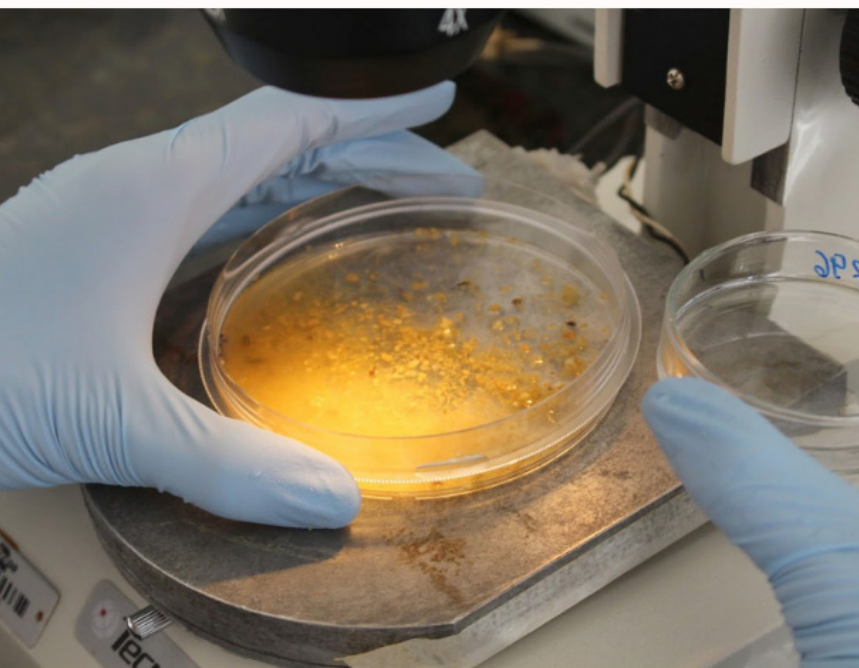


*Análise genômica da resistência ao monepantel e
investigação epigenética em Haemonchus contortus*



**Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária
Embrapa Pecuária Sudeste
Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento**

**BOLETIM DE PESQUISA
E DESENVOLVIMENTO
43**

**Análise genômica da resistência ao
monepantel e investigação epigenética
em *Haemonchus contortus***

*Simone Cristina Méo Niciura
Caroline Valério Moraes
Giovanna Gabrielle Cruvinel
Yosmel Alemán Gainza
Ana Cláudia Alexandre de Albuquerque
Raul Costa Mascarenhas Santana
Patricia Tholon
Polyana Cristine Tizioto
Ana Carolina de Souza Chagas
Sergio Novita Esteves
Magda Vieira Benavides
Alessandro Francisco Talamini do Amarante*

**Embrapa Pecuária Sudeste
São Carlos, SP
2018**

Exemplares desta publicação podem ser adquiridos na:

Embrapa Pecuária Sudeste
Rod. Washington Luiz, km 234
13560-970, São Carlos, SP
Fone: (16) 3411-5600
www.embrapa.br
www.embrapa.br/fale-conosco/sac

Comitê Local de Publicações
da Unidade Responsável

Presidente

Alexandre Berndt

Secretário-Executivo

Simone Cristina Méo Niciura

Membros

*Emília Maria Pulcinelli Camarnado, Mara
Angélica Pedrochi, Maria Cristina Campanelli
Brito, Milena Ambrosio Telles*

Revisão de texto

Milena Ambrosio Telles

Normalização bibliográfica

Mara Angélica Pedrocchi

Editoração eletrônica

Maria Cristina Campanelli Brito

Fotos da capa

Giovanna Gabrielle Cruvinel e Juliana Sussai

1ª edição on-line: 2018

Todos os direitos reservados.

A reprodução não autorizada desta publicação, no todo ou em parte,
constitui violação dos direitos autorais (Lei nº 9.610).

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Embrapa Pecuária Sudeste

Niciura, Simone Cristina Méo

Análise genômica da resistência ao monepantel e investigação epigenética em *Haemonchus contortus*. / Simone Cristina Méo Niciura et al. — São Carlos, SP: Embrapa Pecuária Sudeste, 2018.

93 p. – (Embrapa Pecuária Sudeste. Boletim de Pesquisa e Desenvolvimento, 43).

ISSN 1980-6841

1. Anti-helmíntico. 2. Marcador molecular. 3. Metilação. 4. Genoma. 5. Gastreterite. I. Niciura, Simone Cristina Méo II. Moraes, Caroline Valério. III. Cruvinel, Giovanna Gabrielle. IV. Alemán Gainza, Yousmel. V. Albuquerque, Ana Cláudia Alexandre de. VI. Santana, Raul Costa Mascarenhas. VII. Tholon, Patricia. VIII. Tizioto, Polyana Cristine. IX. Chagas, Ana Carolina de Souza. X. Esteves, Sergio Novita. XI. Benavides, Magda Vieira. XII. Amarante, Alessandro Francisco Talamini do. XIII. Título. XIV. Série.

CDD: 572.8

© Embrapa, 2018

Sumário

Resumo	5
Abstract	6
Introdução.....	7
Material e Métodos	10
Resultados e Discussão	19
Conclusões.....	88
Referências	89

Análise genômica da resistência ao monepantel e investigação epigenética em *Haemonchus contortus*

Simone Cristina Méo Niciura¹

Caroline Valério Moraes²

Giovanna Gabrielle Cruvinel³

Yousmel Alemán Gainza⁴

Ana Cláudia Alexandre de Albuquerque⁵

Raul Costa Mascarenhas Santana¹

Patricia Tholon¹

Polyana Cristine Tizioto⁶

Ana Carolina de Souza Chagas¹

Sergio Novita Esteves¹

Magda Vieira Benavides⁷

Alessandro Francisco Talamini do Amarante⁸

Resumo – Na ovinocultura, são grandes os prejuízos causados tanto por *Haemonchus contortus* quanto pela resistência desse parasita aos anti-helmínticos. Assim, no presente trabalho, foram investigados polimorfismos associados à resistência ao monepantel em *H. contortus* após sequenciamento genômico. Com taxas de mapeamento de 79,12% a 79,43% e cobertura de 64,54 a 71,22X, foram detectados *Single Nucleotide Polymorphisms* (SNPs) em éxons e variantes de alto impacto nos genes codificantes para: subunidade de receptor nicotínico de acetilcolina, transportadores ABC, glicoproteína-P, proteínas afetadas por outros anti-helmínticos, proteínas de canal de íons, peptidases, kinases e genes da maquinaria epigenética de modificação de histonas. Em análises de enriquecimento, destacaram-se genes envolvidos em locomoção, atividade de peptidase, canal de íons, transportador e receptor acoplado à proteína-G. Ainda, por investigação *in silico*, foram encontradas evidências da ausência de metilação do DNA em *H. contortus*. Dessa maneira, os polimorfismos identificados precisam ser investigados como marcadores moleculares de resistência ao monepantel e, assim, contribuirão para o diagnóstico precoce da

¹Embrapa Pecuária Sudeste, São Carlos, SP, Brasil;

²Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, SP, Brasil;

³Centro Universitário Central Paulista, São Carlos, SP, Brasil;

⁴Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, UNESP, Jaboticabal, SP, Brasil;

⁵Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, UNESP, Botucatu, SP, Brasil;

⁶ESALQ, USP, Piracicaba, SP, Brasil;

⁷Embrapa Pecuária Sul, Bagé, RS, Brasil;

⁸Instituto de Biociências de Botucatu, UNESP, Botucatu, SP, Brasil.

resistência e monitoramento da eficácia de anti-helmínticos. Além disso, podem ser considerados potenciais alvos para o desenvolvimento de tratamentos alternativos ou de novos fármacos, incluindo os de efeito epigenético, para o controle de *H. contortus* em rebanhos ovinos.

Palavras-chave: resistência anti-helmíntica, marcador molecular, metilação de DNA, sequenciamento genômico, nematoide gastrintestinal de ovinos, introgressão de genes.

Genomic analysis of monepantel resistance and epigenetics in *Haemonchus contortus*

Abstract – Main constraints and economic losses in sheep production are caused by *Haemonchus contortus* and by anthelmintic resistance. Thus, polymorphisms associated with monepantel resistance in *H. contortus* were assessed after genomic sequencing, 79.18% to 79.43% of mapping rates and 64.54 to 71.22X of coverage after alignment. Exonic single nucleotide polymorphisms (SNP) and high impact variants were detected in genes coding for: nicotinic acetylcholine receptor subunit, ABC transporters, P-glycoprotein, anthelmintic-affected proteins, ion channel proteins, peptidases, kinases, and proteins of the epigenetic machinery of histone modification. Enrichment analyses highlighted genes involved in locomotion, peptidase activity, and in protein classes of ion-channel, transporter and G-protein coupled receptor. In silico investigation suggested lack of DNA methylation in *H. contortus*. Thus, the identified polymorphisms should be further investigated as molecular markers of monepantel resistance and as potential drug targets to contribute to early diagnosis and monitoring of anthelmintic resistance and to develop alternative treatments or new drugs, including the epigenetic ones, to control *H. contortus* in sheep.

Index terms: anthelmintic resistance, molecular marker, DNA methylation, genome sequencing, gastrointestinal nematodes of sheep, gene introgression.

Introdução

A ovinocultura é uma atividade econômica em crescimento no Brasil, em função do aumento do mercado consumidor de carne ovina e da viabilização social e econômica de pequenas e médias propriedades rurais (GALLO, 2007). O parasitismo por nematoides gastrintestinais é o principal obstáculo na produção de ovinos, por causa das perdas econômicas, produtivas e sanitárias provocadas por essa enfermidade, com prejuízos estimados em R\$ 2 milhões por ano na região sul do Rio Grande do Sul, no Brasil (OLIVEIRA et al., 2017), 42 milhões de dólares na América do Sul (WALLER, 2006) e 2 bilhões de dólares na América do Norte (GILLEARD, 2013). Além das perdas decorrentes do aumento da mortalidade dos animais e dos gastos com medicamentos e anti-parasitários, a utilização de anti-helmínticos com baixa eficácia resulta em redução na produtividade, com diminuição nas taxas de ganho de peso e, conseqüentemente, no valor das carcaças em ovinos (MILLER et al., 2012).

Haemonchus contortus é a espécie mais prevalente e patogênica dentre os parasitas de pequenos ruminantes. Trata-se de um parasita de abomaso de ruminantes, com hábito alimentar hematófago, altamente prolífico (cada fêmea produz de três a 15 mil ovos por dia) e de curto período de pré-patência (18 a 21 dias) (HANSEN; PERRY, 1994). *Haemonchus contortus* possui reprodução dióica e poliândrica, em que cada fêmea se acasala com pelo menos quatro machos, é diplóide e apresenta composição cromossômica de $2n = 11$, XO em machos e de $2n = 12$, XX em fêmeas (REDMAN et al., 2008).

O método mais utilizado para o controle de helmintos é o tratamento dos ovinos com anti-helmínticos. No Brasil, as classes de anti-helmínticos comerciais são: benzimidazóis, imidazotiazóis, salicilanilidas, lactonas macrocíclicas e derivados de amino-acetonitrila (AADs), cuja base química monepantel foi lançada em 2009 e chegou ao mercado nacional em 2012. O monepantel age em um subtipo de receptor nicotínico de acetilcolina (nAChR) específico de nematoides, resultando em alteração no fluxo de íons e levando à paralisia (KAMINSKY et al., 2008; LIFSCHITZ et al., 2014).

Antes dos AADs, o estado de resistência era alarmante no mundo todo (KAPLAN; VIDYASHANKAR, 2012; VERÍSSIMO et al., 2012), de maneira que o monepantel surgiu como a única alternativa eficaz para o tratamento em

rebanhos com resistência aos demais grupos de anti-helmínticos (KAMINSKY et al., 2008; LITTLE et al., 2011). Entretanto, assim como para as antigas classes de anti-helmínticos, em que a resistência foi detectada após poucos anos de uso (JAMES; HUDSON; DAVEY, 2009), já foram relatados casos de resistência a campo ao monepantel em caprinos na Nova Zelândia (SCOTT et al., 2013), em ovinos na Holanda (VAN DEN BROM et al., 2015), no Uruguai (MEDEROS; RAMOS; BANCHERO, 2014), na Austrália (SALES; LOVE, 2016; LAMB et al., 2017), no Brasil (CINTRA et al., 2016; ALBUQUERQUE et al., 2017; CIUFFA et al., 2017; MARTINS et al., 2017) e no Reino Unido (HAMER et al., 2018). Assim, é imprescindível retardar o estabelecimento da resistência, a fim de que os anti-helmínticos permaneçam efetivos por períodos mais longos, tendo em vista que o processo de desenvolvimento de um anti-helmíntico é muito mais demorado do que a velocidade de surgimento da resistência, e que a reversão da resistência é extremamente lenta ou até impossível (ROOS et al., 2004).

A resistência é um processo evolutivo no qual os indivíduos que sobrevivem aos tratamentos se reproduzem e transmitem seus genes à próxima geração (BARNES; DOBSON; BARGER, 1995). Como consequência, após poucas gerações, a frequência de indivíduos resistentes aumenta na população (BLACKHALL; PRICHARD; BEECH, 2008) e leva à falha nos tratamentos anti-helmínticos. Assim, os testes moleculares constituem a maneira mais precoce de detecção da resistência, pois identificam mutações mesmo em baixas frequências (a partir de 1%) na população (GASSER et al., 2008). Esses testes baseiam-se na avaliação de genes candidatos, relacionados ao mecanismo de ação de cada classe de anti-helmíntico, e da validação dos mesmos como marcadores moleculares de resistência. Entretanto, considerando que a resistência é uma característica quantitativa complexa, na qual múltiplas mutações contribuem para o fenótipo e, em grande parte, de maneira aditiva (GILLEARD, 2013), os estudos em genes candidatos não conseguem explicar toda a variância da característica. Dessa maneira, o advento e a acessibilidade das novas tecnologias de avaliação em escala genômica e a publicação do genoma de *H. contortus* (LAING et al., 2013; SCHWARZ et al., 2013) tornaram possível o estudo dos mecanismos moleculares globais envolvidos na resistência anti-helmíntica nesse parasita de grande importância veterinária. Além disso, as informações genômicas podem orientar o desenvolvimento de vacinas, novos tratamentos e de

estratégias para o silenciamento ou a edição de genes envolvidos na resistência.

Além da genética, há outro evento molecular que participa na manifestação dos fenótipos: a epigenética, definida como o estudo de processos que produzem um fenótipo herdável, mas que não dependem estritamente da sequência de DNA (LIEB et al., 2006). Dentre as modificações epigenéticas, as mais estudadas são a metilação do DNA e as modificações de histonas. A metilação do DNA ocorre pela adição de um grupamento metil na citosina, transformando-a em 5-metil-citosina, pela ação das DNA metiltransferases (DNMTs). Essa modificação participa na regulação da expressão gênica, no silenciamento de elementos repetitivos, na estabilidade cromossômica e como um sinal epigenético de memória transmitido durante a replicação do DNA (BLOMEN; BOONSTRA, 2011). As modificações de histonas — com destaque à metilação, à acetilação e à fosforilação — afetam diretamente a estrutura da cromatina e, portanto, estão ligadas a todos os processos celulares que requerem o acesso ao DNA: transcrição, replicação e reparo (ZENTER; HENIKOFF, 2013).

Já foi demonstrado que as mudas que ocorrem durante o ciclo de vida do parasita *Trichinella spiralis* são controladas por metilação do DNA (GAO et al., 2012), mas não há evidências da ocorrência desse fenômeno epigenético em *Caenorhabditis elegans* e em outros nove nematoides (GAO et al., 2012; PERFUS-BARBEOCH et al., 2014). Dessa maneira, a investigação da ocorrência de metilação em *H. contortus* irá permitir o avanço no conhecimento para posterior elucidação de sua participação no desenvolvimento de resistência anti-helmíntica no parasita, de maneira a permitir que eventos epigenéticos tornem-se alvos de novos terapêuticos, assim como tem sido feito para o controle da esquistossomose (PIERCE et al., 2012).

Assim, este trabalho busca avaliar os eventos genômicos envolvidos no estabelecimento da resistência ao anti-helmíntico monepantel em *H. contortus*, identificar os genes e as vias sob seleção e investigar a ocorrência de eventos epigenéticos em *H. contortus*. Essas informações poderão ser utilizadas para o diagnóstico precoce e o monitoramento da resistência anti-helmíntica, assim como para o desenvolvimento de fármacos ou de tratamentos alternativos para o controle do parasitismo por *H. contortus* em pequenos ruminantes.

1 Material e Métodos

Os experimentos foram aprovados pelo Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Embrapa Pecuária Sudeste (Protocolos nº. 06/2015 e 03/2017), e a saúde dos ovinos hospedeiros foi monitorada por médico-veterinário.

1.1 Exames parasitológicos

Para a contagem de ovos por grama de fezes — OPG (UENO; GONÇALVES, 1998) —, foram coletados 2 g de fezes diretamente da ampola retal dos ovinos, que foram diluídas em 28 mL de solução hipersaturada de cloreto de sódio e avaliadas em Câmara McMaster. A contagem de OPG foi obtida pela multiplicação do número total de ovos de *H. contortus* por 50.

Para a coprocultura (ROBERTS; O'SULLIVAN, 1950), as fezes recolhidas de bolsas coletoras foram homogeneizadas, umedecidas e cultivadas por sete dias em incubadora a 27°C. A seguir, as larvas infectantes (L₃) foram coletadas em água e armazenadas em geladeira a 4°C.

1.2 Infecção experimental

Para a infecção experimental, foram usados 12 ovinos desmamados, machos e fêmeas, das raças Santa Inês e Île de France, do rebanho da Embrapa Pecuária Sudeste. Os animais foram mantidos em baias, sem acesso às pastagens, e alimentados com silagem de milho à vontade. Animais que apresentaram contagem de OPG superior a 2 mil foram alimentados com cerca de 300 g de ração concentrada, com 23% de proteína bruta e 80% de nutrientes digestíveis totais, como suporte para a manutenção do estado sanitário dos hospedeiros sem a necessidade de tratamento anti-helmíntico.

Previamente à infecção artificial, os ovinos foram vermifugados com 10% de triclorfone (Neguvon solução oral; 1 mL/kg) para remoção da infecção natural por nematoides. Após sete e 14 dias do tratamento, amostras fecais foram coletadas para realização do exame de OPG e confirmação do *status* de animais livres de nematoides gastrintestinais.

Para o estabelecimento da infecção, os animais receberam, por via oral, de 4.000 L₃ a 5.000 L₃ de *H. contortus*, obtidas por coprocultura; enquanto os animais destinados ao abate para a recuperação de L₄ foram infectados com 10.000 L₃ (Figura 1). O OPG foi monitorado semanalmente, e as coproculturas foram realizadas a intervalos regulares conforme necessidades experimentais.

1.3 Indução da resistência ao monepantel por introgressão gênica

Para a obtenção de um isolado de *H. contortus* resistente ao monepantel para os estudos genômicos, foi utilizada a abordagem de introgressão de genes de resistência e avaliação da geração F2 dos intercruzamentos (SARGISON, 2009; REDMAN et al., 2012). Para tanto, ovinos das raças Île de France e Santa Inês foram utilizados como hospedeiros para o cruzamento recíproco entre dois isolados de *H. contortus* com fenótipos extremos de resistência ao monepantel: Resistente – Botucatu (ALBUQUERQUE et al., 2017) e Sensível – Embrapa2010 (CHAGAS et al., 2013), para posterior sequenciamento genômico (Figura 1).

Brevemente, cada isolado foi multiplicado em hospedeiros ovinos (sensível – Embrapa2010, no animal identificado com o nº. 392; e resistente – Botucatu, no animal de nº. 326), e as fezes coletadas dos ovinos foram destinadas à coprocultura para obtenção de L₃. A seguir, 10.000 L₃ de cada isolado foram usadas para infectar dois ovinos doadores (nº. 309 e nº. 296, respectivamente) para gerar as larvas L₄ para o cruzamento seguinte. Após 14 dias, os ovinos nº. 309 e nº. 296 foram eutanasiados para a recuperação de L₄ tardias, nas quais é possível determinar o sexo dos parasitas. Assim, imediatamente após a eutanásia, o abomaso foi removido e aberto em sua curvatura maior, e seu conteúdo foi recuperado em solução de NaCl a 0,85% aquecida (40°C), filtrado em malha de 1 mm e transferido para placas de Petri com solução salina para a separação de machos e fêmeas de *H. contortus*, em microscópio estereoscópico acoplado à platina aquecedora a 37°C (Figura 2).

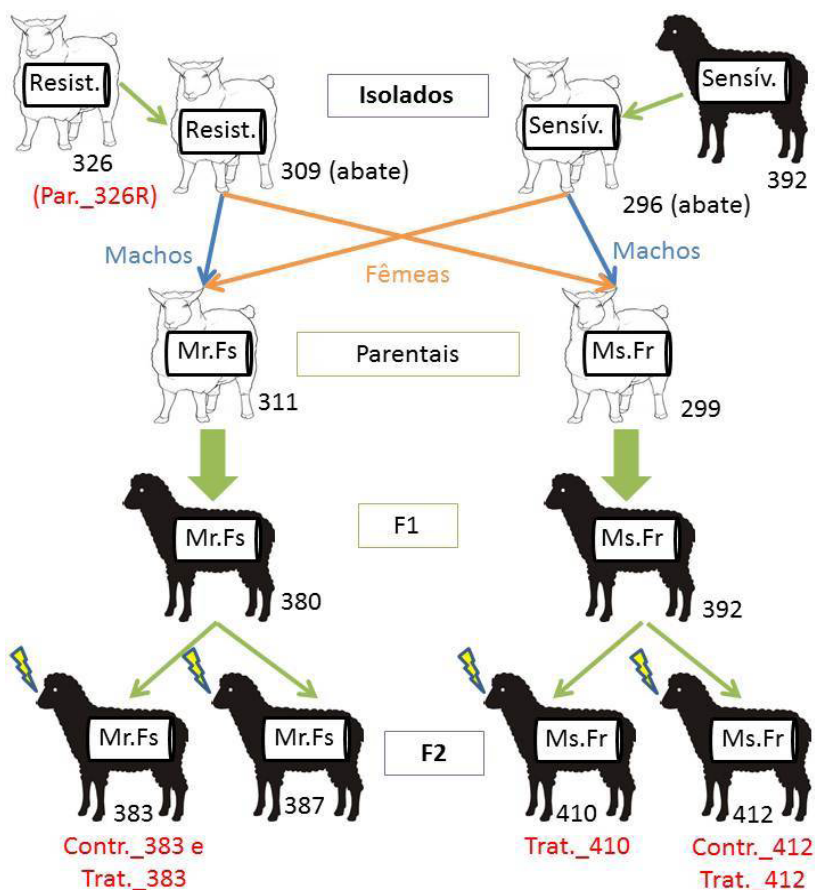


Figura 1. Introgressão de genes de resistência pelo cruzamento recíproco entre isolado resistente (Resist.; Botucatu) e sensível (Sensív.; Embrapa2010) ao monepantel mantidos em ovinos hospedeiros (no. 326 e no.392). Ovinos doadores (no. 309 e no. 296) foram infectados com L_3 e, após 14 dias, abatidos para a recuperação de larvas L_4 do abomaso. As larvas L_4 foram sexadas, e machos de um isolado com fêmeas do outro isolado (e vice-versa) foram inoculados cirurgicamente no abomaso de outros ovinos receptores (no. 311 e no. 299). Os descendentes dessa geração parental foram usados para infectar outros ovinos (no. 380 e no. 392); e os descendentes da geração F1 foram usados para infecção de mais dois ovinos cada (no. 383, no. 387, no. 410 e no. 412). Assim, os quatro ovinos, parasitados pela população F2, tiveram suas fezes e larvas recuperadas antes (grupo controle; Contr.) e após o tratamento com monepantel (grupo tratado; Trat.). Ovinos em cor branca: raça Île de France; ovinos em cor preta: raça Santa Inês; Mr.Fs: machos do isolado resistente cruzados com fêmeas do isolado sensível; Ms.Fr: machos do isolado sensível cruzados com fêmeas do isolado resistente. Raios amarelos indicam o tratamento com monepantel. Em vermelho estão destacadas as amostras destinadas ao sequenciamento genômico.

Os dois ovinos receptores (nº. 311 e nº. 299) receberam, por via intramuscular (IM), 20.000 UI/kg de penicilina benzatítica e 5 mg de dexametasona 24 horas antes do procedimento cirúrgico e diariamente, por cinco dias, após a cirurgia. Os animais foram anestesiados com uma associação de cloridrato de xilazina (0,2 mg/kg, via IM) e cloridrato de cetamina (3 mg/kg, via endovenosa) e posicionados em decúbito lateral esquerdo. Foi realizada uma incisão de 10 cm na pele, fáscia, músculo e peritônio, no flanco direito, entre a última costela e a pelve, 7 cm à direita e paralela à linha alba e 2 cm ventral à última costela. Posteriormente, foi feita a localização e a exteriorização do abomaso com o auxílio de uma pinça Allis para, em seguida, com uma agulha de calibre 14G acoplada à seringa, proceder à inoculação de aproximadamente 50 machos de um isolado e 50 fêmeas de outro isolado, veiculados em volume de 20 mL de solução salina (Figura 2). O animal nº. 299 recebeu machos (M) do isolado sensível (s) e fêmeas (F) do isolado resistente (r) - Ms.Fr, enquanto o animal nº. 311 recebeu o cruzamento recíproco - Mr.Fs.



Fotos: Juliana Sussat

Figura 2. Procedimento de abertura e lavagem do abomaso, recuperação do conteúdo abomasal, separação e sexagem de larvas L_4 de *H. contortus* sob microscópio estereoscópico em platina aquecedora; e inoculação cirúrgica das larvas L_4 em abomaso ovino.

1.4 Análises genômicas de *H. contortus* no modelo de resistência ao monepantel

1.4.1 Extração de DNA

Foram recuperadas larvas L₃ de *H. contortus* após cultura de fezes do animal hospedeiro do isolado parental resistente (Par._326R) e dos animais hospedeiros da geração F2 dos cruzamentos recíprocos (Mr.Fs: 383; Ms.Fr: 410 e 412) do grupo controle (Contr.), antes do tratamento (larvas resistentes e sensíveis), e do grupo tratado (Trat.), após o tratamento (larvas resistentes) com monepantel. Dessa maneira, seis amostras foram submetidas à extração de DNA para posterior sequenciamento genômico: Par._326R, Contr._383, Contr._412, Trat._383, Trat._410 e Trat._412 (em vermelho na Figura 1).

Para a extração de DNA, *pools* de 30.000 L₃ de *H. contortus* foram submetidas à remoção da cutícula com água sanitária, à congelação em nitrogênio líquido por cinco vezes e à extração de DNA com solvente orgânico, segundo protocolo previamente descrito (NICIURA et al., 2012).

A qualidade e a quantidade do DNA foram avaliadas por eletroforese em gel de agarose 1% em tampão TAE a 100V por 40 minutos e mensuração em NanoDrop e Qubit. O DNA foi congelado e enviado, em gelo seco via Fedex, para a empresa Novogene Corporation, nos Estados Unidos, local em que foi o realizado o sequenciamento genômico.

1.5 Sequenciamento genômico do pool de larvas

A primeira etapa na construção de bibliotecas para o sequenciamento de *reads* curtas consiste na fragmentação, enzimática ou física, do DNA. Assim, o DNA foi fragmentado aleatoriamente por sonicação em sequências de 350 bp de tamanho e destinado ao NEBNext DNA Library Prep Kit. Após reparo das extremidades, fosforilação da extremidade 5', ligação de cauda A à extremidade 3' e ligação dos adaptadores NEBNext, os fragmentos foram enriquecidos por PCR com o oligonucleotídeo P7 indexado e com o oligonucleotídeo P5. Para o controle de qualidade, as bibliotecas foram quantificadas em Qubit, diluídas para 1 ng/μL e avaliadas quanto ao tamanho

do inserto em Bioanalyzer. A seguir, a concentração efetiva das bibliotecas, que deve ser superior a 2 nM, foi determinada por qPCR.

Posteriormente, as bibliotecas indexadas de cada amostra foram agrupadas em *pools*, de acordo com a concentração efetiva e a produção esperada de dados, e destinadas ao sequenciamento *paired-end* PE 150 bp em plataforma Illumina HiSeq X.

1.6 Mapeamento e análises de bioinformática

Os dados brutos de sequenciamento foram convertidos de arquivos de imagem para *reads* de sequência por *base calling* com o *software* CASAVA (Illumina), e as sequências e as informações de qualidade de sequenciamento foram armazenadas em arquivo FASTQ.

Após o sequenciamento, as sequências brutas foram submetidas ao controle de qualidade pela determinação do *score* Phred e da distribuição dos erros de sequenciamento. Além disso, foi feita a filtragem dos dados brutos para a obtenção das sequências limpas por meio do descarte de *reads* quando contaminadas por adaptador; quando os nucleotídeos incertos (N) constituíam mais de 10% de cada *read*; e quando os nucleotídeos de baixa qualidade ($Q \leq 5$) constituíam mais de 50% de cada *read*.

A seguir, as *reads* limpas foram mapeadas na sequência de referência de *H. contortus* com o *software* BWA (LI; DURBIN, 2009), com os parâmetros “mem -t 4 -k 32 -M”; e as duplicatas foram removidas por SAMtools (LI et al., 2009) e agrupadas por Picard. Inicialmente, foi feito o mapeamento na sequência de referência de *H. contortus* do isolado australiano McMaster (SCHWARZ et al., 2013)¹. Em seguida, realizou-se o mapeamento na sequência do isolado endogâmico HMco3, versão 3, de Edimburgo, UK (LAING et al., 2013)². Como as taxas de mapeamento obtidas com o isolado HMco3 foram mais altas, esses dados foram utilizados nas etapas posteriores.

¹ BioProject PRJNA205202 - <ftp://ftp.ebi.ac.uk/pub/databases/wormbase/parasite/releases/WBPS10/species/haemonchus_contortus/PRJNA205202/haemonchus_contortus.PRJNA205202.WBPS10.genomic.fa.gz>.

² BioProject PRJEB506 - <ftp://ftp.ebi.ac.uk/pub/databases/wormbase/parasite/releases/WBPS10/species/haemonchus_contortus/PRJEB506/haemonchus_contortus.PRJEB506.WBPS10.genomic.fa.gz>.

A anotação, a partir do arquivo GFF³ do isolado MHco3 de *H. contortus*³, versão 3, foi feita com o uso de ANNOVAR (WANG; HAKONARSON, 2010).

A detecção de polimorfismos do tipo *Single Nucleotide Polymorphism* (SNP) e InDel (inserção ou deleção de sequência com até 50 bp) foi realizada por FreeBayes (GARRISON; MARTH, 2012), com os parâmetros “-0 -u -=”; qualidade de base superior a 20; e qualidade de mapeamento maior que 30. A detecção de variantes estruturais (SV; que consistem de deleção, duplicação, inserção, inversão e translocação com mais de 50 bp) foi feita por DELLY (RAUSCH et al., 2012); e de *Copy Number Variation* (CNV) por CNVnator (ABYZOV et al., 2011), com o parâmetro “-call 100”.

Os dados genômicos obtidos para as amostras Par._326R e Trat._410 serão utilizados em análises futuras de validação e busca por assinaturas de seleção. Dessa maneira, as análises descritas a seguir tratam da comparação feita entre duas amostras dos cruzamentos recíprocos (Mr.Fs e Ms.Fr) da geração F2 (Figura 1) do grupo controle e tratado com monepantel: 383 (Contr._383 vs. Trat._383) e 412 (Contr._412 vs. Trat._412).

