

임신말 태반을 통한 아미노산 이동에 관한 연구

안 홍 석

성신여자대학교 식품영양학과

A Study on the Transfer of Amino Acids across the Human Placenta at Term of Pregnancy

Hong Seok Ahn

Dept. of Food and Nutrition, Sungshin Women's University

= ABSTRACT =

The plasma levels of 23 free amino acids in both the umbilical circulation (umbilical vein and artery) and the maternal circulation (antecubital vein, uterine vein and iliac artery) of 34 pregnant women were measured at delivery by the cesarean section.

Each amino acid with the exception of glutamate was found to be in higher concentration in the fetal blood and the cord plasma characterized by hyperaminoacidemia with a marked increase of the lysine and ornithine levels.

The linear relationships found between the amino acids concentrations of iliac artery and those of umbilical vein suggest three transport groups across the placental membrane. One group consists of neutral amino acids whose slopes are equal to one and the other two groups are characterized by their slopes higher and lower than unity respectively.

This division into three groups is tentatively explained by the result of a dynamic equilibrium between active transport towards the fetus and diffusion back towards the maternal circulation.

서 론

태아는 태반을 통해서 모체조직과 연결되어 있으며, 태아의 제대순환을 통해서 조직단백질의 형성에 필요한 질소들을 공급 받는다.

접수일자 : 1985년 6월 10일

태아의 아미노산 및 단백질 영양을 이해하기 위해서는 태반을 통한 아미노산의 이동 현상을 규명하는 것이 무엇보다 중요하다고 본다. 1913년 Morel 과 Mouriquand¹⁾이 처음으로 모체와 태아 혈액에서의 아미노산 농도를 측정함으로써 이에 대한 연구가 시작되었다. 그 후, 많은 연구 결과들은, 태아의 혈장 아미노

산 농도가 모체에서 보다 훨씬 높음을 보여주고 있어서 대부분의 아미노산들은 농도차에 역행해서 태반을 통해 이동되어져 다른 생체막에서와 같이, 태반에서도 아미노산의 이동을 능동적 이동기전으로 설명하고 있다^{23,24}. 임신여성의 태반을 통한 아미노산의 이동에 stereospecific 한 현상도 보고되고 있어^{5,6,7,7}, 이들 이동기전을 이해하는데 체계적인 연구가 요구되고 있다.

태반은 intra uterine life 동안 모체로부터 태아에게 단백질 합성에 요구되는 모든 아미노산들을 전달한다고 알려져 있다.

한편 Curet⁸는 태반을 통해 태아에게 공급되어진 amino nitrogen의 양과 모체 혈액의 amino nitrogen 농도 사이에는 아무런 상관관계가 없음을 보여주고 있어 모체순환의 유리 아미노산 이외의 또다른 태아의 질소원의 존재를 시사해 주고 있다. 최근에 Stegnik등⁹은 임신한 Rhesus monkey의 순환으로 L-(3,4-¹⁴C) glutamate를 주사했을때는 labeled glutamate는 태반을 통과하지 못했음을 관찰 하였다.

위의 사실은 태반을 통한 아미노산의 이동 현상이 있어서 아미노산의 종류에 따라 복잡한 생리적 조절 기전이 존재하고 있음을 암시하고 있다.

본 연구는 임신말 모체와 태아 사이의 아미노산 이동 현상을 살펴 보고져 제왕절개에 의해 분만한 임신부에 대해서 이루어졌다.

실험대상 및 방법

1) 실험대상¹⁰

20~35세의 건강하고 정상적으로 임신을 유지한 임신 제 38주~42주에 있는 여성중에서 제왕절개에 의해 분만을 한 34명의 임신부와 정상적인 그들의 태아(출생시 평균체중: 3400gm) 들을 연구대상으로 선정하였다.

