

SÍNTESE E SECREÇÃO DO LEITE*

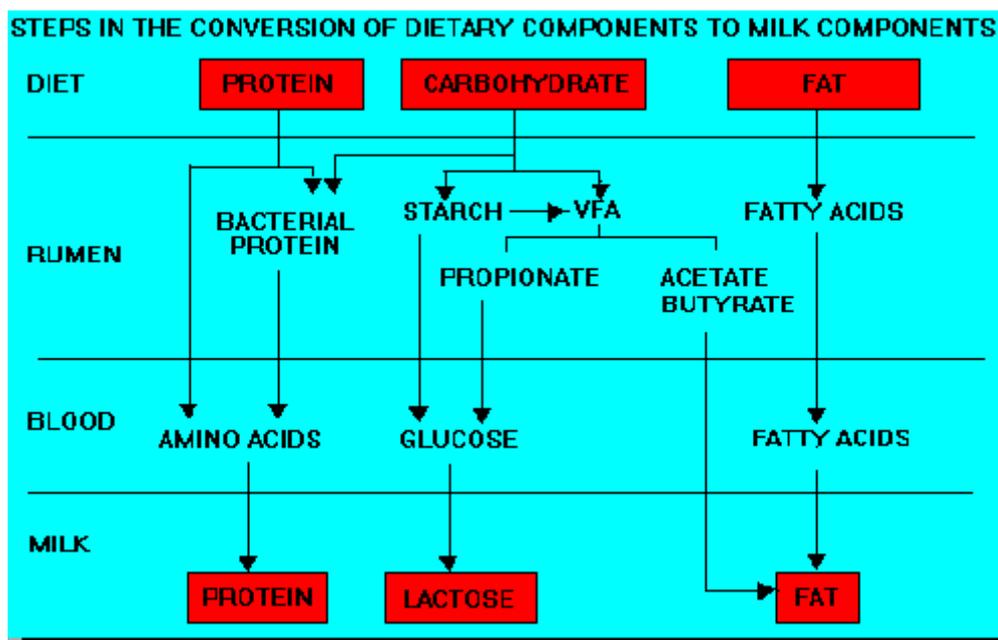
COMPONENTES DO LEITE

O leite é sintetizado a partir de nutrientes fornecidos para as células secretoras da glândula mamária pelo sangue. Estes nutrientes são provenientes diretamente da dieta ou após sofrerem modificações nos tecidos dos animais antes de alcançar a glândula mamária.

Os principais componentes do leite são:

- Água: 86 - 88%
- Sólidos totais: 12,0 - 14,0%
- Gordura: 3,5 - 4,5%
- Proteína: 3,2 - 3,5%
- Lactose: 4,6 - 5,2%
- Minerais: 0,7 - 0,8%
- Vitaminas
- Bactérias, leucócitos, células mamárias secretoras.

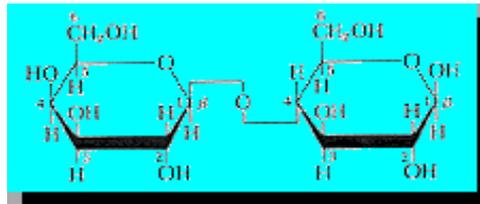
Um esquema geral dos passos envolvidos na conversão dos componentes da dieta em componentes do leite é mostrada na figura abaixo.



SÍNTESE DA LACTOSE

A lactose é um dissacarídeo formado por uma molécula de glicose e outra de galactose, unidas por uma ligação beta entre o carbono 1 da galactose e o carbono 4 da glicose. O nome químico da lactose é 4-0-β-D-galactopiranosil-D-glucopyranose.

* Seminário apresentado na disciplina Bioquímica do Tecido Animal (VET 00036) no Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias da UFRGS, pelo aluno GIOVANI NORO no primeiro semestre de 2001. Professor da disciplina: Félix H.D. González.



Fórmula da lactose

A lactose é o principal carboidrato encontrado no leite, variando de 2 a 7% a sua concentração, no leite das diferentes espécies de mamíferos. No entanto, a sua concentração é bastante constante na espécie, sendo o componente do leite que tem a menor variação na composição (4,6 a 5,2% no leite de bovinos). Ela é quase exclusivamente encontrada no leite e na glândula mamária. Pequenas quantidades de lactose são encontradas nas plantas em muito baixas concentrações, sendo que os mecanismos de síntese nas plantas são diferentes.

A lactose apresenta uma grande função na síntese do leite. Ela é o principal componente osmótico do leite, sendo o processo de síntese de lactose o principal responsável pela extração de água para o leite. Devido à estreita relação entre a síntese de lactose e a quantidade de água drenada para o leite, a concentração de lactose é a menos variável dentre os componentes do leite. A lactose não é doce como os outros dissacarídeos, sendo a mais digestível fonte de glicose para os neonatos.

Precursos da lactose.

A maior parte da galactose que entra na síntese da lactose é proveniente da glicose ou de substâncias rapidamente convertidas em glicose. Barry (1964) resumiu as diferenças arterio-venosas e concluiu que, tanto na vaca como na cabra, o principal precursor da lactose é a glicose do sangue. Afirmou também que alguns dos átomos de carbono da lactose, especialmente galactose, procedem de outros compostos, como o acetato, lactato, aminoácidos e o glicerol.

As diferenças arterio-venosas da concentração de glicose na glândula mamária são aproximadamente o dobro das necessárias para a síntese de lactose, sendo que a glicose que não é utilizada para a síntese de lactose pode ser utilizada no fornecimento de energia e para a síntese de glicerol.

A glândula mamária parece dispor de dois *pools* de hexose para a síntese de lactose. Um é o *pool* de glicose livre, utilizada como receptor de unidades galactosil, e o outro um *pool* de hexoses-fosfato que proporciona parte das moléculas de galactose.

Em monogástricos, a glicose é absorvida através do intestino delgado e é a principal fonte de energia e de cadeias carbônicas curtas.

Em ruminantes, a fermentação dos carboidratos da dieta no rúmen, resulta na formação de ácidos graxos voláteis, especialmente acetato, propionato e butirato. Muito pouca glicose é capaz de passar pelo rúmen e ser absorvida no intestino dos ruminantes. Aproximadamente 45 a 60% da glicose sanguínea em ruminantes é sintetizada a partir do propionato e dos aminoácidos glicogênicos (alanina, aspartato, asparagina, cisteína, glicina, isoleucina, metionina, fenilalanina, serina, treonina, tirosina e valina) no fígado por um processo chamado gliconeogênese.

Os ruminantes são particularmente dependentes da gliconeogênese que ocorre no fígado. Alguma glicose pode ser estocada no fígado como glicogênio, que atua como um regulador de glicose sanguínea. Entretanto, muito pouco glicogênio é armazenado no fígado nos primeiros dias de lactação. Os níveis de glicose sanguínea nos ruminantes são metade dos encontrados nos monogástricos.

Diminuindo o acetato ou os aminoácidos, como substratos direcionados à glândula mamária, diminuiu acentuadamente a produção de gordura e proteína do leite, mas não se altera muito a produção de leite. Isto indica que a secreção de lactose, gordura e proteína são um tanto independentes um do outro.

O mecanismo de passagem da glicose pelas células secretoras não tem sido descrito, mas sabe-se que não é afetado pelo nível de insulina no sangue e é diretamente proporcional à concentração de glicose no sangue.

A glicose pode ser o fator limitante para a máxima secreção de leite sob um manejo normal. Por exemplo, em cabras com alta produção de leite, a infusão intravenosa de acetato não afetou a secreção de leite, sugerindo que adequada quantidade de acetato é produzida pela fermentação ruminal dos carboidratos da dieta. Entretanto, a infusão de glicose pode aumentar a produção de leite em 62% e a produção de lactose em 87%, não variando a gordura do leite (os carbonos da glicose não foram utilizados para síntese de ácidos graxos em ruminantes).

