

**ÉVOLUTION PÉRI-NATALE  
DE L'ASPARTATE-AMINO-TRANSFÉRASE HÉPATIQUE  
CHEZ LE RAT AYANT SUBI UN RALENTISSEMENT  
DE CROISSANCE INTRA-UTÉRIN  
(EV. A. A. T., FOIE, RAT C. I. U. R.) (1)**

Claude TORDET-CARIDROIT

avec la collaboration technique de M<sup>me</sup> Thérèse JAHCHAN

*Service du Professeur MINKOWSKI,  
Centre de Recherches biologiques néonatales,  
Hôpital de Port-Royal, 123, boulevard de Port-Royal, 75 - Paris (14<sup>e</sup>)*

---

**RÉSUMÉ**

Les auteurs ont suivi le développement de l'aspartate-amino-transférase (E.C. 2. 6. 1. 1.) dans le foie pendant la période post-natale chez des rats ayant subi un ralentissement de croissance intra-utérin (rats C. I. U. R.). L'activité enzymatique est dosée en suivant l'oxydation du NADH<sub>2</sub>. La glycémie est dosée par la méthode à la glucose-oxydase et les protéines par la technique de Lowry. Les animaux C. I. U. R. sont hypoglycémiques jusqu'au 20<sup>e</sup> jour de vie post-natale (courbe 1).

L'activité enzymatique est faible chez le fœtus (36 et 43  $\mu$ moles de NADH<sub>2</sub> oxydé/g de tissu frais/mn) ; elle double les 24 premières heures de vie chez le témoin ; le C. I. U. R. présente un retard, l'accroissement étant plus lent après la naissance (tabl. 3) ; à 3 jours de vie post-natale, les deux catégories d'animaux présentent des courbes d'activité enzymatique identiques.

Plusieurs hypothèses sont émises pour tenter de connaître les causes de l'hypoglycémie des animaux C. I. U. R.

---

**INTRODUCTION**

Les rats ayant subi un retard de croissance intra-utérin ou rats dits « à croissance intra-utérine ralentie » ont un taux de glucose sanguin abaissé par rapport à celui des rats normaux de même âge. Dans les travaux précédents (CHANEZ *et al.*, 1969 ; ROUX *et al.*, 1970), nous avons étudié la mobilisation du glycogène et certaines acti-

(1) CIUR : Rats à croissance intra-utérine ralentie.

vités enzymatiques hépatiques : glucose-6-phosphatase, fructose 1-6-diphosphatase, glucose-6-phosphate-déshydrogénase et lactico-déshydrogénase. Nous avons montré que le glycogène est mobilisé de façon identique chez les ralentis et les normaux. Seule la fructose-1-6-diphosphatase présente un retard d'apparition au cours des trois premiers jours de vie post-natale.

Nous avons pensé que l'hypoglycémie du C. I. U. R. pouvait être due à une mauvaise utilisation des acides aminés vers la néoglucogenèse. Des études (YEUNG et OLIVER, 1967 ; VERNON *et al.*, 1968) ont montré que la néoglucogenèse à partir des acides aminés est importante dès la naissance du rat : l'incorporation du  $^{14}\text{C}$  à partir des acides aminés vers le glycogène est multipliée par cinq durant les cinq premiers jours de vie. YEUNG et OLIVER (1967) ont suivi l'évolution de deux enzymes importantes de cette néoglucogenèse : l'aspartate-amino-transférase et l'alanine-amino-transférase. L'alanine-amino-transférase a une activité faible jusqu'au sevrage; au contraire, l'aspartate-amino-transférase présente dès la naissance une activité importante et ceci jusqu'au sevrage. L'hypoglycémie des rats ayant subi un ralentissement de croissance intra-utérine n'existant que pendant les vingt premiers jours de vie post-natale, nous avons choisi de suivre l'aspartate-amino-transférase.

## MATÉRIEL, ET MÉTHODES

### *Animaux*

Cent soixante-dix rattes gestantes de race *Sherman* ont été opérées. Le 17<sup>e</sup> jour de la gestation, c'est-à-dire cinq jours avant la naissance (la gestation de la ratte *Sherman* dure 22 jours), on ligature le pédicule vasculaire d'une corne utérine, l'autre corne étant conservée intacte, comme témoin. Cette technique opératoire nous a permis d'obtenir des animaux à terme, naissant normalement et ayant un poids réduit d'au moins 15 p. 100 par rapport au poids du témoin de même âge (TORDET *et al.*, 1969).

