaaaaaaaatgtagtttacagaaaaaagaa-----  
Gallo cctatgttttataaaactagagtgtagtttaagaaaaagatatcttctgtaataaagtatc  
Rana -----  
Pez-cebra-a -----  
Pez-cebra-b -----  
Trucha -----

Humano -----  
Ratón tacatgcaaaactgtaggtaatgaaatgatgtatTTTTTcatctTTTTTgttaacta  
Rata -----  
Gallo tacatgcaaa-----  
Rana -----  
Pez-cebra-a -----  
Pez-cebra-b -----  
Trucha -----

Humano -----  
Ratón atttgcaataaaaaatgatactgatggttgccacattttgctaacaacaaaaaa  
Rata -----  
Gallo -----  
Rana -----  
Pez-cebra-a -----  
Pez-cebra-b -----  
Trucha -----

### Anexo 3a. Alineamiento de la secuencia proteica de SF3B1

Humano	MAKIAKTHE <del>DI</del> EAQIREIQGKKAALDEA----QGVG-LDSTGYDQEIYGGs----DSRF
Rhesus	MAKIAKTHE <del>DI</del> EAQIREIQGKKAALDEA----QGVG-LDSTGYDQEIYGGs----DSRF
Vaca	MAKIAKTHE <del>DI</del> EAQIREIQGKKAALDEA----QGVG-LDSTGYDQEIYGGs----DSRF
Ratón	MAKIAKTHE <del>DI</del> EAQIREIQGKKAALDEA----QGVG-LDSTGYDQEIYGGs----DSRF
Rata	MAKIAKTHE <del>DI</del> EAQIREIQGKKAALDEA----QGVG-LDSTGYDQEIYGGs----DSRF
Rana	MAKVAKTHE <del>DI</del> EAQIREIQGKKAALDEE----EGVG-LDSTGYFDQEIYGGs----DSRF
Mosca-a	MENIPRTH <del>ED</del> IEAQISVIQEKKTELAKTTAAAAGVGLLDSSGGFFDSLDYDDDAAKGKGRY
Mosca-b	MENIPRTH <del>ED</del> IEAQISVIQEKKTELAKTTAAAAGVGLLDSSGGFFDSLDYDDDAAKGKGRY
	* : : : ***** ** ** : * :           *** ** * : : * : : * . . . . . * :
Humano	AGYVTSIAATELEDDDDDYSSSTSLLGQKPGYHAPVALLNDIPQSTEQYDPFAEHRPPK
Rhesus	AGYVTSIAATELEDDDDDYSSSTSLLGQKPGYHAPVALLNDIPQSTEQYDPFAEHRPPK
Vaca	AGYVTSIAATELEDDDDDYSSSTSLLGQKPGYHAPVALLNDIPQSTEQYDPFAEHRPPK
Ratón	AGYVTSIAATELEDDDDDYSSSTSLLGQKPGYHAPVALLNDIPQSTEQYDPFAEHRPPK
Rata	AGYVTSIAATELEDDDDDYSSSTSLLGQKPGYHAPVALLNDIPQSTEQYDPFAEHRPPK
Rana	TGYVTSIAANEQEDDDDDVSS--ATFEQKPGYHAPVALLNDIPQSTEQYDPFAEHRPQK
Mosca-a	EGYNYSIAANDAEEVDEDEDD--GFPVPQKRTTYTAPASVLKDVTDQKEDVDFMADRRRPT
Mosca-b	EGYNYSIAANDAEEVDEDEDD--GFPVPQKRTTYTAPASVLKDVTDQKEDVDFMADRRRPT
	* *   ***** : : * : * * . .           * * : * * * . : : * : * * : * * : * * .
Humano	IADREDEYK <del>HR</del> RTMIISPERLDPFADGGKTPDPKMNARTYMDVMREQH <del>LT</del> KEEREIRQQ
Rhesus	IADREDEYK <del>HR</del> RTMIISPERLDPFADGGKTPDPKMNARTYMDVMREQH <del>LT</del> KEEREIRQQ
Vaca	IADREDEYK <del>HR</del> RTMIISPERLDPFADGGKTPDPKMNARTYMDVMREQH <del>LT</del> KEEREIRQQ
Ratón	IADREDEYK <del>HR</del> RTMIISPERLDPFADGGKTPDPKMNARTYMDVMREQH <del>LT</del> KEEREIRQQ
Rata	IADREDEYK <del>HR</del> RTMIISPERLDPFADGGKTPDPKMNARTYMDVMREQH <del>LT</del> KEEREIRQQ
Rana	IANREDEYKQRRKMIISPERLDPFADGGKTPDPKLNAR <del>TF</del> KDVMQEY <del>LT</del> KEEREIRQQ
Mosca-a	IADREDEYRQRRHIIISPERADPFADGGKTPD--VGSRTYTDIMREQMLKGEESLRRR
Mosca-b	IADREDEYRQRRHIIISPERADPFADGGKTPD--VGSRTYTDIMREQMLKGEESLRRR
	** : ***** : : ** : *****           *****           : : ** : * : * * * . * * * : : :
Humano	LAEKAKAGELKVVNGAA---AS-----QPSKRKR <del>R</del> WDQTADQTPGATPKKLSSWDQAE-
Rhesus	LAEKAKAGELKVVNGAA---AS-----QPSKRKR <del>R</del> WDQTADQTPGATPKKLSSWDQAE-
Vaca	LAEKAKAGELKVVNGAA---AS-----QPSKRKR <del>R</del> WDQTADQTPGATPKKLSSWDQAE-
Ratón	LAEKAKAGELKVVNGAA---AS-----QPSKRKR <del>R</del> WDQTADQTPGATPKKLSSWDQAE-
Rata	LAEKAKAGELKVVNGAA---AS-----QPSKRKR <del>R</del> WDQTADQTPGATPKKLSSWDQAE-
Rana	IAEKAKSGDLKVVNGSSASSAA-----QPSKRKR <del>R</del> WDQTDGQTPGSTPKKLSSWDQAEV
Mosca-a	ILEKTKEGTLVKTVTSSSTSNGLPAPKDGGRKRGRWDQTVSDSFI <del>PAKMATPSSAATPT</del>
Mosca-b	ILEKTKEGTLVKTVTSSSTSNGLPAPKDGGRKRGRWDQTVSDSFI <del>PAKMATPSSAATPT</del>
	: ** : * * * . : :           .           : . : : * * * * . : :           :           *           :
Humano	TPGH <del>TP</del> -SLRWDETPGRAK <del>GS</del> ETPGATPG--SKIWDPTPSHTPAGAATPGRGDT <del>PGHATP</del>
Rhesus	TPGH <del>TP</del> -SLRWDETPGRAK <del>GS</del> ETPGATPG--SKIWDPTPSHTPAGAATPGRGDT <del>PGHATP</del>
Vaca	TPGH <del>TP</del> -SLRWDETPGRAK <del>GS</del> ETPGATPG--SKIWDPTPSHTPAGAATPGRGDT <del>PGHATP</del>
Ratón	TPGH <del>TP</del> -SLRWDETPGRAK <del>GS</del> ETPGATPG--SKIWDPTPSHTPAGAATPGRGDT <del>PGHATP</del>
Rata	TPGH <del>TP</del> -SLRWDETPGRAK <del>GS</del> ETPGATPG--SKIWDPTPSHTPAGAATPGRGDT <del>PGHATP</del>
Rana	TPGH <del>TP</del> SSLRWDETPGRAK <del>NET</del> ETPGATPG--SKIWDPTPSHTPAGVATPGRGDT <del>PGHVTP</del>
Mosca-a	WEDKTPGDHRWDETPGH-KGSETPGATPGLGTRIWDATPAHA-----VTPGHETP
Mosca-b	WEDKTPGDHRWDETPGH-KGSETPGATPGLGTRIWDATPAHA-----VTPGHETP
	. : ** .           ***** : ** . *****           : : ** * * * :           ***** **

(\* ) residuos iguales (.,:) residuos químicamente equivalentes

Anexo 3a.continuación

Humano GHGGATSSARKNRWDETPKTERDTPGHGSGWAETPRTDRGGD-----SIGETPTPGASKR  
Rhesus GHGGATSSARKNRWDETPKTERDTPGHGSGWAETPRTDRGGD-----SIGETPTPGASKR  
Vaca GHGGATSSARKNRWDETPKTERDTPGHGSGWAETPRTDRGGD-----SIGETPTPGASKR  
Ratón GHGGATSSARKNRWDETPKTERDTPGHGSGWAETPRTDRGGD-----SIGETPTPGASKR  
Rata GHGGATSSARKNRWDETPKTERDTPGHGSGWAETPRTDRGGD-----SIGETPTPGASKR  
Rana GHSGATSSARKNRWDETPKTERDTPGHGSGWAETPRTDRGGD-----SIGETPTPGASKR  
Mosca-a GHE---KSARRNRWDETPKTERETPGH-SGWAETPKPDRTGSGGGAESISIESTPGASKR  
Mosca-b GHE---KSARRNRWDETPKTERETPGH-SGWAETPKPDRTGSGGGAESISIESTPGASKR  
\*\* .\*\*\*:\*\*\*\*\*:\*\*\*\* \*\*\*\*\*: \*\* \* . \*\* . \*\*\*\*\*

Humano KSRWDETPASQMG-----GSTPVLTP-GKTPIGTPAMNMA  
Rhesus KSRWDETPASQMG-----GSTPVLTP-GKTPIGTPAMNMA  
Vaca KSRWDETPASQMG-----GSTPVLTP-GKTPIGTPAMNMA  
Ratón KSRWDETPASQMG-----GSTPVLTP-GKTPIGTPAMNMA  
Rata KSRWDETPASQMG-----GSTPVLTP-GKTPIGTPAMNMA  
Rana KSRWDETPASQMG-----GSTPVLTP-GKTPIGTPAMNMA  
Mosca-a RSRWDETPSNATPAITPTNASAMTPNMTPSMTPHVTPGHATPMLTPGGSTPIGVKAMAMA  
Mosca-b RSRWDETPSNATPAITPTNASAMTPNMTPSMTPHVTPGHATPMLTPGGSTPIGVKAMAMA  
:\*\*\*\*\*: . :\*\*:\* \*\* \* .\*\*\*\*\*. \*\* \*\*

Humano TPTPGHIMSMTPEQLQAWRWEREIDERNRPLSDEELDAMFPFEGYKVLPPAGYVPIRTPA  
Rhesus TPTPGHIMSMTPEQLQAWRWEREIDERNRPLSDEELDAMFPFEGYKVLPPAGYVPIRTPA  
Vaca TPTPGHIMSMTPEQLQAWRWEREIDERNRPLSDEELDAMFPFEGYKVLPPAGYVPIRTPA  
Ratón TPTPGHIMSMTPEQLQAWRWEREIDERNRPLSDEELDAMFPFEGYKVLPPAGYVPIRTPA  
Rata TPTPGHIMSMTPEQLQAWRWEREIDERNRPLSDEELDAMFPFEGYKVLPPAGYVPIRTPA  
Rana TPTPGHIMSMTPEQLQAWRWEREIDERNRPLSDEELDAMFPFEGYKVLPPAGYVPIRTPA  
Mosca-a TPSAGALAAMTPEQLQAYRWEKEIDERNRPYTDDELDQIFPPGYKILPPAGYVPLRTPG  
Mosca-b TPSAGALAAMTPEQLQAYRWEKEIDERNRPYTDDELDQIFPPGYKILPPAGYVPLRTPG  
\*\* : \* : \*\*\*\*\*:\*\*\*\*\*:\*\*\*\*\* :\*\* \*\*\*\*\*:\*\*\*\*\*:\*\*\*.

Humano RKLATATPTPLGGM-TGFHMQTEDRTMKSVNDQPSG-NLPFLKPDDIQYFDKLLVDVDEST  
Rhesus RKLATATPTPLGGM-TGFHMQTEDRTMKSVNDQPSG-NLPFLKPDDIQYFDKLLVDVDEST  
Vaca RKLATATPTPLGGM-TGFHMQTEDRTMKSVNDQPSG-NLPFLKPDDIQYFDKLLVDVDEST  
Ratón RKLATATPTPLGGM-TGFHMQTEDRTMKSVNDQPSG-NLPFLKPDDIQYFDKLLVDVDEST  
Rata RKLATATPTPLGGM-TGFHMQTEDRTMKSVNDQPSG-NLPFLKPDDIQYFDKLLVDVDEST  
Rana RKLATATPTPLGGL-TGFHMPTEDRSMKSVSDQPSG-NLPFLKPDDIQYFDKLLVDVDEST  
Mosca-a RKLMAATPTPIAGTPAGFFIQVEDKNAKFMDNQPKGNLPMKPEDAQYFDKLLVDVNEDS  
Mosca-b RKLMAATPTPIAGTPAGFFIQVEDKNAKFMDNQPKGNLPMKPEDAQYFDKLLVDVNEDS  
\*\*\* \*\*\*\*\*:.\* :\*\*.: .\*\*:. \* :.:\*\*.\* \*\*\*\*\*:\*\*.\* \*\*\*\*\*:\*.:

Humano LSPEEQKERKIMKLLLKIKNGTPPMRKAALRQITDKAREFGAGPLFNQIILPLMSPTLED  
Rhesus LSPEEQKERKIMKLLLKIKNGTPPMRKAALRQITDKAREFGAGPLFNQIILPLMSPTLED  
Vaca LSPEEQKERKIMKLLLKIKNGTPPMRKAALRQITDKAREFGAGPLFNQIILPLMSPTLED  
Ratón LSPEEQKERKIMKLLLKIKNGTPPMRKAALRQITDKAREFGAGPLFNQIILPLMSPTLED  
Rata LSPEEQKERKIMKLLLKIKNGTPPMRKAALRQITDKAREFGAGPLFNQIILPLMSPTLED  
Rana LSPEEQKERKIMKLLLKIKNGTPPMRKAALRQITDKAREFGAGPLFNQIILPLMSPTLED  
Mosca-a LSPEELKERKIMKLLLTIKNGSPPMRKSALRQITDKAREFGAGPLFNQIILPLMSPTLED  
Mosca-b LSPEELKERKIMKLLLTIKNGSPPMRKSALRQITDKAREFGAGPLFNQIILPLMSPTLED  
\*\*\*\*\* \*\*\*\*\*:.\* \*\*.:\*\*\*\*.:\*\*\*\*\*:\*\*\*\*\*:\*\*\*\*\*:\*\*\*\*\*:\*\*\*\*\*:\*\*\*\*\*

Anexo 3a. continuación

Humano	QERHLLVKVIDRILYK <b>DD</b> LVRPYVHKILVVIEPLLI <b>DE</b> YYARVEGREIISNLAKAAGL
Rhesus	QERHLLVKVIDRILYK <b>DD</b> LVRPYVHKILVVIEPLLI <b>DE</b> YYARVEGREIISNLAKAAGL
Vaca	QERHLLVKVIDRILYK <b>DD</b> LVRPYVHKILVVIEPLLI <b>DE</b> YYARVEGREIISNLAKAAGL
Ratón	QERHLLVKVIDRILYK <b>DD</b> LVRPYVHKILVVIEPLLI <b>DE</b> YYARVEGREIISNLAKAAGL
Rata	QERHLLVKVIDRILYK <b>DD</b> LVRPYVHKILVVIEPLLI <b>DE</b> YYARVEGREIISNLAKAAGL
Rana	QERHLLVKVIDRILYK <b>DD</b> LVRPYVHKILVVIEPLLI <b>DE</b> YYARVEGREIISNLAKAAGL
Mosca-a	QERHLLVKVIDRVLYK <b>DD</b> LVRPYVHKILVVIEPLLI <b>DE</b> DHYARIEGREIISNLAKAAGL
Mosca-b	QERHLLVKVIDRVLYK <b>DD</b> LVRPYVHKILVVIEPLLI <b>DE</b> DHYARIEGREIISNLAKAAGL
	*****.*****.***.*****
Humano	ATMISTMRPDI <b>DN</b> MDEYVRNTTARAF <b>AV</b> VASALGIP <b>S</b> LLPFLK <b>AV</b> CK <b>S</b> KK <b>S</b> WQARHTG <b>I</b> K
Rhesus	ATMISTMRPDI <b>DN</b> MDEYVRNTTARAF <b>AV</b> VASALGIP <b>S</b> LLPFLK <b>AV</b> CK <b>S</b> KK <b>S</b> WQARHTG <b>I</b> K
Vaca	ATMISTMRPDI <b>DN</b> MDEYVRNTTARAF <b>AV</b> VASALGIP <b>S</b> LLPFLK <b>AV</b> CK <b>S</b> KK <b>S</b> WQARHTG <b>I</b> K
Ratón	ATMISTMRPDI <b>DN</b> MDEYVRNTTARAF <b>AV</b> VASALGIP <b>S</b> LLPFLK <b>AV</b> CK <b>S</b> KK <b>S</b> WQARHTG <b>I</b> K
Rata	ATMISTMRPDI <b>DN</b> MDEYVRNTTARAF <b>AV</b> VASALGIP <b>S</b> LLPFLK <b>AV</b> CK <b>S</b> KK <b>S</b> WQARHTG <b>I</b> K
Rana	ATMISTMRPDI <b>DN</b> MDEYVRNTTARAF <b>AV</b> VASALGIP <b>S</b> LLPFLK <b>AV</b> CK <b>S</b> KK <b>S</b> WQARHTG <b>I</b> K
Mosca-a	ATMISTMRPDI <b>DN</b> IDEYVRNTTARAF <b>AV</b> VASALGIP <b>S</b> LLPFLK <b>AV</b> CK <b>S</b> KK <b>S</b> WQARHTG <b>I</b> K
Mosca-b	ATMISTMRPDI <b>DN</b> IDEYVRNTTARAF <b>AV</b> VASALGIP <b>S</b> LLPFLK <b>AV</b> CK <b>S</b> KK <b>S</b> WQARHTG <b>I</b> K
	*****.*****
Humano	IVQQIAILMGCAILPHLRS <b>LV</b> EIEHGLVDE <b>QQ</b> KVRTISALAI <b>AA</b> LA <b>EA</b> ATPYGIES <b>FD</b> S
Rhesus	IVQQIAILMGCAILPHLRS <b>LV</b> EIEHGLVDE <b>QQ</b> KVRTISALAI <b>AA</b> LA <b>EA</b> ATPYGIES <b>FD</b> S
Vaca	IVQQIAILMGCAILPHLRS <b>LV</b> EIEHGLVDE <b>QQ</b> KVRTISALAI <b>AA</b> LA <b>EA</b> ATPYGIES <b>FD</b> S
Ratón	IVQQIAILMGCAILPHLRS <b>LV</b> EIEHGLVDE <b>QQ</b> KVRTISALAI <b>AA</b> LA <b>EA</b> ATPYGIES <b>FD</b> S
Rata	IVQQIAILMGCAILPHLRS <b>LV</b> EIEHGLVDE <b>QQ</b> KVRTISALAI <b>AA</b> LA <b>EA</b> ATPYGIES <b>FD</b> S
Rana	IVQQIAILMGCAILPHLRS <b>LV</b> EIEHGLVDE <b>QQ</b> KVRTISALAI <b>AA</b> LA <b>EA</b> ATPYGIES <b>FD</b> S
Mosca-a	IVQQIAILMGCAILPHL <b>KAL</b> VEIEHGLVDE <b>QQ</b> KVRTIT <b>AL</b> AI <b>AA</b> LA <b>EA</b> ATPYGIES <b>FD</b> S
Mosca-b	IVQQIAILMGCAILPHL <b>KAL</b> VEIEHGLVDE <b>QQ</b> KVRTIT <b>AL</b> AI <b>AA</b> LA <b>EA</b> ATPYGIES <b>FD</b> S
	*****.*****
Humano	VLKPLWK <b>G</b> IR <b>Q</b> HR <b>G</b> GLAAFL <b>K</b> AI <b>G</b> YLIPLMD <b>AE</b> Y <b>AN</b> Y <b>T</b> RE <b>V</b> ML <b>I</b> L <b>I</b> RE <b>F</b> Q <b>S</b> PDEEM <b>K</b> K
Rhesus	VLKPLWK <b>G</b> IR <b>Q</b> HR <b>G</b> GLAAFL <b>K</b> AI <b>G</b> YLIPLMD <b>AE</b> Y <b>AN</b> Y <b>T</b> RE <b>V</b> ML <b>I</b> L <b>I</b> RE <b>F</b> Q <b>S</b> PDEEM <b>K</b> K
Vaca	VLKPLWK <b>G</b> IR <b>Q</b> HR <b>G</b> GLAAFL <b>K</b> AI <b>G</b> YLIPLMD <b>AE</b> Y <b>AN</b> Y <b>T</b> RE <b>V</b> ML <b>I</b> L <b>I</b> RE <b>F</b> Q <b>S</b> PDEEM <b>K</b> K
Ratón	VLKPLWK <b>G</b> IR <b>Q</b> HR <b>G</b> GLAAFL <b>K</b> AI <b>G</b> YLIPLMD <b>AE</b> Y <b>AN</b> Y <b>T</b> RE <b>V</b> ML <b>I</b> L <b>I</b> RE <b>F</b> Q <b>S</b> PDEEM <b>K</b> K
Rata	VLKPLWK <b>G</b> IR <b>Q</b> HR <b>G</b> GLAAFL <b>K</b> AI <b>G</b> YLIPLMD <b>AE</b> Y <b>AN</b> Y <b>T</b> RE <b>V</b> ML <b>I</b> L <b>I</b> RE <b>F</b> Q <b>S</b> PDEEM <b>K</b> K
Rana	VLKPLWK <b>G</b> IR <b>Q</b> HR <b>G</b> GLAAFL <b>K</b> AI <b>G</b> YLIPLMD <b>AE</b> Y <b>AN</b> Y <b>T</b> RE <b>V</b> ML <b>I</b> L <b>I</b> RE <b>F</b> Q <b>S</b> PDEEM <b>K</b> K
Mosca-a	VLKPLWK <b>G</b> IR <b>TH</b> RG <b>G</b> GLAAFL <b>K</b> AI <b>G</b> YLIPLMD <b>AE</b> Y <b>AN</b> Y <b>T</b> RE <b>V</b> ML <b>I</b> L <b>I</b> RE <b>F</b> Q <b>S</b> PDEEM <b>K</b> K
Mosca-b	VLKPLWK <b>G</b> IR <b>TH</b> RG <b>G</b> GLAAFL <b>K</b> AI <b>G</b> YLIPLMD <b>AE</b> Y <b>AN</b> Y <b>T</b> RE <b>V</b> ML <b>I</b> L <b>I</b> RE <b>F</b> Q <b>S</b> PDEEM <b>K</b> K
	***** *****
Humano	IVLK <b>V</b> VK <b>Q</b> CCGT <b>D</b> GV <b>E</b> AN <b>I</b> K <b>T</b> E <b>I</b> L <b>P</b> PF <b>F</b> K <b>H</b> FW <b>Q</b> HR <b>M</b> AL <b>D</b> RR <b>N</b> Y <b>R</b> Q <b>L</b> VD <b>T</b> T <b>V</b> EL <b>A</b> N <b>K</b> V <b>G</b> A
Rhesus	IVLK <b>V</b> VK <b>Q</b> CCGT <b>D</b> GV <b>E</b> AN <b>I</b> K <b>T</b> E <b>I</b> L <b>P</b> PF <b>F</b> K <b>H</b> FW <b>Q</b> HR <b>M</b> AL <b>D</b> RR <b>N</b> Y <b>R</b> Q <b>L</b> VD <b>T</b> T <b>V</b> EL <b>A</b> N <b>K</b> V <b>G</b> A
Vaca	IVLK <b>V</b> VK <b>Q</b> CCGT <b>D</b> GV <b>E</b> AN <b>I</b> K <b>T</b> E <b>I</b> L <b>P</b> PF <b>F</b> K <b>H</b> FW <b>Q</b> HR <b>M</b> AL <b>D</b> RR <b>N</b> Y <b>R</b> Q <b>L</b> VD <b>T</b> T <b>V</b> EL <b>A</b> N <b>K</b> V <b>G</b> A
Ratón	IVLK <b>V</b> VK <b>Q</b> CCGT <b>D</b> GV <b>E</b> AN <b>I</b> K <b>T</b> E <b>I</b> L <b>P</b> PF <b>F</b> K <b>H</b> FW <b>Q</b> HR <b>M</b> AL <b>D</b> RR <b>N</b> Y <b>R</b> Q <b>L</b> VD <b>T</b> T <b>V</b> EL <b>A</b> N <b>K</b> V <b>G</b> A
Rata	IVLK <b>V</b> VK <b>Q</b> CCGT <b>D</b> GV <b>E</b> AN <b>I</b> K <b>T</b> E <b>I</b> L <b>P</b> PF <b>F</b> K <b>H</b> FW <b>Q</b> HR <b>M</b> AL <b>D</b> RR <b>N</b> Y <b>R</b> Q <b>L</b> VD <b>T</b> T <b>V</b> EL <b>A</b> N <b>K</b> V <b>G</b> A
Rana	IVLK <b>V</b> VK <b>Q</b> CCGT <b>D</b> GV <b>E</b> AN <b>I</b> K <b>T</b> E <b>I</b> L <b>P</b> PF <b>F</b> K <b>H</b> FW <b>Q</b> HR <b>M</b> AL <b>D</b> RR <b>N</b> Y <b>R</b> Q <b>L</b> VD <b>T</b> T <b>V</b> EL <b>A</b> N <b>K</b> V <b>G</b> A
Mosca-a	IVLK <b>V</b> VK <b>Q</b> CC <b>A</b> T <b>D</b> GV <b>E</b> P <b>Q</b> Y <b>I</b> K <b>E</b> E <b>I</b> L <b>P</b> HF <b>F</b> K <b>F</b> FW <b>N</b> HR <b>M</b> AL <b>D</b> RR <b>N</b> Y <b>R</b> Q <b>L</b> VD <b>T</b> T <b>V</b> E <b>I</b> AN <b>K</b> V <b>G</b> A
Mosca-b	IVLK <b>V</b> VK <b>Q</b> CC <b>A</b> T <b>D</b> GV <b>E</b> P <b>Q</b> Y <b>I</b> K <b>E</b> E <b>I</b> L <b>P</b> HF <b>F</b> K <b>F</b> FW <b>N</b> HR <b>M</b> AL <b>D</b> RR <b>N</b> Y <b>R</b> Q <b>L</b> VD <b>T</b> T <b>V</b> E <b>I</b> AN <b>K</b> V <b>G</b> A
	*****.*****.*** ***** ***.**.******.*****

