

فقدان فعالیت آنزیم هیپوگزانتین - گوانین فسفوریبوزیل ترانسفراز

سندرم لیش - نیهان

(LESCH - NYHAN SYNDROME)

مجله فظام پزشکی

سال چهارم ، شماره ۲ ، صفحه ۱۷۱ ، ۱۳۵۳

دکتر رضا نفیسی *

آثار طبع تهاجمی اینگونه بیماران را در شکل شماره ۱ میتوان مشاهده کرد . گزارش احوال این بیمار نخستین بار بوسیله هوفناگل (۹) منتشر شد و تصویر بیمار را در چهارده سالگی نشان میدهد و نخست چنین بنظر میرسد که بیمار دچار لب شکری مادرزادی است . درحقیقت چهره بیمار بهنگام تولد هیچگونه نقصی نداشته و انهدام لبها و قسمتی از سقف دهان عوارض ثانوی ناشی از گزیدن لبها و حتی کندن مخاط دهان بوسیله انگشتان است (۱۹) . شکل شماره ۲ مربوط به بیماری است که گزارش احوال وی بوسیله نیهان منتشر گردید و در نخستین مشاهده این تصور ایجاد میشود که قطع قسمتی از انگشت نوعی زخم تروفیک ناشی از اختلالات عصبی است . درحقیقت آسیب از گزیدن انگشت بوجود آمده و هنگامی که دستان بسته بیمار آزاد میشد ، انگشت وی بدهان میرفت و ناله کودک بیمار که رنج و درد وی را نمایان میساخت بگوش میرسید (۱۰) .

طبع تهاجمی این بیماران در بعضی موارد متوجه اطرافیان میشود و پزشکان و پرستاران و بستگان بیمار و کودکان بیماری که در اطراف وی بستری هستند مورد حمله قرار میگیرند . آثار طبع تهاجمی در مواردی با افزایش سن بیمار تخفیف مییابد و در موارد دیگری نخست نشانههای اختلالات دماغی پدیدار میشوند و تنها پس از گذشت چند سال آثار تهاجمی بروز میکنند و در یک مورد آثار مذکور در سن ۱۶ سالگی آشکار شد (۱۰) .

در نخستین سالهای قرن بیستم ، پزشك نامدار انگلیسی آرچیبالد - گارو ، پایههای دانش ژنتیک بیوشیمیایی را استوار ساخت و نشان داد که مسبب ایجاد دسته ای از بیماریها ، کمبود یا فقدان فعالیت یکی از آنزیمهای راههای متابولیسم است (۶) . گارو اینگونه بیماریها را که بر مبنای قوانین توارث مندلی از پدران بفرزندان و نوادگان منتقل میشوند « آشفتهگیهای مادرزادی متابولیسم » نام داد و راه نوینی در دانش پزشکی گشود که دامنه آن روز بروز پهنای بیشتری مییابد و اکنون چنین بنظر میرسد که اینگونه بیماریها میتوانند در شیوه رفتار و طبایع انسانی نیز مؤثر باشند .

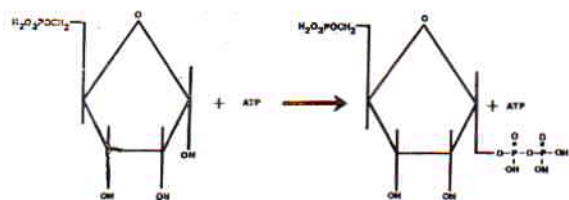
سال ۱۹۶۴ میکائیل لیش و ویلیام نیهان گزارشی تحت عنوان « آشفتهگی خانوادگی متابولیسم اسیداوریک همراه با اختلال عمل دستگاه مرکزی اعصاب » منتشر نمودند (۱۴) . مهمترین نشانههای بالینی بیماری که اکنون بنام سندرم لیش - نیهان مشهور میباشد ، تأخیر رشد ، فلج اسپاسمودیک ، حرکات کره ای شکل و از همه شگفت انگیز تر طبع تهاجمی بیمار نسبت بخویشتن است . کودکان مبتلا در دومین یا سومین سال پس از تولد ، گزیدن انگشتان ، لبها و مخاط دهان خود را آغاز میکنند و در این کار آنچنان میکوشند که تنها راه جلو گیری بستن دستها و کشیدن دندانهای بیمار است . تمایل بگزش انگشتان در انواع دیگری از بیماریها مشاهده شده اما گزیدن لبها یکی از نشانههای اختصاصی سندرم لیش - نیهان است .