L'âge de la gestation est connu par la méthode dite de la mise unique au mâle : le soir à 18 heures, deux mâles sont mis dans une cage contenant six femelles ; le lendemain matin à 9 heures, les mâles sont retirés ; après quatorze jours, ces femelles sont palpées afin de trier les rattes gestantes.

Pour l'étude statistique de la croissance, six animaux seulement sont laissés à la mère :

- a) soit trois animaux C. I. U. R. et trois animaux témoins ;
- b) soit six animaux C. I. U. R. ;
- c) soit six animaux témoins.

Nous avons constaté que les animaux C. I. U. R. restent avec un poids réduit quelles que soient les conditions d'allaitement. De même tous les animaux expérimentaux sont hypoglycémiques jusqu'au 20<sup>e</sup> jour après la naissance. Les activités enzymatiques ont été étudiées sur la série des portées ayant trois animaux C. I. U. R. et trois animaux témoins.

Les animaux sont sacrifiés par décapitation à différents âges : moins 12 heures avant la naissance (prélèvement par césarienne), entre 0 et 3 heures après la mise bas, puis 1, 2, 3, 5, 10, 20 et 30 jours après la naissance. Le foie est prélevé immédiatement après la mort de l'animal. Il est placé dans un vase à pesée, refroidi et pesé.

Toutes les mesures sont faites sur au moins dix animaux provenant de portées différentes. Nous avons vérifié que les animaux issus de la corne non opérée peuvent servir d'animaux témoins pour les activités étudiées.

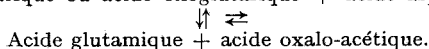
### *Techniques*

*Glycémie* : Jusqu'à l'âge de 5 jours, le sang est prélevé au creux de l'aisselle avec un capillaire hépariné ; chez les animaux plus âgés, le sang de la veine jugulaire est recueilli directement dans un tube hépariné. La glycémie est mesurée par la méthode à la glucose-oxydase.

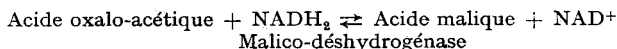
*Protéines hépatiques* : Les protéines sont dosées sur une partie aliquote de l'homogénat total servant à l'étude de l'activité enzymatique. Nous avons utilisé la technique de Lowry.

*Activité de l'aspartate-amino-transférase* <sup>(1)</sup> E. C. 2. 6. 1. 1) : L'aspartate-amino-transférase catalyse la réaction suivante :

Acide alpha-cétoglutarique ou acide oxoglutarique + acide aspartique.



L'activité enzymatique est dosée suivant le principe utilisé par KARMEN (1955) sur le plasma, qui consiste à doser l'acide oxalo-acétique formé par la malico-déshydrogénase en présence du nucléotide-adénosine diphosphoré réduit (NADH<sub>2</sub>) selon la réaction suivante :



L'oxydation du coenzyme, qui est proportionnelle à la quantité d'acide oxalo-acétique formé est mesurée par la diminution de l'absorption à la longueur d'onde 340 m $\mu$ . Les lectures d'absorption sont effectuées au spectrophotomètre type Maroc II, Jobin et Yvon.

Le foie total est homogénéisé dans un broyeur type Potter en verre muni d'un piston en teflon. L'extrait hépatique est fait dans l'eau bi-distillée à la concentration de 0,25 p. 100 (poids/volume).

Les études des différents auteurs (BOYD, 1961 ; KATUNUMA *et al.*, 1962 ; BODANSKY *et al.*, 1966) concernant la mesure de l'activité de l'aspartate amino-transférase tissulaire ont montré l'importance des conditions d'extraction. Nous avons toujours effectué la mesure de l'activité dans les mêmes délais (deux heures) après le prélèvement du foie. Nous homogénéisons pendant une minute à grande vitesse, à la température de la pièce (22 à 25°C). Immédiatement après, l'homogénat est refroidi brutalement par immersion dans de la glace pilée. Ces conditions d'extraction nous ont permis d'éliminer la très grande variabilité des résultats.