2) 혈액의 채취

혈액은 임상의의 도움으로 잘 소독된 heparinized 된 주사기를 사용하여 모체와 태아순환의 5부위에서 각 2ml 씩 채취한 후, 곧 원심분리를 거쳐 혈장을 얻었다. 모체쪽의 uterine circulation을 이루는 iliac artery와 uterine vein의 혈액은 제왕절개 수술이 시작되면서 복부 절개 직후 자궁을 절제하기 전에 채취되었으며, 동시에 antecubital vein의 혈액도 채취하였다. 태아쪽의 제대혈관(umbilical artery와 vein)의 혈액은 분만직후 아기의 첫 울음소리가 나기전에 cord를 clamp

하여 채취하였다.

3) 혈장아미노산 농도분석

(1) 혈장시료

분리된 혈장 1ml에 단백질을 침전시키기 위해서 40mg의 sulfosalicylic acid를 첨가하여 잘 섞고 800 rpm에서 20분간 원심분리한 후, 상층액 100 μl를 채취하였다. 그리고 α-amino adipic acid 5 nanomoles / 100 μl이 함유된 pH 2.2인 완충용액 300 μl를 넣어 희석하였다. 총 400 μl의 혈장시료 용액 중에서 100 μl가 아미노산 분석에 이용되었고 분석에 들어가기전 -18°C에서 보관하였다.

(2) 아미노산의 분석

아미노산의 분석은 automatic LIQUIMAT II amino acid analyzer (KONTRON, Velizy)에 의해 이루어졌다. 각 아미노산의 분리에 사용된 liquid chromatography는 DC 6 A Durrum의 resine의 부착된 single column이었으며 전개된 buffer system이 Bensen과 Hare¹¹가 개발한 5개의 lithium citrate buffers로 구성된 Pico-Buffer system이었다.

각각의 아미노산의 확인에는 Roth¹²에 의해 제안된 fluorescent reagent인 orthophthalaldehyde와 2-mercaptoethanol의 혼합용액이 사용되었다.

실험 결과

1) 모체 및 태아의 혈장 유리 아미노산 농도

임신말 제왕절개로 분만한 34명의 임신부에 대한 모체순환 및 태아순환에서 분석한 23개의 혈장 유리 아미노산 농도를 크로마토그램의 peak 순서에 따라 table 1에 정리하였다.

모체 및 태아 혈장의 아미노산 농도는 평균치에 대한 standard-error가 보여주는 바와 같이 개인에 따른 아미노산의 농도 변화가 전반적으로 크게 나타나고 있다.

각각의 아미노산 농도를 비교하여 볼때, 모체와 태아 혈액에서 모두 glutamine, alanine, threonine, valine, lysine과 glycine의 농도는 aspartate, citrulline, α-aminobutyrate, cystine 그리고 tryptophan의 농도보다 훨씬 높음을 보여주고 있다.

모체와 태아사이의 아미노산의 이동을 이미 보고된 문헌결과와 비교 검토하기 위하여, 일차적으로 모체의 antecubital vein과 umbilical vein에서의 아미노산 농도비를 table 2에 나타내었다.

Table 1. Amino acid concentrations in fetal and maternal plasma ($\mu\text{Mol/l}$)