En negrita posiciones afectadas por las mutaciones en la CLL

Anexo 3a. continuación

Humano AEIISRIVDDLKDEAEQYRKMVMETIEKIMGNLGAADIDHKLEEQLIDGILYAFQEQTTE  
Rhesus AEIISRIVDDLKDEAEQYRKMVMETIEKIMGNLGAADIDHKLEEQLIDGILYAFQEQTTE  
Vaca AEIISRIVDDLKDEAEQYRKMVMETIEKIMGNLGAADIDHKLEEQLIDGILYAFQEQTTE  
Ratón AEIISRIVDDLKDEAEQYRKMVMETIEKIMGNLGAADIDHKLEEQLIDGILYAFQEQTTE  
Rata AEIISRIVDDLKDEAEQYRKMVMETIEKIMGNLGAADIDHKLEEQLIDGILYAFQEQTTE  
Rana AEIISRIVDDLKDEAEQYRKMVMETIEKIMGNLGAADIDHKLEEQLIDGILYAFQEQTTE  
Mosca-a SEIINRVDDLKDEAEQYRKMVMETVEKIMGNLGAADIDSRLEEQLIDGILYAFQEQTTE  
Mosca-b SEIINRVDDLKDEAEQYRKMVMETVEKIMGNLGAADIDSRLEEQLIDGILYAFQEQTTE  
:\*\*\*\_\*:\*\*\*\*\* \*\*\*\*\*:\*\*\*\*\* \*\*\*\*\* :\*\*\*\*\*

Humano DSVMLNGFGTVVNALGKRVKPYLPQICGTVLWRLNNSAKVQQAADLISR TAVVMKTCQ  
Rhesus DSVMLNGFGTVVNALGKRVKPYLPQICGTVLWRLNNSAKVQQAADLISR TAVVMKTCQ  
Vaca DSVMLNGFGTVVNALGKRVKPYLPQICGTVLWRLNNSAKVQQAADLISR TAVVMKTCQ  
Ratón DSVMLNGFGTVVNALGKRVKPYLPQICGTVLWRLNNSAKVQQAADLISR TAVVMKTCQ  
Rata DSVMLNGFGTVVNALGKRVKPYLPQICGTVLWRLNNSAKVQQAADLISR TAVVMKTCQ  
Rana DSVMLNGFGTVVNALGKRVKPYLPQICGTVLWRLNNSAKVQQAADLISR TAVVMKTCQ  
Mosca-a DVVMLNGFGTIVNQLGKRVKPYLPQICGTVLWRLNNSAKVQQAADLISR IAVVMKTCQ  
Mosca-b DVVMLNGFGTIVNQLGKRVKPYLPQICGTVLWRLNNSAKVQQAADLISR IAVVMKTCQ  
\* \*\*\*\*\*:\*\* \*\*\*\*\*:\*\*\*\*\* \*\*\*\*\*

Humano EEKLMGHLGVVLYEYLGEEYPEVLGSIILGALKAIIVNVI GMHKMTPPIKDLLPRLTPILKN  
Rhesus EEKLMGHLGVVLYEYLGEEYPEVLGSIILGALKAIIVNVI GMHKMTPPIKDLLPRLTPILKN  
Vaca EEKLMGHLGVVLYEYLGEEYPEVLGSIILGALKAIIVNVI GMHKMTPPIKDLLPRLTPILKN  
Ratón EEKLMGHLGVVLYEYLGEEYPEVLGSIILGALKAIIVNVI GMHKMTPPIKDLLPRLTPILKN  
Rata EEKLMGHLGVVLYEYLGEEYPEVLGSIILGALKAIIVNVI GMHKMTPPIKDLLPRLTPILKN  
Rana EEKLMGHLGVVLYEYLGEEYPEVLGSIILGALKAIIVNVI GMHKMTPPIKDLLPRLTPILKN  
Mosca-a EEKLMGHLGVVLYEYLGEEYPEVLGSIILGALKAIIVNVI GMHKMTPPIKDLLPRLTPILKN  
Mosca-b EEKLMGHLGVVLYEYLGEEYPEVLGSIILGALKAIIVNVI GMHKMTPPIKDLLPRLTPILKN  
\*\*\*\*\*

Humano RHEKVQENCIDLVGRIADRGAEYVSAREWMRICFELLELLKAHKKAIRRATVNTFGYIAK  
Rhesus RHEKVQENCIDLVGRIADRGAEYVSAREWMRICFELLELLKAHKKAIRRATVNTFGYIAK  
Vaca RHEKVQENCIDLVGRIADRGAEYVSAREWMRICFELLELLKAHKKAIRRATVNTFGYIAK  
Ratón RHEKVQENCIDLVGRIADRGAEYVSAREWMRICFELLELLKAHKKAIRRATVNTFGYIAK  
Rata RHEKVQENCIDLVGRIADRGAEYVSAREWMRICFELLELLKAHKKAIRRATVNTFGYIAK  
Rana RHEKVQENCIDLVGRIADRGAEYVSAREWMRICFELLELLKAHKKAIRRATVNTFGYIAK  
Mosca-a RHEKVQENCIDLVGRIADRGAPEYVSAREWMRICFELLELLKAHKKAIRRATVNTFGYIAK  
Mosca-b RHEKVQENCIDLVGRIADRGAPEYVSAREWMRICFELLELLKAHKKAIRRATVNTFGYIAK  
\*\*\*\*\*

Humano AIGPHDVLATLLNNLKVQERQNRVCTTVAIAIVAETCSPFTVLPALMNEYRVPELNVQNG  
Rhesus AIGPHDVLATLLNNLKVQERQNRVCTTVAIAIVAETCSPFTVLPALMNEYRVPELNVQNG  
Vaca AIGPHDVLATLLNNLKVQERQNRVCTTVAIAIVAETCSPFTVLPALMNEYRVPELNVQNG  
Ratón AIGPHDVLATLLNNLKVQERQNRVCTTVAIAIVAETCSPFTVLPALMNEYRVPELNVQNG  
Rata AIGPHDVLATLLNNLKVQERQNRVCTTVAIAIVAETCSPFTVLPALMNEYRVPELNVQNG  
Rana AIGPHDVLATLLNNLKVQERQNRVCTTVAIAIVAETCSPFTVLPALMNEYRVPELNVQNG  
Mosca-a AIGPHDVLATLLNNLKVQERQNRVCTTVAIAIVAESC RPFTVLPALMNEYRVPELNVQNG  
Mosca-b AIGPHDVLATLLNNLKVQERQNRVCTTVAIAIVAESC RPFTVLPALMNEYRVPELNVQNG  
\*\*\*\*\*

Anexo 3a.continuación

Humano VLKSLFLFEYIGEMGKDIYAVTPLEDALMDRDLVHRQTASAVVQHMSLGVYGFGECD  
Rhesus VLKSLFLFEYIGEMGKDIYAVTPLEDALMDRDLVHRQTASAVVQHMSLGVYGFGECD  
Vaca VLKSLFLFEYIGEMGKDIYAVTPLEDALMDRDLVHRQTASAVVQHMSLGVYGFGECD  
Ratón VLKSLFLFEYIGEMGKDIYAVTPLEDALMDRDLVHRQTASAVVQHMSLGVYGFGECD  
Rata VLKSLFLFEYIGEMGKDIYAVTPLEDALMDRDLVHRQTASAVVQHMSLGVYGFGECD  
Rana VLKSLFLFEYIGEMGKDIYAVTPLEDALMDRDLVHRQTASAVVQHMSLGVYGFGECD  
Mosca-a VLKSLFLFEYIGEMGKDIYAVCPLEDALMDRDLVHRQTACSAIKHMSLGVYGFGECD  
Mosca-b VLKSLFLFEYIGEMGKDIYAVCPLEDALMDRDLVHRQTACSAIKHMSLGVYGFGECD  
\*\*\*\*\* :.:.:\*\*\*\*\*

Humano SLNHLLNYVWPNVFETSPHVIQAVMGALEGLRVAIGPCRMLQYCLQGLFHPARKVRDVYW  
Rhesus SLNHLLNYVWPNVFETSPHVIQAVMGALEGLRVAIGPCRMLQYCLQGLFHPARKVRDVYW  
Vaca SLNHLLNYVWPNVFETSPHVIQAVMGALEGLRVAIGPCRMLQYCLQGLFHPARKVRDVYW  
Ratón SLNHLLNYVWPNVFETSPHVIQAVMGALEGLRVAIGPCRMLQYCLQGLFHPARKVRDVYW  
Rata SLNHLLNYVWPNVFETSPHVIQAVMGALEGLRVAIGPCRMLQYCLQGLFHPARKVRDVYW  
Rana SLNHLLNYVWPNVFETSPHVIQAVMGALEGLRVAIGPCRMLQYCLQGLFHPARKVRDVYW  
Mosca-a ALTHLLNYVWPNIFETSPHLVQAFMDSVDGLRVSLGPIKILQYTLQGLFHPARKVRDVYW  
Mosca-b ALTHLLNYVWPNIFETSPHLVQAFMDSVDGLRVSLGPIKILQYTLQGLFHPARKVRDVYW  
:\*.\*\*\*\*\*:\*\*\*\*\*:\*.\*. :.:.:\*\*\*\*\*:\*. \* :.:.:\*\*\*\*\*

Humano KIYNSIYIGSQDALIAHYPRIYNDDKNTYIRYELDYIL  
Rhesus KIYNSIYIGSQDALIAHYPRIYNDDKNTYIRYELDYIL  
Vaca KIYNSIYIGSQDALIAHYPRIYNDDKNTYIRYELDYIL  
Ratón KIYNSIYIGSQDALIAHYPRIYNDDKNTYIRYELDYIL  
Rata KIYNSIYIGSQDALIAHYPRIYNDDKNTYIRYELDYIL  
Rana KIYNSIYIGSQDALIAHYPRIYNDEKNTYIRYELDYTL  
Mosca-a KIYNSLYIGGQDALIAGYPRITNDPKNQYERYELDYTL  
Mosca-b KIYNSLYIGGQDALIAGYPRITNDPKNQYERYELDYTL  
\*\*\*\*\*.\*.\*.\*\*\*\*\* \*\*\*\*\* \*\* \* \*\*\*\*\* \*

### Anexo 3b. Alineamiento de la secuencia CDS de SF3B1

```

Humano -----
Rhesus -----
Vaca -----
Ratón -----gtgCGGCGGCGGCTCCCGGGTGCgcacgctcagagag----cggcct
Rata actacgtgccacggTgcggcgCGTtctcgTgtgcgcaggctcagagTgcggcctgctt
Rana -----ttacgtatccacagagcatgcgCctgccg-----
Mosca-a -----cg
Mosca-b -----cg
  
```

```

Humano -----
Rhesus -----cggaagtctctgggagcgccagttccgTcagTgtgttcga
Vaca -----tcttgggagcgccagttccgTcagTgtgttcga
Ratón ctgtttctggcgggcgGagcggaagtCcttgggagcgccagttccgTcagTgtgttcga
Rata ctTgtgtggcgaggcgagcggaagtCcttgggagcgccagttccgTcagTgtgttcga
Rana -----aggtgctgttagcggaagcttCggtggcgTgtgtgtcttcttgcgTtt
Mosca-a ctatta---tcatctggtaaactg--gttttacatgtacgctcttctcttgTtaaagtt
Mosca-b ctatta---tcatctggtaaactg--gttttacatgtacgctcttctcttgTtaaagtt
  
```

```

Humano -----ATGGCGAAGATCGCCAAGACTCACGAAGATATTGAAGCACAGATTCGAGAA
Rhesus gtggacaaaatggcgaagatcgccaagactcacgaagatattgaagcacagattcgagaa
Vaca gtggacaaaatggcgaagatcgccaagactcacgaagatattgaagcacagattcgagaa
Ratón gtggacaaaatggcgaagatcgccaagactcacgaagatattgaagcacagattcgagaa
Rata gtggacaaaatggcgaagatcgccaagactcacgaagatattgaagcacagattcgagaa
Rana tcttataaaaatggcgaagTtgcgaaaacacacgaagatattgaagcacaaatcgtgaa
Mosca-a tttataaaaatggaaaatattccgCGaacacatgaagatattcgaggcacagatcagcgtg
Mosca-b tttataaaaatggaaaatattccgCGaacacatgaagatattcgaggcacagatcagcgtg
          ****  **  *  *      ** ** ***** ** ***** **  *  *
  
```

```

Humano ATTCAAGGCAAGAAGGCAGCTCTTGATGAAGCTCAA-----GGAGTGGG---C
Rhesus attcaaggcaagaaggcagctcttgatgaagctcaa-----ggagtggg---c
Vaca attcaaggcaagaaggcagctcttgatgaagctcaa-----ggagtggg---c
Ratón attcaaggcaagaaggcagctcttgatgaagccaa-----ggagtggg---c
Rata attcaaggcaagaaggcagctcttgatgaagccaa-----ggagtggg---c
Rana attcaagggaagaaggcagccctcgatgaggaagaa-----ggagtgg---a
Mosca-a atccaggagaagaagacggagTtggccaagaccactgCCgcagcagccgTgggattg
Mosca-b atccaggagaagaagacggagTtggccaagaccactgCCgcagcagccgTgggattg
          ** * * ***** * *  * *  *          ** ** **
  
```

```

Humano CTCGATTCTACAGTTATTATGACCAGGAAATTTATGG-----TGGAAAGTGAC
Rhesus ctcgattctacaggTtattatgaccaggaaatTtatgg-----tggaaagtgc
Vaca ctTgattctacgggttattatgaccaggaaatTtacgg-----tggaaagtgc
Ratón ctTgattccacaggTtattatgaccaagaatTtatgg-----tggaaagtgc
Rata ctTgattccacaggTtattatgaccaagaatTtatgg-----tggaaagtgc
Rana ctTgattctactggatattttgatcaagaatTtatgg-----tggaaagtgc
Mosca-a ctggacagcggaggattcttCGacagcactTgtacgacgatgatgCCGCCaagggaag
Mosca-b ctggacagcggaggattcttCGacagcactTgtacgacgatgatgCCGCCaagggaag
          ** **          ** *  *  **      **  *  ** *          *  *
  
```

```

Humano AGCAGATTTGCTGGATACGTGACATCAATTGCTGCAACTGAACTTGAAGATGATGACGAT
Rhesus agcagatttgctggatagctgacatcaattgctgcaactgaacttgaagatgatgacgat
Vaca agcaggtttgctggatagctgacatcaattgctgcaactgaacttgaagatgatgacgat
Ratón agcagatttgctggatagctgacatcaattgctgcaactgaacttgaagatgatgacgat
Rata agcaggtttgctggatagctgacatcaattgctgCGactgaacttgaagatgatgacgat
Rana agcagatttactggatagctcacatctatCGcagcaaatgaacaagaagatgacgatgat
Mosca-a gggcgTtacgaggggtacaacacctccattgCGgccaacgacgCCgaggaagTcgatgag
Mosca-b gggcgTtacgaggggtacaacacctccattgCGgccaacgacgCCgaggaagTcgatgag
          *  *  *          ** **      ** ** ** ** ** ** ** *  *  *  *  *  *
  
```

(\* ) residuos iguales

Anexo 3b.continuación

Humano GACTATTTCATCATCTACGAGTTTGGCTGGTTCAGAAGAAGCCAGGATATCATGCCCTGTG  
Rhesus gactattcatcatctacgagtttgcttggtcagaagaagccaggatatcatgccctgtg  
Vaca gactactcatcatctacaagtttgcttggtcagaagaagccaggatatcatgccctgtg  
Ratón gactactcatcatccacgagcttgctcggtcagaagaagcctggatatcatgccccctgtg  
Rata gactactcatcatccactagcttgcttggtcagaagaagcctggatatcatgccccctgtg  
Rana gatgtttcttcagc-----aacttttgaacagaagaaaccaggttatcacgctccagtt  
Mosca-a gatgagg---acgacggcttccccgtgccccagaaacgcaccacgtacacggcgccgccc  
Mosca-b gatgagg---acgacggcttccccgtgccccagaaacgcaccacgtacacggcgccgccc  
\*\* \* \* \* \* \*