D'après les travaux de BHARGAVA *et al.* (1965), nous avons mesuré l'activité enzymatique de la façon suivante :

Dans une cuve en quartz de 1 cm de traversée optique, nous introduisons dans l'ordre :

1,0 ml de solution 0,4 M d'aspartate de Na  
1,0 ml de solution 0,9  $\times 10^{-2}$  M d'oxoglutarate de Na  
0,8 ml de tampon phosphate disodique 0,1 M pH 7,5  
0,1 ml d'extrait tissulaire à 0,25 p. 100

pendant une minute ce mélange est agité à l'aide d'un petit agitateur spécial. La cuve est placée dans le spectrophotomètre et 0,1 ml de solution de NADH<sub>2</sub> (1,7 mg/ml) est ajouté. Le mélange est de nouveau agité et au bout de 30 secondes, la densité optique est lue ; la valeur trouvée est celle du temps zéro. Pendant 5 minutes, la densité optique est suivie en lisant sa valeur toutes les trente secondes. Les résultats sont la moyenne de trois essais.

A chaque mesure, trois mélanges servant de blanc sont faits :

un milieu sans NADH<sub>2</sub> pour faire le cent pour cent de l'appareil ; deux autres pour vérifier la spécificité de la réaction : un mélange sans aspartate de Na et un sans oxoglutarate de Na. Le volume final est toujours ramené à 3 ml.

Sur nos extraits hépatiques, nous avons obtenu les mêmes activités aspartate-amino-transférase avec ou sans malico-déshydrogénase exogène, comme BARTLEY *et al.* (1967) l'avaient signalé.

Les activités enzymatiques sont exprimées en  $\mu$ moles de NADH<sub>2</sub> oxydé/mn/g de tissu frais ou par mg de protéines.

## RÉSULTATS

Le tableau 1 montre la croissance corporelle des C. I. U. R. et des témoins, depuis l'âge de 12 heures avant la naissance jusqu'à l'âge de 30 jours. La réduction est en moyenne de 35 p. 100. A 5 jours et à 10 jours, la réduction est de 40 p. 100. A 30 jours, la réduction n'est plus que de 24 p. 100. A l'âge adulte (3 mois), la réduction du poids est de 24 p. 100 en moyenne pour les mâles ; ces animaux ne grossissent

(1) Aspartate-amino-transférase : AAT.

plus, alors que l'ingestion des aliments paraît normale (pesée de la nourriture ingérée).

Le tableau 2 indique le poids du foie et sa teneur en protéines. Chez le fœtus C. I. U. R., le foie est réduit d'environ 60 p. 100. A la naissance, la réduction est de 50 p. 100 mais dès les 24 premières heures, celle-ci diminue pour rester voisine de 35 p. 100 jusqu'au 10<sup>e</sup> jour de vie. Il est intéressant de noter la différence d'évolution du poids du foie chez le C. I. U. R. et le témoin, les deux premiers jours de vie : le foie du C. I. U. R. ne présente pas une perte de masse comme celui du témoin ; le taux des protéines est inférieur chez le C. I. U. R. les trois premiers jours de vie, ensuite il est identique dans les deux catégories d'animaux et augmente progressivement pour atteindre le taux du foie adulte (180 mg/g de tissu frais  $\pm$  17).

La courbe 1 montre la forte hypoglycémie du C. I. U. R. ; jusqu'au 5<sup>e</sup> jour la glycémie du C. I. U. R. est réduite de 30 p. 100. A 20 jours, elle est inférieure de 20 p. 100. A 30 jours, les valeurs sont identiques à celles du témoin, avant le sevrage qui a lieu à l'âge de 35 jours.

L'activité de l'aspartate-amino-transférase (courbe 2 et tabl. 3) est faible chez les fœtus C. I. U. R. et témoins. A la naissance et au cours des 24 premières heures qui suivent, l'activité augmente ; la différence entre l'activité de l'enzyme chez le C. I. U. R. et le témoin est significative : à la naissance, on note chez le C. I. U. R. une activité de 58  $\mu$ moles NADH<sub>2</sub>/g/mn, contre 67  $\mu$ moles chez le témoin (P > 0,05). A 1 jour de vie, la différence des activités est encore importante : 68  $\mu$ moles NADH<sub>2</sub>/g/mn dans le foie du C. I. U. R. et 91  $\mu$ moles dans celui du témoin. A l'âge

TABLEAU I

*Poids corporel en g des C. I. U. R. et des témoins en fonction de l'âge, et pourcentage de réduction du poids corporel du C. I. U. R. par rapport au poids du témoin de même âge*

