

JOSÉ TEODORO DE PAIVA

**ANÁLISE DE VARIÂNCIA EPIGENÉTICA  
TRANSGERACIONAL EM CODORNAS DE CORTE**

Dissertação apresentada à  
Universidade Federal de Viçosa,  
como parte das exigências do  
Programa de Pós-Graduação em  
Genética e Melhoramento, para  
obtenção do título de *Magister  
Scientiae*.

VIÇOSA  
MINAS GERAIS – BRASIL  
2017

T

P149a  
2017

Paiva, José Teodoro de, 1988-

Análise de variância epigenética transgeracional em codornas de corte / José Teodoro de Paiva. – Viçosa, MG, 2017. viii, 66f. : il. (algumas color.) ; 29 cm.

Inclui anexo.

Orientador: Marcos Deon Vilela de Resende.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Viçosa.

Inclui bibliografia.

1. Codornas - Melhoramento genético. 2. Epigenética.  
I. Universidade Federal de Viçosa. Estatística. Programa de Pós-graduação em Genética e Melhoramento. II. Título.

CDD 22 ed. 636.594

JOSÉ TEODORO DE PAIVA

**ANÁLISE DE VARIÂNCIA EPIGENÉTICA  
TRANSGERACIONAL EM CODORNAS DE CORTE**

Dissertação apresentada à  
Universidade Federal de Viçosa,  
como parte das exigências do  
Programa de Pós-Graduação em  
Genética e Melhoramento, para  
obtenção do título de *Magister  
Scientiae*.

APROVADA: 22 de fevereiro de 2017.

---

Fabyano Fonseca e Silva

---

Moysés Nascimento

---

Rodrigo Oliveira de Lima  
(Presidente da Banca)

## AGRADECIMENTOS

A Deus, pela vida e presença constante.

À Universidade Federal de Viçosa e ao Departamento de Zootecnia, em especial ao Programa de Pós-Graduação em Genética e Melhoramento, pela oportunidade de realização do meu sonho.

Ao meu orientador Dr. Marcos Deon Vilela de Resende, pela oportunidade e confiança para realização deste trabalho, especialmente pelos ensinamentos, orientação, paciência e incentivos constantes, minha eterna gratidão e grande admiração.

Ao Prof. Fabyano Fonseca e Silva, pelo auxílio inestimável na condução desta dissertação, e pela orientação, disponibilidade e apoio.

Aos membros da banca, Prof. Rodrigo Oliveira de Lima e Prof. Moyses Nascimento, pela disposição em ler este trabalho e por suas valiosas sugestões.

A todos os professores e funcionários da Universidade Federal de Viçosa que contribuíram para o meu crescimento acadêmico e pessoal.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pela concessão da bolsa de estudo.

Aos grandes parceiros, Rafael Tassinari e Hinayah Rojas, pela grandiosa contribuição na execução deste trabalho, principalmente nas análises, estando sempre disponíveis a ajudar no que fosse preciso. Obrigado pela paciência, aprendizado e apoio na realização deste sonho, vocês foram muito importantes nesta etapa.

Ao GMAves e ao GRUMECA, pela convivência e troca de experiência.

Ao GDMA, pelo conhecimento compartilhado e crescimento acadêmico.

Aos meus estimados amigos da “salinha” (Laboratório de Melhoramento Animal – UFV), Hinayah, Otávio, Hugo, Sirlene, Renata, Leiri, Laene, Ivan, Delvan, Alessandra, Giovani, Rodrigo e Laís, por cada momento de discussão, aprendizado, descontração e, especialmente, pela amizade e apoio.

Aos meus queridos amigos que Viçosa me presenteou, Thaís, Marcelo, Júlia, Vanessa, Mariel, Aline e Déa, pela cumplicidade e companheirismo.

Aos eternos amigos da UFSJ e de Capela Nova, pela amizade e parceria.

Às minhas irmãs (Denise, Joysse e Andressa), ao Luiz e à D. Nininha, pelo carinho e apoio nas minhas decisões.

À minha mãe e meu pai, pelo amor incondicional.

Aos meus tios, Ilídio e Naná (in memoriam), pela oportunidade de se ter mais um pai e uma mãe na vida, e, especialmente, pelo amor e dedicação constante na busca dos meus sonhos.

E a todos que, de alguma forma, colaboraram para a realização deste projeto ou enriquecimento de minha vida acadêmica, profissional e humana.

“O sucesso nasce do querer, da determinação e persistência em se chegar a um objetivo. Mesmo não atingindo o alvo, quem busca e vence obstáculos, no mínimo fará coisas admiráveis”

**José de Alencar**

## **BIOGRAFIA**

José Teodoro de Paiva, filho de José Teodoro e Maria da Consolação de Paiva, nasceu em 02 de fevereiro de 1988, em São Gonçalo, Rio de Janeiro-Brasil. cursou o ensino básico e médio na Escola Estadual Chiquinho de Paiva em Capela Nova, Minas Gerais.

Em agosto de 2009 iniciou o curso de Zootecnia na Universidade Federal de São João Del-Rei. No período de 2010-2011 e 2013-2014 foi bolsista de iniciação científica do CNPq e no ano de 2013 foi bolsista do Programa de Extensão. Em 2013 concluiu o curso de Bacharelado Interdisciplinar em Biosistemas na Universidade Federal de São João Del-Rei. Em 2014 estagiou no Departamento de Zootecnia, na área de Melhoramento Animal e Biotecnologia, da Escola Superior de Agricultura “Luiz de Queiroz”. Em 2015 concluiu o curso de Zootecnia na Universidade Federal de São João Del-Rei, Minas Gerais.

Em março de 2016 ingressou no curso de mestrado do Programa de Pós-Graduação em Genética e Melhoramento, da Universidade Federal de Viçosa, Minas Gerais. No período 2016-2017 foi membro do Grupo de Estudos em Genética e Melhoramento (GenMelhor) na função de coordenação de divulgação.

## SUMÁRIO

RESUMO.....	vii
ABSTRACT.....	viii
CAPÍTULO 1.....	1
REVISÃO DE LITERATURA.....	2
1. Epigenética.....	2
2. Eventos epigenéticos.....	3
3. Herança Epigenética Transgeracional.....	7
4. Panorama da Coturnicultura no Brasil.....	14
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	16
CAPÍTULO 2.....	21
INTRODUÇÃO.....	22
MATERIAL E MÉTODOS.....	24
População e Fenótipo.....	24
Análises Estatísticas.....	25
RESULTADOS.....	31
Variância epigenética transgeracional para peso corporal em codornas de corte.....	31
Variância epigenética transgeracional para qualidade do ovo em codornas de corte.....	37
DISCUSSÃO.....	43
CONCLUSÃO.....	52
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	53
ANEXOS.....	60

## RESUMO

PAIVA, José Teodoro de, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, fevereiro de 2017. **Análise de variância epigenética transgeracional em codornas de corte.** Orientador: Marcos Deon Vilela de Resende.

A epigenética se revelou como uma área promissora, uma vez que contempla modificações nos padrões de herança que não envolve mudanças na sequência do DNA. A possibilidade de efeitos herdáveis não genéticos sobre a expressão do fenótipo fornece um mecanismo adicional de variabilidade herdável a ser explorado no melhoramento animal. Objetivou-se estimar a variância epigenética transgeracional para as características peso corporal e qualidade do ovo utilizando informações genealógicas e fenotípicas em uma linhagem de codornas de corte. Foram realizadas análises genéticas uni-características, utilizando um modelo com o efeito aleatório epigenético e um outro apenas com o efeito aleatório genético aditivo. Os efeitos fixos foram ano ao nascimento, eclosão, geração e sexo. Os componentes de variância e os valores genéticos foram estimados via método da máxima verossimilhança restrita, utilizando o pacote *regress* do software R. Para comparação dos modelos foi aplicado o teste da razão de verossimilhança. Utilizou-se valores de  $\lambda$  variando de 0 a 0,5 para estimação dos componentes de variância no modelo com efeito epigenético, o qual consiste de um parâmetro autorecursivo que está diretamente relacionado com o coeficiente de reversão ( $\nu$ ) e o coeficiente de transmissibilidade epigenética ( $1 - \nu$ ). Com base no critério de informação de Akaike foi definido o valor de  $\lambda$  que melhor se ajusta aos dados. O modelo com efeito epigenético se mostrou de melhor ajuste para o peso ao nascimento e peso aos 7 dias, enquanto para as demais características não se observou diferença significativa com o modelo reduzido. Os valores genéticos preditos nos dois modelos apresentaram uma alta correlação. As estimativas de herdabilidade direta para peso corporal variaram em magnitude (0,15-0,87), tendo o peso ao nascimento a maior estimativa, e para as características de qualidade do ovo variaram de 0,10 a 0,46. A proporção de variância fenotípica explicada pelos efeitos epigenéticos mostraram uma diferença entre os pesos corporais avaliados, embora tenha sido de pequena magnitude para a maioria deles. O peso ao nascimento e o peso aos 7 dias apresentaram herdabilidades epigenéticas similares, 0,12 e 0,10, respectivamente, enquanto que o peso ao abate foi 0,05. Para os demais pesos corporais e características de qualidade do ovo estas herdabilidades foram próximas de zero. A inclusão do efeito epigenético no modelo ajudou a explicar a variabilidade residual e não-mendeliana de características de produção em codornas de corte.

## ABSTRACT

PAIVA, José Teodoro de, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, February, 2017. **Transgenerational epigenetic variance analysis in meat-type quails.** Adviser: Marcos Deon Vilela de Resende.

Epigenetics has proved to be a promising area, since it contemplates modifications in inheritance patterns that do not involve changes in the DNA sequence. The possibility of inheritable non-genetic effects on phenotype expression provides an additional mechanism of heritable variability to be explored in animal breeding. The objective was to estimate transgenerational epigenetic variance for body weight and egg quality traits using genealogical and phenotypic information in a line of meat-type quails. Single-trait genetic analyses were performed using one model considering epigenetic random effect and other considering only additive genetic random effect. Fixed effects were composed by year at birth, hatching, generation and sex. Variance components and the breeding values were estimated by the restricted maximum likelihood method, using the *regress* package of the software R. For the comparison of the models, the likelihood ratio test was applied. Values of  $\lambda$  ranging from 0 to 0.5 were used for the variance components estimation in the epigenetic model, which consists in an autoregressive parameter that is directly related to the reset coefficient ( $\nu$ ) and the epigenetic coefficient of transmissibility ( $1 - \nu$ ). The model with epigenetic effect was shown to be better adjusted for birth weight and weight at 7 days, while for the other traits no significant difference was observed with the reduced model. Predicted breeding values in both models presented a high correlation. Direct heritability estimates for body weight ranged in magnitude (0.15-0.87), with birth weight showing the highest estimate, and for egg quality traits ranged from 0.10 to 0.46. The proportion of phenotypic variance explained by epigenetic effects showed a difference between body weights evaluated, although it was of small magnitude for most of them. Birth weight and weight at 7 days presented similar epigenetic heritabilities, 0.12 and 0.10, respectively, while weight at slaughter was 0.05. For the other body weights and egg quality traits, these heritabilities were close to zero. The inclusion of the epigenetic effect in the model helped to explain the residual and non-Mendelian variability of production traits in meat-type quails.

## **CAPÍTULO 1**

## REVISÃO DE LITERATURA

### 1. Epigenética

A palavra epigenética foi introduzida por Conrad Hal Waddington, derivada da palavra aristotélica *epigenesis*, do prefixo grego *epi*, que significa “acima ou sobre algo”, combinada com a *genética* (Waddington, 1942). Pode ser definida como as mudanças na expressão gênica que são herdadas durante a divisão celular e ao longo das gerações, mas que não alteram as sequências de bases nucleotídicas da molécula de DNA. Os padrões epigenéticos são sensíveis a efeitos ambientais, e estes podem causar mudanças fenotípicas que serão transmitidas aos descendentes. A epigenética mostra que nem toda a informação genética está na sequência de DNA, mas também em algumas modificações que ocorrem ao longo do epigenoma (González-Recio, 2012; González-Recio et al., 2015).

Os eventos epigenéticos apresentam um importante papel para o desenvolvimento normal do organismo e são cruciais para estabelecer a programação correta da expressão dos genes. Durante o desenvolvimento de um animal, mudanças químicas ocorrem nos cromossomos e não alteram a sequência de nucleotídeos, tais mudanças são denominadas de marcas epigenéticas, as quais estão associadas com alterações na expressão de genes, nos processos de transcrição e tradução. Estas marcas estão envolvidas no desligamento ou ativação de um gene em certos tecidos, em que a sua expressão se faz ou não necessária (Ibeagha-Awemu e Zhao, 2015). Elas são herdadas de célula a célula, e quando adquirida no início da vida elas podem ter um impacto sobre o fenótipo adulto. Também podem influenciar nos fenótipos das gerações posteriores por meio de efeitos multigeracionais, que ocorrem através de mudanças epigenéticas adquiridas durante o desenvolvimento embrionário ou pela herança de marcas epigenéticas por meio dos gametas. Tais alterações modificam o acesso à informação genética, sendo estas reversíveis e variando de um tipo celular para outro, de modo que o ambiente e o estilo de vida podem afetar o fenótipo alterando as marcas epigenéticas (Goddard e Whitelaw, 2014).

Muitos processos passaram a serem mais bem compreendidos após a descoberta das modificações epigenéticas que os controlam. Como exemplo, todas as fêmeas de abelha desenvolvem-se a partir de larvas geneticamente idênticas, mas a dieta exclusiva com geleia real transforma uma operária infértil em uma rainha fértil, devido a capacidade desse alimento em silenciar um gene chave. A exposição gestacional a determinados nutrientes ou toxinas podem afetar

de forma permanente o estado epigenético e a expressão de alguns genes (Kaminen-Ahola et al., 2010). A redução do cuidado materno logo após o nascimento pode alterar a expressão de um gene, o receptor de glucocorticóides no hipotálamo da prole, resultando em ratos adultos estressados (Weaver et al., 2004). Em seres humanos, a ocorrência de *diabetes mellitus* do tipo 2 e a quantidade de massa adiposa corporal de indivíduo adulto podem ser influenciadas pelas condições nutricionais durante a vida uterina, e as diferenças fenotípicas entre gêmeos idênticos também podem ser atribuídas a efeitos epigenéticos. Embora ainda não esteja claro a extensão desse fenômeno, ao se estudar o estado epigenético de um gene em recém-nascidos é possível ter uma melhor previsão do fenótipo adulto, de modo que a análise do epigenoma é bastante útil (Goddard e Whitelaw, 2014).

Normalmente, as marcas epigenéticas serão reprogramadas tanto durante a produção dos gametas dos pais quanto durante a formação de um zigoto e, como resultado, o zigoto adquire a totipotência necessária para produzir células filhas com a capacidade de se diferenciar em qualquer tipo de célula (Santos et al., 2002). No entanto, é possível que uma marca epigenética não seja apagada e, por conseguinte, passa a ser herdada, juntamente com o DNA de pais para filhos. Assim, ao imaginarmos nossas características fenotípicas associadas a uma sequência de DNA, devemos também relacioná-las a um epigenoma, caracterizado pelo conjunto de genes, somados as modificações químicas presentes, juntamente com o controle de sua expressão (Goddard e Whitelaw, 2014). Como tais mudanças podem ser hereditárias, hábitos que alteram os padrões das marcas epigenéticas podem ser passados para a prole, e com isso, somos influenciados pelos nossos hábitos e nossa cultura, assim como pelos hábitos de nossos pais ou até mesmo de nossos avós (Heard e Martienssen, 2014).

Existem dois mecanismos principais de alterações epigenéticas: metilação do DNA e modificação de histonas. Os padrões de metilação do DNA são os mais estudados e melhor compreendidos dentre estes mecanismos.

## **2. Eventos epigenéticos**

### **2.3.1 Metilação do DNA**

A metilação do DNA é uma das modificações epigenéticas mais estáveis conhecidas, sendo reconhecida como um mecanismo de silenciamento, além de ser a principal candidata a coordenar a herança epigenética entre as gerações. Trata-se de uma marca epigenética herdável e reversível,

que é propagada após a replicação do DNA e tem grande influência na expressão gênica (Whitelaw e Whitelaw, 2008). A metilação é essencial para o desenvolvimento embrionário, tendo importante papel na diferenciação celular, inativação do cromossomo X e na modificação da cromatina. Consiste na adição de um radical metil na posição 5' de uma molécula de citosina na sequência do DNA, geralmente seguida por uma guanina (dinucleotídeo CpG), onde se encontram os sítios de ligação e reconhecimento destes fatores, com mais frequência nesses locais (Bird, 2007).

A regulação da expressão gênica ocorre devido à inibição direta da ligação dos fatores de transcrição em sequências específicas do DNA. A maquinaria transcricional requer contato com a citosina para que ocorra sua ligação com a dupla hélice do DNA, no entanto, esta ligação torna-se desfavorecida pela metilação das CpGs. Estas regiões altamente metiladas tendem a ser menos transcionalmente ativas, o que pode ter algum impacto sobre os fenótipos dos animais. A ausência de metilação do DNA proporciona uma cromatina com estrutura aberta facilitadora do início da transcrição. De maneira geral, quando as ilhas estão metiladas o gene está transcionalmente inativo e quando desmetiladas, o gene está ativo (Hemberger et al., 2009; O'Doherty et al., 2015).

Nas fases iniciais do desenvolvimento, é verificado um nível baixo de metilação global, com cerca de 30% das regiões metiladas, e entre elas, regiões envolvidas na regulação do *imprinting* genômico e na inativação do cromossomo X. Com as múltiplas divisões celulares e durante a diferenciação tecidual, as marcas de metilação vão ocorrendo, e disso resulta a metilação da grande maioria dos sítios CpGs no organismo formado, permanecendo apenas uma pequena fração (1 a 2%) sem essa marca epigenética (Suzuki et al., 2008; Geiman e Muegge, 2010). Embora a prevenção da ligação de fatores de transcrição em promotores metilados seja um mecanismo importante, isso não foi verificado para todos os fatores de transcrição, sugerindo que existam outros processos envolvidos e, possivelmente, muitos ainda não identificados.

Os estados metilados ou não metilados das ilhas CpG são copiados do DNA parental para o DNA filial e funcionam como uma memória celular. As ilhas CpG fora das regiões promotoras são mais frequentemente metiladas do que as que se encontram nas regiões promotoras. A metilação das CpG nas regiões promotoras leva quase sempre ao silenciamento da transcrição, o que não sucede quando isso ocorre fora das regiões promotoras. Cerca de metade de todos os genes têm ilhas CpG envolvendo o local do promotor e o local de início da transcrição (Strathdee et al., 2008).

### 2.3.2 Modificação de histonas

As histonas são proteínas nucleares presentes em eucariotos que se associam ao DNA para formar a cromatina, e esta pode estar organizada em heterocromatina, com baixa atividade transcricional, ou em eucromatina, com alta atividade. A unidade básica da cromatina é o nucleossomo, sendo composto por um octâmero de histonas envolvido por pares de nucleotídeo de DNA. As histonas além de apresentarem função estrutural, também são fundamentais, mediante modificações pós-traducionais, para o controle da expressão gênica, ativação do genoma, metilação do DNA e inativação do cromossomo X. Tais modificações ocorrem nas caudas das histonas e estão associadas a uma maior ou menor compactação da cromatina, de modo que quando ocorre uma maior compactação, os sítios de ligação dos fatores de transcrição se tornam inacessíveis, além de interferir na afinidade de ligação das histonas ao DNA (Oberdoerffer e Sinclair, 2007; Zentner e Henikoff, 2013).

O perfil de modificação de histona é regulado por inúmeras enzimas que, ativamente, adicionam e removem modificações covalentes nas proteínas histonas. Histona acetiltransferase e histona metiltransferases adicionam grupos acetil e metil, respectivamente, já as histonas desacetilases e as demetilases atuam removendo esses grupos (Haberland et al., 2009). Muitas são as enzimas descritas em cada família e elas interagem entre si e com outros mecanismos para a perfeita manutenção da conformação da cromatina e controle da transcrição (Sharma et al., 2010).

Já foram descritos importantes mecanismos epigenéticos envolvidos nas alterações de histonas, incluindo acetilação, metilação, fosforilação, ubiquitinação, glicosilação, sumoilação, entre outros, o que demonstra a grande complexidade desses mecanismos. O fluxo da informação epigenética pode ser realizado em ambas as direções, da cromatina para o DNA ou vice-versa, e essa bilateralidade é um mecanismo de auto reforço para a manutenção da informação epigenética. A acetilação de histona contribui para o estabelecimento ou a manutenção de um ambiente permissivo à transcrição, embora não necessariamente causando ativação transcricional. Enquanto a desacetilação promove a condensação da cromatina, a qual forma uma barreira para o recrutamento dos fatores de transcrição (Legube e Trouche, 2003).