A identificação de polimorfismos candidatos à resistência ao monepantel foi realizada por meio da comparação entre as amostras controle e tratadas quanto às diferenças encontradas por FreeBayes para os SNPs em cada sítio polimórfico. Posteriormente, para a redução de mutações candidatas, foi utilizado o SnpEff versão 4.3 (CINGOLANI et al., 2012), que determina potenciais efeitos das variantes em genes, transcritos, regiões regulatórias e consequências para as proteínas codificadas, e foram selecionadas as variantes assinaladas como de alto impacto.

Para os genes em que foram encontrados polimorfismos e diferenças entre os grupos controle e tratado, foram identificadas as proteínas codificadas (www.ncbi.nlm.nih.gov/genome/proteins/16936?genome_assembly_id=46408), os genes ortólogos em *C. elegans* no WormBase (<https://wormbase.org>) e WormBase ParaSite (<http://parasite.wormbase.org>) e as proteínas ortólogas em outras espécies por similaridade de sequência em alinhamento BLASTp (<https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>) para sequências proteicas não-redundantes.

³ <ftp://ftp.ebi.ac.uk/pub/databases/wormbase/parasite/releases/WBPS10/species/haemonchus_contortus/PRJEB506/haemonchus_contortus.PRJEB506.WBPS10.annotations.gff3.gz>.

Análises de enriquecimento e *gene ontology* para os genes com ortólogos em *C. elegans* foram realizadas por termos mais representados no WormBase (<https://wormbase.org/tools/enrichment/tea/tea.cgi>) e por teste de super-representação no Panther 13.1 (geneontology.org) para *C. elegans*, com o uso de teste exato de Fisher e correção *False Discovery Rate* (FDR) para testes múltiplos.

1.7 Identificação de diferenciação genética entre as populações

SNPs foram identificados com SAMtools - mpileup (LI et al., 2009) e sincronizados com o script perl mpileup2sync.pl de PoPoolation2 (KOFLER; PANDEY; SCHLÖTTERER, 2011). A contagem mínima do alelo menor foi definida como 6, e as coberturas mínima e máxima foram definidas como 20 e 200 por população, respectivamente. Frequências alélicas foram estimadas com snp-frequency-diff.pl em PoPoolation2. SNPs altamente diferenciados entre as populações do grupo controle e tratado foram identificados pelo cálculo da diferenciação genética (FST) pelo script fst-sliding.pl em PoPoolation2 de acordo com Hartl; Clark (2007). SNPs fortemente diferenciados foram inspecionados com o teste Cochran-Mantel-Haenszel (<https://sourceforge.net/p/popoolation2/wiki/Tutorial/>), que detecta mudanças consistentes nas frequências alélicas em várias réplicas biológicas, que, no caso deste trabalho, constituem as duas amostras (383 e 412).

O Pool-hmm (BOITARD et al., 2013) não pôde ser usado para a avaliação da diferenciação genética entre as populações de *H. contortus* em estudo, pois, apesar de o nematoide possuir 12 pares de cromossomos (REDMAN et al., 2008), seu genoma de referência está montado em 23.862 Scaffolds.

1.8 Investigação in silico de metilação do DNA

A investigação da ocorrência de metilação do DNA em *H. contortus* foi realizada de acordo com as metodologias descritas por Gao et al. (2012) e Perfus-Barbeoch et al. (2014).

Inicialmente, foi feita a busca *in silico*, por bioinformática, de genes ortólogos às DNA metiltransferases (DNMT) 1, 2 e 3 no genoma de *H. contortus* (taxid:6289), por meio de BLAST recíproco (BLASTp), para sequências proteicas não redundantes, considerando *E-value* < 10⁻⁵ e alinhamento de, no mínimo, 30% do tamanho da sequência. Para tanto, foram utilizados os IDs das sequências de DNMTs (*Enter Query Sequence*) descritas por Gao et al. (2012) e Perfus-Barbeoch et al. (2014) e também aquelas obtidas no UniProtKB (<http://www.uniprot.org/>) para outras espécies.

A seguir, o grau de metilação do DNA em *H. contortus* foi calculado pela determinação da distribuição da razão CpG observada/esperada (CpGo/e) no transcriptoma. Para tanto, no banco público de *expressed sequenced tags* (EST) do NCBI (NCBI-dbEST) para *H. contortus* (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucest/?term=haemonchus+contortus>), foram identificadas as ESTs do parasita que, em seguida, foram filtradas para as sequências com tamanho ≥ 500 bp (500:5000[Sequence Length]; [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucest/?term=\(Haemonchus+contortus%5BOrganism%5D\)+AND+500%3A5000%5BSequence+Length%5D](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucest/?term=(Haemonchus+contortus%5BOrganism%5D)+AND+500%3A5000%5BSequence+Length%5D)). A razão CpGo/e nessas sequências foi determinada no *CpG Island Promoter Detection* (CpGProD; <http://doua.prabi.fr/software/cpgprod>). Para sequências maiores de 1.000 bp, o cálculo da razão CpGo/e foi feito no *Sequence Manipulation Suite* (http://www.bioinformatics.org/sms2/cpg_islands.html), no EMBOSS Newcpgreport (http://www.ebi.ac.uk/Tools/seqstats/emboss_newcpgreport/) e por meio da fórmula descrita por Shimizy; Takahashi; Tomita (1996), em que W corresponde ao número de nucleotídeos:

$$CpGo_e = \frac{\text{Número de CpG}}{\text{Número de C x Número de G}} \cdot \frac{W^2}{W - 1}$$

A distribuição das razões CpGo/e no transcriptoma de *H. contortus* foram analisadas no SAS por meio dos testes de normalidade e de Kolmogorov – Smirnov (K-S).

2 Resultados e Discussão

2.1 Indução da resistência ao monepantel por introgressão gênica

Os resultados semanais de OPG para cada ovino hospedeiro das gerações de *H. contortus* durante a introgressão de genes de resistência ao monepantel estão apresentados na Figura 3.

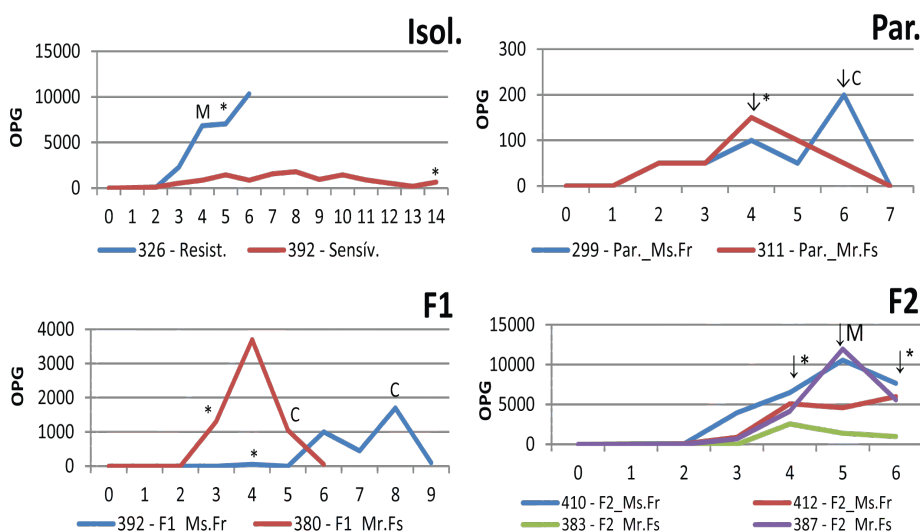


Figura 3. Contagem semanal de OPG nos ovinos hospedeiros das gerações (Isol. – isolado, Par. - parental, F1 e F2) de *Haemonchus contortus* durante a introgressão de genes de resistência ao monepantel. Resist.: isolado resistente; Sensiv.: isolado sensível; M: tratamento com monepantel; C: tratamento com closantel; *: coprocultura para obtenção de larvas L₃ utilizadas nas etapas experimentais seguintes; Mr.Fs: machos do isolado resistente cruzados com fêmeas do isolado sensível; Ms.Fr: machos do isolado sensível cruzados com fêmeas do isolado resistente.

O procedimento para a introgressão de genes de resistência ao monepantel (Figura 3) levou 125 dias, contados a partir da data da infecção artificial dos animais destinados ao abate (07/06/2017) até a coleta de fezes dos animais sete dias após o tratamento com monepantel para a obtenção de larvas da população F2 do grupo tratado (10/10/2017), para posterior sequenciamento

genômico. Assim, trata-se de um procedimento demorado e trabalhoso, que requer abate e cirurgia de ovinos hospedeiros e, portanto, a busca por estratégias de substituição dessa metodologia por técnicas *in vitro* deve ser incentivada.

Como esperado, os valores de OPG começaram a aumentar na segunda semana após a infecção artificial por via oral com larvas L₃ de *H. contortus* (Figura 3 – Isol., F1 e F2); e na primeira semana após a inoculação cirúrgica abomasal de larvas L₄ (Figura 3 – Par.).

O *status* de resistência ao monepantel do isolado Resistente Botucatu foi comprovado com a eficácia de 0% observada sete e 15 dias após o tratamento do animal 326 com Zolvix (Figura 3 – Isol.). Considerando que valores de eficácia abaixo de 90% indicam resistência anti-helmíntica (VERÍSSIMO et al., 2012), o sucesso da introgressão de genes de resistência ao monepantel em isolado susceptível e, por consequência, a viabilidade de utilização da geração F2 dos intercruzamentos para a detecção dos genes de resistência, foi comprovado pela reduzida eficácia observada para o monepantel sete dias após tratamento dos animais 383 (28,6% de eficácia), 387 (53,1%), 410 (27,5%) e 412 (0%) (Figura 3 – F2). Essa variação fenotípica observada entre as populações de parasitas sugerem herança poligênica para a característica de resistência ao monepantel.

Como foi observado que os parasitas resistentes ao monepantel apresentaram sensibilidade ao closantel, os ovinos hospedeiros que retornaram ao rebanho ao final dos experimentos foram tratados com essa base química (Figura 3 – Par e F1) para a eliminação dos nematoides gastrintestinais resistentes.

Antes das infecções artificiais, os hospedeiros foram tratados com triclorfone para a eliminação da infecção natural por nematoides gastrintestinais, que foi confirmada por pelo menos duas contagens de OPG. Mesmo com esse cuidado, dois animais apresentaram elevação de OPG antes de 18 dias após a infecção, ou seja, antes do tempo esperado para que as larvas L₃ atingissem a fase adulta e comecem a depositar ovos. Presumimos, então, que o tratamento pode não ter garantido a eliminação completa dos parasitas e, por esse motivo, grande atenção foi dada à classificação das larvas recuperadas após o abate tanto quanto ao sexo quanto ao estágio de L₄, para posterior inoculação cirúrgica.

2.2 Análises genômicas de *H. contortus* no modelo de resistência ao monepantel

2.2.1 Extração de DNA

O DNA obtido de *pool* de 30.000 L₃ de *H. contortus* das amostras Par._326R, Contr._412, Contr._383, Trat._410, Trat._412 e Trat._383 foi avaliado por eletroforese em gel de agarose (Figura 4) e quantificado em NanoDrop e em Qubit (Tabela 1).

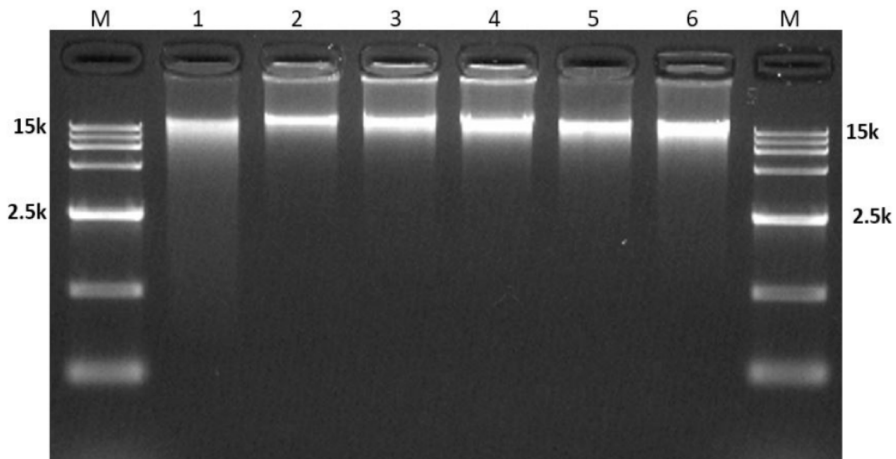


Figura 4. Eletroforese em gel de agarose corado com brometo de etídeo de DNA genômico extraído de *pool* de 30.000 L₃ de *Haemonchus contortus*. Amostras 1: Par._326R; 2: Contr._383; 3: Trat._383; 4: Contr._412; 5: Trat._412; 6: Trat._410. M: marcador de tamanho.

Fonte: Novogene (2018b).

Tabela 1. Quantificação em Qubit e avaliação de razão de absorvâncias em Nano-Drop de amostras de DNA extraído de *pool* de 30.000 L₃ de *H. contortus*.

Amostra	Concentração (ng/μL)	OD ₂₆₀ /OD ₂₈₀
Par._326R	121	1,99
Contr._383	53,2	1,95
Trat._383	110	1,92
Contr._412	191	1,85
Trat._412	126	1,94
Trat._410	146	1,96

Fonte: Novogene (2018b).

O DNA para o sequenciamento genômico deve ser íntegro, puro e em quantidade adequada, conforme os seguintes critérios: $OD_{260}/OD_{280} > 1,8$, concentração > 50 ng/mL e quantidade total de DNA > 1 μg. Apesar da leve contaminação proteica, em razão da extração com solvente orgânico sem purificação do DNA em membrana de sílica, e da moderada degradação do DNA na amostra Par._326R (Figura 4), as amostras passaram no controle de qualidade e foram consideradas adequadas para o sequenciamento. A extração de DNA com purificação em coluna de sílica foi testada com o QIAmp Mini Kit, mas não resultou em quantidade de DNA suficiente para o sequenciamento genômico (dados não apresentados).

2.2.2 Sequenciamento genômico do *pool* de larvas

O controle de qualidade do sequenciamento evidenciou score Phred entre 30 (Q30, taxa de erro de 0,1%) e 40 (Q40, taxa de erro de 0,01%) para as amostras (Figura 5).

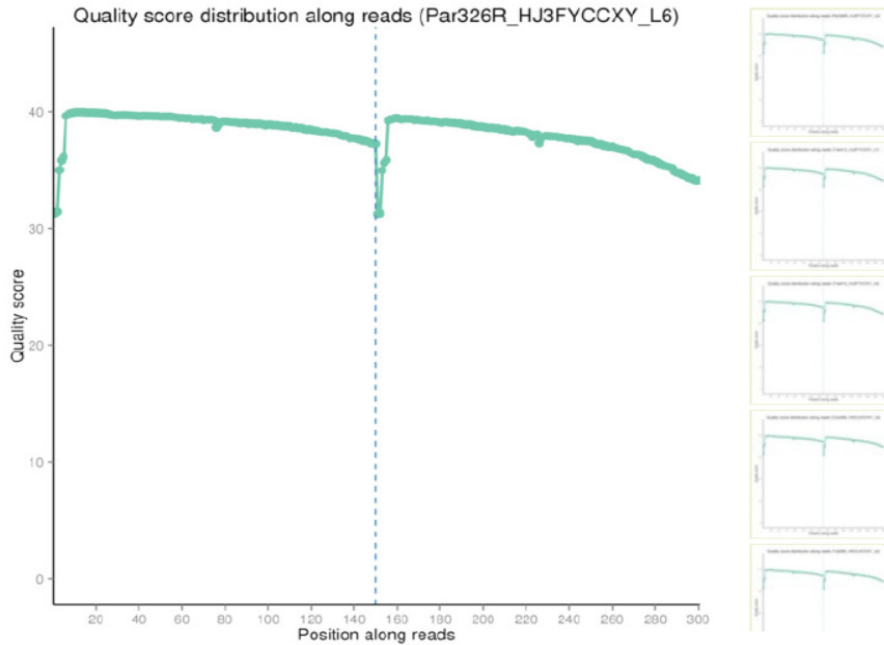


Figura 5. Distribuição da qualidade de sequenciamento. O eixo x mostra a posição da base dentro da *read* e o eixo y mostra o *score* Phred médio de todas as *reads* em cada posição. Os dados *paired-end* são apresentados juntos, com a primeira PE 150 bp para a *read* 1 e a seguinte para a *read* 2. A imagem maior refere-se à amostra Par._326R, e as imagens menores à direita referem-se, de cima para baixo, às amostras Trat._412, Trat._410, Contr._383, Trat._383 e Contr._412.

Fonte: Novogene (2018a).

Para as taxas de erro de sequenciamento, relacionadas à qualidade de base da sequência obtida, os valores obtidos (Figura 6) enquadram-se nas características esperadas para a distribuição de erros: 1) aumento da taxa de erro com o tamanho das *reads* devido ao consumo de reagentes, ao dano ao DNA alvo pela irradiação a laser e ao acúmulo de erros durante os ciclos de sequenciamento; 2) maior taxa de erro para as primeiras bases do que nas outras posições, refletindo os erros de leitura durante os primeiros ciclos de calibração do instrumento.

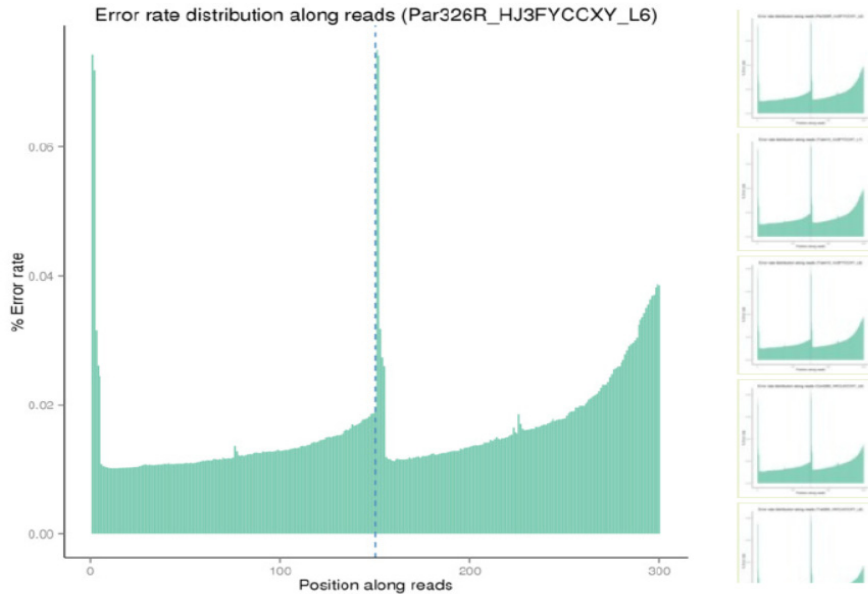


Figura 6. Distribuição dos erros de sequenciamento. O eixo x mostra a posição da base dentro da read e o eixo y mostra a taxa média de erro de todas as reads em cada posição. Os dados paired-end são apresentados juntos, com a primeira PE 150 bp para a read 1 e a seguinte para a read 2. A imagem maior refere-se à amostra Par._326R, e as imagens menores à direita referem-se, de cima para baixo, às amostras Trat._412, Trat._410, Contr._383, Trat._383 e Contr._412.

Fonte: Novogene (2018a).

A filtragem dos dados brutos (223,8G) resultou em média 99,5% de dados limpos (222,7G; Tabela 2), indicando produção de quantidade suficiente de dados.

Tabela 2. Dados de sequenciamento genômico de amostras de *Haemonchus contortus*.

Dados	Par_326R	Contr_383	Trat_383	Contr_412	Trat_412	Trat_410
Reads brutas	126566181	118161995	120073108	122832209	130421126	128426756
Dados brutos	38 G	35,4 G	36 G	36,8 G	39,1 G	38,5 G
Dados limpos	37,8 G	35,3 G	35,8 G	36,6 G	38,9 G	38,3 G
Cobertura	102,2 X	95,4 X	96,8 X	98,9 X	105,1 X	103,5 X
Efetivo	99,52%	99,47%	99,43%	99,43%	99,49%	99,49%
Erro	0,01%	0,01%	0,01%	0,01%	0,01%	0,01%
Q20	96,28%	96,13%	95,97%	95,92%	96,31%	96,53%
Q30	91,63%	91,19%	90,88%	90,87%	91,58%	92,02%
GC	43,33%	43,21%	43,2%	43,21%	43,25%	43,25%

Q20: porcentagem de bases com score Phred maior que 20; Q30: porcentagem de bases com score Phred maior que 30; GC: porcentagem de G e C no total de bases.

Fonte: Novogene (2018a).

As taxas de mapeamento na sequência de referência de *H. contortus* do isolado australiano McMaster (SCHWARZ et al., 2013) variaram de 54,95% a 55,49%, enquanto o mapeamento na sequência do isolado HMco3 (LAING et al., 2013) resultou em valores de 79,12% a 79,43% e cobertura de 64,54 a 71,22X após alinhamento. Assim, o mapeamento na sequência de referência do isolado HMco3 foi utilizado nas etapas posteriores de anotação e detecção de polimorfismos.

A quantidade e a anotação dos polimorfismos detectados no sequenciamento genômico das amostras de *H. contortus* estão apresentados nas Tabelas 3 a 6. Para SNPs (Tabela 3), o número de transições variou de 6.147.368 a 6.588.649; de transversões, de 3.258.139 a 3.521.627; a razão transição/transversão, de 1,859 a 1,896; e a taxa de heterozigose, de 27,180% a 29,176%. Para InDel (Tabela 4), o número total de inserções variou de 384.230 a 406.965; de deleções, de 421.021 a 464.301; e a taxa de heterozigose, de 2,109% a 2,164%. Para SVs (Tabela 5), nenhuma inserção foi detectada. Para as CNVs, que constituem um tipo de variação estrutural de deleção ou de duplicação no genoma, as informações estão descritas na Tabela 6.

Tabela 3. Número e anotação de SNP detectados em amostras de *Haemonchus contortus* após sequenciamento genômico.

Amostra	Upstream (1Kb TSS)		Exon		Intron	Splicing	Downstream (1Kb TTS)	Upstream/Downstream (2kb)		Intergênico	Total
	SG	SL	SN	NSN				Downstream	Upstream		
Par_326R	486.625	1.448	480	378.243	111.179	3.158.365	1.162	435.206	34.343	4.832.791	9.405.507
Confr_383	519.212	1.507	515	431.776	122.111	3.374.496	1.286	462.672	36.730	5.151.634	10.063.061
Trat_383	518.904	1.498	517	428.628	121.712	3.367.520	1.269	462.492	36.475	5.132.218	10.030.002
Confr_412	524.929	1.600	514	413.457	121.606	3.401.588	1.280	464.796	36.192	5.183.734	10.096.137
Trat_412	511.976	1.572	505	388.251	116.504	3.310.449	1.246	453.726	34.672	5.088.240	9.852.873
Trat_410	511.425	1.555	495	392.893	117.331	3.322.704	1.271	455.327	34.834	5.097.012	9.880.351

Sítio de Início de Transcrição: TSS; Stop Gain: SG; Stop Loss: SL; Sinônimo: SN; Não sinônimo: NSN; Sítio de terminação de transcrição: TTS.

Fonte: Novogene (2018a).

Tabela 4. Número e anotação de InDel detectados em amostras de *Haemonchus contortus* após sequenciamento genômico.

Amostra	Upstream		Exon				Intron		Splicing	Downstream	Upstream/Downstream	Intergênico	Total
	SG	SL	FD	FI	Non-FD	Non-FI	Intron						
Par_326R	47.075	77	48	1.450	1.166	996	833	324.196	529	47.678	3.887	466.907	831.538
Confr_383	49.332	77	46	1.459	1.137	1.020	794	337.416	540	49.825	4.137	486.501	863.076
Trat_383	49.343	83	50	1.470	1.158	1.016	811	338.286	514	49.680	4.127	486.173	863.293
Confr_412	51.267	85	52	1.559	1.201	1.054	838	353.867	576	51.990	4.297	505.693	892.459
Trat_412	51.592	84	47	1.628	1.156	1.078	850	354.989	575	51.998	4.266	507.216	894.817
Trat_410	51.616	87	47	1.625	1.182	1.072	863	356.703	580	52.403	4.334	510.074	899.093

Stop Gain: SG; Stop Loss: SL; Frameshift Deletion: FD; Frameshift Insertion: FI.

Fonte: Novogene (2018a).

Tabela 5. Número e anotação de SV detectados em amostras de *Haemonchus contortus* após sequenciamento genômico.

Amostra	Upstream	Éxon	Downstream	Intron	Upstream/ Downstream	Intergênico	Splicing	DEL	INV	BND	DUP	Total
Par. 326R	1.125	5.685	1.158	6.180	58	13.885	26	20.611	3.454	156.468	4.052	184.585
Contr. Trat383	1.857	9.523	1.904	10.022	90	23.579	50	31.484	10.363	226.905	5.178	273.930
Contr. Trat412	2.192	11.717	2.180	11.338	116	26.004	49	42.151	6.615	217.005	4.830	270.601
Trat. 410	888	4.457	920	5.047	38	11.475	31	14.994	3.987	143.302	3.875	166.158

Deleção: DEL; Inversão: INV; Translocação: BND; Duplicação DUP.

Fonte: Novogene (2018a).

Tabela 6. Número e anotação de CNV detectados em amostras de *Haemonchus contortus* após sequenciamento genômico.

Amostra	Upstream	Éxon	Intron	Downstream	Upstream/ Downstream	Intergênico	DUP	DEL	Tamanho DUP (bp)	Tamanho DEL (bp)	Total
Par. 326R	272	7.055	147	260	54	7.441	6.959	8.272	190.800.700	61.079.600	15.231
Contr. 383	244	6.924	126	260	50	6.793	7.224	7.175	206.671.900	51.524.000	14.399
Trat. 383	254	6.886	120	245	50	6.836	7.268	7.124	207.654.500	50.751.000	14.392
Contr. 412	270	7.149	136	244	45	7.028	7.442	7.432	207.186.000	53.543.900	14.874
Trat. 412	275	7.167	134	264	48	7.476	7.288	7.976	202.267.500	55.072.400	15.364
Trat. 410	277	7.143	126	263	44	7.452	7.318	7.988	202.626.200	55.463.900	15.306

Deleção: DEL; Duplicação DUP.

Fonte: Novogene (2018a).

2.2.3 Investigação de genes associados à resistência ao monepanel

Em razão do grande volume de dados gerados e de polimorfismos identificados, a investigação de genes associados à resistência ao monepanel, apresentada no presente trabalho, foi restrita a SNPs e InDels.

Inicialmente, foram analisados os SNPs, detectados por FreeBayes, que apresentaram diferenças na base do alelo entre os grupos Controle e Tratado, resultando em 642.268 SNPs diferentes entre Contr._383 e Trat._383 e em 686.157 SNPs diferentes entre Contr._412 e Trat._412, dos quais foram selecionados os 35.829 SNPs comuns a ambas as comparações (Tabela 7).

Tabela 7. Número e anotação de SNPs diferentes entre grupos controle e tratado com monepanel nas amostras de *Haemonchus contortus*.

Anotação	Contr. e Trat. 383	Contr. e Trat. 412	Contr. e Trat. 383 e 412
Upstream	32.846	35.489	3.923
Éxon	33.595	31.187	3.915
Íntron	211.945	225.809	24.291
Éxon/Splicing	2	5	1
Splicing	69	56	1
Downstream	30.052	30.495	3.389
Upstream/Downstream	2.347	2.471	309
Intergênico	331.412	360.645	38.874
Total	642.268	686.157	35.829

Fonte: Novogene (2018a).

Para a análise de mutações candidatas funcionais, os 3.915 SNPs, comuns às comparações, detectados em éxons (Tabela 7) foram classificados em sinônimos (2.884), não sinônimos (845), *stop gain* (13), *stop loss* (7) e desconhecidos (166). Como os SNPs não sinônimos promovem modificação de aminoácidos nas proteínas, e os SNPs do tipo *stop loss* e *stop gain* alteram a terminação da transcrição e, portanto, o produto proteico, tais SNPs (865) foram considerados as potenciais mutações causais candidatas à resistência ao monepanel em *H. contortus*. Para esses SNPs, foram identificadas as proteínas codificadas e os genes ortólogos em *C. elegans* descritos no

WormBase, e foram excluídos os SNPs sem informações sobre proteínas (*unknown, unnamed, predicted* e *hypotetical proteins*) ou sem ortólogos, resultando em 576 SNPs (Tabela 8).

Vale destacar o caráter multialélico dos SNPs em *H. contortus* (Tabela 8), pois muitos deles possuem até três diferentes alelos para o mesmo sítio polimórfico.

Tabela 8. Posição (Pos) no Scaffold (Scaf) e alelos de referência (R) e alternativo (A) para os SNPs em éxons do tipo não sinônimos (NSN), stop gain (SG) e stop loss (SL), candidatos à associação à resistência ao monepantel em *Haemonchus contortus*, e identificação do gene, da proteína codificada e do ortólogo em *C. elegans*.

