

Biosinteza i sekrecija mliječnih proteina*

Z. Barać

Sažetak

O biosintezi i sekreciji proteina mlijeka, iako je u stvaranju mlijeka najvažniji proces, objavljeno je relativno malo radova. Najveći dio mliječnih proteina; frakcije kazeina, α -laktoalbumin, β -laktoglobulin, prema podacima iz literature sintetizira se u sekretornim stanicama mliječne žlijezde. Manji dio proteina, serumalbumin, imunoglobulini, itd..., prenosi se iz krvi u laktacijski sekret, a u mlijeku normalnog sastava zastupljeni su u vrlo malim količinama. Biosinteza proteina u sekretornim stanicama mliječne žlijezde odvija se pod genetskom kontrolom u hrapavom endoplazmatskom retikulumu (rough endoplasmatic reticulum, RER). Na svom sekretornom putu iz RER, kroz Golgijev aparat i sekretorne mjehuriće, sintetizirani proteini izloženi su posttranslokacijskim promjenama, a neposredno prije izlučivanja u lumen mliječne žlijezde konačnog su sastava.

Uvod

Pregledni članak opisuje biosintezu mliječnih proteina, proizvoda mliječnih žlijezda i mehanizam njihove sekrecije u lumen mliječne žlijezde, s podacima o izvorima ostalih proteina prisutnih u mlijeku i mehanizmu njihovog prenošenja u laktacijski sekret.

Glavni proteini mlijeka su specifični proizvod biosinteze stanica mliječne žlijezde. Ostale zastupljene frakcije, imunoglobulini i proteini krvnog seruma, potječu iz krvne plazme (Vujičić, 1985). Sinteza i sekrecija proteina mlijeka najbolje je proučena u preživača. Mliječna žlijezda preživača u laktaciji sintetizira velike količine sekretornih proteina (α_{s1} -, α_{s2} -, β i kappa-kazein, β -laktoglobulin i α -laktoalbumin) (Swaisgood, 1982). Gamma-kazein, koji nije spomenut u ovoj grupi je derivat kazeina (Vujičić, 1985). Analiza aminokiselinske sekvence pokazuje da je gamma-kazein kravlje mlijeka produkt cijepanja polipeptidnog lanca β -kazeina (Gordon i Groves, 1975).

U mlijeku normalnog sastava, iako u vrlo maloj koncentraciji, zastupljeni su i proteini krvi (serumalbumini i imunoglobulini). U većoj koncentraciji prisutni su u kolostrumu i mlijeku iz početne faze laktacije, njihova se koncentracija ponovo povećava u fazi kasne laktacije (Larson, 1979).

Osim spomenutih proteina, u mlijeku se nalazi i neznatan dio proteina koji nastaju u sekretornim stanicama i njezinim djelovima (npr. plazma-membrani i citoplazmatskim komponentama). Proteini iz ovih izvora posjeduju imunološke, enzimske i druge funkcionalne osobine (Kaufmann i Hagemester, 1987).

Biosintezu i sekreciju mliječnih proteina nemoguće je izdvojiti iz sinteze ostalih sastojaka mlijeka koji se formiraju u mliječnoj žlijezdi.

* Rad je izrađen kao Seminarski rad iz predmeta »Tehnologija mlijeka i mliječnih proizvoda« na Agronomskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, a nagrađen je Rektorском nagradom Sveučilišta u Zagrebu za 1992.

Razvoj mliječne žlijezde

Mliječna žlijezda i njene sastavne stanice predstavljaju organ koji je pod složenom endokrinološkom kontrolom, a u koju su uključeni razni hormoni (Larson, 1979). Mliječna žlijezda svoj potpuni razvoj postiže u graviditetu, kada pod djelovanjem veće količine estrogena kojeg luči placenta, dolazi do daljnjeg umnožavanja stanica žljezdanog parenhima i veće diferencijacije sistema žljezdanih kanala koji dobivaju izgled dobro razgranate mreže. U zadnjoj trećini graviditeta, djelovanjem progesterona koji se stvara u žutom tijelu (corpus luteum) i placenti, dolazi do umnožavanja epitelnih stanica i povećanja broja alveola u mliječnoj žlijezdi (Mitić, 1987). Inzulin potiče staničnu diobu alveolarnog epitela. Kortikosteroidi su uključeni u razvoj i održavanje stanične strukture potrebne za sintezu sekretornih proteina. Funkcija prolaktina je pokretanje i funkcionalno održavanje staničnog aparata za sekreciju mlijeka (Saacke i Heald, 1974; Topper i Oka, 1974).