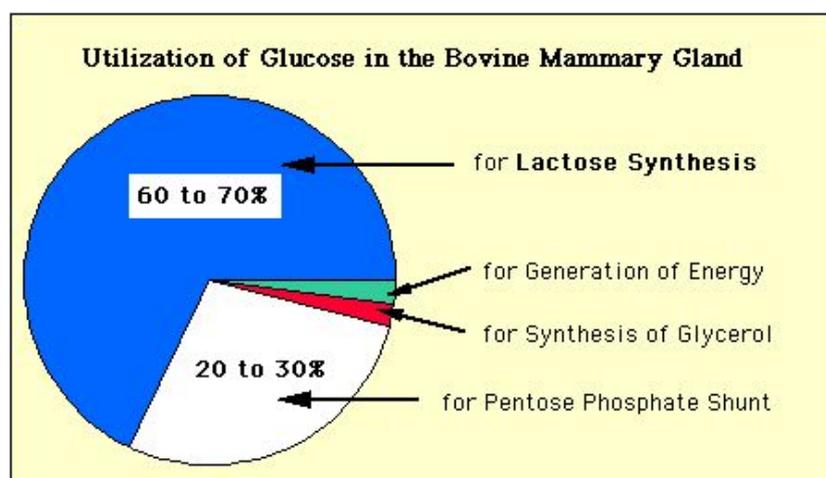
Já foi encontrada uma correlação entre produção de leite e consumo de glicose de 0,93. O úbere de cabras de alta produção utiliza 60 a 85% da glicose total disponível para o organismo.

Vacas de baixa produção não utilizam uma alta percentagem de glicose corporal, assim como as vacas de alta produção. Infusão de glicose pode aumentar a produção de leite. Entretanto, isto pode ser parcialmente compensado por um decréscimo da disponibilidade da glicose endógena.

Destinos da glicose na glândula mamária.

Uma vez absorvida pela célula mamária a glicose é utilizada em muitas vias, incluindo:

- é metabolizada pelas células para produção de energia (geração de ATP);
- é usada para síntese de glicerol (usado para síntese de triglicerídeos do leite);
- aproximadamente 20 a 30% vai para o via das pentoses-fosfato, para gerar NADPH (usado como equivalente redutor na síntese de ácidos graxos do leite), e para produção de ribose (usado na síntese de DNA e RNA);
- em torno de 60 a 70% é usado para síntese de lactose.



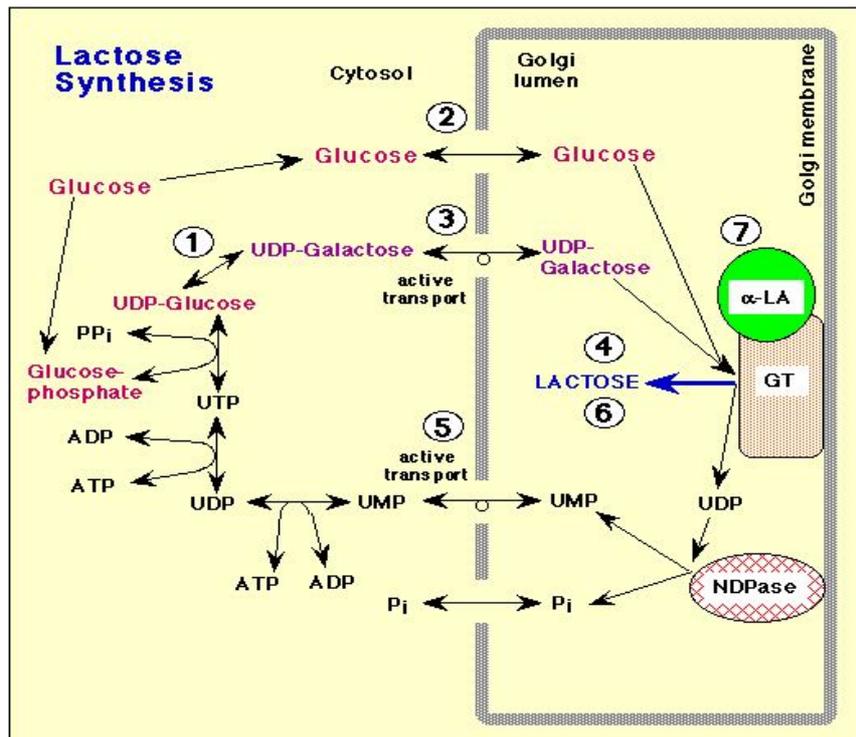
Síntese da lactose.

A lactose é sintetizada a partir da glicose nas células epiteliais que envolvem os alvéolos na glândula mamária dos mamíferos, por uma série de reações descritas a

seguir. A maioria destas reações ocorre no citosol, mas, ao final a reação catalisada pela lactose sintetase ocorre na vesícula de Golgi.

A via de síntese da lactose é mostrada na figura abaixo. Os seguintes pontos são importantes para esta figura (como indicado pelos números da figura, veja abaixo da figura a legenda de abreviações):

1. Duas moléculas de glicose são necessárias para cada molécula de lactose sintetizada. Uma das glicoses se fosforila na posição C-6, pela ação de uma hexoquinase, formando glicose-6-fosfato mais ADP, sendo esta uma reação irreversível. Esta glicose-6-fosfato, na presença da enzima fosfoglicomutase formará glicose-1-fosfato. A glicose-1-fosfato então se liga a uridina trifosfato, para formar uridina difosfato glicose mais pirofosfato inorgânico, pela ação da enzima UDP-glicose pirofosforilase. Posteriormente a UDP-glicose sofre a ação da UDP-galactose epimerase, se convertendo em UDP-galactose. Todas estas reações descritas ocorrem no citosol da célula mamária. A outra glicose é usada para a síntese de lactose sem sofrer modificação, sendo que posteriormente esta glicose e a UDP-galactose são transportadas para o aparelho de Golgi, onde por ação do complexo lactose sintetase será formada lactose e UDP.
2. A glicose passa através da membrana do aparelho de Golgi para o lúmen do aparelho de Golgi pela ação de uma enzima, chamada glicose transportadora (GLUT-1). A presença de GLUT-1 na membrana do aparelho de Golgi aparentemente é específica das células epiteliais mamárias, pois a maioria das células não tem este transportador na membrana do aparelho Golgi. O transportador de glicose não é ativo (não necessita de energia), e aparentemente não apresenta velocidade limitante para síntese de lactose. Porém é afetado pelos níveis de glicose no citoplasma e também pela captação de glicose do plasma sanguíneo.
3. UDP-galactose é ativamente transportada para dentro do lúmen do aparelho de Golgi (um processo necessitando energia), e o transporte de UDP-galactose para dentro do lúmen do aparelho de Golgi pode ser limitante para a síntese de lactose. A UDP-glicose não é transportada para dentro do aparelho de Golgi e vesículas secretoras.
4. A lactose é um dissacarídeo não permeável que não pode se difundir para fora da membrana do aparelho de Golgi ou fora da membrana das vesículas secretoras. Esta característica é importante para a síntese do leite porque é a síntese de lactose que resulta na água atraída para o aparelho de Golgi, processo que será comentado posteriormente.
5. A uridina-difosfato (UDP) gerada da síntese de lactose poderia ser inibitória para a síntese de lactose, se ficasse acumulada no lúmen do aparelho de Golgi. Entretanto, a UDP é rapidamente hidrolisada até uridina-monofosfato (UMP) e fosfato inorgânico pela nucleosídeo difosfatase (NDPase). UMP é ativamente removida do aparelho de Golgi, enquanto o fosfato inorgânico se difunde para fora do aparelho de Golgi.
6. A reação de síntese da lactose é uma reação irreversível, pois a lactose não é hidrolisada para formar glicose e galactose. Os altos níveis de lactose não inibem sua própria síntese.



Abreviações: GT= galactosil transferase; α -LA= α -lactalbumina; NDPase= nucleotídeo difosfatase; Pi= fósforo inorgânico; PPi= difosfato inorgânico; UDP= uridina difosfato; UDP-galactose= uridina difosfato-galactose; UDP glucose= uridina difosfato-glucose; UMP= uridina monofosfato; UTP= uridina trifosfato.

Principais subunidades do complexo enzimático lactose sintetase.

β 1,4-Galactosiltransferase (GT).

É uma subunidade enzimática ativa da lactose sintetase. É uma glicoproteína com um peso molecular variando de 35 – 60 kDa. Sem a presença da α -lactoalbumina, a função da enzima no aparelho de Golgi durante a biossíntese de glicoproteínas é adicionar galactose a oligossacarídeos com resíduos terminais N-acetilglicosamina com ligação β 1-4, mas não a glicose. A GT transfere a galactose da molécula doadora, UDP-galactose, para a N-acetilglicosamina terminal, (GlcNAc), receptor no complexo oligossacarídeo de proteínas glicosiladas. A GT é encontrada na maioria dos tecidos do corpo. É somente encontrada na superfície interna da membrana do aparelho de Golgi. GT é a única das glicotransferases em que o substrato específico pode ser modificado pela adição de α -lactoalbumina. Juntas, GT e α -lactoalbumina formam o complexo lactose sintetase.

