

## **Revisão de Literatura** **Glutamina (Gln) e Glutamato (Glu)**

Disponível em nosso site: [www.lisina.com.br](http://www.lisina.com.br)

G. F. Yi e G. L. Allee

ASRC 111, University of Missouri-Columbia, MO, EUA 65211

### **Efeitos da Glutamina (Gln) e Glutamato (Glu)**

A glutamina (Gln) tem funções metabólicas específicas e importantes, e é considerada um aminoácido condicionalmente essencial em algumas espécies, quando há condições inflamatórias, como infecção ou ferimento (Newsholme, 2001) ou no caso de quadros de doença com catabolismo (Smith e Wilmore, 1990). É o aminoácido livre mais abundante na circulação e nos espaços intracelular, além de ser precursor da síntese de aminoácidos, nucleotídeos, ácidos nucleicos, açúcares aminados, proteínas e muitas outras moléculas biologicamente importantes (Smith, 1990).

A divisão bioquímica do metabolismo da glutamina reflete uma compartimentalização intracelular, pois a síntese de purina, pirimidina e de açúcares aminados ocorre no citoplasma, enquanto que o metabolismo do esqueleto de carbono da glutamina se inicia por sua desaminação pela glutaminase dependente de fosfato na mitocôndria (Curthoys e Watford, 1995).

A glutamina é importante na gliconeogênese, síntese de uréia, homeostase do pH, neurotransmissão e diferenciação e crescimento celular. A glutamina é o principal substrato energético de células de proliferação rápida, como enterócitos intestinais e linfócitos ativados (Cynober, 1999), aumenta a resposta linfocítica à estimulação de mitógenos (Taudou et al., 1983) e alivia a bacteremia e a endotoxemia (O'Dwyer et al., 1987).

Os aminoácidos dietéticos são os principais combustíveis da mucosa do intestino delgado e são precursores essenciais da síntese intestinal de glutatona, óxido nítrico, poliaminas, nucleotídeos purina e pirimidina e aminoácidos (alanina, citrulina e prolina). Estes aminoácidos também são obrigatórios para a manutenção da integridade da mucosa intestinal e da massa da mucosa intestinal (Wu, 1998).

As células da mucosa do trato digestivo, assim como outras células de proliferação rápida, têm uma exigência obrigatória de glutamina, que pode envolver o papel da glutamina como fornecedora de metade da exigência de N para a síntese de purina e pirimidina via ação da carbamoil-fosfato sintetase II do citosol (Lobley et al., 2001). Além disso, a glutamina é um precursor em potencial da síntese de N-acetil-glicosamina e N-acetil-galactosamina, que podem ter um papel crítico na síntese intestinal de mucina e, portanto, na manutenção da barreira passiva à invasão bacteriana (Khan et al., 1999). Também pode atuar como sinal ou regulador de demandas metabólicas, aumentando a síntese de proteína e diminuindo a

degradação de proteína no músculo esquelético e estimulando a síntese de glicogênio no fígado (Haussinger et al., 1994; Smith, 1990).

Acredita-se que o glutamato (Glu) e a glutamina tenham uma via metabólica comum no enterócito. Wu et al. (1995) relataram que, no intestino delgado, a Gln é metabolizada principalmente via hidrólise da Gln em Glu mais amônia pela glutaminase e a degradação subsequente do glutamato via transaminação.

O glutamato, especialmente o derivado da dieta, pode facilmente substituir a glutamina em diversos dos seus papéis metabólicos, incluindo a geração de energia e a síntese de aminoácidos. Do ponto de vista estritamente metabólico, a glutamina e o glutamato são intercambiáveis como importante substrato para o sistema celular da mucosa (Reeds e Burrin, 2001). Entretanto, foi observado recentemente que as células da mucosa intestinal das criptas e das vilosidades sintetizam simultaneamente glutamina, sugerindo que esta pode não ter um papel estritamente metabólico no intestino (Reeds e Burrin, 2001). Esta observação e outras linhas de evidência indicam que a glutamina tem um papel mais regulatório que metabólico ao ativar uma série de genes associados com o ciclo de progressão das células na mucosa e que a inibição da síntese de glutamina inibe tanto a proliferação, quanto a diferenciação de culturas de células da mucosa (Rhoad et al., 1997; Blikslager et al., 1999; Reeds e Burrin, 2001).

Além disso, há dois fatos que não podem ser negligenciados. Em primeiro lugar, o metabolismo do glutamato no lúmen é maior que o da glutamina no sangue arterial e, em segundo lugar, a presença de altas concentrações de glutamato no lúmen intestinal tem pouco efeito (~25%) sobre a utilização intestinal de glutamina.