Scaf	Pos	R	A	Tipo	Gene ID	Proteína ID	Nome da Proteína	UniProt	Ortólogo	Descrição*
2	134559	G	A	NSN	HCOI00640400	CDJ856649.1	CRE-FBN-1 protein	U6NWN0	npp-14	Nucleoporina. Codifica parte do complexo nucleoporo que participa no transporte nucleio-citoplasmático.
	136265	A	C,G	NSN						
	508301	T	C	NSN	HCOI00642300	CDJ856668.1	Hypothetical protein CBG16702	-	F48E3.4	Atividade de endopeptidase do tipo serina.
6	448664	T	G	NSN	HCOI01054100	CDJ94690.1	Hypothetical protein, variant	-	C25H3.11	Ortólogo à VPS13D humana.
	187123	A	G	NSN	HCOI00356700	CDJ80873.1	Proteophosphoglycan ppg4	U6NNY3	-	-
12	369192	A	C	NSN	HCOI00463100	CDJ81523.1	Nidogen and G2 nidogen fibulin G2F and EGF calcium-binding and EGF and Low-density lipoprotein receptor domain containing protein	U6NQ99	nid-1	Componente estrutural da membrana basal e conecta lamina às redes de colágeno IV. Participa em posicionamento de neurônios, direcionamento de axônios e transmissão sináptica colinérgica.
	489387	T	A,G	NSN	HCOI00463700	CDJ81529.1	Zinc finger and Nuclear hormone receptor domain containing protein	U6NJL8	nhr-145, nhr-213, nhr-54, nhr-127, nhr-170, nhr-216, nhr-84, nhr-218, nhr-288, nhr-30, nhr-37, nhr-178, nhr-231, nhr-232, nhr-142, nhr-102	Atividade de ligação de DNA específica de sequência e de ligação de ion zinco.
	202697	A	G, T	NSN	HCOI02103400	CDJ84798.1	Conserved hypothetical protein CHF02464 domain containing protein	-	F40F8.11	Ortólogo à SNRPD1 humana.
18	278027	C	T	NSN	HCOI02103900	CDJ84803.1	Myosin-10	U6P075	B0432.7	Ortólogo à KIAA1524 humana.
	107188	T	C,G	NSN	HCOI00820300	CDJ85219.1	p15	U6NVH3	-	-
19	121781	T	G	NSN	HCOI00820400	CDJ85220.1	LOC443605 protein	U6NU58	T05H4.10	Ortólogo à URB1 humana.
	108673	G	T	NSN	HCOI01057100	CDJ86439.1	RNA-directed DNA polymerase (Reverse transcriptase) domain containing protein	U6NYU5	-	-
29	109193	A	C,T	NSN	HCOI01251500	CDJ88864.1		U6P5V1	-	-
	49287	G	T	NSN	HCOI01251500	CDJ88864.1		U6PB13	T28H10.3	Atividade de peptidase.
33	*86595	C	A	SG	HCOI01156200	CDJ89961.1	Peptidase C13 domain containing protein	U6P8Z8	fan-1	Atividade de hidrolase nas pontes de éster.
	178291	A	G	NSN	HCOI01159100	CDJ89969.1	VRR-NUC domain containing protein			

Scaf	Pos	R	A	Tipo	Gene ID	Proteína ID	Nome da Proteína	UniProt	Ortólogo	Descrição*
34	164610	G	A	NSN	HCOI00163600	CDJ90199.1	Protein C05C10.5, isoform b	U6P9P8	C05C10.5	Necessário para morfologia corpórea, segregação cromossômica e desenvolvimento embrionário.
	238071	C	T	NSN	HCOI00164100	CDJ90204.1	Metallophosphoesterase domain containing protein	U6P9R9	pph-1	Atividade de hidrolase.
	382882	G	C	NSN	HCOI00164500	CDJ90208.1	Stem cell self-renewal protein Piwi domain containing protein	U6PFN4	rde-1	Membro da família Argonauta e PIWI, necessário para RNAi.
35	341159	T	A	NSN	HCOI01499800	CDJ90447.1	Zinc finger and Bromodomain domain containing protein	U6PDY3	-	-
	363879	G	A	NSN	HCOI01605000	CDJ91587.1	D-isomer specific 2-hydroxyacid dehydrogenase domain containing protein	U6PH73	C31C9.2	Ortólogo à PHGDH humana.
43	11849	G	T	NSN	HCOI01676400	CDJ92155.1	Zinc finger domain containing protein	U6PDY2	sut-2	Atividade de ligação de ion metal.
	168868	G	T	NSN	HCOI01678100	CDJ92172.1	Endonuclease exonuclease phosphatase domain containing protein	U6PFW9	-	-
44	33594	G	A	NSN	HCOI01694300	CDJ92349.1	RHGF-2	U6PFT1	-	-
	248916	A	G	NSN	HCOI01727800	CDJ92545.1	C-type lectin and Fibrinogen domain containing protein	U6PF03	T15B7.1	Afetado por organofosforado.
45	250261	G	A	NSN						
	205922	G	A	NSN	HCOI00686300	CDJ93036.1	Patched domain containing protein	U6PJS4		Codifica proteína específica de nematoides de domínio sensível a esterol (SSD). Necessário para muda de L ₃ para adulto e para crescimento e locomoção.
49	52661	G	A,C	NSN	HCOI01800700	CDJ93161.1	Cyclin-dependent kinase inhibitor domain containing protein	U6PK45	cki-2	Participa na progressão do ciclo celular durante a embriogênese.
	52724	T	A,G	NSN						
50	52853	G	C,T	NSN	HCOI01816100	CDJ93351.1	Arginyl-tRNA synthetase and DALR anticodon binding domain containing protein	U6PKQ4	rars-2	Atividade de ligase arginine-tRNA e de ligação a nucleotídeo.
	279954	T	G	NSN	HCOI01855800	CDJ93617.1	Putative glycosyltransferase	U6PN50	F35C11.4	Ortólogo à proteína transmembrana TMEM246 humana.
52	279972	G	A	NSN	HCOI01998600	CDJ95063.1	Unnamed protein product	U6PUF0	T24C12.3	Atividade de hidrolase em pontes glicosil.
	254583	T	A,G	NSN	HCOI02009100	CDJ95152.1	Protein C45E5.1	U6PSL4	-	-
64	103390	G	A	NSN	HCOI02009800	CDJ95159.1	Epoxide hydrolase and Alpha beta hydrolase fold-1 domain containing protein	U6PNS2	W01A11.1	Atividade hidrolase cis-estilbeno-óxido.
	219900	T	A	NSN	HCOI02011000	CDJ95171.1	Protein T19A5.3, isoform a	U6PQU9	T19A5.3	Enriquecido em célula precursora da linhagem germinativa e hipoderme.

Scaf	Pos	R	A	Tipo	Gene ID	Proteína ID	Nome da Proteína	UniProt	Ortólogo	Descrição*
65	66417	T	C	NSN	HCOI01740600	CDJ95273.1	Laminin G domain containing protein	U6PV01	T19D12.6	Afetado por organofosforado.
68	70974	G	A,T	NSN	HCOI02048700	CDJ95608.1	Ribosomal protein L37e domain containing protein	U6PVW5	rpl-37, W01D2.1	Afetado por organofosforado.
73	65538	A	C,T	NSN	HCOI02113600	CDJ96107.1	LPXTG-motif cell wall anchor domain protein	U6PVR7	-	-
	299842	G	T	NSN	HCOI02115900	CDJ96130.1	Peptidase M13 domain containing protein	U6PQ75	nep-12	Codifica neprilisina que regula a sinalização de pequenos peptídeos.
74	196395	T	A,G	NSN	HCOI02124000	CDJ96222.1	Hypothetical protein CBG03215	-	T21B10.3	Enriquecido em célula muscular da parede corporea, linhagem germinativa e neurônios.
80	283126	T	A	NSN	HCOI02172500	CDJ96853.1	Ion transport domain containing protein	U6PY8	glt-2	Codifica um canal de cálcio ativado por receptor.
83	25348	T	A	NSN	HCOI00016400	CDJ97123.1	Protease inhibitor I8 domain containing protein	U6PZE8	-	-
	30336	A	G	NSN	HCOI00016600	CDJ97125.1	DNA RNA non-specific endonuclease and Coatomer domain containing protein	U6PT29	cope-1	Necessário para viabilidade larval, locomoção e crescimento.
84	149101	G	A,T	NSN	HCOI00050700	CDJ97224.1	DNA RNA helicase domain containing protein	U6PUL2	-	-
	293373	A	C,G	NSN	HCOI00052200	CDJ97239.1	F-box associated region domain containing protein	U6PUM2	C14B1.3	Codifica motivo que promove interações proteína-proteína.
85	235177	A	C	NSN	HCOI00059600	CDJ97305.1	Proteinase inhibitor I2 domain containing protein	U6PTM3	mec-1	Necessário para comportamento mecânico-sensorial.
	75871	C	T	NSN	HCOI00080800	CDJ97458.1	PAS fold-3 domain containing protein	U6PZX3	cky-1	Codifica membro da família proteica bHLH-PAS.
87	137493	C	T	NSN	HCOI00081300	CDJ97463.1	EGF and EGF calcium-binding and Notch region and Notch and Ankyrin domain containing protein	U6PZX5	-	-
	161016	C	G	NSN	HCOI00081500	CDJ97465.1	Nematode cuticle collagen and Collagen triple helix repeat domain containing protein	U6PU20	-	-
90	83547	G	C	NSN	HCOI01893100	CDJ97711.1	RNA-directed DNA polymerase (Reverse transcriptase) domain containing protein	U6PZX5	-	-
	83611	A	T	NSN						
92	272395	A	T	NSN	HCOI00119500	CDJ97874.1	NADH-flavin oxidoreductase NADH oxidase domain containing protein	U6PWD0	F17A9.4, F17A9.5, T10B5.8, F56D5.3, W06H8.2, Y73C8C.10	Atividade de ligação a FMN e de oxidoreductase.
94	60115	T	A	NSN				U6Q0J9	F26D11.1	Atividade de kinase.
	60433	A	G	NSN	HCOI00129500	CDJ98038.1	Unnamed protein product	U6PWV8	R08A2.7	Enriquecido em neurônios.
	237361	C	T	NSN	HCOI00131100	CDJ98054.1	Protein R08A2.7			

Scaf	Pos	R	A	Tipo	Gene ID	Proteína ID	Nome da Proteína	UniProt	Ortólogo	Descrição*
96	32979	G	C	NSN	HCOI00149800	CDJ98239.1	Hypothetical protein CBG11990	-	Y47G6A.32	Enriquecido em neurônios.
97	248069	G	T	NSN	HCOI00157300	CDJ98335.1	Dsm1/GD2/4645-PA	U6PWH7	-	-
98	265180	T	A	NSN	HCOI00165300	CDJ98402.1	LPXTG-motif cell wall anchor domain protein	U6Q0A0	T05C12.4	Enriquecido na faringe.
101	37006	T	C	NSN	HCOI00187300	CDJ80225.1	Integrase domain containing protein	U6NF02	-	-
	69069	C	T	NSN	HCOI00187500	CDJ80227.1	Protein of unknown function DUF167 domain containing protein	-	W01A8.2	Ortólogo à C15orf40 humana.
103	242465	T	C,G	NSN	HCOI00200800	CDJ80391.1	Regulator of nonsense transcripts 1-like isoform	U6NIR7	-	-
104	69781	C	G	NSN	HCOI00207900	CDJ80465.1	Tyrosine protein kinase domain containing protein	U6NFL8	F09A5.2	Atividade de quinase de tirosina.
109	8833	C	T	NSN	HCOI00242000	CDJ80802.1	RNA-directed DNA polymerase (Reverse transcriptase) domain containing protein	U6NLL5	-	-
113	119702	A	G	NSN	HCOI00267600	CDJ81078.1	Thrombospondin domain containing protein	U6NPH4	-	-
114	188070	G	A	NSN	HCOI00275600	CDJ81127.1	WD40 repeat domain containing protein	U6NMG4	F46C5.9	Ortólogo à TBL2 humana.
120	195543	T	A	NSN	HCOI00311300	CDJ81537.1	Endonuclease exonuclease phosphatase domain containing protein	U6NNL8	-	-
123	174095	T	G	NSN	HCOI00328100	CDJ81708.1	DNA helicase and EF hand domain containing protein	U6NRC3	cku-80	Efeito no crescimento, locomoção, postura de ovos e defeitos vulvares.
137	179194	A	T	NSN	HCOI00407200	CDJ82548.1	DNA replication factor Dna2 domain containing protein	U6NTR5	dna-2	Helicase endonuclease e dependente de ATP envolvida na replicação e reparo do DNA. Necessário para desenvolvimento embrionário e larval.
138	13832	C	T	NSN	HCOI00412300	CDJ82599.1	Uncharacterised kinase D1044.1 domain containing protein	U6NMQ5	E02C12.12	Enriquecido na musculatura da parede corpórea e em neurônios.
	118845	A	C,T	NSN	HCOI00413300	CDJ82609.1	Protein Y39B6A.16	U6NMR7	-	-
145	248340	A	T	NSN	HCOI00492300	CDJ83006.1	Endonuclease-reverse transcriptase	U6NR57	-	-
148	222631	T	C	NSN	HCOI00507500	CDJ83149.1	Glycoside hydrolase and Glycosyl hydrolases 38 domain containing protein	U6NPB2	aman-2	Envolvido na maturação de glicoproteínas.
152	116179	A	C	NSN	HCOI00523100	CDJ83387.1	Peptidase C1A domain containing protein	U6NTW7	-	-
160	2931	T	C	NSN	HCOI00574400	CDJ83819.1	Endonuclease-reverse transcriptase	U6NRB3	-	-
	171693	T	A	NSN	HCOI00574800	CDJ83823.1	Peptidase M1 domain containing protein	U6NXE8	-	-
163	5518	G	T	NSN	HCOI00582400	CDJ83941.1	Peptidase A1 domain containing protein	U6NTS9	-	-

Scaf	Pos	R	A	Tipo	Gene ID	Proteína ID	Nome da Proteína	UniProt	Ortólogo	Descrição*
164	231353	A	C, T	NSN	HCOI00594800	CDJ84012.1	Protein Simiate (inferred by orthology to a human protein)	Q9NX38	F54F2.7	Ortólogo à FAM1206A humana.
174	101819	A	G	NSN	HCOI01408400	CDJ84501.1	Hypothetical protein CBG06638	-	W02H5.2	Ortólogo à KPTN humana.
178	51702	A	C	NSN	HCOI00671600	CDJ84689.1	EGF calcium-binding and Nidogen domain containing protein	U6NTV2	B0393.5	Atividade de ligação de íon cálcio.
181	219405	G	A	SG	HCOI00695100	CDJ84863.1	AMP-dependent synthetase ligase domain containing protein	U6P0C5	acs-3	Atividade catalítica.
207	127976	G	A	NSN	HCOI00808700	CDJ85961.1	Transmembrane protein adipocyte-associated 1 homolog (inferred by orthology to a C. elegans protein)	Q18936	tpa-1	Ortólogo à TPRA1 humana.
213	23713	C	A	NSN	HCOI00833500	CDJ86173.1	Putative 5-3 exonuclease domain containing protein	U6P416	xrn-1	Codifica uma exoribonuclease 5'-3', necessária para embriogênese.
214	128505	A	G	NSN	HCOI00838100	CDJ86218.1	Protein CHCH-3	U6P481	chch-3	Enriquecido na hipoderme, linhagem germinativa, intestino, célula muscular e neurônio.
223	131165	G	C	NSN	HCOI00838200	CDJ86219.1	Exostosin and YhhN domain containing protein	U6NYB2	-	-
223	69752	C	T	NSN	HCOI00871300	CDJ86566.1	Protein SAS-6	U6P1A2	sas-6	Essencial para a duplicação do centríolo.
224	2408	A	G	NSN	HCOI00874500	CDJ86595.1	NAD dependent epimerase/dehydratase	U6NY14	-	-
224	33384	T	A	NSN	HCOI00874800	CDJ86598.1	Transcription initiation protein SPT3	U6P591	-	-
227	50980	A	C	NSN	HCOI00875000	CDJ86600.1	Protein of unknown function DUF13 domain containing protein	-	F20D6.2	Enriquecido em célula muscular da parede corpórea e neurônio.
227	84317	C	T	NSN	HCOI00884700	CDJ86723.1	Zinc finger domain containing protein	U6P5P1	F57C9.4	Ortólogo à ZNF humana.
235	125362	A	T	NSN	HCOI00922600	CDJ87012.1	WHEP-TRS and Aminoacyl-tRNA synthetase and Anticodon-binding domain containing protein	U6P444	gars-1	Codifica membro da sintetase glicil-tRNA que afeta viabilidade embrionária e manutenção do fuso na anáfase.
240	142201	A	C, G	NSN	HCOI00937200	CDJ87199.1	MOFRL domain containing protein	U6P102	C13B9.2	Ortólogo à GLYCYTK humana.
249	139737	T	C	NSN	HCOI00970500	CDJ87483.1	Intraflagellar transport protein 172 homolog	U6P7T2	osm-1	Afeta a resistência à ivermectina.
249	181336	C	G	NSN	HCOI00970800	CDJ87486.1	Dpse/GA28568-PA	U6P3Z0	-	-
249	181388	A	T	NSN	HCOI00970800	CDJ87486.1	Dpse/GA28568-PA	U6P3Z0	-	-
260	87080	C	A	NSN	HCOI01009100	CDJ87872.1	Endoglin CD105 antigen domain containing protein	U6P6M0	cutl-29	Afetado por organofosforado.
264	184719	A	G	NSN	HCOI01026700	CDJ88009.1	Nematode-specific EB region domain containing protein	U6P3C0	pqn-25	Produto proteico contém domínio rico em glutamina/asparagina
271	21824	A	G	NSN	HCOI01081000	CDJ88245.1	DNA repair nuclease domain containing protein	U6P2S6	mus-81	Atividade de ligação ao DNA e de nucleasse.

Scaf	Pos	R	A	Tipo	Gene ID	Proteína ID	Nome da Proteína	UniProt	Ortólogo	Descrição*
272	41921	C	A	NSN	HCOI01088800	CDJ88286.1	RNA-directed DNA polymerase (Reverse transcriptase) domain containing protein	U6P6A9	-	-
	96420	G	T	NSN	HCOI01277600	CDJ88432.1		U6P869	-	-
	99294	T	A,C	NSN	HCOI01277700	CDJ88433.1	SCP extracellular domain containing protein	U6PAL8	-	-
	99336	A	C,T	NSN						
277	102109	T	C	NSN	HCOI01277800	CDJ88434.1		U6P4K9	-	-
	41577	C	A,G	NSN	HCOI01123400	CDJ88650.1	Unnamed protein product	U6F3V8	ets-4	Atividade de fator de transcrição de ligação ao DNA.
293	167410	G	T	NSN	HCOI01161700	CDJ88968.1	Putative NPIP-like protein LOC100132247-like	U6PC13	-	-
301	67340	A	C	NSN	HCOI01192500	CDJ89252.1	DNA topoisomerase	U6PAL2	Y48C3A.14	Atividade de ligação ao DNA e de topoisomerase I.
304	109992	A	G	NSN	HCOI01202600	CDJ89333.1	RNA-directed DNA polymerase (Reverse transcriptase) domain containing protein	U6PD51	-	-
310	122547	G	A	NSN	HCOI01226000	CDJ89532.1	Ground region domain containing protein	U6PB99	grd-12	Codifica proteína envolvida em sinalização intercelular. Necessário para crescimento, locomoção e morfogênese vulvar.
	72954	C	A,T	NSN						
	77942	C	T	NSN	HCOI01243600	CDJ89692.1	Protein NPHP-4	U6PBR6	nphp-4	Necessário para quimiotaxia, duração da vida e comportamento reprodutivomasculino.
317	81560	T	G	NSN						
	35965	G	A	NSN	HCOI00859700	CDJ89800.1	Lipid-binding serum glycoprotein domain containing protein	U6P764	T19C3.5	Atividade de ligação de lipídeo.
321	52548	A	T	NSN	HCOI00859800	CDJ89801.1	CRE-CED-11 protein	U6PAL0	ced-11	Codifica um canal de ion transmembrana e um efetor <i>downstream</i> da cascata de apoptose.
	92514	T	G	NSN	HCOI01259100	CDJ89851.1	Vps52 Sac2 domain containing protein	U6PAQ7	vps-52	Ortólogo à Vps52p GARP de levedura.
324	10018	T	A	NSN	HCOI01268000	CDJ89908.1	Beta-N-acetylglucosaminidase domain containing protein	U6PEQ0	oga-1	Ortólogo à O-GlcNAcase humana.
331	123766	A	G	NSN	HCOI01287800	CDJ90014.1	Serine/threonine-protein kinase haspin (inferred by orthology to a human protein)	Q81F76	hasp-2, hasp-1	Codifica um homólogo à proteína kinase haspin.
337	51133	T	C	NSN	HCOI01307300	CDJ90128.1	RNA-directed DNA polymerase (Reverse transcriptase) domain containing protein	U6PFB9	-	-
340	10563	A	G	NSN	HCOI01315000	CDJ90209.1	Tyroglobulin type-1 and Whey acidic protein and Protease inhibitor I8 and Superoxide dismutase domain containing protein	U6P9S2	T01D3.3	Atividade de ligação de ion metal e de inibição de peptidase.

Scaf	Pos	R	A	Tipo	Gene ID	Proteína ID	Nome da Proteína	UniProt	Ortólogo	Descrição*
345	102921	T	C	NSN	HCOI01359600	CDJ90320.1	RNA-directed DNA polymerase (Reverse transcriptase) domain containing protein	U6P8N8	-	-
346	93980	G	T	NSN	HCOI01326900	CDJ90340.1	Amylo-alpha-1 domain containing protein	U6P8Q5	agl-1	Ortólogo à AGL humana.
351	97545	A	C	NSN	HCOI01334700	CDJ90482.1	WD40 repeat domain containing protein	U6PE11	F02E9; 10	Ortólogo à WDR61 humana.
352	137271	C	A,G	NSN	HCOI01342400	CDJ90508.1	Endonuclease-reverse transcriptase	U6PGE8	-	-
353	83335	T	G	NSN	HCOI01344800	CDJ90531.1	Sulphate transporter and Sulphate transporter antisigma-factor antagonist STAS domain containing protein	U6PCL7	sulp-1	Pertence à família de sulfato permease de transportadores de ânions.
	*83336	G	A	SG						
356	63252	T	G	NSN	HCOI01355500	CDJ90602.1	Glutamate receptor and Ionotropic glutamate receptor domain containing protein	U6PEC1	glr-5	Codifica um receptor de glutamato ionotrópico.
	68250	T	A	NSN						
365	67397	C	G	NSN	HCOI01376300	CDJ90831.1	Spectrin repeat domain containing protein	U6PDI7	-	-
	71884	T	C	NSN						
368	26185	C	A	NSN	HCOI01382100	CDJ90887.1	RNA-directed DNA polymerase (Reverse transcriptase) domain containing protein	U6PF89	-	-
	26199	C	T	NSN						
	26500	C	T	NSN						
373	140102	A	C,T	NSN	HCOI01402200	CDJ90994.1	BRCT domain containing protein	U6PBX8	mus-101	Participa na formação de complexo de iniciação de replicação do DNA.
375	136891	T	A,G	NSN	HCOI01405600	CDJ91026.1	Sulfotransferase and Zinc finger domain containing protein	U6PE17	hst-1	Codifica enzima que catalisa N-desacetilação e N-sulfonação de resíduos N-acetilglucosamina em sulfato heparan.
395	88191	A	G	NSN	HCOI01464600	CDJ91464.1	Zinc iron permease domain containing protein	U6PD91	zip-2.2, zip-2.1	Atividade de transporte transmembrana de ion metal.
404	138070	G	A	NSN	HCOI01486900	CDJ91674.1	Magnesium transporter and Squalene phytoene synthase domain containing protein	U6PDW9	-	-
413	86571	A	G	NSN	HCOI01510600	CDJ91856.1	Peptidase M1 domain containing protein	U6PFG2	mmp-1	Codifica proteína da família M1 de metaloproteinases. Envolvido na migração de células musculares durante o desenvolvimento embrionário.
424	111868	G	A	NSN	HCOI01530200	CDJ92052.1	Ground region domain containing protein	U6PII7	gri-21	Codifica proteína envolvida em sinalização intercelular, com similaridade ao N-terminal do domínio Hedge de proteínas HEDGEHOG.

Scaf	Pos	R	A	Tipo	Gene ID	Proteína ID	Nome da Proteína	UniProt	Ortólogo	Descrição*
425	111352	G	A	NSN	HCOI01532800	CDJ92077.1	C. briggsae CBR-NPP-4 protein	U6PL5	npp-4	Envolvido no estabelecimento da orientação do fuso mitótico e constituinte estrutural do poro nuclear.
431	88795	A	C,G	NSN	HCOI01548300	CDJ92203.1	RNA-directed DNA polymerase (Reverse transcriptase) domain containing protein	U6PLA3	-	-
435	12807	G	T	NSN	HCOI01550100	CDJ92265.1	Transcription factor jumonji domain containing protein	U6PE92	jmjd-2	Ortólogo à Kdm4A, 4B e 4C humana, que promove desmetilação de H3K36 e H3K9.
438	115608	C	A,G	NSN	HCOI01642000	CDJ92316.1	Protein M28.8	U6PHS4	-	-
448	141112	C	T	NSN	HCOI01587500	CDJ92506.1	WD40 repeat domain containing protein	U6PIA2	chaf-2	Ortólogo à CHAF1B humana.
457	25188	C	T	NSN	HCOI01605400	CDJ92864.1	Pyridoxal phosphate-dependent decarboxylase domain containing protein	U6PGN6	tag-38	Atividade de carboxilase.
	25252	T	C	NSN						
460	19929	G	T	NSN	HCOI01613300	CDJ92732.1	Peptidase A1 domain containing protein	U6PKN5	-	-
	21458	C	T	NSN						
461	31083	T	C	NSN	HCOI01614600	CDJ92742.1	Zinc finger domain containing protein	U6PKP4	2L52.1	Codifica proteína com similaridade de sequência a fatores de transcrição zinc finger da família GLI.
463	75240	G	C	NSN	HCOI01622200	CDJ92772.1	Protein Y17G9B.5	U6PKS2	Y17G9B.5	Ortólogo à ECSIT humana.
	80195	G	A,T	NSN						
	80271	T	G	NSN						
	80273	A	G	NSN	HCOI01629200	CDJ92814.1	Hypothetical protein CBG12992	-	ZK1290.10	Enriquecido no intestino e em neurônios.
	80280	C	T	NSN						
	80307	A	C,G	NSN						
476	77934	C	G	NSN	HCOI01645300	CDJ92979.1	PDZ domain containing protein	U6PHJ8	gopc-1	Ortólogo à GOPC humana.
482	139590	G	A	NSN	HCOI01455600	CDJ93064.1	POPLD domain containing protein	U6PHT2	-	-

Scaf	Pos	R	A	Tipo	Gene ID	Proteína ID	Nome da Proteína	UniProt	Ortólogo	Descrição*
484	103795	C	T	NSN	HCOI01656000	CDJ93083.1	Condensation and AMP-dependent synthetase ligase and Phosphopantetheine-binding domain containing protein	U6PNR8	nrps-1	Atividade catalítica e de ligação fosfopanteteína.
	123834	A	T	NSN						
491	90361	T	A	NSN	HCOI01671400	CDJ93209.1	Protein of unknown function DJUF644 domain containing protein	-	mltn-12	Enriquecido na hipoderme e no intestino.
	92088	A	T	NSN						
495	108415	C	T	NSN	HCOI01674500	CDJ93266.1	Ubiquitin-fold modifier-conjugating enzyme 1 domain containing protein	U6PKI5	ufc-1	Ortólogo à UFC1 humana.
500	81505	A	C	NSN	HCOI01683700	CDJ93365.1	Hypothetical protein CBG01471	-	F41E6.17	Enriquecido em neurônios.
501	10560	G	A	NSN	HCOI01684900	CDJ93378.1	Proteinase inhibitor I2 domain containing protein	U6PPM6	wrn-1	Atividade de inibidor de endopeptidase do tipo serina.
				NSN						
512	10893	G	C	NSN	HCOI01705400	CDJ93508.1	DNA RNA helicase and RQC and Helicase RNase D C-terminal domain containing protein	U6PPZ7	cya-1	Helicase, ATPase dependente de DNA e exonuclease, com papel na replicação, recombinação e reparo, associação ao envelhecimento.
	10901	C	A	NSN						
	19211	T	A,G	NSN						
	98497	C	A,T	NSN						
522	98921	G	A	NSN	HCOI01705600	CDJ93510.1	Cyclin domain containing protein	U6PL54	abu-13	Produto proteico com domínio rico em glutamina/asparagina.
	99101	C	A	NSN						
523	83511	G	A	NSN	HCOI00162500	CDJ93657.1	Ferric-chelate reductase 1 protein	U6PN89	C05D12.1	Ortólogo à FRRS1 humana.
	83511	C	G	NSN						
530	78839	A	G	NSN	HCOI01013500	CDJ93758.1	Forkhead-associated and Double-stranded RNA binding and Peptidase C19 domain containing protein	U6PQT3	usp-46	Codifica uma protease de cisteína, regula níveis de receptor glutamato GLR-1.
	81867	C	G	NSN						
	81868	T	G	NSN						
	110213	T	A,G	NSN						
534	114879	C	G	NSN	HCOI01013700	CDJ93760.1	Myosin head and IQ calmodulin-binding region and Myosin tail 2 domain containing protein	U6PIJ3	hum-5	Atividade de ligação de ATP e motora.
	53911	C	A	NSN						
540	109014	A	C	NSN	HCOI01736000	CDJ93806.1	Peptidase C7A domain containing protein	U6PM13	-	-
546	50638	A	C	NSN	HCOI01749500	CDJ93912.1	Peptidase M24B and Peptidase M24 domain containing protein	U6PP05	K12C11.1	Ortólogo à PEPTIDASE D humana.
				NSN						
					HCOI01756000	CDJ93978.1	C-type lectin domain containing protein	U6PRC4	clec-180	Afetado por organofosforado.