	Antecubital vein		Uterine vein		Iliac artery		Umbilical vein		Umbilical artery	
	Mean	S.E.	Mean	S.E.	Mean	S.E.	Mean	S.E.	Mean	S.E.
TAU	44.44	3.17	47.10	2.89	61.49	12.84	114.95	5.97	124.06	9.13
ASP	8.33	0.66	10.31	0.95	10.87	1.87	10.81	0.88	13.86	1.70
THR	184.98	11.94	185.16	12.46	179.84	11.96	307.59	15.86	294.76	16.67
SER	102.72	6.49	108.26	7.59	102.64	7.30	183.17	6.89	186.75	7.60
ASN	38.13	2.31	38.91	2.21	37.29	2.17	47.74	2.13	45.00	2.11
GLU	43.89	5.01	55.96	5.02	66.44	7.93	25.80	2.96	42.99	3.60
GLN	465.89	22.33	442.49	23.37	455.05	22.90	657.14	21.61	653.42	24.29
GLY	141.58	8.11	142.17	9.09	140.51	10.89	283.05	10.81	290.34	12.06
ALA	288.39	18.20	290.82	23.63	255.03	22.63	389.55	17.65	345.17	19.61
CIT	19.44	1.28	17.13	1.55	19.25	1.46	22.66	1.57	21.65	1.33
α AB	19.80	1.80	20.78	1.70	18.97	1.69	33.13	2.29	29.28	2.73
VAL	160.94	10.59	167.38	10.97	155.17	11.63	266.85	12.69	243.82	12.69
CYS	43.14	3.13	47.95	4.23	44.62	4.05	52.66	3.27	43.89	2.65
MET	17.67	1.43	18.67	1.31	17.16	1.19	30.32	1.39	27.96	1.67
ILE	51.34	3.23	50.33	3.91	49.75	3.47	77.84	3.61	67.50	3.67
LEU	101.73	6.73	98.76	7.06	98.51	7.11	151.04	8.45	135.40	7.64
TYR	36.39	1.77	39.80	2.25	36.43	2.09	64.66	2.34	62.75	2.61
PHE	41.64	1.95	42.64	2.75	40.74	2.16	72.01	2.75	71.58	3.36
ORN	28.01	1.92	27.57	2.25	24.53	2.01	90.21	4.88	83.56	5.35
LYS	155.97	9.27	153.42	9.51	155.38	11.08	409.66	21.64	374.51	17.98
HIS	110.05	5.80	109.00	6.33	107.29	6.79	154.52	6.45	148.29	6.60
TRP	28.73	1.71	28.61	2.95	27.52	2.55	74.39	3.80	68.52	4.82
ARG	46.17	2.92	41.26	4.12	45.05	3.13	110.40	4.08	98.28	4.27
Total	2175.20	95.62	2278.47	88.23	2160.94	121.98	3635.70	116.78	3500.98	118.36

Glutamate(0.58)을 제외한 다른 모든 아미노산들은 F/M ratio가 1 이상이었고, ornithine(3.21), lysine(2.62), taurine(2.61)과 arginine(2.39)은 특히 높은 비율을 보여주었다.

2) 모체 및 태아의 혈장 아미노산 농도의 상호관계
전술한 바와 같이 34명의 모체와 태아의 혈장 유리 아미노산 농도는 개인에 따라 큰 차이를 보이며, 특히 alanine의 경우는 iliac artery에서 60~600 μ moles / ℓ로 그 변화 폭이 현저하였다. 개인차는 태아의 경우에도 역시 뚜렷하며, 이러한 개인차를 토대로 모체와 태아사이의 아미노산 농도의 상호관계를 iliac artery (uterine circulation으로 부터 직접 태반으로 들어가는 혈관)와 umbilical vein (태반에서 태아 순환으로

직접 연결된 혈관)의 아미노산 농도를 택하여 조사하였다.

그 결과는 대부분의 아미노산들은 직선의 관계를 보여주고 그 기울기와 절편 및 상관계수를 table 3에 정리하였다.

직선적인 상호관계에서 13개의 아미노산 (taurine, serine, asparagine, glutamine, glycine, α-amino-butyrate, valine, methionine, isoleucine, tyrosine, histidine, tryptophan 및 arginine) 들은 기울기가 1과 크게 다르지 않았다. 그러나, threonine, leucine, ornithine과 lysine의 경우는 1보다 크게, aspartate,

Table 2. The ratios of amino acids concentrations of umbilical vein to maternal antecubital vein (F/M ratio)

	Umbilical vein		Antecubital vein		Ratios (F/M)
	Mean	S.E.	Mean	S.E.	
TAU	114.95	5.97	44.4	3.17	2.61
ASP	10.81	0.88	8.33	0.66	1.37
THR	307.59	15.86	184.98	11.94	1.66
SER	183.17	6.89	102.72	6.49	1.79
ASN	47.74	2.13	38.13	2.31	1.26
GLU	25.80	2.96	43.89	5.01	0.58
GLN	657.14	21.61	465.89	22.33	1.40
GLY	283.05	10.81	141.58	8.11	1.99
ALA	389.55	17.65	288.39	18.20	1.35
CIT	22.66	1.57	19.44	1.28	1.21
α AB	33.13	2.29	19.80	1.80	1.65
VAL	266.85	12.69	160.94	10.59	1.65
CYS	52.66	3.27	43.14	3.13	1.23
MET	30.32	1.39	17.67	1.43	1.66
ILE	77.84	3.61	51.34	3.23	1.52
LEU	151.04	8.45	101.73	6.73	1.48
TYR	64.66	2.34	36.39	1.77	1.80
PHE	72.01	2.75	41.64	1.95	1.71
ORN	90.21	4.88	28.01	1.92	3.21
LYS	409.66	21.64	155.97	9.27	2.62
HIS	154.52	6.45	110.05	5.80	1.40
TRP	74.39	3.80	28.73	1.71	1.60
ARG	110.40	4.08	46.17	2.92	2.39