Humano GCATTGCTTAATGATATACACAGTCAACAGAACAGTATGATCCATTTGCTGAGCACAGA  
Rhesus gcattgcttaatgatataccacagtcaacagaacagtatgatccatttgcctgagcaccga  
Vaca gcattgcttaatgatataccacagtcaacagaacagtatgatccatttgcctgagcataga  
Ratón gcgttgcttaatgatataccacagtcaacagagcagtatgatccatttgcctgagcatcgt  
Rata gcattgcttaatgatataccacagtcaacagaacagtatgatccatttgcctgagcatcgt  
Rana gcattatataatgatataccctcagtcactgaacagtatgatccgtttgcagaacacaga  
Mosca-a tccgtgctaaaggacgtgacccagggcaaggaggatgtggatcccatggcagaccgagg  
Mosca-b tccgtgctaaaggacgtgacccagggcaaggaggatgtggatcccatggcagaccgagg  
\* \*

Humano CCTCCAAAGATTGCAGACCGGGAAGATGAATACAAAAAGCATAGGCGGACCATGATAATT  
Rhesus cctccgaagattgcagaccgggaagatgaatacaaaaagcataggcggaccatgataatt  
Vaca cctccgaagattgcagatcgggaagatgaatacaaaaagcacaggcggaccatgataatt  
Ratón cctccaaagattgccgatcgggaagatgaatacaaaaagcataggcggaccatgataatt  
Rata cctccaaagattgcagaccgggaagatgaatataaaaagcataggcggaccatgataatt  
Rana ccgcagaagattgcaaacctggaagatgagtataaacagcagagaagaaagatgattatt  
Mosca-a cgtccaacgattgccgatcgggaggatgagtacaggcagaagagacgtcacatcatcatt  
Mosca-b cgtccaacgattgccgatcgggaggatgagtacaggcagaagagacgtcacatcatcatt  
\* \*

Humano TCCCCAGAGCGTCTTGATCCTTTTGCAGATGGAGGGAAAAACCCTGATCCTAAAATGAAT  
Rhesus tccccagagcgtcttgatccttttgcagatggaggggaagaccctgatcctaaaatgaat  
Vaca tccccagagcgtcttgatccttttgcagatggaggggaagaccctgatcctaaaatgaat  
Ratón tccccagagcgtcttgatccttttgcagatggaggggaagactccccgatcctaaaatgaat  
Rata tccccagagcgtcttgatccttttgcagatggaggggaagaccctgatcctaaaatgaat  
Rana tctcctgaaaggcttgatccttttgcagatgggtggaaaaaacaccagatcctaaaatgaat  
Mosca-a tccccagagcagcggatccctttgcccgatggcgggaaaaaccaccagatgtgggctctcgc  
Mosca-b tccccagagcagcggatccctttgcccgatggcgggaaaaaccaccagatgtgggctctcgc  
\*\* \*

Humano GCTAGGACTTACATGGATGTAATGCGAGAACAACACTTGACTAAGAAGAACGAGAAATT  
Rhesus gctaggacttacatggatgtaatgcgagaacaacacttgactaagaagaacgagaaatt  
Vaca gctaggacttacatggatgtaatgcgagaacagcatttaactaagaagagagagaaatt  
Ratón gctagaacctacatggatggtatgcgagaacaacatttgactaaggaagagagagaaatt  
Rata gctagaacctacatggatggtatgcgagaacaacatttgactaaggaagagagagaaatt  
Rana gcaagaaccttcaagatggtatgcaagaacaatatttaacaaaggaagagcgtgaaata  
Mosca-a acc-----tacacggacatcatgcgggagcagatgctgaagggcgaggaaatctgagctc  
Mosca-b acc-----tacacggacatcatgcgggagcagatgctgaagggcgaggaaatctgagctc  
\* \*

Humano AGGCAACAGCTAGCAGAAAAAGCTAAAGCTGGAGAACTAAAAGTCG---TCAATGGAGCA  
Rhesus aggcaacagctagcagaaaaagctaaagctggagaactaaaagtcg---tcaatggagca  
Vaca aggcaacagctagcagaaaaagctaaagctggagaactaaaagtcg---tcaatggagca  
Ratón aggcaacaactagcagaaaaagctaaagctggagaactaaaagtcg---tcaatggagca  
Rata aggcaacaactagcagaaaaagctaaagctggagaactaaaagttg---tcaacggagca  
Rana cgacaacaaatagcagaaaaaggctaaatctggagatcttaagtg---ttaatggatca  
Mosca-a cgccgaagaatcctggagaaaaccaaggagggaactctggtaaagaccgttacatcgtcg  
Mosca-b cgccgaagaatcctggagaaaaccaaggagggaactctggtaaagaccgttacatcgtcg  
\* \*



**Anexo 3b.** continuación

Humano GCAGC-----GTCCAGCCTCCATCAAAA-----CGAAAAACGGCGTTGG  
Rhesus gcagc-----gtccagcctccatcaaaa-----cgaaaaacggcggttgg  
Vaca gcagc-----atccagcctccctcaaaa-----cgaaacgcagcttgg  
Ratón gcagc-----atccagcctccctcaaaa-----cgaaaaacggcggttgg  
Rata gcagc-----atccagcctccctcaaaa-----cgaaaaacggcggttgg  
Rana tctgcatcgtctgcagcacagccaccttctaaa-----cgcaaacgtagatgg  
Mosca-a tcaacttcaaatggggacctgcctgcaccaaaggacggcggcagaaagcagggcagatgg  
Mosca-b tcaacttcaaatggggacctgcctgcaccaaaggacggcggcagaaagcagggcagatgg  
\* \*

Humano GATCAACAGCTGATCAGACTCCTGGTGCCACTCCCAAAAACTATCAAGTTGGGATCAG  
Rhesus gatcaaacagctgatcagactcctggtgccactccccaaaaattatcaagttgggatcag  
Vaca gatcaaacagctgatcagactcctggtgccactccccaaaaagctatcaagttgggatcaa  
Ratón gatcagaccgctgaccagactcctggtgccactccccaaaaagctatcgagttgggatcag  
Rata gatcaaacctgctgaccagactcctggtgccactccccaaaaagctgtcaagttgggatcag  
Rana gatcagacaggggatcaaacgcctggttctactccaaagaaactatcgagctgggatcaa  
Mosca-a gaccagacggtcagcga-cagcttcatcc-cggccaagatggcca-cgccaagcagcgcga  
Mosca-b gaccagacggtcagcga-cagcttcatcc-cggccaagatggcca-cgccaagcagcgcga  
\* \*

Humano GCAGAGACCCCTGGG-----CATAC---TCCTTCCTTAAGATGGGATGAGACACCAGGT  
Rhesus gcagagaccctggg-----catac---tccttcattaagatgggatgagacaccaggt  
Vaca gcagagaccctgga-----catac---cccttccttaagatgggatgaaacaccaggt  
Ratón gcagagaccctggg-----catac---cccatctttaagatgggatgagacaccgggt  
Rata gcagagaccctggg-----catac---cccttccttaagatgggatgagacaccgggt  
Rana gcgaggtcactcctggacacacacc---ttcttcattaagatgggatgaaacgccaggg  
Mosca-a gctaccccaacttgggaagataaaaactcctggagaccaccggttgggatgagactccgggt  
Mosca-b gctaccccaacttgggaagataaaaactcctggagaccaccggttgggatgagactccgggt  
\* \*

Humano CGTGCAAAGGGAAGCGAGACTCCTGGAGCAACCCAGGC-----TCAAAAATATGGGAT  
Rhesus cgtgcaaaggaagtgaactcctggagcaaccccaggc-----tcaaaaatattgggat  
Vaca cgtgcaaaggaagtgaactcctggagcaaccccaggc-----tcaaaaatattgggat  
Ratón cgtgcaaaggaagtgaacacctgggagcaaccccaggc-----tcaaaaatattgggat  
Rata cgtgcaaaggaagtgaacacctgggagcaaccccaggc-----tcaaaaatattgggat  
Rana cgtgcaaaggaagtgaacacctgggagcaaccccaggc-----tcaaaaatattgggat  
Mosca-a ---cacaagggcagcgcgagacgcaggagcgcgcccgggactgggcacccgcactctgggac  
Mosca-b ---cacaagggcagcgcgagacgcaggagcgcgcccgggactgggcacccgcactctgggac  
\* \*

Humano CCTACACCTAGCCACACAC---CAGCGGGAGCTGCTACTCCTGGACGAGGTGATACACCA  
Rhesus cctacacctagccacacac---cggcgggagctgctactcctggacgaggcgatacacca  
Vaca cctacccttagtcacacac---ctgcccggagctgctactcctggacgaggcgatacacca  
Ratón cctacaccgagtcacacac---ctgcccggagctgctactcctggcggagggcgatacacca  
Rata cctacacctagtcacacac---ctgcccggagctgctactcctggacgaggagatacacca  
Rana cctacacctagtcacactc---cagctggagttgctacacctggcagaggggatacctcg  
Mosca-a gccactccggcccacgctgtgaccccaggacacgagactcctggacacgagaagtcggcc  
Mosca-b gccactccggcccacgctgtgaccccaggacacgagactcctggacacgagaagtcggcc  
\* \*

Humano GGCCATGCGACACCAGG-----CCATGGAGGCGCAACTTCCAGTGCTCGTAAAAACAGA  
Rhesus ggccacgcgacaccagg-----ccatggaggcgcaacttccagtgctcgtaaaaacaga  
Vaca ggccacgcaacaccagg-----ccatggaggcgcaacttccagtgctcgtaaaaacaga  
Ratón ggccatgcaaccccggg-----ccatggtggtgcaacttccagtgctcgtaaaaacaga  
Rata ggccatgcaaccccggg-----ccatggtggtgcaacttccagtgctcgtaaaaacaga  
Rana ggctatgtaacaccagg-----tcacagtggtgcaacatcgagtgcaagaaaaataga  
Mosca-a cgtcgaaatcgctgggacgaaaccccgaaaaacagagcgtgagactcccggcacagcgga  
Mosca-b cgtcgaaatcgctgggacgaaaccccgaaaaacagagcgtgagactcccggcacagcgga  
\* \*

Anexo 3b. continuación

Humano	TGGGATGAAACCCCCAAAACAGAGAGAGATACTCCTGGGCATGG-----AAGTGG
Rhesus	tgggatgaaacccccaaaacagagagagatactcctgggcatgg-----aagtgg
Vaca	tgggatgagacccccaaaacagaaagagatactcctgggcatgg-----aagtgg
Ratón	tgggatgagacccccaaaacagaaagagatactcctgggcatgg-----aagtgg
Rata	tgggatgagacccccaaaacagaaagagatactcctgggcatgg-----aagtgg
Rana	tgggatgagactcccaaacagaaacgtgatactcctggcatgg-----cagtgg
Mosca-a	tgggccgagactccaaagccagatcgacagggcagtgaggcggcgaggagagcatatca
Mosca-b	tgggccgagactccaaagccagatcgacagggcagtgaggcggcgaggagagcatatca
	**** *
Humano	AT-----GGGCTGAGACTCCTCGAACAGATCGAGGTGGAGATTCT---ATT
Rhesus	at-----gggctgagactcctcgaacagatcgaggtggagattct---att
Vaca	at-----gggctgagactcctcgaacagatcgaggtggagattcc---att
Ratón	at-----gggctgagactcctcgaacagatcgaggtggagactct---att
Rata	gt-----gggctgagactcctcgaacagaccgaggtggagactct---att
Rana	at-----gggccgaaacacctcgacagatcgtggaggagattct---att
Mosca-a	atcgagtccacccccggggcctccaaacgtcgctctcgttgggatgaaacgcccctcgaat
Mosca-b	atcgagtccacccccggggcctccaaacgtcgctctcgttgggatgaaacgcccctcgaat
	* *
Humano	GGTGAAACAC-----CGACTCCTGGAGCCAG---TAAAAGAAAAACACGGTGG
Rhesus	ggtgaaacac-----cgactcctggagccag---taaaagaaaatcacggtgg
Vaca	ggtgaaacgc-----caactcctggagccag---taaaagaaagtccggtgg
Ratón	ggtgaaacac-----caactcctggagcaag---taaaagaaagtctcgttgg
Rata	ggtgagacac-----caactcctggagcaag---taaaagaaagtctcgttgg
Rana	ggagaaactc-----caactcctggagccag---taaaagaaaatcccgctgg
Mosca-a	gctacgcccggctattactcctacaaatgagagtgccatgactccaaatgactcccagt
Mosca-b	gctacgcccggctattactcctacaaatgagagtgccatgactccaaatgactcccagt
	* *
Humano	GATGAAACACCAGCTAGTCAGATGGGTGGAAGCACTCCAGTTCTGACCCCTGGAAAGACA
Rhesus	gacgaaacaccagctagtccagatgggtggaagcactccagttctgacccctggaaaaca
Vaca	gatgaaacaccagctagtccagatgggtggaagcactcctgttctgacccctggaaagaca
Ratón	gatgaaacgcccggcagtgcaaatgggtggaagcactcctgttctgactccaggaaaaaca
Rata	gacgaaacaccagctagtcaaatgggcggaagcactcctgttctgactccaggaaaaaca
Rana	gatgaaacccctgctagtccagatgggtggttagtactccagttttgacgcccaggaaact
Mosca-a	atgacgccacatgtgactccgggacatgctactcccatgctgacgcccggaggcagtgact
Mosca-b	atgacgccacatgtgactccgggacatgctactcccatgctgacgcccggaggcagtgact
	* *
Humano	CCAATTGGCACACCAGCCATGAACATGGCTACCCCTACTCCAGGTCACATAATGAGTATG
Rhesus	ccaattggcacaccagccatgaacatggctaccctactccaggtcacataatgagtatg
Vaca	ccaattggcacaccagccatgaacatggccaccctactccaggtcacataatgagtatg
Ratón	ccaattggcacaccagccatgaacatggctaccctactccaggtcacataatgagcatg
Rata	ccaattggcacaccagccatgaacatggccacccccactccaggtcacataatgagcatg
Rana	ccaattggcactcctgctatgaacatggcaactccgacaccaggacacattatgagcatg
Mosca-a	cctatcggagtcaggcaatggccatggccacgcccctctgcccggagctctggctgagatg
Mosca-b	cctatcggagtcaggcaatggccatggccacgcccctctgcccggagctctggctgagatg
	** *
Humano	ACTCCTGAACAGCTTCAGGCTTGGCGGTGGGAAAGAGAAATTGATGAGAGAAATCGCCCA
Rhesus	actcctgaacagcttcaggcttggcgatgggaaagagaaattgatgagagaaatcgcccc
Vaca	actcctgagcagcttcaggcttggcggtgggagcgagaaattgatgagagaaatcgcccc
Ratón	acacctgaacagcttcaggcgtggcggtgggagagagaaattgatgaacgaaaccgcccc
Rata	actcctgagcagcttcaggcttggcggtgggagagagagattgatgagcgcaaccgcccc
Rana	acaccgaacagcttcaggcttgggagtgggagcgagaaattgatgaaagaaaccgctct
Mosca-a	acaccagagcaattgcaagcctatcgctgggaaaggaaatcgacgagagaaacaggcca
Mosca-b	acaccagagcaattgcaagcctatcgctgggaaaggaaatcgacgagagaaacaggcca
	** *

Anexo 3b.continuación

Humano CTTTCTGATGAGGAATTAGATGCTATGTTCCAGAAGGATATAAGGTACTTCTCCTCCA  
Rhesus ctttctgatgaggaattagatgctatgttccagaaggatataaggtacttctcctcca  
Vaca ttgtctgatgaagaattagatgctatgttccagaaggatataaggtacttccccctcca  
Ratón ctttctgatgaagaattagatgctatgttccagaaggatataaggtacttccccctcca  
Rata ctttctgatgaggaattagatgctatgttccagaaggatataaggtacttccccctcca  
Rana ttgtctgatgaagaattgagatgctatgttccagaaggatataaggtacttctcctcct  
Mosca-a tacacagacgaagagttggaccaaactcttccgcctggttataaaaattctaccgccacca  
Mosca-b tacacagacgaagagttggaccaaactcttccgcctggttataaaaattctaccgccacca  
\* \*

Humano GCTGGTTATGTTTCCTATTTCGAACTCCAGCTCGAAAGCTGACAGCTACTCCAACACCTTTG  
Rhesus gctggttatgttcctattcgaactccagctcgaaaactgacagctactccaacacctttg  
Vaca gctggctatgttcctattcgaactccagctcgaaaactgacagcaactccaacacctttg  
Ratón gctggttatgttcctattcgaactccagctcgaaaactgacagcaactcctacacctttg  
Rata gctggctatgttcctattcgaactccagctcgaaaactgacagcaactcccacacctttg  
Rana gctggatagtaccgatcgtacacctgcgtaaaactgcaactccaacaccattg  
Mosca-a gctggctatgttccactgagcactcccgccagaaaactgatggccacgcctacgcccaatt  
Mosca-b gctggctatgttccactgagcactcccgccagaaaactgatggccacgcctacgcccaatt  
\*\*\*\*\* \*

Humano GGTGGTATGACTGG---TTCCACATGCAAACCTGAAGATCGAACTATGAAAAGTGT---T  
Rhesus ggtggtatgactgg---ttccacatgcaaacctgaagatcgaactatgaaaagtgt---t  
Vaca ggtggtatgactgg---ttccacatgcaaacagaagatagaactatgaaaacgt---t  
Ratón ggtggtatgactgg---ttccacatgcaaacctgaagacagaactatgaaaagtgt---c  
Rata ggcggtatgactgg---tttccacatgcaaacctgaagacagaactatgaaaagtgt---c  
Rana ggaggtttgactgg---gttccatagccaacagaggatagatccatgaaaagtgt---t  
Mosca-a gctggcaccacagccggtttcttcatccaagtggaggacaagaatgccaaattcatggat  
Mosca-b gctggcaccacagccggtttcttcatccaagtggaggacaagaatgccaaattcatggat  
\* \*

Humano AATGACCAGCCATCTGGAATCTTCCATTTTTAAAACCTGATGATATCAATACTTTGAT  
Rhesus aatgatcagccatctggaatcttccatTTTTAAAACCTGATGATATCAATACTTTGAT  
Vaca aatgaccaaccatctggaatcttccatTTTTAAAACCTGATGATATCAATACTTTGAT  
Ratón aatgaccagccatctgggaatcttccatTTTTAAAACCTGATGATATCAATACTTTGAT  
Rata aacgaccagccatctgggaatcttccatTTTCTAAAACCTGATGATATCAATACTTTGAT  
Rana agtgaccaaccctctggaatcttccatTCTGAAAACCTGATGATATCAATACTTTGAT  
Mosca-a aaccaaccaagggggcaaaaatctccccttcatgaaaccagaggatgagcaaatTTTTGAT  
Mosca-b aaccaaccaagggggcaaaaatctccccttcatgaaaccagaggatgagcaaatTTTTGAT  
\* \*

Humano AAATATGGTTGATGTTGATGAATCAACACTTAGTCCAGAAGAGCAAAAAGAGAGAAAA  
Rhesus aaactattggttgatgtagatgaatcaacacttagtccagaagagcaaaaagagagaaaa  
Vaca aaacttttggttgatgtagatgaatcaactcttagtccagaagagcaaaaagagagaaaa  
Ratón aaactattggttgatgtagatgaatcaacacttagtccagaagaacaaaaagagagaaaa  
Rata aaactattggttgatgtagatgaatcaacacttagtccagaagagcaaaaagagagaaaa  
Rana aaattattggttgatgtagatgaatcaacacttagtccagaagaacagaagaagagaaaa  
Mosca-a aagctacttgtagacgtgaacgaagactctctgtgcctgaggaactcaaggagcgcaag  
Mosca-b aagctacttgtagacgtgaacgaagactctctgtgcctgaggaactcaaggagcgcaag  
\*\* \*

Humano ATAATGAAGTTGCTTTTAAAAATTAAGAATGGAACACCACCAATGAGAAAAGGCTGCATTG  
Rhesus ataatgaagttgcttttAAAAATTAAGAATGGAACACCACCAATGAGAAAAGGCTGCATTG  
Vaca ataatgaagttgcttttAAAAATTAAGAATGGAACACCACCAATGAGAAAAGGCTGCATTG  
Ratón ataatgaagttgcttttAAAAATTAAGAATGGAACACCACCAATGAGAAAAGGCTGCATTG  
Rata ataatgaagttgcttttAAAAATTAAGAATGGAACACCACCAATGAGAAAAGGCTGCATTG  
Rana ataatgaattattgtttAAAAATTAAGAATGGAACACCACCAATGAGAAAAGGCTGCATTG  
Mosca-a ataatgaagctactgctgacctcaagaacggctcgcaccacaaatgagaaagtcggccttg  
Mosca-b ataatgaagctactgctgacctcaagaacggctcgcaccacaaatgagaaagtcggccttg  
\*\*\*\*\* \*