* آزمایشگاه شیمی پاتولوژی ، گروه بیوشیمی دانشگاه تهران .

در تلفظ کلمات در بعضی موارد موجب کاهش ارزش امتحان هوش میشود و در یک مورد که آزمایش را بدون دخالت عوامل فوق انجام دادند، نتیجه طبیعی بود (۲۳).

افزایش اسیداوریک خون در تمامی بیماران مشاهده میشود و غلظتی بین ۷ تا ۱۰ میلیگرم درصد دارد. در یک مورد بیماری نشانه‌های نقرس و نفوسهای ناشی از رسوب املاح اورات سدیم مشاهده شده است (۲۲).

در سال ۱۹۶۷ سیگمیلر و همکارانش (۲۴) در گویچه‌های سرخ خون مبتلایان به سندرم لیش - نیهان فقدان یا کمبود نمایان فعالیت آنزیم هیپو گزانتین - گوانین فسفوریبوزیل ترانسفراز را مشاهده نمودند. آنزیم مذکور در واکنش انتقال ریشه فسفوریبوزیل از فسفوریبوزیل - ۱ - پیروفسفات به هیپو گزانتین یا گوانین شرکت دارد و به ترتیب پیدایش اینوزین منوفسفات (IMP) و آدنوزین منوفسفات (AMP) را موجب میشود. فسفوریبوزیل پیروفسفات (PRPP) نه تنها در واکنشی که بیان گردید شرکت دارد بلکه همچنین این ماده که یکی از ترکیبات اساسی و پر نیروست و با شرکت آدنوزین تری فسفات (ATP) ساخته میشود (نمودار شماره ۱) در نخستین واکنش ساخته شدن بازهای پورین و از جمله اسیداوریک شرکت دارد و در اینجا به اختصار بشرح واکنشهای ساخته شدن بازهای پورین و اسیداوریک میپردازیم.



Ribose-5-Phosphate 5- Phosphoribosyl-1-Pyrophosphate

نمودار شماره ۱- چگونگی ساخته شدن فسفوریبوزیل پیروفسفات.

واکنشهای بیوشیمیایی ساخته شدن حلقه پورین و اسیداوریک:

۱- فسفوریبوزیل پیروفسفات یک عامل آمین (NH_2) از گلوتامین میگیرد و به فسفوریبوزیل آمین مبدل میشود.

۲- فسفوریبوزیل آمین با اسید آمین دار گلیسین ترکیب میشود و «گلیسینامید ریبونو کلئوتید» را ایجاد میکند.

۳- گلیسینامید ریبونو کلئوتید یک ریشه یک کربنی فورمیل از شکل فعال ویتامین B_{12} (اسیدمتیلن تتراهیدروفولیک) میگیرد و «فورمیل گلیسینامید ریبونو کلئوتید» ایجاد میشود.

۴- فورمیل گلیسینامید ریبونو کلئوتید، یک عامل آمین از گلوتامین میگیرد و «فورمیل گلیسینامید ریبونو کلئوتید» را بوجود می‌آورد.



شکل شماره ۱- کودک مبتلا به سندرم لیش - نیهان.



شکل شماره ۲- به متن مقاله مراجعه شود.

بیشتر مبتلایان به سندرم لیش - نیهان از نظر قوای عقلانی ناقص میباشند و نتیجه آزمایش هوش در آنها ارزشی بین ۳۰ تا ۶۵ دارد. باوجود این باید توجه داشت که حرکات کوره‌ای شکل و دشواری

و گویچه‌های سرخ و سفید خون و فیبروبلاست‌ها در محیط کشت سلولی بکلی فاقد فعالیت آنزیمی هستند (۱۱). بر مبنای این مشاهدات میتوان نتیجه گرفت که در انسان بافت کبدی وظیفه ساختن اسید اوریک را عهده دار است.