Alveole su sastavljene iz epitelnih stanica (Mitić, 1987) i svaka alveola sadrži samo jedan sloj sekretornih stanica, koje okružuju lumen alveola u koji se izlučuje mlijeko. Ovaj sloj stanica se u literaturi spominje kao mliječna barijera (Linzell, 1974; Linzell i Peaker, 1971).

Prekursori

Mliječni proteini sintetiziraju se od slobodnih aminokiselina koje mogu biti ili apsorbirane iz krvotoka u mliječnu žlijezdu ili sintetizirane u mliječnoj žlijezdi. Mliječna žlijezda sintetizira sve aminokiseline osim esencijalnih, koje se apsorbiraju iz krvotoka (Vujičić, 1985). I pored sposobnosti sinteze, značajan dio neesencijalnih aminokiselina, također potječe iz krvotoka (Larson i Jorgensen, 1974; Linzell, 1974). Dio neesencijalnih aminokiselina, kao što su serin, alanin, glutamin, asparagin i njihovi amidi, mliječna žlijezda sintetizira iz intermedijanata metabolizma glukoze (Vujičić, 1985). Serin se tako sintetizira iz 3-fosfoglicerola, alanin iz piruvata, glutamin iz α -ketoglutarata preko glutamata, a asparagin iz oksalacetata preko aspartata (Stryer, 1981).

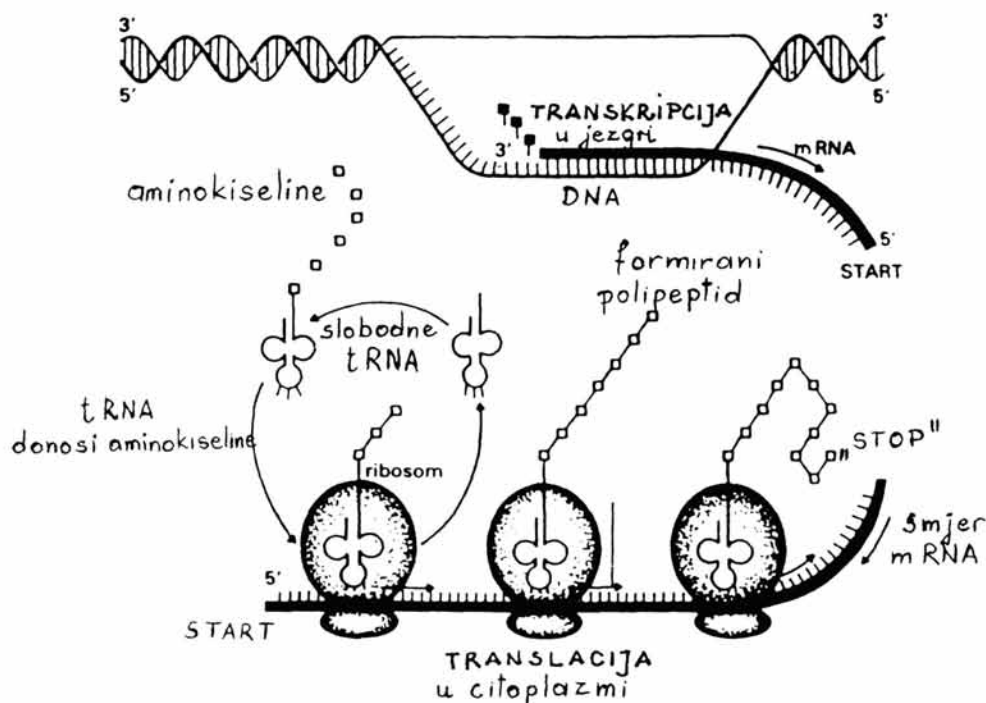
Aminokiseline prelaze iz krvotoka u stanicu mliječne žlijezde kroz bazalnu membranu. Procesi apsorpcije aminokiselina kroz bazalnu membranu nisu najbolje definirani, ali se smatra da apsorpcija može uključivati više od jednog sistema, a osnovna značajka tih sistema je da odgovaraju procesima aktivnog transporta (Larson, 1979), za što je potrebna slobodna energija (Stryer, 1981). Malo se zna o mehanizmu premještanja mliječnih prekursora, uključujući i aminokiseline, kroz stanicu, prema području gdje se koriste za sintezu mliječnih sastojaka (Larson, 1979).