Isto indica que o glutamato dietético tem papéis funcionais importantes no intestino que, aparentemente, são diferentes daqueles da glutamina arterial (Reeds et al., 2000). O intestino delgado tem um papel importante no catabolismo da glutamina arterial circulante e dos aminoácidos dietéticos, e a maior parte da glutamina (dois terços) e quase todo o glutamato da dieta é catabolizada pela mucosa do intestino delgado (Wu, 1998).

Em estado pós-prandial, a absorção de glutamina pelo intestino ocorre a partir do lúmen, através da membrana de bordo em escova do enterócito. Quanto maior a concentração de glutamina no lúmen, mais esta será transportada pelo sistema transportador de N dependente de sódio e liberada no sangue do sistema porta (Souba et al., 1990).

Todo o trato gastrointestinal extrai ao redor de 20% da glutamina circulante em estado pós-absortivo, e mais de 90% da extração de glutamina pelo intestino delgado ocorre nas células da mucosa (Souba et al., 1990). Reeds e Burrin (2001) relataram que o intestino remove até 25% do fluxo sistêmico de glutamina e que a glutamina tem um papel importante na sustentação da função do sistema da mucosa intestinal. Windmueller (1982) demonstrou que, no intestino delgado de ratos, há muito catabolismo e utilização de glutamina, glutamato e aspartato do lúmen e do sangue arterial.

Em condições semelhantes a uma refeição, a oxidação da glutamina arterial, da glutamina luminal mais glutamato e aspartato e da glicose luminal são responsáveis por 38%, 39% e 6% do CO<sub>2</sub> produzido pelo intestino delgado do rato, respectivamente. No entanto, o

catabolismo intestinal da glutamina e do glutamato pode ser altamente compartimentalizado. O fornecimento oral de dieta enriquecida com glutamina aumenta a extração de glutamina pelo intestino, estimula a atividade de glutaminase e aumenta a atividade de transporte da membrana de bordo em escova.

A quantidade de glutamina que chega ao sangue portal depende da concentração de glutamina no lúmen intestinal (Souba, 1990). Sob condições de alimentação, o glutamato dietético é um substrato oxidativo muito mais importante que a glicose dietética ou que a glutamina arterial (Reeds et al., 2000). O glutamato (e o aspartato) entérico é quase totalmente (95%) metabolizado na primeira passagem pela mucosa intestinal de leitões de 24 dias de idade, dos quais 50% foram metabolizados a CO<sub>2</sub>, enquanto que, a oxidação da glicose na primeira passagem pela mucosa foi muito limitada (Reeds et al., 1996).

A síntese dos nucleotídeos purina e pirimidina e da glutathione representam vias fisiologicamente importantes para a utilização de glutamina e de glutamato, respectivamente (Wu, 1998).

O glutamato dietético parece ser um precursor específico da biossíntese de glutathione, arginina e prolina na mucosa do intestino delgado de leitões de 24 dias de idade, enquanto que a glutamina arterial é um mau substrato para estes três produtos finais (Reeds et al., 2000). Reeds et al. (1997) relataram que o glutamato entérico, e não o glutamato derivado da glutamina, é a fonte preferencial de síntese de glutathione da mucosa de leitões de 2 semanas de idade. Adams e Frank (1980) sugeriram que, em mamíferos, a prolina é sintetizada primariamente a partir do glutamato através do semi-aldeído- $\gamma$ -glutâmico ou do  $\Delta^1$ -pyrrolina-5-carboxilato. Murphy et al. (1996) relataram que a infusão intragástrica de glutamato é o principal precursor da síntese de prolina no trato gastrointestinal, sendo responsável por aproximadamente 40% do acúmulo diário de prolina corporal em leitões de 11 a 12 dias de idade. Wu et al. (1994) observaram que a glutamina era capaz de produzir a liberar prolina no intestino delgado de leitões desmamados (21 a 58 dias de idade), mas em leitões no pré-desmame, com 14 a 21 dias de idade, medições similares não revelaram a conversão de glutamina em prolina.

## Condições normais

O principal desafio do trato digestivo – e as demandas por glutamina – surge no início do período de amamentação, na transição para o desmame e em resposta a dano intestinal (Lobley et al., 2001).

Em leitões de 3 dias de idade suplementados com 10 g de glutamina por 100 kg de aminoácidos parenterais, o peso corporal tendeu a aumentar, mas o teor corporal de proteína, gordura e cinzas não foram alterados (House et al., 1994). Porém, foi alterado o espaço do cloro, indicando aumento da retenção extracelular de água.