A metilação do DNA e as modificações das histonas estão intimamente correlacionadas. A metilação das histonas ocorre nos resíduos de arginina e lisina, e influenciam no desenvolvimento e na diferenciação celular em mamíferos. A fosforilação desempenha papel importante no controle

da transcrição, no reparo do DNA, apoptose e condensação cromossômica, e contribui como função estrutural e a arquitetura da cromatina, na maioria dos casos, por meio de fosforilação da serina ou da treonina. Há vários processos celulares, incluindo proteólise, resposta ao estresse, regulação do ciclo celular, endocitose de sinalização e regulação da transcrição, que estão associados a esta molécula (Fillingham e Greenblatt, 2008; Cedar et al., 2009).

A ubiquitinação é um mecanismo de sinalização, e as informações transmitidas por esta marca epigenética podem estar associadas a vários processos celulares, incluindo proteólise, endocitose de sinalização e regulação do ciclo celular (Di Fiore et al., 2003). A glicosilação de proteínas é um evento controlado por fatores que diferem entre os tipos celulares e entre as espécies. A ligação de resíduos de açúcares às proteínas é a mais complexa modificação pós-traducional que uma proteína pode receber (Spiro, 2002). A SUMOilação é uma importante modificação das proteínas e envolve a ligação covalente de um grupo SUMO (*Small Ubiquitin-like Modifier*) em resíduos de lisina por meio de uma cascata enzimática semelhante, mas distinta da via de ubiquitinação (Wilkinson e Henley, 2010).

Existem fortes evidências de que as modificações de histonas são herdadas durante as divisões celulares, porém essa transmissão é muito mais complexa que a vista para a metilação do DNA, principalmente devido à replicação independente das moléculas de histonas. As marcas epigenéticas, tanto a metilação do DNA quanto as modificações de histona, atuam simultaneamente para regular a transcrição gênica em um processo complexo e são importantes para a manutenção da fisiologia celular normal (Kim et al., 2009).

### **2.3.3 Imprinting genômico**

Sabe-se que os organismos diploides são caracterizados pela presença de conjuntos completos de cromossomos herdados do pai e da mãe em cada célula somática, e o desenvolvimento normal do indivíduo requer que a cópia paterna e materna de cada gene (alelos parentais) seja expressa corretamente. Para a grande maioria dos genes autossômicos a expressão ocorre a partir dos dois alelos simultaneamente (O'Doherty et al., 2015). No entanto, uma pequena proporção foi identificada onde a expressão é restringida a um dos dois cromossomos herdados. Estes genes são ditos serem impressos, podendo afetar tanto descendentes do sexo masculino e feminino, e tais efeitos não surgem como consequência da herança de cromossomos sexuais. O imprinting genômico

é um processo de regulação gênica no qual apenas um dos membros de um par alélico se expressa, dependendo de sua origem parental (Reik e Walter, 2000).

De modo geral, os genes maternalmente impressos e paternalmente expressos são transcricionalmente silenciados apenas no cromossomo herdado da mãe, enquanto que genes paternalmente impressos são silenciados unicamente no cromossomo herdado do pai (Barlow e Bartolomei, 2014). Nem todos os genes impressos aderem a isso, para alguns genes a repressão transcricional do alelo parental "impresso" é parcial, em que um alelo exibe maiores níveis de expressão em relação ao outro alelo de um mesmo pai de origem, enquanto outros genes impressos exibem padrões específicos que diferem entre indivíduos da mesma espécie (O'Doherty et al., 2015).

Os genes paternos impressos apresentam o alelo paterno epigeneticamente modificado, prevenindo a transcrição e assegurando a expressão monoalélica do alelo materno, de modo que o mesmo ocorre ao contrário quando os genes maternos são impressos (Morison et al., 2005). Por definição, num loci inprintado, apenas um alelo está ativo (materno ou paterno), e o alelo inativo está marcado por alguma mudança epigenética. O imprinting genômico envolve o estabelecimento de marcas diferenciais nos cromossomos herdados, e tais marcas são reversíveis, sendo que uma marca estabelecida em um cromossomo herdado via linha germinativa fêmea não será estabelecida quando o mesmo cromossomo é herdado via linha germinativa macho (ou vice-versa) na geração subsequente. Estas impressões pai-de-origem podem ser então herdadas por todas as células filhas através da mitose após a fertilização, potencialmente resultando em padrões de expressão gênica imprimidos durante toda a vida do animal (Abramowitz e Bartolomei, 2012).

### **3. Herança Epigenética Transgeracional**

A herança epigenética transgeracional consiste em algumas modificações ocasionais ocorrerem na atividade do gene em células germinativas, e estas serem transferidas para a próxima geração. Essa herança epigenética envolve a transmissão transgeracional de variação fenotípica por outros meios do que a transmissão de variações da sequência do DNA. Ela ocorre entre gerações de organismos que se reproduzem assexuadamente e sexuadamente, afetando diretamente a estrutura

hereditária das populações e fornece um mecanismo potencial para a sua evolução (Youngson e Whitelaw, 2008; Jablonka e Raz, 2009; Szyf, 2015).

Existe alguma controvérsia sobre a existência de um componente herdável da epigenética e dois tipos de herança epigenética são geralmente descritos: marcas epigenéticas, que podem ser herdadas em linhagem de células somáticas e podem ser conservadas durante a mitose (Jablonka e Raz, 2009) e herança epigenética transgeracional, através da linhagem de células germinativas, que controla os padrões de expressão de genes que são passados de uma geração para a próxima (Daxinger e Whitelaw, 2012).

As marcas epigenéticas em mamíferos são apagadas, em geral, durante a meiose e, portanto, acabam não sendo transmitidas à descendência. No entanto, algumas marcas epigenéticas escapam deste processo de remoção ou redefinição e podem ocorrer novamente (Heard e Martienssen, 2014). Então, após a fertilização e durante a pré-implantação do embrião, existe uma segunda etapa de apagamento destas marcas, uma onda de desmetilação de todo o genoma que ocorre rapidamente no genoma paterno, exceto para as regiões centroméricas, e relativamente mais lenta no genoma materno. Logo em seguida, ocorre uma forte onda de metilação, particularmente em linhagens somáticas como estas são estabelecidas, que constitui a reprogramação genética das células no embrião (Frésard et al., 2013).

Existem boas evidências de herança epigenética transgeracional em um pequeno número de casos em mamíferos, enquanto em outras espécies essa evidência se torna mais fraca, porém, isso não significa que o fenômeno não ocorra nos animais consanguíneos, mas a sua detecção seria mais difícil devido ao ruído genético (Feeney et al, 2014).

Os estados epigenéticos que são herdados por meiose, independentes de uma mudança subjacente na sequência do DNA, eles são instáveis ou metaestáveis, e perdidos ao longo de um número de gerações. Se um evento ambiental provoca uma alteração epigenética no animal e se essa mudança é passada para a próxima geração, então a herança de características adquiridas se torna possível. Porém, deve-se ter cuidado ao usar o termo “herança epigenética”, por exemplo, o meio ambiente no útero pode ter um efeito duradouro sobre o feto, e parte ou a totalidade deste efeito pode ser mediado por alterações epigenéticas nos cromossomos deste feto, mas esta não é a herança epigenética transgeracional de marcas, pois não foi possível observar a marca epigenética a partir da terceira geração (Goddard e Whitelaw, 2014; Feeney et al., 2014).

As marcas epigenéticas para serem consideradas transgeracionalmente herdadas devem ser conservadas durante mais do que três gerações, pois não é simples diferenciá-la dos efeitos do ambiente materno sobre a ontogênese precoce. Como exemplo, uma força externa que causa algum tipo de marca epigenética pode afetar a mãe gestante, o feto e as células germinativas do feto, mas caso a quarta geração não seja exposta a esse ambiente, as marcas epigenéticas desaparecem (Anway e Skinner, 2009; Whitelaw, 2015).

Em um experimento com ratos, Iqbal et al. (2015) mostraram que, embora os desreguladores endócrinos químicos exercem efeitos epigenéticos diretos em células germinais fetais expostas, estas marcas são corrigidas através da reprogramação de eventos e não são transmitidas à descendência. Martínez et al. (2014) reportaram que a desnutrição no útero em ratos resulta em modificações epigenéticas em células germinativas F1, que são posteriormente transmitidos e mantidos em células somáticas da F2. No entanto, a evidência sobre a herança de mais de três gerações ainda precisa ser observada para apoiar a herança transgeracional, e, atualmente, ainda não foi relatado algum conhecimento sobre a presença de marcas epigenéticas transmitidas através da linha germinal masculina durante mais de três gerações. Alguns mecanismos epigenéticos podem ser controlados por efeitos genéticos hereditários e existem genótipos que são mais sensíveis e/ou susceptíveis à metilação do que outros, como é o caso de genótipos com uma maior proporção de citocinas nas ilhas CpG (González-Recio et al., 2015).

Através da introdução de um modelo que usa a transmissibilidade epigenética (probabilidade de transmissão de fenótipos ancestrais) e indução ambiental em consideração, foi criada expressões novas para as covariâncias entre parentes. Os autores combinaram uma abordagem genética quantitativa clássica com informações sobre o número de oportunidades para ocorrência de reversão epigenética entre gerações e suposições sobre a indução ambiental para estimar a variação epigenética e transmissibilidade epigenética em ambas as populações, sexuada e assexuada (Tal et al., 2010).

A herança epigenética é geralmente mais simples para modelar do que a herança cultural, uma vez que normalmente envolve apenas a transmissão vertical (de pais para filhos) (González-Recio et al., 2015; Tal et al., 2010). Crucialmente, durante o desenvolvimento precoce, assim como durante a meiose e a gametogênese, alguma parte da informação epigenética dos pais é revertida e reestruturada. Portanto, é necessário incluir em modelos de herança epigenética o número de gerações que sofreram reversão, e esse número pode diferir mesmo quando o parentesco genético

é o mesmo: por exemplo, o parentesco entre pais e filhos é 0,5, da mesma forma que é o parentesco entre irmãos (em média), mas o número de gerações que ocorreram reversão é um e dois, respectivamente (Tal et al., 2010).

Para estimar a quantidade de variação epigenética herdável, precisa-se definir alguns conceitos. São eles: *variabilidade epigenética herdável*, o *coeficiente de reset*, e seu complemento, o *coeficiente de transmissibilidade epigenética*. A *variabilidade epigenética herdável* refere-se à variabilidade fenotípica que é determinado por estados epigenéticas que são induzidos ambientalmente e também, possivelmente, herdado de gerações anteriores. As variações herdáveis em que a herança epigenética depende podem surgir espontaneamente (como um tipo particular de ruído do desenvolvimento), ou podem ser induzidas ambientalmente. As variações nos padrões de metilação entre os indivíduos podem contribuir para a variabilidade fenotípica, mesmo que esses indivíduos sejam todos genotipicamente idênticos. Quando as marcas são transmitidas entre gerações, isso vai contribuir para a variabilidade epigenética herdada (Jablonka e Raz, 2009; Tal et al., 2010).

O *coeficiente de reversão* ( $v$ ) se refere à probabilidade de mudar o estado epigenético durante a gametogênese e/ou desenvolvimento inicial, para que a nova geração possa responder às atuais condições ambientais com nenhuma memória de ambientes passados. O complemento deste coeficiente de reset,  $(1 - v)$ , é o *coeficiente de transmissibilidade epigenética*, o qual se refere a probabilidade de transmitir o estado epigenético à geração seguinte, sem ocorrer reversão. Este coeficiente deve ser tomado como uma abstração que encapsula todas as potencialidades da herança epigenética relacionada com o fenótipo alvo, através de uma única geração. Enquanto que o coeficiente pode ser expresso como uma probabilidade, ele também pode ser interpretado como um coeficiente de razão, que representa a porção do valor epigenético que é transmitido para a próxima geração. O modelo também estabelece uma hipótese simplificadora de que o *coeficiente de reversão* é uma constante da população, embora na realidade pode-se assumir alguma distribuição (Tal et al., 2010; Varona et al., 2015).

O valor fenotípico de um indivíduo ( $P$ ) é dado pela soma do valor genético ( $G$ ), a contribuição da epigenética transmissível ( $C$ ) e o desvio do ambiente ( $E$ ). Em vez do modelo genético quantitativo padrão  $P = G + E$ , os autores utilizaram  $P = G + C + E$ , assumindo aditividade e independência, para simplificar. Os dois modelos são equivalentes eficazmente, uma vez que todos os efeitos não genéticos são incluídos em  $E$  na equação clássica, do qual o  $C$  pode ser um

componente. Alternativamente, C pode ser incluído em G, desde que a variância atribuída aos efeitos herdáveis é, às vezes, assumido para ser puramente de origem genética. O valor epigenético de um filho depende se seu estado epigenético foi revertido, e em caso de reversão, a contribuição epigenética é determinada pelo ambiente indutor, *It*. Os descendentes apresentam reversão do seu estado epigenético com probabilidade  $v$  e herda de seus pais o estado epigenético com probabilidade  $1 - v$  (Tal et al., 2010).

O ambiente indutor pode ser uma exposição a um sinal ou stresse ambiental, e alternativamente, pode ser uma mutação que tem efeitos durante o desenvolvimento do animal e que persiste depois da própria mutação ter sido segregada à distância. Em contraste com o ambiente indutor, os fatores microambientais que determinam o desvio do ambiente (E) variam entre indivíduos dentro de uma geração, mas em média não muda no tempo, de tal modo que o valor esperado de E é zero. De acordo com Tal et al. (2010), assume-se que G, C e E são estatisticamente independentes, tais que:

$$V_p = V_g + V_c + V_e$$

Pode-se distinguir, por análise genética quantitativa, entre herança genética e herança epigenética transgeracional, e a presença de herança epigenética transgeracional envolve uma redefinição da covariância entre parentes, conforme proposta por Tal et al. (2010). Os autores desenvolveram um modelo para o cálculo da covariância entre parentes para indivíduos de reprodução sexuada e assexuada, em função da herdabilidade epigenética ( $\gamma^2$ ), do coeficiente de reversão ( $v$ ), e do seu complemento, o coeficiente de transmissibilidade epigenética ( $1 - v$ ). Uma vez que estes são os únicos parâmetros que contribuem para as covariâncias, é necessário comparar três covariâncias entre parentes que contém os componentes de variância genético e epigenético em diferentes proporções. A maneira mais simples é medir a covariância entre pai-filho ( $COV_{OP}$ ), entre meio-irmãos ( $COV_{HS}$ ) e entre tio-sobrinho ( $COV_{UN}$ ).

Tal et al. (2010) apresentaram as seguintes covariâncias entre parentes considerando a variação epigenética:

$$COV_{OP} = \frac{1}{2} \sigma_a^2 + \frac{1}{2} (1 - v) \sigma_\xi^2 \quad (\text{Covariância entre pai e filho})$$

$$COV_{HS} = \frac{1}{4} \sigma_a^2 + \frac{1}{4} (1 - v)^2 \sigma_\xi^2 \quad (\text{Covariância entre meio-irmãos})$$

$$COV_{UN} = \frac{1}{4} \sigma_a^2 + \frac{1}{4} (1 - v)^3 \sigma_\xi^2 \quad (\text{Covariância entre tio e sobrinho})$$

Assume-se que os pais contribuem igualmente para as marcas epigenéticas de seus filhos que não sofreram o processo de reversão. Devido a maior fração de variância epigenética ter contribuída para a covariância entre pais-filhos, esta  $COV_{OP}$  é maior do que duas vezes a covariância entre meio-irmãos ( $COV_{OP} > 2COV_{HS}$ ), entretanto, esta diferença também pode ser explicada pelo efeito da interação aditivo-aditivo. Uma comparação mais conclusiva é entre a covariância de tio-sobrinho e de meio-irmãos, uma vez que tio-sobrinho assim como meio-irmãos são parentes de segundo grau com um único ancestral comum, e, portanto, sua covariância contém exatamente os mesmos componentes de variância epigenético. No entanto, a variância epigenética contribuiu mais para a covariância entre meio-irmãos ( $COV_{HS} > COV_{UN}$ ), e desta forma, ao detectar uma maior covariância entre meio-irmãos estaria fornecendo boas evidências para a herança epigenética (Tal et al., 2010).

Verifica-se que a variação epigenética inflaciona as covariâncias genéticas entre parentes. A covariância entre parentes é reduzida quando o número de oportunidades para dissipar (ou reverter) as marcas epigenéticas aumenta. Portanto, para organismo diploide de reprodução sexuada, a covariância entre pai e filho é maior do que a covariância entre irmãos completos ( $\lambda > 2\lambda^2$ ), como  $\lambda$  é definido estando dentro do intervalo (0 e 0,5). Similarmente, a covariância entre meio-irmão é maior do que a covariância entre tio e sobrinho ( $\lambda^2 > 2\lambda^3$ ). Também pode-se notar que, se o coeficiente de reversão é 0, então  $\lambda$  é 0,5 e a matriz  $\mathbf{A}$  torna-se equivalente a matriz dos numeradores de parentesco ( $\mathbf{A}$ ), onde as covariâncias entre irmãos completos e pai e filho são equivalentes (Tal et al., 2010; Varona et al., 2015).

Além disso, a comparação das covariâncias de irmãos completos ( $COV_{FS}$ ) e de pai-filho também pode revelar a presença de variação epigenética herdável. A contribuição epigenética aumenta  $COV_{OP}$  mais do que  $COV_{FS}$ , enquanto que a contribuição genética aditiva é a mesma, assim,  $COV_{FS} < COV_{OP}$  seria esperado. Entretanto, os efeitos de dominância e materno podem aumentar a  $COV_{FS}$  consideravelmente, e por isso, mascaram um pouco o efeito da variação epigenética herdável. Para simplificar, assume-se que não há efeitos epistáticos ou de dominância (por exemplo, um oitavo da variância aditiva-aditiva contribuiu para a  $COV_{OP} - 2COV_{HS}$  e sugere-se o uso de meio-irmãos paterno onde os efeitos da mãe estão ausentes (Tal et al., 2010). A Figura 1 ilustra como a contribuição da epigenética para as semelhanças entre parentes depende das oportunidades para ocorrência de reversão em espécies sexuais.

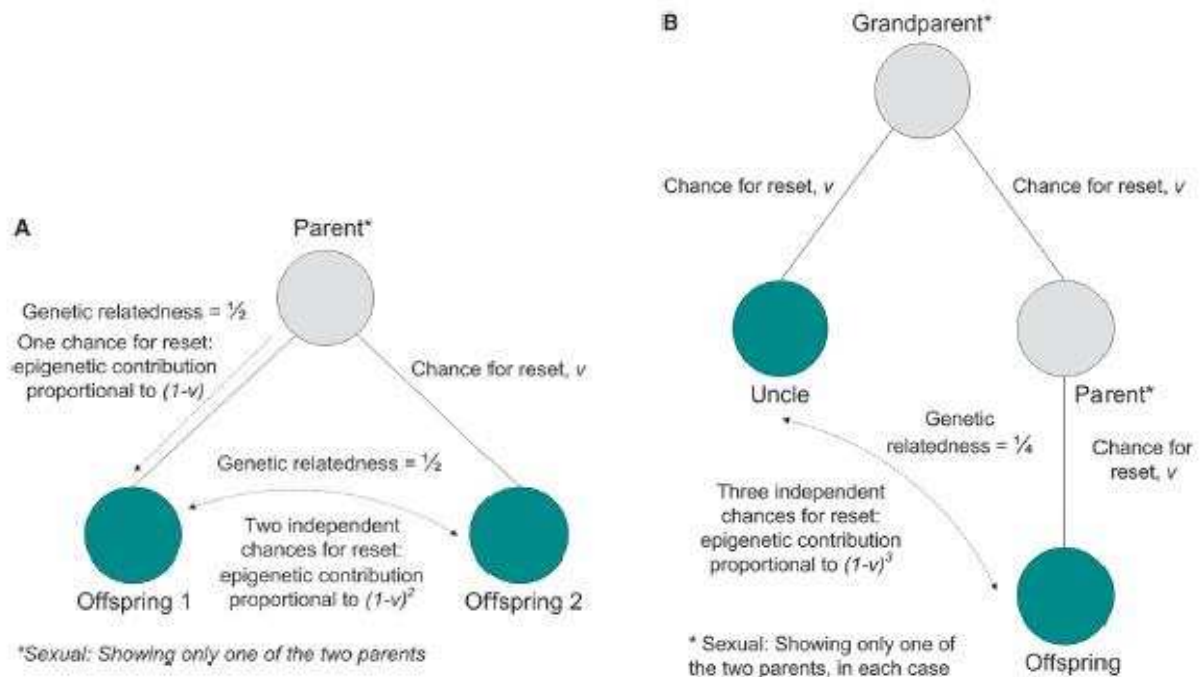


Figura 1 – (A) semelhança de pai-filho com irmãos-completos na reprodução sexual: duas oportunidades independentes de reversão entre descendentes, enquanto que a sua relação genética é 0,5. (B) semelhança do tio-sobrinho na reprodução sexual: três oportunidades independentes de reversão entre tio-sobrinho, enquanto que a relação genética é 0,25. Fonte: Tal et al. (2010).

