

ATENÇÃO

Por solicitação do Autor o
texto completo dessa TESE
está embargado até

14/04/2022

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA
CAMPUS DE ARAÇATUBA**

DIELSON DA SILVA VIEIRA

**Transição do colostro para o leite de cabras: novos horizontes
nos estudos das proteínas aos metabólitos**

**ARAÇATUBA
2020**

DIELSON DA SILVA VIEIRA

**Transição do colostro para o leite de cabras: novos horizontes
nos estudos das proteínas aos metabólitos**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina Veterinária de Araçatuba da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Doutor em Fisiopatologia Médica e Cirúrgica.

Orientador: Prof. Adjunto Francisco Leydson Formiga Feitosa

Coorientador: Prof. Adjunto Pedro de Magalhães Padilha

Coorientador: Prof. Adjunto Mateus Matiuzzi da Costa

**ARAÇATUBASP
2020**

V658t

Vieira, Dielson da Silva

Transição do Colostro para o Leite de Cabras : novos horizontes nos estudos das proteínas aos metabólitos / Dielson da Silva Vieira. -- Araçatuba, 2020

180 p. : il., tabs. + 1 CD-ROM

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Medicina Veterinária, Araçatuba

Orientador: Francisco Leydson Formiga Feitosa

Coorientador: Pedro de Magalhães Padilha

1. Leite de cabra. 2. Neonatologia. 3. Artrite encefalite caprina. 4. in silico. 5. Dinâmica molecular. I. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca da Faculdade de Medicina Veterinária, Araçatuba. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

Título: TRANSIÇÃO DO COLOSTRO PARA O LEITE DE CARRAS: NOVOS HORIZONTES NOS ESTUDOS DAS PROTEÍNAS AOS METABÓLITOS

AUTOR: DIELOSON DA SILVA VIEIRA

ORIENTADOR: FRANCISCO LEYDSON FORMIGA FEITOSA

COORIENTADOR: PEDRO DE MAGALHAES PADILHA

COORIENTADOR: MATEUS MATIUZZI DA COSTA

Aprovado como parte das exigências para obtenção do Título de Doutor em CIÊNCIA ANIMAL, área: Fisiopatologia Médica e Cirúrgica pela Comissão Examinadora:

Prof. Dr. FRANCISCO LEYDSON FORMIGA FEITOSA (Participação Virtual)
Departamento de Clínica, Cirurgia e Reprodução Animal / Faculdade de Medicina Veterinária - Câmpus de Araçatuba/Unesp

Profa. Dra. MÁRCIA MARINHO (Participação Virtual)
Departamento de Produção e Saúde Animal / Faculdade de Medicina Veterinária - Câmpus de Araçatuba/Unesp

Profa. Dra. ELISA HELENA GIGLIO PONSANO (Participação Virtual)
Departamento de Produção e Saúde Animal / Faculdade de Medicina Veterinária - Câmpus de Araçatuba/Unesp

Dr. RODOLFO DE MORAES PEIXOTO (Participação Virtual)
Departamento de Zootecnia / Instituto Federal do Sertão Pernambucano, Campus Petrolina

Pós-Doutoranda JÉSSICA MORAES MALHEIROS (Participação Virtual)
EMBRAPA Pecuária Sudeste / São Carlos-SP

Araçatuba, 14 de outubro de 2020.

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

Título: TRANSIÇÃO DO COLOSTRO PARA O LEITE DE CARRAS: NOVOS HORIZONTES NOS ESTUDOS DAS PROTEÍNAS AOS METABOLITOS

AUTOR: DIELOSON DA SILVA VIEIRA ORIENTADOR: FRANCISCO LEYDSON FORMIGA FEITOSA
COORIENTADOR: PEDRO DE MAGALHAES PADILHA COORIENTADOR: MATEUS MATIUZZI DA COSTA

Aprovado como parte das exigências para obtenção do Título de Doutor em CIÊNCIA
ANIMAL, área: Fisiopatologia Médica e Cirúrgica pela Comissão Examinadora:

Prof. Dr. FRANCISCO LEYDSON FORMIGA FEITOSA (Participação Virtual)
Departamento de Clínica, Cirurgia e Reprodução Animal / Faculdade de Medicina Veterinária - Câmpus de Araçatuba/Unesp

Profa. Dra. MÁRCIA MARINHO (Participação Virtual)
Departamento de Produção e Saúde Animal / Faculdade de Medicina Veterinária - Câmpus de Araçatuba/Unesp

Profa. Dra. ELISA HELENA GIGLIO PONSANO (Participação Virtual)
Departamento de Produção e Saúde Animal / Faculdade de Medicina Veterinária - Câmpus de Araçatuba/Unesp

Dr. RODOLFO DE MORAES PEIXOTO (Participação Virtual)
Departamento de Zootecnia / Instituto Federal do Sertão Pernambucano, Campus Petrolina

Pós-Doutoranda JÉSSICA MORAES MALHEIROS (Participação Virtual)
EMBRAPA Pecuária Sudeste / São Carlos-SP

Araçatuba, 14 de outubro de 2020.