Relata-se que 4,5% da suplementação de glutamina em rações completas aumentaram a altura das vilosidades e a área do jejuno, mas não alterou a proteína ou a massa de DNA de leitões de 4 dias de idade (Burrin et al., 2000). Lackeyram et al. (2001) relataram que a

suplementação de 0,8% de Gln em dietas à base de milho e farelo de soja foi eficaz para aumentar o ganho de peso corporal, do intestino delgado e o crescimento de outros órgãos viscerais em leitões submetidos a desmame precoce aos 10 dias de idade em um estudo de 12 dias. Wu et al. (1996) verificaram que uma dieta para desmamados suplementada com 1% de Gln preveniu a atrofia das vilosidades do jejuno, mas não do duodeno, 7 dias após o desmame e melhorou a conversão alimentar durante a segunda semana pós-desmame. Kitt et al. (2001) relataram que a suplementação da dieta com 1% de Gln melhorou o desempenho zootécnico de leitões desmamados, mas não influenciou a altura das vilosidades nos primeiros quatro dias após o desmame. Além disso, a eficiência alimentar do dia 14 ao 21 após o desmame melhorou com a adição de Gln.

Liu e Jian (1999) constaram que tanto a suplementação de Gln como de Glu melhoraram o desempenho zootécnico de leitões desmamados. Ewtushik et al. (2000) relataram que uma dieta suplementada com GLU evitou a atrofia das vilosidades induzida pelo desmame no duodeno de leitões submetidos a desmame precoce em comparação com uma dieta típica ou com uma dieta com poli-amina, mas o nível de inclusão de Glu (6,51%) foi muito maior que o normalmente suplementado. Liu et al. (2002) verificaram que, em comparação a uma dieta controle de milho-soja-soro de leite, o fornecimento de dietas suplementadas com 1% de Gln ou 1% de Gu a leitões desmamados de 28 dias de idade preveniu a atrofia do jejuno na primeira semana pós-desmame e melhorou a capacidade de absorção de D-xilose pelo intestino delgado nos dias 7 e 14 após o desmame. Em comparação com os leitões alimentados com a dieta controle ou com 1% de Gln, o fornecimento de 1% Gu resultou em maior altura das vilosidades no final do jejuno do dia 14 após o desmame e maior concentração de RNA no músculo esquelético no dia 7 após o desmame.

Os enterócitos são as principais células responsáveis pela utilização de Gln no intestino delgado. Foi observado que a Gln mais glicose estimularam o metabolismo oxidativo e a absorção de NaCl no jejuno de leitões (Rhoads et al., 1992) e que Gln mais asparagina estimularam a troca  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  no enterócito do jejuno de suínos (Rhoads et al., 1994).

Wu et al. (1995) estudaram o metabolismo da Gln e da glicose no enterócito do jejuno de leitões de 0 a 21 dias e verificaram que a Gln foi metabolizada a amônia, glutamato, alanina, aspartato,  $\text{CO}_2$ , ornitina e prolina, enquanto que a glicose foi convertida em lactato, piruvato e  $\text{CO}_2$ . A síntese de arginina e citrulina a partir de Gln ocorreu na primeira semana após o nascimento, mas não em leitões de 14 a 21 dias de idade. Na primeira semana pós-natal, a glicose não teve efeito sobre a utilização e a oxidação de glutamina ou sobre a produção de glutamato ou arginina; no entanto, a Gln inibiu a glicólise e a oxidação da glicose dos enterócitos do jejuno. Estes resultados indicaram que a Gln é o combustível metabólico preferencial nos enterócitos de leitões recém-nascidos em comparação com a glicose e que a síntese de arginina a partir de Gln nestas células tem o significado fisiológico de fornecer arginina para uso dos leitões recém-nascidos (Wu et al., 1995).

Blachier et al. (1993) também relataram que os enterócitos de leitões recém-nascidos podem sintetizar arginina a partir da glutamina e que isto pode ter um papel anabólico

importante. Em leitões em desenvolvimento (após o nascimento até o pré-desmame), a glutamina é um precursor da síntese de arginina e de prolina no trato digestivo, o que pode suplementar o fornecimento de aminoácidos dietéticos e ajudar a evitar a limitação do crescimento (Wu et al., 1994; Blachier et al., 1993).

Em um estudo de desempenho de 7 semanas com frangos de corte, Moran e Stillborn (1994) relataram que a suplementação de glutamato melhorou o peso corporal final, mas não teve efeito sobre a eficiência alimentar acumulada ou sobre a mortalidade.

Leclerq et al. (1994) observaram que a adição de glutamato e aspartato a dietas de baixa proteína suplementadas com aminoácidos teve apenas um leve aumento na taxa de crescimento de frangos machos dos 30 aos 44 dias de idade e não teve efeito sobre a eficiência alimentar.

Em um estudo com frangos, em comparação com a dieta de milho e soja, o fornecimento de uma dieta com 1% de Gln tendeu a diminuir a profundidade da cripta no duodeno e no jejuno aos 3 dias após a eclosão e a melhorar a proporção vilosidade:cripta no jejuno aos 14 dias após a eclosão (Yi et al., 2001a).