Purinski i pirimidinski nukleotidi koji se koriste za sintezu nukleinskih kiselina (DNA i RNA) sintetiziraju se u sekretornim stanicama mliječne žlijezde (Johke, 1978).

Biosinteza mliječnih proteina

Biosinteza proteina u mliječnoj žlijezdi odvija se mehanizmom koji se bitno ne razlikuje od onog koji je utvrđen u drugim tkivima (Vujičić, 1985). Proces sinteze proteina predstavlja tijek genetičke informacije s DNA na

RNA, a zatim na proteine. Sinteza RNA s DNA kao kalupa zove se transkripcija (prepisivanje), a sinteza proteina na RNA kao kalupa translacija (prevođenje). Model procesa transkripcije i translacije prikazan je na slici 1.



Slika 1. Shema procesa transkripcije i translacije

Postoje 3 skupine molekula RNA: glasnička RNA (messenger RNA, mRNA), transfer RNA (tRNA) i ribosomska RNA (rRNA). Slijed kodona u mRNA, kojeg čitaju molekule tRNA, određuje kojim će se redoslijedom aminokiseline poredati u molekuli proteina tj. primarnu strukturu polipeptidnog lanca. Proteini se sintetiziraju od amino-kraja prema karboksilnom kraju. Aktivirani prekursori su molekule aminoacil-tRNA, u kojima je karboksilna skupina aminokiseline vezana na 3-kraj tRNA. Aminoacil-tRNA-sintetaze kataliziraju povezivanje aminokiselina s odgovarajućim molekulama tRNA. Ovu reakciju aktivacije pokreće hidroliza ATP. Za svaku aminokiselinu postoji bar jedna vrsta tRNA i enzima za aktivaciju. Prema Stryeru (1981) sinteza protei-

na odvija se u 3 faze: inicijacija, elongacija i terminacija. Inicijacija dovodi do vezanja inicijacijske tRNA na startni signal u mRNA. Inicijacijska tRNA se postavlja na mjesto P (peptidno mjesto) ribosoma. Elongacija započinje vezanjem aminoacil-tRNA na drugo mjesto ribosoma, nazvano A (aminokiselinskim) mjestom. Tada nastaje peptidna veza između aminoskupine ulazne aminoacil-tRNA i karboksilne skupine formil metionina, kojeg nosi inicijacijska tRNA. Nastaje dipeptid, koji se zatim premješta sa mjesta A na mjesto P, dok druga molekula tRNA napušta ribosom. Nakon toga nova se aminoacil-tRNA veže za ispražnjeno mjesto A i započinje novi ciklus elongacije koji se odvija po upravo opisanoj shemi. Do terminacije dolazi kad proteinski faktor otpuštanja naide na »stop« signal u molekuli mRNA što dovodi do otpuštanja dogotovljenog polipeptidnog lanca s ribosoma.

U stanicama eukariota neki su ribosomi slobodni u citosolu, dok su drugi vezani za ekstenzivni membranski sustav zvan endoplazmatski retikulum. Zbog kvrgava oblika, dio koji veže ribosome naziva se hrpavim endoplazmatskim retikulumom (rough ER tj. RER), za razliku od glatkog ER (smooth ER tj. SER) na kojem nema ribosoma. Ribosomi vezani na RER sintetiziraju do sada sve poznate sekretorne proteine (Stryer, 1981). Mliječne sekretorne stanice sadrže dobro razvijen RER s vezanim ribosomima (Larson, 1979). Slika 2. prikazuje tipičnu mliječnu sekretornu stanicu.