Os componentes de variância e o coeficiente de transmissibilidade epigenético podem ser estimados a partir das covariâncias:

$$(1 - v) = \frac{2 [COV_{HS} - COV_{UN}]}{COV_{OP} - 2 COV_{HS}} \quad (\text{Coeficiente de transmissibilidade epigenética})$$

$$\sigma_{\xi}^2 = \frac{2 [COV_{OP} - 2 COV_{HS}]}{v (1-v)} \quad (\text{Componente de variância epigenético})$$

$$\sigma_a^2 = 2 COV_{OP} - (1 - v) \sigma_{\xi}^2 \quad (\text{Componente de variância genético aditivo})$$

onde o tio e o pai do sobrinho são irmãos completos, e, como antes, o pai na  $COV_{OP}$ , o pai de meio irmãos, e o pai do tio (avô do sobrinho) pertencem a mesma geração.

#### 4. Panorama da Coturnicultura no Brasil

No sistema de produção avícola brasileira, a coturnicultura já foi tida como uma atividade de subsistência para pequenos produtores, porém, com o desenvolvimento de novas técnicas de produção, a coturnicultura passa a ocupar um cenário de atividade altamente tecnicizada com resultados promissores aos investidores. Em função do potencial dessas aves para a produção de ovos e carne, além de apresentarem características sensoriais e organolépticas reconhecidas como de alta qualidade e palatabilidade, a coturnicultura tem despertado o interesse de diversas empresas avícolas, se destacando como exploração comercial no Brasil (Freitas et al., 2005).

A codorna é uma ave originária do norte da África, da Europa e da Ásia, pertencendo à ordem dos Galliformes, família dos Fasianídeos (Phasianidae), subfamília dos Pernicídios (Perdicionidae), do gênero *Coturnix* e da espécie *C. Coturnix* (Pinto et al., 2002). No início do século XIX, os japoneses iniciaram trabalhos de cruzamentos entre codornas advindas da Europa e espécies silvestres, o que levou a uma ave domesticada que foi chamada *Coturnix coturnix japonica*, dando início à sua exploração (Pastore et al., 2012). No Brasil, a exploração comercial da ave para produção de ovos teve início em 1989, e desde então, a atividade passou a ter grande importância na economia agropecuária. A partir de 1996, com a introdução da linhagem europeia *Coturnix coturnix coturnix*, houve uma modificação na produção, uma vez que as codornas europeias possuem melhor aptidão para corte quando comparadas às japonesas, com melhores índices zootécnicos, como ganho de peso médio, melhor conversão alimentar e maior eficiência na utilização do alimento (Almeida et al., 2002).

Ao observar o panorama nacional do rebanho de codornas, percebe-se um incremento significativo nas duas últimas décadas. Em 2013, o plantel brasileiro de codornas registrou um efetivo de 18,172 milhões de animais, tendo um aumento de 10,6% em relação ao ano de 2012. A região Sudeste liderou com 71,6% da produção, seguida de 11,1% na região Sul, 8,2% na região Nordeste, 4,0% na região Centro-Oeste e apenas 0,6% na região Norte. Dentro da região Sudeste, o estado do São Paulo foi responsável por 54,1% do efetivo nacional, seguido pelos estados do Espírito Santo e Minas Gerais, com 10,0% e 9,8%, respectivamente (IBGE, 2013).

Para a produção de ovos de codorna, o país produziu 342,503 milhões de dúzias em 2013, o que corresponde a um aumento de 20,2% em relação ao produzido no ano anterior. As regiões com maior produção de ovos foram similares às reportadas para o efetivo nacional, e ainda, o estado de

São Paulo representou 62,7% da produção nacional de ovos, seguido distantemente pelos estados de Minas Gerais (9,9%) e Espírito Santo (7,9%) (IBGE, 2013).

Percebe-se que a produção de ovos dentro da coturnicultura é mais representativa que a produção de carne, no entanto, o curto intervalo de geração e a redução da maturidade sexual tornaram o mercado de carne como uma alternativa promissora. A demanda de um mercado consumidor exigente também justifica o crescimento expressivo da produção de carne de codorna, uma vez que esta apresenta alto conteúdo proteico e baixa quantidade de gordura. Além disso, outros fatores contribuem para que a coturnicultura venha se consolidando como uma atividade rentável, por não necessitar de muitos investimentos ou grandes áreas para o seu desenvolvimento, além de exigir menor custo no consumo de ração, apresentando precocidade na produção, maturidade sexual e alta produtividade (Bonfim e Melo, 2015).

Para que a cadeia produtiva de codornas possa avançar, no sentido de melhorias nas características econômicas, é importante aplicar métodos de melhoramento genético que buscam identificar geneticamente os melhores indivíduos da população. Assim, é necessário utilizar um modelo apropriado nas avaliações genéticas que consiga descrever o comportamento dessas características, identificando e incluindo os efeitos que influenciam na variância fenotípica. Neste contexto, a epigenética surge como um novo componente capaz de alterar o fenótipo da progênie e afetar o desenvolvimento futuro do indivíduo, bem como de futuras gerações.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abramowitz, L.K.; Bartolomei, M.S. (2012). Genomic imprinting: recognition and marking of imprinted loci. **Current Opinion in Genetics e Development**, 22, 72-78.
- Almeida, M.I.M.; Oliveira, E.G.; Ramos, P.R.R.; Veiga, N.; Dias, K. (2002). Desempenho produtivo para corte de machos de codornas (*Coturnix* Sp.) de duas linhagens, submetidos a dois ambientes nutricionais. In: IV SIMPÓSIO NACIONAL DE MELHORAMENTO ANIMAL, 4, 2002, Campo Grande, **Anais...** Campo Grande: Sociedade Brasileira de Melhoramento Animal.
- Anway, M.D.; Skinner, M.K. (2006). Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors. **Endocrinology**, 147: 43-49.
- Barlow, D.P.; Bartolomei, M.S. (2014). Genomic imprinting in mammals. **Cold Spring Harbor Perspectives in Biology**, 6, a018382.
- Bird, A. (2007). Perceptions of epigenetic. **Nature**. 447,396-398.
- Bonfim, D.S.; Mel, S.A. (2015). Influência do ambiente na criação de codornas de corte: Revisão. **Publicações em Medicina Veterinária e Zootecnia**, 9(4), 158-194.
- Cedar, H., Bergman, Y. (2009). Linking DNA methylation and histone modification: patterns and paradigms. **Nature Reviews Genetics**, 10, 295-304.
- Daxinger, L.; Whitelaw, E. (2012). Understanding transgenerational epigenetic inheritance via the gametes in mammals. **Nature Reviews Genetics**, 13, 153-162.
- Di Fiore, P.P.; Polo, S.; Hofmann, K. (2003). When ubiquitin meets ubiquitin receptors: a signalling connection. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, 4, 491-497.
- Feeney A., Nilsson E., Skinner M. (2014). Epigenetics and transgenerational inheritance in domesticated farm animals. **Journal of Animal Science and Biotechnology**, 5(1), 48.
- Fillingham, J.; Greenblatt, J.F. (2008). A histone code for chromatin assembly. **Cell**, 134, 206-208.
- Freitas, A.C.; Fuentes, M.F.F.; Freitas, E.R. et al. (2005). Níveis de proteína bruta e energia metabolizável na dieta sobre o desempenho de codornas de postura. **Revista Brasileira de Zootecnia**, 34(3), 838-846.

- Frésard, L.; Morisson, M., Brun, J.M., Collin, A., Pain, B., Minvielle, F.; Pitel, F. (2013). Epigenetics and phenotypic variability: some interesting insights from birds. **Genetics Selection Evolution**, 45, 16-32.
- Geiman, T.M.; Muegge, K. (2010). DNA Methylation in early development. **Molecular Reproduction and Development**, 77, 105-113.
- Goddard, M.E. and Whitelaw, E. (2014). The use of epigenetic phenomena for the improvement of sheep and cattle. **Frontiers in Genetics** 5, 247.
- González-Recio, O. (2012). Epigenetics: a new challenge in the post-genomic era of livestock. **Frontiers in Genetics**, 2, 106.
- González-Recio, O., Toro, M.A. and Bach, A. (2015). Past, present, and future of epigenetics applied to livestock breeding. **Frontiers in Genetics**, 6, 305.
- Haberland, M.; Haberland, M.; Montgomery, R.L.; Olson, E.N. (2009). The many roles of histone deacetylases in development and physiology: implications for disease and therapy. **Nature Reviews Genetics**, 10, 32-42.
- Heard, E. and Martienssen, R.A. (2014). Transgenerational epigenetic inheritance: myths and mechanisms. **Cell**, 157, 95-109.
- Hemberger, M.; Dean, W.; Reik, W. (2009). Epigenetic dynamics of stem lineage commitment: digging Waddington's canal. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, 10, 526-537.
- Ibeagha-Awemu, E.M. and Zhao, X. (2015). Epigenetic marks: regulators of livestock phenotypes and conceivable sources of missing variation in livestock improvement programs. **Frontiers in Genetics**, 6, 302.
- IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Produção da Pecuária Municipal. V. 41. (2013). Disponível em: < <http://loja.ibge.gov.br/producao-da-pecuaria-municipal-2013.html>> Acesso em 15 de março de 2016.
- Iqbal, K.; Tran, D.A.; Li, A.X.; Warden, C.; Bai, A.Y.; Singh, P. et al. (2015). Epigenome reprogramming in the mammalian germline corrects deleterious effects of endocrine disruptors globally and at imprinted genes. **Genome Biology**, 16, 59.

- Jablonka, E.; Raz, G. (2009). Transgenerational epigenetic inheritance: prevalence, mechanisms, and implications for the study of heredity and evolution. **The Quarterly Review of Biology**, 84, 131–176.
- Kaminen-Ahola, N., Ahola, A., Maga, M., Mallitt, K.A., Fahey, P., Cox, T.C., et al. (2010). Maternal ethanol consumption alters the epigenotype and the phenotype of offspring in a mouse model. **PLOS Genetics**. 6:e1000811.
- Kim, J.K.; Samaranyake, M.; Pradhan, S. (2009). Epigenetic mechanisms in mammals. **Cellular and molecular life sciences**, 66(4), 596-612.
- Legube, G.; Trouche, D. (2003). Regulating histone acetyltransferases and deacetylases. **EMBO Reports**, 4, 944-947.
- Martínez, D.; Pentinat, T.; Ribó, S.; Daviaud, D.; Bloks, V.W.; Cebrià, J. et al. (2014). In útero undernutrition in male mice programs liver lipid metabolism in the second-generation offspring involving altered Lxra DNA methylation. **Cell Metabolism**, 19, 941-951.
- Morison, I.M.; Ramsay, J.P.; Spencer, H.G. (2005). A census of mammalian imprinting. **Trends in Genetics**, 21, 457-465.
- O'Doherty, A.M., MacHugh, D.E.; Spllane, C.; Magee, D.A. (2015). Genomic imprinting effects on complex traits in domesticated animal species. **Frontiers in Genetics**. 6, 156.
- Oberdoerffer, P. and Sinclair, D.A. (2007). The role of nuclear architecture in genomic in stability and ageing. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, 8, 692–702.
- Pastore, S.M.; Oliveira, W.P. de; Muniz, J.C.L. (2012). Panorama da coturnicultura no Brasil. **Revista eletrônica nutritime**, 9(6), 2041-2049.
- Pinto, R.; Ferreira, A.S.; Albino, L.F.T.; Gomes, P.C.; Vargas, J G.J. (2002). Níveis de Proteína e Energia para Codornas Japonesas em Postura. **Revista Brasileira de Zootecnia**, 31(4), 1761-1770.
- Reik, W.; Walter, J. (2001). Genomic imprinting: parental influence on the genome. **Nature Reviews Genetics**, 2, 21-32.
- Santos, F., Hendrich, B., Reik, W. and Dean, W. (2002). Dynamic reprogramming of DNA methylation in the early mouse embryo. **Developmental Biology**. 241, 172–182.

- Sharma, S.; Kelly, T.K.; Jones, P.A. (2010). Epigenetics in Cancer. **Carcinogenesis**, Oxford, 31(1), 27-36.
- Spiro, R.G. (2002). Protein glycosylation: nature, distribution, enzymatic formation, and disease implications of glycopeptide bonds. **Glycobiology**, 12, 43-53.
- Strathdee, D.; Whitelaw, C.B.; Clark, A.J. (2008). Distal transgene insertion affects CpG island maintenance during differentiation. **The Journal of Biological Chemistry**. 283, 11509-11515.
- Suzuki, M.M.; Bird, A. (2008). DNA methylation landscapes: provocative insights from epigenomics. **Nature Reviews Genetics**, 9(6), 465-476.
- Szyf, M. (2015). Nongenetic inheritance and transgenerational epigenetics. **Trends in Molecular Medicine**, 21, 134-44.
- Tal, O.; Kisdi, E.; Jablonka, E. (2010). Epigenetic contribution to covariance between relatives. **Genetics**, 184, 1037-1050.
- Varona L., Munilla S., Mouresan E. F., Gonzalez-Rodriguez A., Moreno C., Altarriba J. (2015). A bayesian model for the analysis of transgenerational epigenetic variation. **G3 (Bethesda)**, 5, 477-485.
- Waddington, C.H. (1942). The epigenotype. **Endeavour**, 1, 18–20.
- Weaver, I.C., Cervoni, N., Champagne, F.A., D'Alessio, A.C., Sharma, S., Seckl, J.R., et al. (2004). Epigenetic programming by maternal behavior. **Nature Neuroscience**, 7, 847–854.
- Whitelaw, E. (2015). Disputing Lamarckian epigenetic inheritance in mammals. **Genome Biology**, 16, 60.
- Whitelaw, N.C. and Whitelaw, E. (2008). Transgene rational epigenetic inheritance in health and disease. **Current Opinion in Genetics and Development**, 18, 273-279.
- Wilkinson, K.A. and Henley, M. (2010). Mechanisms, regulation and consequences of protein SUMOylation. **Biochemical Journal**, 428, 133-145.
- Youngson, N.A. and Whitelaw, E. (2008). Transgenerational epigenetic effects. **Annual Review of Genomics and Human Genetics**, 9, 233–257.

Zentner, G.E.; Henikoff, S. (2013). Regulation of nucleosome dynamics by histone modifications.  
**Nature Structural e Molecular Biology**, 20, 259–266.

## **CAPÍTULO 2**

## INTRODUÇÃO

As teorias genéticas mendelianas guiaram grande parte da pesquisa biológica ao longo da história, e, desde então, tem sido assumido que fenótipos específicos surgem apenas a partir da sequência de bases do DNA (Feeney et al., 2014). Em especial, no campo do melhoramento genético, tais teorias ainda se fazem presentes nos estudos de avaliação genética dos animais de produção. As metodologias aplicadas utilizam modelos para estimação dos parâmetros genéticos que são baseados em identificar e isolar a variação dos efeitos genéticos aditivos na expressão das características de importância econômica. Com base neste conhecimento, tem-se a predição dos valores genéticos de cada animal para que seja realizado o processo de seleção dos futuros reprodutores. A teoria por trás destes métodos pressupõe que as diferenças genéticas entre os animais são devidas a diferenças na sequência de DNA herdada de forma mendeliana (Goddard e Whitelaw, 2014).

No entanto, os padrões de herança não-mendeliana desafiam estas teorias e sugerem a existência de um processo alternativo para explicar certos mecanismos de herança. Deste modo, a epigenética se revelou como uma área promissora, capaz de demonstrar modificações nos padrões de herança que não envolve mudanças na sequência de DNA (Jablonka e Raz, 2009; González-Recio et al., 2015). Um fenótipo resulta da interação entre o genoma e o epigenoma, e que por si depende do ambiente que o animal foi submetido durante o seu desenvolvimento e a vida adulta. Durante o desenvolvimento de um animal, ocorrem alterações químicas nos cromossomos que não alteram a sequência de nucleotídeos. Estas alterações envolvem metilação de bases citosinas no DNA e alterações nas proteínas histonas, sendo denominadas de marcas epigenéticas, estando associadas com mudanças na expressão dos genes (Heard e Martienssen, 2014; Triantaphyllopoulos et al., 2016). Assim, as variações epigenéticas que ocorrem durante o início da vida de um animal desempenham um papel importante na produção de diferenças inter-individuais entre os fenótipos (Frésard et al., 2013).

Embora os processos epigenéticos sejam altamente conservados entre todas as espécies, os epigenomas específicos são altamente divergentes. A informação genômica de uma célula é bastante estável, enquanto o epigenoma é altamente dinâmico ao longo da vida, sendo governado por uma complexa rede de interação de fatores genéticos e ambientais (Bernstein et al., 2007). Modificações destes processos epigenéticos podem ocorrer devido a alguma exposição ambiental em períodos

críticos durante o desenvolvimento da espécie. Normalmente, essas marcas epigenéticas podem ser apagadas e reprogramadas durante a produção de gametas dos pais e durante a formação do zigoto, porém, elas também podem persistir no organismo e, por conseguinte, serem herdadas juntamente com o DNA através de gerações (Santos et al., 2002; Ibeagha-Awemu e Zhao, 2015). Portanto, a herança epigenética transgeracional ocorre quando as marcas puderem ser observadas em uma geração de descendentes que não foram expostos ao agente indutor (Jablonka e Raz, 2009; Skinner, 2011; Szyf, 2015). Apesar de um grande número de pesquisas sobre epigenética vem sendo desenvolvido em uma variedade de espécies animais e vegetais, a falta de investigação em quantificar a variância epigenética transgeracional, que influencia uma determinada característica econômica, ainda é um fator limitante.

Diversos fenômenos epigenéticos em diferentes espécies animais já foram reportados na literatura, inclusive em aves, demonstrando a necessidade de compreender plenamente a importância da epigenética na variabilidade fenotípica destes animais (Frésard et al., 2013; Feeney et al., 2014; Triantaphyllopoulos et al., 2016). Nos frangos, as modificações epigenéticas ocorrem a partir da primeira fase do ovo, ou seja, numa fase em que a mãe fornece uma assinatura ambiental através do conteúdo contido no ovo (Monaghan, 2008). Estes fatores ambientais podem ter grande influência sobre o fenótipo adulto e uma melhor compreensão dos mecanismos epigenéticos, que regulam a resposta do embrião às mudanças ambientais, poderia proporcionar novos métodos de melhorar a eficiência alimentar, o bem-estar animal e a qualidade do ovo.

Alguns autores vêm propondo modelos quantitativos, incluindo herança epigenética e interações ambientais, oferecendo novos caminhos para uma futura inclusão destes mecanismos em estudos de seleção genética (Tal et al., 2010; Johannes e Colomé-Tatché, 2011; Lopes et al., 2015; Varona et al., 2015). A reversibilidade das modificações epigenéticas, ou seja, a sua natureza potencialmente transitória, poderia constituir um desafio na modelagem de herança. Um ponto importante na seleção de animais é avaliar a extensão com que a herança epigenética transgeracional também afeta a eficiência da seleção genética, uma vez que a epigenética pode ajudar a explicar melhor a variabilidade ambiental e não-mendeliana de características produtivas e reprodutivas (Frésard et al., 2013). No Brasil, a produção de codornas apresentou um grande crescimento nas últimas décadas, e o melhoramento genético tem contribuído para alcançar melhores índices produtivos e reprodutivos, conduzindo a seleção em cada linhagem (Silva et al., 2013). Por apresentar características sensoriais e organolépticas reconhecidas como de alta qualidade e

palatabilidade, a coturnicultura tem se mostrado como atividade de interesse. O curto intervalo de geração e a redução da maturidade sexual, bem como o ganho de peso médio e uma melhor conversão alimentar, permitiram avanços na cadeia produtiva destas aves (Narinc et al., 2010; Varkoohi et al., 2011). Desta forma, com o intuito de continuar melhorando as características de importância econômica, faz-se necessário realizar a avaliação genética de codornas, definindo os critérios de seleção com base nas estimativas dos parâmetros genéticos da população.

Neste sentido, objetivou-se estimar a variância epigenética transgeracional para as características peso corporal e qualidade do ovo em um banco de dados de codornas de corte utilizando informações genealógicas e fenotípicas por intermédio da metodologia de modelos mistos. Tal abordagem permite verificar a existência do efeito epigenético transgeracional nas características citadas, bem como avaliar sua contribuição para programas de melhoramento de codornas de corte.

## **MATERIAL E MÉTODOS**

### **População e Fenótipo**

Foi utilizado um banco de dados proveniente de uma linhagem experimental de codornas de corte (*Coturnix coturnix*) pertencente ao Programa de Melhoramento Genético de Aves do Departamento de Zootecnia da Universidade Federal de Viçosa. Avaliou-se três gerações de aves da linhagem UFV1, em que realiza-se o processo de seleção com ênfase para característica de peso corporal, sendo os dados coletados no período de maio de 2006 a agosto de 2007.