As reações entre UDP-galactose e glicose podem ocorrer na presença de β 1,4-galactosiltransferase mas o K_m para a reação é 1,4 M de glicose, o qual é muito maior do que a concentração fisiológica da glicose (que é de aproximadamente 2 a 5 mM). Na presença da α -lactoalbumina, entretanto, a enzima é modificada de tal forma que o K_m para a reação com a glicose baixa para 5 mM e a lactose é sintetizada em condições de concentração normal de glicose. Devido a α -lactoalbumina ocorrer somente na glândula mamária, a síntese de lactose ocorre somente na glândula mamária.

Como as vesículas secretoras se fundem com a superfície apical da célula mamária elas depositam a α -lactoalbumina (α -LA) dentro do lúmen, mas muito da GT fica ligada à membrana apical. Atividade da galactosiltransferase pode ser encontrada nas “membranas” da gordura do leite (a membrana da gordura do leite é derivada da

membrana apical de célula mamária). Alguma GT pode ser encontrada no leite também.

A atividade da GT é aumentada por cátions em dois diferentes sítios. Estes cátions (Mn, Cu, Zn, Cd, Ca) ajudam a estabilizar a conformação da enzima e também formam uma ponte entre a enzima e substrato.

α -Lactoalbumina (α -LA).

É uma proteína do soro do leite e conta por 25% do total das proteínas do soro do leite bovino e por 2 a 5% das proteínas totais do leite. Ela não apresenta atividade catalítica por si só, mas é necessária para a síntese da lactose.

Apresenta similaridade na estrutura com a lisozima. Lisozima é uma glicosidase que hidrolisa os polissacarídeos na parede celular das bactérias.

A α -LA altera a afinidade da galactosiltransferase para a glicose, assim sendo, a lactose é produzida mais eficientemente. É produzida a uma concentração de aproximadamente 0,2 a 1,8 mg/ml no leite da maioria dos mamíferos.

A α -lactoalbumina é sintetizada no retículo endoplasmático rugoso e vai para o aparelho de Golgi, onde interage com a galactosil transferase (GT). Ao contrário da GT que se encontra ligada à membrana do aparelho de Golgi, a α -LA encontra-se livre no aparelho de Golgi, onde se combina com a GT e altera o substrato específico da GT do N-acetilglicosamina (GlcNAc) para glicose. Este complexo modificado transfere galactose para glicose melhor que para N-acetilglicosamina.

Lactose não pode se difundir para fora das vesículas secretórias do aparelho de Golgi, então a água é drenada para dentro das vesículas para equilibrar a pressão osmótica. Desde que a atividade da enzima lactose sintetase é necessária para produção de lactose e subsequente movimento da água nas vesículas secretoras mamárias, ela é crítica no controle da lactação e secreção de leite.

Há a suposição que o transporte de glicose através da membrana plasmática das células possa ser limitante à síntese de lactose, mas esta teoria não é conclusiva. A expressão do transportador de glicose não é regulada em bovinos quando hormônio do crescimento exógeno é administrado. Isto sugere que o transporte de glicose através da membrana plasmática não é normalmente um fator limitante na produção de leite. O transportador de glicose do citoplasma da célula para o aparelho de Golgi tem uma grande capacidade e parece improvável que o transporte de glicose através da membrana do aparelho de Golgi seja limitante.

Estudos *in vitro* sugerem que a velocidade da síntese de lactose aparentemente é dependente da relação α -LA para GT. A máxima atividade de síntese da lactose foi observada com uma relação α -LA para GT de 500 para 1 M. Relações molares maiores que esta não aumentaram a síntese de lactose *in vitro*. A relação molar de α -LA para GT no Golgi da glândula mamária não é conhecida.

A importância da α -LA na secreção do leite é demonstrada em experimentos usando ratos transgênicos que não expressam a α -LA. Estes ratos são incapazes de produzir lactose. Suas glândulas mamárias contêm secreções viscosas que são isentas de lactose. Os filhotes são incapazes de remover as secreções devido à alta viscosidade. A expressão do gene α -LA humano nestes ratos restaura a função da lactação.

A expressão da α -LA é regulada estritamente por hormônios, de forma que a síntese de lactose ocorre somente durante o período de lactação dos tecidos. A síntese de lactose ocorre em pequena escala antes do final da gestação. Entretanto, grandes aumentos na sua síntese ocorrem no momento do parto. A síntese de lactose atinge o máximo no momento do pico de produção de leite.

Secreção da lactose.

A vesícula de Golgi cheia de solução contendo lactose e íons se move para a superfície apical da célula guiada por microtubulações. Na superfície apical da membrana da célula, a membrana da vesícula de Golgi se liga, e ambas se abrem para o lúmen do alvéolo, ocorrendo a secreção da lactose, água e íons em proporção relativamente constantes então ocorre. Este mecanismo é chamado de pinocitose reversa.

Efeito osmótico da lactose e minerais.

O leite é isosmótico com o plasma sanguíneo. As membranas celulares são semi-permeáveis, sendo que elas permitem que a água se mova através dela, mas não muitos solutos, como por exemplo a lactose. A lactose é responsável por aproximadamente 50% da pressão osmótica do leite (o resto se deve ao citrato, íons, proteínas, etc).

Os animais sadios secretam um leite em que o conteúdo de lactose, potássio e sódio é constante. Portanto, quando a lactose é sintetizada, a água se difunde na luz para manter o conteúdo isotônico com o citoplasma da célula. A concentração máxima de lactose que se consegue obter é de aproximadamente 300 mM.

As membranas são também permeáveis a íons, particularmente sódio, potássio e cloro e quando há acúmulo de fluídos na vesícula de Golgi, esses íons difusos diminuem a sua concentração. A difusão dos íons na vesícula aumentará a pressão osmótica e estimulará movimentos subseqüentes da água.

O fluxo de água provavelmente induz uma diferença de potencial elétrico entre a membrana apical e a vesícula secretora, quando as mesmas se fundem liberando seu conteúdo. Este potencial elétrico causa o retorno do Na e do K para o fluído intracelular (citoplasmático), contra um gradiente de concentração.

Um sistema de bomba de cloro ativamente remove íons desse elemento da luz vesicular. Já o Ca, o citrato e o fosfato não retornam para o interior celular, permanecendo no leite.

Os ductos da glândula mamária são impermeáveis aos principais constituintes do leite. Não há reabsorção de água nos ductos. Os ductos somente conduzem o leite dos alvéolos para a cisterna da glândula. Por esta razão, a composição iônica do leite é determinada nas células secretoras alveolares e não muda posteriormente.

A concentração de lactose é inversamente relacionada com a concentração de K e Na no leite.

Durante a lactação ou na ocorrência de mastite podem aparecer no leite concentrações mais altas de sódio e cloro. Isto ocorre devido ao vazamento de líquido dos vasos sanguíneos, sendo que o mesmo passa ao lúmen alveolar sem passar através das células epiteliais (passa por entre as células).

Apesar do sangue ser isosmótico com o leite, eles tem uma grande diferença entre a composição dos principais constituinte: Por exemplo, com relação ao sangue, o leite tem:

- 90 vezes mais açúcar
- 3 vezes mais Ca
- 10 vezes mais fosfato inorgânico
- 9 vezes mais gordura
- 50% menos proteínas
- 14 % menos Na.

PROTEÍNAS DO LEITE E SÍNTESE DE PROTEÍNAS

Principais proteínas do leite.

As principais proteínas do leite bovino (Tabela 1) incluem a caseína, β -lactoglobulina, α -lactoalbumina, soroalbumina e imunoglobulinas. Todas as principais proteínas do leite (exceto soroalbumina e imunoglobulinas) são sintetizadas por células epiteliais na glândula mamária a partir de aminoácidos extraídos do sangue.

Tabela 1. Características bioquímicas das proteínas do leite.