Em estudo com perus, o fornecimento de dieta com 1% Gln aumentou a taxa de crescimento na primeira semana e a eficiência alimentar durante as três primeiras semanas após a eclosão, mas não teve efeitos benéficos sobre a altura das vilosidades ou proporção vilosidade:cripta no duodeno e no jejuno em comparação a uma dieta controle de milho e soja (Yi et al., 2001 b).

Em um estudo com modelo jejum/alimentação com frangos de corte de 7 dias de idade, foi observado tanto no duodeno, como no jejuno, que o fornecimento de dieta com 1 de Gln por 48 horas resultou em recuperação completa e maximizada da morfologia intestinal em frangos submetidos a jejum nas 48 horas anteriores à morfologia presente antes do jejum; o fornecimento de 1% de MSG ou de 0,8% de NUC restaurou parcialmente a integridade em 48 horas de re-alimentação; enquanto que o fornecimento das dietas controle ou com 1% de Glu não recuperou a morfologia intestinal aos níveis anteriores ao jejum em 48 horas (Yi et al., observação não-publicada do nosso laboratório).

## **Situações de estresse**

O trato gastrointestinal é o principal órgão de consumo e de utilização de glutamina. A mucosa intestinal contém células secretórias, imunes e neuro-endócrinas, além dos inúmeros enterócitos absorptivos. Portanto, o intestino percebe o ambiente nutricional e antigênico e atua na triagem imunológica e na defesa, assim como gera respostas endócrinas ao ambiente do lúmen (Burrin et al., 2000).

A capacidade da mucosa intestinal metabolizar glutamina pode ser ainda mais importante durante estados de doença catabólica, quando a depleção de glutamina pode ser mais grave e a nutrição oral pode estar interrompida devido à gravidade da doença (Souba et al., 1990).

Durante o estresse ou ferimentos, a glutamina pode ser componente dietético essencial para a manutenção do metabolismo, da estrutura e da função intestinal (Fox et al., 1988).

A glutamina é muito utilizada em altas taxas por células isoladas do sistema imune, como linfócitos, macrófagos e neutrófilos, além de ser importante para a proliferação de linfócitos e produção de citocinas, atividades de fagocitose e secreção dos macrófagos e morte bacteriana pelos neutrófilos (Newsholme, 2001). Calder e Yaqoob (1999) relataram que a Gln é utilizada em altas taxas pelas células do sistema imune em cultura e que é necessária para sustentar a proliferação ótima dos linfócitos e a produção de citocinas pelos linfócitos e macrófagos. Foi observado que a ativação *in vitro* de macrófagos via exposição a lipopolissacarídeos (LPS) leva a um aumento significativo da utilização de glutamina (Newsholme, 2001).

Uma possibilidade de aumentar a taxa de utilização de glutamina é satisfazer as grandes demandas de arginina pelo macrófago ativado. A arginina é o precursor imediato da síntese de óxido nítrico catalizada pela enzima induzível óxido nítrico sintase (iNOS) no macrófago. TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6 são, quantitativamente, as citocinas mais importantes produzidas pelos macrófagos ativados pelos LPS. O macrófago murino estimulado por LPS aumentou a produção de IL-1 $\beta$  (Wallace e Keast, 1992) e a secreção de TNF- $\alpha$  e IL-6 (Murphy e Newsholme, 1999), que dependem da disponibilidade extracelular de glutamina. Foi demonstrado que a TNF- $\alpha$  induz à expressão do gene da glutamina sintetase em cultura de músculo esquelético, o que indica a ligação da atividade do macrófago com a utilização de glutamina em locais de infecção e inflamação (Chakrabarti, 1998).

Sob condições de elevada degradação de proteína, a glutamina pode atuar como um regulador metabólico para aumentar a síntese de proteína e reduzir o catabolismo protéico. Estas circunstâncias podem incluir infecção, inflamação, início da lactação ou subnutrição (Lobley et al., 2001). Depois do estresse de uma laparotomia padrão, o consumo de glutamina pelo trato intestinal *in vivo* aumentou 75% (Souba e Wilmore, 1983), e a absorção acelerada de glutamina intestinal diminui a utilização da glicose circulante.

Foi relatado que a dexametasona aumentou a atividade específica da glutaminase mitocondrial em enterócitos intestinais (Fox et al., 1988), e glicocorticóides diminuíram drasticamente a atividade de transporte da glutamina na membrana com bordo em escova (Souba et al., 1990). A utilização acelerada pós-operatória de glutamina circulante pode ter como objetivo suprir as exigências de energia e de nitrogênio do intestino quando o consumo de alimento é interrompido.