Anexo 3b.continuación

Humano	CGTCAGATTACTGATAAAGCTCGTGAATTTGGAGCTGGTCCTTTGTTTAAATCAGATTCTT
Rhesus	cgtcagattactgataaagctcgggaatttggagctggtcctttgtttaacagattcct
Vaca	cgtcagattactgataaagctcgtgaatttggagctggtcctttgtttaacagattcct
Ratón	cgtcagattactgataaagctcgagaatttggagctggaccactgtttaaccagattcct
Rata	cgtcagattactgataaagctcgagaatttggagctggaccactgtttaaccagattcct
Rana	cgacaaataactgataaagctcgtgagtttggagccggtccactattcaatcagatcctg
Mosca-a	aggcagattacggacaaagcaaggggaattcggagcaggacctttgtttaaccagattcct
Mosca-b	aggcagattacggacaaagcaaggggaattcggagcaggacctttgtttaaccagattcct * * * * *
Humano	CCTCTGCTGATGTCTCCTACACTTGAGGATCAAGAGCGTCATTTACTTGTGAAAGTTATT
Rhesus	cctctactgatgtctcctacacttgaggatcaagagcgtcatttacttgtgaaagttatt
Vaca	cctctgctgatgtcacctacacttgaggatcaagagcgtcatttacttgtgaaagttatt
Ratón	cctctgttgatgtcccctacacttgaggatcaagagcgacatttacttgtgaaagttatt
Rata	cctctatgtgatgtcccctacacttgaggatcaagagcgacatttacttgtgaaagttatt
Rana	cctctgttgatgtcgccaacacttgaagatcaagaaagacacttgcttgttaaagttatt
Mosca-a	ccgttgcttatgtcgcccacattggaggaccaagagcgtcatttattagtgaaagtaatt
Mosca-b	ccgttgcttatgtcgcccacattggaggaccaagagcgtcatttattagtgaaagtaatt * * * * *
Humano	GATAGGATACTGTACAAACTTGATGACTTAGTTCGTCATATGTGCATAAGATCCTCGTG
Rhesus	gataggatactatacaaaacttgatgacttagttcgtccatagtgtgcataagatccttgtg
Vaca	gatagaatattatacaaaacttgacgacttagttcgaccatagtacacaagatcctagt
Ratón	gatagaatattgtataaaacttgatgacttgggctggccatagtgtgcacaagattcctt
Rata	gacagaatattgtataaaacttgatgacttgggctggccatagtgtgcacaagattcctt
Rana	gatagaatattgtataaaacttgatgacttgggctggccatagtacataagattcctt
Mosca-a	gatcgtgttttatacaaaactggacgatttgggctggccatagtgtgcacaagattt
Mosca-b	gatcgtgttttatacaaaactggacgatttgggctggccatagtgtgcacaagattt * * * * *
Humano	GTCATTGAACCGCTATTGATTGATGAAGATTACTATGCTAGAGTGGAAGCCGAGAGATC
Rhesus	gtcattgaaccactattgattgatgaagattactatgctagagtggaggccgagagatc
Vaca	gtcattgaaccattgttattgatgaagattactacgctcgagtggaggccagagagatt
Ratón	gttatcgagccactgttattgatgaagattactatgctagagtggaggccgagagatt
Rata	gttatcgagccactgttattgatgaagattactatgctagagtggaggccgagaaatt
Rana	gttattgaaccacttctgattgatgaagactattatgccagagtggaggccagagaaatc
Mosca-a	gtcatagaaccgctgctgattgatgaagatcactacgctcgcatagaaggccagagaaatc
Mosca-b	gtcatagaaccgctgctgattgatgaagatcactacgctcgcatagaaggccagagaaatc * * * * *
Humano	ATTTCTAATTTGGCAAAGGCTGCTGGTCTGGCTACTATGATCTCTACCATGAGACCTGAT
Rhesus	atcttaatttggcaaaggctgctggctggccactatgatctctaccatgagacctgat
Vaca	atcttaatttggcaaaggctgctggactggctactatgatctctaccatgagacctgat
Ratón	atcttaatttggcaaaggctgctggctggctactatgatctctaccatgagacctgat
Rata	atcttaatttggcaaaggctgctggctggctactatgatctctaccatgagacctgat
Rana	atatctaatttagccaaggctgctggttagctacaatgatttcaactatgacgaccagat
Mosca-a	atatccaacctggccaaggccgctggttggccaccatgatctctactatgagaccggac
Mosca-b	atatccaacctggccaaggccgctggttggccaccatgatctctactatgagaccggac * * * * *
Humano	ATAGATAACATGGATGAGTATGTCCGTAACACAACAGCTAGAGCTTTTGCTGTTGTAGCC
Rhesus	atagataacatggatgagatgtccgtaacacaacagctagagcttttgcgtgtgtagcc
Vaca	atagataaatatggatgagatgtccgtaacacaacagctagagcttttgcgtgtgtagcc
Ratón	atagataacatggatgaatatgtccgtaacacaacagctagagcttttgcgtgtgtagcc
Rata	atagataacatggatgaatatgtccgtaacacaacagctagagcttttgcgtgtgtagcc
Rana	attgataacatggatgaatacgtccgtaatacaacagctcgagcctttgctgtgtgtgcc
Mosca-a	attgacaacatcgacgagatgtacgaaacaccacagcgcgtgcctttgccgtggtcgt
Mosca-b	attgacaacatcgacgagatgtacgaaacaccacagcgcgtgcctttgccgtggtcgt * * * * *

**Anexo 3b.** continuación

Humano TCTGCCCTGGGCATTCCTTCTTTATTGCCCTTCTTAAAAGCTGTGTGCAAAAGCAAGAAG  
 Rhesus tctgccctgggcattccttcttttattgaccttctttaaagctgtgtgcaaaagcaagaag  
 Vaca tctgctctgggcattccttcttttattgaccttctttaaagctgtgtgcaaaagcaagaag  
 Ratón tctgccctgggcattccttcttttattgaccttctttaaagctgtgtgcaaaagcaagaag  
 Rata tctgctctgggcattccttcttttattgaccttctttaaagctgtgtgcaaaagcaagaag  
 Rana tctgcccttgggtattccatcttttgcttctttttttaaagcagtatgcaaaagcaaaaag  
 Mosca-a tcagctttgggaattccttcttttactgaccttctttaaagcagtttgcagtcgaagaaa  
 Mosca-b tcagctttgggaattccttcttttactgaccttctttaaagcagtttgcagtcgaagaaa  
 \*\* \*\* \* \*\* \*\* \*\* \*\* \*\* \* \*\* \*\* \* \*\* \*\* \* \*\* \*\* \* \*\* \*\* \* \*\* \*\*

Humano TCCTGGCAAGCGAGACACTGGTATTAAGATTGTACAACAGATAGCTATTCTTATGGGC  
 Rhesus tcctggcaagcgagacacactgggtattaagattgtacaacagatagctattcttatgggc  
 Vaca tcctggcaagcgagacacactgggtataagattgtacagcagatagctattctcatgggc  
 Ratón tcttggcaagcgaggcacactgggtattaagattgtacaacagatagcattctcatgggc  
 Rata tcttggcaagcgaggcacactgggtattaagattgtacaacagatagcattctcatgggc  
 Rana tcttggcaggctcgtcatctggaattaaaattgtgcagcaaatggccattctgatggga  
 Mosca-a tcctggcaagcgaggcacactgggtatcaaaattgtccagcaaatggccattctgatggga  
 Mosca-b tcctggcaagcgaggcacactgggtatcaaaattgtccagcaaatggccattctgatggga  
 \*\* \*\* \*\* \*\* \*\* \*\* \* \*\* \*\* \*\* \*\* \*\* \* \*\* \*\* \*\* \*\* \* \*\* \*\* \*\* \* \*\* \*\* \* \*\* \*\*

Humano TGTGCCATCTTGCCACATCTTAGAAGTTAGTTGAAATCATTGAACATGGTCTTGTGGAT  
 Rhesus tgtgccatcttgccacatcttagaagtttagttgaaatcattgaacatggtcttctgtggat  
 Vaca tgtgccatcttgccacatctcagaagtttagttgaaatcattgaacatggtcttctgtggat  
 Ratón tgtgctatcttgccacatctcagaagtttagttgaaatcattgaacatggtctcgtggat  
 Rata tgtgctatcttgccacatctcagaagtttagttgaaatcattgagcaggtctcgtggat  
 Rana tgtgctatcttgccacatctcagaagtttagttgaaatcattgaacatggttgggttgat  
 Mosca-a tgtgctatcttgccacatctcagaagtttagttgaaatcattgagcaggtctcgtggat  
 Mosca-b tgtgctatcttgccacatctcagaagtttagttgaaatcattgagcaggtctcgtggat  
 \*\* \*\* \* \*\* \*\* \*\* \*\* \*\* \* \*\* \* \*\* \*\* \* \*\* \*\* \* \*\* \*\* \* \*\* \*\* \* \*\* \*\*

Humano GAGCAGCAGAAAGTTCGGACCATCAGTGCTTTGGCCATTGCTGCCTTGGCTGAAGCAGCA  
 Rhesus gagcagcagaaagttcggaccatcagtgctttggccattgctgccttggctgaagcagca  
 Vaca gagcagcaaaaagttcggaccattagtgctttggccattgctgccttggctgaagcagca  
 Ratón gagcagcagaaagttcggaccatcagtgctctggccattgctgccttggctgagggcagca  
 Rata gagcagcagaaagttcggaccatcagtgctctggccattgctgccttggctgagggcagca  
 Rana gagcaacagaaagttcggaccatcagtgctctggctattgctgccttggcagagggcagct  
 Mosca-a gagcagcagaaggtacgcacaattacagccttggccattgctgccttggcagagggcagcc  
 Mosca-b gagcagcagaaggtacgcacaattacagccttggccattgctgccttggcagagggcagcc  
 \*\* \*\* \* \*\* \*\* \*\* \* \*\* \* \*\* \* \*\* \*\* \*\* \*\* \*\* \*\* \* \*\* \*\* \* \*\* \*\* \* \*\* \*\*

Humano ACTCCTTATGGTATCGAATCTTTTATTCTGTGTTAAAGCCTTATGGAAGGGTATCCGC  
 Rhesus actccttatgggtatcgaatcttttgattctgtgttaaagccttcttatggaagggatccgc  
 Vaca actccttatgggtattgaatcttttgattctgtgttaaagcctctatggaagggatccgc  
 Ratón actccttatgggtattgattcttttgattctgtgctcaagccctatggaagggatccgc  
 Rata actccttatgggtattgattcttttgattctgtgctcaagccctatggaagggatccgc  
 Rana actccttatggaattgaatcatttgattcagtgctaaagcctcttggaaaggaattcga  
 Mosca-a actccttatggaattgaatcatttgattcagtgctaaagcctcttggaaaggaattcga  
 Mosca-b actccttatggaattgaatcatttgattcagtgctaaagcctcttggaaaggaattcga  
 \*\* \*\* \* \*\* \*\* \*\* \* \*\* \* \*\* \* \*\* \* \*\* \* \*\* \* \*\* \* \*\* \* \*\* \* \*\* \*\*

Humano CAACACAGAGGAAAGGGTTGGCTGCTTTCTTGAAGGCTATTGGGTATCTTATTCCTCTT  
 Rhesus caacacagaggaaagggttggctgcttcttgaaggctattgggtatcttattcctctt  
 Vaca caacacagaggaaagggttggctgcttcttgaaggctattgggtatcttattcctctt  
 Ratón caacacagaggaaagggttggctgcttcttgaaggctattgggtatcttattcctctt  
 Rata caacacagaggaaagggttggctgcttcttgaaggctattgggtatcttattcctctt  
 Rana caacacagaggaaagggttggctgcttcttgaaggctattgggtatcttattcctctt  
 Mosca-a acgcatcgcggcaaggtctggccgcttctcagggctattgggtatttgattcccctg  
 Mosca-b acgcatcgcggcaaggtctggccgcttctcagggctattgggtatttgattcccctg  
 \*\* \* \*\* \*\* \*\* \* \*\* \* \*\* \* \*\* \* \*\* \* \*\* \* \*\* \* \*\* \* \*\* \* \*\*



Anexo 3b.continuación

Humano GGTAATTTGGGAGCAGCAGATATTGATCATAAACTTGAAGAACAACCTGATTGATGGTATT  
 Rhesus ggcaatttgggagcagcagatattgatcataaaacttgaagaacaactgattgatgggtatt  
 Vaca ggcaacttgggagcagcagatattgatcataaaacttgaagaacaactgattgatgggtatt  
 Ratón ggtaatctagggcagcagatattgaccataaaacttgaggacaactgattgatgggtatt  
 Rata ggcaatctaggtgcagcggatattgaccataaaacttgaggacagcttatcgatggcatt  
 Rana ggaaatcttggagctgcagatatagatcataaaacttgaggacagcttatcgatggcatt  
 Mosca-a ggcaacctaggagcagcagatatacgattcgcgcttggaggagcagcttatcgatgggtatt  
 Mosca-b ggcaacctaggagcagcagatatacgattcgcgcttggaggagcagcttatcgatgggtatt  
 \*

Humano CTTTATGCTTTCCAAGAACAGACTACAGAGGACTCAGTAATGTTGAACGGCTTTGGCACA  
 Rhesus ctttatgctttccaagaacagactacagaggactcagtaatgttgaacggctttggcaca  
 Vaca ctttatgctttccaagaacagactacagaggactcagtaatgttgaacggctttgggtaca  
 Ratón ctctatgctttccaagaacagactacagaggattcagtaatgttgaatggctttggcaca  
 Rata ctctatgctttccaagaacagactacagaggattcagtaatgctgaatggctttggcaca  
 Rana ctttatgcatttcaggagcaaaccacagaggattctgtgatgttaaattgatttggcact  
 Mosca-a ctctatgccttccaagagcagaccactgaggatgtggtgatgttgaatggattcggcacc  
 Mosca-b ctctatgccttccaagagcagaccactgaggatgtggtgatgttgaatggattcggcacc  
 \*

Humano GTGGTTAATGCTCTTGGCAAACGAGTCAAACCATACTTGCCCTCAGATCTGTGGTACAGTT  
 Rhesus gtggttaatgctcttggcaaaccgagtcacaaaccatacttgccctcagatctgtggtacagtt  
 Vaca gtggtaaatgctctcggcaaaccgagtcacaaaccatacttgccctcagatctgtggtacagtt  
 Ratón gtatgtaaatgctcttggcaaaccgagtcacaaaccatacttgccctcagatctgtggtacagtt  
 Rata gtatgcaatgctcttggcaaaccgagtcacaaaccatacttgccctcagatctgtggtacagtt  
 Rana gtttgaatgctcttggaaaaagagtaaaagccttacctgccacaaatttgtggaacagtc  
 Mosca-a atcgatgaatcagctgggcaagcaggttaagccctatttggcccagatttgtggaacgatt  
 Mosca-b atcgatgaatcagctgggcaagcaggttaagccctatttggcccagatttgtggaacgatt  
 \*

Humano TTGTGGCGTTTAAATAACAAATCTGCTAAAGTTAGGCAACAGGCAGCTGACTTGAATTTCT  
 Rhesus ttgtggcgtttaataaacaatctgcaaaagttaggcagcaggcagctgacttgatttct  
 Vaca ttgtggcgtttaataaacaatcagcaaaagttaggcagcaggcagctgacttgatctct  
 Ratón ttatggcgtttaataaacaatcagcaaaagttaggcaacaagcagctgacttgatttct  
 Rata ttatggcgtttgaataataaatcagcaaaagttaggcaacaagcagctgacttgatttct  
 Rana ttatggagttgaacaataaatctgctaaagtggagacagcaggcgctgacttgatataca  
 Mosca-a ctatggcggttgaacaacaatccgcgaaagttcgtcagcaggcgggcgatctgatctcg  
 Mosca-b ctatggcggttgaacaacaatccgcgaaagttcgtcagcaggcgggcgatctgatctcg  
 \*

Humano CGAACTGCTGTTGTCATGAAGACTTGTCAAGAGGAAAAATTGATGGGACACTTGGGTGTT  
 Rhesus cgaactgctggttgcatgaagacttgcaagaggaaaaattgatgggacacttgggtggt  
 Vaca cgaacagctggttgcatgaagacttgcaagaggaaaaattgatggggcatttgggtggt  
 Ratón cgaactgctggttgatgaagacttgcaagaggaaaaactgatggggcacttgggtggt  
 Rata cgaactgctggttgcatgaagacttgcaagaggaaaaactgatggggcacttgggtggt  
 Rana cgcactgcagtttgcatgaaaacttgcaagaggaaaaactgatgggacatttgggagtt  
 Mosca-a agaatagcggtagtgatgaaaacgtgccaggaggagaagctgatgggacacttgggagtt  
 Mosca-b agaatagcggtagtgatgaaaacgtgccaggaggagaagctgatgggacacttgggagtt  
 \*

Humano GTATTGTATGAGTATTGGGTGAAGAGTACCCTGAAGTATTGGGCAGCATCTTGGAGCA  
 Rhesus gtggtgatgagtatttgggtgaagagtaccctgaagtattgggcagcattctcgagca  
 Vaca gttttgatgagtatttgggtgaagagtaccctgaagtattgggcagcattcttggagca  
 Ratón gtgctgatgaatatttgggtgaagagtaccctgaagtattgggcagcattcttggagca  
 Rata gtgctgatgagtatctgggtgaagagtaccctgaagtattgggcagcattcttggagca  
 Rana gtcttgatgaatatctgggagaagaatatcctgaggtacttggagagtattttaggagca  
 Mosca-a gtgctttacgagtacttgggtgaggagtatcccgaagtgttgggttagcatcctgggtgcc  
 Mosca-b gtgctttacgagtacttgggtgaggagtatcccgaagtgttgggttagcatcctgggtgcc  
 \*







**Anexo 3b.** continuación

```

Humano      CTGAGAGTTGCTATTGGACCATGTAGAAATGTTGCAATATTGTTTACAGGGTCTGTTTCAC
Rhesus      ctgagagttgctattggaccatgtagaatggtgcagttattgtttacagggctggtttcac
Vaca        ctgagagttgctattggaccatgtagaatgctacagttattgtttacagggctggtttcac
Ratón       ctgagggttgctattggaccatgcagaatggtgcagttattgctttacagggctggtttcac
Rata        ctgagagttgctattggaccatgcagaatggtgcagttattgctttacagggcctggtttcac
Rana        ctgagagttgctattggaccatgcttctgtagaatggtgcagttattgctttacagggcctctttcat
Mosca-a     ttaaggggtgctccctgggacccattaagatcctgcaatatacagctacagggactttttccac
Mosca-b     ttaaggggtgctccctgggacccattaagatcctgcaatatacagctacagggactttttccac
            *  *  *  *  *  *  *  *  *  *  *  *  *  *  *  *  *  *  *  *  *  *  *  *  *  *  *  *

Humano      CCAGCCCGAAAGTCAGAGATGTATATTGGAAAATTTACAACCTCCATCTACATTGGTTCC
Rhesus      ccagcccgaaagtcagagatgtatattggaaaattttacaactctatctacattgggttcc
Vaca        ccagcccgaaagtcagagatgtgtattggaaaattttacaactccatctacatcggttca
Ratón       ccagctcgaaagtcagagacgtatattggaaaattttacaactccatctacattgggttcc
Rata        ccagctcgaaagtcagagatgtatattggaaaattttacaactccatctacattgggttcc
Rana        cctgccagaaaagtgagggatgtatactggaaaatatacaattcaatataatgggttca
Mosca-a     cccgctcgaaaagtgagagacgtttactggaagatctacaattcgctgtacattggagggt
Mosca-b     cccgctcgaaaagtgagagacgtttactggaagatctacaattcgctgtacattggagggt
            ** * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * *

Humano      CAGGACGCTCTCATAGCACATTACCCAAGAATCTACAACGATGATAAGAACACCTATATT
Rhesus      caggatgctctcatagcacattacccaagaatctacaacgatgataagaacacctatatt
Vaca        caggatgctctcatagcacattacccaagaatctacaacgatgataagaacacctatatt
Ratón       caggatgctctcatagcacattacccaagaatctacaatgatgataagaacacctatatt
Rata        caggatgctctcatagcacattacccaagatctacaatgatgataagaacacctatatt
Rana        caggatgccctcattgctcattatcctcgatatacagatgaaaagaacacctacatt
Mosca-a     caggacgctctgatcgccggctatccgaggattactaatgatcccaagaaccagtagcag
Mosca-b     caggacgctctgatcgccggctatccgaggattactaatgatcccaagaaccagtagcag
            ***** * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * *

Humano      CGTTATGAACTTGACTATATCTTATAA-----
Rhesus      cgttatgaacttgactataatcttataatttattggtttattttgtgtttaatgacagct
Vaca        cgttatgaacttgactataatcttgaactttattggtttattttgtgtttaatgacagct
Ratón       cgttacgaacttgactataatcttgaactttattggtttattttgtgtttaatgacagct
Rata        cgttacgaacttgactataatcttgaactttattggtttattttgtgtt-----ccaatagcct
Rana        cgctatgagctcgactacactttgttaaaatatttagtatacagttcacttaattgt-tct
Mosca-a     cggtagcagttggactacacgctataaaattgtaaatagcttatctgctagtggtaggatt-
Mosca-b     cggtagcagttggactacacgctataaaattgtaaatagcttatctgctagtggtaggatt-
            ** * * * * * * * * * * * * * * *

Humano      -----
Rhesus      acttcacaccttaaaacttgctttgatttggtgatgtaaaactttta-aacattgcagatca
Vaca        gtttcacaccttaaaacttgctttgatttggtgatgtaaaactttta-aacattgcagatca
Ratón       gtttcacaccttaaaacttgctttcaatctgatgatataaaacttgtaaaacattgcccgatca
Rata        gtttcacacttttaaacttgctttgatctgatgatataaaacttgtaaaacattgacagatca
Rana        gaatattatgtgaaacattagta-----atgcacaaagttctgcagcatgatttttag
Mosca-a     -----ctctaagataccaatatataaatccaaactattc-----
Mosca-b     -----ctctaagataccaatatataaatccaaactattcaaacatttgtttctta-

Humano      -----
Rhesus      gtgtagaactggtcatagaggaagagctagaaatccagtagcatgatttttaataaacct
Vaca        gcgtagaactggtcatagagaaagagctagaaatccagtagcatgatttttaataaacct
Ratón       gtgtagagctggtcatagtagg-agggatagaaatccagtagcatgatttttaataaacct
Rata        gtgtagagctggtcatagcggaggggtagaaatccagtagcatgatttttaataaacct
Rana        --gagagcctgtttttgtgtaacctgttaaaacttag--acg---tgactaggaaagtt
Mosca-a     -----
Mosca-b     --attgatct-ttctgcccgtaaaatacagaaatcat----tggtatcttcaattattac
    
```