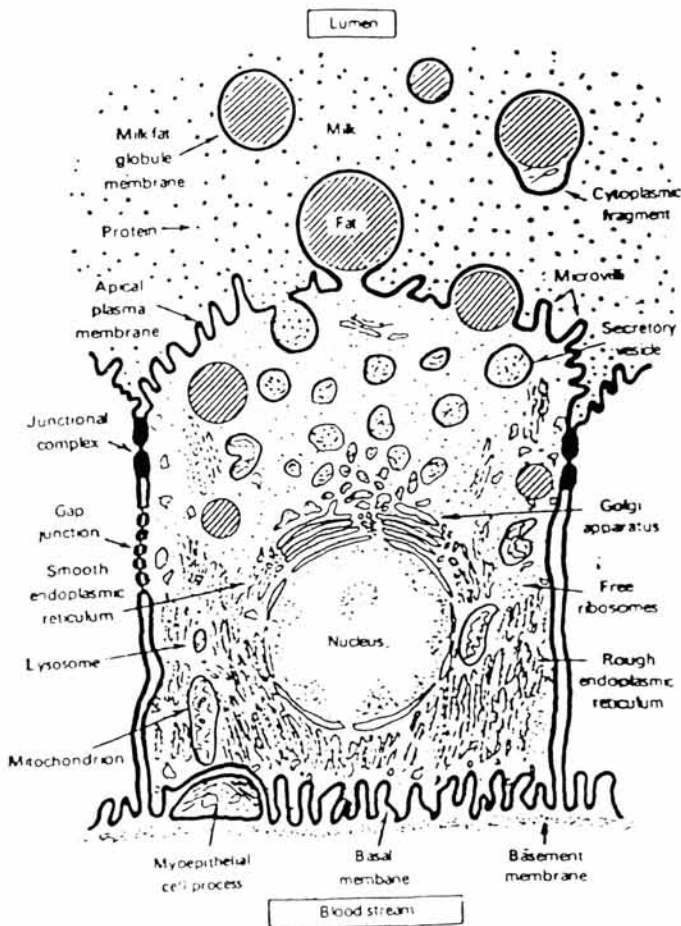
Iz prekursora koji ulaze u mliječnu stanicu iz krvotoka, formiraju se mliječni sastojci, koji se izlučuju u lumen.

Razumijevanje mehanizma djelovanja mRNA zahtjevalo je razvoj funkcionalnih sintetskih sistema proteina *in vitro*, zatim dobivanje pročišćenih slobodnih mRNA iz mRNA kodiranih za druge proteine, te identifikaciju specifičnih proteina sintetiziranih iz mRNA. Stanični-slobodni sistemi sinteze proteina razvijeni su iz nemliječnih staničnih izvora koji sintetiziraju mliječne proteine kada su zadovoljeni raznim faktorima i funkcionalnom mRNA. Gel elektroforeza i druge tehnike pomogle su u identifikaciji specifičnih mliječnih proteina sintetiziranih u ovim sistemima (Larson, 1979).

Pročišćene mRNA izolirane su iz raznih izvora uključujući laktacijsko mliječno tkivo štakora i miša (Rosen 1976) i morskog praseta (Craig i sur., 1976). U većini slučajeva one pokazuju značajke tipičnih eukariotskih mRNA (Craig i Campbell, 1978) uključujući veći broj sastavnih trinukleotidnih sekvenci koje su prisutne u daleko većem broju nego što je minimalna količina potrebna za kodiranje određenog proteina.

Promjena proteina

Nakon izlaska iz RER, sintetizirani proteini transportiraju se u Golgijev aparat. Određene promjene na tim proteinima, kao i sinteza nekih drugih glavnih sastojaka mlijeka, (npr. laktoze) odvijaju se u Golgijevom aparatu (Larson, 1979). Dodavanje prostetičkih grupa određenim proteinima, uključujući fosfatne grupe kazeina (fosforilacija) i šećerne dijelove (glikozilacija), vjerojatno se odvija u Golgijevom području (Larsen i Jorgensen, 1974). Brew je 1979. ukratko izložio podatke koji su ukazali na to da je enzim glikozil-transferaza lociran u Golgijevom području mliječne sekretorne stanice.