Scaf	Pos	R	A	Tipo	Gene ID	Proteína ID	Nome da Proteína	UniProt	Ortólogo	Descrição*
548	8916	G	C, T	NSN	HCOI01764200	CDJ93999.1	Hydantioaseoxoprolinase and Hydantoinase oxoprolinase and Hydantoinase B oxoprolinase domain containing protein	U6PKH3	Y38F2AR.12	Atividade catalítica.
		T	C	NSN	HCOI01783400	CDJ94201.1	Ras domain containing protein	U6PN36	C56E6.2	Atividade de ligação a GTP.
564	39249	T	C	NSN	HCOI01785600	CDJ94225.1	Endonuclease exonuclease phosphatase domain containing protein	U6PJV5	-	-
	39280	T	C	NSN	HCOI01785600	CDJ94225.1	Endonuclease exonuclease phosphatase domain containing protein	U6PJV5	-	-
573	43372	G	A	NSN	HCOI01798000	CDJ94349.1	S phase cyclin A-associated protein in the ER	U6PLH6	Y6B3B.4	Ortólogo à SCAPER humana.
	52471	G	A	NSN	HCOI01798200	CDJ94351.1	C2 calcium-dependent membrane targeting domain containing protein	U6PNK3	Y37H9A.3	Ortólogo à CC2D1B humana.
583	5023	C	G	NSN			Extracellular ligand-binding receptor domain containing protein	U6PLU6	-	-
	6594	T	A	NSN	HCOI01813500	CDJ94479.1	Extracellular ligand-binding receptor domain containing protein	U6PLU6	-	-
	8226	T	A	NSN			Extracellular ligand-binding receptor domain containing protein	U6PLU6	-	-
	8235	G	A	NSN			Extracellular ligand-binding receptor domain containing protein	U6PLU6	-	-
586	13576	T	G	NSN	HCOI01217100	CDJ94511.1	Carboxyl transferase domain containing protein	U6PNZ6	F02A9.4	Ortólogo à MCCC2 humana.
	3853	T	A	NSN	HCOI01825900	CDJ94594.1	Transmembrane protein 170 and Cell surface receptor IPT TIG and Metallophosphoesterase domain containing protein	U6PM62	sec-5	Componente do complexo excisto para endocitose e morfologia normal do intestino.
593	6323	G	A	NSN	HCOI01828900	CDJ94605.1	Golgi autoantigen, golgin subfamily a, 4	U6PKU5	-	-
	45093	T	A, G	NSN	HCOI01829200	CDJ94608.1	Golgi autoantigen, golgin subfamily a, 4	U6PT55	npp-21	Ortólogo à TPR humana.
595	105433	A	G	NSN	HCOI01834400	CDJ94641.1	ATP dependent DNA ligase and BRCT domain containing protein	U6PPC2	lig-4	Associado à resistência à radiação ionizante e reparo de quebras de dupla fita do DNA. Afeta crescimento, locomoção, postura de ovos e morfologia vulvar.
	45404	G	C	NSN	HCOI01862600	CDJ94951.1	Ankyrin domain containing protein	U6PQ93	mel-11	Ortólogo à subunidade regulatória da fosfatase associada à miosina do músculo liso. Regulação negativa da morfogênese durante o desenvolvimento embrionário.
624	13763	G	A	NSN	HCOI01865700	CDJ94979.1	Endonuclease exonuclease phosphatase domain containing protein	U6PN87	-	-
	5805	A	G	NSN	HCOI01870700	CDJ95010.1	Insulin-degrading enzyme (inferred by orthology to a human protein)	P14735	-	-

Scaf	Pos	R	A	Tipo	Gene ID	Proteína ID	Nome da Proteína	UniProt	Ortólogo	Descrição*
634	37856	G	T	NSN	HCOI01426200	CDJ95102.1	RNA-directed DNA polymerase (Reverse transcriptase) and Integrase domain containing protein	U6PSF9	-	-
650	121147	A	T	NSN	HCOI01897700	CDJ95298.1	Zinc finger domain containing protein	U6PV25	-	-
666	*42601	G	A,T	NSN	HCOI01917900	CDJ95474.1	Peptidase M12A domain containing protein	U6PPM5	nas-5	Codifica metaloprotease semelhante à astacina.
673	39113	T	C	NSN	HCOI01924300	CDJ95544.1	Self1 domain containing protein	U6PPT9	coa-7	Ortólogo à COA7 humana.
685	105767	T	G	NSN	HCOI01935600	CDJ95668.1	Methyltransferase type 11 domain containing protein	U6PW17	prmt-9	Atividade de metiltransferase.
692	12870 12874	G C	C G	NSN NSN	HCOI01945600	CDJ95750.1	Peptidase A1 domain containing protein	U6PP66	-	-
697	19675	G	A	NSN	HCOI01948200	CDJ95791.1	Zinc finger domain containing protein	U6PSM7	-	-
698	94563	T	A	NSN	HCOI01950100	CDJ95801.1	CRE-TWIK-11 protein	U6PSN7	-	-
699	87415	T	C	NSN	HCOI01950900	CDJ95810.1	RNA-directed DNA polymerase (Reverse transcriptase) domain containing protein	U6PPB7	-	-
704	36617	C	A,G	NSN	HCOI01957200	CDJ95882.1	Aminoacyl-tRNA synthetase and BTB-POZ domain containing protein	U6PV37	K08E4.7, bath-36, bath-38, Y59E9AL.8	Enriquecido em machos, expresso na faringe, hipoderme, célula muscular da parede corpórea, linhagem germinativa e neurônios.
717	32855	C	G,T	NSN	HCOI01971800	CDJ95994.1	Unnamed protein product	U6PR29	exos-9	Ortólogo à EXOSC9 humana.
719	64041 65698	A C	C G	NSN NSN	HCOI01978200	CDJ96014.1	Small-subunit processome domain containing protein	U6PR51	F27C1.6	Ortólogo à UTP14C humana.
728	918	A	T	NSN	HCOI01988900	CDJ96093.1	ATPase and Halobacid dehalogenase hydrolase domain containing protein	U6PXA7	-	-
731	101636	G	A	NSN	HCOI01990000	CDJ96139.1	Proteinase inhibitor I2 domain containing protein	U6PRH0	C10G8.3, Y49G5A.1, K11D12.6, K11D12.11, K11D12.7	Inibidor de atividade de endopeptidase de serina.
749	74868	G	C	NSN	HCOI02005300	CDJ96308.1	Heat shock protein Hsp20 domain containing protein	U6PXV9	hsp-12.3, hsp-12.6	Codifica pequena proteína de choque térmico, ateta duração da vida.
758	26290	A	G	NSN	HCOI02019500	CDJ96416.1	n/a	-	R10E11.6	Codifica uma V-ATPase necessária para a biogênese lisossomal.
771	99429	G	C,T	NSN	HCOI02033100	CDJ96551.1	Peptidase A1 domain containing protein	U6PUM5	-	-
777	856	G	T	NSN	HCOI02039400	CDJ96594.1	Immunoglobulin I-set domain containing protein	U6PST5	-	-

Scaf	Pos	R	A	Tipo	Gene ID	Proteína ID	Nome da Proteína	UniProt	Ortólogo	Descrição*
812	76479	T	C	NSN	HCOI02074200	CDJ96989.1	Integrase domain containing protein	U6PTX7	-	-
827	102241	G	A	NSN	HCOI02083000	CDJ97109.1	Venom allergen/ancylostoma secreted protein-like	U6PU97	-	-
838	48026	A	G	NSN	HCOI02092900	CDJ97202.1	Immunoglobulin I-set and immunoglobulin domain containing protein	U6PYJ6	-	-
842	35051	A	T	NSN	HCOI02097100	CDJ97249.1	Tyrosine protein kinase domain containing protein	U6PUM8	kin-32	Codifica uma quinase de adesão focal.
850	*61160	G	A,C	NSN	HCOI02106500	CDJ97315.1	WD40 repeat domain containing protein	U6PTN1	elpc-2	Ortólogo à Elp2 humana.
855	61176	A	G	NSN	HCOI02109500	CDJ97344.1	Similar to zinc finger protein	U6PUV1	attf-3	Enriquecido na linhagem germinativa.
865	68044	T	C,G	NSN	HCOI02121400	CDJ97434.1	BTB-POZ and Kelch repeat type 1 domain containing protein	U6PV35	-	-
865	70850	T	G	NSN	HCOI02121500	CDJ97435.1	CRE-PTT-16 protein	U6PTZ0	-	-
873	43957	G	A	NSN	HCOI02126700	CDJ97499.1	Presenilin spe-4 (inferred by orthology to a C. elegans protein)	Q01608	spe-4	Proteína transmembrana, necessária na espermatogênese.
880	53262	A	G	NSN	HCOI00553300	CDJ97545.1	Endonuclease-reverse transcriptase	U6PU92	-	-
880	53267	G	C	NSN	HCOI02018200	CDJ97602.1	Glycoside hydrolase domain containing protein	U6PZ66	-	-
888	12222	A	G	NSN	HCOI02018300	CDJ97603.1	Carboxylesterase domain containing protein	U6Q026	ges-1	Codifica uma carboxilesterase específica de intestino.
888	12241	G	T	NSN	HCOI02018600	CDJ97606.1	DeoxyUTP pyrophosphatase domain containing protein	U6PXM5	dut-1	Codifica uma dUTPase.
896	43392	G	A	NSN	HCOI02148400	CDJ97655.1	Aminotransferase and K Homology domain containing protein	U6PUJ1	ascc-1	Atividade de ligação a ácido nucleico.
900	8176	G	A	NSN	HCOI02151000	CDJ97719.1	NADH-flavin oxidoreductase NADH oxidase domain containing protein	U6PW10	F17A9.4, F17A9.5, T10B5.8, F56D5.3, W06H8.2, Y73C8C.10	Atividade de ligação a FMN e de oxidoreductase.
908	74915	T	C	NSN	HCOI02160400	CDJ97777.1	Unnamed protein product	U6PZ17	svr-31, svr-27, svr-28, svr-32, ops-1, svr-24, svr-19, svr-30, svr-17, svr-21, svr-25, svr-29, svr-26, svr-22	Expresso em neurônios.
913	12653	C	T	NSN	HCOI02161500	CDJ97819.1	Stretchin-Mick, isoform V	U6PW78	-	-

Scaf	Pos	R	A	Tipo	Gene ID	Proteína ID	Nome da Proteína	UniProt	Ortólogo	Descrição*
923	63091	T	A,G	NSN	HCOI02168300	CDJ97895.1	Cytochrome P450 domain containing protein	U6PV79	cyp-23A1	Codifica um citocromo P450. Funciona como monoxigenase dependente de NADPH contendo heme, associado à membrana, que catalisa o metabolismo oxidativo.
948	19020	C	A,G	NSN	HCOI00010000	CDJ98126.1	RNA-directed DNA polymerase (Reverse transcriptase) domain containing protein	U6PYR1	-	-
	22182	A	G	NSN	HCOI00010100	CDJ98127.1	Protein of unknown function DUF13 domain containing protein	-	C28H8.8	Afetado por organofosforado.
955	15109	G	A	NSN	HCOI00017900	CDJ98197.1	SNF2-related and DNA RNA helicase domain containing protein	U6Q021	T05A12.4	Ortólogo à SHPRH humana (helicase PHD RING de histona de ligação SNF2).
956	19519	G	T	NSN	HCOI00019700	CDJ98206.1	ABC transporter domain containing protein	U6PYX3	-	-
977	33838	A	T	NSN	HCOI00035900	CDJ98377.1	Protein ARK-1, isoform a	U6Q089	-	-
	87913	A	T	NSN	HCOI00036000	CDJ98378.1	RNA recognition motif domain containing protein	U6Q0T0	F11A10.7	Atividade de ligação a ácido nucleico.
978	*26279	G	A	SG	HCOI00036200	CDJ98380.1	Chaperonin Cpn60 TCP-1 and Basic leucine zipper domain containing protein	-	cct-5	Subunidade épsilon da chaperonina citosólica. Necessário para integridade osmótica embrionária, viabilidade, fertilidade, desenvolvimento vulvar e locomoção.
986	24698	C	T	NSN	HCOI00044200	CDJ98439.1	Protein C53A5.16	U6PXV6	C53A5.16	Ortólogo à PAPD4 humana.
987	48894	T	C	NSN	HCOI00040900	CDJ98447.1	Glycosyltransferase and Endonuclease V domain containing protein	U6Q0B9	C08H9.3	Ortólogo à ALG8 humana.
	48908	T	G	NSN						
989	20813	G	A	NSN	HCOI00045700	CDJ98460.1	Unnamed protein product, partial	U6PWU2	abt-5, abt-6, ced-7	Codifica um transportador ABC.
996	64746	C	T	NSN	HCOI00048800	CDJ98520.1	BTB Keich-associated and Keich repeat type 1 domain containing protein	U6PX02	-	-
1003	64085	T	A	NSN	HCOI00058000	CDJ80191.1	UDP-glucuronosyl UDP-glucosyltransferase domain containing protein	U6NI53	ugt-49	Atividade de transferase de grupos hexosil.
1023	64045	C	A,G	NSN	HCOI00070000	CDJ80330.1	3E324 (inferred by orthology to a C. elegans protein)	G5EEZ4	Y44F5A.1	Afetado por organofosforado.
1031	*52133	T	G	SG	HCOI00076300	CDJ80400.1	Endonuclease-reverse transcriptase	U6NFF1	-	-
1037	71185	C	G	NSN	HCOI02130500	CDJ80439.1	Peptidase C13 domain containing protein	U6NGB1	hpo-4	Atividade de transamidase ancorada por GPI e de peptidase.
1058	77354	A	G	NSN	HCOI00095500	CDJ80581.1	Hypothetical protein CBG13502	-	T21D12.7	Atividade de inibidor de endopeptidase do tipo serina.

Scaf	Pos	R	A	Tipo	Gene ID	Proteína ID	Nome da Proteína	UniProt	Ortólogo	Descrição*
1076	61293	C	T	NSN	HCOI00107500	CDJ80707.1	RIO2 kinase and RIO kinase domain containing protein	U6NLD4	riok-2	Envolvido no desenvolvimento larval de nematoide. Atividade de ligação a ATP e de kinase de serina/treonina.
1160	27413	T	C	NSN	HCOI00170100	CDJ81256.1	Major facilitator superfamily MFS-1 domain containing protein	U6NLC0	-	-
1162	80804	G	A	NSN	HCOI00175600	CDJ81274.1	Zinc finger domain containing protein	U6NIY0	-	-
1181	40152	C	G	NSN	HCOI00189100	CDJ81401.1	Peptidase M12A domain containing protein	U6NLP2	-	-
1186	66829	T	G	NSN	HCOI00190700	CDJ81423.1	SET domain and mariner transposase fusion	U6NQH1	-	-
1190	54037	C	T	NSN	HCOI00192000	CDJ81456.1	Tetratricopeptide TPR-1 and Tetratricopeptide TPR2 domain containing protein	U6NLU0	prx-5	Componente da maquinaria de importação peroxissomal.
1203	44318	T	C	NSN	HCOI00201200	CDJ81562.1	Putative nuclear protein (inferred by orthology to a S. mansoni protein)	G4VET7	gona-1	Envolvido na segregação cromossômica na meiose.
1209	23966	G	T	NSN	HCOI00206500	CDJ81584.1	AT hook domain containing protein	U6NJR9	-	-
	11810	C	A	NSN	HCOI00205900	CDJ81606.1	Protein D2005.4	U6NM77	-	-
1210	24199	G	A	NSN	HCOI00206100	CDJ81608.1	Protein C15H9.3	U6NQZ6	-	-
	24200	C	T	NSN	HCOI00206100	CDJ81608.1	Protein C15H9.3	U6NQZ6	-	-
1224	25934	G	C,T	NSN	HCOI00217300	CDJ81676.1	RWD and Zinc finger domain containing protein	U6NMF4	F56D2.5, F56D2.2	Atividade de proteína transferase. Envolvido na resposta imune inata.
	45977	A	G	NSN	HCOI00217500	CDJ81678.1	containing protein	U6NR62	-	-
1233	25322	A	T	NSN	HCOI00219900	CDJ81730.1	Cullin and Cullin protein and Glycosyl transferase domain containing protein	U6NUJ5	cul-6, cul-1	Necessário para a progressão da fase G1 para G0 e G2 do ciclo celular e na cascata de apoptose.
1241	18909	A	G	NSN	HCOI00229600	CDJ81785.1	Endonuclease-reverse transcriptase	U6NJB6	-	-
	19045	A	C	NSN	HCOI00229600	CDJ81785.1	Endonuclease-reverse transcriptase	U6NJB6	-	-
1262	63835	A	G	NSN	HCOI00244200	CDJ81894.1	Kelch repeat type 1 and Kelch repeat type 2 and Actin-binding domain containing protein	U6NKP9	Y50D7A.1	Ortólogo à FBXO42 humana.
1272	10807	G	T	NSN	HCOI00249500	CDJ81948.1	EGF receptor domain containing protein	U6NS04	-	-
	17910	C	G	NSN	HCOI00249500	CDJ81948.1	EGF receptor domain containing protein	U6NS04	-	-
1282	54948	C	G	NSN	HCOI00257100	CDJ82006.1	Integrase domain containing protein	U6NNC6	-	-
1296	66492	T	C	NSN	HCOI00266200	CDJ82097.1	Integrase domain containing protein	U6NQ86	-	-
1304	59801	A	C,T	NSN	HCOI00273200	CDJ82189.1	Unnamed protein product	U6NLJ5	F58B3.4	Ortólogo à ESF1 humana.

Scaf	Pos	R	A	Tipo	Gene ID	Proteína ID	Nome da Proteína	UniProt	Ortólogo	Descrição*
1312	30645	G	A	NSN	HCOI00278600	CDJ82244.1	WD40 repeat and SmaII-subunit processome domain containing protein	U6NLT6	Y45F10D.7	Necessário para desenvolvimento embrionário e larval e formação de rRNA 18S.
1321	63894	G	C	NSN	HCOI00284400	CDJ82292.1	Cytochrome P450 domain containing protein	U6NQV8	cyp-13A8, cyp-13A5, cyp-13A10, cyp-13A11, cyp-13A6, cyp-13A7, cyp-13A1, cyp-13A2, cyp-13A4, cyp-13A3, cyp-13A12	Codifica um citocromo P450. Funciona como monooxigenase dependente de NADPH contendo heme, associado à membrana, que catalisa o metabolismo oxidativo. Afeta locomoção, crescimento e duração da vida.
	63903	C	T	NSN						
	1341	71145	A	G						
1351	3349	C	A,G	NSN	HCOI00303200	CDJ82438.1	Acyl-CoA thioesterase domain containing protein	U6NTF4	C17C3.3, C17C3.1	Atividade de acil-CoA hidrolase.
1354	49731	G	A	NSN	HCOI00304700	CDJ82460.1	von Willebrand factor and C-type lectin domain containing protein	U6NL64	-	-
	1358	71981	A	C,T	NSN	HCOI00307900	NUDIX hydrolase domain containing protein	U6NRA8	-	-
1361	3628	G	C	NSN	HCOI00308400	CDJ82500.1	CRE-NDG-4 protein	U6NLA0	ndg-4	Expresso no sincício e intestino.
1362	70159	A	C	NSN	HCOI00309200	CDJ82508.1	Metallophosphoesterase domain containing protein	U6NMM4	T23G7.2	Atividade de hidrolase.
	70174	A	G	NSN	HCOI00317800	CDJ82590.1	EGF and Hyalin and GCC2 GCC3 domain containing protein	U6NLI6	elec-78	Atividade de ligação de ion cálcio.
1378	14677	G	A	NSN	HCOI00323800	CDJ82650.1	Condensation and AMP-dependent synthetase ligase and Phosphopantetheine-binding domain containing protein	-	nrps-1	Atividade catalítica e de ligação fofopanteteína.
1388	18475	A	G	NSN	HCOI00326200	CDJ82688.1	Zinc finger domain containing protein	U6NU49	-	-
1394	61517	A	C	NSN	HCOI00337300	CDJ82814.1	RNA-directed DNA polymerase (Reverse transcriptase) domain containing protein	U6NNE2	-	-
	61532	T	A	NSN						
	61586	A	C	NSN						
1416	49997	C	G	NSN	HCOI01273200	CDJ83186.1	RNA recognition motif domain containing protein	U6NRR6	sup-26	Funciona na determinação do sexo.
	50045	C	A	NSN						
1487	51743	C	T	NSN						

Scaf	Pos	R	A	Tipo	Gene ID	Proteína ID	Nome da Proteína	UniProt	Ortólogo	Descrição*
1490	37913	C	T	NSN	HCOI00380700	CDJ83214.1	GPS domain containing protein	U6NPL6	mith-2	Ortólogo a receptor acoplado à proteína G de adesão. ADGRG2, ADGRE2 e ADGRG7 humano.
1491	66092	T	C	NSN	HCOI00381100	CDJ83218.1	Pepitidase S28 domain containing protein	U6NVQ6	-	-
1504	19891	C	G	NSN	HCOI00390500	CDJ83295.1	Nematode cuticle collagen and Collagen triple helix repeat domain containing protein	U6NNL3	col-118	Constituinte estrutural da cutícula.
	45986	T	C,G	NSN	HCOI00390600	CDJ83296.1	Dpse/GA28568-PA	U6NS07	-	-
1512	64278	A	G	NSN	HCOI00395600	CDJ83355.1	RNA-directed DNA polymerase (Reverse transcriptase) domain containing protein	U6NNR7	-	-
1538	45584	A	G	NSN	HCOI00409400	CDJ83472.1	Hypothetical protein CBG06122 containing protein	-	F40F11.4	Atividade de ligação de ion cálcio.
	3441	C	T	NSN	HCOI00409900	CDJ83485.1	Zinc finger domain containing protein	U6NP27	-	-
1540	16911	A	T	NSN	HCOI00410000	CDJ83486.1	Pepitidase A22B domain containing protein	U6NSH4	imp-1	Codifica uma protease aspártica intramembrana.
	35445	G	A	NSN	HCOI00410400	CDJ83490.1	Pepitidase M24B and Pepitidase M24 domain containing protein	U6NP32	K12C11.1	Ortólogo à PEPTIDASE D humana.
	40968	A	T	NSN						
1555	57648	G	A	NSN	HCOI00425300	CDJ83567.1	Protein T13H5.6; Uncharacterized protein	U6NUC2	T13H5.6	Ortólogo à NKAIN humana.
1556	41113	T	A	NSN	HCOI00425700	CDJ83571.1	Nematode cuticle collagen and Collagen triple helix repeat and Nucleic acid binding and Aminoacyl-tRNA synthetase domain containing protein	U6NSP7	col-74, dpy-17	Constituinte estrutural da cutícula.
1594	5495	C	A	NSN	HCOI00449200	CDJ83783.1	Pepitidase M12A domain containing protein	U6NXB9	-	-
	5578	T	C	NSN						
1619	57182	G	C	NSN	HCOI00462800	CDJ83904.1	TFIIH p62 subunit and BSD and Aminoacyl-tRNA synthetase domain containing protein	U6NRL3	sars-2	Codifica uma sintetase seriI-rRNA mitocondrial. Necessário para morfologia pos-embrionária e taxa de crescimento.
1630	*52088	A	G	SL	HCOI00469500	CDJ83958.1	RNA-directed DNA polymerase (Reverse transcriptase) domain containing protein	U6NXR9	-	-
1649	18913	C	A	NSN	HCOI00480100	CDJ84048.1	Seven in absentia protein domain containing protein	U6NY09	-	-
1658	49505	A	T	NSN	HCOI00489000	CDJ84098.1	Alkyl hydroperoxide reductase Thiol specific antioxidant Mal allergen and Peroxiredoxin and Protein of unknown function DUF1604 domain containing protein	-	R07E5.1	Atividade de ligação de ácido nucleico.

Scaf	Pos	R	A	Tipo	Gene ID	Proteína ID	Nome da Proteína	UniProt	Ortólogo	Descrição*
1666	18914	C	A	NSN	HCOI00493600	CDJ84126.1	DOMON domain containing protein	U6NU91	C30F2.3	Enriquecido na faringe.
	18920	G	T	NSN				U6NRB8	drj-16	Codifica proteína com domínio DnaJ (J).
1688	47377	G	A	NSN	HCOI00508500	CDJ84240.1	Heat shock protein DnaJ domain containing protein	U6NSZ6	C04F12.1, csr-1	Codifica proteína Argonauta. Necessário para RNAi, segregação cromossômica e viabilidade embrionária.
1707	59286	A	C,T	NSN	HCOI00518800	CDJ84389.1	Stem cell self-renewal protein Piwi domain containing protein	U6NZ32	iairs-2	Codifica uma sintetase isoleucil-RNA mitocondrial. Papel no crescimento pós-embrionário.
1719	34021	T	A,C	NSN	HCOI01562700	CDJ84428.1	Aminoacyl-tRNA synthetase and Valyl Leucyl isoleucyl-tRNA synthetase domain containing protein	U6NZ51	C45B11.6	Atividade catalítica de hidrolase cis-estilbene-óxido.
1723	41223	C	A,T	NSN	HCOI00525300	CDJ84448.1	Epoxide hydrolase and Alpha beta hydrolase fold-1 domain containing protein	Q9H9A7	rnh-2	Atividade de ligação de nucleotídeo.
	*41227	T	A	SG				U6NZB4	-	-
1735	52325	G	C,T	NSN	HCOI00529800	-	RecQ-mediated genome instability protein 1 (inferred by orthology to a human protein)	Q14667	F31C3.3	Ortólogo à KIAA0100 humana.
	54064	A	C	NSN				U6NVG7	C44F1.1	Enriquecido no intestino e em célula muscular da faringe.
1741	3301	T	C	NSN	HCOI00533300	CDJ84508.1	7TM GPCR domain containing protein	U6NVR4	plx-2	Codifica plexina, uma proteína transmembrana que funciona como receptor de semafarina, para morfologia da cauda em machos e orientação de axônios.
1744	45000	A	C,T	NSN	HCOI00535100	CDJ84526.1	UPF0378 protein KIAA0100 (inferred by orthology to a human protein)	U6NZY4	C07H6.4	Atividade de ligação de RNA.
1752	32181	T	A,G	NSN	HCOI00541700	CDJ84551.1	Protein C44F1.1			
1773	30486	C	T	NSN	HCOI00555100	CDJ84656.1	Semaphorin CD100 antigen and Plexin and Cell surface receptor IPT TIG and Plexin cytoplasmic region domain containing protein			
1782	42224	C	A	NSN	HCOI00556300	CDJ84713.1	RNA recognition motif and SWAP Surp domain containing protein			
1787	29626	C	G	NSN	HCOI00563700	CDJ84736.1	FAD-dependent pyridine nucleotide-disulphide oxidoreductase and Pyridine nucleotide-disulphide oxidoreductase domain containing protein	U6NW37	trxr-2	Codifica uma tireodoxina redutase.

Scaf	Pos	R	A	Tipo	Gene ID	Proteína ID	Nome da Proteína	UniProt	Ortólogo	Descrição*
1803	32047	G	C	NSN	HCOI00571600	CDJ84827.1	SANT associated domain containing protein	U6NY01	-	-
	46807	C	T	NSN						
	53429	G	C	NSN	HCOI00571800	CDJ84829.1	Na ⁺ channel and Peptidase C48 domain containing protein	U6NU92	flr-1	Codifica um canal de íon da família DEGE/NaC de canal de sódio.
	56813	T	C	NSN						
	57018	C	T	NSN						
1851	10823	T	A	NSN	HCOI00588600	CDJ85009.1	Type I phosphodiesterase nucleotide pyrophosphatase phosphate transferase domain containing protein	U6NUR1	C27A7.1, C27A7.3	Atividade catalítica.
1891	31288	C	G	NSN	HCOI00609500	CDJ85190.1	C-type lectin domain containing protein	U6NTY9	-	-
1918	45710	A	G,T	NSN	HCOI00620900	CDJ85343.1	Serine threonine protein kinase-related domain containing protein	U6P1Q6	nek-3	Atividade de ligação a ATP e de proteína kinase.
1922	1750	G	A	NSN	HCOI00624000	CDJ85364.1	Protein DEL-3	U6NV74	del-3	Atividade de canal de sódio.
1951	35538	T	A,G	NSN	HCOI00634900	CDJ85490.1	Regulator of nonsense transcripts 1-like	U6NUJ4	-	-
1955	26373	G	A	NSN	HCOI00637800	CDJ85508.1	RNA-directed DNA polymerase (Reverse transcriptase) domain containing protein	U6P265	-	-
2010	36005	A	T	NSN	HCOI00310000	CDJ85737.1	C-type lectin domain containing protein	U6P0L8	clec-148, clec-52, clec-53, clec-51	Ortólogo à PLA2R1 humana, membro da família COLEC.
2026	28073	G	C	NSN	HCOI01155400	CDJ85785.1	DNA topoisomerase 2	U6NVR6	R05D3.12	Atividade de ligação ao ATP e ao DNA.
2057	*13098	C	G	SG	HCOI00684300	CDJ85904.1	7TM GPCR domain containing protein	U6NXC1	-	-
		T	T	NSN						
2089	44651	T	C	NSN	HCOI00702000	CDJ86029.1	UDP-glucuronosyl UDP-glucosyltransferase domain containing protein	U6NXN0	-	-
2115	15888	T	C	NSN	HCOI00709300	CDJ86130.1	RNA recognition motif domain containing protein	U6NWN8	F11A10.7	Atividade de ligação de ácido nucleico.
	17247	C	G	NSN						
2137	24627	G	A,C	NSN	HCOI00717900	CDJ86199.1	Integrase core domain containing protein	U6NY60	-	-

Scaf	Pos	R	A	Tipo	Gene ID	Proteína ID	Nome da Proteína	UniProt	Ortólogo	Descrição*
2168	13755	A	G	NSN	HCOI00735200	CDJ86323.1	Endonuclease-reverse transcriptase	U6P4I3	-	-
	13756	G	A	NSN						
	13757	T	A	NSN						
2187	10851	C	A	NSN	HCOI00741200	CDJ86385.1	EGF receptor domain containing protein	U6NXF4	-	-
	10852	A	G	NSN						
	10853	C	A	NSN						
	10863	C	A	NSN						
	11727	C	G	NSN						
2202	14778	G	T	NSN	HCOI00741400	CDJ86387.1	Peptidase M41 and ATPase domain containing protein	U6P2E4	Y47C4A.1, Y108F1.1, ppgn-1	Atividade de ligação a ATP e de metaloendopeptidase.
2240	22051	C	G,T	NSN	HCOI00747800	CDJ86468.1	Proteinase inhibitor I2 domain containing protein	U6P4V7	piit-1	Atividade de inibidor de endopeptidase do tipo serina.
	34019	A	C,G	NSN	HCOI00759700	CDJ86606.1	RNA-directed DNA polymerase (Reverse transcriptase) domain containing protein	U6P1D5	-	-
2249	8494	G	C	NSN	HCOI00764500	CDJ86632.1	Histone-lysine N-methyltransferase SETMAR	U6P3I9	-	-
	8527	T	A	NSN						
2253	20988	T	A	NSN	HCOI00765200	CDJ86661.1	C2 calcium-dependent membrane targeting domain containing protein	U6P1J8	-	-
2266	7133	C	G	NSN	HCOI00770900	CDJ86706.1	CRE-TAG-80 protein	U6P1R6	-	-
2268	21817	T	A	NSN	HCOI01881400	CDJ86717.1	Type I phosphodiesterase nucleotide pyrophosphatase phosphate transferase domain containing protein	U6P3E2	-	-
2272	15302	T	C	NSN	HCOI00773300	CDJ86738.1	CRE-ZTF-8 protein	U6P5Q5	-	-
2296	4594	T	C	NSN	HCOI00786900	CDJ86826.1	Adenylate kinase domain containing protein	U6P242	ZK673.2	Atividade de ligação a ATP e de kinase de composto contendo nucleobase.
	36961	A	T	NSN						
2313	6346	C	A,G	NSN	HCOI00794300	CDJ86896.1	Succinate dehydrogenase and Apoptosis regulator Bcl-2 protein and Apoptosis regulator Bcl-2 domain containing protein	U6Q0S1	ced-9	Codifica o inibidor de apoptose Bcl-2.
2316	6346	C	A,G	NSN	HCOI00795400	CDJ86907.1	BTB/POZ and Kelch repeat type 1 domain containing protein	U6P3W4	-	-
2323	41148	G	T	NSN	HCOI00798400	-	Transient receptor potential cation channel subfamily A member 1 homolog (inferred by orthology to a C. elegans protein)	Q18297	-	-

Scaf	Pos	R	A	Tipo	Gene ID	Proteína ID	Nome da Proteína	UniProt	Ortólogo	Descrição*
2339	2958	A	G	NSN	HCOI00804000	-	Methyltransferase-like protein 4 (inferred by orthology to a human protein)	Q8N3J2	C18A3.1	Ortólogo à METTL4 humana.
	2997	T	C	NSN						
2358	23221	T	A	NSN	HCOI00813500	CDJ87032.1	SRP40 and Ribosomal protein L7Ae L30e S12e Gadd45 domain containing protein	U6P460	dao-5	Codifica uma fosfoporteína nucleolar. Papel na transcrição de rRNA e organização estrutural nucleolar.
2359	24036	G	A	NSN	HCOI00813900	CDJ87036.1	Protein R144.11	U6P2N4	R144.11	Ortólogo à TMEM177 humana.
2371	19015	T	C	NSN	HCOI00816900	CDJ87082.1	Integrase domain containing protein	U6P4A9	-	-
2390	26705	C	G,T	NSN	HCOI00825700	CDJ87154.1	TPR Domain containing protein	U6P0V6	-	-
2411	17820	A	C	NSN	HCOI02167600	-	n/a	-	C46F11.5	Expresso na musculatura da parede corporal.
2445	22123	A	C	NSN	HCOI00845600	CDJ87353.1	Viral A-type inclusion protein	U6P7G6	ccep-290	Envolvido na organização do cílio não-móvel.
	22165	G	C	NSN						
2454	23581	T	C	NSN	HCOI00849500	CDJ87390.1	Hypothetical protein CBG25098	-	cid-1	Codifica uma poli(U) polimerase independente de molde. Necessário para gonadogênese, desenvolvimento embrionário e vulvar, crescimento e duração da vida.
	25276	G	T	NSN						
2470	33014	A	G	NSN	HCOI00854100	CDJ87433.1	Fungal chitin synthase domain containing protein	U6P7N1	chs-2	Codifica uma quitina sintase.
	33015	G	T	NSN						
2514	14108	A	G	NSN	HCOI00266600	CDJ87591.1	DpseIGA28568-PA	U6P477	ZK1290.10	Enriquecido no intestino e neurônios.
2550	5196	A	T	NSN	HCOI00887000	CDJ87715.1	Elongator complex protein 4 domain containing protein	U6P1B5	eipc-4	Ortólogo à ELP4 humana.
2577	612	G	A	NSN			RNA-directed DNA polymerase from mobile element	U6P5I4	-	-
	614	G	T	NSN						
	623	A	C	NSN	HCOI00897100	-				
2598	36858	A	G	NSN	HCOI00902200	CDJ87837.1	ATPase associated with various cellular activities domain containing protein	U6P6J0	F55F10.1	Atividade de ligação a ATP e de ATPase.
	36862	G	T	NSN						
2600	21317	T	G	NSN	HCOI00906500	-	n/a	-	C39H7.4	Envolvido na resposta imune inata.
2613	5152	G	C	NSN	HCOI00910700	CDJ87911.1	When acidic protein domain containing protein	U6P568	C08G9.2	Atividade de inibidor de endopeptidase do tipo serina.
2651	31505	G	A,C	NSN	HCOI00923100	-	Dehydrogenase/reductase SDR family member 13 (inferred by orthology to a human protein)	Q6UX07	-	-
2660	9963	C	G	NSN	HCOI00925000	CDJ88067.1	SNF2-related domain containing protein	U6P738	-	-
2755	5756	C	A	NSN	HCOI00958700	CDJ88382.1	Putative RNA-binding protein EEED8.10-like	U6P824	-	-

Scaf	Pos	R	A	Tipo	Gene ID	Proteína ID	Nome da Proteína	UniProt	Ortólogo	Descrição*
2791	16319	G	T	NSN	HCOI00971500	CDJ88519.1	Major facilitator superfamily MFS-1 domain containing protein	U6P4T9	T27D12.1	Enriquecido no intestino.
2814	21184	T	C	NSN	HCOI00978900	CDJ88598.1	BTB-POZ and BTB Kelch-associated and Kelch repeat type 1 domain containing protein	U6PB06	-	-
2822	32575	A	G	NSN	HCOI001133400	-	Heat-stable enterotoxin receptor (inferred by orthology to a human protein)	P25092	-	-
2823	13829	C	G	NSN	HCOI00981600	CDJ88634.1	Tyrosine-protein kinase receptor	U6P571	-	-
2824	24892	G	T	NSN	HCOI00968200	CDJ88640.1	Beta-lactamase-related domain containing protein	U6P3U8	-	-
2825	33235	G	A	NSN	HCOI00982000	CDJ88642.1	Protein F44E2.4	U6P8Q9	F44E2.4	Afetado por organofosforado.
	2865	C	A	NSN						
	6629	A	T	NSN						
	6632	G	A	NSN						
2882	6650	T	C	NSN	HCOI01000200	-	n/a	-	tom-1	Codifica um ortólogo à tomosina que inibe a fusão de vesícula sináptica.
	6651	T	A	NSN						
	6728	T	A	NSN						
	12944	T	C	NSN						
2910	1978	G	C	NSN	HCOI01007100	CDJ88913.2	Unnamed protein product	U6PBV8	haf-6	Codifica um transportador ABC.
2926	17598	G	A	NSN	HCOI01015800	CDJ88942.1	Integrase domain containing protein	U6P9M9	-	-
2955	8490	T	C,G	NSN	HCOI01024100	CDJ89043.1	SNF2-related domain containing protein	U6PC92	-	-
2993	8132	G	A	NSN	HCOI01034900	CDJ89156.1	Peptidase S10 domain containing protein	U6P8Q3	F32A5.3	Atividade de carboxipeptidase do tipo serina.
	8141	A	G	NSN						
2997	15354	A	T	NSN	HCOI01037200	CDJ89170.1	UDP-glucuronosyl UDP-glucosyltransferase domain containing protein	U6P5D1	ugt-57	Atividade de transferase de grupos hexosil.
3024	13223	C	T	NSN	HCOI00181100	CDJ89285.1	Kelch repeat type 1 domain containing protein	U6P5R2	-	-
	13354	T	C	NSN						
3029	10857	C	T	NSN	HCOI01050300	CDJ89295.1	Rabaptin and Zinc finger domain containing protein	U6P5S1	rabn-5	Participa no desenvolvimento larvar, especialmente na regulação dos ciclos de muda.
	10860	A	G	NSN						
3042	19895	C	G	NSN	HCOI01059900	CDJ89340.1	Protein C17G10.7	U6P5W4	-	-
	19898	T	C	NSN						
	19909	G	A	NSN						
3096	27280	A	C	NSN	HCOI01078700	CDJ89501.1	Glycoside hydrolase domain containing protein	U6P9P1	mogs-1	Ortólogo à GCS1 humana.