A liberação de glutamina excede a síntese no músculo esquelético quando há estresse, resultando em redução da concentração intracelular de glutamina e levando a taxas crescentes de degradação de proteína (Newsholme, 2001). Yoo et al. (1997) relataram que quando leitões ao desmame foram expostos à infecção moderada por *Escherichia coli* (desafio de *E coli* viva intraperitoneal,  $0,5 \times 10^8$  UFC/kg de peso corporal, sorotipo 078), a suplementação com 4% de Gln exerceu efeitos benéficos ao manter a concentração intracelular de glutamina normal no músculo, a população de leucócitos e a função dos linfócitos. Dugan e McBurney (1995)

verificaram que a perfusão de glutamina no lúmen aliviou os efeitos deletérios da endotoxina sobre a permeabilidade do trato digestivo de leitões. Foi relatado que a Gln estimula a absorção de sódio e de cloro no jejuno de suínos com enterite por rotavírus (Rhoads et al., 1991). Brooks et al. (1997) também observaram que a administração de glutamina aumenta o transporte de  $\text{Na}^+$  tanto na extremidade das vilosidades, quanto nas células da cripta em bezerros desafiados com *Escherichia coli* K99<sup>+</sup>. No entanto, também foi observado que a glutamina não conseguiu melhorar o ganho de peso ou a retenção de N em ovinos infestados por parasitas ou reduzir a duração da diarreia causada por infecção por rotavírus em leitões (Lobley et al., 2001).

Em diversos estados de estresse (choque, sepse, trauma) associados com translocação bacteriana, o fornecimento de dietas enterais ou parenterais ricas em glutamina pode reduzir a incidência de translocação de bactérias ao diminuir a aderência das bactérias ao enterócito e ao normalizar os níveis de IgA (Souba, 1990).

Em um estudo com ratos submetidos a jejum, Salloum et al. (1989) relataram que a dieta suplementada com Gln e com Glu aumentou a altura das vilosidades em comparação a uma dieta controle, mas a Gln foi melhor que o Glu na sustentação do metabolismo intestinal, estimulando a atividade da glutaminase e evitando a translocação bacteriana. Foi demonstrado que uma queda marcante na atividade da glutaminase intestinal em ratos com tumores está associada a uma degradação da barreira mucosa do intestino e à translocação de bactérias entéricas para a corrente sanguínea.

A regulação enzimática modulada da utilização da glutamina da mucosa pode prejudicar o metabolismo, a estrutura e a função de barreira do intestino (Souba, 1990). Baskerville et al. (1980) infundiram glutaminase para diminuir os níveis sanguíneos de glutamina e observaram o desenvolvimento de diarreia, atrofia leve das vilosidades, ulcerações da mucosa e necrose intestinal em diversas espécies animais, o que indica que a manutenção do nível sanguíneo normal de glutamina é essencial.

Foi relatado que a Gln aumenta a altura das vilosidades de ratos e evita a translocação bacteriana, como indicado pela presença de *Staphylococcus aureus* no sangue (Salloum et al., 1989). Foi relatado que dietas suplementadas com Gln aumentaram a regeneração da mucosa intestinal após jejum (Salloum et al., 1989). Fórmulas parenterais suplementadas com Gln para humanos diminuíram a atrofia da mucosa intestinal e das células exócrinas do pâncreas, e a Gln endovenosa e enteral promovem a regeneração do tecido gastrointestinal após injúria tóxica (Smith e Wilmore, 1990). A Gln foi usada em nutrição parenteral para manter o balanço de nitrogênio, a massa muscular, a função imune e a integridade gastrointestinal da maioria dos pacientes que sofreram sepse, ferimentos, queimaduras e cirurgia (Calder e Yaqoob, 1999).

A glutamina ou a alanil-glutamina fornecidas parenteralmente mantiveram a produção de linfócitos pelas placas de Peyer e a integridade intestinal em camundongos inoculados com o vírus da influenza (Li et al., 1998). Foi relatado que a nutrição TPN enriquecida com glutamina ou a suplementação dietética com 2 e 4% de Gln diminuíram a mortalidade de ratos

desafiados intraperitonealmente com *Escherichia coli* viva (Inoue et al., 1993) e de camundongos infectados endovenosamente com *Staphylococcus aureus* vivo (Suzuki et al., 1993), respectivamente.

Hwang et al. (1987) relataram que a suplementação de glutamina de soluções parenterais de nutrição completa diminuiu significativamente a atrofia das vilosidades associada às fórmulas-padrão sem glutamina para pacientes humanos. Há situações em que a suplementação de glutamina auxilia a função do trato digestivo e o metabolismo, especialmente em situações de desafio (Lobley et al., 2001), mas alguns dos benefícios da glutamina podem ser realizados por terapias alternativas.