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

Título: TRANSIÇÃO DO COLOSTRO PARA O LEITE DE CABRAS: NOVOS HORIZONTES NOS ESTUDOS DAS PROTEÍNAS AOS METABÓLITOS

AUTOR: DIELSON DA SILVA VIEIRA

ORIENTADOR: FRANCISCO LEYDSON FORMIGA FEITOSA

COORDENADOR: PEDRO DE MAGALHÃES PADILHA

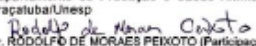
COORDENADOR: MATEUS MATIUZZI DA COSTA

Aprovado como parte das exigências para obtenção do Título de Doutor em CIÊNCIA ANIMAL, área: Fisiopatologia Médica e Cirúrgica pela Comissão Examinadora:

Prof. Dr. FRANCISCO LEYDSON FORMIGA FEITOSA (Participação Virtual)
Departamento de Clínica, Cirurgia e Reprodução Animal / Faculdade de Medicina Veterinária - Câmpus de Araçatuba/Unesp

Profa. Dra. MÁRCIA MARINHO (Participação Virtual)
Departamento de Produção e Saúde Animal / Faculdade de Medicina Veterinária - Câmpus de Araçatuba/Unesp

Profa. Dra. ELISA HELENA GIGLIO PONSANO (Participação Virtual)
Departamento de Produção e Saúde Animal / Faculdade de Medicina Veterinária - Câmpus de Araçatuba/Unesp


Dr. RODOLFO DE MORAES PEIXOTO (Participação Virtual)
Departamento de Zootecnia / Instituto Federal do Sertão Pernambucano, Campus Petrolina

Pós-Doutoranda JÉSSICA MORAES MALHEIROS (Participação Virtual)
EMBRAPA Pecuária Sudeste / São Carlos-SP

Araçatuba, 14 de outubro de 2020.

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

Título: TRANSIÇÃO DO COLOSTRO PARA O LEITE DE CABRAS: NOVOS HORIZONTES NOS ESTUDOS DAS PROTEÍNAS AOS METABÓLITOS

AUTOR: DIEISON DA SILVA VIEIRA

ORIENTADOR: FRANCISCO LEYDSON FORMIGA FEITOSA

COORDENADOR: PEDRO DE MAGALHAES PADILHA

COORDENADOR: MATEUS MATIUZZI DA COSTA

Aprovado como parte das exigências para obtenção do Título de Doutor em CIÊNCIA ANIMAL, área: Fisiopatologia Médica e Cirúrgica pela Comissão Examinadora:

Prof. Dr. FRANCISCO LEYDSON FORMIGA FEITOSA (Participação Virtual)
Departamento de Clínica, Cirurgia e Reprodução Animal / Faculdade de Medicina Veterinária - Câmpus de Aracatuba/Unesp

Profa. Dra. MÁRCIA MARINHO (Participação Virtual)
Departamento de Produção e Saúde Animal / Faculdade de Medicina Veterinária - Câmpus de Aracatuba/Unesp

Profa. Dra. ELISA HELENA GIGLIO PONSANO (Participação Virtual)
Departamento de Produção e Saúde Animal / Faculdade de Medicina Veterinária - Câmpus de Aracatuba/Unesp

Dr. RODOLFO DE MORAES PEIXOTO (Participação Virtual)
Departamento de Zootecnia / Instituto Federal do Sertão Pernambucano, Campus Petrolina

Elisa Helena Giglio Ponsano
Pós-Doutoranda JESSICA MORAES MALHEIROS (Participação Virtual)
EMBRAPA Pecuária Sudeste / São Carlos-SP

Aracatuba, 14 de outubro de 2020.

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

Título: TRANSIÇÃO DO COLOSTRO PARA O LEITE DE CABRAS: NOVOS HORIZONTES NOS ESTUDOS DAS PROTEÍNAS AOS METABOLITOS

AUTOR: DIEISON DA SILVA VIEIRA

ORIENTADOR: FRANCISCO LEYDSON FORMIGA FEITOSA

COORIENTADOR: PEDRO DE MAGALHÃES PADILHA

COORIENTADOR: MATEUS MATIUZZI DA COSTA

Aprovado como parte das exigências para obtenção do Título de Doutor em CIÊNCIA ANIMAL, área: Fisiopatologia Médica e Cirúrgica pela Comissão Examinadora:

Prof. Dr. FRANCISCO LEYDSON FORMIGA FEITOSA (Participação Virtual)
Departamento de Clínica, Cirurgia e Reprodução Animal / Faculdade de Medicina Veterinária - Câmpus de Aracatuba/Unesp

Profa. Dra. MÁRCIA MARRINHO (Participação Virtual)
Departamento de Produção e Saúde Animal / Faculdade de Medicina Veterinária - Câmpus de Aracatuba/Unesp

Profa. Dra. ELISA HELENA GRILO PONSANO (Participação Virtual)
Departamento de Produção e Saúde Animal / Faculdade de Medicina Veterinária - Câmpus de Aracatuba/Unesp

Dr. RODOLFO DE MORAES PEIXOTO (Participação Virtual)
Departamento de Zootecnia / Instituto Federal do Sertão Pernambucano, Campus Petrolina

Pós-Doutorando JESSICA MORAES MALHEIROS (Participação Virtual)
EMBRAPA Pecuária Suldeste / São Carlos-SP

Aracatuba, 14 de outubro de 2020.