Table 3. Regression analysis of amino acids concentrations between umbilical vein and iliac artery

	Linear regression			
	Umb. V.	=a+b	Ili. A.	
	a	b	r	p
TAU	68	0.93	0.56	P<0.01
ASP	4	0.65	0.53	P<0.01
THR	61	1.25	0.90	P<0.001
SER	72	1.04	0.78	P<0.001
ASN	16	0.81	0.64	P<0.001
GLU	17	0.13		N.S.
GLN	341	0.68	0.48	P<0.01
GLY	139	0.97	0.86	P<0.001
ALA	216	0.65	0.74	P<0.001
CIT	17	0.25		N.S.
α AB	10	1.18	0.76	P<0.001
VAL	70	1.19	0.86	P<0.001
CYS	31	0.50	0.61	P<0.001
MET	16	0.84	0.61	P<0.001
ILE	24	1.01	0.85	P<0.001
LEU	21	1.25	0.90	P<0.001
TYR	24	1.06	0.73	P<0.001
PHE	44	0.68		N.S.
ORN	48	1.57	0.64	P<0.001
LYS	137	1.66	0.74	P<0.001
HIS	45	0.97	0.84	P<0.001
TRP	43	1.04	0.70	P<0.001
ARG	66	0.97	0.61	P<0.001
Total	1363	1.00	0.79	P<0.001

고찰

alanine 및 cystine 은 1 보다 작게 나타났다. 반면 glutamate, phenylalanine, citrulline 은 아무런 직선관계를 보여주지 않고 있다.

한편, iliac artery 와 umbilical vein 사이의 아미노산 농도 관계에서 모든 23 개의 아미노산이 양의 절편을 보여주고 있으며, 이것은 iliac artery 에서의 아미노산 농도보다 umbilical vein 에서의 농도가 개인차에 관계없이 일정한 크기만큼 높게 나타남을 의미한다. 이 사실은 모체 또는 태반으로 부터 아미노산이 태아로 공급됨을 가정할 때 능동적 이동 기전으로써 설명이 가능하다.

위의 절편과 태아에게 공급된 아미노산의 양과의 상관관계를 조사하여 Fig. 1에 나타내었다. 태아에게 공급된 아미노산의 양은 umbilical vein 과 artery 사이의 농도차가 positive 일 경우 그 차이로써 계산하였으며¹⁰⁾ Fig. 1에는 그 차이가 유의적인 ($P < 0.05$) 9개의 아미노산만을 대상으로 하였다.

Fig. 1에 의하면 태아에게 공급된 아미노산의 양은 절편의 크기에 거의 직선적으로 비례하여 (상관도: 0.96) 증가하고 있으며 태아의 영양과 관련하여 매우 흥미로운 사실로 생각된다.

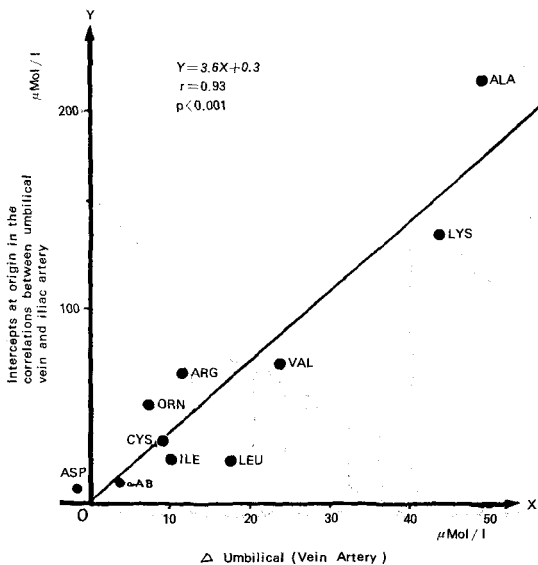


Fig. 1. Relation between the umbilical vein-artery differences of plasma amino acids and the intercepts at origin in the correlations between umbilical vein and iliac artery.