Moyenne  $\pm$  déviation standard  
( ) nombre d'animaux

Age	C. I. U. R.	Témoins	Réduction (p. 100)
Fœtus (12) -- 12 heures avant la naissance	3,36 $\pm$ 0,60	5,34 $\pm$ 0,75	37
Naissance (10)	4,14 $\pm$ 0,86	6,71 $\pm$ 0,68	38
1 jour (11)	4,46 $\pm$ 0,83	7,27 $\pm$ 0,55	38
2 jours (10)	5,41 $\pm$ 0,61	8,53 $\pm$ 0,86	36
3 jours (11)	5,57 $\pm$ 1,41	9,47 $\pm$ 1,68	41
5 jours (12)	8,30 $\pm$ 1,77	14,91 $\pm$ 2,34	44
10 jours (10)	15,51 $\pm$ 5,03	25,98 $\pm$ 2,85	40
21 jours (11)	37,14 $\pm$ 13,88	50,85 $\pm$ 7,07	33
30 jours (10)	72,40 $\pm$ 13,88	96,04 $\pm$ 10,41	24

TABLEAU 2

*Poids du foie en g du C. I. U. R. et du témoin, en fonction de l'âge et taux des protéines hépatiques en mg/g de poids frais*

Moyenne  $\pm$  déviation standard

( ) nombre d'animaux

Age	Poids du foie en g		Protéines hépatiques mg/g foie frais	
	C. I. U. R.	Témoins	C. I. U. R.	Témoins
Fœtus (12) — 12 heures	0,149 $\pm$ 0,01	0,369 $\pm$ 0,06	110 $\pm$ 19	113 $\pm$ 15
Naissance (10)	0,152 $\pm$ 0,04	0,302 $\pm$ 0,04	132 $\pm$ 14	142 $\pm$ 15
1 jour (11)	0,175 $\pm$ 0,03	0,288 $\pm$ 0,03	132 $\pm$ 17	143 $\pm$ 23
2 jours (10)	0,200 $\pm$ 0,03	0,304 $\pm$ 0,03	138 $\pm$ 8	146 $\pm$ 16
3 jours (10)	0,213 $\pm$ 0,05	0,322 $\pm$ 0,08	146 $\pm$ 18	157 $\pm$ 29
5 jours (11)	0,276 $\pm$ 0,06	0,441 $\pm$ 0,09	161 $\pm$ 19	175 $\pm$ 20
10 jours (10)	0,445 $\pm$ 0,16	0,711 $\pm$ 0,26	158 $\pm$ 8	167 $\pm$ 11
21 jours (11)	1,439 $\pm$ 0,39	2,022 $\pm$ 0,30	163 $\pm$ 17	168 $\pm$ 7
30 jours (10)	3,310 $\pm$ 0,66	4,445 $\pm$ 0,73	182 $\pm$ 20	182 $\pm$ 16

TABLEAU 3

*Activité de l'aspartate-amino-transférase hépatique du C. I. U. R. et du témoin exprimée par rapport au poids frais et par rapport aux protéines*

Age	Aspartate-amino-transférase			
	$\mu$ moles NADH <sub>2</sub> oxydé/g poids frais/minute		$\mu$ moles NADH <sub>2</sub> oxydé/mg protéines/minute	
	C. I. U. R.	Témoins	C. I. U. R.	Témoins
Fœtus	36	43	0,32	0,38
Naissance	58	67	0,43	0,47
1 jour	68	91	0,50	0,63
2 jours	85	94	0,61	0,64
3 jours	87	89	0,59	0,56
5 jours	79	82	0,49	0,47
10 jours	114	129	0,72	0,70
21 jours	88	99	0,53	0,58
30 jours	83	82	0,45	0,45