DADOS CURRICULARES

DIELSON DA SILVA VIEIRA – Nascido em 10 de Junho de 1990, na cidade de Juazeiro, Bahia. Médico Veterinário formado pela Universidade Federal do Vale do São Francisco, Petrolina - PE (UNIVASF). Durante a sua graduação desenvolveu pesquisas nos âmbitos de nutrição animal, diagnóstico por imagem e microbiologia. Foi aluno da graduação em História pela Universidade de Pernambuco, Petrolina – PE (UPE), aonde participou como membro da revista acadêmica “Historien” por cinco anos. Mestre em Ciência Animal Tropical pela Universidade Federal Rural de Pernambuco, Recife – PE (UFRPE). Atuou em 2016 como médico veterinário do centro de controle de zoonoses de Petrolina – PE (CCZ/PE). Doutorando na área de Fisiopatologia médica e cirúrgica, com ênfase em Fisiopatologia médica e cirúrgica de grandes animais, no programa de Pós-Graduação em Ciência Animal da Faculdade de Medicina Veterinária (FMVA) - UNESP Araçatuba, sob orientação do Professor Adjunto Francisco Leydson Formiga Feitosa, com bolsa Fapesp (Processo Fapesp 2017/22041-1), coorientação do Professor Adjunto Pedro de Magalhães Padilha (IB/UNESP) e coorientação do Professor Adjunto Mateus Matiuzzi da Costa (UNIVASF). Durante seu doutorado, realizou período de estágio internacional de doutorado (BEPE, processo Fapesp 2019/02781-6) no departamento de bioquímica da University of Nebraska-Lincoln, na Core Facilities de Proteômica e Metabolômica sob orientação do Dr. Jiri Adamec e da Dra. Camila Braga. Participou de eventos nacionais e internacionais com apresentação de trabalhos derivados de suas pesquisas.

Dedico

*Aos meus pais Janilda Vieira e José Vieira, que estiveram e sempre estarão comigo.
Ao poder da amizade, que foi importante em tantos momentos.*

AGRADECIMENTOS

Primeiramente ao Deus todo poderoso que nos abençoa todos os dias.

À Janilda Vieira e ao José Vieira, meus pais, pelo amor, companheirismo e cumplicidade, vocês são minha base e me deram tudo que podiam, principalmente na época do COVID-19. Aos meus irmãos, Gustavo Vieira e Denilson Vieira durante todos esses anos pelo incentivo e paciência.

Ao meu orientador, Professor Dr. Francisco Leydson Formiga Feitosa, que acreditou em mim, acreditou que cada passo dado seria para o nosso sucesso. Obrigado por aceitar me orientar e por todos os momentos, serei sempre grato.

Ao meu coorientador, Professor Dr. Pedro de Magalhães Padilha, e ao Dr. José Cavalcante por acreditar no projeto e por me dar a oportunidade, em seu grupo de pesquisa, aumentando a minha paixão pelas “ômicas”.

Ao meu supervisor durante a BEPE na Universidade de Nebraska-Lincoln, Professor Dr. Jiri Adamec, e a Dra. Camila Braga que me deram a oportunidade e todo suporte.

À Professora Dra. Márcia Marinho, e a Msc. Cilene Vidóvíx por me acolherem em seu laboratório e por me colocarem como parte da família microbiologia, sempre grato por tamanho coração.

Ao Professor Dr. Nilson Assunção (UNIFESP) e aos Doutores Danielle Furtado e Vinicius Ferreira, por toda ajuda com a complementação da tese, e com o suporte teórico e prático durante as coletas.

À Professora Dra. Cláudia Maria Aparecida Carareto (UNESP/Ibilce) e ao Dr. Luis Gustavo Galego e a Msc. Maryanna Simão por toda ajuda durante a coleta e armazenamento das amostras.

À fazenda caprimilk em São José do Rio Preto e ao seu proprietário Sérgio e a todos seus funcionários, que me ajudaram em tudo que podiam e foram essenciais para esse projeto.

Aos meus valiosos amigos que estiveram comigo durante toda essa incrível aventura que foi esse doutorado, serei sempre grato por estarem comigo apoiando, rindo, chorando, correndo atrás das cabras e vivenciando cada passo dado.

A todos que colaboraram com os trabalhos e pesquisas, seja por meio de suporte intelectual, de campo, administrativo, laboratorial e emocional, cada um de vocês foi fundamental.

À Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (UNESP), pela oportunidade de realização do curso de doutorado.

Aos professores do programa de pós-graduação em Ciência animal da Faculdade de Medicina Veterinária de Araçatuba (FMVA) por contribuírem com minha formação e de muitos outros cientistas.

Aos funcionários da Unesp, do administrativo aos serviços gerais, o que seria de nós estudantes e professores sem vocês... gratidão sempre.

O presente trabalho foi realizado com o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES), com a disposição da bolsa de doutorado do discente.

À FAPESP – Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Processo nº 2017/22041-1) pelo apoio financeiro essencial para realização dessa pesquisa.

À FAPESP – Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Processo nº 2019/02781-6) pelo apoio financeiro essencial para realização da pesquisa durante o período de intercâmbio (2019-2020).

Poderia haver maior milagre do que olharmos com os olhos do outro por um instante?

Henry David Thoreau

VIEIRA, D. S. **Transição do colostro para o leite de cabras: novos horizontes nos estudos das proteínas aos metabólitos**. 2020. 180 f. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Estadual Paulista, Araçatuba, 2020.