1) 혈장의 유리아미노산 농도

Table 1에 제시된 임신말 모체의 uterine vein 과 iliac artery 에서의 평균 각 아미노산 농도는 Prenton Young¹³⁾이 보고한 결과와 잘 일치하였으나 threonine 과 glutamate 의 농도는 이들이 5명의 산모 혈장에서 관찰한 값보다 훨씬 낮게 나타났다.

또한 태아 혈장의 아미노산 농도는 taurine 및 glutamate 를 제외하고는 Hayashi 등¹⁴⁾ 및 Young과 Prenton 이¹⁵⁾ 보고한 태아혈장의 아미노산 농도와 비교적 잘 일치하고 있으나 Velazquez 등¹⁶⁾의 결과와는 다르게 나타났다.

개인에 따른 혈장 아미노산 농도의 변화는 circadian rythm¹⁷⁾¹⁸⁾¹⁹⁾, 섭취하는 식사의 종류²⁰⁻²³⁾, 연령등²⁴⁾ 여러 요인에 의해서 야기될 수 있다. 일부 아미노산을 제한시킨 식이를 동물에게 투여했을 때, 혈장의 그 아미노산 혼합용액을 주사한 후, perfusion시켰을 때 3~6시간 후, 동물의 식이 섭취량이 격감했다는 보고도 있어²⁵⁾ 혈장아미노산의 농도 변화와 식이 섭취 사이에는 밀접한 관계가 있음이 제시되고 있다.

더우기 임신기에는 비임신시 보다 혈장아미노산 농도가 감소하는 경향을 보인다고 알려져 있으며²¹⁾³⁾, 임신시 estrogen 은 자궁의 myometrial cell 로 아미노산 이동을 증가시키며 기타 다른 홀몬에 의해서도 혈장의 아미노산 농도가 조절된다고 알려져 있다²⁶⁾. 특히 임신 기간중에 자주 나타나는 음식에 대한 기호의 변화와 모체의 혈장 아미노산 농도의 변화 사이에 존재할 수 있는 생리적 관계를 규명해 보는 것은 매우 중요하면서 흥미로운 연구과제로 생각된다.

태아의 경우에서도 개인에 따라 큰 차이를 보이고 있으나 대부분의 태아 혈장의 아미노산 농도는 모체의 농도 변화에 의존하고 있음을 알 수 있다.

특히 태아 혈장의 threonine, glycine, valine, isoleucine, leucine, histidine 의 농도는 모체의 농도 변화에 70~80%정도 의존하고 있다.

이러한 사실은 태아의 질소영양이 모체 순환의 아미노산 농도에 영향을 받고 있음을 의미하며, 태아영양을 유지하기 위해서 모체의 질적으로 우수한 단백질을 섭취가 필요하다고 생각된다. 최근 Menaker 와 Navia²⁷⁾는 임신기간에 다른 정상시 생리적 조건에서와는 달리 단백질 섭취에 대한 조절기전이 열량섭취를 조절하는 기전보다 먼저 작용된다고 보고하여 임신부의 단백질 영

양의 중요성을 역시 강조하고 있다.

2) 모체와 태아혈장의 아미노산 농도의 상호관계

태아와 모체사이의 아미노산 농도는 직선의 관계를 보여주고 있으며 혈액과 같은 flow system에서 측정 농도가 이들사이의 순간순간의 평형농도를 가리키는 것으로 가정하면 아미노산의 이동은 농도차에 역행하는 능동적 이전과 농도차에 따른 수동적 즉 확산에 의한 이동사이의 동적인 평형으로 이해될 수 있다. 즉, 태반은 아미노산의 이동에 있어 투과성이 없는 장벽의 역할만을 하는 것이 아님을 의미한다. 이 때는 아미노산 이동의 net flux (ϕ)는 아미노산 농도차에 비례하게 될 것이다.