Proteínas	Proporção (%) do total de proteínas	Ponto isoelétrico	Peso molecular
α -Caseína	45-55	4,1	23.000
κ -Caseína	8-15	4,1	19.000
β -Caseína	25-35	4,5	24.000
γ -Caseína	3-7	5,8-6,0	
α -Lactoalbumina	2-5	5,1	14.437
β -Lactoglobulina	7-12	5,3	18.000
Soroalbumina	0,7-1,3	4,7	68.000
Lactoferrina	0,2-0,8	--	87.000
Imunoglobulinas:	--	--	
IgG1	1-2	--	160.000
IgG2	0,2-0,5	--	160.000
IgM	0,1-0,2	--	~1.000.000
IgA	0,05-0,10	--	~400.000

Fonte: R.D. Breme - University of Wisconsin.

Caseína.

É uma fosfoproteína relativamente hidrofóbica encontrada no leite na forma de micelas (denso grânulo de proteína). Os grupos fosfato covalentes da molécula de caseína estão envolvidos na ligação com cálcio. Após a caseína ser fosforilada, o cálcio se liga ao fosfato para iniciar a polimerização das partículas de micela. Esta estrutura (caseína- $\text{PO}_4\text{-Ca}^{++}\text{-PO}_4\text{-caseína}$) é chamada de micela em formação.

As micelas têm aproximadamente 140 nm de diâmetro. Elas são compostas de alfa, beta e kappa caseína. A α -caseína apresenta diferentes formas multifosforiladas (α_2 , α_3 , α_4 , α_5 e α_6). A β -caseína é a maior caseína no leite de bovinos, mas é a menor caseína no leite humano. A kappa-caseína está distribuída por toda a micela de caseína e atua estabilizando-a. A gama-caseína está composta por fragmentos da β -caseína que são liberados pela digestão da plasmina enquanto o leite está na glândula mamária.

A micela de caseína tem como função servir de fonte de nutrientes para o neonato, fornecendo aminoácidos, cálcio e fosfato de alta digestibilidade. A desestabilização da micela de caseína por proteases é parte do mecanismo envolvido na digestão do leite no estômago e no intestino. Contrariamente, a desestabilização da estrutura da micela de caseína e a parcial hidrólise da caseína (por exemplo durante a mastite) diminuem a qualidade do leite fluido e a produção de leite. A hidrólise controlada da caseína é também uma maneira de produzir queijos e outros produtos lácteos. Em pH baixo ocorre precipitação desta proteína, que é o componente do leite de maior interesse comercial hoje em dia.

Principais proteínas do soro do leite.

β -Lactoglobulina.

Representa aproximadamente 50% do total das proteínas do soro do leite. É a principal proteína do soro nos ruminantes e suínos. Não é encontrada no leite de muitas outras espécies, incluindo o leite humano. A função da β -lactoglobulina não é conhecida, podendo ser responsável pela ligação de ácidos graxos ou lipídios com a proteína. Geralmente é encontrada no leite de espécies que transportam altos níveis de imunoglobulinas durante a formação de colostro. Entretanto, a relação específica entre a presença de β -lactoglobulina e o transporte de imunoglobulina permanece desconhecida.

α -Lactoalbumina.

Representa aproximadamente 25% do total das proteínas do soro do leite. É a fração “B” do complexo enzimático lactose sintetase. Por esta razão, é de grande interesse em termos de controle da secreção de leite. Ela pode ter outros efeitos não específicos na integridade das membranas da gordura do leite.

Proteínas secundárias do leite.

Soroalbumina.

É proveniente do soro sanguíneo, não sendo sintetizada pela glândula mamária. É presumível que entre no leite por via paracelular, ou por ligação com outros componentes como as imunoglobulinas. Aumentos da concentração de soroalbumina no leite ocorrem especialmente durante a mastite e durante a involução da glândula mamária. A função da soroalbumina no leite é desconhecida. Ela pode se ligar a ácidos graxos, assim como a outras pequenas moléculas.

Imunoglobulinas.

Incluem IgG1, IgG2, IgA e IgM. As imunoglobulinas estão em concentrações muito altas no colostro, mas em muito baixas concentrações no leite. Imunoglobulinas são parte da imunidade passiva transportada para o neonato via colostro em muitas espécies, como bovinos, suínos, eqüinos, mas não em humanos. Elas são parte do sistema imune mamário.

Lactoferrina.

É uma proteína ligada ao ferro e apresenta propriedades antimicrobianas. O leite bovino tem relativamente baixas concentrações de lactoferrina durante a lactação, mas ocorrem aumentos durante mastite ou involução da glândula mamária. A lactoferrina também pode ser um imunomodulador. No leite humano apresenta altas concentrações, sendo a principal proteína do soro nesta espécie. A lactoferrina é o principal fator de resistência não específica a doenças na glândula mamária.

Lactoperoxidase.

É uma enzima que rompe os peróxidos de hidrogênio. É produzida pelas células secretórias epiteliais. A reação oxidativa rompe a membrana bacteriana e resulta na morte da célula bacteriana.

Lisozima.

É uma enzima que hidrolisa as ligações glicosídicas β 1-4 em paredes celulares de bactérias gram positivas, resultando em morte celular. Esta ausente na glândula mamária bovina, mas é uma importante proteína antimicrobiana no leite de humanos e eqüinos.

β 2-Microglobulina.

É parte do complexo de histocompatibilidade principal.

Precusores das proteínas do leite.

A caseína, a β -lactoglobulina e a α -lactoalbumina correspondem a 95% das proteínas do leite, sendo sintetizadas no úbere. Já a soroalbumina, as imunoglobulinas e a γ -caseína não são sintetizadas no úbere e simplesmente são filtradas do sangue.

As três possíveis origens dos precursores sanguíneos das proteínas sintetizadas pela glândula mamária são:

1. Peptídeos: sua concentração no plasma sanguíneo é inferior à quantidade necessária para fornecer 10% dos aminoácidos que formam as proteínas sintetizadas na glândula mamária.
2. Proteínas do plasma: Fornecem menos de 10% da proteína sintetizada na glândula mamária.
3. Aminoácidos livres: A maior parte do nitrogênio utilizado para a síntese das proteínas do leite é proveniente dos aminoácidos livres absorvidos pela glândula mamária.

Metabolismo dos aminoácidos na glândula mamária.

A utilização de aminoácidos pelas células da glândula mamária ocorre em 2 fases: captação celular, e metabolismo intracelular.

A captação celular dos aminoácidos é dependente de:

- (a) concentração arterial de aminoácidos;
- (b) fluxo de sangue na glândula mamária;
- (c) fluxo de aminoácidos através dos tecidos; e
- (d) processo de extração pelo qual sistemas transportadores efetuam a transferência de aminoácidos através da membrana basal da célula.

As letras (a), (b) e (c) determinam a quantidade de aminoácidos que chegam às células mamárias epiteliais.

Uma vez dentro da célula o aminoácido pode:

1. sofrer polimerização para formar proteínas do leite, que serão secretadas das células;
2. sofrer polimerização para formar proteínas celulares, que serão mantidas nas células como parte de proteínas estruturais e enzimas;
3. entrar em reações metabólicas produzindo dióxido de carbono, uréia, poliaminas e aminoácidos não essenciais;
4. passar inalterados para o leite, sangue ou linfa (como aminoácidos livres).

A captação de aminoácidos do sangue é adequada para avaliar a utilização de aminoácidos na síntese de proteínas na glândula mamária. Alguns aminoácidos essenciais são absorvidos em quantidades adequadas para suprir seus depósitos no leite, enquanto outros são captados em excesso, pois serão convertidos posteriormente em aminoácidos não essenciais na glândula mamária. Mais de 60% de alguns aminoácidos essenciais, notadamente os sulfurados, são removidos do sangue quando este passa pela glândula mamária.

É freqüentemente postulado que a disponibilidade destes aminoácidos pode limitar a síntese de proteína do leite e afetar a produção de leite. A metionina em particular, mas também fenilalanina, histidina, lisina e treonina têm sido consideradas como possíveis limitantes, sendo indicado que a suplementação destes aminoácidos na forma *bypass*, normalmente produz um aumento na produção de leite.

A absorção de aminoácidos não essenciais é mais variável do que a de aminoácidos essenciais, sugerindo que a glândula mamária não é completamente dependente de precursores do plasma para aminoácidos não essenciais.

Alguns dos aminoácidos não essenciais se absorvem, como aminoácidos livres, a partir do sangue, sendo que outros são sintetizados na glândula mamária. Esta síntese fundamentalmente consiste em interconversões entre diferentes aminoácidos ou síntese a partir de esqueletos de carbono de carboidratos ou ácidos graxos, para formar, em quantidade suficiente, os aminoácidos necessários.