RESUMO

O leite de cabra é um alimento nutricionalmente complexo e que ao apresentar vários constituintes com diferentes potenciais bioativos, estes podem ser afetados por algumas enfermidades, mas que quando não, o consumo do leite e desses compostos afetam positivamente no desenvolvimento humano e animal. Assim, o objetivo deste estudo foi investigar o proteoma e metaboloma do leite caprino em diferentes estágios de lactação, idade e padrões de saúde (animais cronicamente positivos para o vírus da artrite encefalite caprina-CAEV) assim como avaliar perfis *in silico* da modelagem da lactoferrina do leite de diferentes mamíferos, contribuindo com estudos sobre o leite de ruminantes e outros animais. Para obtenção dos resultados foram utilizadas técnicas como 2D-PAGE, espectrometria de massas e *modelagem in silico* com programas como o I-TASSER, ExPASyProtParam, COFACTOR, entre outros. Nos estudos proteômicos e metabolômicos os animais foram divididos em grupos, sendo no mínimo sete e cinco animais por grupo, respectivamente. Diante da série de metodologias aplicadas nesse estudo, chegou-se aos resultados seguintes. Quando avaliado o proteoma da transição do colostro ao leite das cabras, observou-se uma maior qualidade nas proteínas nos animais que tiveram o primeiro parto, animais mais velhos na produção apresentaram as mesmas proteínas, porém com menor qualidade. Assim como, com três dias após o parto o padrão de concentração das proteínas também mudou, havendo de modo geral, menor concentração da proteína comparado com o dia do nascimento. Em se tratando dos metabólitos, animais mais jovens apresentaram maior quantidade de metabólitos do que os mais velhos, e não existiu diferença no perfil de metabólitos entre animais positivos e negativos para o vírus da CAE. Grupos de metabólitos foram identificados como ácidos graxos (ácido oleico, ácido palmítico etc.), açúcares (sucrose, D-maltose etc.), aminoácidos e até outros compostos orgânicos (riboflavina). Quando se avaliou a modelagem da lactoferrina, essa proteína contém sua estrutura conservada no genoma de diversas espécies de mamíferos, porém a estrutura da proteína da cabra detém uma adição de aminoácidos que não afeta a função ou aspectos biológicos dessa proteína. Os modelos ao serem gerados, foram estatisticamente validados de acordo com os parâmetros estabelecidos pelos programas utilizados, por mais que os modelos gerados da lactoferrina nas espécies *Capra hircus* e *Macaca mulatta* possuam adição de alguns grupos de aminoácidos, não há alteração no perfil

biológico e químico dessas proteínas quando comparadas com outros mamíferos. Desse modo, os dados obtidos fornecem informações acerca do proteoma e metaboloma do leite de cabras, assim como renovam informações sobre a modelagem de proteínas presentes nas secreções lácteas, contribuindo ainda mais para o crescimento de dados na pecuária de cabras de leite e estudos sobre vírus da artrite encefalite caprina.

Palavras-chave: Leite de cabra. Neonatologia. Artrite encefalite caprina. in silico. Dinâmica molecular.

VIEIRA, D. S. **Transição do colostro para o leite de cabras: novos horizontes nos estudos das proteínas aos metabólitos.** 2020. **180 f.** Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Estadual Paulista, Araçatuba, 2020.

ABSTRACT

Goat's milk is a portion of nutritionally complex food and that by having several constituents with different bioactive potentials, they can be affected by some diseases, but when not, the consumption of milk and these compounds positively affect human and animal development. Thus, this study aimed to investigate the proteome and metabolome of goat's milk at different stages of lactation, age, and health standards (animals chronically positive for the caprine arthritis encephalitis virus-CAEV) as well as to evaluate *in silico* profiles of lactoferrin modeling from the milk of different mammals, contributing to studies on the milk of ruminants and other animals. To obtain the results, techniques such as 2D-PAGE, mass spectrometry, and *in silico* modeling were used with programs such as I-TASSER, ExPASy ProtParam, COFACTOR, among others. In proteomic and metabolomic studies, animals were divided into groups, with at least seven and five animals per group, respectively. When the proteome of the transition from colostrum to the milk of goats was evaluated, a higher quality of proteins was observed in the animals that had their first calving, older animals in the production had the same proteins, but with lower quality. Likewise, with three days after delivery, the pattern of protein concentration has also changed, with, in general, less protein concentration compared to the day of birth. In the case of metabolites, younger animals had a higher number of metabolites than the older ones, and there was no difference in the metabolite profile between positive and negative animals for the CAE virus. Groups of metabolites have been identified as fatty acids (oleic acid, palmitic acid, etc.), sugars (sucrose, D-maltose, etc.), amino acids, and even other organic compounds (riboflavin). When the lactoferrin modeling was evaluated, this protein has its structure conserved in the genome of several mammal species, however, the structure of the goat protein has an addition of amino acids that do not affect the function or biological aspects of this protein. After model's generation, they were statistically validated according to the parameters established by the programs used, and the models generated from lactoferrin in the species *Capra hircus* and *Macaca mulatta* have the addition of some groups of amino acids, there is no change in the biological and chemical profile of these proteins when compared to other mammals. In this way, the data obtained provide information about the proteome and metabolome of goat's milk, as well as renew information about the modeling of proteins present in milk secretions, further contributing to the growth of data in dairy goat livestock and virus studies of goat encephalitis arthritis.

Keywords: Goat milk. Neonatology. Caprine encephalitis arthritis. *in silico*. Molecular dynamics.