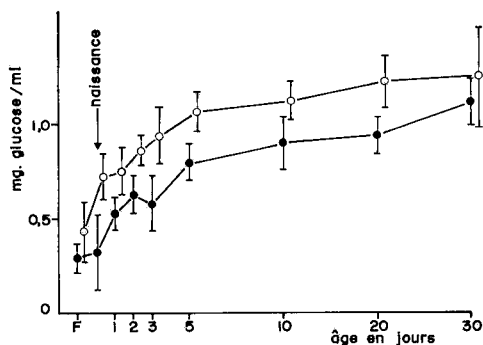


FIG. 1. — Glycémie chez les rats normaux et à croissance intra-utérine ralentie

- animal C. I. U. R.
- animal témoin

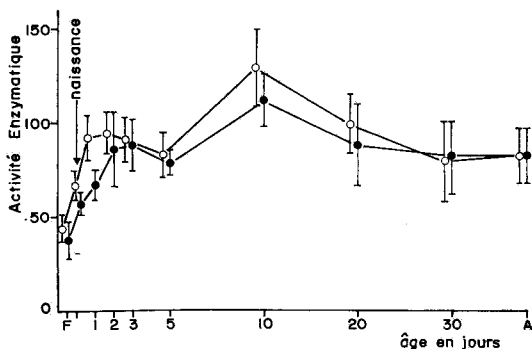


FIG. 2. — Activité aspartate-amino-transférase hépatique chez les rats normaux et à croissance intra-utérine ralentie

- animal C. I. U. R.
- animal témoin

L'activité enzymatique est exprimée en  $\mu$ moles de  $\text{NADH}_2$  oxydé/g de tissus frais/mn

de 2 jours, l'activité enzymatique du foie d'animal C. I. U. R. est encore plus faible que l'activité du foie de l'animal témoin, mais cette différence n'est plus significative. Toutefois, il faut remarquer que les valeurs de l'aspartate-amino-transférase présentent chez le C. I. U. R. une grande dispersion ; en prenant les résultats par paire (C. I. U. R. et témoin), à 48 heures, le C. I. U. R. a toujours une activité inférieure à celle de son témoin, ce qui semble confirmer le retard d'apparition de l'activité enzymatique au cours des 24 premières heures. Ensuite, l'évolution est identique, l'activité croît jusqu'à l'âge de 10 jours où elle est plus élevée que chez l'adulte ; la montée rapide entre 5 et 10 jours est significative ( $P > 0,01$ ) ; la régulation semble identique chez les animaux expérimentaux et les animaux témoins, car cet accroissement est retrouvé dans les deux groupes d'animaux. Après l'âge de 10 jours, l'activité décroît lentement vers le taux observé dans le foie de l'animal adulte.

## DISCUSSION

De nombreux auteurs (YEUNG et OLIVER, 1967 ; NAKATA *et al.*, 1964 ; HOMMES et RICHTERS, 1969 ; HANSON et BALLARD, 1968) ont étudié l'aspartate-amino-transférase hépatique au cours du développement. La structure de l'enzyme et ses localisations (KATUNUMA *et al.*, 1962 ; BOYD, 1961 ; FASELLA, 1968 ; POLYANOVSKY, 1968) rendent difficile la comparaison des différents résultats. YEUNG et OLIVER (1967), HOMMES et RICHTERS (1969) trouvent une évolution identique à celle que nous avons obtenue sur l'homogénat total : activité faible chez le fœtus, forte vers le 15<sup>e</sup> jour et s'abaissant ensuite pour atteindre le taux adulte vers 30 jours. NAKATA *et al.* (1964) décrivent une montée continue depuis la naissance et une forte activité chez les adultes. Nous ne pouvons comparer les résultats de HANSON *et al.*, car ces auteurs n'ont étudié cette enzyme que chez le fœtus et l'adulte.

Le retard d'augmentation de l'activité enzymatique au cours des 24 premières heures de vie, chez les rats C. I. U. R. ne suffit pas à lui seul à expliquer la forte hypoglycémie de ces animaux.

L'hypoglycémie semble être un symptôme du ralentissement de croissance intra-utérin ; en effet, les enfants nés à terme de faible poids à la naissance (enfants dits « dysmatures ou hypotrophiques ») présentent également une hypoglycémie qui peut avoir des conséquences dramatiques sur leur développement ultérieur (MINKOWSKI, 1967) ; par contre, les enfants sous-nutris après la naissance sont rarement hypoglycémiques (R. G. WHITEHEAD, 1969). Les travaux sur les animaux sous-nutris après la naissance ne font pas mention, à notre connaissance, de l'hypoglycémie (WINNICK *et al.*, 1968 ; ZEMAN, 1970).