As aves foram criadas com manejo nutricional preconizados para garantir a saúde e o desempenho. No dia da eclosão, as progênes receberam identificação individual para anotação de pedigree, além de ter-se realizado a medida do peso corporal no primeiro dia de vida. Para cada geração, na fase inicial de criação, as aves foram distribuídas em boxes de piso de concreto, onde permaneceram até o processo de seleção. Cada boxe foi coberto com cama de maravalha e continha campânulas para aquecimento, comedouro do tipo prato e bebedouro do tipo copo de pressão, sendo a água e a ração fornecidos *ad libitum*. Até o 14º dia de vida das aves foram utilizados programas de luz que constavam de 24 horas de iluminação, após esse período adotou-se a iluminação natural.

Além do peso inicial (ao nascimento), os animais foram pesados individualmente com 7, 14, 21, 28, 35 e 42 dias de vida (P1, P7, P14, P21, P28, P35 e P42), sendo este último considerado como peso ao abate. Aos 21 dias de idade foi realizada a sexagem dos animais por identificação visual e aos 28 dias realizou-se a seleção destas aves, onde foram transferidas para gaiolas galvanizadas. A partir deste período, as fêmeas foram mantidas em gaiolas individuais, enquanto os machos foram revezados nas gaiolas de duas reprodutoras, escolhidos aleatoriamente. Assim, a razão de sexo da população reprodutora foi de 1 macho: 2 fêmeas, e os machos foram alternados entre as mesmas duas fêmeas a cada três dias para manter a fertilidade dos ovos postos. Foram selecionadas 204 fêmeas e 102 machos a cada geração. As gaiolas galvanizadas possuíam dimensões de 0,90m de comprimento x 0,44m de largura x 0,23m de altura, e foram equipadas com comedouros lineares e bebedouros do tipo canaleta entre as gaiolas, com fornecimento de água corrente. Os animais não selecionados permaneceram no piso até completarem 42 dias de vida, e posteriormente enviados para o abate.

Além dos registros de peso corporal, também foram coletadas informações das características de qualidade do ovo em fêmeas. A análise de ovos foi realizada em cada ave, quando os animais apresentavam 77 dias de idade, coletados por três dias consecutivos. As características avaliadas foram: peso médio do ovo (POM), comprimento médio do ovo (COM), largura média do ovo (LOM), peso médio da casca (PCM), peso médio da gema (PGM) e peso médio do albumen (PAM). Para obtenção do POM foi utilizado uma balança analítica e para mensuração do COM e LOM utilizou-se um paquímetro digital. Após a pesagem, os ovos foram cortados com estilete e suas gemas separadas, para obtenção do PGM. Da mesma forma, procedeu-se a pesagem do PCM, uma vez que as cascas já haviam sido identificadas e secas. O PAM foi obtido pela diferença entre o peso médio do ovo e o peso da gema e da casca.

A matriz de numeradores do coeficiente de parentesco foi formada por animais de 3 gerações, composta de 5.832 animais, totalizando 248 pais e 465 mães.

### **Análises Estatísticas**

Os dados foram processados no Laboratório de Melhoramento Animal do Departamento de Zootecnia da Universidade Federal de Viçosa. Por intermédio do software SAS (*Statistical Analysis System*, versão 9.4) foi realizada a análise crítica e checagem dos dados, eliminando informações incompletas ou duvidosas. Os *outliers* foram identificados para cada característica através do uso

do gráfico tipo *box-plot*, os quais foram removidos do banco de dados, sendo adotado como limiar três desvios-padrão acima ou abaixo da média. Foram calculadas as estatísticas descritivas das características estudadas (número de observações, média, desvio-padrão, coeficiente de variação, valores mínimo e máximo), obtidas também por intermédio do software SAS.

Foram realizadas análises genéticas uni-características para todos os pesos corporais (P1, P7, P14, P21, P28, P35 e P42) e características de qualidade do ovo (COM, LOM, PAM, PCM, PGM e POM). Como efeito aleatório foram considerados o efeito genético aditivo direto e o efeito epigenético. Foi realizada uma análise preliminar para avaliar a significância dos efeitos fixos a um nível de 5%, por intermédio do procedimento PROC GLM do software SAS. Para os pesos corporais, os efeitos fixos avaliados foram ano ao nascimento, eclosão, geração e sexo, os quais compuseram 14 grupos de contemporâneos. Para as características de qualidade do ovo foram avaliados os mesmos efeitos fixos, porém, desconsiderando apenas o efeito de sexo, e estes compuseram 3 grupos de contemporâneos.

Os componentes de variância foram estimados pelo método da máxima verossimilhança restrita (REML) utilizando o pacote “*regress*” do software R (2010), (Anexo 3), o qual utiliza um algoritmo de Newton-Raphson para localizar o máximo da superfície do log-verossimilhança.

O modelo animal utilizado em presença de variação epigenética pode ser representado matricialmente como:

$$\mathbf{y} = \mathbf{Xb} + \mathbf{Za} + \mathbf{Z\xi} + \mathbf{e} \quad (1)$$

Em que  $\mathbf{y}$  é o vetor das variáveis dependentes (observações);  $\mathbf{b}$  é o vetor de efeitos fixos;  $\mathbf{a}$  é o vetor de efeito genético aditivo direto, NID  $(0, \sigma_a^2 \mathbf{A})$ ;  $\xi$  é o vetor de efeitos epigenéticos, NID  $(0, \sigma_\xi^2 \mathbf{\Lambda})$ ;  $\mathbf{X}$  é a matriz de incidência dos efeitos fixos;  $\mathbf{Z}$  são as matrizes de incidência do efeito genético aditivo direto e dos efeitos epigenéticos e  $\mathbf{e}$  é o vetor de efeitos do resíduo, NID  $(0, \sigma_e^2 \mathbf{I})$ , para cada variável independente.

Este modelo pode ser ajustado por meio das Equações de Modelos Mistos de Henderson, conforme apresentado a seguir (Resende et al., 2014):

$$\begin{bmatrix} X'X & X'Z & X'Z \\ Z'X & Z'Z + A^{-1} \frac{\sigma_e^2}{\sigma_a^2} & Z'Z \\ Z'X & Z'Z & Z'Z + A^{-1} \frac{\sigma_e^2}{\sigma_\xi^2} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \hat{b} \\ \hat{g} \\ \hat{\xi} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} X'y \\ Z'y \\ Z'y \end{bmatrix}$$

Nota-se que a matriz de incidência ( $Z$ ) é a mesma para ambos os efeitos genéticos e epigenéticos e estes são ditos independentes. A matriz  $A$  é a matriz dos numeradores do coeficiente de parentesco e a matriz  $\Lambda$  é a matriz de parentesco epigenético ou matriz de transmissibilidade epigenética entre os indivíduos. Os componentes de variância genético aditivo, residual e epigenético são representados por  $\sigma_a^2$ ,  $\sigma_e^2$  e  $\sigma_\xi^2$ , respectivamente. A estrutura da matriz  $\Lambda$  é definida pelo parentesco recursivo entre o efeito epigenético de um indivíduo ( $\xi_i$ ) no que diz respeito aos efeitos epigenéticos de seu pai ( $\xi_{pi}$ ) e de sua mãe ( $\xi_{mi}$ ) (Varona et al., 2015):

$$\xi_i = \lambda \xi_{pi} + \lambda \xi_{mi} + \varepsilon_i \quad (2)$$

A matriz  $\Lambda$  depende particularmente de um único parâmetro autorecursivo ( $\lambda$ ), que está diretamente relacionada com o coeficiente de reversão ( $\nu$ ), onde  $\lambda = 0,5(1 - \nu)$ .

De acordo com Tal et al. (2010), a covariância entre parentes é redefinida em função da variância epigenética transgeracional, do coeficiente de reversão ( $\nu$ ) e do coeficiente de transmissibilidade epigenética ( $1 - \nu$ ).

Desta forma, com base nas covariâncias entre parentes, torna-se possível distinguir, por análise genética quantitativa, entre herança genética e herança epigenética. Ainda segundo estes autores,  $\nu$  representa a proporção de marcas epigenéticas presentes no genoma dos pais que serão apagadas, enquanto que o  $(1 - \nu)$  é o seu oposto e indica a proporção destas marcas que serão transmitidas aos filhos. O  $\varepsilon_i$  é o efeito epigenético residual do  $i$ -ésimo indivíduo independente de  $\xi_i$ , e cuja distribuição é:

$$\begin{aligned} \varepsilon_i &\sim N(0, (1 - 2\lambda^2) \sigma_\xi^2) \text{ se ambos os pais são conhecidos;} \\ \varepsilon_i &\sim N(0, (1 - \lambda^2) \sigma_\xi^2) \text{ se apenas um ancestral é conhecido;} \end{aligned}$$

assumindo que a variância de efeitos epigenéticos transgeracionais ( $V(\cdot)$ ) é constante ao longo das gerações:

$$V(\xi_i) = V(\xi_{pi}) = V(\xi_{mi}) = \sigma_\xi^2 \quad (3)$$

Em notação matricial, tem-se:

$$\xi = \mathbf{P}\xi + \varepsilon \quad (4)$$

onde  $\mathbf{P}$  é a matriz que define o relacionamento recursivo com os efeitos epigenéticos do pai e da mãe. Para indivíduos que não estão na base, a linha do  $i$ -ésimo indivíduo da matriz  $\mathbf{P}$  contém um parâmetro  $\lambda$  na coluna pertencente ao pai e a mãe do  $i$ -ésimo indivíduo. O resto dos elementos são nulos. Além disso, se:

$$\xi = [\mathbf{I} - \mathbf{P}]^{-1} \varepsilon \quad (5)$$

então,

$$\mathbf{V}(\xi) = \mathbf{\Lambda} \sigma_\xi^2 = [\mathbf{I} - \mathbf{P}]^{-1} \mathbf{V}(\varepsilon) [\mathbf{I} - \mathbf{P}']^{-1} \quad (6)$$

onde  $\mathbf{V}(\varepsilon)$  é uma matriz diagonal com entradas iguais para  $\sigma_\xi^2$  para indivíduos base,  $(1 - \lambda^2)\sigma_\xi^2$  para indivíduos com um ancestral conhecido, e  $(1 - 2\lambda^2)\sigma_\xi^2$  para indivíduos cujo pai e mãe são conhecidos. A distribuição para  $\lambda$  será assumida como uniforme, com valores entre 0 e 0,5.

Desse modo, a herdabilidade epigenética pode ser calculada:  $h_\xi^2 = \frac{\sigma_\xi^2}{\sigma_y^2}$

A implementação do modelo misto de covariância entre parentes requer a inversa da matriz  $\mathbf{\Lambda}$  para construir as equações de modelo misto, de uma maneira similar como a matriz de numerador de parentesco no modelo padrão de Henderson (1984). Dessa forma, Varona et al. (2015) descreveram um procedimento simples para o cálculo desta matriz de transmissibilidade epigenética. O procedimento leva em conta a natureza recursiva dos efeitos epigenéticos transgeracionais, usando um argumento equivalente a Quass (1976), para a inversa da matriz de numerador de  $(\mathbf{A}^{-1})$ , e Quintanilla et al. (1999), para efeitos de ambiente permanente materno relacionados a mãe. A inversa da matriz  $\mathbf{\Lambda}$  pode ser construída sequencialmente através de uma

leitura do pedigree da população, utilizando de regras bastante simples de parentesco, similares às regras propostas por Henderson (1976) quando foi construída a inversa da matriz  $\mathbf{A}$ .

Assim, Varona et al. (2015) desenvolveram o seguinte algoritmo para a construção da matriz  $\Lambda^{-1}$  (derivação da matriz  $\Lambda^{-1}$  em Anexo 1), a partir da leitura de todas as informações do pedigree e realizando o cálculo para cada indivíduo:

a) Se o pai e a mãe são desconhecidos;

adicionar 1 a diagonal (i, i)

b) Se apenas um dos pais (p) é conhecida;

adicionar  $\frac{1}{(1-\lambda^2)}$  para a diagonal (i, i)

adicionar  $\frac{-\lambda}{(1-\lambda^2)}$  para os elementos (i, p), (p, i)

adicionar  $\frac{\lambda^2}{(1-\lambda^2)}$  para o elemento (p, p)

c) Se ambos os ancestrais (p e m) são conhecidos;

adicionar  $\frac{1}{(1-2\lambda^2)}$  para a diagonal (i, i)

adicionar  $\frac{-\lambda}{(1-2\lambda^2)}$  para os elementos (i, p), (i, m), (m, i), (p, i)

adicionar  $\frac{\lambda^2}{(1-2\lambda^2)}$  para os elementos (p, p), (p, m), (m, p), (m, m).

Com base neste algoritmo, foi desenvolvido um programa no software R (2010) para construção da inversa da matriz de transmissibilidade epigenética ( $\Lambda^{-1}$ ), conforme Anexo 2. Foram utilizados valores de  $\lambda$  variando de 0 a 0,5, com intervalo de 0,01, para estimação dos componentes de variância e com base no critério de informação de Akaike (AIC) foi definido o valor de  $\lambda$  que melhor se ajusta aos dados.

Também foram realizadas análises unicaracterísticas utilizando o modelo reduzido (retirando o efeito epigenético), por intermédio do pacote “*regress*” no software R (2010), conforme segue:

$$\mathbf{y} = \mathbf{Xb} + \mathbf{Za} + \mathbf{e} \quad (7)$$

Em que  $\mathbf{y}$  é o vetor das variáveis dependentes (observações);  $\mathbf{b}$  é o vetor de efeitos fixos;  $\mathbf{a}$  é o vetor de efeito genético aditivo direto, NID  $(0, \sigma_a^2 \mathbf{A})$ ;  $\mathbf{X}$  é a matriz de incidência dos efeitos fixos;  $\mathbf{Z}$  é a matriz de incidência do efeito genético aditivo direto e  $\mathbf{e}$  é o vetor de efeitos do resíduo, NID  $(0, \sigma_e^2 \mathbf{I})$ , para cada variável independente.

Para comparar a significância da diferença no ajuste do modelo reduzido ( $L_p$ ) e do modelo com o efeito epigenético ( $L_{p+1}$ ), foi realizado o Teste da Razão de Verossimilhança (TRV) a 5% de probabilidade, definido por:

$$D = -2 [ \text{Log}_e L_{p+1} - \text{Log}_e L_p ]$$

Assim, basta comparar D [2 vezes a diferença (modelo com maior número de parâmetros – modelo com menor número de parâmetros) de  $\text{Log}_e L$  associados a dois modelos ajustados] com o valor da função densidade de probabilidade (Tabela de  $\chi^2$ ) para determinado número de graus de liberdade e probabilidade de erro. O número de graus de liberdade é definido pela diferença no número de parâmetros ou componentes de variância entre modelos (Resende et al., 2014).

Os valores genéticos dos indivíduos foram preditos para cada variável em estudo utilizando ambos os modelos (reduzido e com efeito epigenético) e foram calculadas as correlações de Spearman entre eles. Com base no valor genético predito, foram selecionados 30 animais para cada característica analisada afim de verificar possíveis alterações na classificação do rank quando foi incluído o efeito epigenético no modelo.

## RESULTADOS

### Variância epigenética transgeracional para peso corporal em codornas de corte

As estatísticas descritivas do peso corporal em diferentes idades (do nascimento até 6 semanas de idade) são apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1 – Estatística descritiva dos pesos corporais avaliados em uma linhagem de codornas de corte

Característica*	N	M ± EP	DP	CV	MIN	MAX
<b>P1</b>	3020	9,436 ± 0,017	0,934	9,908	6,2	12,55
<b>P7</b>	2995	29,776 ± 0,090	4,966	16,678	11,30	56,70
<b>P14</b>	2983	76,183 ± 0,180	9,846	12,924	31,70	110,20
<b>P21</b>	2987	134,468 ± 0,288	15,784	11,738	48,80	228,85
<b>P28</b>	2985	193,662 ± 0,365	19,978	10,316	91,56	297,60
<b>P35</b>	2932	232,227 ± 0,402	21,772	9,375	114,41	339,50
<b>P42</b>	2904	254,778 ± 0,500	26,986	10,592	139,29	361,40

\*N = número de observações; M ± EP = média ± erro padrão; DP = desvio-padrão; CV = coeficiente de variação; MIN = valor mínimo; MAX = valor máximo; P1 = peso ao nascimento; P7 = peso aos 7 dias; P14 = peso aos 14 dias; P21 = peso aos 21 dias; P28 = peso aos 28 dias; P35 = peso aos 35 dias; P42 = peso aos 42 dias.

O Critério de Informação de Akaike (AIC) calculado para comparação entre os diferentes valores do parâmetro autorecursivo  $\lambda$ , utilizados nas análises de peso corporal, são apresentados na Figura 1. Baseado no menor valor de AIC definiu-se o modelo que melhor se ajustou aos dados, sendo o mais apropriado para descrever o comportamento de cada característica estudada. Desta forma, foram selecionados os valores de  $\lambda$  para cada característica, conforme são apresentados na Tabela 2.

Os componentes de variância aditiva, variância epigenética, variância ambiental e variância fenotípica, as estimativas de herdabilidade direta e herdabilidade epigenética, e o coeficiente de reversão e o coeficiente de transmissibilidade epigenética, para cada peso corporal avaliado, são

apresentados na Tabela 2 e 3, respectivamente, utilizando o modelo com o efeito epigenético e o modelo reduzido.

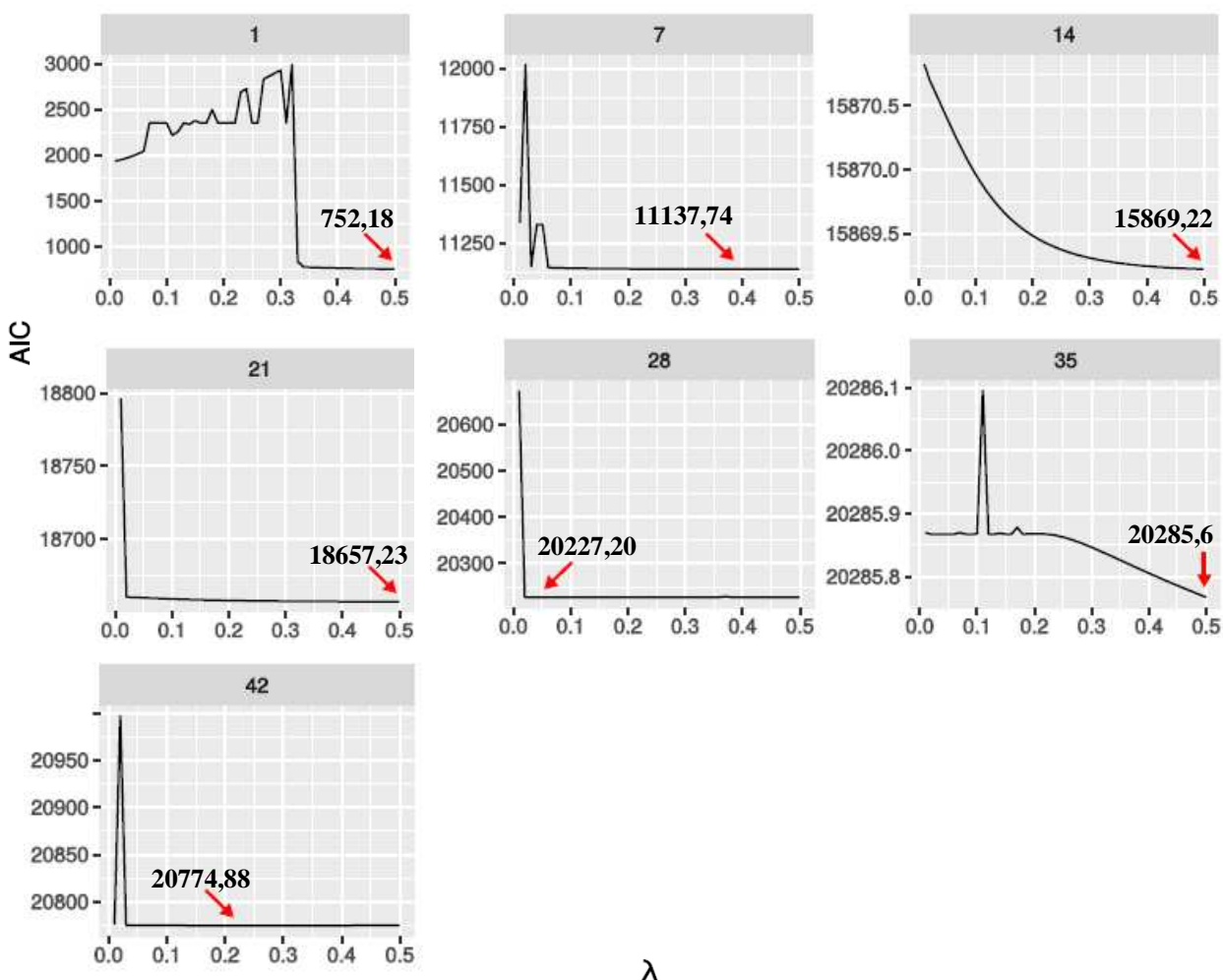


Figura 2 – Critério de Informação de Akaike (AIC) calculado para comparação entre os modelos (com efeito epigenético), utilizando valores de  $\lambda$  variando de 0 a 0,5, para peso corporal, em uma linhagem de codornas de corte.