APÊNDICE A - “Referências da Introdução Geral”

- ABD EL-FATTAH, A. M.; ABD RABO, F. H. R.; EL-DIEB, S. M.; EL-KASHEF, H. A. Changes in composition of colostrum of egyptian buffaloes and holstein cows. **BMC Vet. Res.**, 19, 2012.
- ABD EL-SALAM, M. H.; EL-SHIBINY, S. A comprehensive review on the composition and properties of buffalo milk. **Dairy Science & Technol.**, 91, 663, 2011.
- AKERS, R. M.; NICKERSON, S. C. Mastitis and its impact on structure and function in the ruminant mammary gland. **Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia**, 16, 275 – 289, 2011.
- ARGÜELLO, A.; CASTRO, N.; ZAMORANO, M. J.; CASTROALONSO, A.; CAPOTE, J. Technical note: passive transfer of immunity in kid goats fed refrigerated and frozen goat colostrum and commercial sheep colostrum. **Small Rumin. Res.**, 54, 237 – 241, 2004.
- BARATI, M.; JAVANMARDI, F.; JABBARI, M.; MOKARI-YAMCHI, A.; FARAHMAND, F.; EŞ, I.; FARHADNEJAD, H.; DAVOODI, S. H.; KHANEGHAH, A. M. An in-silico model to predict and estimate digestion-resistant and bioactive peptide content of dairy products: a primarily study of a time-saving and affordable method for practical research purposes. **LWT – Food Science and Technology**, 130, 109616, 1 – 12, 2020.
- BAZER, F. W.; JOHNSON, G. A.; SONG, G.; WU, G. Pregnancy recognition signaling, fetal-placental development and prenatal fetal programming. In S. A. Blanco, A. B. Buines (Eds.), **Encyclopedia of life support systems (EPLSS)**, developed under the auspices of the UNESCO Animal reproduction in livestock. Oxford, UK: Eolss Publishers, 1-14, 2012.
- BECK, K. L.; WEBER, D.; PHINNEY, B. S.; SMILOWITZ, J. T.; HINDE, K.; LONNERDAL, B.; KORF, I.; LEMAY, D. G. Comparative proteomics of human and macaque milk reveals species-specific nutrition during postnatal development. **J. Proteome Res.**, 14, 2143 – 2157, 2015.
- BERTONI, G.; ZAHNO, M. L.; ZANONI, R.; VOGT, H. R.; PETERHANS, E.; RUFF, G.; CHEEVERS, W. P.; SONIGO, P.; PANCINO, G. Antibody reactivity to the immunodominant epitopes of the caprine arthritis-encephalitis virus gp38 transmembrane protein associates with the development of arthritis. **J. Virol.**, 68, 7139 – 7147, 1994.
- BEVERLY, R. L.; HUSTON, R. K.; MARKELL, A. M.; MCCULLEY, E. A.; MARTIN, R. L.; DALLAS, D. C. Differences in human milk peptide release along the gastrointestinal tract between preterm and term infants. **Clinical Nutrition**, 1-38, 2020.
- BEZERRA JÚNIOR, R. Q.; ELOY, A. M. X.; FURTADO, J. R.; PINHEIRO, R. R.; ANDRIOLI, A.; MORENO, F. B.; LOBO, M. D. P.; MONTEIRO-MOREIRA, A. A. O.; MOREIRA, R. A.; PINTO, T. M. F.; TEIXEIRA, M. F. S. A panel of protein candidates for comprehensive study of caprine arthritis encephalitis (CAE) infection. **Trop. Anim. Health Prod.**, 50, 43 – 48, 2018.
- BINDAL, M. P.; WADHWA, B. K. Compositional differences between goat milk fat and that of cows and buffaloes. **Small Ruminant Research**, 12, 79 – 88, 1993.

BLACKLAWS, B.; HARKISS, G. Small ruminant lentiviruses and human immunodeficiency virus: cousins that take a long view. **Current HIV Research**, 8, 26 – 52, 2010.

BLACKLAWS, B. A. Small ruminant lentiviruses: immunopathogenesis of maedi-visna and caprine arthritis and encephalitis virus. **Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases**, 35, 259 – 269, 2012.

BOEHMER, J. L.; DEGRASSE, J. A.; MCFARLAND, M. A.; TALL, E. A.; SHEFCHECK, K. J.; WARD, J. L.; BANNERMAN, D. D. The proteomic advantage: label-free quantification of proteins expressed in bovine milk during experimentally induced coliform mastitis. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, 138, 252 – 266, 2010.

CABONI, P.; MURGIA, A.; PORCU, A.; MANIS, C.; IBBA, I.; CONTU, M.; SCANO, P. A metabolomics comparison between sheep's and goat's milk. **Food Research International**, 1-7, 2019.

CHAUTHE, S. K.; SHARMA, R. J.; AQIL, F.; GUPTA, R. C.; SINGH, I. P. Quantitative NMR: an applicable method for quantitative analysis of medicinal plant extracts and herbal products. **Phytochem Anal.**, 23, 689-696, 2012.

CHEN, D.; LI, X.; ZHAO, X.; QIN, Y.; WANG, J.; WANG, C. Comparative proteomics of goat milk during heated processing. **Food Chemistry**, 275, 504-514, 2019a.

CHEN, D.; LI, X. Y.; ZHAO, X.; QIN, Y. S.; ZHANG, X. X.; LI, J.; WANG, J.M.; WANG, C. F. Proteomics and microstructure profiling of goat milk protein after homogenization. **Journal of Dairy Science**, 102, 3839-3850, 2019b.

CLAEYS, W. L.; CARDOEN, S.; DAUBE, G.; DE BLOCK, J.; DEWETTINCK, K.; DIERICK, K.; ZUTTER, L. D.; HUYGHEBAERT, A.; IMBERECHTS, H.; THIANGE, P.; VANDENPLAS, Y.; HERMAN, L. Raw or heated cow milk consumption: review of risks and benefits. **Food Control**, 31, 251 – 262, 2013.

CLAEYS, W. L.; VERRAES, C.; CARDOEN, S.; DE BLOCK, J.; HUYGHEBAERT, A.; RAES, K.; DEWETTINCK, K.; HERMAN, L. Consumption of raw or heated milk from different species: an evaluation of the nutritional and potential health benefits. **Food Control**, 42, 188 – 201, 2014.