تنظیم متابولیسم اسید اوریک: نخستین واکنش اسید اوریک سازی یعنی واکنشی که در جریان آن، فسفوریبوزیل پیروفسفات و گلوتامین بایکدیگر ترکیب میشوند و فسفوریبوزیل آمین را میسازند، در تنظیم متابولیسم اسید اوریک و مقدار تولید این ماده نقش اساسی برعهده دارد. آنزیم محرک این واکنش به «فسفوریبوزیل پرو- فسفات آمیدوترانسفراز» موسوم است و با افزایش غلظت AMP و GMP در محیط آنزیم مذکور فعالیت خود را از دست میدهد و واکنشهای ساخته شدن بازهای پورینی و اسید اوریک متوقف میشوند. برخلاف کاهش AMP و GMP آنزیم را فعال میکند و واکنشهای پورین سازی بجریان می افتند (۱۸، ۱۱).

عامل دیگری که در تنظیم نخستین واکنش متابولیسم اسید اوریک شرکت دارد ماده فسفوریبوزیل پیروفسفات است و افزایش غلظت این ماده موجب فعال شدن آنزیم «فسفوریبوزیل پیروفسفات آمیدو- ترانسفراز» را فراهم می آورد و در جهت واژگون، عواملیکه غلظت فسفوریبوزیل پیروفسفات را کم میکنند، همچنین فعالیت آنزیم را کاهش داده و واکنشهای اسید اوریک سازی را کند یا متوقف میسازند (۸، ۷).

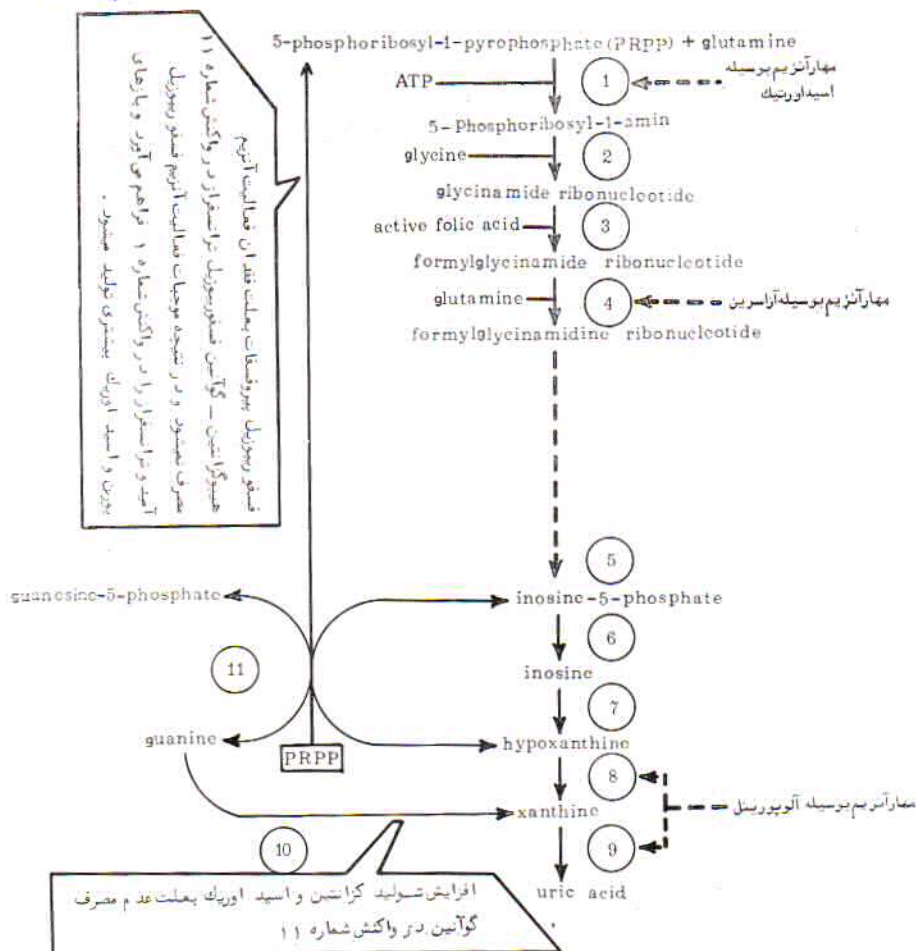
فسفوریبوزیل پیروفسفات ماده اولیه (Substrate) آنزیم فسفوریبوزیل پیروفسفات آمیدوترانسفراز است و مهار کننده‌های همپای (Competitive) این ماده همانند اسید اوریک و آدنین و «۲-دی آمینو پورین» واکنشهای اسید اوریک سازی را در نخستین مرحله متوقف میسازند (۲۷، ۱۲). مهار کننده‌های همپای گلوتامین همچون آzasarin و «۶- دیازو-۵- اسکوال نورولوسین»، توقف چهارمین واکنش اسید اوریک سازی را که گلوتهامین ماده اولیه آنست موجب میشوند. آنزیم محرک واکنش «فسفوریبوزیل گلیسینامید سنتتاز» صد برابر بیشتر از آنزیم فسفوریبوزیل پرو- فسفات آمیدو ترانسفراز نسبت به آzasarin حساس است (۱۵).