No entanto, os efeitos da suplementação de glutamina e glutamato são variáveis e inconsistentes sob condições normais de alimentação. Em quadros inflamatórios ou doença com catabolismo, espera-se que a glutamina e o glutamato tenham papéis mais importantes, em termos de aumentar a resposta imune, manter a integridade do intestino, aumentar a síntese protéica e reduzir o catabolismo protéico, reduzir a mortalidade e a morbidade, assim como o impacto geral sobre o desempenho de leitões ou aves jovens.

As questões que ainda precisam ser abordadas são:

- a glutamina e o glutamato (ou glutamato monossódico) são metabolizados de forma diferente quando presentes na mucosa intestinal via dieta ou via circulação?
- Em que extensão são metabolizados de forma diferente?
- Como podem ser aplicados na produção animal moderna de forma prática e econômica?

Estes pontos de interrogação necessitam de mais pesquisas no futuro próximo, especialmente para definir as condições em que estes aminoácidos são essenciais.

## Literatura Citada

- Adams, E., and L. Frank, 1980. Metabolism of proline and hydroxyproline. *Int. Rev. Connect. Tissue Res.*5:1-91.
- Baskerville, A., P. Hambleton, E. Benbough, 1980. Pathologic features of glutaminase toxicity. *Br. J. Exp. Pathol* 61:132.
- Blachier, F., H. M'Rabet-Touil, L. Poshoo, B. Darcy-Vrillon, and P.H. Duee, 1993. Intestinal arginine metabolism during development: evidence for de novo synthesis of L-arginine in newborn pig enterocyte. *Eur. J. Biochem.* 216:109-117.
- Blikslager, A.T., J.M. Rhoads, D.G. Bristol, M.C. Roberts, and R.A. Argenzio, 1999. Glutamine and transforming growth factor- $\alpha$  stimulate extracellular regulated protein kinase and enhance recovery of villous surface area in porcine ischemic-injured intestine. *Surgery* 125:186-194.
- Brooks, H.W., D.G. White, and A.J. Wagstaff, 1997. Evaluation of a glutamine-containing oral rehydration solution for the treatment of calf diarrhea using an *Escherichia coli* model. *Br. Vet. J.* 153:163-170.
- Burrin, D.G., B. Stoll, R. Jiang, X. Chang, B. Hartmann, J.J. Holst, G.H. Greeley, and P.J. Reeds, 2000. Minimal enteral nutrient requirements for intestinal growth in neonatal pigs: how much is enough? *Am. J. Clin. Nutr.* 71:1603-1610.
- Calder, P.C., and P. Yaqoob, 1999. Glutamine and the immune system. *Amino acids* 17:227-241.