COMMISSO, M.; STRAZZER, P.; TOFFALI, K.; STOCCHERO, M.; GUZZO, F. Untargeted metabolomics: an emerging approach to determine the composition of herbal products. **Comput. Struct. Biotechnol. J.**, 4, 1-7, 2013.

CUNSOLO, V.; FASOLI, E.; SALETTI, R.; MUCCILLI, V.; GALLINA, S.; RIGHETTI, P. R.; FOTI, S. Zeus, Aesculapius, Amalthea and the proteome of goat milk. **Jour. of Proteomics**, 128, 69 – 82, 2015.

DELAHUNTY, C.; YATES III J. R. Proteomics: a shotgun approach without two-dimensional gels. **Encyclopedia of Life Sciences.**, 1 – 6, 2005.

DIMENSTEIN, R.; MELO, C. U.; GARCIA, L. R. S.; LIRA, L. Q. Determining the retinol contents in goat milk and its nutritious value in the infant feeding. **Rev. Inst. Adolfo Lutz**, 3, 415 – 8, 2010.

DZIUBA, M.; DZIUBA, B. In silico analysis of bioactive peptides. **Bioactive Proteins and Peptides as Functional Foods and Nutraceuticals**, 325 – 340, 2010.

ELLIS, D. I.; MUHAMADALI, H.; ALLEN, D. P.; ELLIOTT, C. T.; GOODACRE, R. A flavour of omics approaches for the detection of food fraud. **Current Opinion in Food Science**, 10, 7 – 15, 2016.

FAO 2020 **Food Outlook - Biannual Report on Global Food Markets**. Food Outlook, 1. Disponível em: < <http://www.fao.org/3/ca9509en/CA9509EN.pdf> > Acesso em junho de 2020.

FARNAUD, S.; EVANS, R.W. Lactoferrin - a multifunctional protein with antimicrobial properties. **Mol. Immunol.**, 40, 395 – 405, 2003.

FOX, P. F.; MCSWEENEY, P. L. H. (Eds.). **Advanced Dairy Chemistry Volume 2: Lipids**, 801p., 2006.

FREED, E. O.; MARTIN, M. A. HIVs and their replication. In: Knipe DM, Howley PM, editors. **Fields virology**. 5th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2107 – 85, 2007.

GERLANDO, R. D.; TOLONE, M.; SUTERA, A. M.; MONTELEONE, G.; PORTOLANO, B.; SARDINA, M. T.; MASTRANGELO, S. Variation of proteomic profile during lactation in girgentana goat milk: a preliminary study. **Italian Journal of Animal Science**, 18:1, 88 – 97, 2019.

GOFF, S. P. Retroviridae: the retroviruses and their replication. In: Knipe DM, Howley PM, editors. **Fields virology**. 5th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 1999 – 2069, 2007.

GOLDANSAZ, S. A.; GUO, A. C.; SAJED, T.; STEELE, M. A.; PLASTOW, G. S.; WISHART, D. S. Livestock metabolomics and the livestock metabolome: A systematic review. **PLoS ONE**, 12, 1-26, 2017.

GREENWOOD, P. L. Effects of caprine arthritis encephalitis virus on productivity and health of dairy goats in New South Wales, Australia. **Preventive Veterinary Medicine**, 22, 71 – 87, 1995.

GUTIÉRREZ-PEÑA, R.; FERNÁNDEZ-CABANÁS, V. M.; MENA, Y.; DELGADO-PERTÍÑEZ, M. Fatty acid profile and vitamins A and E contents of milk in goat farms under mediterranean wood pastures as affected by grazing conditions and seasons. **Journal of Food Composition and Analysis**, 72, 122 – 131, 2018.

HELIKAR T.; KOWAL B.; MCCLENATHAN S.; BRUCKNER M.; ROWLEY T.; MADRAHIMOV A.; WICKS B.; SHRESTHA M.; LIMBU K.; ROGERS J. A. The Cell Collective: Toward an open and collaborative approach to systems biology. **BMC Systems Biology**, 6, 96, 2012.

HUTH, P. J.; DIRIENZO, D. B.; MILLER, G. D. Major scientific advances with dairy foods in nutrition and health. **Journal of Dairy Science**, 89, 1207 – 1221, 2006.

IZQUIERDO-GONZÁLEZ, J. J.; AMIL-RUIZ, F.; ZAZZU, S.; SÁNCHEZ-LUCAS, R.; FUENTES-ALMAGRO, C. A.; RODRÍGUEZ-ORTEGA, M. J. Proteomic analysis of goat milk kefir: profiling the fermentation-time dependent protein digestion and identification of potential peptides with biological activity. **Food Chemistry**, 295, 456-465, 2019.

KNOWLES, D. P.; CHEEVERS, W. P.; MCGUIRE, T. C.; STEM, T. A.; GORHAM, J. R. Severity of arthritis is predicted by antibody response to gp135 in chronic infection with caprine arthritis - encephalitis virus. **J. Virol.** 64, 2396 – 2398, 1990.

LAMBERT, J. P.; ETHIER, M.; SMITH, J. C.; FIGEYS, D. Proteomics: from gel based to gel free. **Anal. Chem.** 77, 3771 – 3788, 2005.

LE PARC, A.; DALLAS, D. C.; DUAUT, S.; LEONIL, J.; MARTIN, P.; BARILE, D. Characterization of goat milk lactoferrin N-glycans and comparison with the N-glycomes of human and bovine milk. **Electrophoresis**, 35, 1560 – 1570, 2014.