Anexo 3b.continuación

Humano -----  
Rhesus gtctttgtttttgatgttaa----gcagtaaatgccagtagtgaccaagaacacagtgat  
Vaca ----ttgtttttgatgttaa----gcagtaaacgccagtagtgaccaagaacacagtgat  
Ratón ttg--ttttttgatgttaa----acagtaaatggcagtagtgaccaagg--acagtgct  
Rata ttgttt---tttgatgttaa----acagtaaatgccagtagtgaccaagg--acagtgat  
Rana ttgactatttttgatccaaaatcaaatccaaatgccattcattatctccgaagatgtgta  
Mosca-a -----  
Mosca-b atg-----aataatctctaatacgtaatcgcata-----cgacttctattatctt

Humano -----  
Rhesus tacatacactataactggaggatattcatttttaattcatctttatgaagatttagaactc  
Vaca tacacacactataactggaggctttcatttttaattcatgtttatgaagatttagaattc  
Ratón tatacacactataactggaggatattcattttttattcatctttatgaagatttagaattc  
Rata tatacacgctataactggaggatattcattttttattcatctttatgaagatttagaattc  
Rana t-----ttgtgaa-----ataa  
Mosca-a -----  
Mosca-b taaac-----agataagata-gatttattggtttgtttgta-----

Humano -----  
Rhesus attccttggttttaaggaatgttttaattgagaaataaacatttgggtacaaaatgc--  
Vaca attccttggttttaaggaatgttttaattgagaaataaacatttgggtacaaaatgcta  
Ratón attccttggttttaaggaatgttttaattgagaaataaacattcgtgtacaaaatgcta  
Rata attccttggttttaaggaatgttttaattgagaaataaacattcatgtacaaaatgcta  
Rana acattttatgtataaaaataaaaaaaaa-----aaaaaa-----  
Mosca-a -----  
Mosca-b -----tatgaagt-----aatattacagaaagacgaatcatgc---caatgctg

Humano -----  
Rhesus -----  
Vaca actcgtgtgtgttttttgaacatgacttgtaaaatgcggaactttgataaagtactggtt  
Ratón atttgggtgtgttttttgaatattgacttgtaaaatgcggaactttggtaaaagtactggtt  
Rata atttgggtgtgttttttgaatattgacttgtaaaatgcggaactttggtaaaagtactggtt  
Rana -----  
Mosca-a -----  
Mosca-b at-----

Humano -----  
Rhesus -----  
Vaca tctgtagaataagtggcttaaatatcgttttctgtcacctggttttttagagagtagttagt  
Ratón tgtgtagaataagtggattaatttcatcttttctgtcacctagtttattatggaacacagc-  
Rata tgtgtagaataagtggcttaaatatcgttttctgtcacctagtttattatggaacatagc  
Rana -----  
Mosca-a -----  
Mosca-b -----

Humano -----  
Rhesus -----  
Vaca aga--atacaagctatataaagtgatggatctttgtcaaaattccatt-gctctgttga  
Ratón --a--gcacgcaaactatatagtgatggcctggtttgtcaaaagcccatt-gttttgttgg  
Rata tagcagaacgcaaactatatagtgatggcctggtttgtcaaaagtcctcctcgtttttgttga  
Rana -----  
Mosca-a -----  
Mosca-b -----

Anexo 3b.continuación

Humano -----  
Rhesus -----  
Vaca taaagacattaggaagagtagggttggggctgttaacctcaaactagcacaacccttcca  
Ratón taatgaagagtagct-----tggggtgcccctcccctcagtgtagcataacagttcca  
Rata tgatgagaagagtagctttgggggtgaccctccccctcaatgtagcataaccattcca  
Rana -----  
Mosca-a -----  
Mosca-b -----

Humano -----  
Rhesus -----  
Vaca tcaccttagaaaatatagcacctttgctgaactgtctttaataattttgcacttgcatt  
Ratón gcaccata-gaaaagtagcactctgactgagctgtcttaagtattttgtacttacat  
Rata tcaccatagaaaagta-----acactttgaactgtcttgggtattttgtacttgcct  
Rana -----  
Mosca-a -----  
Mosca-b -----

Humano -----  
Rhesus -----  
Vaca agcgcctttcatctgttgattttctcaaaatgctaataatgacttaagggagtaattg  
Ratón agcacctttcaccttgattttctcaaaatgcttt-atgagcagacatgaaggatatttt  
Rata agcacctttcacctcttgattttctcaaaatgttttatgaatggacat-----  
Rana -----  
Mosca-a -----  
Mosca-b -----

Humano -----  
Rhesus -----  
Vaca aagtcatatccgactcgtgacaattctgtttagaatgtgg-----gaaaagtag  
Ratón acttcttgcccaactttggcctgtg--cttataaagtggagaagctgtctgtaacttag  
Rata ---aatgccccactttgatggcctgtgcctataaagtggagaagctatctgtacctcag  
Rana -----  
Mosca-a -----  
Mosca-b -----

Humano -----  
Rhesus -----  
Vaca cttaacttctacctgtaggagtgaggctacctctgagtcatgcaagttagaataagac  
Ratón aatagtgatatttctgttgggagtgaggctatctaagaaataatta---tatagtaggac  
Rata aac--tgtatgtcctgttgggagagaggctacttaagaaatgctaa---tatagtaggac  
Rana -----  
Mosca-a -----  
Mosca-b -----

Humano -----  
Rhesus -----  
Vaca aatctttggagttctttgcccatgtcatgtcataagccactactcaacagtatatatacc  
Ratón agtctttgggcttttgtgtgat-----gcctctaatacagttttattataagcagc  
Rata agtcttcaggctttgt-----ggtatgccactaatcagttttattgtaagtagc  
Rana -----  
Mosca-a -----  
Mosca-b -----

Anexo 3b.continuación

Humano -----  
Rhesus -----  
Vaca tgttaagcacctactttatgtcagccactgtggtagttgtagggatg-cagaggtactt  
Ratón tattgaacacctggttgaatgctagccactgtctggtgaagaaggggcttcgaaggtgcac  
Rata tgttgaacacctgctgactgctattcactggtgatgatctgccttttgctgt-----  
Rana -----  
Mosca-a -----  
Mosca-b -----

Humano -----  
Rhesus -----  
Vaca atgacctgctccttgcccttaagaaatacagtatagtgaaaaggggaaacatctagtta  
Ratón atgatccggcctttcatg-----taacggaagggggtggcgagatcctt-  
Rata -----gcagtatccttaggtaccaggatattatgtaatggcagat-----  
Rana -----  
Mosca-a -----  
Mosca-b -----

Humano -----  
Rhesus -----  
Vaca cagattacttatgctacacagtggcagcagctgaaatgtctaggtttgcttagtttgct  
Ratón aggtaccaggggtgctgtgcaatggaagatgcagagatgcctagatttgcttagcttgat  
Rata -----  
Rana -----  
Mosca-a -----  
Mosca-b -----

Humano -----  
Rhesus -----  
Vaca taagtatca-ggtaatatatgccaaataatcagataataattgatcaataggtggtgagca  
Ratón gtagcagtcagatactgtat-----tggcttaagtgtgagca  
Rata -----  
Rana -----  
Mosca-a -----  
Mosca-b -----

Humano -----  
Rhesus -----  
Vaca taagctgaaatgccattcaaatttagaagaaccaagcattaatacagcacttttttttt  
Ratón taagccaaaatgccgttcagtttatgaagaacaag-cattaaggggctattttaattggtt  
Rata -----  
Rana -----  
Mosca-a -----  
Mosca-b -----

Humano -----  
Rhesus -----  
Vaca ataataaagtat-----atctttgttttccctagttggcc  
Ratón tgggtcaactaatgaatcagcttttttttggttggtttattgtttttaattttatgcc  
Rata -----  
Rana -----  
Mosca-a -----  
Mosca-b -----

Anexo 3b.continuación

Humano -----  
Rhesus -----  
Vaca aaaacttttttagtttttaggtggttaactcttcccatagctattttagtttatctccttata  
Ratón ccaaatttcttggtttt-aaaacttttctagccatcactgttttg-----tctccctctg  
Rata -----  
Rana -----  
Mosca-a -----  
Mosca-b -----

Humano -----  
Rhesus -----  
Vaca ttatagtacttaacatgaactctgatgagaagtgagctgctgcagcagcttaaacataca  
Ratón tacttgt-----gtggactctaaaaggaaataaattctgccatcagtgtgactggcat  
Rata -----  
Rana -----  
Mosca-a -----  
Mosca-b -----

Humano -----  
Rhesus -----  
Vaca atggctctgccacagtaaggaaaaccaatatcctgagattaggttaatttattgaactgt  
Ratón gtgactctaccaccctcagactgtcaggagtgttaggc--agcttgtgcttctgactgt  
Rata -----  
Rana -----  
Mosca-a -----  
Mosca-b -----

Humano -----  
Rhesus -----  
Vaca taatacttagggctccctgttttggagggttaaacttga--gaaatagcttataattgg  
Ratón taacaa---ggaagactctggtggaagatcagattagattagagacagcttctgc-----  
Rata -----  
Rana -----  
Mosca-a -----  
Mosca-b -----

Humano -----  
Rhesus -----  
Vaca ctgacttgtaaaaaattaactgagcattagctgatcaggcagaattagtaactagttt  
Ratón tctgcttctcagaatggatactgagcattaaccgtcccatgcaggacgcacggattct  
Rata -----  
Rana -----  
Mosca-a -----  
Mosca-b -----

Humano -----  
Rhesus -----  
Vaca cttatgtgacataacttcatgacaacatgtcaacggtacaaaatttccaaaatcacctat  
Ratón tgttctttgtatgtggtc-tgactatcattgtgtagtaaacattt-----ccctgt  
Rata -----  
Rana -----  
Mosca-a -----  
Mosca-b -----

Anexo 3b.continuación

Humano -----  
Rhesus -----  
Vaca ttttagaagttactgtaacgggtatccctcatgcaactttaaatcttgctgttctcttttg  
Ratón tcttagaaaa-----ttcctagccatacctaagcacttttaaatgttttgta  
Rata -----  
Rana -----  
Mosca-a -----  
Mosca-b -----

Humano -----  
Rhesus -----  
Vaca tgcttgatgtcagatgaccttcagtaattactaattgtgaaaattgaagcatacaatgaa  
Ratón tagttgatttcaaataacccttggttaattacaatcttgaatt-----gagtatat  
Rata -----  
Rana -----  
Mosca-a -----  
Mosca-b -----

Humano -----  
Rhesus -----  
Vaca atttcaaagccaagacttgcttttaaacagctctttgggaaatttagttacatattcagg  
Ratón ttctcaaagttaaaatttgactttaaacacttggg-aacattttattgtattattaatt  
Rata -----  
Rana -----  
Mosca-a -----  
Mosca-b -----

Humano -----  
Rhesus -----  
Vaca ttttgcataagttcaatttgctttggccttgatgtgtatgtgaaacatctgtgctttg  
Ratón aaaata-----cttaagtttgtttaacttcttgctttttattttaaaaat--taaattttg  
Rata -----  
Rana -----  
Mosca-a -----  
Mosca-b -----

Humano -----  
Rhesus -----  
Vaca tagtggcgggtgtggagcaaa-----gacgattggaagtggtttttactgataaca  
Ratón cagtagaactacagctcacaggagactgcttacccttaagtacattttcctgatggag  
Rata -----  
Rana -----  
Mosca-a -----  
Mosca-b -----

Humano -----  
Rhesus -----  
Vaca aaaacttgaggacagagaggtgaggcaataactgaggcctgtgatcgtaaaagttggg-a  
Ratón gtaatctgagaatggataaggggaaaaaatgctgaaggctgcaatctcaagattaggacc  
Rata -----  
Rana -----  
Mosca-a -----  
Mosca-b -----

Anexo 3b.continuación

Humano -----  
Rhesus -----  
Vaca ccaaatgaggctcacaaatgtttgaattatatttatatgcttctgaaataaggaaagcatt  
Ratón aaaatagataactcaaagatgtttggattgtgaaatgctcttattgaataaggaaagcatt  
Rata -----  
Rana -----  
Mosca-a -----  
Mosca-b -----

Humano -----  
Rhesus -----  
Vaca ttgtgagataacttatgtgaaagacgctatgtgatgttttaacaaagactttttc-----t  
Ratón ttgggataaaccttgtgaaagatgctatgtcacgttttaacacttctcaactaagacct  
Rata -----  
Rana -----  
Mosca-a -----  
Mosca-b -----

Humano -----  
Rhesus -----  
Vaca ttgcactttcctttggtgtttcttaagccaaacttaaaaaggaagaaattaatgttct  
Ratón tttctttagcactttgatgtttcttaaggtgaaacttaggcaggaggaattcatgttctt  
Rata -----  
Rana -----  
Mosca-a -----  
Mosca-b -----

Humano -----  
Rhesus -----  
Vaca gaggggacagtggggtgggt-ttttctgctgggcttttgttggtttt-----cctgtgggc  
Ratón aaggggacagaggggtgggtttttctctgggcttttgggttttttttctctgggcattgc  
Rata -----  
Rana -----  
Mosca-a -----  
Mosca-b -----

Humano -----  
Rhesus -----  
Vaca cctctaattggaattgatctctctg--gc----tgttcaacttttttcttaattgtattt  
Ratón cctctgatggaattgatatttctttggctgtttgattttatatttttttatattgtattt  
Rata -----  
Rana -----  
Mosca-a -----  
Mosca-b -----

Humano -----  
Rhesus -----  
Vaca ttaaagattgttgtatggtgcctgtgagcatcaagtaccaccagatgaataaaaacgtat  
Ratón ttaataattgttgtatggtgcctgtgagcatcaagtaccaccagataaataaaaacttat  
Rata -----  
Rana -----  
Mosca-a -----  
Mosca-b -----



**Anexo 3b.** continuación

Humano -----  
Rhesus -----  
Vaca tatattcaaagtcttagaccagtttttaacttagttggttttgattgttactgcacta  
Ratón cacatctaaa-----  
Rata -----  
Rana -----  
Mosca-a -----  
Mosca-b -----

Humano -----  
Rhesus -----  
Vaca cactgtggtggttgccatcttagtggtattgaactctgggttttttccaattaagg  
Ratón -----  
Rata -----  
Rana -----  
Mosca-a -----  
Mosca-b -----

Humano -----  
Rhesus -----  
Vaca aacttaatggtgaaaaaccaaagaatactggttggttaatagagaactgaaaaacac  
Ratón -----  
Rata -----  
Rana -----  
Mosca-a -----  
Mosca-b -----

## Anexo 4a. Alineamiento de la secuencia proteica de MYD88

```

Humano-1      MRPDRAEAPGPPAMAAGGPGAGSAAPVSSSTSSLPLAALNMRVRRRLSFLNVRTQVAADW
Humano-2      MRPDRAEAPGPPAMAAGGPGAGSAAPVSSSTSSLPLAALNMRVRRRLSFLNVRTQVAADW
Humano-3      MRPDRAEAPGPPAMAAGGPGAGSAAPVSSSTSSLPLAALNMRVRRRLSFLNVRTQVAADW
Humano-4      MRPDRAEAPGPPAMAAGGPGAGSAAPVSSSTSSLPLAALNMRVRRRLSFLNVRTQVAADW
Humano-5      MRPDRAEAPGPPAMAAGGPGAGSAAPVSSSTSSLPLAALNMRVRRRLSFLNVRTQVAADW
Macaco        MRPDRAEAPGQPAMAAGGPGTEPAAPVSSSTSSLPLAALNMRVRRRLSFLNVRTQVAADW
Rhesus        -----MAAGGPGTEPAAPVSSSTSSLPLAALNMRVRRRLSFLNVRTQVAADW
Gorila        -----MAAGGPGAGSAAPVSSSTSSLPLAALNMRVRRRLSFLNVRTQVAADW
Ch.pigmeo     -----MAAGGPGAGSAAPISSTSSLPLAALNMRVRRRLSFLNVRTQVAADW
Chimpancé     -----MAAGGPAAGSAAPISSTSSLPLAALNMRVRRRLSFLNVRTQVAADW
Mangabey      -----MAAGGPGTEPAAPVSSSTSSLPLAALNMRVRRRLSFLNVRTQVAADW
Vaca          -----MAEGVPRAGSALPAASLSSLPLAALNMRVRRRLSFLNVRTQVAADW
Ratón         -----MSAGDPRVGSGLDSFMFSIPLVALNVGVRRLSFLNVRTQVAADW
Salmón        -----MSTSLDLWNIPLRALNINVRKRLGLFLNPRNTVASDW
                .: **  ***:  **:* ** *  *  *  *

```

```

Humano-1      TALAEEMDFEYLEIRQLETQADPTGRLLDAWQGR-PGASVGRLLLELLTKLGRDDVLELG
Humano-2      TALAEEMDFEYLEIRQLETQADPTGRLLDAWQGR-PGASVGRLLLELLTKLGRDDVLELG
Humano-3      TALAEEMDFEYLEIRQLETQADPTGRLLDAWQGR-PGASVGRLLLELLTKLGRDDVLELG
Humano-4      TALAEEMDFEYLEIRQLETQADPTGRLLDAWQGR-PGASVGRLLLELLTKLGRDDVLELG
Humano-5      TALAEEMDFEYLEIRQLETQADPTGRLLDAWQGR-PGASVGRLLLELLTKLGRDDVLELG
Macaco        TTLAEEMDFEYLEIRQLETHADPTGRLLDAWQGR-PGASVGRLLLELLTKLGRDDVLELG
Rhesus        TALAEEMDFEYLEIRQLETHADPTGRLLDAWQGR-PGASVGRLLLELLTKLGRDDVLELG
Gorila        TALAEEMDFEYLEIRQLETHADPTGRLLDAWQGR-PGASVGRLLLELLTKLGRDDVLELG
Ch.pigmeo     TALAEEMDFEYLEIRQLETHADPTGRLLDAWQGR-PGASVGRLLLELLTKLGRDDVLELG
Chimpancé     TALAEEMDFEYLEIRQLETHADPTGRLLDAWQGR-PGASVGRLLLELLTKLGRDDVLELG
Mangabey      TALAEEMDFEYLEIRQLETHADPTGRLLDAWQGR-PGASVGRLLLELLTKLGRDDVLELG
Vaca          TVLAEAMDFEYLEIQQLKYADPTSRLDDWQRR-PGASVGRLLLELLAKLGRDDVLELG
Ratón         TLLAEEMGFYILEIRELETRPDPTRSLLDAWQGR-SGASVGRLLLELLALLDREDILKELK
Salmón        MSVAENMGFSYLEIKNYEDCLDPTRRILEDWQARCPGAKVGKLLSILDNVDRKDVVEDLR
                : * *  * . *  *  *  *  *  *  *  *  *  *  *  *  *  *  *  *  *  *  *

```

```

Humano-1      PSIEEDCQKYILKQQQEEAEKPLQVAAVDSSVPRTAELAGITTLDDPLGHMPERFDAFIC
Humano-2      PSIEEDCQKYILKQQQEEAEKPLQVAAVDSSVPRTAELAGITTLDDPLGHMPERFDAFIC
Humano-3      PS-----IGHMPERFDAFIC
Humano-4      PSIEEDCQKYILKQQQEEAEKPLQVAAVDSSVPRTAELAGITTLDDPLGAGWWWSLMI
Humano-5      PSI-----GAGWWWSLMI
Macaco        PSIEEDCQKYILKQQQEEAEKPLQVAAVDSSVPRTAELAGITTLDDPLGHMPERFDAFIC
Rhesus        PSIEEDCQKYILKQQQEEAEKPLQVAAVDSSVPRTAELAGITTLDDPLGHMPERFDAFIC
Gorila        PSIEEDCQKYILKQQQEEAEKPLQVAAVDSSVPRTAELAGITTLDDPLGHMPERFDAFIC
Ch.pigmeo     PSIEEDCQKYILKQQQEEAEKPLQVAAVDSSVPRTAELAGITTLDDPLGHMPERFDAFIC
Chimpancé     PSIEEDCQKYILKQQQEEAEKPLQVAAVDSSVPRTAELAGITTLDDPLGHMPERFDAFIC
Mangabey      PSIEEDCQKYILKQQQEEAEKPLQVAAVDSSVPRTAELAGITTLDDPLGHMPERFDAFIC
Vaca          PSIEEDCQKYILKQQQEASEKPLQVDSIDSSITRINDMAGITIRDDPLGQKPECFDAFIC
Ratón         SRIEEDCQKYLKQQNQSEKPLQVARVSSVPQTKEGGITTLDDPLGQTPELFDAFIC
Salmón        DLIEEDCRRYIERQ----NEPPLQVPEVDSVCPKTQERQGITLEDDEGGIPELFDAFIC
                *                :  :  :