- Chakrabarti, R., 1998. Transcriptional regulation of the rat glutamine synthetase gene by tumor necrosis factor alpha. *Euro. J. Biochem.* 254:70-74.
- Curthoys, N.P., and M.Watford, 1995. Regulation of glutaminase activity and glutamine metabolism. *Annu. Rev. Nutr.* 15:133-159.
- Cynober, L. A., 1999. Glutamine metabolism in stressed patients (abstract). *Proceedings of international Congress on amino acids(Germany)*. pp 5.
- Dugan, M.E.R., and M.I.McBurney, 1995. Luminal glutamine perfusion alters endotoxin-related changes in ileal permeability of the piglet. *J.Parenteral. Enteral. Nutr.* 19:83-87.
- Ewtushik, A. L., R. F. P. Bertolo, and R. O. Ball, 2000. Intestinal development of early-weaned piglets receiving diets supplemented with selected amino acids or polyamines. *Can. J. Anim. Sci.*80:653-662.
- Fox, A.D., S.A.Kripke, J.M. Berman, 1988. Dexamethasone administration induces increased glutamine specific activity in the jejunum and colon. *J.Surg. Res* 44:391-396, 1988.
- Halpern, B. P., 2000. Glutamate and the flavor of foods. *J. Nutr.* 130:910S-914S.
- Haussinger, D., F.Lang, and W.Gerok, 1994. Regulation of cell function by cellular hydration state. *Am.J.Physiol.*267: E343-E355.
- House, J.D., P.B.Pencharz, and R.O.Ball, 1994. Glutamine supplementation to total parenteral nutrition promotes extracellular fluid expansion in piglets. *J.Nutr.* 124:396-405.
- Hwang, T.L., S.T.O'Dwyer, and R.J.Smith, 1987. Preservation of small bowel mucosa using glutamine-enriched parenteral nutrition. *Surg.Forum* 38:56.
- Inoue, Y., J.P.Grant and P.J.Snyder, 1993. Effect of glutamine-supplemented intravenous nutrition on survival after *Escherichia coli*-induced peritonitis. *J.Parenter. Enter. Nutr.* 17:41-46.
- Khan, J., Y.Liboshi, L.Cui, M.Wasa, K.Sando, Y.Takagi, and A.Okada, 1999. Alanyl -glutamine-supplemented parenteral nutrition increase luminal mucus gel and decreases permeability in the rat small intestine. *J.Parenter. Enteral. Nutr.* 23:24-31.
- Kitt, S. J., P. S. Miller, A.J. Lewis, and R. L. Fischer, 2001. Effects of diet and crystalline glutamine supplementation of growth performance and small intestine morphology of weanling pigs . *J. Anim. Sci . Vol 79, Suppl 1*(Abstr.).
- Lackeyram, D., X. Yue, and M. Z. Fan, 2001. Effects of dietary supplementation of crystalline L-glutamine on the gastrointestinal tract and whole body growth in early-weaned piglets fed corn and soybean meal-based diets. *J. Anim. Sci. Vol. 79, Suppl.1* (Abstr.)
- Leclercq, B., A.M.Chagneau, T.Cochard, and J.Khoury, 1994. Comparative responses of genetically lean and fat chickens to lysine, arginine, and non-essential amino acid supply. I.Growth and body composition. *Bri. Poul. Sci.* 35:687-696.
- Li, J., B.K.King, P.G.Janu, K.B.Renegar, and K.A.Kudsk, 1998. Glycyl-L-glutamine enriched parenteral nutrition maintains small intestine gut-associated lymphoid tissue and upper respiratory tract immunity. *J.Parenter. Enter. Nutr.* 22:31-36.
- Liu, T., and P. Jian, 1999. Effects of glutamine and glutamate on the performance of early-weaned piglets. *Journal of Huazhong Agricultural University(P.R.China)*, 18(5):457-460.
- Liu, T., P. Jian, Y.Z.Xiong, S.Q.Zhou, and X.H., Cheng. 2002. Effects of dietary glutamine and glutamate supplementation on small intestinal structure, active absorption and DNA, RNA concentration in skeletal muscle tissue of weaned piglets during d 28 to 42 of age. *Asian-Aust. J. Anim. Sci.* 15(2):238-242.
- Lobley, G.E., S.O.Hoskin, and C.J.McNeil, 2001. Glutamine in animal science and production. *J.Nutr.* 131:255S-2531S.
- Moran, Jr., E.T., and H.L.Stillborn, 1994. Responses of broilers to glutamic acid when given reduced CP feeds high and low in potassium. *Poultry Sci.* 73(Suppl. 1): 74.