Slika 2. Biosinteza i sekrecija proteina mlijeka

Fosforilacija kazeina odvija se pomoću određene kinaze. Turkington i Topper (1966) proučavali su skupinu nefosforiliranih kazeina u mliječnoj stanici što ukazuje da se fosforilacija serina i treonina u kazeinu, odvija nakon sinteze polipeptidnog lanca. Iako ostali proteini kao što su β -laktoglobulin i α -laktoalbumin, također sadrže ove aminokiseline, fosforilacija kazeina je specifična zbog rasporeda susjednih aminokiselina u sekvenci i prednosti položaja, koji proizlazi iz tercijarne strukture kazeina (Kaufmann i Hagemester, 1987).

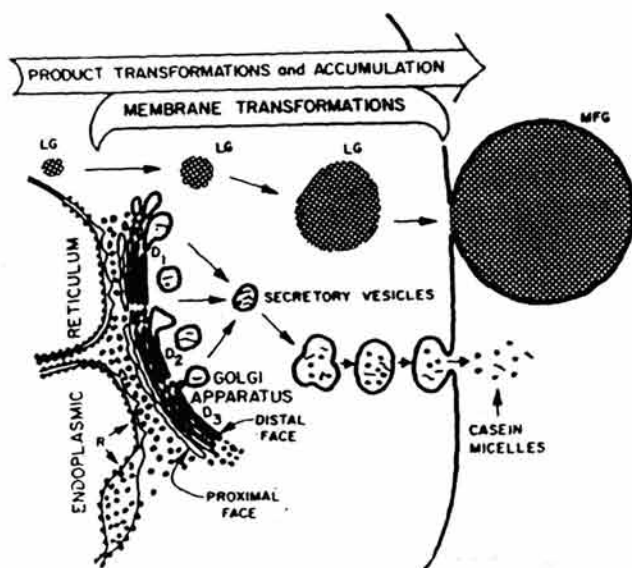
Golgijevo područje je mjesto gdje se kalcij inkorporira u kazeinske micle, koje se također ovdje formiraju (Beery i sur., 1971). Formiranje složenih

kazeinskih micela obavlja se nakon završne sinteze. Agregacija kazeina i formiranje micela je spontan proces. On je rezultat međusobnog djelovanja tih molekula i ionskog sastava sredine (Vujičić, 1985).

Cijepanje polipeptidnog lanca pojedinih sekretornih proteina može se odvijati i u Golgijevom aparatu. Kako je već prije spomenuto, analiza amino-kiselinske sekvence gamma-kazeina kravljeg mlijeka ukazuje da je gamma-kazein produkt cijepanja polipeptidnog lanca i β -kazeina (Gordon i Groves, 1975).

Sekrecija mlijeka

Istraživanja o sekreciji mliječnih proteina, sintetiziranih u RER potvrđuju nedjeljivost njihove sinteze od sinteze mliječne masti i laktoze. (slika 3)



Slika 3. Struktura dijela mliječne sekretorne stanice

Sekretorni mjehurići nadopunjavaju dio plazma-membrane koji je izgubljen formiranjem globule mliječne masti (Keenan i sur., 1974), što jasno pokazuje u kojoj su mjeri međusobno povezani procesi sekrecije proteina, mliječne masti i laktoze. Morfološki je dokazano da je membrana sekretornih mjehurića identična plazma-membrani (Beery i sur., 1971).

Strujanje membrana i njenih sastavnih proteina predstavlja osnovni dio u razumijevanju sinteze mlijeka. Endomembranska hipoteza i njena primjena u mliječnoj sekretornoj stanici (Keenan i sur., 1974) danas je najprihvatljivija. U ovom funkcionalnom konceptu strujanja membrana, funkcionalno su

povezani jezgrin omotač, ER (SER i RER), Golgijev aparat, sekretorni mjehurići i vršna plazma-membrana (Larson, 1979). Razvoj tehnika za izolaciju podstaničnih i membranskih frakcija (Keenan i sur., 1972, 1974) sa analizom njihovih lipidnih i proteinskih sastojaka (uključujući i enzime) (Anderson i Cawson, 1975; Keenan i Huang, 1972; Keenan i sur., 1974) predstavlja osnovu za razumijevanja ovih veza.