Scaf	Pos	R	A	Tipo	Gene ID	Proteína ID	Nome da Proteína	UniProt	Ortólogo	Descrição*
3100	3041	C	A	NSN	HCOI01079900	CDJ89534.1	Serine threonine protein kinase-related domain containing protein	U6P7R6	-	-
3102	10856	T	G	NSN	HCOI01079600	CDJ89539.1	Protein of unknown function DUF81 domain containing protein	-	C15A11.7, F26A1.6, F26A1.8, F26A1.7, C15A11.4	Enriquecido na célula precursora da linhagem germinativa, nervo ventral, hipoderme e intestino.
3117	28844	C	G	NSN	HCOI01087600	CDJ89564.1	Like-Sm ribonucleoprotein domain containing protein	U6P7V0	C49H3.4	Ortólogo à Lsm11 humana.
3118	28786	C	A	NSN	HCOI01087700	CDJ89565.1	Centrosomal protein of 164 kDa	U6P6G8	clip-1	Envolvido na localização e organização do núcleo. Atividade de ligação de microtúbulo.
3129	20337	A	G	NSN	HCOI01089600	CDJ89591.1	Integrase domain containing protein	U6P9W6	-	-
3137	8059	C	T	NSN	HCOI01091900	-	n/a	-	F56A11.5	Atividade catalítica, de ligação de ion molibdênio e de ligação de fosfato piridoxal.
3152	9531	C	A,G	NSN	HCOI01101000	-	n/a	-	C18E9.7	-
3158	15255	A	T	NSN	HCOI00341700	-	n/a	-	ptr-24	Codifica proteína específica de nematoides de domínio sensível a esterol (SSD).
3171	*9720	T	C	SL	HCOI01104800	-	Histone deacetylase 6 (inferred by orthology to a C. elegans protein)	Q20296	hda-6	Ortólogo à HDAC6 humana. Atividade de ligação de ion zinco.
	9742	A	C	NSN						
3197	3896	A	G	NSN	HCOI01114400	CDJ89740.1	Tyrosine protein kinase domain containing protein	U6P715	ark-1, sid-3	Codifica quinase de tirosina não-receptor membro da subfamília Ack.
3266	27507	T	G	NSN	HCOI01130600	CDJ89591.1	Integrase domain containing protein	U6P7G1	-	-
3273	27121	T	A	NSN	HCOI00749100	CDJ89919.1	Cullin and Cullin protein domain containing protein	U6P8V8	cul-4	Codifica uma proteína culina, essencial para a regulação negativa da replicação do DNA.
3299	9689	T	G	NSN	HCOI01138900	CDJ89954.1	Protein R09H10.5	U6P8Y5	R09H10.5	Expresso no intestino.
	9772	T	C	NSN						
3349	17348	G	C,T	NSN	HCOI01153300	-	DNA replication ATP-dependent helicase/nuclease DNA2 (inferred by orthology to a human protein)	P51530	dna-2	Codifica uma helicase endonuclease e dependente de ATP.
3422	14469	G	A	NSN	HCOI01963500	-	Putative phosphoglycolate/pyridoxal phosphate phosphatase (inferred by orthology to a S. mansoni protein)	G4VFM9	K02D10.1, C45E5.1	Atividade de fosfatase.
3462	2854	T	A	NSN	HCOI01186100	CDJ90351.1	Protein Y46B2A.2	U6PC48	-	-

Scaf	Pos	R	A	Tipo	Gene ID	Proteína ID	Nome da Proteína	UniProt	Ortólogo	Descrição*
3467	2682	C	T	NSN	HCOI01188000	CDJ90362.1	Peptidase A1 domain containing protein	U6PDK5	-	-
3470	19982	T	G	NSN	HCOI01189000	CDJ90375.1	Zinc finger domain containing protein	U6P8T9	-	-
3489	1305	G	T	NSN	HCOI01562400	-	n/a	-	pop-3, pop-2, pop-4	Atividade de peptidase do tipo serina.
3491	17637	A	G	NSN	HCOI01196400	-	n/a	-	Y11D7A.8	Expresso em neurônios.
3507	2429	A	G	NSN	HCOI01199400	CDJ90474.1	Zinc finger and Integrase domain containing protein	U6PAE2	-	-
3531	17240	T	A,G	NSN	HCOI00134000	CDJ90542.1	von Willebrand factor and C-type lectin domain containing protein	U6PE58	-	-
3580	9142	G	A	NSN	HCOI01218300	CDJ90653.1	Dpse(GA23868-PA)	U6FGU6	-	-
3591	4446	C	G,T	NSN	HCOI01224600	CDJ90681.1	RNA-directed DNA polymerase (Reverse transcriptase) and Integrase domain containing protein	U6PD15	-	-
3615	17152	G	A	NSN	HCOI01228700	CDJ90751.1	Cholesterol-capturing and Lipid-binding START domain containing protein	U6PDB4	tag-340	Atividade de ligação a lipídeo.
3623	6111	G	C	NSN	HCOI01230100	-	Formacin (inferred by orthology to a C. elegans protein)	G5EFZ9	-	-
3687	7855	C	A	NSN	HCOI01246800	-	Chitin synthase 1 (inferred by orthology to a C. elegans protein)	G5ECD6	chs-1	Codifica uma quitina sintase.
3756	16222	T	G	NSN	HCOI01262900	CDJ91041.1	BTB,POZ and BTB Kelch-associated and Kelch repeat type 1 domain containing protein	U6PE31	R12E2.1	Ortólogo a KLHL20 humana.
3802	16465	C	A	NSN	HCOI01269900	CDJ91166.1	Zinc finger domain containing protein	U6PEF4	-	-
3900	11850 12413	T T	A G	NSN NSN	HCOI01297200	CDJ91373.1	Transposase domain containing protein	U6PIX6	-	-
3930	7144	G	A	NSN	HCOI00150900	-	n/a	-	skpo-3	Atividade de ligação a heme e de peroxidase.
3965	14196	A	C	NSN	HCOI01314900	CDJ91494.1	CG5815-PA	U6PDB7	T05A12.3	Enriquecido na linhagem germinativa.
4034	10225	C	T	NSN	HCOI01074700	-	n/a	-	ZK353.9	Ortólogo à humana.
4053	16557	A	C	NSN	HCOI01330700	CDJ91699.1	Serine threonine protein kinase-related domain containing protein	U6PDZ4	W06F12.3	Atividade de ligação a ATP e de proteína quinase.
4060	4715	C	A,T	NSN	HCOI01331400	CDJ91713.1	Palmitoyltransferase	U6PJX3	dhhc-6	Ortólogo à ZDHC6 humana.
4180	4509	T	A,G	NSN	HCOI01357000	CDJ91949.1	Erythrocyte binding protein	U6PEP1	-	-
4189	11797	C	T	NSN	HCOI01362800	CDJ91954.1	Immunoglobulin I-set and Fibronectin domain containing protein	U6PEP6	-	-

Scaf	Pos	R	A	Tipo	Gene ID	Proteína ID	Nome da Proteína	UniProt	Ortólogo	Descrição*
4327	6553	C	A	NSN	HCOI01388400	CDJ922226.1	Kelch repeat type 1 domain containing protein	U6PHK2	-	-
4329	2771	C	T	NSN	HCOI00666500	-	n/a	-	ZK632.5	Enriquecido na linhagem germinativa e neurônios.
4338	11670	C	A,G	NSN	HCOI01389400	-	n/a	-	Y71H2AM.13	Afetado por organofosforado.
4374	10395	A	G	NSN	HCOI01395400	-	n/a	-	F33A8.10	Enriquecido em neurônios.
4575	3217	T	A,C	NSN	HCOI01433300	CDJ92671.1	C. briggsae CBR-ZHP-3 protein	U6PIRO	zhp-3	Atividade de ligar a recombinação na meiose com a desorganização do complexo sinaptonemal e formação bivalente.
4632	14731	G	C	NSN	HCOI01440200	CDJ92779.1	Protein F40F-4.6	U6PH23	-	-
4635	5647	A	T	NSN	HCOI00601300	-	FBN-1A.1 (inferred by orthology to a C. elegans protein)	I6Z017	-	-
	5669	C	A,T	NSN						
	6364	G	A,C	NSN						
	7681	G	C	NSN						
5264	9552	G	C	NSN	HCOI01543100	CDJ93712.1	Major facilitator superfamily MFS-1 domain containing protein	U6PNH5	Y19D10A.8, Y19D10A.4, Y19D10A.5, T19D12.9, F59A1.13, C01B4.8, F56A4.10, C18H9.5, C01B4.7, F44E7.7, T19D12.10, F56A4.12, Y19D10A.11	Afetado por organofosforado e pelo levamisol.
5409	9836	G	A	NSN	HCOI01568900	CDJ93920.1	Tau-tubulin kinase 2	U6PIY3	R90.1	Atividade de ligação a ATP e de proteína kinase.
5748	368	C	A,G	NSN	HCOI01622700	CDJ94374.1	MADF domain containing protein	U6PLK1	-	-
5929	6970	T	G	NSN	HCOI01648600	-	Putative ATP-dependent RNA helicase (inferred by orthology to a C. elegans protein)	P34668	ZK686.2	Codifica DEAD-box helicase. Regula taxa de crescimento e desenvolvimento larvar.
5933	6566	T	C	NSN	HCOI01649500	CDJ94620.1	Protein of unknown function DJF-229 domain containing protein	-	-	-
5978	4654	C	T	NSN	HCOI01652800	CDJ94659.1	Retrotransposon and Integrase domain containing protein	U6PMD1	F07C3.3	Atividade catalítica.
6068	7989	T	C,G	NSN	HCOI01665300	CDJ94779.1	RNA-directed DNA polymerase (Reverse transcriptase) domain containing protein	U6PMQ8	-	-

Scaf	Pos	R	A	Tipo	Gene ID	Proteína ID	Nome da Proteína	UniProt	Ortólogo	Descrição*
6112	3078	C	T	NSN	HCOI01672000	-	Probable elongator complex protein 3 (inferred by orthology to a <i>C. elegans</i> protein)	Q23651	elpc-3	Atividade de acetiltransferase e ligação de ferro-enxofre. Envolvido na morfogênese embrionária, aprendizado olfatório, desenvolvimento do oócito, espermatogênese e desenvolvimento vulvar.
6164	6326	T	G	NSN	HCOI01679900	CDJ94885.1	IWS1 domain containing protein	U6PLP2	-	-
6498	5320	A	G	NSN	HCOI01718200	CDJ95271.1	EGF calcium-binding domain containing protein	U6PR81	-	-
6670	6603	C	G	NSN	HCOI01735300	CDJ95491.1	Transporter	U6PRR6	-	-
6691	3814	T	C	NSN	HCOI01737100	-	n/a	-	vps-29	Ortólogo à Vps29 humana.
6878	715	T	C	NSN	HCOI01755700	-	n/a	-	F28E10.1	Enriquecido em neurônios.
7226	2978	A	C,T	NSN	HCOI00007400	-	n/a	-	C25G6.1	Enriquecido em neurônios.
7247	4361	A	G,T	NSN	HCOI01169200	-	n/a	-	Y71H2AM.4	Atividade de desidrogenase NADH (ubiquinona).
7376	4802	T	G	NSN	HCOI01808400	CDJ96198.1	Protein F55F10.1	-	-	-
7465	700	G	C	NSN	HCOI01092700	-	Ribosomal RNA processing protein 1 homolog (inferred by orthology to a <i>C. elegans</i> protein)	Q18674	C47E12.7	Ortólogo à Rrp1 e 1B.
7470	3293	T	C,G	NSN	HCOI01818300	-	P-glycoprotein	Q9UAD5	pgp-9	Codifica uma glicoproteína-P membro da superfamília de transportador ABC.
7524	3218	T	G	NSN	HCOI00181200	-	n/a	-	F54F12.2	Enriquecido em neurônios.
7547	1752	G	A,C	NSN	HCOI01825400	CDJ96388.1	RNA-directed DNA polymerase (Reverse transcriptase) and Integrase domain containing protein	U6PY10	-	-
7941	3410	A	G	NSN	HCOI01754100	-	n/a	-	R10H10.7	Afetada por organofosforado.
8201	61	G	A	NSN	HCOI01867100	CDJ97060.1	Kinesin domain containing protein	U6PSV9	-	-
8644	2796	A	G	NSN	HCOI01780300	-	Retrotransposon-like protein 1 (inferred by orthology to a human protein)	A6NKG5	-	-
8929	797	C	T	NSN	HCOI01960300	-	tRNA pseudouridine synthase A, mitochondrial (inferred by orthology to a human protein)	Q9Y606	pus-1	Codifica uma tRNA pseudouridina sintase, predita como mitocondrial.

*Descrição para *C. elegans* no WormBase. aVariantes, em negrito, também detectadas pela abordagem SnpEff e descritas na Tabela 9.

A partir dos dados apresentados na Tabela 8, foram elencados como candidatos funcionais, SNPs em genes cujo mecanismo de ação já foi reportado como associado à resistência anti-helmíntica: transportadores ABC (Scaffold 956_posição 19519, 989_20813 e 2910_1978) e glicoproteína-P (Scaffold 7470_3293) (KERBOEUF et al., 2003; BLACKHALL; PRICHARD; BEECH, 2008; JAMES; HUDSON; DAVEY, 2009); além de proteínas que foram descritas no WormBase como afetadas por ivermectina (Scaffold 249_139737), levamisol (Scaffold 5264_9552) e organofosforado (Scaffolds 45_248916 e 250261, 65_68417, 68_70974, 260_87080, 546_50638 e 50641, 948_22182, 1023_64045, 2825_33235, 4338_11670, 5264_9552 e 7941_61).

Além desses, foram detectados polimorfismos em genes codificadores de:

- Peptidases: A1 (Scaffolds 163_5518, 460_19929 e 21458, 692_12870 e 12874, 771_99429 e 3467_2682), A22 (Scaffold 1540_16911), C1A (Scaffolds 152_116179 e 534_53911), C13 (Scaffolds 33_86595 e 1037_71185), M1 (Scaffolds 160_171693 e 413_86571), M12A (Scaffolds 666_42601, 1181_40152 e 1594_5495 e 5578), M13 (Scaffold 73_299842), M24 (Scaffolds 540_109014 e 1540_35445 e 40968), M41 (Scaffold 2187_14778), S10 (Scaffold 2933_8132 e 8141), S28 (Scaffold 1491_66092) e Serina (Scaffold 3489_1305);
- Kinases (Scaffolds 94_60115, 138_13832 e 2296_4594), Serina/Treonina kinase (Scaffolds 331_123766, 1076_61293, 1918_45710, 3100_3041 e 4053_16557), Tau-tubulina kinase (Scaffold 5409_9836) e Tirosina kinase (Scaffolds 104_69781, 842_35051 e 3197_3896);
- Fosfatases (Scaffolds 43_168868, 120_195543, 564_39249 e 39280, 624_13736, 621_45404 e 3422_14469);
- Proteínas de canal: de cálcio (Scaffold 80_283126), sódio (Scaffolds 1803_46807, 53429, 56813 e 57018 e 1922_1750), íon (Scaffold 321_52548) e cátion (Scaffold 2323_41148).

Segundo Jex et al. (2011), as peptidases dos parasitas estão associadas à invasão ou degradação tecidual nos hospedeiros e à evasão ou modulação da resposta imune. Assim, essas proteínas em conjunto com as kinases, fosfatases, GTPases, transportadores e proteínas de canal, são alvos

interessantes para drogas anti-helmínticas (JEX et al., 2011). Em relação aos canais de íons, polimorfismos em genes de canais de cloro direcionados por glutamato e por ácido gama-aminobutírico (GABA) já foram associados à resistência às lactonas macrocíclicas (BLACKHALL; PRICHARD; BEECH, 2008; BEECH et al., 2011).

Além disso, em atenção ao objetivo deste trabalho de estudar a ocorrência de eventos epigenéticos em *H. contortus* e de sua relação com a resistência anti-helmíntica, destacam-se, dentre os polimorfismos identificados, SNPs em histona metiltransferase de lisina (Scaffold 2249_8494 e 8527), histona desmetilase (Scaffold 435_12807) e histona desacetilase (Scaffold 3171_9720 e 9742) (Tabela 8).

Em razão da grande quantidade de SNPs identificados, foi utilizado o SnpEff para a redução do número de mutações candidatas e seleção das variantes de alto impacto. Foram identificadas 224 variantes de alto impacto na comparação entre Contr._383 e Trat._383; 240 variantes na comparação entre Contr._412 e Trat._412; e 24 variantes em comum nas duas comparações, para as quais foram buscados ortólogos em *C. elegans* no WormBase e para outras espécies por BLASTp (Tabela 9).

Das 24 variantes detectadas no SnpEFF (Tabela 9), 10 já haviam sido descritas na Tabela 8; 10 haviam sido detectadas pela abordagem anterior, mas eliminadas da Tabela 9 por não haver descrição da proteína ou presença de ortólogos em *C. elegans*; e quatro são novas variantes. Dentre as 14 variantes que não haviam sido elencadas anteriormente, destacam-se genes que codificam proteína transportadora de membrana do tipo ABC (Scaffold 298_51551) e kinases (Scaffolds 797_75421 e 2632_2022) (Tabela 9), o que reforça os resultados obtidos anteriormente. Por outro lado, foram identificadas oito variantes de alto impacto em regiões para as quais não existem informações sobre as proteínas codificadas ou sobre os ortólogos em outras espécies (Tabela 9).

Tabela 9. Posição (Pos) no Scaffold (Scaf) e alelos de referência (R) e alternativo (A) para as variantes de alto impacto associadas à resistência ao monepantel em *Haemonchus contortus*, e identificação do gene, da proteína codificada e do ortólogo em *C. elegans*.

Scaf	Pos	R	A	Tipo	Gene ID	Proteína ID	Nome da Proteína	Ortólogo	Descrição*
33	^a 86595	C	A	SG	HCO01158200	CDI89561.1	Peptidase C13 domain containing protein	T28H10.3	Atividade de peptidase.
298	51551	A	G	SP	HCO01178100	CDI89104.1	Unamed protein product, partial	mnp-7	Transportador ABC.
353	^a 83336	G	A	SG	HCO01344800	CDI90531.1	Sulphate transporter and Sulphate transporter antisigma-factor antagonist STAS domain containing protein	sulp-1	Transportador de ânion, regula pH e volume celular por movimento transmembrana.
505	^b 13975	C	A	SG	HCO01693300	CDI93408.1	Hypothetical	-	-
561	26951	A	T,C	SG	HCOIPseudo1_28	-	BLASTp: Superfamília Pepsin_retropepsin_ like	-	-
666	^a 42601	G	T	SG	HCO01917900	-	Integrase core domain protein [Teladorsagia circumcincta];	-	-
781	39190	T	C	SL	HCO02042600	CDI96642.1	RNA-directed DNA polymerase (reverse transcriptase) domain containing protein [Haemonchus contortus]	-	-
797	^b 75421	T	C	SL	HCO02057100	CDI96793.1	Peptidase M12A domain containing protein	-	-
850	^a 11660	G	A,C	StL	HCO021106500	CDI97315.1	Unamed protein product	-	-
978	^a 62779	G	A	SG	HCO00036200	CDI98380.1	Hypothetical protein CBG20115	-	-
1031	^a 52133	T	G	SG	HCO00076300	CDI80400.1	BLASTp: AMP-Activated protein Kinase Gamma subunit [Caenorhabditis elegans]	-	-
1630	^a 2088	A	G	SL	HCO00469500	CDI83558.1	WD40 repeat domain containing protein	elpc-2	Subunidade 2 do complexo de alongação acetiltransferase.
1689	^b 16785	C	A	SG	HCO00502200	CDI84246.1	Chaperonin Cpn60 TCP-1 and Basic leucine zipper domain containing protein	cct-5	Subunidade epsilon de chaperonina citosólica.
1723	^a 41227	T	A	SG	HCO00825300	CDI84448.1	Endonuclease-reverse transcriptase	-	-
2057	^a 13098	C	G	SG	HCO00684300	CDI85904.1	RNA-directed DNA polymerase (Reverse transcriptase) domain containing protein	-	-
2632	2022	C	T	SP	HCO00917000	CDI87981.1	Unamed protein product	C45B11.6	Atividade de hidrolase cis-estilbene-óxido.
3171	^a 9720	T	C	SL	HCO01104800	-	Epoxide hydrolase and Alpha beta hydrolase fold-1 domain containing protein	-	-
3405	^b 21872	A	G	SL	HCO01172600	CDI90223.1	7TM GPCR domain containing protein	-	-
3469	^b 6677	C	A	SG	HCO01971000	-	BLASTp: Cyclin-dependent kinase regulatory subunit [Dictyocaulus viviparus]	-	-
5002	^b 2454	C	G	SL	HCO01506100	-	Uncharacterized protein K02A2.6-like	-	-
5707	^b 4582	G	A	SG	HCO01563900	CDI93370.1	BLASTp: Integrase domain containing protein [Haemonchus contortus];	-	-
7835	^b 1973	T	C	SL	HCO01066300	-	RNA-directed DNA polymerase (reverse transcriptase) domain containing protein [Haemonchus contortus]	-	-
11119	^a 990	C	G	SG	HCO00013000	-	Unamed protein product	-	-
							Unamed protein product	-	-

Stop Gain: SG; Splice: SP; Stop loss: SL; Start Loss: StL. *Descrição para *C. elegans* no WormBase. ^aVariantes, em negro, já apresentadas na Tabela 8. ^bVariantes eliminadas da Tabela 8 pela ausência de informação sobre a proteína e ortólogos em *C. elegans*.

2.2.4 Análises de enriquecimento

Análises de enriquecimento foram realizadas para os 327 ortólogos em *C. elegans* descritos na Tabela 8. Essas informações podem ser utilizadas para a compreensão dos mecanismos e das vias que o parasita *H. contortus* usa em resposta ao tratamento com monepantel e, assim, podem orientar a busca por novos alvos de fármacos.

Na análise de termos anotados mais representados no WormBase, em relação ao enriquecimento para tecidos, a partir de 297 genes válidos, o termo significativo ($p < 0,05$) foi AVA (classe de neurônios dos corpos celulares situados no gânglio lateral adjacente ao neuropilo do anel nervoso), relacionado por *gene ontology* à regulação da locomoção. Esses achados são condizentes aos reportados por Kaminsky et al. (2008), de que os derivados AADs, incluindo o monepantel, afetam o movimento, além de afetarem o crescimento e a viabilidade em *C. elegans*, e promoverem defeitos durante as mudas e parada no crescimento em *H. contortus*. Ainda no WormBase, para *gene ontology* com 270 genes válidos, dentre os 8 termos significativos, destacou-se a atividade de peptidase (GO:0008233). Não foram encontrados termos enriquecidos para fenótipos com resultados significativos.

Os resultados de enriquecimento *gene ontology* realizados no Panther estão apresentados para componente celular (Figura 7), processo biológico (Figura 8), função molecular (Figura 9) e classe de proteínas (Figura 10).

Vale destacar as categorias de processos metabólicos e transporte, em processo biológico (Figura 8); ligação e atividade catalítica, em função molecular (Figura 9); e classe de proteínas de receptor acoplado à proteína-G (GPCR) (Figura 10), considerado um grupo proteico chave para ser alvo de novos terapêuticos anti-parasitários (JEX et al., 2011).

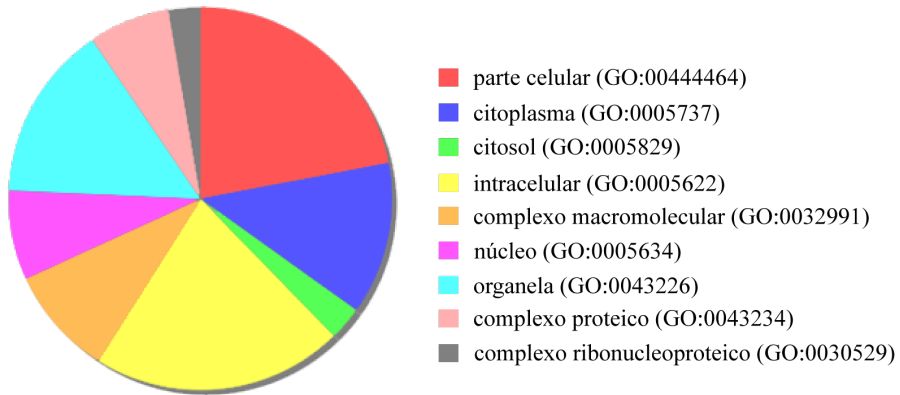


Figura 7. Análise de enriquecimento *gene ontology* para componente celular a partir de genes de *C. elegans* ortólogos a genes associados à resistência ao monepantel em *H. contortus*.

Fonte: Panther (2018).

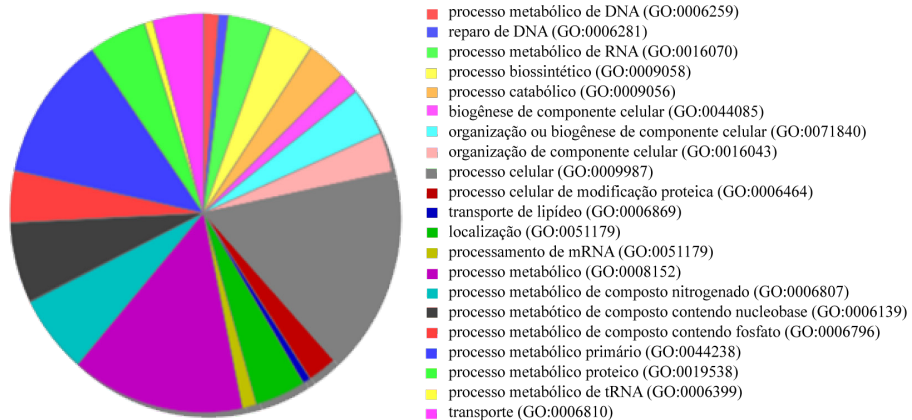


Figura 8. Análise de enriquecimento *gene ontology* para processo biológico a partir de genes de *C. elegans* ortólogos a genes associados à resistência ao monepantel em *H. contortus*.

Fonte: Panther (2018).

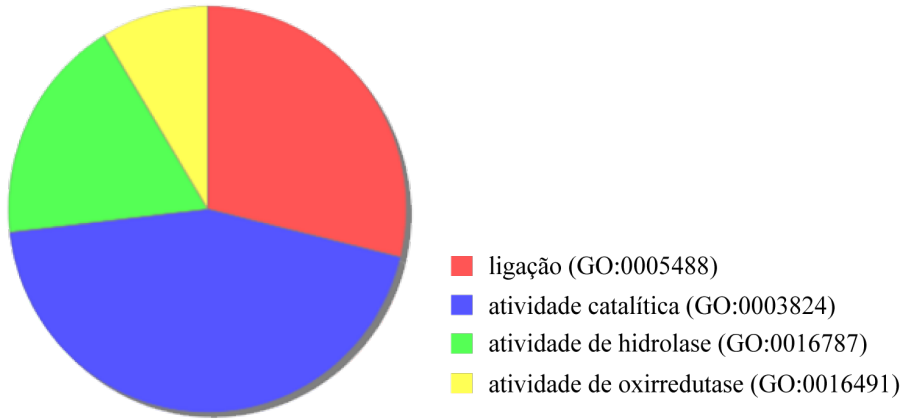


Figura 9. Análise de enriquecimento *gene ontology* para função molecular a partir de genes de *C. elegans* ortólogos a genes associados à resistência ao monepantel em *H. contortus*.

Fonte: Panther (2018).

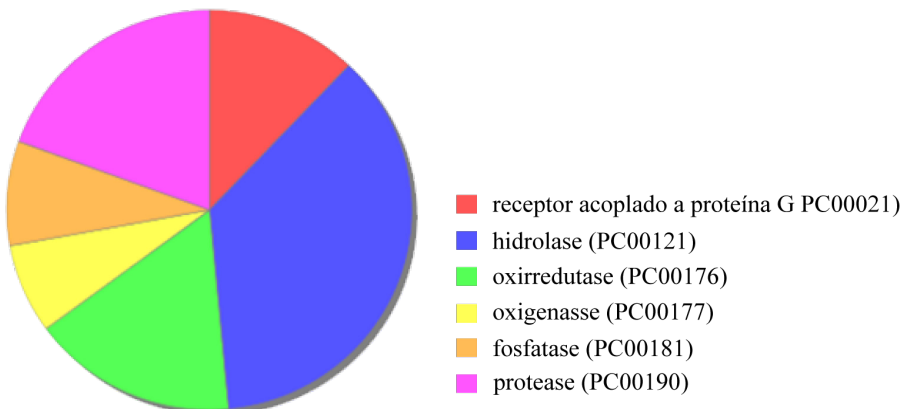


Figura 10. Análise de enriquecimento para classe de proteína a partir de genes de *C. elegans* ortólogos a genes associados à resistência ao monepantel em *H. contortus*.

Fonte: Panther (2018).