```

(\*) residuos iguales (.,:) residuos químicamente equivalentes

Anexo 4a. continuación

Humano-1 YCPSDIQFVQEMIRQLEQNTNYRLKLCVSDRDVLPGTCVWSIASSELIIEKRLARRPRGGCRR  
 Humano-2 YCPSDIQFVQEMIRQLEQNTNYRLKLCVSDRDVLPGTCVWSIASSELIIEKR-----CRR  
 Humano-3 YCPSDIQFVQEMIRQLEQNTNYRLKLCVSDRDVLPGTCVWSIASSELIIEKR-----CRR  
 Humano-4 TCRARNVTSRPNLH---SASLQVP--I-----RSD-----  
 Humano-5 TCRARNVTSRPNLH---SASLQVP--I-----RSD-----  
 Macaco YCPSDIQFVQEMIRQLEQNTNYRLKLCVSDRDVLPGTCVWSIASSELIIEKR-----CRR  
 Rhesus YCPSDIQFVQEMIRQLEQNTNYRLKLCVSDRDVLPGTCVWSIASSELIIEKR-----CRR  
 Gorila YCPSDIQFVQEMIRQLEQNTNYRLKLCVSDRDVLPGTCVWSIASSELIIEKR-----CRR  
 Ch. pigmeo YCPSDIQFVQEMIRQLEQNTNYRLKLCVSDRDVLPGTCVWSIASSELIIEKR-----CRR  
 Chimpancé YCPSDIQFVQEMIRQLEQNTNYRLKLCVSDRDVLPGTCVWSIASSELIIEKR-----CRR  
 Mangabey YCPSDIQFVQEMIRQLEQNTNYRLKLCVSDRDVLPGTCVWSIASSELIIEKR-----CRR  
 Vaca YCPSDIEFVHEMIRQLEQNTNYRLKLCVSDRDVLPGTCVWSIASSELIIEKR-----CRR  
 Ratón YCPNDIEFVQEMIRQLEQTDYRLKLCVSDRDVLPGTCVWSIASSELIIEKR-----CRR  
 Salmón YCQSDFDVHEMXQQLDQTDHKLKLCVSDRDVLPGSCVWTITSELIIEKR-----CKR  
 \* : : . . : : :

Humano-1 **MVVVVSDDYLQSKCEDFQTKFALSLS**PGAHQKRLIPIKYKAMKKEFPSILRFITVCDYTN  
 Humano-2 **MVVVVSDDYLQSKCEDFQTKFALSLS**PGAHQKRLIPIKYKAMKKEFPSILRFITVCDYTN  
 Humano-3 **MVVVVSDDYLQSKCEDFQTKFALSLS**PGAHQKRLIPIKYKAMKKEFPSILRFITVCDYTN  
 Humano-4 -----  
 Humano-5 -----  
 Macaco **MVVVVSDDYLQSKCEDFQTKFALSLS**PGAHQKRLIPIKYKAMKKEFPSILRFITVCDYTN  
 Rhesus **MVVVVSDDYLQSKCEDFQTKFALSLS**PGAHQKRLIPIKYKAMKKEFPSILRFITVCDYTN  
 Gorila **MVVVVSDDYLQSKCEDFQTKFALSLS**PGAHQKRLIPIKYKAMKKEFPSILRFITVCDYTN  
 Ch. pigmeo **MVVVVSDDYLQSKCEDFQTKFALSLS**PGAHQKRLIPIKYKAMKKEFPSILRFITVCDYTN  
 Chimpancé **MVVVVSDDYLQSKCEDFQTKFALSLS**PGAHQKRLIPIKYKAMKKEFPSILRFITVCDYTN  
 Mangabey **MVVVVSDDYLQSKCEDFQTKFALSLS**PGAHQKRLIPIKYKAMKKEFPSILRFITVCDYTN  
 Vaca **MVVVVSDDYLQSKCEDFQTKFALSLS**PGAHQKRLIPIKYKPMKKEFPSILRFITVCDYTN  
 Ratón **MVVVVSDDYLQSKCEDFQTKFALSLS**PGVQQKRLIPIKYKAMKKEFPSILRFITVCDYTN  
 Salmón **MVVVISDEYLDSDACDFQTKFALSLS**CPGARSKRLLIPVKYRSMKKPFPSILRFLTVCDYTR

Humano-1 PCTKSWFWTRLAKALS**SLP**  
 Humano-2 PCTKSWFWTRLAKALS**SLP**  
 Humano-3 PCTKSWFWTRLAKALS**SLP**  
 Humano-4 -----  
 Humano-5 -----  
 Macaco PCTKSWFWTRLAKALS**SLP**  
 Rhesus PCTKSWFWTRLAKALS**SLP**  
 Gorila PCTKSWFWTRLAKALS**SLP**  
 Ch. pigmeo PCTKSWFWTRLAKALS**SLP**  
 Chimpancé PCTKSWFWTRLAKALS**SLP**  
 Mangabey PCTKSWFWTRLAKALS**SLP**  
 Vaca PCTQNSFWFWTRLAKALS**SMP**  
 Ratón PCTKSWFWTRLAKALS**SLP**  
 Salmón PCTQSWFWVRLARALS**SLP**

En negrita, posiciones con mutaciones relacionadas con CLL

## Anexo 4b. Alineamiento de la secuencia CDS de MYD88

```

Humano-1 -----
Humano-2 -----
Humano-3 -----
Humano-4 -----
Humano-5 -----
Macaco -----
Rhesus -----
Gorila -----
Ch.pigmeo -----
Chimpancé -----
Mangabey -----
Vaca -----
Ratón -----
Salmón ctttctagtagcatgcaatcaataactttcacaacaaccgaagccctcagaaacgtaacg

```

```

Humano-1 -----
Humano-2 -----
Humano-3 -----
Humano-4 -----
Humano-5 -----
Macaco -----
Rhesus -----
Gorila -----
Ch.pigmeo -----
Chimpancé -----
Mangabey -----
Vaca -----
Ratón -----ggctggcaggagacttaaggaagtagga-----a
Salmón attcttctagtttgacacatctatcttgacggattaaatgacgaatcaaatactgta

```

```

Humano-1 -----ATGCGACCCGACCGCGCT-GAGGCTCCAGG-ACCGCCCGCCATGGCTGC
Humano-2 -----ATGCGACCCGACCGCGCT-GAGGCTCCAGG-ACCGCCCGCCATGGCTGC
Humano-3 -----ATGCGACCCGACCGCGCT-GAGGCTCCAGG-ACCGCCCGCCATGGCTGC
Humano-4 -----ATGCGACCCGACCGCGCT-GAGGCTCCAGG-ACCGCCCGCCATGGCTGC
Humano-5 -----ATGCGACCCGACCGCGCT-GAGGCTCCAGG-ACCGCCCGCCATGGCTGC
Macaco -----aatgcgacccgaccgcgcc-gaggctccagg-acagcccgccatggctgc
Rhesus -----atggctgc
Gorila -----atggctgc
Ch.pigmeo -----atggctgc
Chimpancé -----atggctgc
Mangabey -----gg-acagcccgccatggctgc
Vaca -----ggactcgactgcgcggcgctcccgcg-gcagcccgccatggctga
Ratón actccacaggcgagcgtactggacggcaccgggggcccagg-gttgcctgccatgtctgc
Salmón atttgactcgtataaggagcgggtttcagtttgatatacatttttacgcgttcataataacc

```

(\*) residuos iguales

Anexo 4b.continuación

Humano-1	AGGAGGTCCCGGCGGGGTCTGCGGCCCGGTCTCCTCCACATCCTCCCTTCCCCCTGGC
Humano-2	AGGAGGTCCCGGCGGGGTCTGCGGCCCGGTCTCCTCCACATCCTCCCTTCCCCCTGGC
Humano-3	AGGAGGTCCCGGCGGGGTCTGCGGCCCGGTCTCCTCCACATCCTCCCTTCCCCCTGGC
Humano-4	AGGAGGTCCCGGCGGGGTCTGCGGCCCGGTCTCCTCCACATCCTCCCTTCCCCCTGGC
Humano-5	AGGAGGTCCCGGCGGGGTCTGCGGCCCGGTCTCCTCCACATCCTCCCTTCCCCCTGGC
Macaco	aggaggtcccggcactgagcctgcgcccccggtctcctccacatcctcccttcccctggc
Rhesus	aggaggtcccggcactgagcctgcgcccccggtctcctccacatcctcccttcccctggc
Gorila	aggaggtcccggcgcggggtctgcgcccccggtctcctccacatcctcccttcccctggc
Ch.pigmeo	aggaggtcccggcgcggggtctgcgcccccgatctcctccacatcctcccttcccctggc
Chimpancé	aggaggtcccggcgcggggtctgcgcccccgatctcctccacatcctcccttcccctggc
Mangabey	aggaggtcccggcactgagcctgcgcccccggtctcctccacatcctcccttcccctggc
Vaca	aggagtacccccgcgccccgggtccgcgctcccccggttctctgtcctccctgccccctggc
Ratón	gggagacccccgcggtgggatccgggtccctggactccttcatgttctccatacccttggg
Salmón	agaaacgcgaagtccctgaatatgtcaactagtttagacctgtggaatattccactgag * * ** * * * * ** * *
Humano-1	TGCTCTCAACATGCGAGTGCGGCGCCGCTGTCTCTGTTCTTGAACGTGCGGACACAGGT
Humano-2	TGCTCTCAACATGCGAGTGCGGCGCCGCTGTCTCTGTTCTTGAACGTGCGGACACAGGT
Humano-3	TGCTCTCAACATGCGAGTGCGGCGCCGCTGTCTCTGTTCTTGAACGTGCGGACACAGGT
Humano-4	TGCTCTCAACATGCGAGTGCGGCGCCGCTGTCTCTGTTCTTGAACGTGCGGACACAGGT
Humano-5	TGCTCTCAACATGCGAGTGCGGCGCCGCTGTCTCTGTTCTTGAACGTGCGGACACAGGT
Macaco	tgctctcaacatgcgagtgcgggcgccgctatctctgttcttgaacgtgcggaacacaggt
Rhesus	tgctctcaacatgcgagtgcgggcgccgctatctctgttcttgaacgtgcggaacacaggt
Gorila	tgctctcaacatgcgagtgcgggcgccgctgtctctgttcttgaacgtgcggaacacaggt
Ch.pigmeo	tgctctcaacatgcgagtgcgggcgccgctgtctctgttcttgaacgtgcggaacacaggt
Chimpancé	tgctctcaacatgcgagtgcgggcgccgctgtctctgttcttgaacgtgcggaacacaggt
Mangabey	tgctctcaacatgcgagtgcgggcgccgctatctctgttcttgaacgtgcggaacacaggt
Vaca	agcgtcaacgtacgagtgcgggcgccgctgtcgtcttccctaaacgtgcgggcgccggt
Ratón	cgcgcttaacgtgggagtgaggcgccgctatcgctgttcttgaaccctcggaacggcctgt
Salmón	agcgtgaatatcaacgtgagaaaaaactgggactgttttaaatcccagaacactgt ** ** * * * * * * * * * * * * * * * *
Humano-1	GGCGGCCGACTGGACCGCGCTGGCGGAGGAGATGGACTTTGAGTACTTGGAGATCCGGCA
Humano-2	GGCGGCCGACTGGACCGCGCTGGCGGAGGAGATGGACTTTGAGTACTTGGAGATCCGGCA
Humano-3	GGCGGCCGACTGGACCGCGCTGGCGGAGGAGATGGACTTTGAGTACTTGGAGATCCGGCA
Humano-4	GGCGGCCGACTGGACCGCGCTGGCGGAGGAGATGGACTTTGAGTACTTGGAGATCCGGCA
Humano-5	GGCGGCCGACTGGACCGCGCTGGCGGAGGAGATGGACTTTGAGTACTTGGAGATCCGGCA
Macaco	ggcggccgactggaccgctggcggaggagatggactttgagtacttggagatccggca
Rhesus	ggcggccgactggaccgctggcggaggagatggactttgagtacttggagatccggca
Gorila	ggcggccgactggaccgctggcggaggagatggactttgagtacttggagatccggca
Ch.pigmeo	ggcggccgactggaccgctggcggaggagatggactttgagtacttggagatccggca
Chimpancé	ggcggccgactggaccgctggcggaggagatggactttgagtacttggagatccggca
Mangabey	ggcggccgactggaccgctggcggaggagatggactttgagtacttggagatccggca
Vaca	ggcggccgactggaccgtgctggcggaggatggacttgcgagtacttggagatccggca
Ratón	ggcggccgactggaccctgtgctggcggaggagatgggcttgcgagtacttggagatccgaga
Salmón	ggcatcagactggatgtctgtcgcagaaaacatgggcttctcttatttagagatcaagaa *** * **** * * * * * * * * * * * * * * *

Anexo 4b.continuación

Humano-1 ACTGGAGACACAAGCGGACCCCACTGGCAGGCTGCTGGACGCCTGGCAGGGACGCCCTGG  
Humano-2 ACTGGAGACACAAGCGGACCCCACTGGCAGGCTGCTGGACGCCTGGCAGGGACGCCCTGG  
Humano-3 ACTGGAGACACAAGCGGACCCCACTGGCAGGCTGCTGGACGCCTGGCAGGGACGCCCTGG  
Humano-4 ACTGGAGACACAAGCGGACCCCACTGGCAGGCTGCTGGACGCCTGGCAGGGACGCCCTGG  
Humano-5 ACTGGAGACACAAGCGGACCCCACTGGCAGGCTGCTGGACGCCTGGCAGGGACGCCCTGG  
Macaco actggagacgcacgcccactggcaggctgctggacgcctggcagggacgcctgg  
Rhesus actggagacgcacgcccactggcaggctgctggacgcctggcagggacgcctgg  
Gorila actggagacacacgcccactggcaggctgctggacgcctggcagggacgcctgg  
Ch.pigmeo actggagacacacgcccactggcaggctgctggacgcctggcagggacgcctgg  
Chimpancé actggagacacacgcccactggcaggctgctggacgcctggcagggacgcctgg  
Mangabey actggagacgcacgcccactggcaggctgctggacgcctggcagggacgcctgg  
Vaca gctggagaagtacgcccactggcaggctcctggacgactggcagcagctcggg  
Ratón gctggaacgcgcccactggcaggcttctggatgcctggcaggggctctgg  
Salmón ttacgaggattgcctggacccaacgaggattctggaggactggcagcagcttctgg  
\*\* \*\*\*\* \* \*\* \* \*\*\*\* \* \*\*\*\*\* \*\*

Humano-1 CGCCTCTGTAGGCC---GACTGCTCGAGCTGCTTACCAAGCTGGGCCGCGACGACGTGCT  
Humano-2 CGCCTCTGTAGGCC---GACTGCTCGAGCTGCTTACCAAGCTGGGCCGCGACGACGTGCT  
Humano-3 CGCCTCTGTAGGCC---GACTGCTCGAGCTGCTTACCAAGCTGGGCCGCGACGACGTGCT  
Humano-4 CGCCTCTGTAGGCC---GACTGCTCGAGCTGCTTACCAAGCTGGGCCGCGACGACGTGCT  
Humano-5 CGCCTCTGTAGGCC---GACTGCTCGAGCTGCTTACCAAGCTGGGCCGCGACGACGTGCT  
Macaco cgcctcggtaggcc---gactgctggagctgcttaccagctgggccgcgacgactgct  
Rhesus cgcctcggtaggcc---gactgctggagctgcttaccagctgggccgcgacgactgct  
Gorila cgcctcggtaggcc---gactgctggagctgcttaccagctgggccgcgacgactgct  
Ch.pigmeo cgcctcggtaggcc---gactgctggagctgcttaccagctgggccgcgacgactgct  
Chimpancé cgcctcggtaggcc---gactgctggagctgcttaccagctgggccgcgacgactgct  
Mangabey cgcctcggtaggcc---gactgctggagctgcttaccagctgggccgcgacgactgct  
Vaca agcctcagtgggcc---gcctgctcgagctgctcgcaagctgggccgcgacgactgct  
Ratón cgcgtctgtcggca---ggctgctagagctgctggcctgttagacctgaggatatact  
Salmón cggagctaaagttgaaagtactttccattctggataacgtggatagaaaagacgttgt  
\* \* \* \*\* \* \*\* \* \* \* \* \*

Humano-1 GCTGGAGCTGGGACCCAGCATTGAGGAGGATTGCCAAAAGTATATCTTGAAGCAGCAGCA  
Humano-2 GCTGGAGCTGGGACCCAGCATTGAGGAGGATTGCCAAAAGTATATCTTGAAGCAGCAGCA  
Humano-3 GCTGGAGCTGGGACCCAGCA-----  
Humano-4 GCTGGAGCTGGGACCCAGCATTGAGGAGGATTGCCAAAAGTATATCTTGAAGCAGCAGCA  
Humano-5 GCTGGAGCTGGGACCCAGCATTGGTGCCGCCGGATGGTGGTGGTGTCTCTGATGATTAC  
Macaco gctggagctgggacctgagcattgaggaagattgcaaaaagtataatcttgaagcagcagca  
Rhesus gctggagctgggacctgagcattgaggaagattgcaaaaagtataatcttgaagcagcagca  
Gorila gctggagctgggacctgagcattgaggaagattgcaaaaagtataatcttgaagcagcagca  
Ch.pigmeo gctggagctgggacctgagcattgaggaagattgcaaaaagtataatcttgaagcagcagca  
Chimpancé gctggagctgggacctgagcattgaggaagattgcaaaaagtataatcttgaagcagcagca  
Mangabey gctggagctgggacctgagcattgaggaagattgcaaaaagtataatcttgaagcagcagca  
Vaca gatggaactgggacctgagcattgaggaagattgcaaaaagtataatcttgaagcagcagca  
Ratón gaaggagctgaagtcgcatcgaggaggactgccagaaaatacttaggtaagcagcagca  
Salmón ggaagatctccgagatctcattgaggaagattgcaaaaagtataatcttgaagcagcagca  
\* \*\* \*\* \*\* \*\*

Anexo 4b.continuación

Humano-1 GGAGGAGGC--TGAGAAGCCTTTACAGGTGGCCGCTGTAGACAGCAGTGTCCCACGGACA  
Humano-2 GGAGGAGGC--TGAGAAGCCTTTACAGGTGGCCGCTGTAGACAGCAGTGTCCCACGGACA  
Humano-3 -----  
Humano-4 GGAGGAGGC--TGAGAAGCCTTTACAGGTGGCCGCTGTAGACAGCAGTGTCCCACGGACA  
Humano-5 CTGCAGAGCAAGGAATGTGACTTCCAGACCAAATTTGCACTCAG---CCTCTCTCCAGGT  
Macaco ggaggagggc--tgagaagcctttacaggtggccgctgtagacagcagtggtcccacggaca  
Rhesus ggaggagggc--tgagaagcctttacaggtggccgctgtagacagcagtggtcccacggaca  
Gorila ggaggagggc--tgagaagcctttacaggtggccgctgtagacagcagtggtcccacggaca  
Ch.pigmeo ggaggagggc--tgagaagcctttacaggtggccgctgtagacagcagtggtcccacggaca  
Chimpancé ggaggagggc--tgagaagcctttacaggtggccgctgtagacagcagtggtcccacggaca  
Mangabey ggaggagggc--tgagaagcctttacaggtggccgctgtagacagcagtggtcccacggaca  
Vaca ggaggagggc--tgagaagcctttacaggtggccgctgtagacagcagtggtcccacggaca  
Ratón ccaggagtc--cgagaagcctttacaggtggccgagtggaagcagtggtcccacaaaca  
Salmón -----cagaatgaacccccactccaggtccctgaggtggacagctgtgtccccaaaacc

Humano-1 GCAGAGCTGGCGGGCATCACCACACTTGATGACCCCTGGGGCATATGCCTGAGCGTTTC  
Humano-2 GCAGAGCTGGCGGGCATCACCACACTTGATGACCCCTGGGGCATATGCCTGAGCGTTTC  
Humano-3 -----TTGGGCATATGCCTGAGCGTTTC  
Humano-4 GCAGAGCTGGCGGGCATCACCACACTTGATGACCCCTGGGTGCCGCCGGATGGTGGTGG  
Humano-5 GCCCATCAGAAGCGACTGA-----  
Macaco gcagaactggcggggcatcaccacacttgacgacccccctggggcatatgcctgagcgtttc  
Rhesus gcagaactggcggggcatcaccacacttgacgacccccctggggcatatgcctgagcgtttc  
Gorila gcagagctggcggggcatcaccacacttgatgacccccctggggcatatgcctgagcgtttc  
Ch.pigmeo gcagagctggcggggcatcaccacacttgatgacccccctggggcatatgcctgagcgtttc  
Chimpancé gcagagctggcggggcatcaccacacttgatgacccccctggggcatatgcctgagcgtttc  
Mangabey gcagaactggcggggcatcaccacacttgacgacccccctagggcatatgcctgagcgtttc  
Vaca aatgacatggcaggcatcaccattcgcgacgacccccctagggcaaaagcccagtggtttt  
Ratón aaggaaactgggaggcatcaccacacttgatgacccccctaggacaaacgccggaacttttc  
Salmón caggaaagacaaggcatcaccctggaggacgaccagaaggggggtataccggagctgttt