Os aminoácidos são absorvidos do sangue por um mecanismo específico envolvendo a enzima γ -glutamil transpeptidase (GGT) o qual tem função semelhante em outros tecidos.

A quantidade de proteína no leite é relativamente constante, sendo que há alguma forma de controle na glândula mamária. No entanto o controle da síntese de proteínas não está bem entendido, embora é provável que envolva inibição por *feedback* diretamente sobre a função enzimática assim como a síntese de enzimas dentro da célula.

Tabela 2. Extração de aminoácidos essenciais e não essenciais pela glândula mamária de cabras.

Aminoácidos essenciais	% extração*	Aminoácidos não essenciais	% extração*
Metionina	80	Glutamato	70
Fenilalanina	70	Tirosina	40
Leucina	70	Asparagina	40
Treonina	70	Ornitina	35
Lisina	60	Aspartato	30
Arginina	60	Alanina	25
Isoleucina	60	Glutamina	25
Histidina	55	Glicina	traços
Valina	50	Citrulina	traços
		Serina	traços

* derivado da diferença artério venosa .

Síntese protéica.

A síntese protéica ocorre na célula epitelial da glândula mamária, sendo controlada geneticamente (DNA), por processo de síntese semelhante ao que ocorre em outras partes do corpo. A seqüência da síntese protéica é mostrada no esquema abaixo, que inclui replicação do DNA, transcrição do RNA a partir do DNA e tradução, que é a formação de proteínas de acordo com a informação contida no RNA.

replicação: DNA -----> DNA
transcrição: DNA -----> RNA
tradução: RNA -----> proteína

A replicação exige a separação das duas hélices do DNA e a duplicação de cada uma delas mediante o acoplamento de bases. A replicação ocorre antes da divisão

celular e tem importante função direta na síntese proteica. A transcrição supõe a formação de RNA sobre o molde constituído pelas hélices de DNA. As moléculas de RNA se deslocam ao citoplasma e desempenham um papel ativo na síntese de proteína. Na tradução, uns aminoácidos se ligam a outros para formar as proteínas, sendo que este processo ocorre nos ribossomos.

Secreção das proteínas do leite.

As proteínas do leite são sintetizadas pelo retículo endoplasmático rugoso e passam para o aparelho de Golgi. A maneira pela qual este movimento ocorre não está totalmente definida. Possivelmente as cadeias peptídicas atravessam o lúmen do retículo endoplasmático rugoso diretamente para o aparelho de Golgi, ou ocorrendo a formação de vesículas fora do retículo endoplasmático rugoso que migram e fundem-se com o aparelho de Golgi. O aparelho de Golgi migra para a membrana apical onde se funde com a membrana plasmática. Então ocorre o processo de pinocitose reversa, onde as proteínas são liberadas para o lúmen do alvéolo. Neste ponto, o aparelho de Golgi torna-se parte da membrana plasmática, servindo de reparo da membrana plasmática perdida durante a formação e secreção de gotículas de gordura.

SÍNTESE DE GORDURA DO LEITE

Composição da gordura do leite.

A gordura do leite é um dos componentes mais abundantes do leite e o mais variável. Sua concentração e composição sofrem mais influência do que as demais frações pela nutrição e condições ambientais. Está composta primariamente por triglicerídios que compõem aproximadamente 98% do total da gordura do leite. Outros lipídios incluem: diacilglicerídios (0,25-0,48%); monoacilglicerídios (0,02-0,4%); glicolipídios (0,006%) e ácidos graxos livres (0,1-0,4%). A diferença mais notável entre a gordura do leite dos ruminantes e dos monogástricos é a porcentagem relativamente alta, que os ruminantes apresentam de ácidos graxos de cadeia curta.

PERCENTAGES OF FATTY ACIDS IN TRIGLYCERIDES OF MILK FAT					
FATTY ACID	CARBON LENGTH	% MOLES IN TRIGLYCERIDES			
		HUMAN	PIG	GOAT	COW
Saturated					
Butyric	4	—	2	7	10
Caproic	6	—	2	5	3
Caprylic	8	—	2	4	1
Capric	10	2	2	13	2
Lauric	12	8	2	7	3
Myristic	14	9	2	12	9
Palmitic	16	23	29	24	21
Stearic	18	9	6	5	11
Unsaturated					
Oleic	18:1	34	35	17	31
Linoleic	18:2	7	14	3	5
Other	—	8	12	3	4

Precusores da gordura do leite.

A síntese de triglicerídios da gordura do leite ocorre nas células epiteliais mamárias. Os precursores usados para a síntese da gordura do leite são glicose, acetato, β -hidroxibutirato e triglicerídeos. Os ácidos graxos usados para sintetizar os triglicerídeos provem de duas fontes: lipídios do sangue e síntese *de novo* dentro das células epiteliais mamárias.

Tabela 3. Contribuição proporcional das fontes de ácidos graxos no leite bovino.

Ácidos graxos	% de AG da síntese de novo	% de AG da VLDL
C4-C10	100	0
C12	80-90	10-20
C14	30-40	60-70
C16	10-30	70-90
C18	0	100

Os ácidos graxos de 18 átomos de carbono e alguns de 16 átomos de carbonos da gordura do leite, provem em quase sua totalidade dos triglicerídeos dos quilomicrons e das lipoproteínas de baixa densidade do sangue (Tabela 3). Há uma pequena, mas variável absorção de ácidos graxos livres pela glândula mamária.

Aproximadamente 40-60% dos ácidos graxos encontrados no leite de vaca provêm do sangue. Estes são primariamente derivados de lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL), que são sintetizadas no intestino ou no fígado. As VLDL são compostas de 90-95% de lipídios (55-60% triglicerídeos) no núcleo interno e 5 a 10 % de proteínas na superfície externa. Os quilomicrons, contendo ácidos graxos ingeridos do intestino, também podem atuar como fonte sanguínea de ácidos graxos para a glândula mamária.

Os triglicerídios nas VLDL são hidrolizados nos capilares mamários pela enzima lipoproteína lipase (LPL). A LPL pode hidrolizar um, dois ou três dos ácidos graxos da cadeia do glicerol, resultando em ácidos graxos livres mais diacilglicerídios, monoacilglicerídios ou glicerol respectivamente. Os ácidos graxos livres, monoacilglicerídios, diacilglicerídios e glicerol podem ser captados pelas células mamárias epiteliais e serem reutilizados para a síntese de triglicerídeos dentro das células.

Os ácidos graxos contidos nas VLDL e quilomicrons são dependentes dos lipídios da dieta e dos lipídios mobilizados da gordura corporal. Nos animais não ruminantes, a composição dos ácidos graxos da dieta afeta diretamente a composição dos ácidos graxos do leite. Fornecendo gordura suplementar na dieta, pode-se aumentar a produção de gordura e alterar a composição de ácidos graxos da gordura do leite, sendo que nestas espécies também há síntese significativa de ácidos graxos a partir de glicose.

Em ruminantes, as dietas são tipicamente baixas em lipídios, e os lipídios da dieta são metabolizados no rúmen. O resultado é que a composição de ácidos graxos no leite bovino não é normalmente regulada pela dieta. Entretanto, em casos de gordura protegida utilizada na dieta de ruminantes, os lipídios passam diretamente ao intestino e tornam-se parte do perfil dos ácidos graxos das VLDL e os quilomicrons. A composição de ácidos graxos do leite bovino pode se alterar pela proporção de lipídios protegidos da dieta.

Estima-se que 25% dos ácidos graxos do leite da vaca são provenientes dos ácidos graxos da dieta. A glândula mamária de ruminantes sintetiza quantidades muito pequenas de ácidos graxos a partir de glicose, pois apresenta atividade muito baixa da enzima citrato liase. Isto faz com que o citrato proveniente do metabolismo da glicose

na glândula mamária seja transformado muito lentamente em acetil CoA, o qual é utilizado na síntese de ácidos graxos. O acetil CoA utilizado pela glândula mamária dos ruminantes para a síntese de gordura se forma fundamentalmente a partir do acetato, no citoplasma. Estima-se que 30% dos carbonos da gordura do leite sejam provenientes do acetato.

Síntese *de novo* de ácidos graxos.

A síntese de pequenas e médias cadeias de ácidos graxos (com menos de 16 carbonos) ocorre na glândula mamária pela síntese *de novo* (síntese de novas moléculas de ácidos graxos de precursores absorvidos do sangue). A síntese *de novo* de ácidos graxos ocorre no citoplasma das células mamárias epiteliais.