U ovom konceptu za funkcionalnu stanicu u laktaciji, sastavni membranski proteini i kompleksni lipidi sintetizirani su i/ili umetnuti u membrane u jezgrinom omotaču i ER. Membrane ili njihovi odabrani dijelici transportiraju se u Golgijev aparat gdje se dodaju novi proteinski i lipidni sastojci. Vjerojatno su ti novi proteinski sastojci sintetizirani u Golgijevom području, uključujući enzime i transportne proteine koji su uključeni u promjenu mliječnih proteina, sintezu i inkorporaciju ostalih mliječnih sastojaka i sekreciju sekretornih mjehurića. Polizomi, koji su u mnogim tipovima stanica primjećeni u području okruženom Golgijevim membranama vjerojatno su položaji sinteze ovih proteina (Elder i Morre, 1976). Golgijev aparat je sastavljen od grupa membrana (cisterne) tanjurastih oblika, prema kojem se iz RER kreću membrane i umetnuti produkti. Membranske tanjuraste ploče se preko glavnog odvoda progresivno premještaju u cisternu gdje se odvija promjena sekretornih proteina zajedno sa sintezom i inkorporacijom drugih mliječnih sastojaka. Sekretorni mjehurići, u trenutku kada napuštaju Golgijev aparat počinju se povećavati i kreću prema vršnoj plazma-membrani. U fuziji s plazma-membranom, sekretorni mjehurići izlučuju svoj sadržaj u lumen i ujedno upotpunjuju izgubljene dijelove plazma-membrane (Larson, 1979). Osnovna podrška ovom konceptu rezultat je analize složenih lipidnih i enzimatskih sastojaka u ovim povezanim membranskim površinama (Keenan, Freudenstein i Franke, 1977; Keenan i sur., 1978).

Alternativne hipoteze također kreću dalje od studija u ostalim sistemima (pankreas, jetra) koje se bave mehanizmima transporta sekretornih proteina kroz sekretornu stanicu. Ovi mehanizmi uključuju sudjelovanje primarnih mjehurića koji se pokreću direktno iz ER prema sekretornim mjehurićima, direktne cijevaste veze između ER i sekretornih mjehurića ili cisterni (Keenan, 1974) i difuziju sintetiziranih sekretornih proteina kroz citoplazmu (Lin i Chang, 1975). Današnji podaci ukazuju na to da ovi mehanizmi ne mogu biti glavni faktori u mliječnoj sekretornoj stanici (Larson, 1979).

Ostali proteini mlijeka

U mlijeku se nalaze određeni proteini koji po mjestu svog nastajanja ne potječu iz mliječne žlijezde i čine 5—10% ukupne količine proteina kravljeg mlijeka (Larson i Jongensen, 1974). Jedan od ovih proteina je serumalbumin, kojeg su izolirali Polis i sur. (1950) iz sirutke kravljeg mlijeka, i za kojeg je ustanovljeno da je identičan serumalbuminu iz krvi. Drugu skupinu čine imunoglobulini (Ig). Od 5 grupa imunoglobulina (Ig) prisutnih u sisavaca, u kravljem mlijeku su identificirani: IgG, IgA, IgM i IgE (Eigel i sur., 1984).

Prelazak serumalbumina iz krvi u mliječnu sekretornu stanicu nije u potpunosti razjašnjen (Larson, 1979). Utvrđeno je da se transport krvnih imunoglobulina prema laktacijskom sekretu odvija pomoću specifičnog intracelularnog transportnog mehanizma kroz sekretornu stanicu (Sasaki i sur., 1977). U mlijeku krava najrasprostranjenije su IgG frakcije i to IgG₁ i IgG₂ frakcija. U krvi goveda ove dvije frakcije sadržane su u približno istim količinama. Međutim, kravljí kolostrum sadrži 5—10 puta više IgG₁ od IgG₂, što ide u prilog modelu specifičnog transportnog mehanizma. Istraživanja pokazuju da mliječne sekretorne stanice u goveda sadrže specifične, različite vezivne položaje na svojim površinama za IgG₁ i IgG₂, što je u svezi s njihovom količinom u kolostrumu i normalnom mlijeku (Sasaki i sur. 1977). Istraživanja (Rodewald, 1973) o transportu čitavih proteina preko epitelne stanične barijere u drugim sistemima (kao npr. crijevo, placenta) vode prema ponude- nom mehanizmu koji pretpostavlja da vezivni položaji mogu biti koncentrirani u određenim područjima na bazalnoj membrani stanične površine i da proteini koji su vezani na tim položajima induciraju pinocitozu potiskujući se od tih položaja u stanicu i formirajući mjehuriće obrubljene bazalnom membranom. Ovi mjehurići se kreću kroz stanicu ispuštajući svoj sadržaj u vrhu barijernog ruba. Ako je efikasan u mliječnoj sekretornoj stanici, ovaj mehanizam će zahtijevati vraćanje izgubljenog dijela bazalne membrane (Larson, 1979).