Humano-1 GATGCCTTCATCTGCTATTGCCCCAGCGACATCCAGTTTGTGCAGGAGATGATCCGGCAA  
Humano-2 GATGCCTTCATCTGCTATTGCCCCAGCGACATCCAGTTTGTGCAGGAGATGATCCGGCAA  
Humano-3 GATGCCTTCATCTGCTATTGCCCCAGCGACATCCAGTTTGTGCAGGAGATGATCCGGCAA  
Humano-4 TTGTCTCTGATGATTACCTGCAGA----GCAAGGAATGTGACTTCCAGA-----  
Humano-5 -----  
Macaco gatgccttcatctgctattgccccagcgacatccagtttgtgcaggagatgatccggcaa  
Rhesus gatgccttcatctgctattgccccagcgacatccagtttgtgcaggagatgatccggcaa  
Gorila gatgccttcatctgctattgccccagcgacatccagtttgtgcaggagatgatccggcaa  
Ch.pigmeo gatgccttcatctgctattgccccagcgacatccagtttgtgcaggagatgatccggcaa  
Chimpancé gatgccttcatctgctattgccccagcgacatccagtttgtgcaggagatgatccggcaa  
Mangabey gatgccttcatctgctattgccccagcgacatccagtttgtgcaggagatgatccggcaa  
Vaca gatgccttcatctgctactgccccagcgatattgagtttgtccagagatgatccggcag  
Ratón gatgccttcatctgctactgccccaacgatatcgagtttgtgcaggagatgatccggcaa  
Salmón gacgccttcatctgctactgtcagagtgactttgactttgtccatgagatgntccagcag

Anexo 4b.continuación

Humano-1 CTGGAACAGACAAACTATCGACTGAAGTTGTGTGTGTCTGACCGCGATGTCCTGCCTGGC  
Humano-2 CTGGAACAGACAAACTATCGACTGAAGTTGTGTGTGTCTGACCGCGATGTCCTGCCTGGC  
Humano-3 CTGGAACAGACAAACTATCGACTGAAGTTGTGTGTGTCTGACCGCGATGTCCTGCCTGGC  
Humano-4 -----CCAAATTTGCACTCAGCCTCTCTCCAGGTGCCCATCAGAAGCG-----  
Humano-5 -----  
Macaco ctggaacagacaaaactatcgactgaagttgtgtgtgtctgaccgctgatgtcctgcctggc  
Rhesus ctggaacagacaaaactatcgactgaagttgtgtgtgtctgaccgctgatgtcctgcctggc  
Gorila ctggaacagacaaaactatcgactgaagttgtgtgtgtctgaccgctgatgtcctgcctggc  
Ch.pigmeo ctggaacagacaaaactatcgactgaagttgtgtgtgtctgaccgctgatgtcctgcctggc  
Chimpancé ctggaacagacaaaactatcgactgaagttgtgtgtgtctgaccgctgatgtcctgcctggc  
Mangabey ctggaacagacaaaactatcgactgaagttgtgtgtgtctgaccgctgatgtcctgcctggc  
Vaca ctggaacagacaaaactatcgactgaagttgtgtgtgtctgaccgctgatgtcctgcctggc  
Ratón ctagaacagacagactatcgactgaagttgtgtgtgtctgaccgctgatgtcctgcctggc  
Salmón ttagagcagacggaccacaagttgaagctgtgtgtgtttgaccgggacgtcctgcctgga

Humano-1 ACCTGTGTCTGGTCTATTGCTAGTGAGCTCATCGAAAAGAGGTTGGCTAGAAGGCCACGG  
Humano-2 ACCTGTGTCTGGTCTATTGCTAGTGAGCTCATCGAAAAGAGGT-----  
Humano-3 ACCTGTGTCTGGTCTATTGCTAGTGAGCTCATCGAAAAGAGG-----  
Humano-4 -ACTGA-----  
Humano-5 -----  
Macaco acctgtgtctggtccattgctagtgaactcatcgaaaagagg-----  
Rhesus acctgtgtctggtccattgctagtgaactcatcgaaaagagg-----  
Gorila acctgtgtctggtccattgctagtgaactcatcgaaaagagg-----  
Ch.pigmeo acctgtgtctggtccattgctagtgaactcatcgaaaagagg-----  
Chimpancé acctgtgtctggtccattgctagtgaactcatcgaaaagagg-----  
Mangabey acctgtgtctggtccattgctagtgaactcatcgaaaagagg-----  
Vaca acctgtgtctggtccattgctagtgaactcatcgaaaagagg-----  
Ratón acctgtgtctggtccattgctagtgaactcatcgaaaagagg-----  
Salmón tcgtgtgtctggaccatcaccagcgaactcatcgagaagagg-----

Humano-1 GGTGGGTGCCGCCGATGGTGGTGGTTGTCTCTGATGATTACCTGCAGAGCAAGGAATGT  
Humano-2 -----GCCGCCGATGGTGGTGGTTGTCTCTGATGATTACCTGCAGAGCAAGGAATGT  
Humano-3 -----TGCCGCCGATGGTGGTGGTTGTCTCTGATGATTACCTGCAGAGCAAGGAATGT  
Humano-4 -----  
Humano-5 -----  
Macaco -----tgccgccgatgggtgggtgtgtctctgatgattacctgcagagcaaggaatgt  
Rhesus -----tgccgccgatgggtgggtgtgtctctgatgattacctgcagagcaaggaatgt  
Gorila -----tgccgccgatgggtgggtgtgtctctgatgattacctgcagagcaaggaatgt  
Ch.pigmeo -----tgccgccgatgggtgggtgtgtctctgatgattacctgcagagcaaggaatgt  
Chimpancé -----tgccgccgatgggtgggtgtgtctctgatgattacctgcagagcaaggaatgt  
Mangabey -----tgccgccgatgggtgggtgtgtctctgatgattacctgcagagcaaggaatgt  
Vaca -----tgccgccgatgggtgggtgtgtctctgatgattacctgcagagcaaggaatgt  
Ratón -----tgccgccgatgggtgggtgtgtctctgatgattacctgcagagcaaggaatgt  
Salmón -----tgtaaaagatgggtgggtgatctctgatgattacctgcagagcaaggaatgt



Anexo 4b.continuación

Humano-1 GACTTCCAGACCAAATTTGCACTCAGCCTCTCTCCAGGTGCCCATCAGAAGCGACTGATC  
Humano-2 GACTTCCAGACCAAATTTGCACTCAGCCTCTCTCCAGGTGCCCATCAGAAGCGACTGATC  
Humano-3 GACTTCCAGACCAAATTTGCACTCAGCCTCTCTCCAGGTGCCCATCAGAAGCGACTGATC  
Humano-4 -----  
Humano-5 -----  
Macaco gacttccagaccaaatttgactcagcctctctccaggtgcccatcagaagcgactgatc  
Rhesus gacttccagaccaaatttgactcagcctctctccaggtgcccatcagaagcgactgatc  
Gorila gacttccagaccaaatttgactcagcctctctccaggtgcccatcagaagcgactgatc  
Ch.pigmeo gacttccagaccaaatttgactcagcctctctccaggtgcccatcagaagcgactgatc  
Chimpancé gacttccagaccaaatttgactcagcctctctccaggtgcccatcagaagcgactgatc  
Mangabey gacttccagaccaaatttgactcagcctctctccaggtgcccatcagaagcgactgatc  
Vaca gatttccagactaagtttgactcagcctctctccaggtgcccatcagaagcgactgatc  
Ratón gacttccagaccaaagtttgactcagcctgtctccaggtgtccaacagaagcgactgatt  
Salmón gacttccagaccaaagtttgccctcagtcctctgtcctggtgcccgagcaagcgactgatc

Humano-1 CCCATCAAGTACAAGGCAATGAAGAAAGAGTTCCCCAGCATCCTGAGGTTTCATCACTGTC  
Humano-2 CCCATCAAGTACAAGGCAATGAAGAAAGAGTTCCCCAGCATCCTGAGGTTTCATCACTGTC  
Humano-3 CCCATCAAGTACAAGGCAATGAAGAAAGAGTTCCCCAGCATCCTGAGGTTTCATCACTGTC  
Humano-4 -----  
Humano-5 -----  
Macaco cccatcaagtacaaggcaatgaagaaagagttccccagcatcctgaggttcatcactgtc  
Rhesus cccatcaagtacaaggcaatgaagaaagagttccccagcatcctgaggttcatcactgtc  
Gorila cccatcaagtacaaggcaatgaagaaagagttccccagcatcctgaggttcatcactgtc  
Ch.pigmeo cccatcaagtacaaggcaatgaagaaagagttccccagcatcctgaggttcatcactgtc  
Chimpancé cccatcaagtacaaggcaatgaagaaagagttccccagcatcctgaggttcatcactgtc  
Mangabey cccatcaagtacaaggcgatgaagaaagaattccccagcatcctgaggttcatcactgtc  
Vaca cccatcaagtacaagccaatgaagaaagagttccccagcatcctgaggttcatcactgtc  
Ratón cctattaataacaaggcgatgaagaaagagctttccccagtatcctgaggttcatcactata  
Salmón cngtgaaatataggtctatgaagaaacctttccccagtatcctgaggttcatcactgaggtg

Humano-1 TGGGACTACACCAACCCTGCACCAAATCTTGGTTCGGACTCGCCTTGCCAAGGCCTTG  
Humano-2 TGGGACTACACCAACCCTGCACCAAATCTTGGTTCGGACTCGCCTTGCCAAGGCCTTG  
Humano-3 TGGGACTACACCAACCCTGCACCAAATCTTGGTTCGGACTCGCCTTGCCAAGGCCTTG  
Humano-4 -----  
Humano-5 -----  
Macaco tggcattacaccaaccctgcaccaaactctgggttctggactcgccttgccaaggccttg  
Rhesus tggcattacaccaaccctgcaccaaactctgggttctggactcgccttgccaaggccttg  
Gorila tgtgactacaccaaccctgcaccaaactctgggttctggactcgccttgccaaggccttg  
Ch.pigmeo tggcattacaccaaccctgcaccaaactctgggttctggactcgccttgccaaggccttg  
Chimpancé tggcattacaccaaccctgcaccaaactctgggttctggactcgccttgccaaggccttg  
Mangabey tgtgactacaccaaccctgcacccaactggttctggactcgccttgccaaggccttg  
Vaca tgtgactacaccaaccctgcacccaactggttctggactcgccttgccaaggccttg  
Ratón tggcattacaccaaccctgcaccaaactctgggttctggactcgccttgccaaggccttg  
Salmón tgtgactacacacgacctgtacacagtcctggttctgggtccgcctcgccaggccctc

Anexo 4b.continuación

Humano-1 TCCCTGCCCTGA-----  
Humano-2 TCCCTGCCCTGA-----  
Humano-3 TCCCTGCCCTGA-----  
Humano-4 -----  
Humano-5 -----  
Macaco tccttgcctgaagactgttctgaggccctgggtgtgctgtatctgtctgcc--tgtcc  
Rhesus tccttgcctga-----  
Gorila tccttgcctga-----  
Ch.pigmeo tccttgcctga-----  
Chimpancé tccttgcctga-----  
Mangabey tccttgcctgaagact-----  
Vaca tccatgcctgaactgccc--aagccctgggagtgcctctgtgtgcc--tgtac  
Ratón tccttgcctgaagatgaccctgggagccctagggcagaggggaagatgagac--tgatg  
Salmón tccttgcctgattggttcatacagacttacagcaaccaatcatcacagagggcctgccc

Humano-1 -----  
Humano-2 -----  
Humano-3 -----  
Humano-4 -----  
Humano-5 -----  
Macaco atgtacttctgccttgcctcctcctttggtt--attaggaggaatctgtgctctactt-  
Rhesus -----  
Gorila -----  
Ch.pigmeo -----  
Chimpancé -----  
Mangabey -----  
Vaca atctccttctaccctgcctccaccgca-g--ttgtaggggatctttgctccgctg-  
Ratón cggagccagattctctgatgccgtcctgtctacatctttgactcccctgggctcaaccg  
Salmón ctctacagcatgaacaggaagagcacatgtcagatcgg--ggtactgatcaccacaat

Humano-1 -----  
Humano-2 -----  
Humano-3 -----  
Humano-4 -----  
Humano-5 -----  
Macaco -gcctctcaat---tcctggagaggccaacttcacagacacatctgcagcagctggaca  
Rhesus -----  
Gorila -----  
Ch.pigmeo -----  
Chimpancé -----  
Mangabey -----  
Vaca -gcctctcgat---cgctggacatgcctgctccatggacacagctgcagccatgggtcca  
Ratón tgttcaatgat---gactggcctgagcaactaggactgcctttc-ctcccagccacca  
Salmón ttagttgacatattttatattgattcctattttatattcattcatttcttagttagaac

Anexo 4b.continuación

Humano-1 -----  
Humano-2 -----  
Humano-3 -----  
Humano-4 -----  
Humano-5 -----  
Macaco tcacatttcatggttctgcatggaac-----cagtggctgtgagtggcatgtccacttg  
Rhesus -----  
Gorila -----  
Ch.pigmeo -----  
Chimpancé -----  
Mangabey -----  
Vaca tatctggacagcacctctcatgtcc-----tgcatagaacacgtggcacgcccgttg  
Ratón tgctgtgcacgcacctcagtacacacatgcctcctcgacacacaggcatctgcatatg  
Salmón ---a-----gtttgtgtattgtatata--ctactttgaacacatataga-----

Humano-1 -----  
Humano-2 -----  
Humano-3 -----  
Humano-4 -----  
Humano-5 -----  
Macaco ctggattatcagccaggacagtatagaacaggaccagctgggg--ctaggataaggacca  
Rhesus -----  
Gorila -----  
Ch.pigmeo -----  
Chimpancé -----  
Mangabey -----  
Vaca ctgagttatcagccaggatggtggaacacagggggctggga--ctaagcagaagacca  
Ratón -tgtgttt-cctttgggacagc---tccaaggatagctgagt--ggaagagttctatca  
Salmón -tgagacttgtagcagtttttt-----gaaaccacaggtggggttcctgggtacttccc

Humano-1 -----  
Humano-2 -----  
Humano-3 -----  
Humano-4 -----  
Humano-5 -----  
Macaco gcagagccagctctgctctgagccattcatacatcttcagcttcagtttctcactgag  
Rhesus -----  
Gorila -----  
Ch.pigmeo -----  
Chimpancé -----  
Mangabey -----  
Vaca gaagagccagc-----tctgaccctccatccgtcttgggcctcagtttctctgectgag  
Ratón tcaa-----gggggcctggccatctcctggacaaaagtggggtgcctttg  
Salmón tcctgtgttctcatcactgatataatgattcgggttaatatgagatttcattc-----

Anexo 4b.continuación

Humano-1 -----  
Humano-2 -----  
Humano-3 -----  
Humano-4 -----  
Humano-5 -----  
Macaco gag----taggatggggagagaacagagagtagctatgtttgaatccctgtaggga-----  
Rhesus -----  
Gorila -----  
Ch.pigmeo -----  
Chimpancé -----  
Mangabey -----  
Vaca aactaagcggggtggggagagaacaggcagtcgctgtgtttgaatcattgtgggaa-----  
Ratón -----ctacaggtagtggcacgggcctatagtttcagcatttgggaggtagagg  
Salmón -----catcgaaaacgttttatatgtttttattaatacagat-----

Humano-1 -----  
Humano-2 -----  
Humano-3 -----  
Humano-4 -----  
Humano-5 -----  
Macaco aaggtgaagcatagctccgggtctcctgggggagggcagtccttggttgcgggagagctgg  
Rhesus -----  
Gorila -----  
Ch.pigmeo -----  
Chimpancé -----  
Mangabey -----  
Vaca acagtgaagcactgttttgagtctcctggttgagagccatctggccgct-----  
Ratón caggagaatcaggagttcaagcttatccttggaacacacctagtttaa-ggtcagcctg  
Salmón -----ttcattctgagcccatcg-----

Humano-1 -----  
Humano-2 -----  
Humano-3 -----  
Humano-4 -----  
Humano-5 -----  
Macaco ccggttgcaggactacatgttggccactgctgtgaccacgacactgctgaggcagcttctt  
Rhesus -----  
Gorila -----  
Ch.pigmeo -----  
Chimpancé -----  
Mangabey -----  
Vaca -----gctgggaccagggcgctgctgtgcag-ctgcct  
Ratón ggctacatgagagcctacctccccatccccacccccagaaaagaaggaaaatctgggg  
Salmón -----

Anexo 4b.continuación

Humano-1 -----  
Humano-2 -----  
Humano-3 -----  
Humano-4 -----  
Humano-5 -----  
Macaco ccacaatgatgcctactgatgcttcagtgcctct--ctgcacacctcccattccacttcc  
Rhesus -----  
Gorila -----  
Ch.pigmeo -----  
Chimpancé -----  
Mangabey -----  
Vaca ccacagtg-----cttcggggccccacacctcacacccccacttccccctgca  
Ratón gc-----actgtg-----gatttctcctctcttttctctacc  
Salmón -----

Humano-1 -----  
Humano-2 -----  
Humano-3 -----  
Humano-4 -----  
Humano-5 -----  
Macaco ccacagggcaggtggggaagcaggttggcccagcacaaggagatcccaccttgagcctta  
Rhesus -----  
Gorila -----  
Ch.pigmeo -----  
Chimpancé -----  
Mangabey -----  
Vaca ccaggggacagagggcgaagcagg-----ctgcactgagcctg  
Ratón tgttgaaagcaaagtctaggaag---gccccaaac---atgatagcatttgggcccctta  
Salmón -----

Humano-1 -----  
Humano-2 -----  
Humano-3 -----  
Humano-4 -----  
Humano-5 -----  
Macaco tttcttaatgggccccacctctcatctgccttttgacacctcccagcttctgccaacct  
Rhesus -----  
Gorila -----  
Ch.pigmeo -----  
Chimpancé -----  
Mangabey -----  
Vaca atccccatgggcgcacctctcatctgcctttttgactcctcccagcctctgctcacctt  
Ratón gtaag--ctgaagataaaaaggagaagctgtttggcttcgccccacaaagcagctgcag  
Salmón -----

Anexo 4b.continuación

Humano-1 -----  
Humano-2 -----  
Humano-3 -----  
Humano-4 -----  
Humano-5 -----  
Macaco tcagcagtgatgagtcaccaatagacttgccctgagcagcttgagctgcttttcatttccg  
Rhesus -----  
Gorila -----  
Ch.pigmeo -----  
Chimpancé -----  
Mangabey -----  
Vaca --cagcgtggtaagtcccaagagtctggcctgcgctcctggggctgcctttcacttcca  
Ratón gctcagctgttttctcccagcagcgagg--tttgcattcttattcctttcacgttct  
Salmón -----

Humano-1 -----  
Humano-2 -----  
Humano-3 -----  
Humano-4 -----  
Humano-5 -----  
Macaco cctgtcagga-tgcctgtggtca---tgctctcagctccacctggcatgagaagggatcc  
Rhesus -----  
Gorila -----  
Ch.pigmeo -----  
Chimpancé -----  
Mangabey -----  
Vaca cctgtcgagg-gcc---tgtgg--ttctctcagctctgcctgcacaatacaggagcc  
Ratón ctaccatagaggcaatgtcatggtccctctcagggtacaccccagggcctga--gtccc  
Salmón -----

Humano-1 -----  
Humano-2 -----  
Humano-3 -----  
Humano-4 -----  
Humano-5 -----  
Macaco tggcctctggcatattcatcaagtatgagttctggggatgagtcactgtaatgatgtgag  
Rhesus -----  
Gorila -----  
Ch.pigmeo -----  
Chimpancé -----  
Mangabey -----  
Vaca cgacttctggcctctccatcaagtttggtttctggggctaggtcatcatggtggtgtggg  
Ratón caagaaagtgagctctcccctcagtgctctgggggaggaatgaggcc-----tctgtg  
Salmón -----

Anexo 4b.continuación

Humano-1 -----  
Humano-2 -----  
Humano-3 -----  
Humano-4 -----  
Humano-5 -----  
Macaco cagggagccttgctccctggggccaccctttgagagcttt----cccaccaa--ctttgta  
Rhesus -----  
Gorila -----  
Ch.pigmeo -----  
Chimpancé -----  
Mangabey -----  
Vaca caggaagtctttctttctggtggggccactcacagagagaactttcccaccagtctttctggt  
Ratón cacggtctcatggggcatttcactgcttgatggtgagcattttaagcaac--ctgggtc  
Salmón -----

Humano-1 -----  
Humano-2 -----  
Humano-3 -----  
Humano-4 -----  
Humano-5 -----  
Macaco ccttgattgccttacaagttatttg-----tttacaacagcgaccatataagagcct  
Rhesus -----  
Gorila -----  
Ch.pigmeo -----  
Chimpancé -----  
Mangabey -----  
Vaca gcgtaactgccttaccacggttgttctggaactagtttacagggaccacataagagcct  
Ratón aagtgtaaacctcctccacctggtt--agaggtttcatgggaatgtcaataaagaaaag  
Salmón -----

