



## Implicancia práctica del polimorfismo genómico de las proteínas de la leche

Isabel Gigli

Cátedra de Producción e Industria Lechera  
Facultad de Agronomía- UNLPam  
igigli@agro.unlpam.edu.ar

Las proteínas son sin lugar a dudas uno de los principales componentes de la leche. El análisis composicional que se realiza en la leche comprende el porcentaje de proteínas totales. En el bovino, las proteínas totales representan alrededor del 3,3% de los componentes de la leche bovina y en el ovino 6 % aproximadamente. Es importante diferenciar las distintas proteínas que se encuentran en la leche, ya que no todas son iguales y no tienen las mismas funciones o características nutricionales. Aproximadamente el 80% de las proteínas de la leche en bovinos y rumiantes menores está constituido por el grupo de las caseínas (Cn). Sólo las caseínas precipitan en pH ácido y el resto de las proteínas permanece en suspensión, recibiendo el nombre de proteínas del suero. La beta-lactoglobulina ( $\beta$ -LG) y lactoalbúmina ( $\alpha$ -LA) son las proteínas del suero que se sintetizan en mayor concentración. La leche presenta otras proteínas en menores concentraciones como la lactoferrina y defensinas entre otras.

Así como no todas las proteínas no son iguales, el grupo de las Cn tampoco lo son. Las Cn están integradas por cuatro proteínas distintas denominadas alfa S1 ( $\alpha$ S1-Cn), alfa S2 ( $\alpha$ S2-Cn), beta ( $\beta$ -Cn) y capa caseína ( $\kappa$ -Cn). Todas estas proteínas son codificadas por cuatro genes que se encuentran físicamente muy próximos entre sí en el cromosoma 6 (*CSN1S1*, *CSN2*, *CSN1S2*, y *CSN3*, respectivamente). Por otra parte, los genes que

codifican para las  $\beta$ -LG y  $\alpha$ -LA han sido mapeados en el cromosoma 5 y se denominan LGB y LAA.

### **1.- Función fisiológica de las distintas proteínas en leche:**

La función de las proteínas de la leche no sólo se relaciona con el aporte nutritivo para las crías sino que a veces cumple otras funciones como se describe a continuación.

La leche es una importante fuente de calcio gracias a las caseínas. Los grupos fosfatos de las caseínas forman sales de calcio. Si esto no sucediera, el calcio en leche precipitaría. La  $\kappa$ -Cn cumple además una función específica en la formación del coagulo tanto en el cuajar de la cría como artificialmente para la producción del queso. La coagulación de estas proteínas se logra por la acción de la enzima quimosina que actúa sobre la  $\kappa$ -Cn.

La lactoglobulina interviene en el metabolismo de los ácidos grasos en las crías facilitando la acción de la enzima lipasas (Pérez y Calvo, 1995). Conjuntamente con su función nutritiva, se ha sugerido que regula el sistema inmune (Flower y col., 2000). Además, cumple una acción antimicrobiana directa (Chaneton y col. 2011). Esta última función explicaría la asociación de determinados genotipos con la incidencia de mastitis en bovinos y ovinos (Kriventsov y col., 1975; y Gigli y col., 2007).

La segunda proteína más abundante del suero es la lactoalbúmina. Cuya función principal es participar en la síntesis de la lactosa. La lactosa es el principal carbohidrato de

la leche y por ser osmóticamente activa regula el volumen de la leche producido (Kuhn y col. 1980). Se forma por la unión de una molécula de glucosa con una de galactosa por la acción de la enzima lactasa sintetasa. Esta enzima se forma por la combinación de la galactosil transferasa con la lactoalbúmina (Watkins y Hassid in 1962).

Todas estas proteínas son sintetizadas por los lactocitos y expresadas en una forma codominante. Es decir, que los animales homocigotas presentan sólo un tipo de cada una de estas proteínas en leche, en cambio los individuos heterocigotas sintetizan dos tipos de proteínas (uno por cada alelo). Otra característica de estos genes es su gran polimorfismo. En otras palabras, en una población determinada se encuentran muchas variaciones alélicas. Esta variación, conocida con el nombre de polimorfismo genómico, ha sido estudiada con mucho interés en bovinos y rumiantes menores porque se asocia directamente con la composición de la leche (Hayes et al. 2006). No todos los alelos codifican exactamente la misma proteína. Algunos alelos producen las mismas proteínas, otros codifican para proteínas con distinta composición de aminoácidos, e incluso algunos alelos (alelos mudos) no codifican para ninguna proteína.

## **2.- Caracterización del polimorfismo de las caseínas y Producción de quesos**

El polimorfismo de las caseínas fue descrito por primera vez hace más de 50 años. Los primeros estudios se basaron en el polimorfismo proteico. Con los adelantos técnicos en genética molecular se ha logrado caracterizar los distintos alelos que codifican para estas proteínas. Hasta el momento se han reportado 8 variantes distintas para la  $\alpha$ S1- Cn, 4 variantes para  $\alpha$ S2-CN, 12 para  $\beta$ -CN , 11 para  $\kappa$ -CN, 11  $\beta$ -LG, y 3 para  $\alpha$ -LA en Bos

Taurus. En cabras, se encuentran 16 variantes distintas para la  $\alpha$ S1- Cn (Leroux y col. 1992). La  $\alpha$ S2-CN presenta siete alelos (Ramunno y col. 2001).  $\beta$ -CN solamente 3 alelos. Finalmente la  $\kappa$ -CN posee 13 variantes (Prinzenberg y col. 2005).