Mlijeko sadrži promjenjive količine stanica i staničnih dijelova. Proteini u stanicama i staničnim dijelovima predstavljaju mnoštvo staničnih enzima i nesumnjivo pridonose raznolikim enzimskim aktivnostima u mlijeku (Groves, 1971; Jenness, 1974).

U mlijeku se nalaze i proteini sadržani u raznim varijantama bijelih krvnih zrnaca, a njihov broj ovisi o zdravstvenom stanju mliječne žlijezde (Newbould, 1974).

Zaključak

Saznanja o sintezi i sekreciji proteina općenito, a tako i proteina mlijeka neprestano se mijenjaju i dopunjuju. Tome značajno doprinosi razvitak novih tehnika na području molekularne biologije (*in situ hybridisation, RFPL, PCR, interspecific cell hybrid techniques, hypervariable minisatellite DNA sites, itd...*). Istraživanja vezana za sintezu proteina, masti, laktoze i ostalih prirodnih sastojaka mlijeka zanimljiva su kako mljekarskim tako i stočarskim stručnjacima.

BIOSYNTHESIS AND SECRETION OF MILK PROTEINS

Summary

Biosynthesis and milk protein secretion, though essential in dairy science have seldomly been discussed in research papers. Major milk protein components, caseins, α -lactoalbumin and β -lactoglobulin as well as some enzymes, are synthesized and secreted by mammary epithelium. Others, like immunoglobulins, serum albumin and a number of minor proteins originating from blood, are found in milk in small quantities. Biosynthesis of proteins in the secretory cells of mammary epithelium is under genetic control and takes place in the rough endoplasmatic reticulum (RER). On their way to the lumen, passing through RER, Golgi apparatus and secretory vesicles, they undergo posttranslation modifications.

Literatura

- ANDERSON, M., CAWSTON, T. E. (1975): The milk fat globule membrane, **Journal of Dairy Research** 42, 459—483.
- BEERY, K. E., HOOD, L. F., PATTON, S. (1971): Formation of casein micells in Golgi vesicles of mammary tissue, **Journal of Dairy Science** 54, 911—912.
- BREW, K. (1969): Error frequency during in vitro transcription of poly U is increased with Γ -irradiated RNA polymerase, **Nature** (London 222, 670—672.
- CRAIG, R. K., BROWN, P. A., HARRISON, O. S., McILREAVY, D., CAMPBELL, P. N. (1976): Guinea -pig milk-protein synthesis. Isolation and characterization of messenger ribonucleic acids from lactating mammary gland and identification of caseins and pre- α -lactoalbumin as translation products in heterologous cell-free systems, **Biochemical Journal** 160, 57—74.
- CRAIG, R. K., CAMPBELL, P. N. (1978): U Lactation: A Comprehensive Treatise, vol. 2, str. 115. (Eds B. L. Larson and V. R. Smith), New York: Academic Press.
- EIGEL, W. N., BUTLER, J. E., ERNSTROM, C. A., FARELL, H. M., HARWALKIAR, V. R., JENNES, R., WHITNEY, R. McL. (1984): Nomenclature of proteins of cow's milk, **Journal of Dairy Science** 67, 1599—1631.
- ELDER, J. H., MORRE, D. J. (1976): Synthesis in vitro of intrinsic membrane proteins by free, membrane bound, and Golgi apparatus associated polyribosomes from rat liver, **Journal of Biological Chemistry** 251, 5054—5068.
- GORDON, W. G., GROVES, M. L. (1975): Primary sequence of beta, gamma, and minor caseins, **Journal of Dairy Science** 58, 574—582
- GROVES, M. L. (1971): U Milk Proteins: Chemistry and Molecular Biology, vol. II, str. 367. (Ed. H. A. McKENZIE.), New York: Academic Press.
- JENNESS, R. (1974): U Lactation: A Comprehensive Treatise, vol, III, str. 1. (Eds B. L. Larson and V. R. Smith), New York: Academic Press.
- JOHKE, T. (1978): U Lactation: A Comprehensive Treatise, vol, IV, str. 513. Eds B. L. Larson) New York: Academic Press.
- KAUFMANN, W., HAGEMEISTER, H. (1987): U World Animal Science C 3: Composition of Milk, str. 107. (Ed H. O. GRAVERT), Amsterdam: Elsevier Science Publishers B. V.
- KEENAN, T. W., HUANG, C. M. (1972): Membranes of mammary gland. V. Isolation of Golgi apparatus and rough endoplasmic reticulum from bovine mammary gland, **Journal of Dairy Science** 55, 1577—1585.