Para a maioria dos pesos corporais (P1, P14, P21 e P35), o valor de  $\lambda$  utilizado foi 0,50, enquanto que para P7 e P42 este valor diminuiu para 0,39 e 0,22, respectivamente (Tabela 2). Para P28 o  $\lambda$  utilizado foi menor ainda, 0,05. Este parâmetro autorecursivo está associado ao coeficiente de transmissibilidade epigenética, uma vez que  $\lambda$  pode ser definido como  $\lambda = 0,5 (1 - \nu)$ , conforme detalhado por Tal et al. (2010). Através da seleção dos valores de  $\lambda$ , foi possível encontrar o coeficiente de reversão ( $\nu$ ) e o coeficiente de transmissibilidade epigenética ( $1 - \nu$ ) para cada característica avaliada. Para os pesos corporais P1, P14, P21 e P35, o valor do coeficiente de

transmissibilidade epigenética encontrado foi 1,00 (Tabela 2). Para P28 este coeficiente foi o de menor magnitude, 0,10, quando comparado com os demais pesos corporais, sendo que para P7 e P42 os valores foram 0,78 e 0,44, respectivamente. Devido ao antagonismo existente entre estes coeficientes “ $v$ ” e “ $1 - v$ ”, os valores do coeficiente de reversão encontrados para P7, P28 e P42 foram 0,22, 0,90 e 0,56, respectivamente, e para os outros pesos corporais, o coeficiente de reversão foi zero (Tabela 2).

Tabela 2 – Estimativas de componentes de variância, herdabilidades, coeficientes de reversão e coeficientes de transmissibilidade epigenética para peso corporal avaliado em uma linhagem de codornas de corte, utilizando o modelo com o efeito epigenético

<b>Estimativas*</b>	<b>P1</b>	<b>P7</b>	<b>P14</b>	<b>P21</b>	<b>P28</b>	<b>P35</b>	<b>P42</b>
$\sigma^2_a$	0,286	3,425	12,442	29,060	54,065	75,127	96,403
$\sigma^2_\xi$	0,039	1,402	0,685	1,930	2,5E-08	0,638	22,513
$\sigma^2_e$	2E-09	8,086	56,314	145,452	252,603	273,28	318,50
$\sigma^2_p$	0,325	12,914	69,442	176,442	306,669	348,94	437,41
$h^2$	0,87	0,26	0,17	0,16	0,17	0,21	0,22
	$\pm 0,09$	$\pm 0,03$	$\pm 0,02$	$\pm 0,02$	$\pm 0,02$	$\pm 0,03$	$\pm 0,03$
$\gamma^2$	0,12	0,10	0,0098	0,0109	0,000	0,0018	0,0514
	$\pm 0,02$	$\pm 0,03$	$\pm 0,0065$	$\pm 0,0067$	$\pm 0,37$	$\pm 0,005$	$\pm 0,047$
$\lambda$	0,50	0,39	0,50	0,50	0,05	0,50	0,22
$v$	0,00	0,22	0,00	0,00	0,90	0,00	0,56
$1 - v$	1,00	0,78	1,00	1,00	0,10	1,00	0,44
<b>LogL</b>	-373,09	-5565,8	-7931,6	-9325,6	-10110,6	-10139,8	-10384
<b>AIC</b>	752,1	11137,7	15869,2	18657,2	20227,2	20285,6	20774
<b>TRV</b>	230*	17,2*	1,9 <sup>ns</sup>	3,4 <sup>ns</sup>	0,0 <sup>ns</sup>	0,2 <sup>ns</sup>	1,2 <sup>ns</sup>

\* $\sigma^2_a$  = variância genética aditiva;  $\sigma^2_\xi$  = variância epigenética transgeracional;  $\sigma^2_e$  = variância ambiental;  $\sigma^2_p$  = variância fenotípica;  $h^2$  = herdabilidade  $\pm$  erro padrão;  $\gamma^2$  = herdabilidade epigenética transgeracional  $\pm$  erro padrão;  $\lambda$  = parâmetro autorecursivo;  $v$  = coeficiente de reversão;  $1 - v$  = coeficiente de transmissibilidade epigenética; LogL = logaritmo da função de máxima verossimilhança; AIC = critério de informação de Akaike; TRV = teste da razão de verossimilhança (\*significativo a 5% de probabilidade; ns: não significativo).

Ao comparar o modelo reduzido com o modelo acrescido do efeito epigenético, não observou-se diferença significativa entre eles para a maioria dos pesos corporais avaliados (14 a 42 dias de idade), conforme apresentado no teste da razão de verossimilhança mostrado na Tabela 2. Deste modo, ambos os modelos não apresentaram diferença na qualidade de ajuste para estas análises, sendo similares os valores dos componentes de variância genético e ambiental, tal como as herdabilidades diretas estimadas (Tabela 2 e 3). Enquanto que para as características peso ao nascimento e peso aos 7 dias, o modelo com efeito epigenético se mostrou de melhor ajuste aos dados, com herdabilidades diretas superiores às encontradas no modelo reduzido (Tabela 2).

Tabela 3 – Estimativas de componentes de variância e herdabilidades para peso corporal avaliado em uma linhagem de codornas de corte, utilizando o modelo sem o efeito epigenético

<b>Estimativas*</b>	<b>P1</b>	<b>P7</b>	<b>P14</b>	<b>P21</b>	<b>P28</b>	<b>P35</b>	<b>P42</b>
$\sigma^2_a$	0,185	2,595	11,568	26,67	54,106	74,102	90,871
$\sigma^2_e$	0,348	11,671	59,733	155,05	252,552	276,722	354,366
$\sigma^2_p$	0,533	14,266	71,301	181,72	306,643	350,824	445,237
$h^2$	0,35	0,18	0,16	0,15	0,17	0,21	0,20
	$\pm 0,01$	$\pm 0,01$	$\pm 0,01$	$\pm 0,01$	$\pm 0,01$	$\pm 0,01$	$\pm 0,01$
<b>LogL</b>	-488,09	-5574,4	-7932,5	-9327,32	-10110,6	-10139,9	-10385,0
<b>AIC</b>	980,18	11152,9	15869,1	18658,64	20225,20	20283,8	20774,08

\* $\sigma^2_a$  = variância genética aditiva;  $\sigma^2_e$  = variância ambiental;  $\sigma^2_p$  = variância fenotípica;  $h^2$  = herdabilidade  $\pm$  erro padrão; LogL = logaritmo da função de máxima verossimilhança; AIC = critério de informação de Akaike.

As estimativas de herdabilidade direta encontradas para os pesos corporais apresentaram variação em sua magnitude considerando os dois modelos utilizados (Tabela 2 e 3). A característica peso ao nascimento apresentou herdabilidade alta comparada com as demais, 0,87 e 0,35, respectivamente, para o modelo com efeito epigenético e modelo reduzido, enquanto que para o peso aos 7 dias esta estimativa foi moderada e baixa, 0,26 e 0,18, respectivamente. Ao longo da vida do animal, as herdabilidades para os demais pesos corporais (P14, P21 e P28) não variaram muito, apresentando similaridade (0,15-0,17). Finalmente, para o peso aos 35 dias e peso à seleção,

as estimativas foram de 0,21 e 0,22, respectivamente, para o modelo com o efeito epigenético (Tabela 2).

A proporção de variância fenotípica explicada pelos efeitos epigenéticos mostraram uma diferença entre os pesos corporais avaliados, embora tenha sido pequena para a maioria deles. As herdabilidades epigenética transgeracional encontradas para peso corporal foram de baixa magnitude, com pouca variação a partir dos 14 dias de idade (Tabela 2). O peso ao nascimento e o peso aos 7 dias apresentaram herdabilidades epigenéticas similares (0,12 e 0,10, respectivamente). Para os demais pesos corporais (14 a 42 dias) as estimativas foram muito baixas ou próximas de zero, sendo que as características peso à seleção e peso ao abate apresentaram alguma variância epigenética explicando a expressão do fenótipo, com herdabilidades epigenéticas de 0,01 e 0,05, respectivamente.

Os valores genéticos preditos utilizando o modelo reduzido apresentaram alta correlação com os preditos no modelo epigenético, mostrando um coeficiente de 0,89 para peso ao nascimento e 0,96 para peso aos 14 dias, e para os demais pesos corporais a correlação foi de 0,99 (Figura 3).

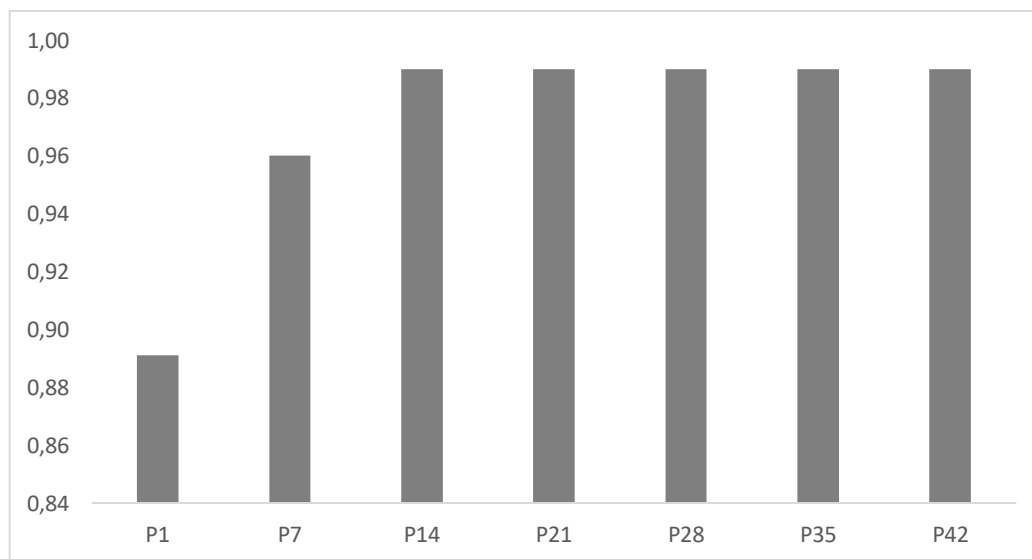


Figura 3 – Coeficiente de correlação de Spearman entre os valores genéticos preditos utilizando o modelo reduzido e o modelo com efeito epigenético, para peso corporal em uma linhagem de codornas de corte (p-valor <  $2,2e^{-16}$ ).

Com base no valor genético predito foram selecionados os 30 melhores animais para cada característica de peso corporal e para quase todos os pesos avaliados os animais mostraram diferença de ranqueamento para os dois modelos, com exceção do peso à seleção (P28), a qual não se observou alteração no rank e os animais mantiveram sua posição (Figura 4).

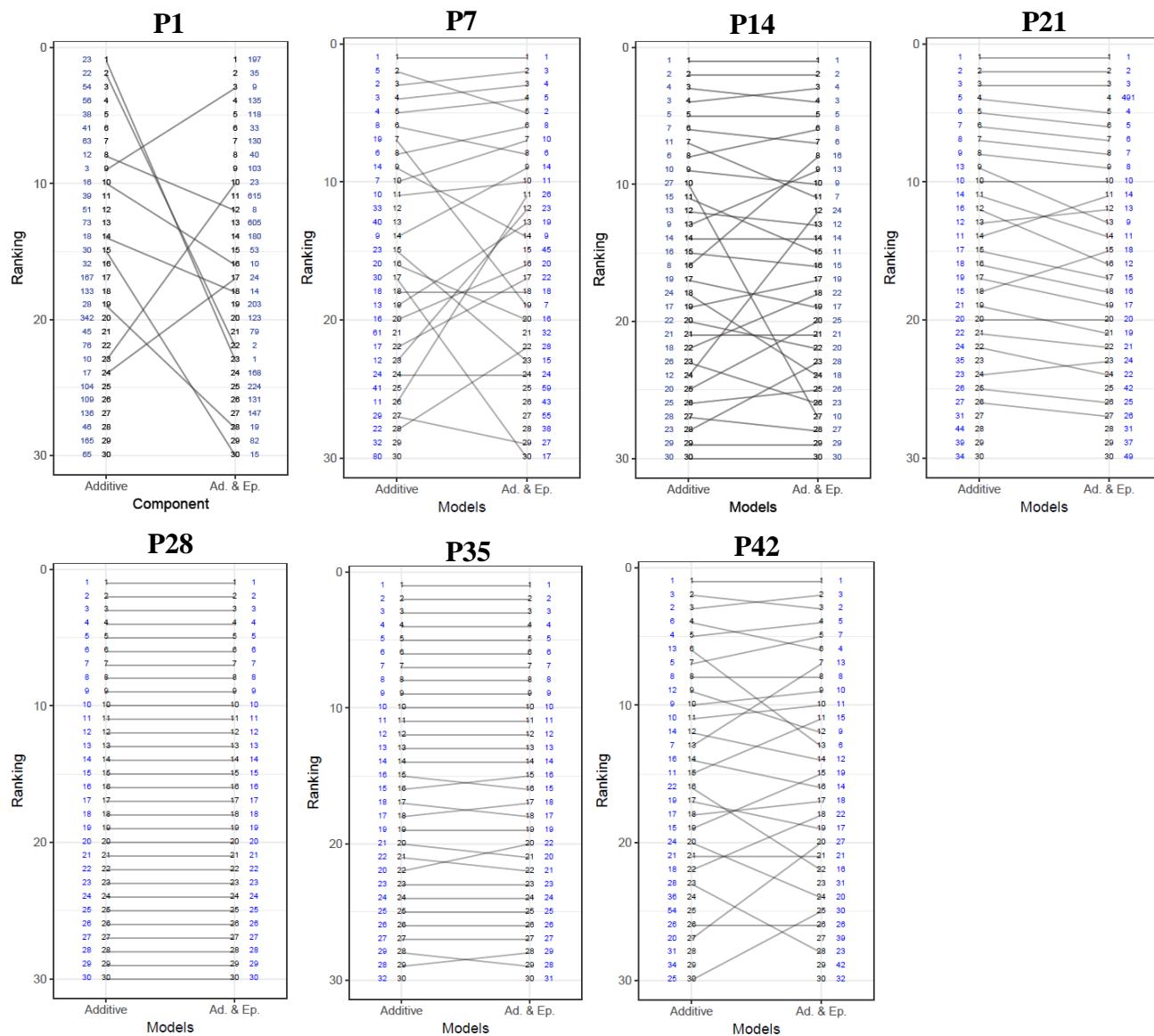


Figura 4 – Classificação dos 30 animais selecionados de acordo com os valores genéticos preditos para peso corporal, utilizando o modelo reduzido (aditivo) e o modelo com efeito epigenético (aditivo e epigenético).

## Variância epigenética transgeracional para qualidade do ovo em codornas de corte

As estatísticas descritivas das características de qualidade do ovo (peso médio do ovo, comprimento médio do ovo, largura média do ovo, peso médio da casca, peso médio da gema e peso médio do albumen) são apresentadas na Tabela 4.

Tabela 4 – Estatística descritiva das características de qualidade do ovo em uma linhagem de codornas de corte

Característica*	N	M ± EP	DP	CV	MIN	MAX
COM	389	33,518 ± 0,068	1,351	4,031	28,09	37,82
LOM	388	26,602 ± 0,046	0,924	3,473	24,03	31,23
PAM	360	8,143 ± 0,050	0,954	11,721	5,93	12,01
PCM	438	0,995 ± 0,005	0,105	10,558	0,65	1,35
PGM	384	3,816 ± 0,023	0,455	11,944	2,23	5,84
POM	389	12,918 ± 0,065	1,297	10,043	9,09	12,01

\*N = número de observações; M ± EP = média ± erro padrão; DP = desvio-padrão; CV = coeficiente de variação; MIN = valor mínimo; MAX = valor máximo; COM = comprimento médio do ovo; LOM = largura média do ovo; PAM = peso médio do albumen; PCM = peso médio da casca; PGM = peso médio da gema; POM = peso médio do ovo.

O Critério de Informação de Akaike (AIC) calculado para comparação entre os diferentes valores do parâmetro autorecursivo  $\lambda$ , utilizados nas análises de qualidade do ovo, são apresentados na Figura 5. Baseado no menor valor de AIC definiu-se o modelo que melhor se ajustou aos dados. Desta forma, foram selecionados os valores de  $\lambda$  para cada característica, conforme são apresentados na Tabela 5.

Os componentes de variância aditiva, variância epigenética, variância ambiental e variância fenotípica, as estimativas de herdabilidade direta e herdabilidade epigenética, e o coeficiente de reversão e o coeficiente de transmissibilidade epigenética, para cada característica de qualidade do ovo avaliada, são apresentados na Tabela 5 e 6, respectivamente, utilizando o modelo com o efeito epigenético e o modelo reduzido.

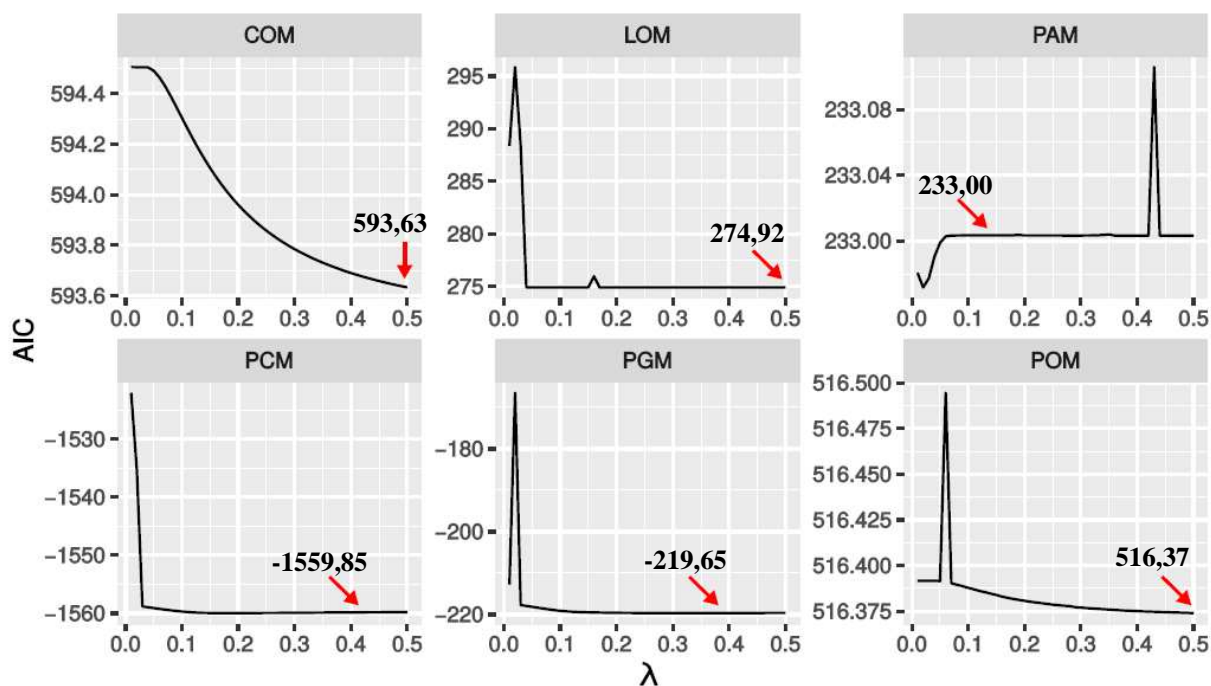


Figura 5 – Critério de Informação de Akaike (AIC) calculado para comparação entre os modelos (com efeito epigenético), utilizando valores de  $\lambda$  variando de 0 a 0,5, para qualidade do ovo, em uma linhagem de codornas de corte.

Para as características POM, COM e PAM, utilizou-se o maior valor de  $\lambda$ , 0,50, e para as características PCM e PGM, os valores foram menores, 0,41 e 0,38, respectivamente (Tabela 5). Enquanto LOM apresentou o menor valor de  $\lambda$  (0,14) entre todas as características de qualidade do ovo. Com base nos valores deste parâmetro autorecursivo foi encontrado o coeficiente de reversão e o coeficiente de transmissibilidade epigenética para cada característica, conforme apresentando na Tabela 5.

O valor máximo do coeficiente de transmissibilidade epigenética (1,00) foi encontrado para as características POM, COM e PAM, tendo o coeficiente de reversão valor igual a zero (Tabela 5). Para as características PCM e PGM, o coeficiente de transmissibilidade epigenética foi inferior, 0,82 e 0,60, respectivamente, e o coeficiente de reversão foi de 0,18 e 0,40. Já para LOM, o coeficiente de transmissibilidade epigenética foi de 0,28 e seu coeficiente de reversão foi de 0,72.