LE, T. T.; DEETH, H. C.; LARSEN, L. B. Proteomics of major bovine milk proteins: novel insights. **International Dairy Journal**, 67, 2 – 15, 2017.

LI-CHAN, E. C. Bioactive peptides and protein hydrolysates: research trends and challenges for application as nutraceuticals and functional food ingredients. **Current Opinion in Food Science**, 1, 28 – 37, 2015.

LIU, R.; CHENG, J.; WU, H. Discovery of food-derived dipeptidyl peptidase IV inhibitory peptides: a review. **International Journal of Molecular Sciences**, 20, 463, 1-22, 2019.

LOBO, A. M. B. O.; LÔBO, R. N. B.; FACÓ, O.; SOUZA, V.; ALVES, A. A. C.; COSTA, A. C.; ALBUQUERQUE, M. A. M. Characterization of milk production and composition of four exotic goat breeds in Brazil. **Small Ruminant Research**, 153, 9 – 16, 2017.

LÖNNERDAL, B. Bioactive proteins in breast milk. **J. Paediatr. Child Health**, 49, 1 – 7, 2013.

LÖNNERDAL, B. Bioactive proteins in human milk – potential benefits for preterm infants. **Clinics in Perinatology**, 44, 179 – 191, 2017.

LU, J.; ZHANG, S.; LIU, L.; PANG, X.; MA, C.; JIANG, S.; LV, J. Comparative proteomics analysis of human and ruminant milk serum reveals variation in protection and nutrition. **Food Chemistry**, 261, 274 – 282, 2018.

MALMSTRÖM, J.; LEE, H.; NESVIZHSKII, A. I.; SHTEYNBERG, D.; MOHANTY, S.; BRUNNER, E.; YE, M.; WEBER, G.; ECKERSKORN, C.; AEBERSOLD, R. Optimized peptide separation and identification for mass spectrometry based proteomics via free-flow electrophoresis. **J. Proteome Res.**, 5, 2241 – 2249, 2006.

MOFFETT, A.; LOKE, C. Immunology of placentation in eutherian mammals. **Nat. Rev. Immunol.**, 6, 584 – 94, 2006.

MOREL, O.; LAPORTE-BROUX, B.; TARRADE, A.; CHAVATTE-PALMER, P. The use of ruminant models in biomedical perinatal research. **Theriogenology**, 78, 1763 – 1773, 2012.

MURATA, M.; WAKABAYASHI, H.; YAMAUCHI, K.; ABE, F. Identification of milk proteins enhancing the antimicrobial activity of lactoferrin and lactoferricin. **Journal of Dairy Science**, 96, 4891 – 4898, 2013.

NAU, G. J.; LIAW, L.; CHUPP, G. L.; BERMAN, J. S.; HOGAN, B. L. M.; RICHARD, A. Attenuated Host Resistance against Mycobacterium bovis BCG Infection in Mice Lacking Osteopontin. **Young Infection and Immunity**, 67, 4223 – 4230, 1999.

- NICHOLSON, J.; LINDON, J. Metabonomics. **Nature**, 455, 1054 – 1056, 2008.
- O'BRIEN, J. P.; SHERMAN, D. M. Serum immunoglobulin concentrations of newborn goat kids and subsequent kid survival through weaning. **Small Rumin. Res.**, 11, 71 – 77, 1993.
- ORTEA, I.; O'CONNOR, G.; MAQUET, A. Review on proteomics for food authentication. **Journal of Proteomics**, 147, 212 – 225, 2016.
- OZTURK, G.; SHAH, I. M.; MILLS, D. A.; GERMAN, J. B.; BELL, J. M. L. N. M. The antimicrobial activity of bovine milk xanthine oxidase. **International Dairy Journal**, 102, 1-27, 2020.
- PANDEY, A.; MANN, M. Proteomics to study genes and genomes. **Nature**, 405, 837 – 846, 2000.
- PANTOPHLET, R.; BURTON, D. R. Gp120: Target for neutralizing HIV-1 antibodies. **Annu. Rev. Immunol.**, 24, 739 – 769, 2006.
- QUANSAH, E.; KARIKARI, T. K. Potential role of metabolomics in the improvement of research on traditional African medicine. **Phytochemistry Letters**, 17, 270 – 277, 2016.
- RONCADA, P.; PIRAS, C.; SOGGIU, A.; TURK, R.; URBANI, A.; BONIZZI, L. Farm animal milk proteomics. **J. Proteom.**, 75, 4259 – 4274, 2012.
- SALAMA, A. A. K.; CONTRERAS-JODAR, A.; LOVE, S. MEHABA, N.; SUCH, X.; CAJA, G. Milk yield, milk composition, and milk metabolomics of dairy goats intramammary-challenged with lipopolysaccharide under heat stress conditions. *Sci. Reports*, 10, 1-12, 2020.
- SINGH, R.; GURAO, A.; RAJESH, C.; MISHRA, S. K.; RANI, S.; BEHL, A.; KUMAR, V.; KATARIA, R. S. Comparative modeling and mutual docking of structurally uncharacterized heat shock protein 70 and heat shock factor-1 proteins in water buffalo. **Veterinary World**, 12, 2036 – 2045, 2019.
- SLACANAC, V.; BOZANIC, R.; HARDI, J.; REZESSYNE SZABO, J.; LUCAN, M.; KRSTANOVIC, V. Nutritional and therapeutic value of fermented caprine milk. **Int. J. Dairy Technol.**, 63, 171 – 189, 2010.
- SLEBOS, R. J.; BROCK, J. W.; WINTERS, N. F.; STUART, S. R.; MARTINEZ, M. A., LI, M.; CHAMBERS, M. C.; ZIMMERMAN, L. J.; HAM, A. J.; TABB, D. L.; LIEBLER, D. C. Evaluation of strong cation exchange versus isoelectric focusing of peptides for multidimensional liquid chromatography-tandem mass spectrometry. **J. Proteome Res.**, 7, 5286 – 5294, 2008.
- SMITH, M.C.; CUTLIP, R. Effects of infection with caprine arthritis–encephalitis virus on milk production in goats. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, 193, 63 – 67, 1988.
- SOUZA, K. C.; PINHEIRO, R. R.; SANTOS, D. O.; BRITO, R. L. L.; RODRIGUES, A. S.; SIDER, L. H.; ÁVILA, A. A.; SOUZA, M. S.; KUNKEL, D.; CARDOSO, J. F. S.; PAULA, N. R. O.; ANDRIOLI, A. Transmission of the caprine arthritis–encephalitis virus through artificial insemination. **Small Ruminant Research**, 109, 193 – 198, 2013.