هر چند آzasarin و ۶- دیازو- ۵- اسکو- ال نورولوسین واکنشهای پورین سازی و از جمله ساخته شدن اسید اوریک را در

۵- واکنشهای بعدی سرانجام فورمیل گلیسینامیدین ربیو نوکلئوتید را به اینوزین منوفسفات مبدل میکنند. اینوزین منوفسفات، نوکلئوتیدی است که باز ازت دار ساختمانش، هیپوگزانتین است و نوکلئوتیدی‌های دیگر همانند AMP و GMP از آن مشتق می گردند.

۶- اینوزین منوفسفات بیرکت فعالیت آنزیم فسفاتاز غیر اختصاصی از ریشه ارتوفسفات جدا میشود و به اینوزین مبدل میگردد. اینوزین بنوبه خود بکمک فعالیت آنزیم نوکلئوزید فسفریلاز به ربیو-۵- فسفات و باز ازت دار هیپوگزانتین مبدل میشود.

۷- هیپوگزانتین در اثر فعالیت آنزیم گزانتین اکسیداز نخست به گزانتین سپس بیرکت همین آنزیم به اسید اوریک مبدل میشود. واکنشهای ساخته شده اسید اوریک بنحوی که بیان گردید در نمودار شماره ۲ بمعرض نمایش گذاشته شده است.



نمودار شماره ۲- راه ساخته شدن بازهای پورینی و اسید اوریک. شماره درون دایره‌ها مربوط است به آنزیم‌های: ۱- فسفوریبوزیل پیروفسفات آمیدو ترانسفراز ۲- فسفوریبوزیل گلیسینامید سنتتاز ۳- فسفوریبوزیل گلیسینامید فورمیل ترانسفراز ۴- فسفوریبوزیل گلیسینامیدین سنتتاز ۵- چندین آنزیم ۶- نوکلئوزید فسفاتاز ۷- نوکلئوزید فسفریلاز ۸- گزانتین اکسیداز ۹- گوانازین ۱۰- هیپوگزانتین- گوانین فسفوریبوزیل ترانسفراز ۱۱- طرح از دکتر رضا نفیسی

در انسان، فعالیت آنزیم بویژه در بافت کبدی و مخاط روده کوچک نمایان است (۲۶). بافت عضلانی و کلیوی فعالیت ناچیزی دارند

در سندرم لیش - نیهان، ممکن است از چند راه به افزایش تولید اسیداوریک منجر گردد.