Les travaux sur le ralentissement de croissance intra-utérin chez le rat ne concernent que les fœtus (WIGGLESWORTH, 1964 ; BLANC, 1967 ; OH *et al.*, 1970 ; NIZAN et GROSSMAN, 1970). Ces auteurs trouvent également un taux de glucose sanguin faible chez les fœtus C. I. U. R. par rapport à celui du fœtus témoin. Toutefois, il n'existe pas d'étude sur le développement post-natal de ces animaux.

Parmi les différents métabolites sanguins étudiés (acides gras libres, glycérol, lactate, protéines), seul le glucose est modifié.

Plusieurs hypothèses peuvent être faites pour tenter de déterminer les causes de cette hypoglycémie prolongée. Nous avons trouvé des activités enzymatiques hépatiques « potentielles » voisines dans les deux groupes d'animaux (C. I. U. R. et témoins), mais nous ignorons les activités réelles existantes chez l'animal vivant. Il n'est pas exclu que l'efficacité de la nourriture soit différente et que le taux des acides aminés libres ne soit pas suffisant pour être transformé en glucose. D'autre part, le poids du cerveau par rapport à celui du corps et du foie est important chez les C. I. U. R. (TORDER *et al.*, 1969) et le cerveau pourrait utiliser un taux de glucose dépassant les capacités de synthèse du foie ; les études sont en cours afin de vérifier ces hypothèses. L'hypoglycémie peut être également le résultat d'un fonctionnement différent dans les systèmes de régulation, plus particulièrement au niveau du pancréas, des glandes surrénales et de l'hypophyse.

## CONCLUSION

Le retard d'apparition, au cours des deux premiers jours de vie, de certaines enzymes hépatiques de la néoglucogénèse ne peut expliquer la forte hypoglycémie des animaux ayant subi un ralentissement de croissance intra-utérin.

*Reçu pour publication en mars 1971.*

## SUMMARY

POST NATAL ACTIVITY OF LIVER ASPARTATE AMINO-TRANSFERASE  
IN EXPERIMENTALLY INTRA-UTERINE GROWTH-RETARDED RATS

Rats submitted to experimental intra-uterine growth retardation (I. U. G. R.) induced by ligating the blood vessels of one uterine horn at day 17 of pregnancy were investigated for post natal development.

Body weight was depressed by 30 per cent, with maximum deficiency for the liver (60 per cent) vs. little for the brain.

Stunted rats were found hypoglycemic up to day 20 after birth. Neoglucogenesis was found to become considerable after birth. We have investigated the post natal activity of liver aspartate aminotransferase, an important enzyme of neoglucogenesis from amino acids.

The activity of liver aspartate amino-transferase in the normal rat increases until day 10 after birth, then smoothly decreases down to its adult rate. In stunted rats, the increase in enzyme activity was delayed for the 1st 24 hrs of life : the enzyme activity was significantly lower in stunted rats than in the control, for the first day of life. At day 2, a consistent though not significant difference was still recorded. From day 3 the enzyme activity of the stunted rats was patterned on that of the control.

This delay is presumed to be partly linked with the considerable hypoglycaemia noticed during the first days of life.

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- BARTLEY W., DEAN B., TAYLOR C. B., BAILEY E., 1967. The effect on some enzymes of rat tissue of diets low in fat content. *Biochem. J.*, **103**, 550-555.
- BHARGAVA M. M., SREENIVASAN A., 1965. The estimation of aspartate-transaminase in rat liver mitochondria. *Enzymologia*, **29**, 85-90.
- BHARGAVA M. M., SREENIVASAN A., 1968. Two forms of aspartate-amino-transferase in rat liver and kidney mitochondria. *Biochem. J.*, **103**, 619-624.
- BLANC W. A., 1967. Experimental fetal growth retardation. *Ped. Res.*, **1**, 218.
- BODANSKY O., SCHWARTZ M. K., NISSELBAUM J. S., 1966. Isoenzymes of aspartate-amino-transferase in tissues and blood of man. *Adv. Enzymol. Regul.*, **4**, 299-315.
- BOYD J. W., 1965. The intracellular distribution, latency and electrophoretic mobility of L-glutamate-oxaloacetate-transaminase from rat liver. *Biochem. J.*, **81**, 434-441.
- CHANEZ C., ROUX J.-M., TORDET-CARIDROIT C., 1964. Glycémie, glyco-gène et glucose-6-phosphatase dans le foie, à la période périnatale, chez le rat dysmature. *C. R. Soc. Biol.*, **163**, 2272-2274.
- FASELLA P., 1968. Aspartate-amino-transferase. In SNELL E. E., BRAUNSTEIN A. E., SEVERIN E. S., TORCHINSKY Y. U. M. *Pyridoxal catalysis: enzyme and model systems*; 1-31, Inters. Publish. J. Wiley and Sons.
- HANSON R. W., BALLARD F. J., 1968. The metabolic fate of the products of citrate cleavage. Adenosine-triphosphate-citrate-lyase and nicotinamide-adenine-dinucleotide-phosphate-linked malate-dehydrogenase in foetal and adult liver from ruminants and non-ruminants. *Biochem. J.*, **108**, 705-713.