$\phi = K(C_F - C_M)$, K는 확산계수 또는 투과도 상수의 차원을 갖는다.

이와같은 관점에서 볼때 threonine, leucine, ornithine, lysine 과 같은 아미노산들은 태아와 모체사이의 농도차가 모체의 혈장 아미노산 농도와 함께 커지고 있어서 능동적 기전이 모체의 이들 아미노산 농도에 비례하여 더욱 활발하게 된다. 반면, aspartate, alanine 과 cystine 은 태아와 모체사이의 농도차가 모체 및 태아의 혈장 아미노산 농도에 따라 감소되어지고 있다. 즉, alanine 의 경우 iliac artery 의 농도가 약 $600 \mu\text{moles}/\ell$ 에서는 simple diffusion 만으로도 태아에게 충분한 양이 공급되므로 능동적 기전이 요구되지 않으며 또한

일어나지도 않고 있다.

이와같은 결과의 해석은 매우 단순한 것으로서 아미노산의 이동에서 수동적 평형은 아미노산이 해리될 때 전하를 띄게 되므로 단지 단순 확산에 의한 평형만으로만 생각할 수는 없기 때문이다. 즉, 아미노산의 수동적 이동은 전기화학적 평형에 근거한다고 볼 수 있다. 그러면 이러한 각 아미노산들은 전하에 따라 C_F/C_M ratio 가 1보다 크거나 작게 또는 1과 거의 동일하게 나타나게 될 것이다. 이와같은 가정을 토대로 본 실험에서 얻은 직선의 기울기를 3가지 모델로 구분하여 보았다 (Fig. 2).

① 대부분의 중성 아미노산은 (scheme A)그 기울기 (C_F/C_M)가 1에 가까우므로 태반을 통한 이동기전은 단순 diffusion으로 설명되며 ② 염기성 아미노산은 C_F/C_M ratio > 1을 보이고 있어 능동적 이동과 수동적 이동이 함께 일어나며 평형의 상태는 B에서와 같이 나타나게 될 것이다 (scheme B). ③ Aspartate 를 비롯한 산성아미노산, alanine, cystine 은 C_F/C_M ratio < 1 인 평형상태를 보이고 있다.

그리고 아미노산의 생체내에서의 전하의 크기와 C_F/C_M 관계식으로 부터 Nernst 식을 적용하여 아미노산에 의한 placental potential difference 를 계산한 결과 $E_F/E_M = -19.80\text{mV}$ 로 나타났으며 위 결과는 크게 단순화 시켰음에도 불구하고 다른 생체 밖에서 측정된²⁰⁾ potential difference 범위를 벗어나지 않고 있다.