Em todas as espécies, a síntese *de novo* requer de duas fontes: cadeias carbônicas curtas (acetilCoA) e equivalentes redutores. A origem destes varia entre as espécies, particularmente quando se comparam ruminantes e não ruminantes. Nos ruminantes, as fontes de carbono usadas para a síntese de ácidos graxos são acetato (mais importante) e β -hidroxibutirato (BHB). Pequena quantidade de propionato que se incorpora na gordura do leite se utiliza como unidade de três átomos de carbono ao qual se vão adicionando sucessivas unidades de acetato para formar ácidos graxos de número ímpar de carbonos. A glicose é uma fonte de carbono para a síntese de ácidos graxos em não ruminantes, apesar de o acetato também ser usado.

Os equivalentes redutores necessários para a síntese de ácidos graxos vêm do NADPH (nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato reduzida). As duas enzimas-chaves envolvidas na síntese de ácidos graxos na glândula mamária são:

- (a) acetil-CoA carboxilase, que é a enzima limitante de velocidade para a via de síntese dos ácidos graxos. Ela catalisa a produção de malonil-CoA a partir do acetil-CoA. A acetil-CoA carboxilase é a chave da atividade enzimática de síntese da gordura do leite que aumenta durante a lactogênese. Há uma estreita relação observada entre a síntese de ácidos graxos pelo tecido mamário e a atividade da acetil-CoA carboxilase durante a lactogênese e lactação.
- (b) ácido graxo sintetase, que é um grande complexo de atividade enzimática responsável pela elongação da cadeia dos ácidos graxos.

Resumo das reações de síntese dos ácidos graxos na glândula mamária.

Cada ciclo completo da via malonil-CoA resulta em 2 carbonos sendo adicionados à cadeia de ácidos graxos. A reação total é dada aqui para a síntese de palmitato (C16):
 $a\text{Acetil-CoA} + 7\text{ malonil-CoA} + 14\text{ NADPH}$ são catalizados pela ácido graxo sintetase para produzir: $\text{palmitato} + 7\text{ CO}_2 + 14\text{ NADP} + 8\text{ CoA}$.

A via da enzima ácido graxo sintetase envolve os seguintes passos:

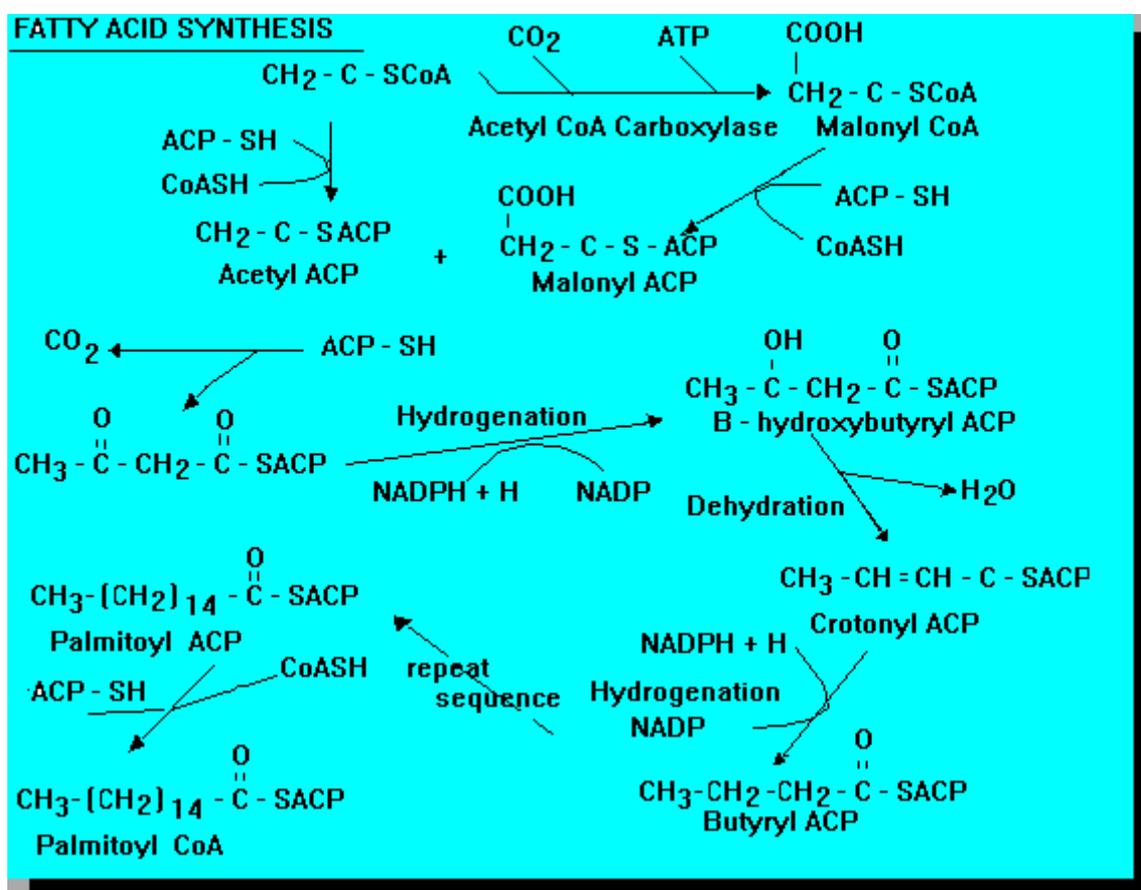
- ativação – carboxilação do acetil-CoA resultando em malonil-CoA;
- elongação –
- condensação ($\text{malonil-CoA} + \text{acetil-CoA} \rightarrow \text{acetoacetil-ACP}$);
- redução ($\text{acetoacetil-ACP} \rightarrow \beta\text{-hidroxibutiril-ACP}$);
- desidratação ($\beta\text{-hidroxibutiril-ACP} \rightarrow \text{crotonil-ACP}$);
- outra redução ($\text{crotonil-ACP} \rightarrow \text{butiril ACP}$);
- O ciclo é então repetido.

Os passos envolvidos na via do malonil-CoA ocorrem com o crescimento da cadeia esterificada do ácido graxo para uma acilproteína carreadora que é parte do complexo da enzima ácido graxo sintetase. A ácido graxo sintetase é um grande complexo de atividade enzimática que é responsável por reações de síntese de ácidos graxos. Também, há enzimas acil-tioesterases que são responsáveis pelo corte do crescimento

da cadeia de ácido graxo da acil proteína carreadora, uma vez que ela tenha atingido certo comprimento. A longa cadeia da aciltioesterase é parte do complexo ácido graxo sintetase e quebra cadeias de ácidos graxos maiores de 16 C.

Em não ruminantes, a cadeia média da acil-tioesterase é citoplasmática e quebra ácidos graxos livres (não esterificados). Em ruminantes, a cadeia de acil-tioesterase média é associada com o complexo ácido graxo sintetase e libera tioesteres acil-CoA. Isto é responsável, em parte, pela alta proporção de cadeias curtas e médias de ácidos graxos nos triglicerídeos de alguns animais.

O β-hidroxibutirato (BHB) pode entrar no ciclo como um *primer* somente. Ele não pode ser usado em síntese de ácidos graxos em posteriores estágios. Ele contribui com mais de 50% dos primeiros 4 carbonos. O BHB não pode ser dividido até acetato no citosol mas pode ser convertido para 2 acetil-CoA na mitocôndria. Entretanto, estes acetil-CoA não podem sair da mitocôndria, e então não estão disponíveis para a síntese de ácidos graxos.



Síntese de glicerol.

O glicerol livre no sangue proporciona menos de 10% da necessidade de glicerol para a síntese dos triglicerídeos do leite. Uma quantidade substancial de glicerol se absorve com os triglicerídeos do sangue.

A presença da glicerolquinase na glândula mamária demonstra que o glicerol 3-fosfato para a síntese dos triglicerídeos pode derivar-se do glicerol livre. Estima-se que a glicose circulante no sangue constitui a fonte de até 70% do glicerol dos lipídios do leite, enquanto que os glicerídeos das lipoproteínas podem proporcionar até 50%.

A síntese de triglicerídeos de ácidos graxos (preformados do sangue ou sintetizados de novo na célula) ocorre na superfície citoplasmática do retículo endoplasmático liso.