El polimorfismo genómico de las principales proteínas de la leche se asocia directamente con la producción de queso. Las distintas variantes de  $\kappa$ -CN otorgan distintas características reológicas a la leche. Como se mencionó anteriormente, la  $\kappa$ -CN se localiza principalmente en la superficie de la micela y constituye el principal substrato para la enzima quimosina. Esta enzima proteasa es la encargada de producir el coagulo. Animales con distintos tipos de  $\kappa$ -CN presentan un tiempo de coagulación distinto. Aquellos que tengan la variante proteica (*CSN3\*B*) tienen un tiempo de coagulación menor que los animales con la proteína A. Animales heterocigotas de (*CSN3\*AB*) tienen un tiempo intermedio (Losi y col. 1973). El tiempo de coagulación dependerá entonces de las proteínas  $\kappa$ -CN presentes en la leche.

En los caprinos la asociación entre genotipo y producción es aún más evidente que en el bovino. Los alelos de la *CSN1S1* han sido clasificados en alelos fuertes, intermedios y débiles de acuerdo al nivel de expresión de la  $\alpha$ S1- Cn en leche. A mismo volumen de leche, algunos animales tienen un potencial genético mayor para producir caseína. Los valores que la bibliografía indica, pero cabe aclarar sería importante realizar estudios con poblaciones ovinas locales, son de 3,6 g/Lt en animales que presentan un alelo fuerte, 1,6 g/Lt para aquellos con alelos intermedios, y 0,6 g/Lt para animales con alelos débiles.

La determinación del polimorfismo genético se realiza hoy en día en muchos laboratorios. El avance de las técnicas moleculares ha permitido que se incorpore como rutina en laboratorios de investigación y de diagnóstico. No solamente las hembras son

evaluadas por su genotipo sino también los machos. Toda esta información genómica resulta útil en el momento de planificar programas de mejoramiento animal. Así los programas de selección tienen otra herramienta para identificar animales con un mejor potencial genético para la producción de queso. Lo opuesto también resulta útil. Animales que no produzcan caseína son importantes para la industrialización de leche orientada a niños con alergia a las caseínas.

## Referencias

- Chaneton, L., L. Tirante, J. Maito, J. Chaves, and L. E. Bussmann. 2008. Relationship between milk lactoferrin and etiological agent in the mastitic bovine mammary gland. *J. Dairy Sci.* 91(5):1865-1873.
- Farrell, H. M. Jr., R. Jimenez-Flores, G. T. Bleck, E. M. Brown, J. E. Butler, L. K. Creamer, C. L. Hicks, C. M. Hollar, K. F. Ng-Kwai-Hang, and H. E. Swaisgood. 2004. Nomenclature of the proteins of cows' milk—Sixth revision. *J. Dairy Sci.* 87:1641–1674.
- Flower, D. R., A. C. North, and C. E. Sansom. 2000. The lipocalin protein family: Structural and sequence overview. *Biochim. Biophys. Acta.* 148(2):9-24.
- Gigli, I., V. Riggio, G. Monteleone, D. Cacioppo, A. J. M. Rosa, and D. Maizon. 2007. Relationship between beta lactoglobulin and subclinical mastitis in Valle del Belice sheep breed. *J Anim Sci.* 6(1):140-142.
- Hayes, B., N. Hagesaether, T. Ådnøy, G. Pellerud, P. R. Berg, and S. Lien. 2006. Effects on production traits of haplotypes among casein genes in Norwegian goats evidence for a site of preferential recombination. *Genetics.* 174:455-464.
- Hayes, H. C. and E. J. Petit. 1993. Mapping of the beta-lactoglobulin gene and of an immunoglobulin M heavy chain-like sequence to homoeologous cattle, sheep, and goat chromosomes. *Mamm Genome.* 4(4):207-210.
- Kriventsov, I., V. F. Kriventsova, and G. V. Borisova. 1975. The interrelationship between the inhibitory activity of milk with different types of beta-lactoglobulins and the resistance of cattle to mastitis. *Genetika.* 11(12):37-44.
- Kuhn, N. J., D. T. Carrick, and C. J. Wilde. 1980. Lactose synthesis: the possibilities of regulation. *J Dairy Sci.* . 63(2):328-336.
- Leroux, C., N. Mazure, and P. Martin. 1992. Mutations away from splice site recognition sequences might cis-modulate alternative splicing of goat alpha s1-casein transcripts. Structural organization of the relevant gene. *J. Biol. Chem.* 267(9):6147-6157.
- Losi, G., G. B. Castagnetti, L. Grazia, C. Zambonetti, P. Mariani, and V. Russo. 1973. Influenza delle varianti genetiche della caseina  $\kappa$  sulla formazione e sulle caratteristiche della cagliata. *Sci. Tech. Alim.* 3:373–374.

Pérez, M. D. and M. Calvo. 1995. Interaction of beta-lactoglobulin with retinol and fatty acids and its role as a possible biological function for this protein: a review. *J.Dairy Sci.* 78(5):978-988.

Prinzenberg, E. M., K. Gutscher, S. Chessa, A. Caroli, and G. Erhardt. 2005. Caprine kappa-casein (CSN3) polymorphism: new developments in molecular knowledge. *J. Dairy Sci.* 88(4):1490-1498.

Ramunno, L., E. Longobardi, M. Pappalardo, A. Rando, P. Di Gregorio, G. Cosenza, P. Mariani, N. Pastore, and P. Masina. 2001. An allele associated with a non-detectable amount of alpha s2 casein in goat milk. *Anim. Genet.* 32(1):19-26.

Wattkins, W. M. and W. Z. Hassid. 1962. The synthesis of lactose by particulate enzyme preparations from guinea pig and bovine mammary glands. *J Biol Chem.* . 237:1432-1440.

----- Ω -----