Tabela 5 – Estimativas de componentes de variância, herdabilidades, coeficientes de reversão e coeficientes de transmissibilidade epigenética para características de qualidade do ovo em uma linhagem de codornas de corte, utilizando o modelo com o efeito epigenético

<b>Estimativas*</b>	<b>COM</b>	<b>LOM</b>	<b>PAM</b>	<b>PCM</b>	<b>PGM</b>	<b>POM</b>
$\sigma^2_a$	0,2006	0,1544	0,2475	0,0033	0,0196	0,3930
$\sigma^2_\xi$	0,0300	2,06E-09	3,59E-09	0,00004	0,0155	0,0034
$\sigma^2_e$	1,1629	0,4766	0,2945	0,0033	0,1250	0,7141
$\sigma^2_p$	1,3936	0,6310	0,5420	0,0070	0,1602	1,1106
$h^2$	0,14	0,24	0,45	0,46	0,12	0,35
	$\pm 0,07$	$\pm 0,098$	$\pm 0,14$	$\pm 0,13$	$\pm 0,07$	$\pm 0,11$
$\gamma^2$	0,0215	0,000	0,000	0,0587	0,09	0,0031
	$\pm 0,0252$	$\pm 0,392$	$\pm 0,02$	$\pm 0,0522$	$\pm 0,07$	$\pm 0,0206$
$\lambda$	0,50	0,14	0,50	0,41	0,38	0,50
$v$	0,00	0,72	0,00	0,18	0,24	0,00
$1 - v$	1,00	0,28	1,00	0,82	0,76	1,00
<b>LogL</b>	-293,81	-134,46	-113,502	782,927	112,828	-255,18
<b>AIC</b>	593,63	274,92	233,004	-1559,8	-219,65	516,37
<b>TRV</b>	0,87 <sup>ns</sup>	0,0 <sup>ns</sup>	0,0 <sup>ns</sup>	1,4 <sup>ns</sup>	2,3 <sup>ns</sup>	0,0 <sup>ns</sup>

\* $\sigma^2_a$  = variância genética aditiva;  $\sigma^2_\xi$  = variância epigenética transgeracional;  $\sigma^2_e$  = variância ambiental;  $\sigma^2_p$  = variância fenotípica;  $h^2$  = herdabilidade direta  $\pm$  erro padrão;  $\gamma^2$  = herdabilidade epigenética transgeracional  $\pm$  erro padrão;  $\lambda$  = parâmetro autorecursivo;  $v$  = coeficiente de reversão;  $1 - v$  = coeficiente de transmissibilidade epigenética; LogL = logaritmo da função de máxima verossimilhança; AIC = critério de informação de Akaike; TRV = teste da razão de verossimilhança (\*significativo a 5% de probabilidade; ns: não significativo).

Ao comparar o modelo reduzido com o modelo acrescido do efeito epigenético não observou-se diferença significativa entre eles para todas as características de qualidade do ovo analisadas, conforme apresentado no teste da razão de verossimilhança mostrado na Tabela 5. Deste modo, ambos os modelos não apresentaram diferença na qualidade de ajuste, sendo similares os valores dos componentes de variância genético e ambiental para estas características em ambos os modelos, tal como as herdabilidades diretas estimadas (Tabela 5 e 6).

Tabela 6 – Estimativas de componentes de variância, herdabilidades, coeficientes de reversão e coeficientes de transmissibilidade epigenética para características de qualidade do ovo em uma linhagem de codornas de corte, utilizando o modelo sem o efeito epigenético

<b>Estimativas*</b>	<b>COM</b>	<b>LOM</b>	<b>PAM</b>	<b>PCM</b>	<b>PGM</b>	<b>POM</b>
$\sigma^2_a$	0,210	0,155	0,248	0,003	0,019	0,392
$\sigma^2_e$	1,314	0,475	0,294	0,005	0,169	0,735
$\sigma^2_p$	1,524	0,630	0,542	0,008	0,188	1,127
<b>h<sup>2</sup></b>	0,14	0,24	0,45	0,37	0,10	0,35
	±0,03	±0,02	±0,01	±0,02	±0,03	±0,06
<b>LogL</b>	-294,25	-134,46	-113,502	782,218	111,65	-255,19
<b>AIC</b>	592,504	272,92	231,004	-1560,4	-219,30	514,39

\* $\sigma^2_a$  = variância genética aditiva;  $\sigma^2_e$  = variância ambiental;  $\sigma^2_p$  = variância fenotípica;  $h^2$  = herdabilidade ± erro padrão; LogL = logaritmo da função de máxima verossimilhança; AIC = critério de informação de Akaike.

As estimativas de herdabilidade direta encontradas para as características de qualidade do ovo variaram de 0,10 a 0,46 (Tabela 5 e 6). As características que apresentaram maiores magnitudes foram peso da casca, peso do albumen e peso do ovo, com herdabilidades de 0,46, 0,45 e 0,35, respectivamente, para o modelo com efeito epigenético. Para largura do ovo, a herdabilidade direta estimada foi de 0,24, superior às estimativas encontradas para as características comprimento do ovo e peso da gema, que foram 0,14 e 0,12, respectivamente (Tabela 5).

A proporção de variância fenotípica explicada pelos efeitos epigenéticos foram bastante similares para todas as características de qualidade do ovo. Com exceção do peso da casca e do peso da gema, as quais mostraram herdabilidades próximas de zero, todas as demais apresentaram valores de herdabilidade próximos de zero, demonstrando pouca ou nenhuma variância epigenética transgeracional na expressão destas características estudadas nesta linhagem de codornas de corte (Tabela 5).

Os valores genéticos preditos utilizando o modelo reduzido apresentaram alta correlação com os preditos no modelo epigenético, mostrando um coeficiente de 0,89 para peso da gema e 0,99 para as demais características de qualidade do ovo (Figura 6).

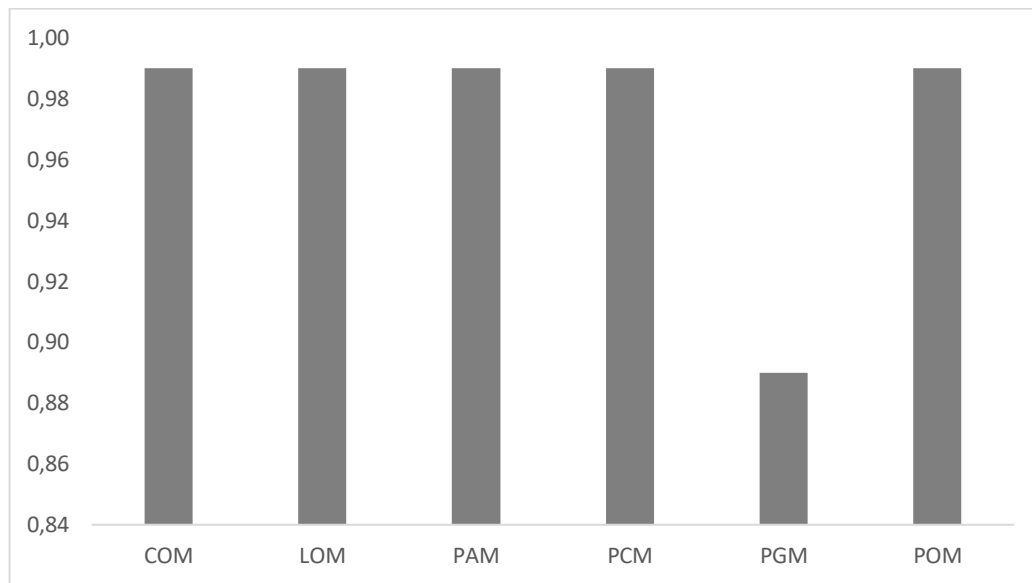


Figura 6 – Coeficiente de correlação de Spearman entre os valores genéticos preditos utilizando o modelo reduzido e o modelo com efeito epigenético, para qualidade do ovo em uma linhagem de codornas de corte ( $p\text{-valor} < 2,2e^{-16}$ ).

Com base no valor genético foram selecionados os 30 melhores animais para cada característica de qualidade do ovo analisada, afim de verificar possíveis alterações na classificação do rank destes animais quando foi realizado a inclusão do efeito epigenético no modelo (Figura 7). Para quase todas as características de qualidade avaliadas, os animais selecionados mostraram diferença de ranqueamento para os dois modelos, com exceção do albúmem, a qual não se observou alteração no rank.

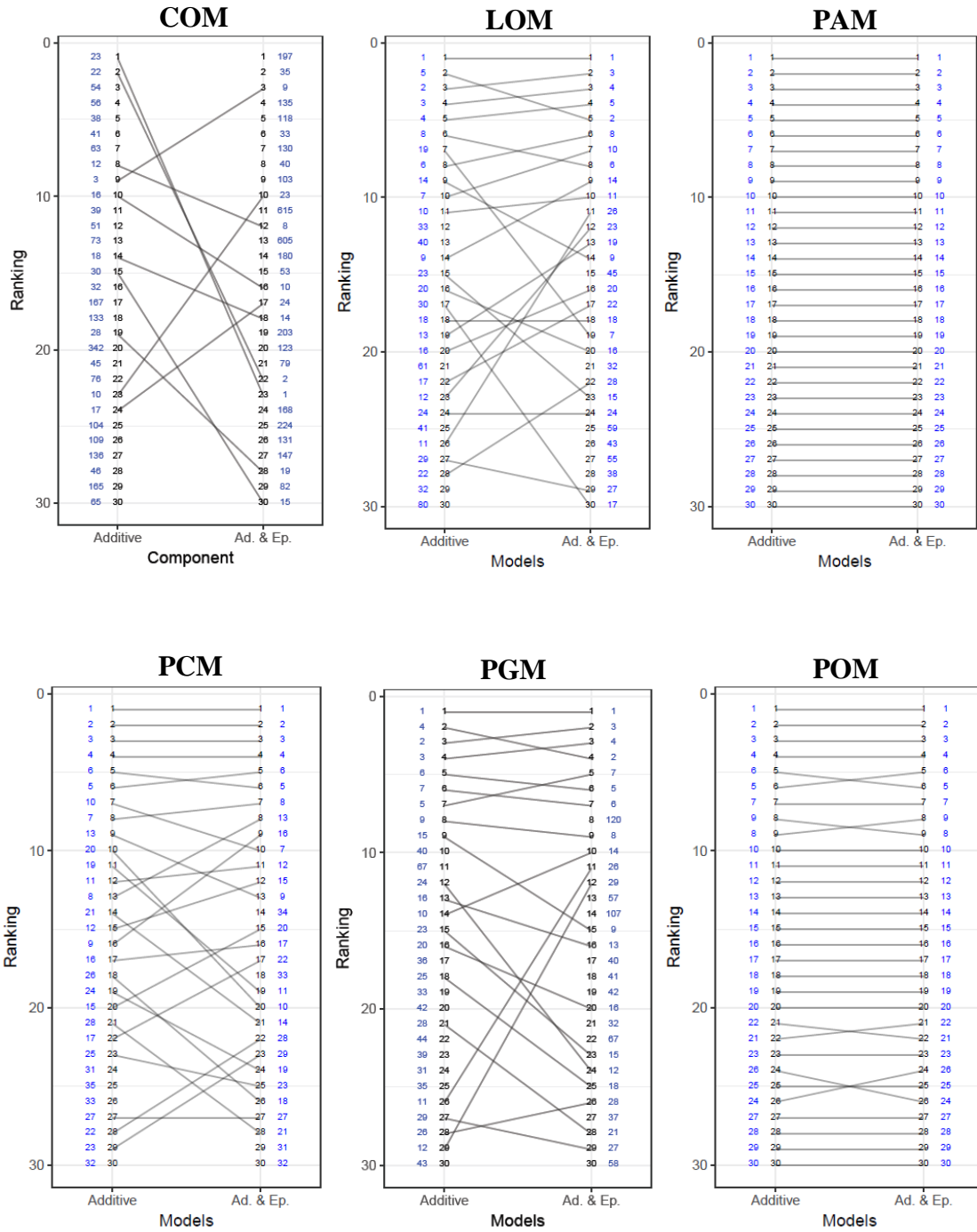


Figura 7 – Seleção dos 30 primeiros animais rankeados de acordo com os valores genéticos preditos para qualidade do ovo, utilizando o modelo reduzido (aditivo) e o modelo com efeito epigenético (aditivo e epigenético).

## DISCUSSÃO

As herdabilidades diretas encontradas para os pesos corporais avaliados a partir da primeira semana de idade foram, em sua maioria, de baixa a moderada magnitude, similares aquelas reportadas por Saatci et al. (2006), Varkoohi et al. (2011) e Barbieri et al. (2015), e menores que as relatadas por Bonafé et al. (2011a) e Silva et al. (2013). Isso demonstra a influência de maior variância ambiental e genética não-aditiva na expressão destas características de crescimento na linhagem estudada. Embora o ambiente proporcionado aos animais (gaiolas) seja o mais homogêneo possível, ainda observa-se variabilidade nos pesos corporais obtidos nos vários períodos de idade avaliados. Deste modo, percebe-se que as codornas desta linhagem não estabilizaram o seu crescimento ao longo do ciclo de postura, demonstrando a ocorrência de variabilidade genética para ganho de peso ao longo da vida destes animais.

Estimativas de maior magnitude foram reportadas por Sezer et al. (2006), Sezer (2007a), Dionello et al. (2008) e Narinc et al. (2010), em que os autores notaram uma tendência de aumento na herdabilidade no decorrer da vida do animal. As estimativas de herdabilidade para peso aos 7 dias e peso ao abate foram, respectivamente, 0,26 e 0,22, ao considerar o modelo com efeito epigenético, superiores à encontrada para peso a seleção, que foi 0,16, na população em estudo. Assim, sugere-se que a seleção realizada para peso corporal na primeira ou na sexta semana de vida (42 dias de idade) seria mais eficaz em obter progresso genético sobre o crescimento destes animais nesta linhagem avaliada. Utilizando modelos de regressão aleatória com esquemas alternativos de registro de dados, Silva et al. (2013) mostraram altas herdabilidades para peso ao abate, variando de 0,45 a 0,53, em codornas de corte, similar ao estudo de Lotfi et al. (2011), os quais reportaram herdabilidade de 0,45. Além disso, Silva et al. (2013) observaram que o número de registros de pesagens dos animais durante a fase de crescimento pode ser reduzido, mantendo as estimativas dos valores genéticos relativamente inalteradas quando apenas quatro registros de peso corporal são analisados por modelos de regressão aleatória.

Ao contrário dos demais pesos corporais, o peso ao nascimento apresentou alta herdabilidade (0,87) para o modelo com efeito epigenético, maior do que às estimativas obtidas por Bonafé et al. (2011a) and Bonafé et al. (2011b), que também foram de alta magnitude (0,50 a 0,70), em modelos de regressão aleatória e considerando a heterogeneidade das variâncias residuais. Herdabilidades altas para peso ao nascimento também foram reportadas por Narinc et al. (2010), Silva et al. (2013) e Teixeira et al. (2013), com estimativas variando de 0,42 a 0,68, em diferentes linhagens. A alta

herdabilidade direta encontrada para peso ao nascimento na população de codornas em estudo pode ser explicada pela existência de um pequeno efeito ambiental, uma vez que o manejo fornecido pelo incubatório foi o mesmo em cada geração ou nascimento. Portanto, existe um relevante papel da genética no controle da primeira fase de vida em codornas de corte, indicando que o peso ao nascimento pode apresentar uma boa resposta à seleção em um período inicial de crescimento. Este resultado é bastante interessante para o setor de coturnicultura, já que o desenvolvimento do animal ao longo do tempo pode ser altamente influenciado pela estrutura corporal apresentada logo após a eclosão. Diversos estudos reportaram a existência de uma alta correlação genética entre o peso inicial e os demais pesos corporais ao longo da vida, em codornas (Narinc et al., 2010; Bonafé et al., 2011b; Lotfi et al., 2012; Silva et al., 2013; Barbieri et al., 2015).

Por outro lado, alguns estudos apresentaram herdabilidades mais baixas para peso ao nascimento, o que pode ser explicado pela inclusão do efeito aditivo materno ou ambiente permanente materno no modelo (Saatci et al., 2006; Dionello et al., 2008; Teixeira et al., 2012a; Barbieri et al., 2015). Embora estes efeitos tenham sido considerados nos estudos, Sezer et al. (2006) e Sezer (2007a) encontraram herdabilidades variando de 0,20 a 0,24, para peso ao nascimento, corroborando a existência de uma relevante influência do componente genético na expressão desta característica. Aggrey e Cheng (1992) sugerem que uma inflação na estimativa de herdabilidade para peso ao nascimento em aves pode se dever a variação comum materna pré-ovoposicional, como por exemplo, o tamanho do ovo.

Portanto, de modo geral, os efeitos ambientais apresentaram grande contribuição para a variabilidade das características de crescimento, o que demonstra que o manejo das aves, os cuidados de saúde e a nutrição são fatores determinantes na expressão dos pesos corporais. Porém, com base nas herdabilidades apresentadas, sugere-se que a seleção em qualquer estágio de crescimento das aves irá resultar em um considerável progresso genético para peso corporal nesta população.

Avaliando o componente epigenético envolvido na expressão do peso corporal, observou-se que o peso ao nascimento e o peso aos 7 dias apresentaram algum grau de variação epigenética transgeracional, com herdabilidade epigenética de 0,12 e 0,10, respectivamente, na linhagem de codornas em estudo. A partir desse período, o peso corporal apresentou pouca ou quase nenhuma resposta de variância epigenética sobre esta característica, com herdabilidades epigenéticas próximas de zero para todos os subsequentes pesos corporais até o abate. Deste modo, observa-se que marcas epigenéticas foram herdadas para os pesos corporais no início da vida, do nascimento

até os sete dias após a eclosão, e que a extensão da variação fenotípica destas características pode ser explicada por modificações epigenéticas que ocorreram, possivelmente, durante o processo de formação do ovo. Uma vez que após a eclosão, os animais já não mais apresentam a influência nutricional da mãe (Moraes et al., 2014), sugere-se que a partir deste momento, exista uma maior influência do ambiente sobre as características de crescimento, como foi reportado através das estimativas de herdabilidades encontradas na linhagem em estudo. O peso corporal das aves, após os sete dias de nascimento, parece sofrer maior efeito do manejo nutricional e condições ambientais do que os efeitos provenientes da genética e/ou de marcas epigenéticas.

Sabe-se que a metilação do DNA está associada com variação fenotípica de características relacionadas nutricionalmente. Além disso, também já foi reportado que a indução da metilação é altamente influenciada pelo ambiente materno, podendo ser transmitida para as próximas gerações (Nätt et al., 2012; Frésard et al., 2013; Murdoch et al., 2016). Estudos demonstraram que a nutrição materna pode influenciar o peso corporal da prole em frangos, bovinos e suínos. Nas aves, a nutrição materna pode afetar diretamente o desempenho da progênie através da incorporação de nutrientes no ovo ou desencadeando modificações epigenéticas que regulam as células progenitoras musculares (Saccone e Puri, 2010; Berghof et al., 2013). Os mamíferos podem influenciar o desenvolvimento de seus filhos durante a gravidez, mas em aves a modulação nutricional materna termina quando o ovo é posto, e a composição do ovo após a eclosão pode variar de acordo com a nutrição materna, composição corporal, idade e raça (Moraes et al., 2014).

Muitos estudos indicam que pode haver efeitos epigenéticos em aves, e até mesmo herança epigenética transgeracional, embora poucos avaliam a metilação do DNA ou a modificação de histonas em suas pesquisas (Berghof et al., 2013; Feeney et al., 2014). Nätt et al. (2009) sugerem a existência de efeitos epigenéticos transgeracionais em aves, avaliando dois grupos de galinhas com regime de luz diferentes. As aves com um regime imprevisível apresentaram comportamento alimentar diferente, e os descendentes destes dois grupos apresentaram o mesmo comportamento alimentar dos pais, mesmo que ambos os grupos foram submetidos a um regime de luz normal previsível.

A programação epigenética pode ocorrer em dois períodos críticos em aves: durante o período de gametogênese ou durante a formação do ovo, quando os nutrientes presentes afetam o embrião. De fato, o período perinatal, nos últimos 4 dias de incubação até 4 dias após a eclosão, é o período mais crítico de desenvolvimento, que pode ter um efeito relevante sobre o crescimento e a saúde do animal ao longo da vida. Existem evidências crescentes de que estímulos ambientais e nutricionais

dos reprodutores durante o período perinatal pode programar como os genes serão expressos como uma resposta adaptativa para aumentar as chances de sobrevivência dos descendentes. Qualquer efeito que influencia os padrões de metilação do DNA durante o desenvolvimento podem alterar a resposta de um animal durante toda a vida e por muitas gerações (Ferket, 2012).