2.2.5 Identificação de diferenciação genética entre as populações

No teste de Cochran-Mantel-Haenszel, foram identificadas 206 variantes significativas ($P < 0,001$) e de alto impacto em comum nas comparações entre Controle e Tratado para as amostras 383 e 412. As variantes foram filtradas para 196 variantes em genes com descrição da proteína codificada e/ou da presença de ortólogos em *C. elegans* ou em outras espécies (Tabela 10). Nessa análise (Tabela 10), além dos SNPs, foram detectadas InDels e, apesar de nenhuma das variantes ter sido identificada nas abordagens anteriores, algumas delas ocorreram em 13 dos genes listados previamente, incluindo peptidase M12A (Scaffold 666) e *7TM GPCR domain containing protein* (Scaffold 2057).

Tabela 10. Posição (P) no Scaffold (S) e variantes candidatas à associação à resistência ao monepantel em *Haemonchus contortus*, e identificação do gene, da proteína codificada e do ortólogo em *C. elegans*.

S	P	Variante	Tipo	Gene ID	Proteína ID	Nome da Proteína	Uniprot	Ortólogo	Descrição*/BLASTp
21	158493	c.1869C>A	SG	HCOI00976000	CDJ86058.1	Unnamed protein product	U6P3Q4	-	DOMAIN: Solute carrier family 12, solute carrier family 12 member 2 isoform 2 [Homo sapiens] NP_001243390.1 PREDICTED: solute carrier family 12 member 2 isoform X1 [Mus musculus] XP_006525795.1 Na-K-Cl Cotransporter homolog [Caenorhabditis elegans] NP_001076724.1 solute carrier family 12 member 2 isoform 2 [Danio rerio] NP_001157126.1 sodium chloride cotransporter 69, isoform A [Drosophila melanogaster] NP_648572.1.
22	169280	c.978-1G>C,A,T	SP, I	HCOI01057500	CDJ86443.1	Lish domain-containing protein ARM-C9-like	U6P4T1	F59G1.4	Ortólogo a ARM-C9 humana.
35	224789	c.1549G>T	SG	HCOI01499100	CDJ90440.1	Protein C52E12.1	U6P8Z4	C52E12.1	Atividade de ligação a ácido nucleico.
50	283275	c.72C>A,G	SG	HCOI01817100	CDJ93361.1	Unnamed protein product	U6PKR2	-	hypothetical protein Y032_0349g3197 [Ancylostoma ceylanicum] EYB82847.1.
52	315569	c.552C>A	SG	HCOI01856000	CDJ93619.1	Pyridoxal phosphate-dependent enzyme and Amino acid-binding ACT domain containing protein	U6PJE1	K01C8.1	Atividade de liase de amônia L-treonina.
60	175974	c.285T>A	SG	HCOI01954000	CDJ94712.1	Methyltransferase type 11 domain containing protein	U6PRG8	F49C12.10	Atividade de metiltransferase.
61	317960	c.2008+2T>C,G	SP, I	HCOI01975400	CDJ94831.1	Amino acid permease-associated protein	U6PPY7	Y53F4B.12	Enriquecido no cordão nervoso ventral e em neurônios.
63	250186	c.1211delG	InDel - F	HCOI01998600	CDJ95063.1	Unnamed protein product	U6PUF0	T24C12.3	Atividade de hidrolase em pontes glicosil.
66	289442	c.2T>C	SiL	HCOI02021200	CDJ95404.1	Peptidase M8 domain containing protein	U6PPG5	-	-
73	303701	c.1861G>T	SG	HCOI02115900	CDJ96130.1	Peptidase M13 domain containing protein	U6PQ75	nep-12	Codifica neplilina, metalopeptidase de zinco semelhante a termolisina, regula sinalização de pequenos peptídeos.
75	117078	c.375T>G	SG	HCOI02133600	CDJ96328.1	Hypothetical protein CBG00550	-	-	hypothetical protein DICVIV_08640 [Dicyocaulus viviparus] KJH45323.1 Uncharacterized protein CELE_F28C6.4 [Caenorhabditis elegans] NP_001022123.1.
83	222220	c.319C>T	SG	HCOI00017400	CDJ97133.1	Endonuclease-reverse transcriptase HmRTE-e01	U6PZF4	-	-

S	P	Variante	Tipo	Gene ID	Proteína ID	Nome da Proteína	Uniprot	Ortólogo	Descrição*/BLASTp
86	261227	c.1269T>G	SG	HCOI00066700	CDJ97400.1	Bicarbonate transporter domain containing protein	U6PTV6	abts-1	Codifica transportador cloro-bicarbonato dirigido por sódio. Envolvido na sinalização colinérgica, afeta sensibilidade ao levamisol.
	172798	c.1A>G	SiL	HCOI00066400	CDJ97397.1	Endonuclease exonuclease phosphatase domain containing protein	U6PYU3	-	-
95	118130	c.556G>T	SG	HCOI00137400	CDJ98148.1	Hypothetical protein CBG06864	-	-	hypothetical protein ANCCCEY_05382 [Ancylostoma ceylanicum] EPB75516.1 hypothetical protein TELCIR_04569 [Teladorsagia circumcincta] P10/3447.1 hypothetical protein Y032_02609514 [Ancylostoma ceylanicum] EYB87558.1 Uncharacterized protein CELE_C03H5.3 [Caenorhabditis elegans] NP_001300492.1 Uncharacterized protein CELE_C03H5.3 [Caenorhabditis elegans] NP_493722.1.
	214332	c.559_560insG	InDel - F	HCOI00150600	CDJ98247.1	Transposase domain containing protein	U6C049	-	-
97	239027	c.281delC	InDel - F	HCOI00157200	CDJ98334.1	Nonsense-mediated mRNA decay protein 1 (rent1)	-	-	-
101	158578	c.1002T>A	SG	HCOI00188400	CDJ80236.1	Ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase	U6NID5	usp-14	Funciona na degradação proteica mediada por ubiquitina.
	114478	c.774T>G	SG	HCOI00188000	CDJ80232.1	Zinc finger domain containing protein	U6NK06	zif-23	Atividade de ligação a ácido nucleico.
102	178370	c.429T>G	SG	HCOI00193400	CDJ80297.1	Ras domain containing protein	U6NK58	rab-8	Codifica uma proteína relacionada a rab da superfamília Ras de GTPase.
115	155555	c.1084A>T	SG	HCOI00287200	CDJ81175.1	Glycoside hydrolase domain containing protein	U6NHU0	aagr-2	Envolvido no processo catabólico de glicogênio, atividade de ligação a carboidrato.
117	203148	c.1A>G	SiL	HCOI00292100	CDJ81328.1	RNA recognition motif domain containing protein	U6NQ89	-	-
120	195149	c.739-1G>A	SP, I	HCOI00311300	CDJ81537.1	Endonuclease exonuclease phosphatase domain containing protein	U6NNL8	-	-
133	184417	c.812dupG	InDel - F	HCOI00382600	CDJ82331.1	von Willebrand factor domain containing protein	U6NP80	T19D12.4	Envolvida na resposta de defesa a bactérias Gram-negativas e na resposta imune inata.
139	151220	c.1043delT	InDel - F	HCOI00432100	CDJ82669.1	RNA-directed DNA polymerase (reverse transcriptase) domain containing protein	U6NMY2	-	-

S	P	Variante	Tipo	Gene ID	Proteína ID	Nome da Proteína	Uniprot	Ortólogo	Descrição*/BLASTp
142	129013	c.3G>A	StL	HCOI00464900	CDJ82837.1	Unnamed protein product	U6NSE0	-	C-type lectin domain containing protein [Haemonchus contortus] CDJ82841.1.
143	235303	c.157-3_157-2insT	SP, I	HCOI00471300	CDJ82904.1	Ribosomal protein L7Ae L30e S12e Gadd45 domain containing protein	U6NNM5	M28.5	Atividade de ligação a RNA.
	28600	c.1344C>G	SG	HCOI00469800	CDJ82889.1	Sodium/dicarboxylate symporter domain containing protein	U6NNK8	glt-1	Codifica um predito transportador de glutamato na membrana plasmática.
145	180166	c.423C>A	SG	HCOI00491700	CDJ83000.1	Unnamed protein product	U6NMQ4	-	hypothetical protein OESDEN_00778 [Oesophagostomum dentatum] KHJ99236.1.
147	146544	c.569+2T>C	SP, I	HCOI00501300	CDJ83089.1	Hexokinase domain containing protein	U6NPS2	-	-
167	185314	c.843T>A	SG	HCOI00608600	CDJ84157.1	DYF-2 (inferred by orthology to a C. elegans protein)	G5ECZ4	dyf-2	Associado com o transporte intrafilagelar de partículas do complexo B em cílios sensoriais.
168	168682	c.43-1G>A	SP, I	HCOI00612600	CDJ84196.1	Beta-ketoacyl synthase and Acyl transferase and Alcohol dehydrogenase and Short-chain dehydrogenase reductase SDR and Phosphopantetheine-binding and Thioesterase domain containing protein	U6NUG3	fasn-1	Codifica uma sintase de ácidos graxos.
						EGF calcium-binding and Nidogen domain containing protein			
178	56737	c.2288C>A, c.2187C>A	SG	HCOI00671600	CDJ84689.1	Major intrinsic protein domain containing protein	U6NTV2	B0393.5	Atividade de ligação de ion cálcio.
194	198642	c.486T>G	SG	HCOI00749900	CDJ85433.1	Peptidase M23 domain containing protein	U6P1Y3	aqp-6	Codifica uma aquaporina.
214	125205	c.978C>A	SG	HCOI00838000	CDJ86217.1	Unnamed protein product	U6P1Z1	lect-2	Ortólogo a LECT2 humana.
	200306	c.1089_1090insT	InDel - F	HCOI00838700	CDJ86224.1	Unnamed protein product	U6NYB4	ZK1321.1	-
217	144099	c.615T>A	SG	HCOI00847200	CDJ86336.1	Unnamed protein product	U6P0P1	-	hypothetical protein OESDEN_02452 [Oesophagostomum dentatum] KHJ97573.1.
266	150284	c.1239G>A	SG	HCOI01036600	CDJ88063.1	Peptidase S10 domain containing protein	U6P9H0	F41C3.5	Codifica uma carboxipeptidase de serina que é relacionada a catepsina A humana.
277	101624	c.24G>A	SG	HCOI01277800	CDJ88434.1	SCP extracellular domain containing protein	U6P4K9	-	-
281	90793	c.372+1G>A	SP, I	HCOI01115700	CDJ88585.1	ABC transporter domain containing protein	U6P3P1	mrp-2, mrp-1	Codifica um transportador ABC mais relacionado as proteínas associadas a resistência múltipla.

S	P	Variante	Tipo	Gene ID	Proteína ID	Nome da Proteína	Uniprot	Ortólogo	Descrição*BLASTp
288	101543	c.411T>A	SG	HCOI01140300	CDJ88805.1	ATPase domain containing protein	U6P4D9	cdc-48.3	Envolvido na regulação negativa da atividade de proteína quinase. Atividade de ATPase, de ligação a proteína quinase e de inibição de proteína quinase.
291	119308	c.1408+1G>A,T	SP, I	HCOI01149900	CDJ88903.1	Protein SON	U6PBV2	-	-
293	166190	c.310G>T	SG	HCOI01161700	CDJ88968.1	Putative NPIP-like protein LOC100132247-like	U6PC13	-	-
297	173937	c.261G>T	SL, SP	HCOI01175600	CDJ890089.1	Cyclopropane-fatty-acyl-phospholipid synthase domain containing protein	U6P6H6	-	-
300	100163	c.967G>T, c.841G>T	SG	HCOI01187100	CDJ89235.1	Zinc finger domain containing protein	U6P5L9	-	-
307	112218	c.963C>G	SG	HCOI01211400	CDJ89436.1	Heat shock protein DnaJ domain containing protein	U6P9H9	dj1-2, C47A4.1	Ortólogo à DNAJC25 humana. Codifica uma proteína contendo domínio DnaJ (J).
311	59778	c.331+2T>A	SP, I	HCOI01227600	CDJ89550.1	Ubiquitin-associated translation elongation factor EF1B and Peptidyl-tRNA hydrolase domain containing protein	U6P6F2	C24G6.8	Atividade de hidrolase de aminoacil-tRNA.
313	122760	c.468G>A	SG	HCOI01643000	CDJ89596.1	RNA-directed DNA polymerase (reverse transcriptase) domain containing protein	U6P9X0	-	-
315	123222	c.3G>T,C	StL	HCOI01643800	CDJ89645.1	RNA-directed DNA polymerase (reverse transcriptase) domain containing protein	U6P6P9	-	-
316	37337	c.24C>A	SG	HCOI01240500	CDJ89664.1	Calponin actin-binding and EB1 domain containing protein	U6P861	ebp-3, ebp-1	Codifica um membro da família EG1 de proteínas de ligação a extremidade positiva dos microtúbulos.
320	46090	c.265A>T	SG	HCOI01252700	CDJ89769.1	PIG-P and GTP-binding protein domain containing protein	U6P8G8	Y48E1B.2	Atividade de ligação a GTP.
357	138009	c.1083C>A, c.963C>A	SG	HCOI01362200	CDJ90630.1	Unnamed protein product	U6NUZ7	-	hypothetical protein Y032_0064g3542 [Ancylostoma ceylanicum] EYCO8811.1.
363	149379	c.423T>A	SG	HCOI01121400	CDJ90791.1	Transthyretin domain containing protein	U6PDE8	ttr-31	-
390	150609	c.1275C>G	SG	HCOI01624900	CDJ91370.1	WD40 repeat domain containing protein	U6PBP1	gad-1	Codifica uma proteína contendo repetição WD que é necessária para início da gastrulação durante a embriogênese.

S	P	Variante	Tipo	Gene ID	Proteína ID	Nome da Proteína	Uniprot	Ortólogo	Descrição*BLASTp
405	127586	c.3830C>A,G	SG	HCOI01488500	CDJ91695.1	Protein kinase C and Diacylglycerol kinase and Diacylglycerol kinase accessory region and EGF and Carbohydrate-binding WSC and Na ⁺ channel domain containing protein	U6PCK6	egas-3, egas-1, egas-2	Atividade de ligação de ion cálcio e de canal de cálcio.
408	32472	c.1755C>A	SG	HCOI01496100	CDJ91744.1	NAD-dependent epimerase dehydratase and Protein synthesis factor and Translation elongation factor EFTu EF1A domain containing protein	U6PE60	gale-1	Codifica uma provável UDP-galactose-4-epimerase.
431	88358	c.532_533delCA	InDel - F	HCOI01548300	CDJ92203.1	RNA-directed DNA polymerase (reverse transcriptase) domain containing protein	U6PLA3	-	-
446	146441	c.1034_1035insG	InDel - F	HCOI01575900	CDJ92466.1	RNA-directed DNA polymerase (reverse transcriptase) domain containing protein	U6PI68	-	-
453	121853	c.1489T>A	SL, SP	HCOI01595900	CDJ92603.1	Peptidase M12A domain containing protein	U6PME1	-	-
496	65407	c.657C>A	InDel - F	HCOI01030200	CDJ93277.1	Na ⁺ channel domain containing protein	U6PM90	acd-3	Atividade de canal de sódio.
543	133556	c.15G>A	SG	HCOI01753300	CDJ93954.1	Tyrosine protein kinase domain containing protein	U6PKC8	-	-
562	111159	c.1324A>T	SG	HCOI01783700	CDJ94204.1	Protein TTN-1, isoform d	U6PL57	-	-
	118822	c.337-1G>A,C	SP, I	HCOI01783800	CDJ94205.1	Unnamed protein product	U6PJ58	-	hypothetical protein DICVIV_04147 [Dictyocaulus viviparus] KJH49726.1.
614	12729	c.652-2A>G	SP, I	HCOI01005700	CDJ94867.1	Peptidase A1 domain containing protein	U6PRU8	asp-15, asp-16, asp-17, asp-18, asp-1	Codifica uma protease aspártica catapsina D. Atividade de endopeptidase do tipo aspártico.
618	66894	c.1A>G	StL	HCOI01857100	CDJ94901.1	Unnamed protein product	U6PQ46	ape-1	Codifica um ortólogo à proteína inibidora que interage com p53.
637	64737	c.806_807insC	InDel - F	HCOI01880100	CDJ95123.1	Batterin (inferred by orthology to a S. mansoni protein)	G4VG28	clh-3.3, clh-3.1	Envolvido na determinação da duração da vida e na regulação da oviposição.
642	53564	c.438T>G	SG	HCOI01886400	-	Transmembrane 9 superfamily member 3 (inferred by orthology to a human protein)	Q9HD45	Y41D4A.4	Ortólogo à TM9SF3 humana.

S	P	Variante	Tipo	Gene ID	Proteína ID	Nome da proteína	Uniprot	Ortólogo	Descrição*BLASTp
666	44255	c.529G>T	SG	HCOI01917900	CDJ95474.1	Peptidase M12A domain containing protein	U6PPM5	nas-5	Codifica uma metaloprotease semelhante à astacina.
701	42821	c.1035T>G	SG	HCOI01954900	CDJ95859.1	Protein of unknown function DJF1619 domain containing protein	-	tctn-1	Ortólogo a TCTN1, 2 e 3 humana.
711	69787	c.1548_1549insA, c.1497_1498insA	InDel - F	HCOI01966800	CDJ95952.1	Hypothetical protein CBG17893	-	H24K24.4	Atividade de metiltransferase de RNA.
70212	c.1334C>A c.1283C>A	SG							
771	13097	c.1716T>A	SG	HCOI02032700	CDJ96546.1	Peptidase M1 domain containing protein	U6PWY3	anp-1	Membro da família de metalopeptidases M1. Atividade de metalopeptidase e ligação de ion zinco.
777	14052	c.1574C>A	SG	HCOI02039700	CDJ96597.1	Immunoglobulin I-set and Fibronectin and Immunoglobulin domain containing protein	-	-	-
787	55430	c.15C>G	SG	HCOI02043700	CDJ96697.1	CRE-DOD-3 protein	U6PXC7	T04C12.1, T04C12.11, dod-3, C02E7.10	Afetado pelo levamisol.
806	18499	c.26delA	InDel - F	HCOI02070000	CDJ96896.1	RNA-directed DNA polymerase (reverse transcriptase) domain containing protein	U6PVP0	-	-
808	96790	c.397delA	InDel - F	HCOI02070600	CDJ96914.1	Reverse transcriptase	U6PTR1	-	-
825	69908	c.2697T>G	SG, SP	HCOI02081400	CDJ97094.1	Unnamed protein product	U6PU84	mog-5	Envolvido no crescimento, morfogênese embrionária e desenvolvimento de célula germinativa. Atividade de helicase e ligação a ácido nucleico.
865	86661	c.202G>T	SG, SP	HCOI02121700	CDJ97437.1	Kelch repeat type 1 domain containing protein	U6PYW6	-	-
870	98878	c.1183G>T	SG	HCOI02126200	CDJ97482.1	RNA-directed DNA polymerase (reverse transcriptase) and integrase domain containing protein	U6PY77	-	-
872	63917	c.164T>A	SG	HCOI02128100	CDJ97494.1	Neurotransmitter-gated ion-channel ligand-binding and Neurotransmitter-gated ion-channel transmembrane region domain containing protein	U6PV88	acr-20	Codifica uma subunidade formadora de homômero semelhante a aifa 7 do receptor nicotínico de acetilcolina (nAChR) que codifica os canais de ion direcionados por ligante. Membro do grupo DEG-3-like.

S	P	Variante	Tipo	Gene ID	Proteína ID	Nome da Proteína	Uniprot	Ortólogo	Descrição*/BLASTp
880	93599	c.1354C>T	SG	HCOI00553600	CDJ97548.1	Hypothetical protein CBG323464	-	-	DOMAIN: Atrophin-2 family and TSP1. Uncharacterized protein CELE_F23H12.5 [Caenorhabditis elegans] NP_506096.1.
896	30944	c.61+2T>G>A	SP, I	HCOI02148400	CDJ97655.1	Aminotransferase and K Homology domain containing protein	U6FU11	asc-1	Atividade de ligação a RNA.
903	93505	c.18T>A>G	SG	HCOI02154100	CDJ97744.1	Integrase domain containing protein	U6PW27	-	-
913	24929	c.136G>T	SG	HCOI02161500	CDJ97819.1	Stretchin-Mick, isoform V	U6PW78	-	-
923	56566	c.138T>G	SG	HCOI02168200	CDJ97894.1	Basic helix-loop-helix dimerisation region bHLH domain containing protein	U6PWE8	hllh-1	Codifica uma fator de transcrição bHLH ortólogo ao fator regulatório miogênico (MRF).
961	47653	c.2634T>G	SG	HCOI00021900	CDJ98262.1	AT hook and Zinc finger domain containing protein	U6Q055	lin-13	Codifica uma proteína nuclear grande com vários <i>zinc fingers</i> da classe C2H2 e um motivo de ligação a proteína retiloblastoma LXCXE, necessária para sobrevivência larval.
968	49816	c.956G>A	SG	HCOI00028500	CDJ98303.1	Protein phosphatase 2C and Transposase domain containing protein	U6Q0R5	-	-
969	82059	c.93C>G	SG	HCOI00029600	CDJ98314.1	Vacuolar sorting protein 39 Transforming growth factor beta receptor-associated 1 and Vacuolar sorting protein 39 Transforming growth factor beta receptor-associated 2 domain containing protein	U6PXL5	vps-39	Ortólogo a Yps39 humana.
970	66147	c.2360C>A	SG	HCOI00333400	CDJ98342.1	Inositol monophosphatase and Las1 domain containing protein	U6Q075	gpap-1	Ortólogo a IMPAD1 humana.
1000	10006	c.380_383delAGAG	InDel - F	HCOI00056300	CDJ80164.1	Endonuclease exonuclease phosphatase domain containing protein	U6NFH3	-	-
1017	67607	c.723C>A	SG	HCOI00064800	CDJ80276.1	DNA-directed RNA polymerase, omega subunit	U6NIG5	-	-
1163	69994	c.279C>A	SG	HCOI00176100	CDJ81280.1	Cadherin domain containing protein	U6NHV9	fmi-1	Codifica uma proteína altamente conservada semelhante a cadherina.
1164	81645	c.1206A>C	SL, SP	HCOI00174300	CDJ81289.1	Metridin-Shik toxin and Haem peroxidase domain containing protein	U6NIZ4	-	-

S	P	Variante	Tipo	Gene ID	Proteína ID	Nome da Proteína	Uniprot	Ortólogo	Descrição*/BLASTp
1183	70901	c.1444_1447delCTGA	InDel - F	HCOI00189700	CDJ81409.1	RNA-directed DNA polymerase (Reverse transcriptase) and Zinc finger and Integrase domain containing protein	U6NJ92	-	-
1190	33123	c.462T>G	SG	HCOI00191900	CDJ81455.1	Unnamed protein product	U6NID6	-	hypothetical protein Y032_0157g3182 [Ancylostoma ceylanicum] EYB95636.1 hypothetical protein OESDEN_20596 [Oesophagostomum dentatum] KHJ79748.1 hypothetical protein NECAAME_19555 [Necator americanus] XP_013308172.1 hypothetical protein OESDEN_12567 [Oesophagostomum dentatum] KHJ87653.1.
1194	64213	c.1221T>G	SG	HCOI00195200	CDJ81475.1	Endoglin CD105 antigen domain containing protein	U6NIF3	cutl-9	-
1214	12995	c.1056C>A	SG	HCOI00210500	CDJ81615.1	Protein T10E10.4	U6NIT8	K04H4.2	Necessário para crescimento larval e locomoção.
1224	51374	c.795T>A	SG, SP	HCOI00217600	CDJ81679.1	RWD and Zinc finger domain containing protein	U6NK15	F56D2.5, F56D2.2	Atividade de transferase de proteína ubiquitina. Envolvida na resposta imune inata.
1246	46820	c.260C>G.A	SG	HCOI00232600	CDJ81802.1	Protein ZIM-1, isoform c	U6NPH0	-	-
1267	27521	c.303C>A	SG	HCOI00246200	CDJ81913.1	Methyltransferase-16 domain containing protein	U6NRX1	K01A11.2	Ortólogo à METTL18 humana.
1271	21934	c.505_506delAC	InDel - F	HCOI00249000	CDJ81943.1	RNA-directed DNA polymerase (reverse transcriptase) domain containing protein	U6NRZ9	-	-
	21944	c.497T>A	SG						
1316	67818	c.31C>T	SG	HCOI00282800	CDJ82262.1	RNA-directed DNA polymerase from mobile element	U6NQ11	-	-
	67824	c.37C>T	SG						
1318	27820	c.1608C>A	SG	HCOI00283200	CDJ82266.1	Heat shock protein DnaJ domain containing protein	U6NP60	dj-9	Codifica uma proteína contendo um domínio DNA _J ('J').
1330	62660	c.198+2T>C	SP, I	HCOI00289200	CDJ82334.1	ATPase and Cell division protein 48 and Vps4 oligomerisation domain containing protein	U6NM00	cdc-48.2, cdc-48.1	Codifica uma ATPase AAA.
1345	70087	c.268-1_268delG.A	InDel - F, SP, I	HCOI00301400	CDJ82408.1	Proyl 4-hydroxylase alpha-subunit domain containing protein	U6NTC9	-	-

S	P	Variante	Tipo	Gene ID	Proteína ID	Nome da Proteína	Uniprot	Ortólogo	Descrição*BLASTp
1356	67688	c.185_186delAA	InDel - F	HCOI00307200	CDJ82468.1	Endonuclease exonuclease phosphatase domain containing protein	U6NTI3	-	-
	67692	c.184G>T	SG						
1366	14278	c.226A>T	SG	HCOI00312000	CDJ82522.1	AT hook domain containing protein	U6NRE9	attf-2	Atividade de ligação de DNA.
	54948	c.249A>G, T	SL, SP	HCOI00312200	CDJ82524.1	Unnamed protein product	U6NMI8	-	7TM chemoreceptor [Ancylostoma ceylanicum] EPB76007.1.
1376	69706	c.996C>G	SG	HCOI00317600	CDJ82579.1	RNA-directed DNA polymerase (reverse transcriptase) domain containing protein	U6NMN7	-	-
1403	15738	c.1903A>T	SG	HCOI01818600	CDJ82751.1	Condensin complex subunit 1 isoform 2	U6NQJ1	dpy-28	Participa na compensação de dosagem (mas não em animais XO) e na regulação do número e da distribuição de <i>crossover</i> na meiose.
1416	50388	c.252G>A	SG	HCOI00337300	CDJ82814.1	RNA-directed DNA polymerase (reverse transcriptase) domain containing protein	U6NNE2	-	-
1433	58181	c.220C>T	SG	HCOI00348900	CDJ82916.1	RanBP2-type zinc finger	U6NQY1	-	-
1437	51242	c.837C>A,G	SG	HCOI00350800	CDJ82934.1	bZIP transcription factor domain containing protein	U6NNQ6	fos-1	Codifica fator de transcrição bZip. Papel no desenvolvimento vulvar e uterino, fertilidade e oogênese.
1463	50115	c.1089T>G	SG	HCOI00368600	CDJ83056.1	Major facilitator superfamily MFS-1 domain containing protein	U6NR98	-	-
1478	2338	c.187+2T>A	SP, I	HCOI00375300	CDJ83125.1	Lipase (inferred by orthology to a zebrafish protein)	A8WGN9	lipi-1, lipi-2, lipi-3, lipi-5	Codifica uma lipase. Atividade de hidrolase em pontes éster.
1497	58262	c.468G>A	SG	HCOI00385300	CDJ83238.1	Hypothetical protein CBG03497	-	-	DOMAIN: ISXO2-like transposase domain; hypothetical protein TELCIR_25085 [Teladorsagia circumcincta] P1O53574.1 Hypothetical protein CBG00277 [Haemonchus contortus] CDJ86262.1 PREDICTED: uncharacterized protein LOC108179210 [Danio rerio] XP_011721259.1 uncharacterized protein si:dkkeyp-13d11.2 [Danio rerio] XP_003197732.1 uncharacterized protein si:dkkey-17m8.2 [Danio rerio] XP_003200218.2.

S	P	Variante	Tipo	Gene ID	Proteína ID	Nome da Proteína	Uniprot	Ortólogo	Descrição*BLASTp
1516	25298	c.958A>T	SG	HCOI000396100	-	Surfeit locus protein 4 homolog (inferred by orthology to a C. elegans protein)	Q18864	sft-4	Codifica uma proteína integral de membrana. Funciona como receptor que transporta proteínas em vesícula COPII do RE para o Golgi. Necessário para desenvolvimento larvar. DOMAIN: Receptor_L domain. unnamed protein product [Haemonchus contortus] CDJ895562.1 [hypothetical protein Y032_0028g1655 [Ancylostoma ceylanicum] EYC18049.1 unnamed protein product [Haemonchus contortus] CDJ91103.1 unnamed protein product [Haemonchus contortus] CDJ95203.1 unnamed protein product [Haemonchus contortus] CDJ94189.1.
1639	16330	c.1373G>A	SG	HCOI000475800	CDJ83988.1	Unnamed protein product	U6NXU9	-	
1645	16436	c.858T>A,G	SG	HCOI000478500	CDJ84036.1	Biotin lipoyl attachment and E3 binding and 2-oxoacid dehydrogenase acyltransferase domain containing protein	U6NU08	dbt-1	Ortólogo a DBT humana
1668	54141	c.187G>T	SG	HCOI000495700	CDJ84139.1	Protein OAC-15	U6NS76	-	
1765	23984	c.1A>G	SiL	HCOI000548300	CDJ84607.1	Unnamed protein product	U6NXA8	-	DOMAIN: RPA_2b-aaRSs_OBE_like: Replication protein A, class 2b aminoacyl-tRNA synthetases, and related proteins with oligonucleotide/oligosaccharide (OB) fold, hypothetical protein TELCIR_22772 [Teladorsagia circumcincta] P1O55838.1 hypothetical protein OESDEN_14538 [Oesophagostomum dentatum] KHJ85727.1.
1769	7245	c.162_163delCC, c.162delC, c.161_162insC	InDel - F	HCOI000550400	CDJ84627.1	Endonuclease exonuclease phosphatase domain containing protein	U6NXC8	-	
1772	49281	c.1342A>T	SG	HCOI000554800	CDJ84653.1	Unnamed protein product	U6NZG3	-	hypothetical protein Y032_0064g3557 [Ancylostoma ceylanicum] EYC08835.1 hypothetical protein DICVIV_13140 [Dictyocaulus viviparus] KJH40900.1 hypothetical protein OESDEN_14242 [Oesophagostomum dentatum] KHJ86020.1 mucin 11A [Haemonchus contortus] CDJ85370.1 hypothetical protein Y032_0064g3557 [Ancylostoma ceylanicum] EYC08836.1.