نخست آنکه بعلت فقدان فعالیت آنزیم مذکور، تولید GMP کاهش میابد و در نتیجه آنزیم فسفوریبوزیل پیروفسفات آمیدوترانسفراز که نخستین آنزیم راه اسیداوریک سازیست، فعال میشود. زیرا همچنانکه دیدیم GMP اثر مهار کننده بر آنزیم فسفوریبوزیل پیروفسفات آمیدوترانسفراز دارد. از سوئی دیگر، فقدان فعالیت مصرف ماده فسفوریبوزیل پیروفسفات میگردد و در نتیجه مقدار بیشتری از این ماده در دسترس آنزیم فسفوریبوزیل پیروفسفات آمیدوترانسفراز قرار میگیرد و این خود به افزایش فعالیت نخستین واکنش راه اسیداوریک سازی منجر میشود. افزایش غلظت فسفوریبوزیل پیروفسفات در گویچه های سرخ (۵) و سلولهای فیبروبلاست کشت سلولی (۲۰) در مبتلایان به سندرم لیش - نیهان مشاهده شده است. سرانجام همچنانکه در نمودار شماره ۲ که بوسیله نویسنده این مبحث طرح و ترسیم شده، مشاهده میشود، یکی دیگر از علل افزایش تولید اسیداوریک در مبتلایان به سندرم لیش - نیهان احتمالاً تبدیل گوانین به هیپو گزانتین و اسیداوریک است زیرا گوانین بوسیله آنزیم هیپو گزانتین - گوانین فسفوریبوزیل ترانسفراز مصرف نشده و بناچار بوسیله آنزیم گواناز به هیپو گزانتین مبدل میگردد. سؤالی که تاکنون بی جواب مانده اینست که چگونه فقدان فعالیت آنزیم هیپو گزانتین - گوانین فسفوریبوزیل ترانسفراز در مبتلایان به سندرم لیش - نیهان بدین حد اختلالات عمیق مغزی ایجاد می کند، در حالیکه در بافتهای دیگر بدن نقش اساسی بر عهده ندارد و هیچگونه اختلال یا ضایعه ایجاد نمی کند.

این احتمال وجود دارد که آنزیم مذکور منحصراً در بافت مغزی نقشی بر عهده دارد که تاکنون شناخته نشده است و این نکته که بطور طبیعی فعالیت آنزیم در بافت مغزی بیش از بافتهای دیگر است، خود مؤید این مطلب میباشد (۱۳). به پندار جمعی از مصنفان، تظاهرات وخیم سندرم لیش - نیهان ناشی از کمبود GMP در بافت مغزی است و این ماده برای انجام وظایف طبیعی یاخته های مغزی ضرور است.

شیوه توارث در سندرم لیش - نیهان: نخستین گزارش هایی که درباره سندرم لیش نیهان منتشر شد، این تصور را بوجود آورد که ژن مولد بیماری به گروه ووزوم X وابسته است و این نکته اکنون بطوری قاطع به اثبات رسیده است (۲۴).

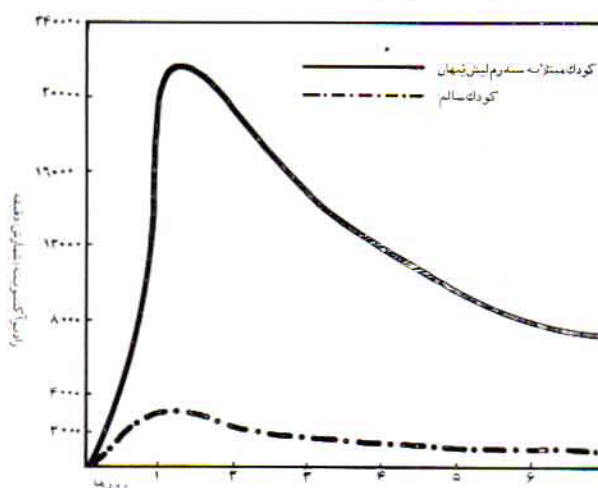
بنابراین بیماری بوسیله مادران بفرزندان منتقل میشود و تنها در مردان نشانه های بیماری آشکار میگردد. بر مبنای فرضیه لیونیزاسیون در بیماریهای وابسته به کروموزوم ایکس، مادران هتروزیگوت هستند و در آنان دو گروه یاخته ای وجود دارد و در نخستین گروه، کروموزوم ایکس سالم و در گروه دوم کروموزوم ایکس معیوب میباشد. مری لیون فرضیه جالب خود را هنگامی عرضه داشت که مشاهده کرد علیرغم وجود دو کروموزوم ایکس در زنان و تنها یک کروموزوم ایکس در مردان، مقدار ماده ژنتیک در یاخته های هر دو جنس تقریباً یکسان است. به پندار این دانشمندان در نخستین مراحل زندگی رویانی و بین روزهای هفتم تا دوازدهم

انسان بشدت متوقف میسازند، اما به سبب سمیت، بی اندازه این ترکیبات را در درمان بیماران نقرسی نمیتوان بکار برد.