Quando foram avaliadas as características de qualidade do ovo, observou-se herdabilidades diretas variando de baixa a alta magnitude (0,12 a 0,46). Isso demonstra que, além das codornas em estudo terem sua seleção focada apenas para a característica peso corporal, estas aves apresentam ainda um alto controle genético relacionado ao aspecto de qualidade do ovo, sendo favorável o uso destas características como critérios de seleção, caso tenha o interesse em melhorias destes parâmetros.

O peso da casca apresentou a maior estimativa (0,46), similar ao encontrado por Teixeira et al. (2013), os quais mostraram herdabilidade de 0,41, considerando o mesmo período de análise. Estimativa de maior magnitude foi reportada por Teixeira et al. (2012b), apresentando herdabilidade de 0,54. Além disso, estes dois estudos também reportaram herdabilidades para peso da casca em períodos de análises subsequentes e obtiveram estimativas que variaram de 0,38 a 0,49, em codornas de corte. Também foram observadas herdabilidades mais altas para peso da casca, conforme reportados por Sezer (2007b) e Narinc et al. (2015), com estimativas de 0,83 e 0,76, respectivamente. Sabe-se que a casca do ovo é de grande importância para proteger o conteúdo interno de impactos mecânicos e invasão microbiana, além de controlar a troca de água e gás através dos poros durante o desenvolvimento extra-uterino do embrião. A integridade da casca não é apenas uma questão econômica, mas também de segurança e saúde pública. A má qualidade da casca do ovo também afeta a perda de peso do ovo na incubação, a mortalidade embrionária e a taxa de crescimento precoce. Um aspecto importante é que a casca do ovo age como uma material de embalagem e a sua qualidade influencia na escolha do produto pelos consumidores (Narinc et al., 2015).

Outro aspecto a ser considerado no sistema de produção de codornas refere-se à eclodibilidade dos ovos, e esta grande variabilidade existente para o peso da casca pode ser responsável pela variação no tempo de incubação e no nascimento das progênes. Uma qualidade inferior da casca pode ter um impacto negativo sobre os resultados da eclosão. O atraso ou a extensão nesse tempo de incubação pode reduzir a eclodibilidade, quando o manejo estabelecido consiste na retirada num tempo pré-fixado (Narushin e Romanov, 2002; King'ori, 2011). Assim, com base na variância genética encontrada para o peso da casca, é possível obter progresso genético sobre essa

característica, na linhagem em estudo, e conseqüentemente, pode diminuir a quebra dos ovos durante o transporte, além de promover maior eclodibilidade.

Herdabilidades altas também foram observadas para as características peso do albúmen e peso do ovo (0,45 e 0,35, respectivamente), superiores as estimativas encontradas por Teixeira et al. (2013), que foram de 0,38 e 0,25 para peso do albumen, e de 0,27 e 0,17 para peso do ovo, em duas linhagens de codornas de corte, respectivamente. Estimativa de menor magnitude foi reportada por Kaye et al. (2016), com herdabilidade de 0,25, em uma população de codornas japonesas. Para o peso do ovo, Khaldari et al. (2010), Narinc et al. (2011) e Sari et al. (2016), obtiveram herdabilidades próximas a este estudo, variando de 0,36 a 0,46, utilizando diferentes métodos de estimação. Estimativas de alta magnitude também foram reportadas por Mielenz et al. (2006), Sezer (2007b), Georg et al. (2009), Silva et al. (2013), Narinc et al. (2015), Kaye et al. (2016) e Momoh et al. (2016), variando de 0,39 a 0,83, avaliando diferentes linhagens, e em sua maioria, codornas japonesas. Por outro lado, outros estudos reportaram grande variação na herdabilidade para peso do ovo, as quais foram de baixa (0,14) a alta magnitude (0,73), diferindo quanto às linhagens estudadas, períodos de análises e modelos utilizados (Saatci et al., 2006; Hidalgo et al., 2011; Lotfi et al., 2012). Pelo fato das codornas de corte em estudo serem submetidas há alguns anos ao processo de seleção, buscando melhorar características de crescimento, é necessário maior atenção nos programas de melhoramento, afim de controlar a perda de variabilidade genética para essas características, e evitar conseqüente perdas no sistema produtivo.

Para a característica largura do ovo, a herdabilidade encontrada na linhagem de codornas em estudo foi de 0,24, próxima às reportadas por Saatci et al. (2006) e Narinc et al. (2015), que foram 0,22 e 0,29, respectivamente, em linhagens de codornas de japonesas. Enquanto Kaye et al. (2016) encontraram herdabilidade baixa (0,07) para largura do ovo, outros estudos de Sezer (2007b), Teixeira et al. (2012b) e Sari et al. (2016), apresentaram estimativas maiores para essa característica, que foram 0,68, 0,38-0,49 e 0,51-0,74, respectivamente.

Dentre as características de qualidade do ovo, as que apresentaram herdabilidades de menor magnitude foram comprimento do ovo e peso da gema, 0,14 e 0,12, respectivamente, sendo esta última similar as reportadas por Teixeira et al. (2013), que variaram de 0,13 a 0,18, no mesmo período de análise e em duas linhagens de codornas de corte diferentes. Estes resultados indicam uma baixa influencia genética na expressão destas características. Teixeira et al. (2012b) encontraram herdabilidades relativamente maiores, 0,24-0,27 para comprimento do ovo e 0,24-0,33 para peso da gema, avaliando também uma população de codornas de corte. Demais estudos

mostraram herdabilidades altas para estas características, sendo reportadas por Narinc et al. (2015), Kaye et al. (2016) e Sari et al. (2016), as quais variaram de 0,36 a 0,55. Embora tenha sido observado uma maior influência do ambiente e de efeitos genéticos não-aditivos na expressão do comprimento do ovo e do peso da gema, a existência de algum grau de componente genético aditivo sobre a expressão destas características permite utilizá-las como critérios de seleção afim de alcançar progresso genético na população. Outros estudos mostraram herdabilidades altas para estas características, as quais variaram de 0,36 a 0,55, conforme reportadas por Narinc et al. (2015), Kaye et al. (2016) e Sari et al. (2016), ao avaliarem codornas japonesas.

As diferenças anteriormente descritas entre as herdabilidades obtidas neste estudo e às reportadas na literatura deveram-se, possivelmente, a diferenças entre populações, tamanho amostral, modelos, metodologias e linhagens estudadas, o que pode causar divergências diretas para as estimativas dos componentes de variância.

Portanto, sabe-se que a qualidade dos ovos de codornas é influenciada por um grande número de fatores, como nutrição, saúde, desempenho da mãe, condição e período de armazenamento dos ovos, e, especialmente pela genética, uma vez que estimativas de herdabilidade foram obtidas para várias características relacionadas a qualidade.

Assim, embora o processo de seleção para a linhagem de codornas em estudo tenha sido com foco apenas no peso corporal, observou-se que estes animais ainda apresentam alta variabilidade genética em relação a aspectos de qualidade dos ovos. Isso indica a possibilidade de estudos buscando uniformizar esses ovos, por meio da seleção de matrizes que atendam ao padrão de ovo estabelecido. Essa uniformização seria importante no aspecto econômico, pois no caso de ovos pequenos, a legislação brasileira exige um peso mínimo por dúzia para sua comercialização, e no caso de ovos grandes, haveria maior pressão nas bandejas inferiores e conseqüentemente maior índice de quebra (Teixeira et al., 2012b). De acordo com Saatci et al. (2006) e Silva et al. (2013), o peso ao nascimento está correlacionado geneticamente com os componentes dos ovos, e esta uniformização poderia ser praticada para homogeneizar o nascimento, afim de reduzir o estresse das aves nessa fase inicial e possibilitar melhor desempenho destes animais

Quando se avaliou a regulação epigenética sobre as características de qualidade do ovo, observou-se que a proporção de variância fenotípica explicada pelos efeitos das marcas epigenéticas foi muito baixa ou praticamente ausente, de modo que as herdabilidades epigenética transgeracional encontradas foram muito próximas de zero (variando de 0,000 a 0,09), na população de codornas de corte em estudo. Ressalta-se que a inclusão dos efeitos de marcas epigenéticas no modelo

possibilitou aumentar a precisão das estimativas, reduzindo o erro. De acordo com Goddard e Whitelaw (2014), se um determinado estado epigenético é conhecido por ter um efeito sobre o fenótipo, este poderia ser tratado como um novo fenótipo para a previsão de desempenho futuro dos animais.

Sabe-se que o processo de incubação de ovos comercial acontece durante o período epigenético crítico, onde ocorre metilação de novas células somáticas no embrião. As condições ambientais na incubadora podem programar respostas epigenéticas que irão afetar o metabolismo subsequente. Em aves, todos os nutrientes disponíveis para o desenvolvimento do embrião estão contidos no ovo, até que ocorra a eclosão. Assim, a dieta da mãe pode ter um efeito relevante no estado nutricional do ovo, especialmente se alguns nutrientes são limitantes devido a práticas de alimentação restrita. A programação epigenética também pode ocorrer após o estágio embrionário de blastocisto, e portanto, as condições durante o armazenamento e incubação de ovos são, possivelmente, fatores críticos de influência (Ferket, 2012).

Pesquisas que buscam estimar a herança epigenética transgeracional ainda é bastante limitada. Pode-se encontrar na literatura um único estudo utilizando abordagem quantitativa para estimar a variabilidade epigenética transgeracional, tendo sido realizado por Varona et al. (2015). No estudo mencionado, os autores avaliaram o procedimento proposto em dados simulados e reais, com a inclusão do efeito epigenético transgeracional no modelo, e através da redefinição da covariância entre parentes, proposta por Tal et al. (2010), foram estimados os componentes de variância. Varona et al. (2015) reportaram herdabilidade epigenética baixa (0,036) para peso ao nascimento em bovinos de corte, e além disso, observaram que o modelo com a não inclusão do efeito epigenético era o mais plausível a ser utilizado, similar ao encontrado neste estudo para a maioria das características avaliadas.

Ainda de acordo com Varona et al. (2015), o modelo proposto em seu estudo utiliza uma definição muito básica de herança epigenética transgeracional, pois assume a mesma variância epigenética para todos os indivíduos da população. No entanto, quando os registros fenotípicos são coletados durante a vida do indivíduo, a variância epigenética transgeracional pode ser modelada como dependente da idade, considerando que o número de marcas epigenéticas foi acumulado no genoma dos indivíduos. Além disso, presume-se que o parâmetro  $\lambda$  (ou o coeficiente de reversão  $\nu$ ) é igual para pais e mães, e deste modo, os autores recomendam assumir um coeficiente de transmissibilidade diferente para machos e fêmeas, permitindo a presença de imprinting genômico diferencial de sexo.

Um outro estudo considerando o efeito do imprinting no modelo misto tradicional foi proposto por Lopes et al. (2015), utilizando dados genômicos, ao trabalhar com suínos da raça Landrace, Large White e Pietrain. Os autores reportaram que a proporção de variância fenotípica para as características número de tetas, espessura de toucinho e ganho de peso diário, explicada pelos efeitos do imprinting foram baixas, variando de 0,010-0,015, 0,017-0,029 e 0,011-0,019, respectivamente, para as três raças avaliadas. Ainda, de acordo com estes autores, quando os efeitos de dominância e do imprinting foram adicionados ao modelo, a herdabilidade no sentido amplo aumentou para todas as características, nas três populações de suínos.

Goddard e Whitelaw (2014) sugerem que a matriz **A** poderia ser modificada para contabilizar a herança citoplasmática, os genes ligados ao sexo, o imprinting ou a variância não-aditiva devido à dominância e epistasia. Porém, embora estes fenômenos sejam todos bem reconhecidos, nenhum deles estão incluídos no sistema de avaliação genética de rotina. As razões pelas quais esses fenômenos foram ignorados pode ser devido a dificuldade de estimação, uma vez que a variância que eles explicam parece ser pequena, e os efeitos podem ser confundidos com outros, tais como os efeitos de ambiente materno, e também pelo fato dos ganhos provenientes da utilização destas fontes serem pequenos (Goddard e Whitelaw, 2014).

Os programas de acasalamento poderiam ser praticados considerando o estado de imprinting dos progenitores para acomodar o estado epigenético mais favorável a complementar o valor genético (González-Recio et al., 2012). As estratégias de acasalamento para aumentar determinadas frequências epigenotípicas só são válidas se as marcas epigenéticas forem herdáveis (González-Recio et al., 2015) e se a variação epigenética fosse suficientemente grande, a seleção em linhas macho e fêmea poderia ser feita separadamente (Goddard e Whitelaw, 2014). Além disso, experimentos mostraram uma alta herdabilidade surgindo depois de poucas gerações de sub-linhas puras em diferentes organismos e pode ser interpretada como sendo, em parte, devido a variabilidade epigenética herdável, tendo em vista os estudos moleculares recentes que mostram a ocorrência de herança epigenética em linhas puras. A hipótese de que existe um componente epigenético herdável da variância fenotípica pode-se implicar que a seleção pode ser eficaz em linhas geneticamente puras. A resposta à seleção em uma geração é determinada pelo coeficiente de regressão de pais e filhos,  $b = h^2 + (1 - v) \gamma^2$ . Uma vez que a linha pura pode adquirir variabilidade epigenética de forma relativamente rápida, e esta variabilidade contribui para a regressão, a resposta a seleção possibilitada pela herdabilidade epigenética pode ser facilmente mensurável. A herdabilidade realizada em uma linha geneticamente pura será então estimada  $(1 - v) \gamma^2$ . Nota-se que uma vez que

a seleção é ausente, todos os efeitos alcançados pela seleção anterior sobre a variabilidade epigenética serão perdidos (a uma taxa que depende da transmissibilidade epigenética), a menos que o fenótipo seja então estabilizado por assimilação genética (Tal et al., 2010).

A implementação prática deve ser cuidadosamente avaliada para incorporar com sucesso as informações epigenéticas na pecuária. Um dos principais desafios consiste em rastrear a informação epigenética que muda em cada geração sucessiva ao nível celular. Diferente do material genético (DNA), a metilação não é constante durante uma vida individual, e as forças ambientais modelam a metilação ao longo do tempo. Estudos longitudinais criam um cenário interessante para detectar quais práticas de alimentação e manejo mudam os padrões de metilação, e tais estudos poderiam ajudar a ter conhecimento sobre os fatores que influenciam a metilação e a diferenciar entre a variação epigenética causal e consequente (González-Recio et al., 2012).

Varona et al. (2015) sugerem que ambos os efeitos genéticos aditivos e epigenéticos podem ser utilizados para prever o desempenho futuro do animal. Neste caso, a resposta genética esperada ( $R$ ) após um ciclo de seleção em massa pode ser calculada com base na fórmula:  $R = i [h^2 + (1 - \nu) \gamma^2] \sigma_p^2$ , onde  $i$  é a intensidade de seleção e  $\sigma_p^2$  é a variância fenotípica. Porém, os autores recomendam que sejam feitas novas pesquisas para desenvolver índices de seleção adequados que considerem estes efeitos. Embora ambos afetem o desempenho futuro imediato da prole, os efeitos epigenéticos são diluídos nas gerações futuras à medida que as marcas epigenéticas são apagadas. Assim, é importante notar que se esta pressão de seleção é relaxada, o efeito epigenético médio cai pra zero com uma taxa de  $(1 - \nu)^n$ , onde  $n$  é o número de gerações sem seleção.

A epigenética é um campo de pesquisa recente e, até onde sabemos, ainda não é utilizada em estratégias de seleção ou manejo de animais. Além disso, tal como mencionado por Jablonka e Raz (2009) e Tal et al. (2010), a epigenética pode ser vista como um conceito mais amplo, que pode incluir vários tipos de transmissão cultural. Portanto, não há dúvida de que a regulação epigenética poderia ter profundas implicações na expressão de características de importância econômica. Os mecanismos epigenéticos podem ser os responsáveis por uma porção da variação perdida nas características de produção, e, possivelmente, por uma porção de herdabilidade que não é contabilizada nos dados genéticos existentes (Ibeagha-Awemu e Zhao, 2015). De acordo com Jammes et al. (2010), ao considerar a regulação epigenética em avaliações genéticas poderia impactar de duas maneiras: remover o viés epigenético na predição do verdadeiro valor genético do animal e maior precisão ao considerar uma fonte de variação fenotípica, que reduziria o número de progênies e progenitores necessários para se ter estimativas confiáveis do verdadeiro valor genético.

## CONCLUSÃO

As características peso corporal e qualidade do ovo apresentam variabilidade genética, o que torna possível a inclusão destas como critérios de seleção, com vistas a obter ganhos genéticos na linhagem de codornas em estudo.

Para o peso ao nascimento, peso aos 7 dias de idade e peso ao abate, a metodologia adotada indicou a presença de herança epigenética transgeracional. A variação epigenética transgeracional teve pouca influência sobre a expressão dos demais fenótipos avaliados na população.

A inclusão do efeito epigenético no modelo ajudou a explicar melhor a variabilidade residual e não-mendeliana de características de produção em codornas de corte. No entanto, recomendam-se novos estudos para avaliar a eficiência de se incluir a epigenética nos modelos de avaliação genética animal, afim de alcançar melhorias nas características de importância econômica.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aggrey, S. E., & Cheng, K. M. (1992). Estimation of genetic parameters for body weight traits in squab pigeons. **Genetics Selection Evolution**, 24(6), 553-559.
- Anway, M. D., Cupp, A. S., Uzumcu, M. & Skinner, M. K. (2005). Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors and male fertility. **Science**, 308(5727): 1466-1469.
- Barbieri, A., Ono, R. K., Cursino, L. L., Farah, M. M., Pires, M. P., Bertipaglia, T. S., ... & Fonseca, R. (2015). Genetic parameters for body weight in meat quail. **Poultry Science**, 94, 169-171.
- Berghof, T. V. L., Parmentier, H. K., & Lammers, A. (2013). Transgenerational epigenetic effects on innate immunity in broilers: An underestimated field to be explored? **Poultry Science**, 92(11), 2904-2913.
- Bernstein, B. E., Meissner, A., & Lander, E. S. (2007). The mammalian epigenome. **Cell**, 128(4), 669-681.
- Bonafe, C. M., Torres, R. D. A., Sarmiento, J. L. R., Silva, L. P., Ribeiro, J. C., Teixeira, R. B., ... & Sousa, M. F. (2011a). Random regression models for description of growth curve of meat quails. **Revista Brasileira de Zootecnia**, 40(4), 765-771.
- Bonafé, C. M., Torres, R. D. A., Teixeira, R. B., Silva, F. G. D., Sousa, M. F., Leite, C. D. S., ... & Caetano, G. D. C. (2011b). Heterogeneity of residual variance in random regression models in the description of meat quail growth. **Revista Brasileira de Zootecnia**, 40(10), 2129-2134.
- Dionello, N. J. L., Correa, G. S. S., Silva, M. A., Corrêa, A. B., & Santos, G. G. (2008). Genetic trajectory estimates of meat type quail lines using random regression models. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, 60(2), 454-460.
- Feeney, A.; Nilsson, E.; Skinner, M. K. (2014) Epigenetics and transgenerational inheritance in domesticated farm animals. **Journal of animal science and biotechnology**, 5(1), 48.
- Ferket PR. Embryo epigenetic response to breeder management and nutrition. World's Poultry Congress. Salvador Proceedings; 2012 Aug 5-9. Salvador, Brazil: (2012). Available from: [http://www.facta.org.br/wpc2012cd/pdfs/plenary/Peter\\_R\\_Ferket.pdf](http://www.facta.org.br/wpc2012cd/pdfs/plenary/Peter_R_Ferket.pdf)

- Frésard, L., Morisson, M., Brun, J. M., Collin, A., Pain, B., Minvielle, F., & Pitel, F. (2013). Epigenetics and phenotypic variability: some interesting insights from birds. **Genetics Selection Evolution**, 45(1), 16.
- Georg, P. C., Paiva, E. D., Conti, A. C. M., Martins, E. N., Gasparino, E., & Santos, A. L. D. (2009). Genotype-environment interaction in laying quail fed diet with two levels of metabolizable energy. **Revista Brasileira de Zootecnia**, 38(9), 1706-1711.
- Goddard, M. E., & Whitelaw, E. (2014). The use of epigenetic phenomena for the improvement of sheep and cattle. **Frontiers in genetics**, 5, 247.
- González-Recio, O. (2012). Epigenetics: a new challenge in the post-genomic era of livestock. **Frontiers in Genetics**, 2, 106.
- González-Recio, O., Toro, M.A., & Bach, A. (2015). Past, present, and future of epigenetics applied to livestock breeding. **Frontiers in Genetics**, 6:305.
- Heard, E., & Martienssen, R. A. (2014). Transgenerational epigenetic inheritance: myths and mechanisms. **Cell**, 157(1), 95-109.
- Henderson, C. R. (1976). A simple method for computing the inverse of a numerator relationship matrix used in the prediction of breeding values. **Biometrics**, 32: 69–83.
- Henderson, C. R. (1984). *Application of Linear Models in Animal Breeding*. University of Guelph, Guelph, ON.
- Hidalgo, A. M., Martins, E. N., Santos, A. L. D., Quadros, T. C. O. D., Ton, A. P. S., & Teixeira, R. (2011). Genetic characterization of egg weight, egg production and age at first egg in quails. **Revista Brasileira de Zootecnia**, 40(1), 95-99.
- Ibeagha-Awemu, E. M., & Zhao, X. (2015). Epigenetic marks: regulators of livestock phenotypes and conceivable sources of missing variation in livestock improvement programs. **Frontiers in genetics**, 6, 302.
- Jablonka, E., & Raz, G. (2009). Transgenerational epigenetic inheritance: prevalence, mechanisms, and implications for the study of heredity and evolution. **The Quarterly review of biology**, 84(2), 131-176.