Os ácidos graxos são esterificados com os grupos hidroxila da molécula de glicerol. Isto ocorre por uma série de esterases. A esterificação dos ácidos graxos com o glicerol não ocorre ao acaso. A análise dos triglicerídeos do leite bovino indica que os ácidos graxos C12 a C16 se concentram na posição C-2 do glicerol. Os ácidos graxos de cadeia curta, C4 e C6, se localizam primordialmente no C1 e no C3. O ácido esteárico esterifica também de preferência o C1 e o C3 do glicerol.

Síntese de ácidos graxos em ruminantes e não ruminantes.

Muitas diferenças existem entre espécies ruminantes e não ruminantes em relação aos mecanismos de síntese de ácidos graxos. Estas diferenças são relevantes ao tipo de ácidos graxos encontrados no leite, à função da glicose na síntese de ácidos graxos, e ao efeito dos lipídios da dieta sobre a composição dos ácidos graxos da gordura do leite nas várias espécies. Por exemplo, em ruminantes os lipídios e carboidratos da dieta são metabolizados no rúmen, assim a fonte de carbonos para a síntese de ácidos graxos na glândula mamária são o acetato e o BHB. A glicose é limitante em ruminantes. Em adição, a quase ausência de atividade de citrato liase em ruminantes, significa que poucos carbonos da glicose serão usados para a síntese de ácidos graxos. Todavia, a glicose é necessária para a geração de equivalentes redutores tanto em ruminantes como em não ruminantes.

Muitas diferenças também existem entre espécies na atividade específica das enzimas associadas com a geração de estoques de NADPH necessários para a via de síntese dos ácidos graxos.

Formação das gotículas de lipídios.

Como os triglicerídeos são sintetizados na superfície externa do retículo endoplasmático liso, eles começam a coalescer e formar micro-gotículas lipídicas. Estas micro-gotículas lipídicas crescem e formam vesículas na superfície do retículo endoplasmático liso que são liberadas para o citoplasma. As micro-gotículas lipídicas podem ser secretadas das células diretamente como pequenos glóbulos de gordura (menos que 0,5 micrómetros). Elas podem se fundir com outra gotícula citoplasmática para formar grandes gotículas (gotas lipídicas citoplasmáticas), e elas podem se fundir com outras gotas citoplasmáticas, resultando na formação de grandes gotas lipídicas do leite. Os glóbulos de gordura do leite variam de menos de 0,5 a mais de 15 micrómetros.

As gotículas citoplasmáticas lipídicas não estão envolvidas por uma membrana lipídica de dupla camada, mas aparentemente estão envolvidos por uma cobertura protéica (incluindo a proteína chamada butirofilina) e lipídios polares (gangliosídeos). Esta cobertura protéica previne a coalescência da gotícula com lipídios na célula e ainda permite a fusão entre gotículas. De fato, a proteína e o gangliosídeo desta cobertura, junto com o cálcio, estão envolvidos na fusão das gotículas.

Secreção da gordura do leite.

A grande gotícula de lipídio migra para a superfície apical da célula atraída por forças de Landon-Van Der Walls, causando o englobamento das gotículas de gordura pela membrana plasmática. Esta membrana apical eventualmente se funde à gotícula, sendo liberada junto com o glóbulo de gordura (envolvendo o mesmo), e posteriormente ocorrendo o fechamento da membrana apical da célula. Durante o processo de englobamento, pequenas quantidades de citoplasma podem ser perdidas.

SECREÇÃO MINERAL

Os mais importantes minerais secretados no leite, sob o ponto de vista nutritivo são o cálcio e o fósforo. Somente 25% do cálcio, 20% do magnésio e 44% do fósforo se encontram na forma solúvel, enquanto que os demais minerais se encontram totalmente na forma solúvel. O cálcio e o magnésio se encontram física ou quimicamente ligados com caseína, citrato ou fosfato, permitindo que se acumule uma elevada concentração de cálcio no leite, mantendo o equilíbrio osmótico com o sangue.

A capacidade tampão do leite se deve ao seu conteúdo de citrato, fosfato, bicarbonato e proteínas, sendo que a ação conjunta destes sistemas tampões mantém a concentração de hidrogênio do leite próxima a um pH de 6,6.

Os fosfatos inorgânicos da caseína do leite são oriundos do fosfato inorgânico do plasma sanguíneo. O cálcio do leite também é oriundo do plasma sanguíneo. Em geral, é muito difícil aumentar o conteúdo de cálcio do leite a partir do aumento de cálcio na dieta.

Tabela 4. Concentração média de constituintes salinos no leite total.

Constituinte	mg/dl de leite
Cálcio (Ca)	123
Fósforo (P)	95
Magnésio (Mg)	12
Potássio (K)	141
Sódio (Na)	58
Cloro (Cl)	119
Enxofre (S)	30
Ácido cítrico	160

Tabela 5. Proporção de formas solúveis dos minerais no leite.

Mineral	% do total	% na forma solúvel
Ca	0,12	25 (como complexos com fosfato ou citrato)*
P	0,10	44 (como complexo com Ca e outros minerais)*
Mg	0,01	20
K	0,15	100
Na	0,05	100
Cl	0,11	100

* O resto do cálcio e do fósforo do leite estão nas misturas de caseína.

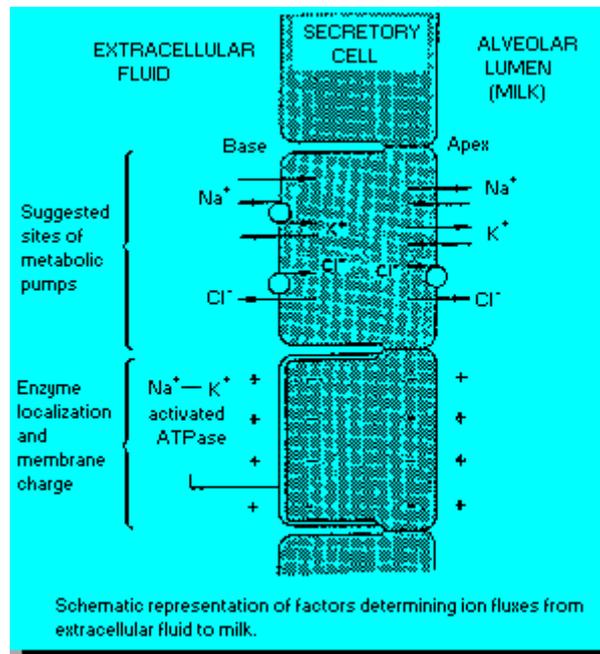
O mecanismo pelo qual Ca, P e Mg são transportados para o leite não é bem entendido. Um incremento na concentração destes minerais acima do encontrado no sangue indica a presença de um sistema transportador ativo. A formação de complexos minerais com caseína (para estabilizar a micela) pode diminuir a concentração solúvel dentro da célula e permite algum escoamento destes minerais contra um gradiente de concentração.

O leite tem uma alta concentração de potássio (K) e uma baixa concentração de sódio (Na), o que é diferente do encontrado no fluido extracelular. Um aumento na relação K/Na pode significar que estes íons são provenientes do fluido intracelular, ao passo que uma diminuição nesta relação provavelmente ocorra devido ao

extravasamento do fluido extracelular entre células alveolares. A presença de firmes junções e hemidesmossomas entre as células alveolares, que é detectada por microscopia eletrônica, impede o extravasamento de fluido extracelular para o lúmen do alvéolo. A necessidade de manter o gradiente iônico entre o interior da célula e o fluido extracelular pode explicar a alta relação K/Na.

Sistemas transportadores da bomba de Na e K usando energia na forma de ATP são utilizados para manter o gradiente elétrico. Bombas de sódio têm sido detectadas sobre a superfície basal e lateral das células alveolares mas não sobre a superfície apical. Sistemas enzimáticos (Na-K-ATPase) associados com a bomba de Na também têm sido encontrados sobre a superfície lateral e basal. A falta de um sistema transportador ativo sobre a superfície apical explica o mecanismo em que falta a habilidade para conservar o K e expulsar o Na. Íons, portanto podem se difundir livremente através da membrana apical para o lúmen sob seus respectivos gradientes de concentração. De fato, análises do interior das células mamárias secretoras e o leite mostram idênticas relações K/Na.

Cloratos se difundem sob um gradiente de concentração do fluido intracelular para o leite. De qualquer modo, um sistema transportador que existe em ambas, as superfícies basal e apical, ativa bombas de cloro para a célula.