تا به امروز چندین نوع مهار کننده آنزیم گزانتین اکسیداز شناخته شده، که مشهورترین آن آلپورینل و اکسپورینل است. آلپورینل بعنوان داروی قوی و مؤثر در درمان هیپراوریسمی ها و بمنظور جلوگیری از تشکیل سنگهای اسیداوریکی بکار برده میشود (۱)، اثر اکسپورینل همانند آلپورینل است و فعالیت آنزیم گزانتین اکسیداز را مهار میکند، اما برخلاف آلپورینل اکثر اکسو پورینل تنها در مجاورت ماده گزانتین نمایان میشود (۷).

در افرادی که از قتل اعمال کلیوی اختلالی ندارند، تجویز آلپورینل پس از ۲۴ - ۴۸ ساعت بگاهش قابل ملاحظه غلظت اسید اوریک در خون و ادرار منجر میشود و بجای اسیداوریک پیش سازهای آن یعنی هیپو گزانتین و گزانتین بمقدار زیاد از راه کلیه ها دفع میشوند (۳).

چگونگی افزایش تولید اسیداوریک در سندرم لیش - نیهان: افزایش تولید اسیداوریک در سندرم لیش - نیهان ناشی از شدت جریان واکنشهای اسیداوریک سازی است. از آنجا که ملکول گلیسین بطور کامل در ساختمان حلقه پورین وارد میشود و جایگاههای شماره ۴، ۵ و ۷ حلقه اسید اوریک را تشکیل میدهد. مطالعه اسید اوریک سازی با بکار بردن گلیسین رادیو آکتیو انجام میگردد و با جدا کردن اسیداوریک ادرار و اندازه گیری رادیو آکتیو ته آن، به فعالیت واکنشهای اسیداوریک سازی پی میبرند. نتیجه این مطالعه را در نمودار شماره ۳ میتوان مشاهده کرد و همچنانکه پیداست، فعالیت اسیداوریک سازی در کودکان مبتلا به سندرم لیش - نیهان، ده برابر میزان این فعالیت در کودکان سالمی است که بعنوان شاهد انتخاب شده اند (۱۰).



نمودار شماره ۳ - نمودار ورود گلیسین رادیو آکتیو در ساختمان ملکول اسیداوریک در مبتلایان به سندرم لیش - نیهان و کودکان سالم.

نارسانی آنزیم هیپو گزانتین - گوانین فسفوریبوزیل ترانسفراز آنزیم هیپو گزانتین گوانین فسفوریبوزیل ترانسفراز موجب عدم

و در یک گروه فعالیت آنزیم هیپوگزانتین - گوانین فسفوریبوزیل ترانسفراز طبیعی است و در گروه دوم فقدان فعالیت آنزیم مشاهده میشود. در افراد هتروزیگوت، باروش اتورادیوگرافی، دو گروه یاخته‌ای را میتوان از یکدیگر مجزا نمود (۲۱، ۴). این مشاهدات شواهد نوینی در تأیید فرضیه لیونیزاسیون عرضه میدارند.

درمان: در بیماران مبتلا به سندرم لیش - نیهان داروی آلوپورینل را در هر حال تجویز میکنند. آلوپورینل غلظت اسیداوریک خون وادرار را بطور نمایان کم میکند و از تشکیل سنگهای کلیوی و نفروپاتی اوراتی و تورم مفاصل و تشکیل توفوسها جلوگیری مینماید. متأسفانه وخیم‌ترین نشانه‌های بیماری یعنی اختلالات عصبی تحت تأثیر درمان آلوپورینل واقع نمیشوند و تاکنون درمانی برای ترمیم این اختلالات پیدا نشده است. همانند سایر موارد اختلالات عصبی داروهای غیر اختصاصی از جمله دیازپام را معمولاً تجویز میکنند اما از آنجا که علت قطعی پیدایش اختلالات عصبی در سندرم لیش - نیهان تاکنون شناخته نشده و معلوم نیست که ایجاد ضایعات بطور مستقیم مربوط به فقدان فعالیت آنزیمی یا تولید بیش از حد طبیعی بازهای پورین است، هر گونه درمان اصولی شناخت این مسائل بستگی دارد (۲۵، ۲).