Humano-1 -----  
Humano-2 -----  
Humano-3 -----  
Humano-4 -----  
Humano-5 -----  
Macaco cctgccccaaagcttgtggggcacatgggtgcatacaaaactcacacacagacacacacata  
Rhesus -----  
Gorila -----  
Ch.pigmeo -----  
Chimpancé -----  
Mangabey -----  
Vaca cctgccccgaagcttgtggggcacatggacacatacaagctcacacgcccagacacagggga  
Ratón -aagggtctggtttgt---acttaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaa  
Salmón -----

Anexo 4b.continuación

Humano-1 -----  
Humano-2 -----  
Humano-3 -----  
Humano-4 -----  
Humano-5 -----  
Macaco tgtacagacgtgcactc-----tcacacacacaggcagctgcatacaaacgtttctcta  
Rhesus -----  
Gorila -----  
Ch.pigmeo -----  
Chimpancé -----  
Mangabey -----  
Vaca cacatacactggcaccctcacgcacagacatacaggcatcttcatgcacacatttcctg  
Ratón aa-aaaa-----  
Salmón -----

Humano-1 -----  
Humano-2 -----  
Humano-3 -----  
Humano-4 -----  
Humano-5 -----  
Macaco ggtacagctcccaggaacagctaggtgggaaagtcccatcattgagggagcctaaccatg  
Rhesus -----  
Gorila -----  
Ch.pigmeo -----  
Chimpancé -----  
Mangabey -----  
Vaca ggcacagctcccagaaacagctggtaggata-gtcccaccacaaggggatcctaactctg  
Ratón -----  
Salmón -----

Humano-1 -----  
Humano-2 -----  
Humano-3 -----  
Humano-4 -----  
Humano-5 -----  
Macaco tcctgaacaaaaattgggcactcttgattccttttctcttgggtccctactcattgaa  
Rhesus -----  
Gorila -----  
Ch.pigmeo -----  
Chimpancé -----  
Mangabey -----  
Vaca gaca-----acatgggaccctcttgtct--tcttttctgttttcttttctactggg  
Ratón -----  
Salmón -----



Anexo 4b.continuación

Humano-1 -----  
Humano-2 -----  
Humano-3 -----  
Humano-4 -----  
Humano-5 -----  
Macaco accaaactctggaaaggaccagtggaactggtattttatacctctaataatgaagcacagagag  
Rhesus -----  
Gorila -----  
Ch.pigmeo -----  
Chimpancé -----  
Mangabey -----  
Vaca accagattctggaaaggaccactgtaccagcatttacaccttcagtgaagcgcagagca  
Ratón -----  
Salmón -----

Humano-1 -----  
Humano-2 -----  
Humano-3 -----  
Humano-4 -----  
Humano-5 -----  
Macaco aggagagctgcgtaaactcacacaacaatgaactacagacatagctgttctctccctcct  
Rhesus -----  
Gorila -----  
Ch.pigmeo -----  
Chimpancé -----  
Mangabey -----  
Vaca aggaaaagagctgttgaactcacacaacaggtttgctgacagctgtttt-tctctcct  
Ratón -----  
Salmón -----

Humano-1 -----  
Humano-2 -----  
Humano-3 -----  
Humano-4 -----  
Humano-5 -----  
Macaco tcccagagtgatttgtacgttactctcaagctgtccccctttaatatggg---aattt  
Rhesus -----  
Gorila -----  
Ch.pigmeo -----  
Chimpancé -----  
Mangabey -----  
Vaca cgggagagttgtatgttcttttctcttcacctctccttcaaggaggaatggatcatggtct  
Ratón -----  
Salmón -----

Anexo 4b.continuación

Humano-1 -----  
Humano-2 -----  
Humano-3 -----  
Humano-4 -----  
Humano-5 -----  
Macaco tagagcaatctc--aaga-----agcatcttct---a--catatdddgtatgc  
Rhesus -----  
Gorila -----  
Ch.pigmeo -----  
Chimpancé -----  
Mangabey -----  
Vaca taggtctctgtcccaggatggagcccaggaccctaaatctaaaagcaagtgtatgtcttc  
Ratón -----  
Salmón -----

Humano-1 -----  
Humano-2 -----  
Humano-3 -----  
Humano-4 -----  
Humano-5 -----  
Macaco attataataatdddcaaagatatctgagaaaagcctatatdddgccattcttct-----  
Rhesus -----  
Gorila -----  
Ch.pigmeo -----  
Chimpancé -----  
Mangabey -----  
Vaca tctgctgtgccttcagtgagggctgggggcaaagcaccttcctcggggctcaggaggg  
Ratón -----  
Salmón -----

Humano-1 -----  
Humano-2 -----  
Humano-3 -----  
Humano-4 -----  
Humano-5 -----  
Macaco -----gtatcctggaatacatcctggcatcctgagttt-----  
Rhesus -----  
Gorila -----  
Ch.pigmeo -----  
Chimpancé -----  
Mangabey -----  
Vaca tcagaggccccactctgcctgattctcatggagcacttagctaccaggtgcctatcccct  
Ratón -----  
Salmón -----

Anexo 4b.continuación

Humano-1 -----  
Humano-2 -----  
Humano-3 -----  
Humano-4 -----  
Humano-5 -----  
Macaco atcataataaaaaaaaaattctacgtgggaaaaaaaaaaaaaaaa-----  
Rhesus -----  
Gorila -----  
Ch.pigmeo -----  
Chimpancé -----  
Mangabey -----  
Vaca ttgatactggggaatatatttacaacaatttcaaaaaggtatctttcaaacctgtttctat-----  
Ratón -----  
Salmón -----

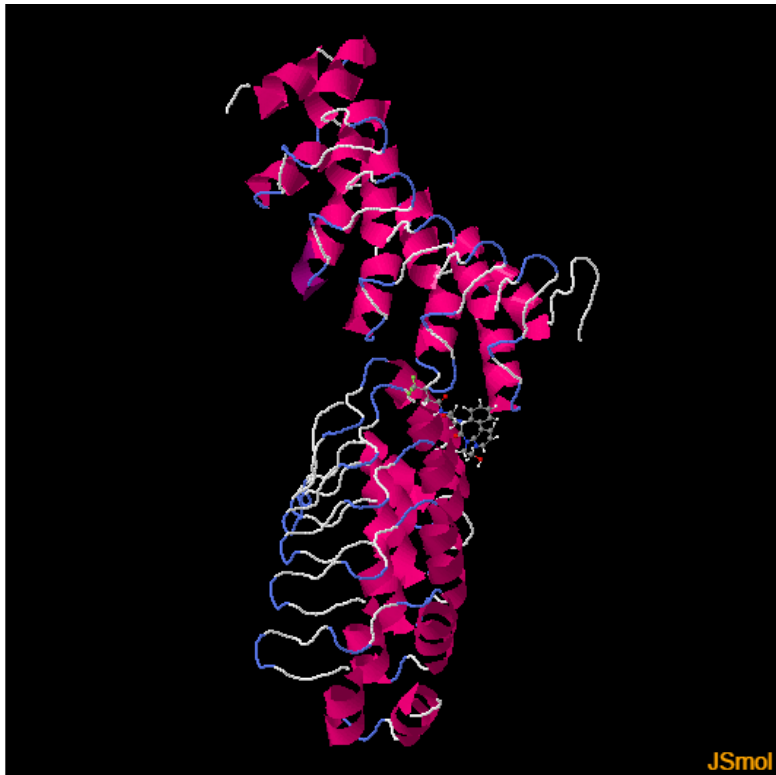
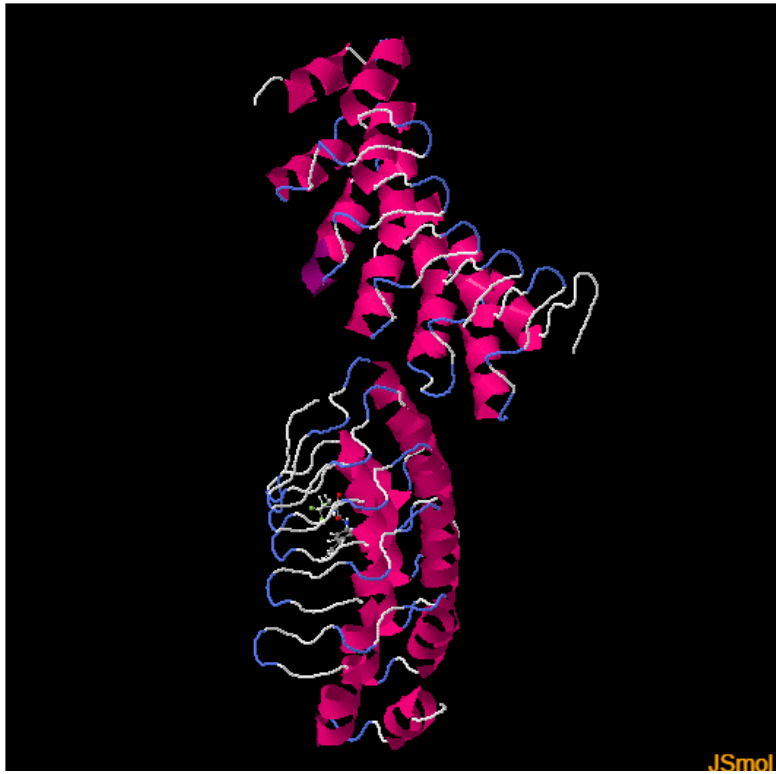
Humano-1 -----  
Humano-2 -----  
Humano-3 -----  
Humano-4 -----  
Humano-5 -----  
Macaco -----  
Rhesus -----  
Gorila -----  
Ch.pigmeo -----  
Chimpancé -----  
Mangabey -----  
Vaca ccattgtgagaaggtcaaagagagctgagaaaggcctctgtttgtaattgcccccttctg-----  
Ratón -----  
Salmón -----

Humano-1 -----  
Humano-2 -----  
Humano-3 -----  
Humano-4 -----  
Humano-5 -----  
Macaco -----  
Rhesus -----  
Gorila -----  
Ch.pigmeo -----  
Chimpancé -----  
Mangabey -----  
Vaca tatkctaggtttataataaagagtctctactttgggaaaaaaaaaaaaaaaa-----  
Ratón -----  
Salmón -----

**Anexo 5.** Localización de la interacción entre el ligando LY3039478 y la proteína NOTCH1

**3HEO:** 5 localizaciones

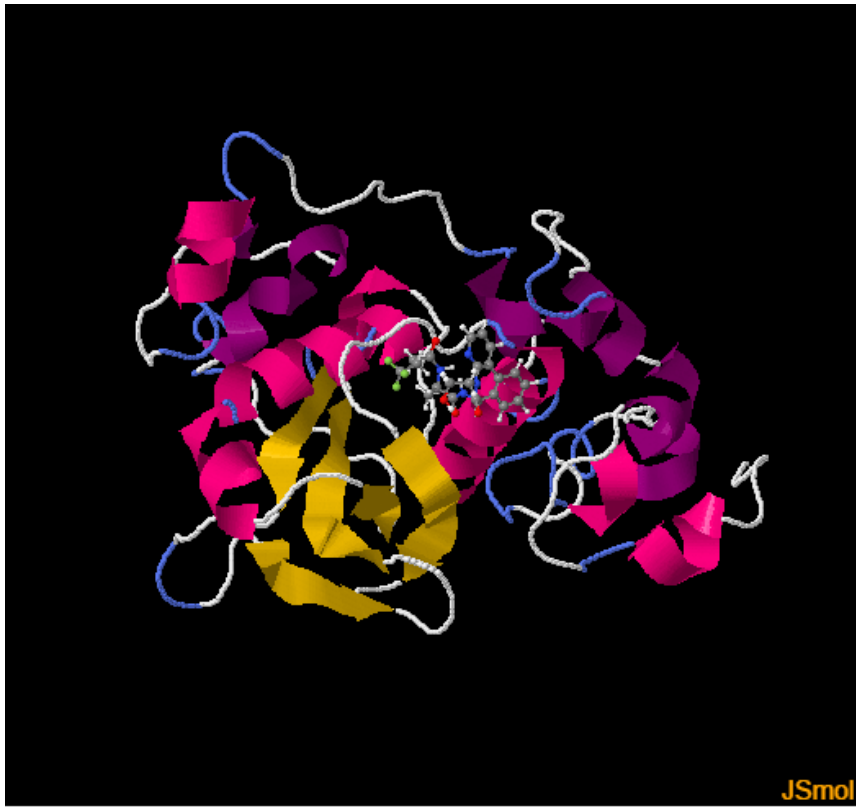






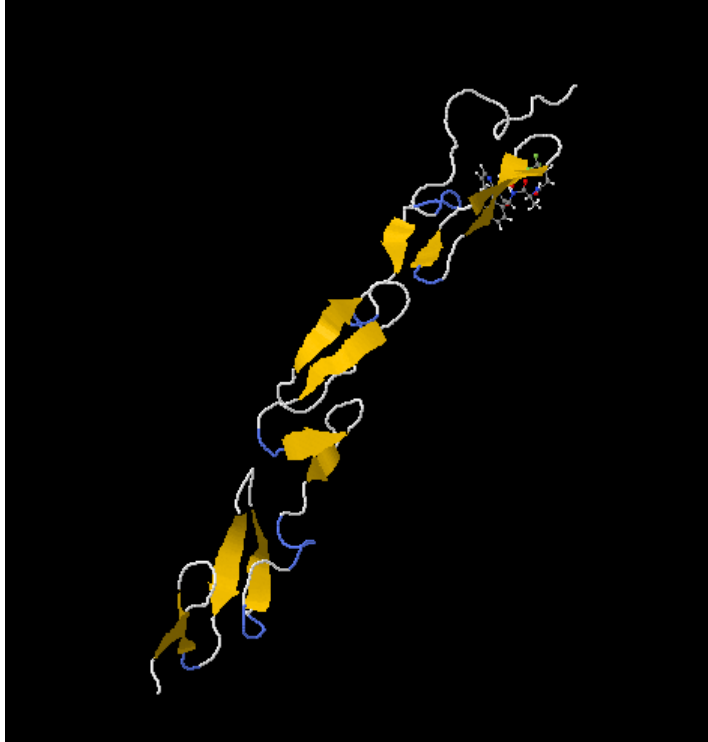
**3ETO: 2 localizaciones**





**2VJ3:** 5 localizaciones



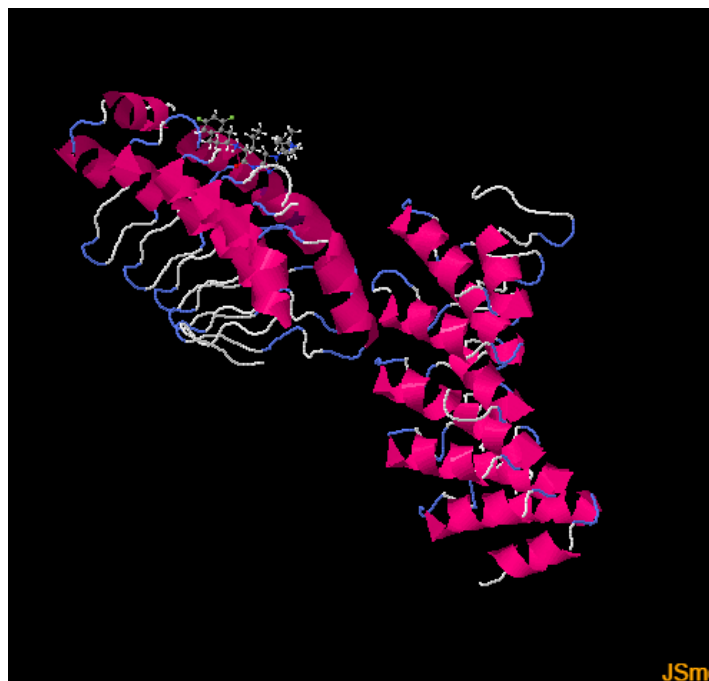


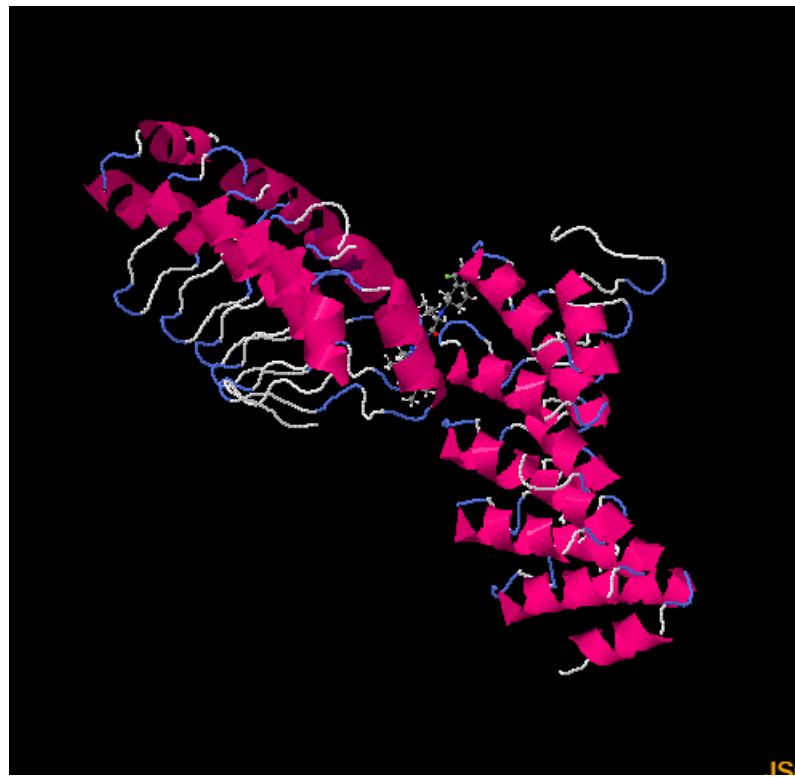
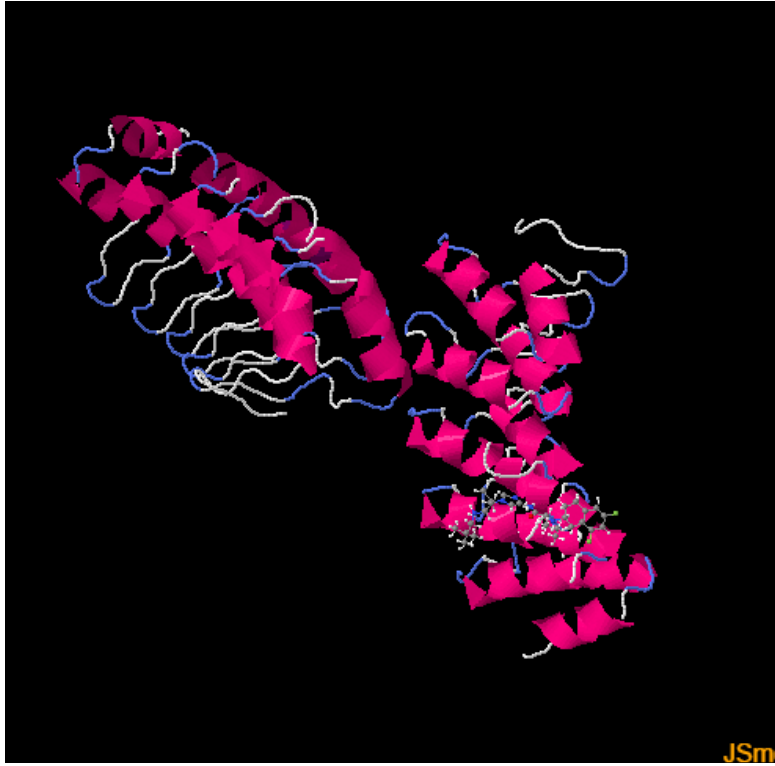


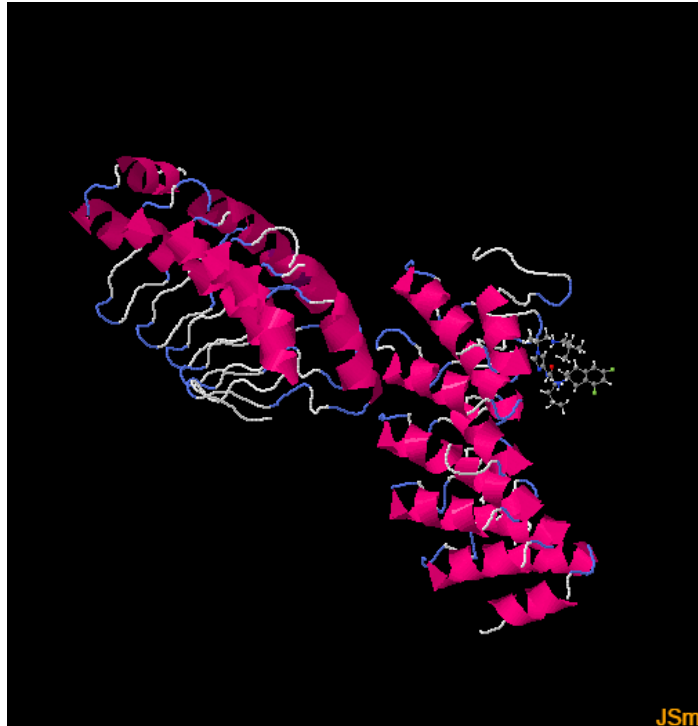


**Anexo 6.** Localización de la interacción del ligando PF-03084014 con la proteína NOTCH1

**3HEO:** 5 localizaciones







**3ETO:** 2 localizaciones





**3108:** Una localización