Alguns minerais como zinco magnésio, ferro, cobre, manganês e molibdênio são requeridos por enzimas como cofatores. O zinco apresenta uma concentração relativamente alta se comparado com outros microminerais, sendo que 12% do mesmo se encontra dissolvido, enquanto o resto está associado as partículas de caseína e lactoferrina.

A maioria dos microminerais encontra-se em complexos orgânicos e a concentração de alguns é maior na gordura do leite que no extrato desengordurado. O cobre encontra-se ligado a caseína, β -lactoglobulina, lactoferrina e algumas proteínas das membranas dos glóbulos de gordura do leite. O ferro encontra-se ligado a lactoferrina, transferrina, xantina-oxidase e algumas caseínas. O molibdênio é ligado a xantina-oxidase, uma enzima associada com a membrana celular e encontrada no leite sobre a superfície interna da membrana dos glóbulos de gordura. O manganês é associado com as membranas protéicas dos glóbulos de gordura do leite. O ferro apresenta baixa

concentração no leite se comparado com a necessidade dos neonatos em muitas espécies.

A concentração de alguns minerais pode ser aumentada no leite pelo aumento no fornecimento dos mesmos na dieta. Estes particularmente incluem: iodo, boro, bromo, cobalto, manganês, molibdênio, selênio e zinco. Já o ferro e o cobre não têm seus níveis aumentados, com o aumento dos mesmos na dieta. Não obstante, se a dieta é pobre em cobre, se reduz quantidade deste elemento no leite. O colostro contém concentrações de microminerais várias vezes mais alta que o leite normal.

Se desconhece o método pelo qual é controlada a quantidade de microminerais presentes no leite. Parece que é dependente da concentração destes minerais no sangue que chega a glândula mamária. Foi demonstrado que glândula mamária é capaz de concentrar iodo de modo similar à tireóide. Também parece que a transferência de iodo ao leite, é um processo ativo, pois o iodo não se difunde facilmente através das membranas da glândula mamária de modo passivo.

Tabela 6. Microminerais no leite bovino ($\mu\text{g/l}$)^{*}.

Vacas recebendo elemento	Concentração normal	Concentração com suplementação
Alumínio	460	810
Arsênico	50	450
Boro	270	660
Bromo	600	aumenta
Bromo (litoral)	2800	-
Cádmio	26	não aumenta
Cromo	15	-
Cobalto	0,6	2,4
Cobre	130	não aumenta
Fluor	150	aumenta
Iodo	43	acima de 2700
Ferro	450	Não aumenta
Chumbo	40	aumenta
Manganês	22	64
Molibdênio	73	371
Níquel	27	não aumenta
Selênio (baixo Se no solo)	40	aumenta
Selênio (alto Se no solo)	acima de 1270	-
Zinco	3900	5100

^{*}Valores normais no leite, quando o animal é alimentado com a quantidade correta na dieta e quando o elemento em particular é suplementado acima das necessidades do animal.

SECREÇÃO DE VITAMINAS

A glândula mamária não pode sintetizar vitaminas, sendo totalmente dependente do aporte sanguíneo.

Vitamina A.

Os vegetais contêm fundamentalmente carotenóides e os animais vitamina A. Os carotenóides, especialmente o β -caroteno, se transforma em vitamina A no intestino. A eficácia desta conversão, na vaca, é relativamente pequena. A gordura do leite das raças Jersey e Guernsey apresenta três vezes mais caroteno que as vacas da raça Holandesa, o que explica a intensa cor amarela do leite destas raças. Já a raça Holandesa converte mais caroteno em vitamina A, tendo o seu leite em média 60% mais vitamina A que a Guernsey. O conteúdo de caroteno no leite esta muito relacionado com o consumo de carotenos na dieta. O colostro apresenta 4 a 25 vezes mais vitamina A que o leite normal.

Vitamina D.

A vitamina D se encontra na forma de vitamina D₂, que resulta da irradiação do ergosterol da dieta, e vitamina D₃, um derivado do 7-dihidrocolesterol produzido por ação direta dos raios ultravioleta solares sobre o animal. O conteúdo de vitamina D do leite esta diretamente relacionado com o conteúdo de ergosterol da dieta do animal e com sua exposição a luz solar. O conteúdo de vitamina D no leite também esta relacionado com o teor de gordura do mesmo. As raças Jersey e Guernsey têm mais vitamina D que as holandesas. O colostro tem de 3 a 10 vezes mais vitamina D que o leite normal.

Vitamina E.

No leite, a vitamina E se encontra na forma de α -tocoferol. A quantidade de α -tocoferol presente no leite apresenta estreita relação com a quantidade na dieta do animal. O colostro contém de 2,5 a 7 vezes mais vitamina E que o leite normal.

Vitamina K.

O leite é uma fonte relativamente pobre de vitamina K. Ao contrário das outras vitaminas lipossolúveis, o conteúdo de vitamina K do leite não se altera, com a alteração dos seus níveis na dieta.

Vitamina B.

As vitaminas do grupo B são sintetizadas pela microflora do rúmem. O leite bovino contém somente quantidades apreciáveis de riboflavina, inositol e ácido pantotênico. No entanto, um litro de leite pode cobrir entre 33-50% das necessidades de tiamina de um adulto, 85-140% da necessidade de riboflavina, 25-60% da necessidade de vitamina B₆, 33% da necessidade de ácido pantotênico, 20% da necessidade de colina e 20% da necessidade de biotina. O nível de vitamina B no leite dos ruminantes assim com dos monogástricos apresenta relação com o nível de vitamina na dieta. O colostro também contém mais tiamina, riboflavina, vitamina B₆, colina, ácido fólico e vitamina B₁₂ que o leite normal.

Vitamina C.

A vitamina C se encontra no leite em duas formas ativas: ácido ascórbico, uma forma estável, reduzida, e ácido dehidroascórbico, uma forma reversivelmente oxidada. A concentração de vitamina C no leite é muito pouco afetada pelo seu conteúdo na dieta. Os ruminantes são capazes de sintetizar vitamina C, enquanto o homem não. O leite constitui uma fonte importante de vitamina C para o homem, porém grande parte do conteúdo em ácido ascórbico do leite fresco é destruído antes de seu consumo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BARNES, M. A. **Biochemistry of the mammary gland**. Department of Dairy Science, Virginia Tech , Blacksburg. <http://www.dasc.vt.edu/dasc4374/4374note.htm>.
- FONSECA, F. A. **Fisiologia da lactação**. Centro de Ciências Agrárias. Departamento de Zootecnia. UFV, Viçosa, MG. 1995, 137 p.
- HOLMES, C. W., WILSON, G. F. **Produção de leite a pasto**. Instituto Campineiro de Ensino Agrícola. Campinas, São Paulo 1998, 708p.
- HURLEY, W. L. **Lactose synthesis**. Lactation Biology. Department of Animal Sciences, University of Illinois, Urbana – Champaign. <http://classes.aces.uiuc.edu/AnSci308/lactosesynthesis.html>
- HURLEY, W. L. **Milk composition**. Lactation Biology. Department of Animal Sciences, University of Illinois, Urbana – Champaign. <http://classes.aces.uiuc.edu/AnSci308/milkcomp.html>
- HURLEY, W. L. **Milk fat synthesis**. Lactation Biology. Department of Animal Sciences, University of Illinois, Urbana – Champaign. <http://classes.aces.uiuc.edu/AnSci308/fatsynthesis.html>
- HURLEY, W. L. **Milk proteins and protein synthesis**. Lactation Biology. Department of Animal Sciences, University of Illinois, Urbana – Champaign. <http://classes.aces.uiuc.edu/AnSci308/proteinsynthesis.html>
- HURLEY, W. L. **Minerals and vitamins**. Lactation Biology. Department of Animal Sciences, University of Illinois, Urbana – Champaign. <http://classes.aces.uiuc.edu/AnSci308/mineralandvitamin.html>
- LARSON, B., Smith, V. R. **Lactation, a comprehensive treatise Vol. II**. Academic Press Inc., New York, 1978, 458p.
- LARSON, B., Smith, V. R. **Lactation, a comprehensive treatise Vol. IV**. Academic Press Inc., New York, 1978, 595p.
- SCHIMDT, G. H. **Biología de la lactación**. Cornell University. Editora Acribia, Zaragoza, España, 1974, 307p.