خلاصه: سندرم لیش - نیهان یکی از آشفتگیهای مادرزادی متابولیسم بازهای پورین است که با فقدان فعالیت آنزیم هیپوگزانتین - گوانین فسفوریبوزیل ترانسفراز همراه میباشد و نقصان عقلی، فلج اسپاسمودیک، حرکات کره‌ای شکل و سرشت تهاجمی نسبت به خویشین، مهمترین نشانه‌های این سندرم هستند. بیماری بحالت مغلوب به کروموزوم ایکس وابسته است و تنها در مردان مشاهده میشود.

در تمامی یاخته‌های رویان عواملی بکار افتاده و یکی از کروموزومهای ایکس جنسی هر یاخته را بطور اتفاقی و همیشگی غیر فعال میسازند. اتفاقی بدین معنی که ممکن است در یک یاخته کروموزوم ایکس مادری و در یاخته دیگر کروموزوم ایکس پدری غیر فعال شوند و چون این امر در تعداد زیادی یاخته انجام میگردد، بطور متوسط در ۵۰٪ از یاخته‌ها کروموزوم ایکس مادری و در ۵۰٪ دیگر کروموزوم ایکس پدری غیر فعال میشوند، بدین معنی است که از این پس یاخته‌های جنینی این حالت خود را به یاخته‌های تقسیم‌های بعدی منتقل میکنند و در نتیجه در تمامی یاخته‌هایی که از تقسیم یاخته با کروموزوم ایکس مادری غیر فعال بوجود می‌آیند، کروموزوم ایکس مادری غیر فعال است و در تمامی یاخته‌هایی که از تقسیم یاخته با کروموزوم ایکس پدری بوجود می‌آیند، کروموزوم ایکس پدری غیر فعال میباشد. به‌بارتی بهتر، بر مبنای فرضیه لیونیزاسیون همه زنان حالت موزائیسم دارند و در نیمی از یاخته‌های آنان کروموزوم ایکس پدری و در نیمی دیگر کروموزوم ایکس مادری غیر فعال است (۱۶). کروموزوم غیر فعال ایکس یا هتروکروماتین همان جسم بار (Barr) است که در یاخته‌های اپیتلیوم مخاطی دهان در زنان مشاهده میشود.

یاخته‌هایی که فعالیت آنزیم هیپوگزانتین - گوانین فسفوریبوزیل ترانسفراز در آنان طبیعی است، ماده آزاگوانین را جذب میکنند و این ماده مانع از رشد یاخته در محیط کشت میشود. برخلاف یاخته‌هایی که در آنان فقدان فعالیت آنزیم وجود دارد، نمیتوانند از آزاگوانین را جذب کنند و بنا بر این در محیط کشت سلولی بخوبی رشد میکنند. تکرار این تجربه در مادران مبتلایان به سندرم لیش - نیهان نشان داد که در این مادران دو گروه یاخته‌ای وجود دارد

REFERENCES:

- 1- Chalmers, R.A. et al., A comparative study of the xanthine oxidase inhibitors, allopurinol and Oxipurinol in man. *Cli. Sci.* 35, 353 (1968).
- 2- Delbarre, F. et al., Bases Moléculaires du traitement du syndrome de Lesch-Nyhan, des syndromes apparentés et de la goutte commune. *Biochimie* 54, 709 (1972).
- 3- Elion, G., et al. Metabolic studies of allopurinol: An inhibitor of xanthine oxidase. *Biochem. Pharmacol.* 15, 863 (1966).
- 4- Felix, J.S., and DeMars, R. Detection of female heterozygous for the Lesch-Nyhan syndrome by 8-azaguanine-resistant growth of cultured fibroblasts. *J. Lab. Clin. Med.* 77, 596 (1971).
- 5- Fox, I.H., et al. Phosphoribosyl-pyrophosphate in man: biochemical and clinical significance. *Ann. Intern. Med.* 74, 424 (1971).
- 6- Garrod, A.E., Inborn Errors of Metabolism (Gronian Lectures). *Lancet*, 2: 1, 73, 142, 214 (1908).
- 7- Henderson, J.F. and Khoo, M.K.Y. Synthesis of 5-phosphoribosyl-l-pyrophosphate from glucose in Ehrlich ascites tumor cells in vitro. *J. Biol. Chem.* 240, 2349 (1965).