SPERTINO, S.; CIPRIANI, V.; DE ANGELIS, C.; GIUFFRIDA, M. G.; MARSANO, F.; CVALETTTO, M. Proteome profile and biological activity of caprine, bovine and human milk fat globules. **Mol. BioSyst.**, 8, 967 – 974, 2012.

STEINSHAMN, H.; INGLINGSTAD, R. A.; EKEBERG, D.; MØLMANN, J.; JØRGENSEN, M. Effect of forage type and season on Norwegian dairy goat milk production and quality. **Small Ruminant Research**, 122, 18–30, 2014.

SUN, Y.; WANG, C.; SUN, X.; JIANG, S.; GUO, M. Characterization of the milk fat globule membrane proteome in colostrum and mature milk of Xinong Saanen goats. **Journal of Dairy Science**, 103, 3017 – 3024, 2020.

THOMAS, F. C.; MULLEN, W.; TASSI, R.; RAMÍREZ-TORRES, A.; MUDALIAR, M.; MCNEILLY, T. N.; ZADOKS, R. N.; BURCHMORE, R.; ECKERSALL, P. D. Mastitomics, the integrated omics of bovine milk in an experimental model of *Streptococcus uberis* mastitis: 1. High abundance proteins, acute phase proteins and peptidomics. **Molecular BioSystems**, 12, 2735 – 2747, 2016.

TSIOULPAS, A.; GRANDISON, A. S.; LEWIS, M. J. Changes in physical properties of bovine milk from the colostrum period to early lactation. **J. Dairy Sci.**, 90, 5012 – 5017, 2007.

URASHIMA, T.; TAUFIK, E.; FUKUDA, K.; ASAKUMA, S. Recent advances in studies on milk oligosaccharides of cows and other domestic farm animals. **Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry**, 77, 455 – 466, 2013.

USDA, **Dairy and products annual**. 2018. Disponível em< <http://www.usdabrazil.org.br/pt-br/reports/annual-dairy-report.pdf>> Acesso em junho de 2020.

WANAPAT, M.; CHERDTHONG, A.; PHESATCHA, K.; KANG, S. Dietary sources and their effects on animal production and environmental sustainability. **Animal Nutrition**, 1, 96 – 103, 2015.

WANG, H.; HURLEY, W. L. Identification of lactoferrin complexes in bovine mammary secretions during mammary gland involution. **Journal of Dairy Science**, 81, 1896 – 1903, 1998.

WEST, A. P. Jr.; SCHARF, L.; SCHEID, J. F.; KLEIN, F.; BJORKMAN, P. J.; NUSSENZWEIG, M. C. Structural insights on the role of antibodies in HIV-1 vaccine and therapy. **Cell**, 156, 633 – 648, 2014.

WU, C.C.; MACCOSS, M. J. Shotgun proteomics: tools for the analysis of complex biological systems. **Current Opinion in Molecular Therapeutics**, 3, 1 – 19, 2002.

ZHANG, L.; WANG, J.; YANG, Y.; BU, D.; LI, S.; ZHOU, L. Comparative proteomic analysis of changes in the bovine whey proteome during the transition from colostrum to milk. **Asian-Aust. J. Anim. Sci.**, 2, 272 – 278, 2011.

ZHANG, Y.; FONSLow, B. R.; SHAN, B.; BAEK, M.; YATES III, J. R. Protein analysis by shotgun/bottom-up proteomics. **Chem. Rev.**, 4, 2343 – 2394, 2013.

ZHANG, L.; BOEREN, S.; HAGEMAN, J. A.; VAN HOOIJDONK, T., VERVOORT, J.; HETTINGA, K. Bovine milk proteome in the first 9 days: protein interactions in maturation of the immune and digestive system of the newborn. **PLoS ONE**, 10, e0116710, 2015.

ZHANG, L.; DE WAARD, M.; VERHEIJEN, H.; BOEREN, S.; HAGEMAN, J. A.; VAN HOOIJDONK, T.; VERVOORT, J.; VAN GOUDOEVEER, J. B.; HETTINGA, K. Changes over lactation in breast milk serum proteins involved in the maturation of immune and digestive system of the infant. **J. Proteomics**, 147, 40-47, 2016.

ZHANG, Y.; ARYEE, A. N. A.; SIMPSON, B. K. Current role of in silico approaches for food enzymes. **Current Opinion in Food Science**, 1 – 17, 19, 2019.