S	P	Variante	Tipo	Gene ID	Proteína ID	Nome da Proteína	Uniprot	Ortólogo	Descrição*BLASTp
1801	22743	c.130G>T	SG	HCOI005669900	CDJ84823.1	Unnamed protein product	U6P093	-	unnamed protein product [Haemonchus contortus] CDJ84824.1 CDJ86581.1 CDJ93255.1 CDJ81576.1 CDJ92165.1
1803	22794	c.2332-3_2332-2insC	SP, I	HCOI00571500	CDJ84826.1	Glycoside hydrolase domain containing protein	U6NWA8	aagr-2	Envolvido no processo catabólico de glicogênio, atividade de ligação a carboidrato.
1807	29537	c.144delA	InDel - F	HCOI00572300	CDJ84833.1	Transposase	U6P0A2	-	-
1858	31210	c.1227T>A	SG	HCOI00595000	CDJ85031.1	Hexokinase domain containing protein	U6NWX0	hxx-2	Atividade de ligação a ATP e a glicose e de hexocinase.
1914	48581	c.1081G>T	SG	HCOI00620000	CDJ85334.1	Hypothetical protein CBG20427	-	-	DOMAIN: Reverse transcriptase (RNA-dependent DNA polymerase) DOMAIN: G1Y-YIG nuclease domain superfamily. Putative tick transposon [Haemonchus contortus] CDJ82375.1 hypothetical protein Y032_0267/736 [Ancylostoma ceylanicum] EYB87144.1 Putative tick transposon [Haemonchus contortus] CDJ96912.1 Putative tick transposon [Haemonchus contortus] CDJ88493.1 Hypothetical protein CBG24940 [Haemonchus contortus] CDJ81190.1.
1940	43710	c.684T>A	SG	HCOI00632900	CDJ85434.1	Phosphatidylinositol transfer protein domain containing protein	U6NW01	Y71G12B.17	Atividade de transportador fosfolípido.
1945	29161	c.1443A>C	SL, SP	HCOI00634000	CDJ85447.1	Collagen triple helix repeat domain containing protein	U6NZQ6	-	-
1950	7986	c.108T>A	SG	HCOI00635200	CDJ85483.1	Unnamed protein product, partial	-	-	DOMAIN: Atrophin-1 family, unnamed protein product [Haemonchus contortus] CDJ98445.1.
1968	12313	c.449+2T>C	SP, I	HCOI01194900	CDJ85540.1	Protein F33G12.6, isoform a	U6NUZ8	-	-
2021	30145	c.349delG	InDel - F	HCOI00670200	CDJ85770.1	RNA-directed DNA polymerase (reverse transcriptase) domain containing protein	U6NVQ4	-	-
2057	12864	c.1256T>G	SG	HCOI00684300	CDJ85904.1	7TM GPCR domain containing protein	U6NXC1	-	-
2090	43186	c.61G>T	SG	HCOI00261000	CDJ86202.1	Protein of unknown function DB domain containing protein [Haemonchus contortus]	-	-	DOMAIN: Cupredoxin superfamily, unnamed protein product [Haemonchus contortus] CDJ96501.1.

S	P	Variante	Tipo	Gene ID	Proteína ID	Nome da Proteína	Uniprot	Ortólogo	Descrição*/BLASTp
2136	22309	c.534C>A	SG	HCOI00715400	CDJ86191.1	Unnamed protein product, partial	U6P078	acc-1	Atividade de canal de íon guiado por ligante extracelular e de receptor de sinalização transmembrana.
2176	42881	c.3G>T,A	SIL	HCOI00736900	-	n/a	-	kin-32	Codifica uma quinase de adesão focal.
2212	25748	c.714-1G>A,C	SP, I	HCOI00750100	CDJ86498.1	Unnamed protein product	U6P4Y8	-	unnamed protein product [Haemonchus contortus] CDJ86498.1.
2221	32141	c.1113_1114insC	InDel - F	HCOI00751300	CDJ86629.1	Protein RAD-50, isoform a, partial	U6NZ20	rad-50	Participa no reparo de quebra de dupla fita.
2245	40427	c.1850+2delT	SP, I	HCOI00763000	CDJ86619.1	CCR4-Not complex component domain containing protein	U6NZB5	let-711	Regula expressão gênica por controle transcricional, desadenilação de mRNA e ubiquitinação de proteína. Essencial para desenvolvimento embrionário e larval, pelo posicionamento do fuso, tamanho do microtúbulo e morfologia do centrosomo.
2270	42208	c.1123G>T	SG	HCOI00772600	CDJ86732.1	Protein Y59E9AL_36	U6P3F5	Y59E9AL_36	Atividade de ligação de ácido nucleico.
2293	9707	c.545T>A	SG	HCOI00288100	CDJ866813.1	C. briggssae CBR-DPY-22 protein	U6P5X1	-	-
2357	8072	c.576T>G	SG	HCOI00812000	CDJ87029.1	Multicopper oxidase domain containing protein	U6P0H1	F21D5.3	Atividade de ligação de íon cobre e de oxireductase.
2361	35500	c.1485T>G, c.1479T>G	SG	HCOI01492500	CDJ87050.1	Zinc finger domain containing protein	U6NZA9	tag-349, C27A12.6, ari-1, C27A12.7	Atividade de transferase de proteína ubiquitina.
2427	36533	c.2085_2086insT	InDel - F	HCOI00838900	CDJ87286.1	DENN and dDENN and Pentatricopeptide repeat domain containing protein	U6P3F6	denn-4	Ortólogo à DENND4B, 4C e 4A humana.
2439	13628	c.853-1G>A,T	SP, I	HCOI00841500	CDJ87317.1	K Homology and Maternal tudor protein domain containing protein	U6P5Z7	akap-1	Atividade de ligação de RNA e de ligação de subunidade regulatória de proteína kinase A.
2444	18867	c.837T>G	SG	HCOI00892600	CDJ87346.1	C-type lectin and Fibrinogen domain containing protein	U6P3L1	T15B7.1	Afeiado por organofosforado.
2591	27892	c.150T>A	SG	HCOI00898400	CDJ87821.1	Protein of unknown function DUF21 domain containing protein	-	cnmm-1	Codifica uma proteína transmembrana predita envolvida na homeostase de metal e efluxo de magnésio e cobalto.
2694	21504 26232	c.1541A>C c.164-1G>A	SIL, SP SP, I	HCOI00935600	CDJ88186.1	WW Rsp5 WWP domain containing protein	U6P5Y7	-	-
2776	13523	c.534T>G	SG	HCOI00964900	CDJ88455.1	Unnamed protein product	U6P3A8	-	DOMAIN: Neurotransmitter-gated ion-channel ligand binding domain. Ligand-Gated ion Channel [Caenorhabditis elegans] NP_500341.1.
2784	12419	c.751G>T	SG	HCOI00968800	CDJ88493.1	Putative tick transposon	U6PAP8	-	-

S	P	Variante	Tipo	Gene ID	Proteína ID	Nome da Proteína	Uniprot	Ortólogo	Descrição*/BLASTp
2802	27335	c.985+2T>C	SP, I	HCOI00974300	CDJ88575.1	Cyclin F-box domain containing protein	U6P3N1	-	-
2941	4718	c.1216delC	InDel - F	HCOI00606900	CDJ89008.1	RNA-directed DNA polymerase (reverse transcriptase) domain containing protein	U6PC54	-	-
3030	10059	c.966T>G	SG	HCOI01050700	CDJ89302.1	Immunoglobulin and Fibronectin domain containing protein	U6PAQ6	rig-6	Codifica uma proteína com domínios de imunoglobulina e fibronectina tipo III. Necessária para reprodução e regulação positiva do tamanho corporal.
3043	23789	c.156T>G	SG	HCOI01060300	CDJ89344.1	Neurotransmitter-gated ion-channel transmembrane region domain containing protein	U6P787	-	-
3135	29671	c.1868A>T.C	SL, SP	HCOI00688200	-	n/a	-	-	unnamed protein product [Haemochus contortus] DJ95560.1.
3269	6450	c.1227+1G>A	SP, I	HCOI01131900	CDJ89907.1	Amine oxidase	U6PCF2	glf-1	Codifica uma mutase UDP-galactopiranosio predita a sintetizar a UDP-Gal(f).
3270	25230	c.1A>G	StL	HCOI01132200	-	n/a	-	-	DOMAIN: Galactosyltransferase, beta-1,3-galactosyltransferase 1 [Homo sapiens] NP_066191.1.
3457	5347	c.373C>T	SG	HCOI01185200	CDJ90329.1	RNA-directed DNA polymerase (reverse transcriptase) domain containing protein	U6PA11	-	-
3628	7774	c.34C>T	SG	HCOI01232700	CDJ90776.1	Unnamed protein product	U6PDD5	-	DOMAIN: Reverse transcriptase (RNA-dependent DNA polymerase) Hypothetical protein CBG24840 [Haemochus contortus] CDJ81190.1 [hypothetical protein Y032_0079g1289 [Ancylostoma ceylanicum] EYC05987.1 uncharacterized protein LOC100893431 [Haemochus contortus] CDJ93679.1 hypothetical protein Y032_0020g81 [Ancylostoma ceylanicum] EYC21254.1 hypothetical protein Y032_0009g466 [Ancylostoma ceylanicum] EYC26999.1.
3645	6544	c.730C>T, c.721C>T	SG	HCOI01238500	CDJ90821.1	Lish dimerisation motif domain containing protein, partial	U6PDH8	dcaf-1	Ortólogo à VPRBP.
3820	22162	c.175A>T	SG	HCOI01276100	CDJ91201.1	Unnamed protein product, partial	U6PEJ7	-	PREDICTED: proline-rich extensin-like protein EPR1 [Glycine max] XP_006598120.2 uncitophlin-2 [Danio rerio] NP_001082833.1.

S	P	Variante	Tipo	Gene ID	Proteína ID	Nome da Proteína	Uniprot	Ortólogo
3882	8201	c.301A>T c.300delG	SG InDel - F	HCOI01293000	CDJ91323.1	RNA-directed DNA polymerase (reverse transcriptase) domain containing protein	U6PIT7	-
4119	11529	c.3G>A,C	SiL	HCOI00679700	-	Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A1 (inferred by orthology to a <i>C. elegans</i> protein)	Q22037	hrp-1
4271	8547	c.647A>T,C	SL, SP	HCOI01377600	CDJ92113.1	Unnamed protein product	U6PKZ8	-
4470	11225	c.610G>T	SG	HCOI01414900	CDJ92494.1	Unnamed protein product	U6PG58	-
4525	12576	c.144G>A	SG	HCOI01423400	-	n/a	-	-
4614	2058	c.89C>G	SG, SP	HCOI01438600	CDJ92754.1	C-type lectin domain containing protein, partial	U6PH04	-
4697	4569	c.1432>2T>G,C,A	SP, I	HCOI01452100	CDJ92865.1	UDP-glucuronosyl UDP-glucosyltransferase domain containing protein	U6PFY0	ugt-55, ugt-56
4939	12764	c.345T>G	SG	HCOI01495000	CDJ93250.1	Peptidyl-prolyl cis-trans isomerase domain containing protein	U6PH31	-
4963	12525	c.1017delC	InDel - F	HCOI01501500	-	Aldehyde dehydrogenase (inferred by orthology to a <i>D. melanogaster</i> protein)	A1Z6Z3	-

S	P	Variante	Tipo	Gene ID	Proteína ID	Nome da Proteína	Uniprot	Ortólogo	Atividade de ligação a ATP e ácido nucleico.
5100	1804	c.2T>G,A	SiL, SP	HCOI01563600	CDJ93494.1	DNA RNA helicase domain containing protein	U6PJ06	inf-1, F57B9.3	Atividade de ligação a ATP e ácido nucleico.
5182	1996	c.1652_1653dupTA	InDel - F, SG	HCOI01529300	CDJ93591.1	Hypothetical protein CBG22588	-	-	DOMAIN: P-loop containing Nucleoside Triphosphate Hydrolases.
5195	5020	c.811G>T	SG	HCOI01526600	CDJ93598.1	AGAP002273-PA, partial	U6PQ91	-	-
5326	8631	c.1513delC	InDel - F	HCOI01552800	CDJ93786.1	Hypothetical protein HCOI_01552800	-	-	DOMAIN: gag-polyprotein putative aspartyl protease. Zinc finger and Integrase domain containing protein [Haemonchus contortus] CDJ90474.1 hypothetical protein Y032_0166g89 [Ancylostoma ceylanicum] EYB94914.1 hypothetical protein HCOI_00264900 [Haemonchus contortus] CDJ82084.1 Gap-Pol polyprotein-like [Haemonchus contortus] CDJ98075.1 Zinc finger domain containing protein [Haemonchus contortus] CDJ90375.1. unnamed protein product [Haemonchus contortus] DJ89101.1 Hypothetical protein Y032_0017g3257 [Ancylostoma ceylanicum] EYC22272.1 Integrase core domain protein [Ancylostoma diodenale] KIH56440.1 zinc knuckle [Oesophagostomum dentatum] KHJ94973.1.
5730	8051	c.80delA	InDel - F	HCOI01779900	-	n/a	-	-	-
5978	4587 5247	c.2037C>A c.1377T>A	SG SG	HCOI01652800	CDJ94659.1	Retrotransposon and Integrase domain containing protein	U6PMD1	-	-
6030	2672	c.444C>A	SG	HCOI01556800	-	n/a	-	-	DOMAIN: C6 domain domains. Protein FIG-1, isoform b [Haemonchus contortus] CDJ94043.1 2-dehydropanoate 2-reductase [Paenibacillus sp. CF384] WP_090979846.1 unnamed protein product [Haemonchus contortus] CDJ92116.1.
6195	7580	c.177C>A	SG	HCOI01681800	-	Putative fad oxidoreductase (inferred by orthology to a S. mansoni protein)	GAVCW4	M04B2.4	Atividade de oxidoreductase.

S	P	Variante	Tipo	Gene ID	Proteína ID	Nome da Proteína	Uniprot	Ortólogo	Descrição
6260	1898	c.206delT	InDel - F	HCOI01688200	-	Glucosamine 6-phosphate N-acetyltransferase (inferred by orthology to a human protein)	Q96EK6	gna-1, gna-2	Codifica uma glicosamina 6-fosfato N- acetiltransferase necessária para síntese de UDP-GlcNAc, UPD-GalNAc. Necessário para síntese da parede do ovo e integridade osmótica. progressão da meiose e segregação cromossômica e extrusão do corpúsculo polar no oócito.
6539	6947	c.438delT	InDel -F	HCOI01722500	-	n/a	-	-	DOMAIN: RT_pcpA17; Reverse transcriptase (RTs) in retrotransposons. DOMAIN: Pao retrotransposon peptidase. DOMAIN: Integrase core domain. PREDICTED: uncharacterized protein LOC101882801 [Danio rerio] XP_009304198.1 uncharacterized protein LOC108179085 [Danio rerio] XP_005161692.1.
7264	4436	c.1173A>G.C	SL, SP	HCOI01793100	CDJ96083.1	GPCR domain containing protein, partial	U6PX97	mg1-3	Codifica um receptor de glutamato metabotrópico acoplado à proteína G.
7885	2870	c.385G>T	SG	HCOI01780100	-	-	-	-	Hypothetical protein HCOI_00157700 [Haemonchus contortus] CDJ81146.1 hypothetical protein Y032_0017g3257 [Ancylostoma ceylanicum] EYC2272.1 Integrase core domain protein [Ancylostoma duodenale] KIH56440.1 [hypothetical protein OESDEN_01769 [Oesophagostomum dentatum] KHJ98252.1 unnamed protein product [Haemonchus contortus] CDJ87582.
7898	1602	c.198C>A	SG	HCOI01858400	CDJ96723.1	Tetratricopeptide repeat protein 21B, partial	U6PYS2	ift-139	Ortólogo à TTC21B e A humana.
8148	444	c.309C>A	SG	HCOI01881500	CDJ97004.1	Sec23 Sec24 trunk region domain containing protein	U6PTZ3	sec-23	Codifica um componente das vesículas cobertas por COPII envolvidas no transporte entre RE e Golgi.

S	P	Variante	Tipo	Gene ID	Proteína ID	Nome da Proteína	Uniprot	Ortólogo	DOMAINS: Exonuclease-Endonuclease-Phosphatase (EEP) domain superfamily. Endonuclease exonuclease. phosphatase domain containing protein [Haemonchus contortus] CDJ82856.1 hypothetical protein Y032_0993g3332 [Ancylostoma ceylanicum] EYC35718.1 endonuclease/exonuclease/phosphatase family protein [Necator americanus] XP_013293049.1 Endonuclease exonuclease phosphatase domain containing protein [Haemonchus contortus] CDJ84344.1 Endonuclease exonuclease phosphatase domain containing protein [Haemonchus contortus] CDJ90649.1.
9530	1696	c.463A>G	SG	HCOI02016700	-	n/a	-	-	DOMAINS: Helitron helicase-like domain at N-terminus. DOMAIN: Type III restriction enzyme, res subunit. ATP-dependent DNA helicase [Caenorhabditis elegans] NP_494149.1 PREDICTED: uncharacterized protein LOC102664361 [Glycine max] XP_014621651.1 ATP-dependent DNA helicase [Caenorhabditis elegans] NP_494302.1.
10341	1946	c.108C>G	SG	HCOI02096600	-	n/a	-	-	DOMAINS:2 Kelch domain domains. Kelch-like protein 20 isoform X1 [Danio rerio] XP_005163549.1 uncharacterized protein Dmel_CG17754_isoform D [Drosophila melanogaster] NP_788894.1 kelch-like protein 20 [Mus musculus] NP_001034571.1 kelch-like protein 20 isoform X1 [Homo sapiens] XP_016856541.1 uncharacterized protein Dmel_CG17754_isoform G [Drosophila melanogaster] NP_001285047.1.
11747	693	c.185delA	InDel - F	HCOI00123100	-	n/a	-	-	

Stop Gain: SG; Splice: SP; Stop Loss: SL; Start Loss: StL; Intron: I; Frameshit variant: F.

*Descrição para C. elegans no WormBase. Genes ID, destacadas em negrito, referem-se a genes que haviam sido identificados nas abordagens anteriores.

Como potenciais candidatos à resistência anti-helmíntica ou alvos de novas drogas, na abordagem diferenciação genética entre as populações (Tabela 10), podemos destacar: receptor nicotínico de acetilcolina, membro do grupo DEG-3 like (Scaffold 872_63917); transportador de bicarbonato afetado pelo levamisol (Scaffold 86_261227); transportador de glutamato (Scaffold 143_28600); transportador ABC (Scaffold 281_90793); proteína afetada pelo levamisol (Scaffold 787_55430); proteína de canal de cálcio (Scaffold 405_127586), sódio (Scaffold 496_65407), íon (Scaffolds 2136_22309 e 3043_23789) e íon direcionado por neurotransmissor (Scaffold 2776_13523); proteína transmembrana (Scaffolds 642_53564 e 2591_27892); receptor de glutamato acoplado à proteína G (Scaffold 7264_4436); peptidases – A1 (Scaffold 614_12729), M1 (Scaffold 771_13097), M8 (Scaffold 66_289442), M12A (Scaffolds 453_121853 e 666_44255), M13 (Scaffold 73_303701), M23 (Scaffold 214_125205) e S10 (Scaffold 266_150284); tirosina kinase (Scaffold 543_133556), hexokinase (Scaffold 1858_31210) e kinase de adesão focal (Scaffold 2176_42881); fosfatase (Scaffolds 86_172798, 120_195149, 968_49816, 970_66147, 1000_10006, 1356_67688 e 67692 e 1769_7245); e GTPase (Scaffold 102_178370).

Além das proteínas de canais, de transporte, das afetadas por anti-helmínticos, das kinases, das peptidases, das fosfatases e das GTPases, cuja importância foi descrita previamente, o achado mais interessante nesta abordagem foi da variante SNP *stop gain* no receptor nicotínico de acetilcolina (nAChR) do grupo DEG-3 like. Kaminsky et al. (2008) identificaram o gene *acr-23*, pertencente ao grupo DEG-3 de nAChR, como de maior contribuição para a resposta aos AADs em *C. elegans*; enquanto, para *H. contortus*, o gene *des-2*, também pertencente ao grupo DEG-3, foi associado à resistência. Assim, descrevemos mais uma variante em gene do grupo DEG-3-like de receptores nicotínicos que pode estar relacionado à resistência ao monepantel em *H. contortus*. Além dessa variante, em busca por BLASTp, foi identificada uma variante em outro canal de íon direcionado por neurotransmissor (Scaffold 2776_13523).

Na base de dados de proteínas de *H. contortus*, também foram identificadas as seguintes proteínas associadas aos nAChR: *Mutant acetylcholine receptor DES-2-like* (Scaffold 1172_17733 a 24414, Gene ID HCOI00554700, Proteína ID CDJ84652.1) e *Acetylcholine receptor monepantel-1* (Scaffold 6855_1641 a 4240, Gene ID HCOI01754600, Proteína ID CDJ95672.1). Entretanto, em nossas análises, não foram identificados polimorfismos nessas regiões. Apesar disso, nas comparações entre polimorfismos nos grupos Controle e Tratado comuns

às amostras 383 e 412, foi encontrado um SNP sinônimo G>C,T no Scaffold 1172_23386, em região não exônica do gene DES-2-like.

Nas análises de enriquecimento no Panther para os ortólogos em *C. elegans* apresentados na Tabela 10, destacaram-se, para função molecular, termos enriquecidos de atividade de canal de íon (GO:0005216), de transportador transmembrana (GO:0022857) e de transportador (GO:0005215); para processo biológico, transporte de íon (GO:0006811) e transporte (GO:0006810); para componente celular, membrana plasmática (GO:0005886); e para classe de proteína, canal de íon (PC00133) e transportador (PC00227).

Assim, houve concordância em genes, famílias proteicas e termos enriquecidos na comparação dos resultados obtidos entre as três abordagens (Tabelas 8 a 10). Entretanto, nas abordagens que identificam as variantes de mais alto impacto (Tabelas 9 e 10), há favorecimento, principalmente, para as do tipo de SNP *stop gain* (SG), já que essas levam à terminação da transcrição e à formação de um produto proteico truncado ou incompleto.

2.2.6 Investigação *in silico* da ocorrência de eventos epigenéticos

A metilação do DNA, um dos eventos epigenéticos mais estudados, é regulada pela ação das enzimas DNA metiltransferases (DNMTs) dos tipos 1, 2 e 3, que promovem a adição de um grupamento metil à citosina, transformando-a em 5-metil-citosina. Assim, para investigar a presença de metilação do DNA em *H. contortus*, foram feitas buscas *in silico* para proteínas ortólogas às DNMTs: 330 buscas para DNMT1, 37 para DNMT2 e 34 para DNMT3.

Foram identificadas duas sequências de DNMT2 (CDJ94056.1 e CDJ86861.1) em *H. contortus* (Tabela 11), e não foram encontrados resultados significativos para DNMT1 e DNMT3. Vale ressaltar que, nas buscas para DNMT1, foram identificadas duas sequências (CDJ97781.1 e CDJ89420.1 - *Zinc finger domain containing protein*) ortólogas a DNMT1-like em *Orbicella faveolata* (XP_020612302.1), mas com alinhamento de somente de 14% a 15% da sequência. Além disso, após BLASTp dessas sequências, foi observado que os alinhamentos com *E-value* mais significativos ocorreram para proteínas ortólogas à histona metiltransferase 2B, ou seja, uma metiltransferase de histonas e não de DNA. Assim, a DNMT2 parece ser a única DNA metiltransferase presente em *H. contortus*.

Tabela 11. Ortólogos à DNA metiltransferase 2 (DNMT2) em *Haemonchus contortus*.

Query ID	Max score	Total score	Query cover	E value	Ident	Acesso	Descrição
gj 89941477	245	245	98%	1,00E-77	39%	CDJ94056.1	DNA methyltransferase 2 [Danio rerio].
	244	244	98%	3,00E-77	39%	CDJ86861.1	
gj 198430517	218	218	97%	7,00E-68	39%	CDJ86861.1	PREDICTED: similar to DNA methyltransferase 2 [Ciona intestinalis].
	214	214	97%	2,00E-66	39%	CDJ94056.1	
gj 74782389	213	213	96%	1,00E-65	39%	CDJ86861.1	DNA cytosine-5 methyltransferase [Bombyx mori].
	208	208	96%	4,00E-64	38%	CDJ94056.1	
gj 316977147	155	155	90%	2,00E-44	33%	CDJ94056.1	Putative type II DNA modification methyltransferase [Trichinella spiralis].
	155	155	90%	4,00E-44	33%	CDJ86861.1	5' cytosine DNA methyl transferase-like protein [Pristionchus pacificus].
gj 56385094	272	272	96%	4,00E-89	45%	CDJ94056.1	
	268	268	96%	1,00E-87	45%	CDJ86861.1	
gj 17374834	231	231	98%	6,00E-72	36%	CDJ94056.1	RNA (cytosine(38)-C(5))-methyltransferase; (DNA (cytosine-5)-methyltransferase-like protein 2).
	206	206	98%	1,00E-62	34%	CDJ86861.1	
gj 20141317	223	223	93%	6,00E-69	36%	CDJ86861.1	RNA (cytosine(38)-C(5))-methyltransferase; (DNA (cytosine-5)-methyltransferase-like protein 2).
	170	264	73%	9,00E-49	47%	CDJ94056.1	
gj 75046080	232	232	98%	2,00E-72	35%	CDJ94056.1	RNA (cytosine-5)-methyltransferase; (DNA (cytosine-5)-methyltransferase-like protein 2).
	227	227	98%	2,00E-70	36%	CDJ86861.1	
gj 74849677	196	196	95%	4,00E-59	35%	CDJ94056.1	DNA (5-cytosine) methyltransferase homolog.
	194	194	95%	1,00E-58	35%	CDJ86861.1	
gj 115311703	214	214	98%	1,00E-65	35%	CDJ94056.1	RNA (cytosine(38)-C(5))-methyltransferase; (DNA (cytosine-5)-methyltransferase-like protein 2).
	168	260	85%	3,00E-48	43%	CDJ86861.1	
gj 730347	193	193	97%	2,00E-58	36%	CDJ94056.1	RNA (cytosine(38)-C(5))-methyltransferase; (DNA (cytosine-5)-methyltransferase-like protein 2).
	192	192	97%	6,00E-58	37%	CDJ86861.1	
gj 74843385	200	200	99%	6,00E-61	36%	CDJ94056.1	GM14972p.
	199	199	99%	2,00E-60	36%	CDJ86861.1	
gj 74748776	231	231	98%	6,00E-72	36%	CDJ94056.1	DNMT2 protein.
	206	206	96%	1,00E-62	34%	CDJ86861.1	
gj 81883027	223	223	93%	6,00E-69	36%	CDJ86861.1	TRNA aspartic acid methyltransferase 1.
	170	264	73%	9,00E-49	47%	CDJ94056.1	
gj 82122283	245	245	98%	1,00E-77	39%	CDJ94056.1	DNA methyltransferase.
	244	244	96%	3,00E-77	39%	CDJ86861.1	
gj 81877864	223	223	93%	1,00E-68	36%	CDJ86861.1	10 days neonate skin cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:4732496H19 product:DNA methyltransferase 2, full insert sequence.
	168	261	73%	5,00E-48	47%	CDJ94056.1	
gj 81876922	223	223	93%	7,00E-69	36%	CDJ86861.1	Adult male liver tumor cDNA, RIKEN full-length enriched library, clone:C730045C11 product:DNA methyltransferase 2, full insert sequence.
	224	264	73%	9,00E-49	47%	CDJ94056.1	

Query ID	Max score	Total score	Query cover	E value	Ident	Acesso	Descrição
gij82227306	170	259	78%	6,00E-49	47%	CDJ94056.1	DNA methyltransferase 2.
	169	257	78%	1,00E-48	47%	CDJ86861.1	
gij74767469	272	272	96%	4,00E-89	45%	CDJ94056.1	5' cytosine DNA methyl transferase-like protein.
	268	268	96%	1,00E-87	45%	CDJ86861.1	
gij75264537							DNA (cytosine-5)-methyltransferase 2.
gij922901594	232	232	99%	8,00E-73	38%	CDJ94056.1	tRNA (cytosine(38)-C(5))-methyltransferase, partial [Kryptolebias marmoratus].
	230	230	99%	5,00E-72	39%	CDJ86861.1	
gij321476287	228	228	98%	1,00E-71	41%	CDJ94056.1	hypothetical protein DAPPDRAFT_187425 [Daphnia pulex].
	226	226	98%	9,00E-71	41%	CDJ86861.1	
gij353259789	216	216	95%	2,00E-66	38%	CDJ86861.1	DNA methyltransferase [Triticum aestivum].
	215	215	95%	4,00E-66	37%	CDJ94056.1	
gij226222432	218	218	94%	4,00E-67	34%	CDJ94056.1	DNA methyltransferase 2 [Sus scrofa].
	169	261	74%	2,00E-48	47%	CDJ86861.1	
gij332006070	221	221	95%	3,00E-68	37%	CDJ94056.1	DNA methyltransferase-2 [Arabidopsis thaliana].
	216	216	95%	2,00E-66	36%	CDJ86861.1	
gij18420929	221	221	95%	3,00E-68	37%	CDJ94056.1	DNA methyltransferase-2 [Arabidopsis thaliana].
	216	216	95%	2,00E-66	36%	CDJ86861.1	
gij270012712	225	225	100%	2,00E-70	40%	CDJ94056.1	DNA methyltransferase 2 [Tribolium castaneum].
	224	224	100%	2,00E-70	39%	CDJ86861.1	
gij406868804	220	220	98%	1,00E-68	39%	CDJ86861.1	DNA methyltransferase-2 [Spodoptera frugiperda].
	214	214	98%	2,00E-66	39%	CDJ94056.1	
gij922901596	227	227	98%	3,00E-71	39%	CDJ86861.1	tRNA (cytosine(38)-C(5))-methyltransferase, partial [Tigriopus japonicus].
	226	226	98%	8,00E-71	39%	CDJ94056.1	
gij144952808	226	226	96%	3,00E-70	37%	CDJ86861.1	DNA methyltransferase 2 [Macrobrachium rosenbergii].
	224	224	96%	1,00E-69	36%	CDJ94056.1	
gij571570691	227	227	96%	4,00E-71	40%	CDJ86861.1	PREDICTED: tRNA (cytosine(38)-C(5))-methyltransferase isoform X1 [Apis mellifera].
	224	224	96%	6,00E-70	39%	CDJ94056.1	
gij922901513	239	239	98%	4,00E-75	33%	CDJ86861.1	tRNA (cytosine(38)-C(5))-methyltransferase [Brachionus sp. 'koreanus'].
	239	239	98%	4,00E-75	34%	CDJ94056.1	
gij731516905	215	215	96%	4,00E-66	38%	CDJ86861.1	DNA methyltransferase 2 [Clonorchis sinensis].
	205	205	96%	3,00E-62	36%	CDJ94056.1	
gij339776689	216	216	98%	1,00E-66	38%	CDJ86861.1	DNA-methyltransferase 2 isoform 1 [Schistosoma mansoni].
	206	206	98%	1,00E-62	35%	CDJ94056.1	
gij339776691	198	198	98%	6,00E-60	36%	CDJ86861.1	DNA-methyltransferase 2 isoform 2 [Schistosoma mansoni].
	187	187	98%	1,00E-55	34%	CDJ94056.1	
gij297320102	217	217	98%	1,00E-66	37%	CDJ94056.1	DNA methyltransferase-2 [Arabidopsis lyrata subsp. lyrata].
	194	194	98%	7,00E-58	35%	CDJ86861.1	
gij297812763	217	217	98%	1,00E-66	37%	CDJ94056.1	DNA methyltransferase-2 [Arabidopsis lyrata subsp. lyrata].
	194	194	98%	7,00E-58	35%	CDJ86861.1	

O alinhamento BLASTp das duas sequências de DNMT2 detectadas em *H. contortus* (CDJ94056.1 e CDJ86861.1) às sequências disponíveis na base de dados levou à detecção de *hits* em 99 diferentes espécies (Figura 11). Dentre as espécies, destacam-se nematoides (*Ancylostoma ceylanicum*, *A. duodenale*, *Ascaris suum*, *Brugia malayi*, *Necator americanus*, *Oesophagostomum dentatum*, *Pristionchus pacificus* e *Toxocara canis*), moscas (*Stomoxys calcitrans*, *Musca domestica*, *Drosophila melanogaster*), abelhas (*Apis mellifera*), carrapatos (*Ixodes scapularis*), besouros, vespas, formigas, crustáceos (*Daphnia pulex*), borboletas, peixes (*Danio rerio*), fungos, roedores (*Cavia porcellus*, *Octodon degus*) e primatas (*Homo sapiens*).