- 8- Higgins, J.T. et al. An evaluation of relative role of substrate diversion and feed back inhibition in the control of purine synthesis. *Clin. Res.* 9,181 (1961).
- 9- Hoefnagel, D., et al. Hereditary choreoathetosis, self mutilation, and hyperuricemia in young males. *New. Eng. J.Med.* 273, 130 (1965).
- 10- Kelley, W. N., and Wyngaarden, J. B., *The Metabolic Basis of Inherited Disease*, 3rd ed., edited by J.B. Stanbury, J.B. Wyngaarden, and S. Fredrickson, pp. 969-991 McGraw-Hill, New York. (1972)
- 11- Kelley, W.N., et al. Essential role of phosphoribosyl-1-pyrophosphate (PRPP) in regulation of purine synthesis in cultured human fibroblasts. *Clin. Res.* 18, 457 (1970).
- 12- Kelley, W.N., et al. Regulation of purine biosynthesis in cultured human cells. I. Effects of orotic acid. *Biochim. Biophys. Acta.* 215, 512 (1970).
- 13- Kelley, W.N. Studies on the adenine phosphoribosyltransferase enzyme in human fibroblasts lacking hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase. *J.Lab. Clin Med.* 77, 33 (1971).
- 14- Lesch, M. and Nyhan, W.L. A familial disorder of uric acid metabolism and central nervous system function *Am. J; Med.* 36, 561 (1964).
- 15- Levenberg, B., et al. Biosynthesis of the purines, IV. The effect of aza-L-serine and 6-diazo-5-oxo-L-norleucine on inosinic acid biosynthesis de novo. *J. Biol. Chem.* 225, 163 (1957)
- 16- Lyon, M.F. Gene action in the X chromosome of the mouse. *Nature (London)*, 190, 372 (1961).
- 17- Massey, V., et al. On the mechanism of inactivation of xanthine oxidase by allopurinol and other pyrazolo (3,4-d) pyrimidines. *J. Biol. Chem.* 245, 2837 (1970).
- 18- Nierlich, D.P., and Magasani, K.B. Control by repression of purine biosynthesis enzymes in aerogenes. *Fed. Proc.* 22, 476 (1963).
- 19- Nyhan, W.L., Clinical features of the Lesch-Nyhan syndrome *Fed. Proc.* 27, 1027 (1968).
- 20- Rosenbloom, F.M., et al. Biochemical basis of accelerated purine biosynthesis de novo in human fibroblasts lacking hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase. *J. Biol. Chem.* 243, 1166 (1968).
- 21- Rosenbloom, F.M., et al. Lyon hypothesis and X-linked diseases. *Lancet*, 2, 305 (1967).
- 22- Saas, J.K., et al. Juvenile gout with brain involvement. *Arch. Neurol.* 13, 639 (1965).
- 23- Scherzer, A.L., and Ilson, B. J. Normal intelligence in the Lesch-Nyhan syndrome *Pediatrics*, 44, 116 (1969).
- 24- Seegmiller, J.E. et al, An enzyme defect associated with a sexlinked human neurological disorder and excessive purine synthesis. *Science.* 155, 1682 (1967).
- 25- Seegmiller, J.E. Seminars on Lesch-Nyhan syndrome: management and treatment. *Fed. Proc.* 27, 1097 (1968).
- 26- Watts, R W.E., et al., Xanthine oxidase activity in human tissues and its inhibition by allopurinol. *J. Lab. Clin. Med.* 66, 688 (1965).
- 27- Wyngaarden, J. B., and Ashton, D. M. The regulation of activity of phosphoribosylpyrophosphate amidotransferase by purine ribonucleotides. *J. Biol. Chem.* 234, 1492 (1959).