- Murphy, J.M., and P. Newsholme, 1999. Macrophage-activated lysis of a  $\beta$ -cell line, TNF-alpha release from BCG-activated murine macrophages and IL-8 release from human monocyte are dependent on extracellular glutamine concentration and glutamine metabolism. *Clin. Sci.(Lond)*96:89-97.
- Murphy, J.M., S.J.Murch and R.O.Ball, 1996. Proline is synthesized from glutamate during intragastric infusion but not during intravenous infusion in neonatal piglets. *J.Nutr.* 126:878-886.
- Newsholme, P., 2001. Why is L-glutamine metabolism important to cells of the immune system in health, postinjury, surgery or infection? *J.Nutr.* 131:2515S-2522S.
- O' Dwyer, S. T., T. Scott, and R. J. Smith, 1987. 5-Fluorouracil toxicity on small intestine mucosa but not while blood cells is decreased by glutamine. *Clin. Res.* 387a:10-16.
- Reeds, P.J., and D.G.Burrin, 2001. Glutamine and the bowel. *J.Nutr.* 131:2505S-2508S.
- Reeds, P.J., D.G.Burrin, B.Stoll, and F.Jahoor, 2000. Intestinal glutamate metabolism. *J.Nutr.* 130:978S-982S.
- Reeds, P.J., D.G.Burrin, B.Stoll, F.Jahoor, L.Wykes, J.Henry, and M.E.Frazer, 1997. Enteral glutamate is the preferential source for mucosal glutathione synthesis in fed piglets. *Am. J.Physiol.* 273:E408-E415.
- Reeds, P.J., D.G.Burrin, F.Jahoor, L.Wykes, J.Henry, and M.E.Frazer, 1996. Enteral glutamate is almost completely metabolized in first pass by the gastrointestinal tract of infant pigs. *Am.J.Physiol.* 270:E413-E418.
- Rhoads, J.M., E.O.Ketu, J.Qujnn, J.Woosely and J.G.Leece, 1991. L-Glutamine stimulates jejunal sodium and chloride absorption in pig rotavirus enteritis. *Gastroenterology* 100:683-691.
- Rhoads, J.M., E.O. Keku, and J.P.Wooddrad, 1992. L-glutamine and D-glucose stimulate oxidative metabolism and NaCl absorption in piglet jejunum. *Am.J.Physiol.* 263:G960-G966.
- Rhoads, J.M., R.A.Argenzio, W.Chen, R.A. Rippe, J.K.Westwick, A.D.Cox, H.M.Berschneider, and D.A.Brenner, 1997. L-glutamine stimulates intestinal cell proliferation and activates motogen-activated protein kinase. *Am.J.Physiol.* 272:G943-G953.
- Rhoads, J.M., W.Chen, D.Chu, H.M.Berschneider, R.A.Argenzio, and A.M.Parodiso, 1994. L-glutamine and L-asparagine stimulate  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  exchange in porcine jejunal enterocytes. *Am. J. Physiol.* 266: G828-838.
- Salloum, R. M., W. W. Souba, V. S. Klimberg, D. A. Plumley, D. J. Dolson, K. I. Bland and E. M. Copeland, 1989. Glutamine is superior to glutamate in supporting gut metabolism, stimulating glutaminase activity, and preventing bacterial translocation. *Surg. Forum.* 40: 6-8.
- Smith, R.J, 1990. Glutamine metabolism and its physiologic importance. *J. Parent. Enter. Nutr.* 14: 40S-44S.
- Smith, R.J, and D.W.Wilmore, 1990. Glutamine nutrition and requirements. *J. Parent. Enter. Nutr.* 14:94S-99S.
- Souba, W. W., 1993. Intestinal glutamine metabolism and nutrition. *J. Nutr. Biochem.* 4:2-9.
- Souba, W.W., and D.W. Wilmore, 1983. Postoperative alteration of arteriovenous exchange of amino acids across the gastrointestinal tract. *Surgery* 94:342-350.
- Souba, W.W., K.Herskowitz, R.M.Salloum, M.K.Chen, and T.R.Austgen, 1990. Gut glutamine metabolism. *Journal of parenteral and enteral nutrition*, 14(4 suppl.):45S-50S.
- Suzuki, Z., Y. Matsumoto, A.A.Adjei, L.Osato, S.Shinjo, and S.Yamamoto, 1993. Effect of a glutamine-supplemented diet in response to methicillin-resistant staphylococcus aureus infection in mice. *J.Nutr.Sci. Vitaminol.* 39:405-410.



- Taudou, G., J. Wiart, and J. Piaijel , 1983. Influence of amino acid deficiency and tRNA aminoacylation on DNA synthesis and DNA polymerase activity during secondary immune response in vitro. *Mol. Immunol.* 20:255.
- Tsai, P. J., and P.C.Huang, 2000. Circadian variations in plasma and erythrocyte glutamate concentrations in adult men consuming a diet with and without added monosodium glutamate. *J.Nutr.* 130:1002S-1004S.
- Wallace, C., and D. Keast, 1992. Glutamine and macrophage function. *Med. Clin. Exp.* 41: 1016-1020.
- Windmueller, H.G., 1982. Glutamine utilization by the small intestine. *Adv. Enzymol.* 53:201-237.
- Wu, G., 1998. Intestinal mucosal amino acid catabolism. *J.Nutr.* 128:1249-1252.
- Wu, G., A.G. Borbolla, and D.A.Knabe, 1994. The uptake of glutamine and release of arginine, citrulline, and proline by the small intestine of developing pigs. *J.Nutr.* 124:2437-2444.
- Wu, G., D.A.Knabe, W.Yan, and N.E.Flynn, 1995. Glutamine and glucose metabolism in enterocytes of the neonatal pig. *Am. J. Physiol.* 37:R334-R342.
- Wu, G., S. B. Meier, and D.A. Knabe, 1996. Dietary glutamine supplementation prevents jejunal atrophy in weaned pigs. *J. Nutr.* 126:2578-2584.
- Yi, G. F., G. L. Allee, J. W. Frank, J. D. Spencer, and K. J. Touchette, 2001a. Impact of glutamine, menhaden fish meal and spray-dried plasma on the growth and intestinal morphology of broilers. *Poultry. Sci. Vol. 80, Suppl. 1*(Abstr.).
- Yi, G. F., G. L. Allee, H. J. Liu, J. W. Frank, and J. D. Spencer. 2001b. Apparent ileal digestibility of amino acids in soybean meal, menhaden fish meal, catfish meal and spray-dried plasma in young broilers. *Poultry. Sci. Vol. 80, Suppl. 1*(Abstr.).
- Yoo, S. S., C. J. Field, and M. I. McBurney, 1997. Glutamine supplementation maintains intramuscular glutamine concentration and normalize lymphocyte function in infected early weaned pigs. *J. Nutr.* 127: 2253-2259.