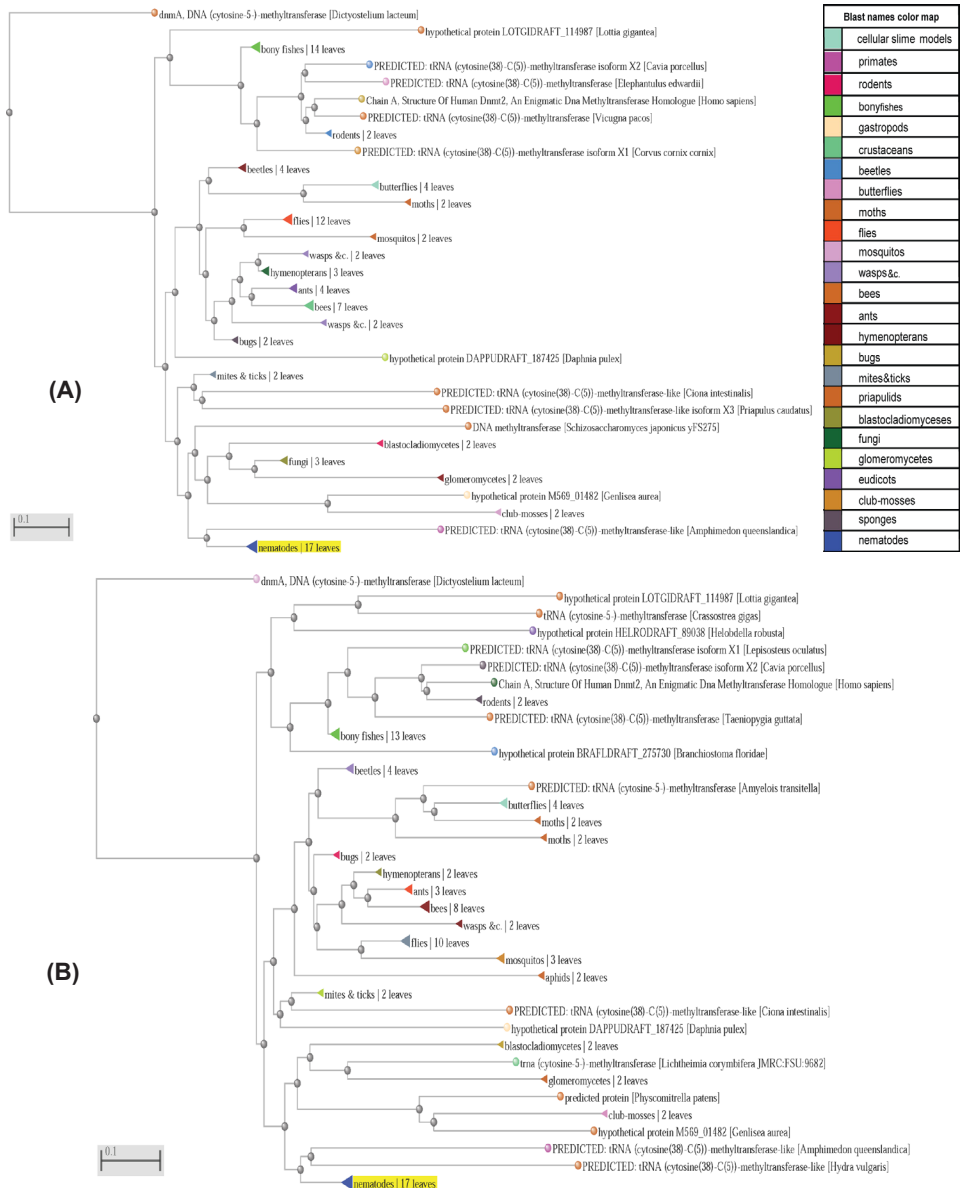


Figura 11. Blast tree gerada por BLASTp das seqüências de DNMT2 CDJ94056.1 (A) e CDJ86861.1 (B) de *Haemonchus contortus*.

Fonte: árvore de distância gerada por BLASTp (2018).

Além da busca por DNMTs ortólogas, outra abordagem *in silico* permite a determinação da ocorrência da metilação de DNA em organismos: a avaliação da distribuição da razão CpG observada/esperada (CpGo/e) no genoma. Isso se deve ao fato de que as citosinas metiladas são hipermutadas e desaminadas em resíduos de timina. Assim, ao longo do tempo evolutivo, as regiões metiladas dos DNA são depletadas em dinucleotídeos CpG de maneira que genomas metilados passam a apresentar distribuição bimodal das razões CpGo/e: com as regiões metiladas com baixa razão CpGo/e e as regiões não metiladas com alta razão CpGo/e (GAVERY; ROBERTS, 2010). Por conseguinte, em genomas não metilados, em que a desaminação de citosinas em timinas não ocorre, a distribuição das razões CpGo/e é unimodal.

Na literatura (GAVERY; ROBERTS, 2010; GLASTAD et al., 2011; FNEICH et al., 2013; PERFUS-BARBEOCH et al., 2014), essa análise da distribuição CpGo/e já foi utilizada para a predição, posteriormente confirmada com evidências experimentais, da ocorrência de metilação do DNA no genoma de diversas espécies. Como exemplos, podemos citar *C. elegans* e *D. melanogaster* que possuem genomas não metilados e conteúdo CpG unimodal normal; e *A. mellifera*, *Acyrtosiphon pisum*, *Biomphalaria glabrata* e *Crassostrea gigas*, que possuem genomas metilados e conteúdo CpG bimodal.

Para a análise da distribuição CpGo/e em *H. contortus*, foram identificadas 23.100 ESTs que, após filtragem para tamanho ≥ 500 bp, resultaram em 10.940 sequências, seis dessas com tamanho superior a 1.000 bp. A análise da distribuição das razões CpGo/e (Figura 12) demonstrou distribuição normal ou unimodal das frequências, com moda de 1,207 e média de 0,912664. Essa distribuição unimodal do conteúdo CpGo/e sugere que o genoma de *H. contortus* é não metilado.

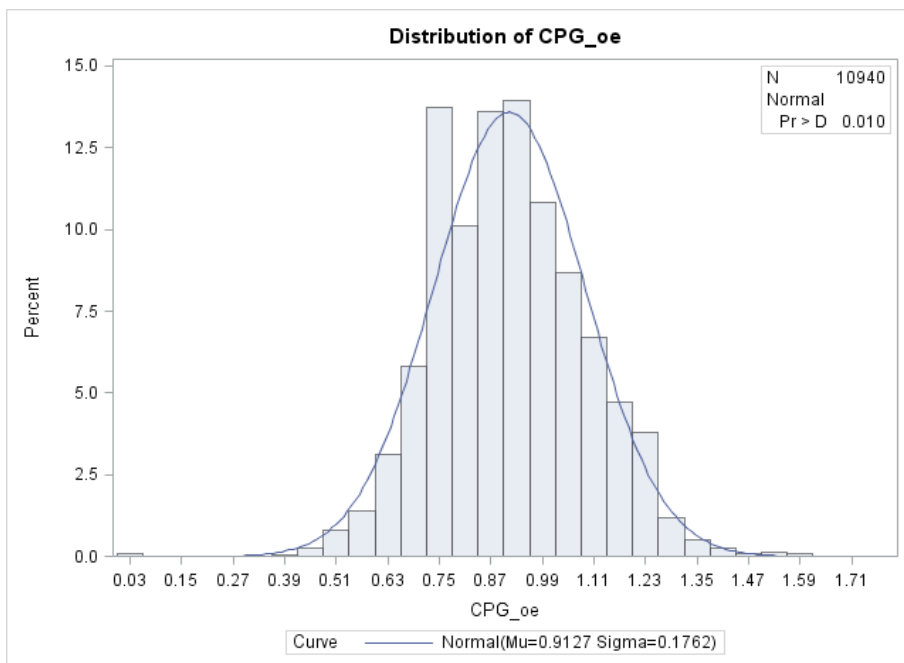


Figura 12. Distribuição unimodal das razões CpG observada/esperada em 10.940 ESTs do transcriptoma de *Haemonchus contortus*.

Assim, as observações obtidas no presente trabalho para *H. contortus* de ausência de DNMT1 e de DNMT3, presença exclusiva de DNMT2 e distribuição normal ou unimodal da razão CpGo/e no transcriptoma, são indicativas de que o genoma do parasita não é regulado pelo evento epigenético de metilação do DNA. Essas evidências *in silico* estão de acordo com o relato de que organismos que possuem somente a DNMT2, que funciona como metiltransferase de tRNA, possuem genomas não metilados (RADDATZ et al., 2013).

Como resultados das análises *in silico* com o propósito de identificar DNMTs, também foram detectadas outras enzimas envolvidas na maquinaria de regulação epigenética de metilação de DNA e RNA e de modificações de histonas em *H. contortus*, como:

- DNMT4 (metiltransferase de tRNA): CDJ93297.1, CDJ89764.1 e CDJ87425.1.

- Sirtuína: CDJ89623.1, CDJ96917.1 e CDJ82190.1.
- Proteínas associadas às DNMTs: CDJ96654.1, CDJ98025.1 e CDJ81806.1.
- Methyl-CpG binding domain (MBDs): CDJ84966.1.
- Histona desacetilase 1 e 2: CDJ90702.1, CDJ93182.1, CDJ90815.1, CDJ86287.1, CDJ92412.1 e CDJ85234.1.
- Histona metiltransferase: CDJ84092.1, CDJ88240.1 e CDJ82291.1 (EZH2), CDJ83100.1, CDJ85784.1 e CDJ91851.1 (SETDB1), CDJ96968.1, CDJ91851.1, CDJ97197.1, CDJ89001.1, CDJ84839.1, CDJ84092.1, CDJ88240.1, CDJ80580.1 e CDJ92627.1 (SUV39H1).
- Polycomb EED: CDJ82446.1 e CDJ85044.1.
- Histona desmetilase (KDM1A): CDJ94444.1, CDJ85158.1, CDJ96928.1, CDJ93399.1 e CDJ97088.1.
- ATPases remodeladoras de cromatina (SWI/SNF): CDJ90060.1, CDJ90724.1, CDJ96560.1, CDJ96229.1, CDJ85174.1, CDJ87644.1, CDJ94436.1, CDJ84450.1, CDJ93575.1, CDJ93014.1, CDJ97554.1, CDJ98503.1, CDJ90551.1, CDJ92101.1, CDJ86552.1, CDJ84768.1, CDJ84646.1 e CDJ86722.1.

Apesar das evidências de ausência do mecanismo epigenético de metilação de DNA em *H. contortus*, há indícios da participação epigenética de modificações de histonas na regulação de eventos moleculares nesse parasita. Assim, apesar de o controle das mudas durante o ciclo de vida em *H. contortus* possivelmente não ser regulado por metilação de DNA, diferentemente do que foi reportado para *T. spiralis* (GAO et al., 2012), pode haver participação das modificações de histonas em sua regulação. Dessa maneira, novos estudos deverão ser realizados para elucidar o papel das modificações de histonas na fisiologia do parasita, assim como seu potencial como alvo terapêutico de drogas anti-helmínticas, como as que têm sido utilizadas para o controle da esquistossomose (PIERCE et al., 2012).

Conclusões

A investigação genômica da resistência ao monepantel em *H. contortus* permitiu a identificação, como candidatos, de genes que codificam subunidade de receptor nicotínico de acetilcolina, transportadores ABC, glicoproteína-P, proteínas afetadas por ivermectina, levamisol e organofosforado e proteínas de canal de íons. Além disso, foram identificadas peptidases, kinases, fosfatases e GTPases como potenciais alvo de drogas anti-helmínticas, assim como produtos de genes da maquinaria epigenética de modificações de histonas, incluindo metiltransferase, desmetilase e desacetilase. Em relação às vias sob seleção pelo monepantel, destacam-se as relacionadas aos processos biológicos de locomoção, atividade de peptidase, canais de íons, transportadores e receptores acoplados à proteína-G. Nos estudos de epigenética do parasita, evidências *in silico* da presença exclusiva de DNMT2 e da distribuição unimodal de conteúdo GC observado/esperado no transcriptoma, sugerem a ausência de metilação do DNA em *H. contortus*, no entanto, a identificação de polimorfismos gênicos e proteínas ortólogas evidencia a presença da maquinaria epigenética de modificação de histonas. Em conjunto, esses achados podem contribuir para a identificação de marcadores moleculares de resistência ao monepantel, assim como para a orientação de novos alvos de fármacos ou de genes para edição visando ao controle do parasita *H. contortus* em ovinos.

Agradecimentos

Apoio financeiro da FAPESP (processo no. 2014/25821-0).

Referências

- ABYZOV, A.; URBAN, A. E.; SNYDER, M.; GERSTEIN, M. CNVnator: an approach to discover, genotype, and characterize typical and atypical CNVs from family and population genome sequencing. **Genome Research**, v.21, p.974-984, 2011.
- ALBUQUERQUE, A. C. A.; BASSETTO, C. C.; ALMEIDA, F. A.; AMARANTE, A. F. T. Development of *Haemonchus contortus* resistance in sheep under suppressive or target selective treatment with monepantel. **Veterinary Parasitology**, v.15, p.112-117, 2017.
- BARNES, E. H.; DOBSON, R. J.; BARGER, I. A. Worm control and anthelmintic resistance: adventures with a model. **Parasitology Today**, v.11, p.56-63, 1995.
- BEECH, R. N.; SKUCE, P.; BARTLEY, D. J.; MARTIN, R. J.; PRICHARD, R. K.; GILLEARD, J. S. Anthelmintic resistance: markers for resistance, or susceptibility? **Parasitology**, v.138, p.160-174, 2011.
- BLACKHALL, W. J.; PRICHARD, R. K.; BEECH, R. N. P-glycoprotein selection in strains of *Haemonchus contortus* resistant to benzimidazoles. **Veterinary Parasitology**, v.152, p.101-107, 2008.
- BLASTp. Disponível em: <<https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>>. Acesso em: 12 nov. 2018.
- BLOMEN, V. A.; BOONSTRA, J. Stable transmission of reversible modifications: maintenance of epigenetic information through the cell cycle. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v.68, p.27-44, 2011.
- BOITARD, S.; KOFLER, R.; FRANÇOISE, P.; ROBELIN, D.; SCHLÖTTERER, C.; FUTSCHIK, A. Pool-hmm: a Python program for estimating the allele frequency spectrum and detecting selective sweeps from next generation sequencing of pooled samples. **Molecular Ecology Resources**, v.13, p.337-340, 2013.
- CHAGAS, A. C. S.; KATIKI, L. M.; SILVA, I. C.; GIGLIOTI, R.; ESTEVES, S. N.; OLIVEIRA, M. C.; BARIONI JÚNIOR, W. *Haemonchus contortus*: a multiple-resistant Brazilian isolate and the costs for its characterization and maintenance for research use. **Parasitology International**, v.62, p.1-6, 2013.
- CINGOLANI, P.; PLATTS, A.; WANG, L. L.; COON, M.; NGUYEN, T.; WANG, L.; LAND, S. J.; LU, X.; RUDEN, D. M. A program for annotating and predicting the effects of single nucleotide polymorphisms, SnpEff: SNPs in the genome of *Drosophila melanogaster* strain w1118; iso-2; iso-3. **Fly**, v.6, p.80-92, 2012.
- CINTRA, M. C.; TEIXEIRA, V. N.; NASCIMENTO, L. V.; SOTOMAIOR, C. S. Lack of efficacy of monepantel against *Trichostrongylus colubriformis* in sheep in Brazil. **Veterinary Parasitology**, v.216, p.4-6, 2016.
- CIUFFA, A. Z.; URZEDO, M. C. C.; SILVA, D. M.; PIRES, B. C.; REZENDE, L. M.; BRASÃO, S. C.; MACEDO JUNIOR, G. L. ; ROSALINSKI-MORAES, F. Effectiveness of monepantel and levamisole to control gastrointestinal strongylid parasites of sheep. **Bioscience Journal**, v.33, p.639-643, 2017.
- FNEICH, S.; DHEILLY, N.; ADEMA, C.; ROGNON, A.; REICHEL, M.; BULLA, J.; GRUNAU, C.; COSSEAU, C. 5-methyl-cytosine and 5-hydroxy-methyl-cytosine in the genome of *Biomphalaria glabrata*, a snail intermediate host of *Schistosoma mansoni*. **Parasites & Vectors**, v.6, p.167, 2013.

GALLO, S. B. O mercado da carne ovina. **Pesquisa & Tecnologia**, v.4, 2007. Disponível em: <http://www.aptaregional.sp.gov.br/acesse-os-artigos-pesquisa-e-tecnologia/edicao-2007/2007-janeiro-junho/472-o-mercado-da-carne-ovina/file.html?force_download=1&>. Acesso em: 19 jul. 18.

GAO, F.; LIU, X.; WU, X. P.; WANG, X. L.; GONGO, D.; LU, H.; XIA, Y.; SONG, Y.; WANG, J.; DU, J.; LIU, S.; HAN, X.; TANG, Y.; YANG, H.; JIN, Q.; ZHANG, X.; LIU, M. Differential DNA methylation in discrete developmental stages of the parasitic nematode *Trichinella spiralis*. **Genome Biology**, v.13, p.R100, 2012.

GARRISON, E.; MARTH, G. **Haplotype-based variant detection from short-read sequencing**. 2012. Disponível em: <<https://arxiv.org/abs/1207.3907>>. Acesso em: 12 nov. 2018. No prelo.

GASSER, R. B.; BOLT, N. J.; CHILTON, N. B.; HUNT, P.; BEVERIDGE, I. Toward practical, DNA-based diagnostic methods for parasitic nematodes of livestock - bionomic and biotechnological implications. **Biotechnology Advances**, v.26, p.325-334, 2008.

GAVERY, M. R.; ROBERTS, S. B. DNA methylation patterns provide insight into epigenetic regulation in the Pacific oyster (*Crassostrea gigas*). **BMC Genomics**, v.11, p.483, 2010.

GILLEARD, J. S. *Haemonchus contortus* as a paradigm and model to study anthelmintic drug resistance. **Parasitology**, v.140, p.1506-1522, 2013.

GLASTAD, K. M.; HUNT, B. G.; YI, S. V.; GOODISMAN, M. A. D. DNA methylation in insects: on the brink of the epigenomic era. **Insect Molecular Biology**, v.20, p.553-565, 2011.

HAMER, K.; BARTLEY, D.; JENNINGS, A.; MORRISON, A.; SARGISON, N. Lack of efficacy of monepantel against trichostrongyle nematodes in a UK sheep flock. **Veterinary Parasitology**, v.257, p.48-53, 2018.

HANSEN, J.; PERRY, B. **The epidemiology, diagnosis and control of helminth parasites of ruminants**. 1994. Disponível em: <<http://www.fao.org/wairdocs/ilri/x5492e/x5492e04.htm>>. Acesso em: 11 set. 2018.

HARTL, D. L.; CLARK, A. G. **Principles of population genetics**. 4. ed. Sunderland: Sinauer Associates, 2007. 545 p.

JAMES, C. E.; HUDSON, A. L.; DAVEY, M. W. Drug resistance mechanisms in helminths: is it survival of the fittest? **Trends in Parasitology**, v.25, p.328-335, 2009.

JEX, A. R.; LIU, S.; LI, B.; YOUNG, N. D.; HALL, R. S.; LI, Y.; YANG, L.; ZENG, N.; XU, X.; XIONG, Z.; CHEN, F.; WU, X.; ZHANG, G.; FANG, X.; KANG, Y.; ANDERSON, G. A.; HARRIS, T. W.; CAMPBELL, B. E.; VLAMINCK, J.; WANG, T.; CANTACESSI, C.; SCHWARZ, E. M.; RANGANATHAN, S.; GELDHOF, P.; NEJSUM, P.; STERNBERG, P. W.; YANG, H.; WANG, J.; WANG, J.; GASSER, R. B. *Ascaris suum* draft genome. **Nature**, v.479, p.529-533, 2011.

KAMINSKY, R.; DUCRAY, P.; JUNG, M.; CLOVER, R.; RUFENER, L.; BOUVIER, J.; WEBER, S. S.; WENGER, A.; WIELAND-BERGHAUSEN, S.; GOEBEL, T.; GAUVRY, N.; PAUTRAT, F.; SKRIPSKY, T.; FROELICH, O.; KOMOIN-OKA, C.; WESTLUND, B.; SLUDER, A.; MÄSER, P. A new class of anthelmintics effective against drug-resistant nematodes. **Nature**, v.452, p.176-180, 2008.

KAPLAN, R. M.; VIDYASHANKAR, A. N. An inconvenient truth: global warming and anthelmintic resistance. **Veterinary Parasitology**, v.186, p.70-78, 2012.

KERBOEUF, D.; BLACKHALL, W.; KAMINSKY, R.; VON SAMSON-HIMMELSTJERNA, G. P-glycoprotein in helminths: function and perspectives for anthelmintic treatment and reversal of resistance. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v.22, p.332-346, 2003.

- KOFLER, R.; PANDEY, R. V.; SCHLÖTTERER, C. PoPoolation2: identifying differentiation between populations using sequencing of pooled DNA samples (Pool-Seq). **Bioinformatics**, v.27, p.3435-3436, 2011.
- LAING, R.; KIKUCHI, T.; MARTINELLI, A.; TSAI, I. J.; BEECH, R. N.; REDMAN, E.; HOLROYD, N.; BARTLEY, D. J.; BEASLEY, H.; BRITTON, C.; CURRAN, D.; DEVANEY, E.; GILABERT, A.; HUNT, M.; JACKSON, F.; JOHNSTON, S. L.; KRYUKOV, I.; LI, K.; MORRISON, A. A.; REID, A. J.; SARGISON, N.; SAUNDERS, G. I.; WASMUTH, J. D.; WOLSTENHOLME, A.; BERRIMAN, M.; GILLEARD, J. S.; COTTON, J. A. The genome and transcriptome of *Haemonchus contortus*, a key model parasite for drug and vaccine discovery. **Genome Biology**, v.14, p.R88, 2013.
- LAMB, J.; ELLIOTT, T.; CHAMBERS, M.; CHICK, B. Broad spectrum anthelmintic resistance of *Haemonchus contortus* in northern NSW of Australia. **Veterinary Parasitology**, v.241, p.48-51, 2017.
- LI, H.; DURBIN, R. Fast and accurate short read alignment with Burrows-Wheeler transform. **Bioinformatics**, v.25, p.1754-1760, 2009.
- LI, H.; HANDSAKER, B.; WYSOKER, A.; FENNELL, T.; RUAN, J.; HOMER, N.; MARTH, G.; ABECASIS, G.; DURBIN, R. The sequence alignment/map format and SAMtools. **Bioinformatics**, v.25, p.2078-2079, 2009.
- LIEB, J. D.; BECK, S.; BULYK, M. L.; FARNHAM, P.; HATTORI, N.; HENIKOFF, S.; LIU, X. S.; OKUMURA, K.; SHIOTA, K.; USHIJIMA, T.; GREALLY, J. M. Applying whole-genome studies of epigenetic regulation to study human disease. **Cytogenetic and Genome Research**, v.114, p.1-15, 2006.
- LIFSCHITZ, A.; BALLENT, M.; VIRKEL, G.; SALLOVITZ, J.; VIVIANI, P.; LANUSSE, C. Accumulation of monepantel and its sulphone derivative in tissues of nematode location in sheep: pharmacokinetic support to its excellent nematocidal activity. **Veterinary Parasitology**, v.203, p.120-16, 2014.
- LITTLE, P. R.; HODGE, A.; MAEDER, S. J.; WIRTHERLE, N. C.; NICHOLAS, D. R.; COX, G. G.; CONDER, G. A. Efficacy of a combined oral formulation of derquantel-abamectin against the adult and larval stages of nematodes in sheep, including anthelmintic-resistant strains. **Veterinary Parasitology**, v.181, p.180-193, 2011.
- MARTINS, A. C.; BERGAMASCO, P. L. F.; FELIPPELLI, G.; TEBALDI, J. H.; MORAES, M. F. D.; TESTI, A. J. P.; LAPERA, I. M.; HOPPE, E. G. L. *Haemonchus contortus* resistance to monepantel in sheep: fecal egg count reduction tests and randomized controlled trials. **Semina: Ciências Agrárias**, Londrina, v.38, p.231-238, 2017.
- MEDEROS, A. E.; RAMOS, Z.; BANCHERO, G. E. First report of monepantel *Haemonchus contortus* resistance on sheep farms in Uruguay. **Parasites & Vectors**, v.7, p.598, 2014.
- MILLER, C. M.; WAGHORN, T. S.; LEATHWICK, D. M.; CANDY, P. M.; OLIVER, A. M.; WATSON, T. G. The production cost of anthelmintic resistance in lambs. **Veterinary Parasitology**, v.186, p.376-381, 2012.
- NICIURA, S. C.; VERÍSSIMO, C. J.; GROMBONI, J. G.; ROCHA, M. I.; DE MELLO, S. S.; BARBOSA, C. M.; CHIEBAO, D. P.; CARDOSO, D.; SILVA, G. S.; OTSUK, I. P.; PEREIRA, J. R.; AMBROSIO, L. A.; NARDON, R. F.; UENO, T. E.; MOLENTO, M. B. F200Y polymorphism in the β -tubulin gene in field isolates of *Haemonchus contortus* and risk factors of sheep flock management practices related to anthelmintic resistance. **Veterinary Parasitology**, v.190, p.608-612, 2012.

NOVOGENE. C202SC18010270_Haemonchus_contortus Resequencing Project Analysis Report. [Resultados de análises de pesquisa]. USA: Novogene, 2018a.

NOVOGENE. DNA QC Report. [Resultados de análises de pesquisa]. USA: Novogene, 2018b.

OLIVEIRA, P. A.; RUAS, J. L.; RIET-CORREA, F.; COELHO, A. C. B.; SANTOS, B. L.; MARCOLONGO-PEREIRA, C.; SALLIS, E. S. V.; SCHILD, A. L. Doenças parasitárias em bovinos e ovinos no sul do Brasil: frequência e estimativa de perdas econômicas. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.37, p.797-801, 2017.

PANTHER classification systems. Disponível em: <<http://geneontology.org/>>. Acesso em: 12 nov. 2018.

PERFUS-BARBECH, L.; CASTAGNONE-SERENO, P.; REICHEL, M.; FNEICH, S.; ROQUIS, D.; PRATX, L.; COSSEAU, C.; GRUNAU, C.; ABAD, P. Elucidating the molecular bases of epigenetic inheritance in non-model invertebrates: the case of the root-knot nematode *Meloidogyne incognita*. **Frontiers in Physiology**, v.5, p.211, 2014.

PIERCE, R. J.; DUBOIS-ABDESSELEM, F.; LANCELOT, J.; ANDRADE, L.; OLIVEIRA, G. Targeting schistosome histone modifying enzymes for drug development. **Current Pharmaceutical Design**, v.18, p.3567-3578, 2012.

RADDATZ, G.; GUZZARDO, P. M.; OLOVA, N.; FANTAPPIÉ, M. R.; RAMPP, M.; SCHAEFER, M.; REIK, W.; HANNON, G. J.; LYKO, F. Dnmt2-dependent methylomes lack defined DNA methylation patterns. **PNAS**, v.110, p.8627-8631, 2013.

RAUSCH, T.; ZICHNER, T.; SCHLATT, A.; STÜTZ, A. M.; BENES, V.; KORBEL, J. O. DELLY: structural variant discovery by integrated paired-end and split-read analysis. **Bioinformatics**, v.28, p.i333-i339, 2012.

REDMAN, E.; GRILLO, V.; SAUNDERS, G.; PACKARD, E.; JACKSON, F.; BERRIMAN, M.; GILLEARD, J. S. Genetics of mating and sex determination in the parasitic nematode *Haemonchus contortus*. **Genetics**, v.180, p.1877-1887, 2008.

REDMAN, E.; SARGISON, N.; WHITELAW, F.; JACKSON, F.; MORRISON, A.; BARTLEY, D. J.; GILLEARD, J. S. Introgression of ivermectin resistance genes into a susceptible *Haemonchus contortus* strain by multiple backcrossing. **PLoS Pathogens**, v.8, p.e1002534, 2012.

ROBERTS, F. H. S.; O'SULLIVAN, P. J. Methods for egg counts and larval cultures for Strongyles infesting the gastrointestinal tract of cattle. **Australian Journal of Agricultural Research**, v.1, p.99-102, 1950.

ROOS, M. H.; OTSEN, M.; HOEKSTRA, R.; VEENSTRA, J. G.; LENSTRA, J. A. Genetic analysis of inbreeding of two strains of the parasitic nematode *Haemonchus contortus*. **International Journal for Parasitology**, v.34, p.109-115, 2004.

SALES, N.; LOVE, S. Resistance of *Haemonchus* sp. to monepantel and reduced efficacy of a derquantel/abamectin combination confirmed in sheep in NSW, Australia. **Veterinary Parasitology**, v.228, p.193-196, 2016.

SARGISON, N. D. **Development of genetic crossing methods to identify genes associated with macrocyclic lactone resistance in the sheep nematode parasite, *Haemonchus contortus***. 2009. 453 f. Tese (Doctor of Philosophy), University of Edinburgh, 2009. Disponível em: <<https://www.era.lib.ed.ac.uk/bitstream/handle/1842/4395/Sargison2009.pdf?sequence=1&isAllowed=y>>. Acesso em: 19 jul. 2018.

SCHWARZ, E. M.; KORHONEN, P. K.; CAMPBELL, B. E.; YOUNG, N. D.; JEX, A. R.; JABBAR, A.; HALL, R. S.; MONDAL, A.; HOWE, A. C.; PELL, J.; HOFMANN, A.; BOAG, P. R.; ZHU, X. Q.; GREGORY, T.; LOUKAS, A.; WILLIAMS, B. A.; ANTOSHECHKIN, I.; BROWN, C.;

- STERNBERG, P. W.; GASSER, R. B. The genome and developmental transcriptome of the strongylid nematode *Haemonchus contortus*. **Genome Biology**, v.14, p.R89, 2013.
- SCOTT, I.; POMROY, W. E.; KENYON, P. R.; SMITH, G.; ADLINGTON, B.; MOSS, A. Lack of efficacy of monepantel against *Teladorsagia circumcincta* and *Trichostrongylus colubriformis*. **Veterinary Parasitology**, v.198, p.166-171, 2013.
- SHIMIZY, T.; TAKAHASHI, K.; TOMITA, M. CpG dinucleotide distribution and DNA methylation. **Genome Informatics**, v.7, p.186-187, 1996.
- UENO, H.; GONÇALVES, P. C. **Manual para diagnóstico das helmintoses de ruminantes**. 4. ed. Tokyo: Japan International Cooperation Agency, 1998. p.14-45.
- VAN DEN BROM, R.; MOLL, L.; KAPPERT, C.; VELLEMA, P. *Haemonchus contortus* resistance to monepantel in sheep. **Veterinary Parasitology**, v.209, p.278-280, 2015.
- VERÍSSIMO, C. J.; NICIURA, S. C.; ALBERTI, A. L.; RODRIGUES, C. F.; BARBOSA, C. M.; CHIEBAO, D. P.; CARDOSO, D.; DA SILVA, G. S.; PEREIRA, J. R.; MARGATHO, L. F.; DA COSTA, R. L.; NARDON, R. F.; UENO, T. E.; CURCI, V. C.; MOLENTO, M. B. Multidrug and multispecies resistance in sheep flocks from São Paulo state, Brazil. **Veterinary Parasitology**, v.187, p.209-216, 2012.
- WALLER, P. J. From discovery to development: current industry perspectives for the development of novel methods of helminth control in livestock. **Veterinary Parasitology**, v.139, p.1-14, 2006.
- WANG, K.; LI, M.; HAKONARSON, H. ANNOVAR: functional annotation of genetic variants from high-throughput sequencing data. **Nucleic Acids Research**, v.38, p.e164, 2010.
- ZENTER, G. E.; HENIKOFF, S. Regulation of nucleosome dynamics by histone modifications. **Nature Structural & Molecular Biology**, v.20, p.259-266, 2013.

Embrapa

Pecuária Sudeste

MINISTÉRIO DA
**AGRICULTURA, PECUÁRIA
E ABASTECIMENTO**



CGPE: 14937