- Jammes, H., Junien, C., & Chavatte-Palmer, P. (2010). Epigenetic control of development and expression of quantitative traits. **Reproduction, Fertility and Development**, 23(1), 64-74.
- Johannes, F., & Colomé-Tatché, M. (2011). Quantitative epigenetics through epigenomic perturbation of isogenic lines. **Genetics**, 188(1), 215-227.
- Kaye, J., Akpa, G. N., Alphonsus, C., Kabir, M., Zahraddeen, D., & Shehu, D. M. (2016). Responed to Genetic Improvement and Heritability of Egg Production and Egg Quality Traits in Japanese Quail (*Coturnix coturnix japonica*). **American Scientific Research Journal for Engineering, Technology, and Sciences (ASRJETS)**, 16(1), 277-292.
- Khaldari, M., Pakdel, A., Yegane, H. M., Javaremi, A. N., & Berg, P. (2010). Response to selection and genetic parameters of body and carcass weights in Japanese quail selected for 4-week body weight. **Poultry Science**, 89(9), 1834-1841.
- King' Ori, A. M. (2011). Review of the factors that influence egg fertility and hatchability in poultry. **International Journal of Poultry Science**, 10(6), 483-492.
- Lopes, M. S., Bastiaansen, J. W., Janss, L., Knol, E. F., & Bovenhuis, H. (2015). Estimation of additive, dominance, and imprinting genetic variance using genomic data. **G3: Genes| Genomes| Genetics**, 5(12), 2629-2637.
- Lotfi, E., Zerehdaran, S., & Azari, M. A. (2011). Genetic evaluation of carcass composition and fat deposition in Japanese quail. **Poultry Science**, 90(10), 2202-2208.
- Lotfi, E., Zerehdaran, S., & Azari, M. A. (2012). Direct and maternal genetic effects of body weight traits in Japanese quail (*Coturnix coturnix japonica*). **Archiv fur Geflugelkd**, 76, 150-154.
- Mielenz, N. (2006). Estimation of additive and non-additive genetic variances of body weight, egg weight and egg production for quails (*Coturnix coturnix japonica*) with an animal model analysis. **Arch. Tierz., Dummerstorf**, 49(3), 300-307.
- Momoh, O. M., Gambo, D., & Dim, N. I. (2014). Genetic parameters of growth, body, and egg traits in Japanese quails (*Cotournix cotournix japonica*) reared in southern guinea savannah of Nigeria. **Journal of Applied Biosciences**, 79(1), 6947-6954.

- Monaghan, P. (2008). Early growth conditions, phenotypic development and environmental change. **Philosophical Transactions of the Royal Society of London B: Biological Sciences**, 363(1497), 1635-1645.
- Moraes, T. G. V., Pishnamazi, A., Mba, E. T., Wenger, I. I., Renema, R. A., & Zuidhof, M. J. (2014). Effect of maternal dietary energy and protein on live performance and yield dynamics of broiler progeny from young breeders. **Poultry Science**, 93, 2818–2826.
- Murdoch, B. M., Murdoch, G. K., Greenwood, S., & McKay, S. (2016). Nutritional Influence on Epigenetic Marks and Effect on Livestock Production. **Frontiers in Genetics**, 7:182.
- Narinc, D., Aksoy, T., & Karaman, E. (2010). Genetic parameters of growth curve parameters and weekly body weights in Japanese quail (*Coturnix coturnix japonica*). **Journal of Animal and Veterinary Advances**, 9(3), 501-507.
- Narinc, D., Aygun, A., Karaman, E., & Aksoy, T. (2015). Egg shell quality in Japanese quail: characteristics, heritabilities and genetic and phenotypic relationships. **Animal**, 9(07), 1091-1096.
- Narinc, D., Karaman, E., Firat, M. Z., & Aksoy, T. (2011). Japon bıldırcınlarında bazı yumurta verim özelliklerine ait varyans unsurlarının farklı tahmin yöntemleri kullanarak elde edilmesiyle çok özellikli genetik parametre ve BLUP tahminleri. **Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi**, 17(5).
- Narushin, V. A., & Romanov, M. N. (2002). Egg physical characteristics and hatchability. **World's Poultry Science Journal**, 58(3), 297.
- Nätt, D., Lindqvist, N., Stranneheim, H., Lundeberg, J., Torjesen, P. A., & Jensen, P. (2009). Inheritance of acquired behaviour adaptations and brain gene expression in chickens. **PLoS One**, 4(7), e6405.
- Nätt, D., Rubin, C. J., Wright, D., Johnsson, M., Beltéky, J., Andersson, L., & Jensen, P. (2012). Heritable genome-wide variation of gene expression and promoter methylation between wild and domesticated chickens. **BMC genomics**, 13(1), 59.
- Quass, R. L. (1976). Computing the diagonal elements of the inverse of a large numerator relationship matrix. **Biometrics**, 32: 949–953.

- Quintanilla, R., Varona, L., Pujol, M. R., & Piedrafita, J. (1999). Maternal animal model with correlation between maternal environmental effects of related dams. **Journal of Animal Science**, 77(11), 2904-2917.
- R Core Team (2015). **R: A language and environment for statistical computing**. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, URL <http://www.R-project.org>.
- Resende, M. D. V. de., Silva, F. F., e Azevedo, C. F. Estatística matemática, biométrica e computacional: modelos mistos, multivariados, categóricos e generalizados (REML/BLUP), inferência bayesiana, regressão, aleatória, seleção genômica, QTL, GWAS, estatística espacial e temporal, competição, sobrevivência. Viçosa, MG: UFV, 2014. p.7-55.
- Saatci, M., Omed, H., & Ap Dewi, I. (2006). Genetic parameters from univariate and bivariate analyses of egg and weight traits in Japanese quail. **Poultry Science**, 85(2), 185-190.
- Saccone, V., & Lorenzo Puri, P. (2010). Epigenetic regulation of skeletal myogenesis. **Organogenesis**, 6(1), 48-53.
- Santos, F., Hendrich, B., Reik, W., & Dean, W. (2002). Dynamic reprogramming of DNA methylation in the early mouse embryo. **Developmental biology**, 241(1), 172-182.
- Sari, M., Tilki, M., & Saatci, M. (2016). Genetic parameters of egg quality traits in long-term pedigree recorded Japanese quail. **Poultry Science**, 95, 1743–1749.
- SAS Institute (2013). **Statistical Analysis System user's guide**. Version 9.4ed. Cary: SAS Institute, USA.
- Sezer, M. (2007a). Genetic parameters estimated for sexual maturity and weekly live weights of Japanese quail (*Coturnix coturnix japonica*). **Asian Australasian Journal of Animal Sciences**, 20(1), 19.
- Sezer, M. (2007b). Heritabilidade dos traços de qualidade exterior do ovo em codornas japonesas. **Journal of Applied Sciences Biológicas**, 1(2).

- Sezer, M., Berberoglu, E., & Ulutas, Z. (2006). Genetic association between sexual maturity and weekly live-weights in laying-type Japanese quail. **South African Journal of Animal Science**, 36(2), 142-148.
- Silva, L. P., Ribeiro, J. C., Crispim, A. C., Silva, F. G., Bonafé, C. M., Silva, F. F., & Torres, R. A. (2013). Genetic parameters of body weight and egg traits in meat-type quail. **Livestock Science**, 153(1), 27-32.
- Skinner, M. K. (2011). Environmental epigenetic transgenerational inheritance and somatic epigenetic mitotic stability. **Epigenetics**, 6(7), 838-842.
- Szyf, M. (2015). Nongenetic inheritance and transgenerational epigenetics. **Trends in Molecular Medicine**, 21:134–44.
- Tal, O., Kisdi, E., & Jablonka, E. (2010). Epigenetic contribution to covariance between relatives. **Genetics**, 184(4), 1037-1050.
- Teixeira, B. B., Euclides, R. F., Teixeira, R. B., Silva, L. P. D., Torres, R. D. A., Silva, F. G. D., ... & Caetano, G. D. C. (2013). Heritability of production and laying traits in meat-type quails. **Ciência Rural**, 43(2), 361-365.
- Teixeira, B. B., Euclides, R. F., Teixeira, R. B., Silva, L. P. D., Torres, R. D. A., Lehner, H. G., ... & Crispim, A. C. (2012a). Random regression models for growth evaluation of meat-type quail hens. **Ciência Rural**, 42(9), 1641-1647.
- Teixeira, B. B., Teixeira, R. B., Silva, L. P. D., Torres, R. D. A., Caetano, G. D. C., & Euclides, R. F. (2012b). Estimative of the variances components for eggs production and quality characteristics in meat-type quail. **Ciência Rural**, 42(4), 713-717.
- Triantaphyllopoulos, K. A, Ikonopoulou, I., Bannister, A. J. (2016) Epigenetics and inheritance of phenotype variation in livestock. **Epigenetics Chromatin**, 9:31.
- Varkoohi, S., Pakdel, A., Babak, M. M. S., Javaremi, A. N., Kauser, A., & Zaghari, M. (2011). Genetic parameters for feed utilization traits in Japanese quail. **Poultry Science**, 90(1), 42-47.

Varona, L., Munilla, S., Mouresan, E. F., González-Rodríguez, A., Moreno, C., & Altarriba, J. (2015). A Bayesian model for the analysis of transgenerational epigenetic variation. **G3: Genes| Genomes| Genetics**, 5(4), 477-485.

## ANEXOS

### 1. Derivação da matriz de transmissibilidade epigenética ( $\Lambda^{-1}$ ) de acordo com Tal et al. (2010)

O vetor de efeitos epigenéticos ( $\xi$ ) pode ser representado por:

$$\xi = \mathbf{P}\xi + \varepsilon$$

onde a matriz  $\mathbf{P}$  define um parentesco recorrente com os efeitos epigenéticos do pai e da mãe. Para indivíduos que não estão na base, a linha do  $i$ -ésimo indivíduo da matriz  $\mathbf{P}$  contém o parâmetro  $\lambda$  na coluna pertencente ao pai e à mãe do  $i$ -ésimo indivíduo. O resto dos elementos são nulos.

Além disso, se:

$$\xi = [\mathbf{I} - \mathbf{P}]^{-1} \varepsilon$$

então,

$$\mathbf{V}(\xi) = [\mathbf{I} - \mathbf{P}]^{-1} \mathbf{V}(\varepsilon) [\mathbf{I} - \mathbf{P}']^{-1}$$

dado que  $\mathbf{V}(\xi) = \Lambda \sigma_{\xi}^2$

$$[\mathbf{V}(\xi)]^{-1} = \Lambda^{-1} \frac{1}{\sigma_{\xi}^2} = [\mathbf{I} - \mathbf{P}'] [\mathbf{V}(\varepsilon)]^{-1} [\mathbf{I} - \mathbf{P}] \quad (\text{A1})$$

A partir de  $\varepsilon = [\mathbf{I} - \mathbf{P}] \xi$ , isso é possível para definir a matriz  $Q_{\Lambda}$  como:

$$Q_{\Lambda} = \mathbf{V}(\varepsilon) \frac{1}{\sigma_{\xi}^2} = [\mathbf{I} - \mathbf{P}] \Lambda [\mathbf{I} - \mathbf{P}]' \quad (\text{A2})$$

Se considerarmos a estrutura de  $[\mathbf{I} - \mathbf{P}]$  e  $[\mathbf{I} - \mathbf{P}']$ , a matriz  $Q_{\Lambda}$  tem uma estrutura diagonal com 1s para indivíduos da base e  $1 - \lambda^2$  e  $1 - 2\lambda^2$  para aqueles com um ou dois pais conhecidos, respectivamente.

Finalmente, substituindo (A2) em (A1), tem-se:

$$\Lambda^{-1} = [\mathbf{I} - \mathbf{P}'] Q_{\Lambda}^{-1} [\mathbf{I} - \mathbf{P}]$$

## 2. Programa desenvolvido no software R para construção da inversa da matriz de transmissibilidade epigenética ( $\Lambda^{-1}$ )

Com base no algoritmo proposto por Varona et al. (2015) para construção da inversa da matriz de transmissibilidade epigenética ( $\Lambda^{-1}$ ), foi desenvolvido o seguinte programa a ser executado no software R:

```
epimat <- function(pedigree,lambda){

id <- pedigree[,1]
p1 <- pedigree[,2]
p2 <- pedigree[,3]

nid <- length(unique(id))

##Passo 0: Criando matriz identidade para receber coeficientes de epig.
#step0 <- diag(nid); #ID mat ##INICIA COM UMA MATRIZ IDENTIDADE[INATIVO]
step0<-matrix(0,length(id),length(id)) ##INICIA COM UMA MATRIZ NULA
rownames(step0) <- colnames(step0) <- id

##Passo (a)
step1 <- step0
logi1 <- p1==0&p2==0 #elemento lógico (a): Ambos pais desconhecidos
if(any(logi1)==TRUE){
diag(step1[logi1,logi1]) <- diag(step1[logi1,logi1])+1
}

##Passo (b)
## Condição b1:
step2 <- step1
logi2 <- xor(p1==0,p2==0) #elemento lógico (b): Apenas um pai desconhecido
if(any(logi2)==TRUE){
diag(step2[logi2,logi2]) <- diag(step2[logi2,logi2])+ 1/(1-lambda^2)
```

```

##Condição b2:
b2 <- cbind(pedigree[logi2,1],apply(pedigree[logi2,2:3],1,sum))
for(i in 1:nrow(b2)){
step2[b2[i,1],b2[i,2]] <- step2[b2[i,1],b2[i,2]] + -lambda/(1-lambda^2)
step2[b2[i,2],b2[i,1]] <- step2[b2[i,2],b2[i,1]] + -lambda/(1-lambda^2)
}
##Condição b3:
b3 <- apply(pedigree[logi2,2:3],1,sum)
for(i in 1:length(b3)){
step2[b3[i],b3[i]] <- step2[b3[i],b3[i]] + lambda^2/(1-lambda^2)
}}

##Passo (c)
##Condição c1:
step3 <- step2
logi3 <- p1>0&p2>0 #elemento lógico (c): Ambos pais são conhecidos
if(any(logi3)==TRUE){
diag(step3[logi3,logi3]) <- diag(step3[logi3,logi3]) + 1/(1-2*lambda^2)
##Condição c2:
c2 <- pedigree[logi3,]
for(i in 1:nrow(c2)){
step3[c2[i,1],c2[i,2]] <- step3[c2[i,1],c2[i,2]] + -lambda/(1-2*lambda^2)
step3[c2[i,2],c2[i,1]] <- step3[c2[i,2],c2[i,1]] + -lambda/(1-2*lambda^2)
step3[c2[i,1],c2[i,3]] <- step3[c2[i,1],c2[i,3]] + -lambda/(1-2*lambda^2)
step3[c2[i,3],c2[i,1]] <- step3[c2[i,3],c2[i,1]] + -lambda/(1-2*lambda^2)
}
##Condição c3:
c3 <- pedigree[logi3,2:3]
for(i in 1:nrow(c2)){
step3[c3[i,1],c3[i,1]] <- step3[c3[i,1],c3[i,1]] + lambda^2/(1-2*lambda^2)
step3[c3[i,1],c3[i,2]] <- step3[c3[i,1],c3[i,2]] + lambda^2/(1-2*lambda^2)
step3[c3[i,2],c3[i,1]] <- step3[c3[i,2],c3[i,1]] + lambda^2/(1-2*lambda^2)
}
}

```

```

step3[c3[i,2],c3[i,2]] <- step3[c3[i,2],c3[i,2]] + lambda^2/(1-2*lambda^2)
}}
result <- step3
return(result)
}

```

### 3. Programa utilizado para estimar os componentes de variância por intermédio do pacote “regress” no software R

```

rm(list=ls())
library(lme4); library(regress); library(gap)
setwd("C:\\Users\\Melhoramento\\Documents\\Teo_epigenetica\\08_12\\com")
dat<- read.table("com.txt",header=TRUE)
ped<- read.table("ped_com.txt",header=TRUE)
source("epimat.R")

library(pedigreemm)
pai<-ped$pai; pai[pai==0]<-NA
mae<-ped$mae; mae[mae==0]<-NA
pdree <- pedigree(sire = pai,
                 dam = mae,
                 label= ped$indice)
Ainv<-getAInv(pdree)
A<-solve(Ainv)*2
A<-as.matrix(A[dat$Id,dat$Id])

#Atribuindo colunas como FATORES
dat$gc<-as.factor(dat$gc)

##Modelo com a matriz A
fitA<-regress(com~gc, ~A, data=dat)
names(fitA)

```

```

summary(fitA)
BLUP<-fitA$predicted #BLUP
plot(fitA$predicted,dat$com)
BLUP[,1,drop=FALSE] # nesse caso é "1" porque só tem um efeito aleatório

##INICIO DO LOOP
result<-NULL
for(lambda in seq(0.01,0.5,0.01) ){
  Epinv<-epimat(ped,lambda)
  Ep<-solve(Epinv)
  Ep<-Epinv[dat$id,dat$id] # limpando Id fenot

  fitA_Ep<-regress(com~gc, ~A+Ep, data=dat,pos=c(T,T,T)) #trocar a var aqui!

  h2<-matrix(h2GE(fitA_Ep$sigma,fitA_Ep$sigma.cov),3,2,byrow=TRUE)
  h2<-rbind(h2[2:3,],h2[1,]); h2[,2]<-sapply(h2[,2],sqrt)
  colnames(h2)<-c("h2","se");h2[3,]<-NA; h2<-as.data.frame(h2)

  temp<-data.frame(lambda,"s2"=summary(fitA_Ep)$sigma,
  h2,"logLik"=summary(fitA_Ep)$lik)
  temp<-data.frame("comp"=rownames(temp),temp)
  rownames(temp)<-NULL; print(temp)

  result<-rbind(result,temp);rm(Ep,temp)
  write.table(as.matrix(result),file="result_com.txt",sep="\t",row.names=F)
} ##FIM DO LOOP

#APÓS ESCOLHA DO LAMBDA:
best<- 0.5 #o escolhido
Epinv<-epimat(ped,best)
Ep<-solve(Epinv)
Ep<-Epinv[dat$id,dat$id] # limpando Id fenot

```

```

fitA_Ep_final<-regress(pam~gc, ~A+Ep, data=dat,pos=c(T,T,T)) #trocar a var aqui!
summary(fitA_Ep_final)
fitA_Ep_final$predicted

##Correlação Spearman
cor(fitA$predicted,fitA_Ep_final$predicted, method="spearman")
cor.test(fitA$predicted,fitA_Ep_final$predicted)
fitA_Ep_final$predictedVariance

Ranking<-data.frame("Adit"=floor(rank(-fitA$predicted)),
"Adit_Epig"=floor(rank(-fitA_Ep_final$predicted)))

plot(Ranking$Adit, Ranking$Adit_Epig, xlab="Additive",ylab="Ad. & Ep.")

library(ggplot2)
gg1<-data.frame("Models"="Additive","Id"=1:360, #mudar aqui
"Ranking"=Ranking$Adit,"Opposite"=Ranking$Adit_Epig)
gg2<-data.frame("Models"="Ad. & Ep.,"Id"=1:360, #e mudar aqui
"Ranking"=Ranking$Adit_Epig,"Opposite"=Ranking$Adit)

ggdat<- data.frame(rbind(gg1,gg2))
ggdat30<- ggdat[ggdat$Ranking%in%(1:30),]
ids<-sort(unique(unlist(ggdat30[,3:4])))

ggdat_merge<- ggdat[ggdat$Ranking%in%ids,]
ggdat_merge

pdf(file="rankpam.pdf", height=5,width=3)
p<-ggplot(ggdat30,aes(x=Models,y=Ranking,group=Id))+
scale_x_discrete(expand = c(0.2,0.2))+scale_y_reverse()+
geom_text(aes(label=Ranking),size=2,vjust=0.25)+

```

```
geom_line(alpha=0.35)+  
  theme_bw()+theme(legend.position="bottom")  
p<-p + geom_text(aes(label=Opposite),size=2,vjust=0.25,  
nudge_x=c(rep(-0.15,30),rep(0.15,30)),color="blue")  
p  
dev.off()
```