- KEENAN, T. W., MORRE, D. J. HUANG, C. M. (1974): U Lactation: A Comprehensive Treatise, vol, II, str. 191. (Eds B. L. Larson and V. R. Smith), New York: Academic Press.
- LARSON, B. L. (1979): Biosynthesis and secretion of milk proteins, **Journal of Dairy Research** **46**, 161–174.
- LARSON, B. L., JORGENSEN, G. H. (1974): U Lactation: A Comprehensive Treatise, vol, II, str. 115. (Eds B. L. Larson and V. R. Smith), New York: Academic Press.
- LIN, C. T., CHANG, J. P. (1975): Electron microscopy of albumin synthesis, **Science** **190**, 465–467.
- LINZELL, J. L. (1974): U Lactation: A Comprehensive Treatise, vol, I, str. 143. (Eds B. L. Larson and V. R. Smith), New York: Academic Press.
- LINZELL, J. L., PEAKER, M. (1971): Mechanism of milk secretion, **Physiological Reviews** **51**, 564–597.
- MITIĆ, N. (1987): U Govedarstvo, str. 332, Zavod za udžbenike i nastavna sredstva Beograd.
- NEWBOULD, F. H. S. (1974): U Lactation: A Comprehensive Treatise, vol, II, str. 269. (Eds B. L. Larson and V. R. Smith), New York: Academic Press.
- RODEWALD, R. (1973): Intestinal transport of antibodies in the newborn rat, **Journal of Cell Biology** **58**, 189–209.
- ROSEN, J. M. (1976): Isolation and characterization of purified rat casein messenger ribonucleic acids, **Biochemistry** **15**, 5263–5271.
- SAACKE, R. G., HEALD, C. W. (1974): U Lactation: A Comprehensive Treatise, vol, II, str. 147. (Eds B. L. Larson and V. R. Smith), New York: Academic Press.
- SASAKI, M., LARSON, B. L., NELSON, D. R. (1977): Kinetic analysis of the binding of immunoglobulins IgG₁ and IgG₂ to bovine mammary cells, **Biochemica et Biophysica Acta** **497**, 160–170.
- STRYER, L. (1991): U Biokemija: Informacija IV. dio, str. 491–667. (Ed L. STRYER), Školska knjiga, Zagreb.
- SWAISGOOD, H. E. (1982): Chemistry of milk protein. U Developments in Dairy Chemistry I: Proteins, str. 1–59. (Ed P. F. FOX), Applied Science, London.
- TOPPER, Y. J. OKA, T. (1974): U Lactation: A Comprehensive Treatise, vol, I, str. 327. (Eds B. L. Larson and V. R. Smith), New York: Academic Press.
- TURKINGTON, R. W., TOPPER, Y. J. (1966): Casein biosynthesis: Evidence for phosphorylation of precursor protein, **Biochemica et Biophysica Acta** **127**, 366–372.
- VUJIĆIĆ, F. I. (1985): U Mljekarstvo I, str. 40, 55, IRO »Naučna knjiga«, Beograd.