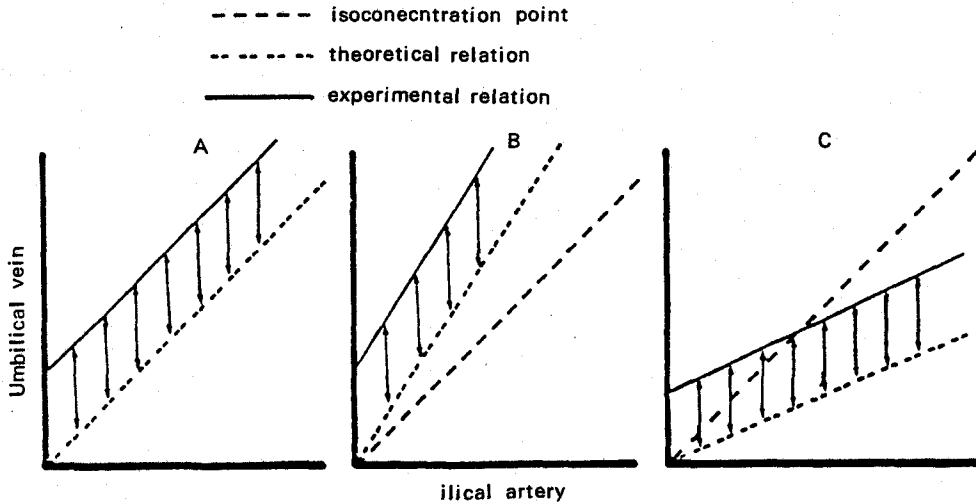


Fig. 2. Relation of plasma amino acid concentrations between umbilical vein and iliac artery. (A: Simple diffusion for neutral amino acids, B, C: Dynamic equilibrium between passive and active transport for basic and acidic amino acids. The theoretical relations are based upon the electrochemical equilibrium of amino acids across the placental membrane, and the experimental relations assumed to be the result of a dynamic equilibrium between active transport and passive diffusion).

그러나 glutamate는 아무런 직선관계를 보이지 않고 있는데 Schneider 등²⁹⁾의 perfused human placenta를 이용한 in vitro 연구에서도 glutamate는 상당한 양이 태반에 의해 uptake 됨을 보고하여 태아쪽에서나 모체쪽에서 태반에 대한 투과성이 전혀 없는 것으로 밝혀지고 있어 본 실험에서의 결과와 일치하고 있다.

요 약

임신말 여성의 태반을 중심으로 모체와 태아사이의 아미노산 이동 현상을 이해하고자 모체쪽의 antecubital vein, uterine vein과 iliac artery에서 태아쪽의 umbilical vein과 artery에서 혈액을 채취하여 23개의 혈장 유리아미노산 농도를 측정 비교하였다. 본 실험에서 얻어진 결과들을 요약하면 다음과 같다.

첫째, glutamate를 제외하고는 모체의 antecubital vein과 태아의 umbilical vein의 아미노산 농도의 비는 1.21에서 3.21의 범위를 보여주고 있어 태아의 혈장 유리아미노산 농도가 모체에서 보다 훨씬 높았다.

둘째, 모체쪽의 iliac artery의 아미노산 농도와 태아의 umbilical vein의 아미노산 농도 사이에 존재하는 상호관계를 살펴보았을 때, 대부분의 아미노산들은 직선의 관계를 보였다.

이와같은 결과는 직선의 기울기가 1에 가까운 중성 아미노산은 단순확산, 직선의 기울기가 1과 상이한 염기성 및 산성아미노산은 단순확산과 능동적 이동과의 동적평형으로 해석되었으며, 따라서 태반은 아미노산에 대하여 단순한 장벽만의 역할을 하는 것이 아님을 의미하고 있다.

REFERENCES

- 1) Morel, A. & Mouriquand, G.: *Comparaison entre le sang du fœtus a terme & le sang de la mere au point de vue de la repartition naturelle des substances azotees uree, amino acides etc.* C.R.Soc. Biol. 75: 643, 1913.
- 2) Ghadimi, H. & Pecora, P.: *Free amino acids of cord plasma as compared with maternal plasma during pregnancy.* Pediatrics 33: 500, 1964.
- 3) Glendening, M.B., Margolis, A.J. & Page, E. W.: *Amino acid concentrations in fetal and maternal plasma.* Am. J. Obstet. Gynec. 81: 591, 1967.
- 4) Lindblad, B.S. & Baldesten, A.: *The normal venous plasma free amino acid levels of nonpregnant women and mother and child during delivery.* Acta Paediat. Scand. 56: 37, 1967.
- 5) Reynolds, M.L. & Young, M.: *The transfer of free α -amino nitrogen across the placental membrane in the guinea pig.* J. Physiol., London 214: 583, 1971.
- 6) Young, M. & Mc Fadyen, I.R.: *placental transfer and fetal uptake of amino acids in the pregnant ewe.* J. Perinat. Med. 1: 174, 1973.
- 7) Page, E.W., Glendennig, M.B., Margolis, A. & Haper, H.A.: *Transfer of D- and L- histidine across the human placenta.* Am. J. Obstet. Gynec. 73: 589, 1957.
- 8) Curet, L.B.: *Physiological aspects of amino acid transport across the placenta.* Clin. Obstet. Gynecol. 13: 586, 1970.
- 9) Stegink, L., Pitkin, R.M., Reynolds, W.A., Eiler L.J., Boaz, D.P. & Brummel, M.C.: *Placental transfer of glutamate and its metabolites in the primate.* Am. J. Obstet. Gynecol. 122: 70, 1975.
- 10) Ahn, H.S.: *A study on the fetal amino acids nutrition at term of human pregnancy.* Korean J. Nutr. 17: 50-59, 1984.
- 11) Benson, J.R. & Have, P.E.: *O - phtalaldehyde : Fluorogenic detection of Primary amines in the picomole range. Comparison with fluorescamine and ninhydrin.* Proc. Nat. Acad. Sci. 72: 619, 1975
- 12) Roth, M.: *Fluorescence reaction for amino acids.* Anal. Chem. 43: 880, 1971.
- 13) Prenton, M.A. & Young, M.: *Umbilical vein-artery and uterine arterio venous plasma amino acids differences (in human subject)* J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlt. 76: 404, 1969.
- 14) Hayashi, S., Sanada, K., Sagawa, N., Yamana, N. & Kido, K.: *Umbilical vein artery differences of plasma amino acids in the last trimester of human pregnancy.* Biol. Neonate 34: 11, 1978.