- HOMMES F. A., RICHTERS A. R., 1969. Mechanism of oxidation of cytoplasmic reduced nicotinamide-adenine-dinucleotides in the developing rat liver. *Biol. Neonat.*, **14**, 359-364.
- KARMEN A., 1955. A note on the spectrophotometric assay of glutamic-oxalacetic transaminase in human blood serum. *J. Clin. Invest.*, **34**, 131-133.
- KATUNUMA N., MATSUZAWA T., HUZINO A., 1962. Differences between the transaminases in mitochondria and soluble fraction. II. Glutamic-oxaloacetic transaminase. *J. Vitaminol.*, **8**, 74-79.
- MINKOWSKI A., COUCHARD M., AMIEL C., DREYFUS-BRISAC C., KOENIGSBERGER R., ELIET J., SWIERCZEWSKI E., 1967. Some metabolic and EEG disturbances in « small for date » (dysmature) infants. In HORSKY J. and Stembera Z. K. *Intra-uterine Dangers to the foetus*. 549-560. Excerpta Medica Foundation. Amsterdam.
- NAKATA Y., SUEMATSU T., SAKAMOTO Y., 1964. Transaminase activities in some rapidly growing tissues. *J. Biochem.*, **55**, 199-201.
- NITZAN M., GROFFMAN H., 1971. Glucose metabolism in experimental intra-uterine growth retardation. *Biol. Neonat.* (sous presse. Communications personnelles).
- OH W., D'AMADIO M., YAP L., HOHENAUER L., 1970. Carbohydrate metabolism in experimental intra-uterine growth retardation in rats. *Amer. J. Obstet. Gynecol.*, **108**, 415-421.
- POLYANOVSKY O. L., 1968. The macromolecular structure of aspartate-transaminase. In SNELL E. E., BRAUNSTEIN A. E., SEVERIN E. S., TORCHINSKY Y. U. M. *Pyridoxal catalysis: enzyme and model system*; Inters. Publish. J. Wiley and Sons.
- ROUX J.-M., TORDET-CARIDROIT C., CHANEZ C., 1970. Studies on experimental hypotrophy in the rat. I. Chemical composition of the total body and some organs in the rat foetus. *Biol. Neonate*, **15**, 342-347.
- SABATA V., STEMBERA Z. K., 1967. Parameters of glucose and lipid metabolism in deliveries of hypotrophic newborns. In HORSKY J., STEMBERA Z. K. *Intra-uterine Dangers to the foetus*. 561-566. Excerpta Medica Foundation. Amsterdam.
- TORDET-CARIDROIT C., ROUX J.-M., CHANEZ C., 1969. Étude du développement post-natal du rat né dysmature. *C. R. Soc. Biol.*, **163**, 1321-1323.
- VERNON R. G., EATON S. W., WALKER G. G., 1968. Carbohydrate formation from various precursors in neonatal rat liver. *Biochem. J.*, **110**, 725-731.
- WHITEHEAD R. G., 1969. Factors which may affect the biochemical response to protein-caloric malnutrition. In VON MURALT A. *Protein-caloric Malnutrition*. 44-45, Springer Verlag, Berlin.
- WINICK M., NOBLE A., 1966. Cellular response in rats during malnutrition at various ages. *J. Nutr.* **89**, 300-306.
- WIGGLESWORTH J. S., 1964. Experimental growth retardation in the foetal rat. *J. Pathol. Bact.*, **88**, 1-13.
- ZEMAN F. J., 1970. Effects of protein deficiency during gestation on post-natal cellular development in the young rat. *J. Nutr.*, **100**, 530-538.
-