- 15) Young, M. & Prention, M.A.: *Maternal and fetal plasma amino acid concentrations during gestation and in retarded fetal growth.* J. Obstet. Gynaec. Cwllh. 76: 333, 1969.
- 16) Velazquez, A., Rosado, A., Bernal, A., Noriega, L. & Areuald, N.: *Amino acid pools in the feto-maternal system.* Biol. Neonate 29: 28, 1976.
- 17) Feigin, R.D., Klainer, A.S., & Beisel, W.R.: *Circadian periodicity of blood amino-acids in adult men.* Nature (London) 215: 512, 1967
- 18) Feigin, R.D., Beisel, W.R. & Wannemacher, R.W.: *Rhythmicity of plasma amino acids and relation to dietary intake.* Am. J. Clin. Nutr. 24: 329, 1971.
- 19) Wurtman, R.J., Rose, C.M., Chou, C. & Larin F.F.: *Daily rhythms in the concentrations of various amino acids in human plasma.* New Eng. J. Med. 279: 171, 1968.
- 20) Kumata, U.S. & Harper, A.E.: *Amino acid balance & imbalance. Ix. Effects of amino acid imbalance on blood amino acid pattern.* Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 512, 1962.
- 21) Peng, Y., Gubin, J., Harper, A.E., Vanich, M. G. & Kemmerer, A.R.: *Food intake regulation-amino acid toxicity and changes in rat brain and plasma amino acids.* J. Nutr. 103: 608, 1973.
- 22) Peng, Y., Meliza, L.L., Vanich, M.G. & Kemmerer, A.R.: *Effects of amino acid imbalance and protein content of diets on food intake and preference of young, adult and diabetic rat.* J. Nutr. 105: 1395, 1975.
- 23) Fujita, Y., Yamamoto, T., Rikimaru, T. & Inoue G.: *Effect of low protein diets on free amino acids in plasma of Young men-Effect of wheat gluten diet.* J. Nutr. Sci. Vitaminol. 25 427, 1979.
- 24) Armstrong, M.D. & Stave, U.: *A study of plasma free amino acid levels.* Metabolism 22: 549, 1973.
- 25) Leung, P.M.B., Rogers, Q.R. & Harper, A.E.: *Effect of amino acid imbalance on dietary choice in the rat.* J. Nutr. 95: 483, 1968.
- 26) Wilber, J.F.: *Alterations of endocrine function in pregnancy.* Med. Clin. North Am. 52: 253, 1968.
- 27) Menaker, L. & Navia, J.M.: *Appetite regulation in the rat under various physiological conditions the role of dietary protein and calories.* J. Nutr. 103: 347, 1973.
- 28) Human Physiology, Edited by Schmidt R.F. & Thews G. Springer-verlag, 1983
- 29) Schneider, H., Mohlen, K.H., Challier, J.C., Dancis, J.: *Transfer of glutamic acid across the human placenta perfused in vitro.* Br. J. Obstet. Gynaec. 86: 299, 1979.