فقدان فعالیت آنزیم هیپوگزانتین ـ گوآنین فسفوریبوزیل ترانسفراز

سندرم لیش ـ نیهان

(LESCH - NYHAN SYNDROME)

مجله نظام پزشکی
سال چهارم ، شماره ۲، صفحه ۱۷۱، ۱۳۵۳

دکتر رضا نفیسی*

درنخستین سالهای قرن بیستم ، پزشك نامدارانگلیسی آرچیبالد ـ گارو، پایه‌های دانش ژنتیك بیوشیمیائی را استوارساخت ونشان داد که مسبب ایجاد دسته‌ای از بیماریها ،کمبود یا فقدان فعالیت یکی از آنزیم‌های راههای متابولیسم است (۶) . گارو اینگونه بیماریها را که برمبنای قوانین توارث مندلی ازپدران بفرزندان و نوادگان منتقل میشوند « آشفتگی‌های مادرزادی متابولیسم » نام داد و راه نوینی در دانش‌پزشکی گشودکه دامنهٔ آن روزبروز پهنای بیشتری مییابد واکنون چنین‌بنظرمیرسدکه اینگونه‌بیماریها میتوانند در شیوهٔ رفتار و طبایع انسانی نیز مؤثر باشند.

بسال ۱۹۶۴ میکائیل لیش و ویلیام نیهان گزارشی تحت عنوان «آشفتگی خانوادگی متابولیسم اسیداوریك همراه بااختلال عمل دستگاه مرکزی اعصاب» منتشرنمودند(۱۴). مهمترین‌نشانه‌های بالینی بیماری‌که اکنون بنام سندرم لیش ـ نیهان مشهورمیباشد، تأخیر رشد ، فلج اسپاسمودیك ، حرکات کره‌ای شکل و از همه شگفت‌انگیزتر 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 جلوگیری بستن دستها وکشیدن دندانهای بیمار است. تمایل بگزش انگشتان در انواع دیگری از بیماریها مشاهده شده اما گزیدن لبها یکی‌ازنشانه‌های اختصاصی سندرم لیش ـ نیهان است.

آثار طبع تهاجمی اینگونه بیماران را در شکل شماره ۱ میتوان مشاهده کرد . گزارش احوال این بیمار نخستین بار بوسیله هوفناگل(۹) منتشر شد وتصویر بیمار را درچهارده سالگی نشان میدهد و نخست چنین بنظر میرسد که بیمار دچار لب شکری مادرزادی‌است. درحقیقت چهره بیماربهنگام تولد هیچگونه‌نقصی نداشته و انهدام لبها وقسمتی ازسقف دهان عوارض ثانوی ناشی ازگزیدن‌لبهاوحتی‌کندن مخاط دهان بوسیله‌انگشتان‌است(۱۹). شکل شماره ۲ مربوط به بیماری است که گزارش احوال وی بوسیله نیهان منتشر گردید ودر نخستین مشاهده این تصور ایجاد میشود که قطع قسمتی از انگشت نوعی زخم تروفیك ناشی از اختلالات عصبی است. درحقیقت آسیب ازگزیدن انگشت بوجود آمده وهنگامی‌که دستان بسته بیمارآزاد میشد،انگشت وی‌بدهان میرفت و ناله کودك بیمار که رنج و درد وی را نمایان میساخت بگوش میرسید (۱۰).

طبع تهاجمی این بیماران دربعضی‌موارد متوجه اطرافیان میشود و پزشکان و پرستاران و بستگان بیمار وکودکان بیماری که در اطراف وی بستری هستند مورد حمله قرار میگیرند . آثار طبع تهاجمی درمواردی باافزایش سنین عمر بیمار تخفیف مییابد ودر موارد دیگری نخست نشانه‌های اختلالات دماغی‌پدیدارمیشوند و تنها پس ازگذشت چند سال آثار تهاجمی بروز میکنند و در یك موردآثار مذکور در سن۱۶ سالگی آشکار شد(۱۰).

* آزمایشگاه شیمی پاتولوژی ، گروه بیوشیمی دانشگاه تهران .



شکل شماره ۱ـ کودک مبتلا بسندرم لیش ـ نیهان.

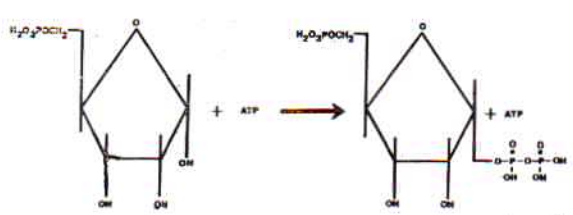


شکل شماره ۲ـ به متن مقاله مراجعه شود.

بیشتر مبتلایان به‌سندرم لیش ـ نیهان از نظر قوای عقلانی ناقص میباشند و نتیجه‌آزمایش هوش درآنها ارزشی بین۳۰تا۶۵ دارد. باوجود این باید توجه داشت که حرکات کره‌ای شکل و دشواری در تلفظ کلمات دربعضی موارد موجب کاهش ارزش امتحان هوش میشود ودریك مورد که آزمایش را بدون دخالت عوامل فوق انجام دادند، نتیجه طبیعی بود (۲۳).

افزایش‌اسیداوریك خون درتمامی‌بیماران مشاهده میشود وغلظتی بین ۷ تا ۱۰ میلیگرم درصد دارد. دریك مورد بیماری نشانه‌های نقرس و تفوسهـای ناشی از رسوب املاح اورات سدیم مشاهده شده است(۲۲).

درسال۱۹۶۷ سیگمیلر وهمکارانش(۲۴)درگویچه‌های‌سرخ‌خون مبتلایان به سندرم لیش ـ نیهان فقدان یا کمبود نمایان فعـالیت آنزیم‌هیپوگزانتین ـ گوانین‌فسفوریبوزیل ترانسفراز را مشاهده نمودند. آنزیم مذکور در واکنش انتقال ریشه فسفوریبوزیل از۵ فسفوریبوزیل ـ۱ـ پیروفسفات به‌هیپوگزانتین یا گوانین شرکت دارد و بترتیب پیدایش اینوزین منوفسفات (IMP) و آدنوزین منوفسفات (AMP) را موجب میشود. فسفوریبوزیل پیروفسفات (PRPP) نه تنها در واکنشی که بیان گردید شرکت دارد بلکـه همچنین این‌ماده که یکی‌ازترکیبات اساسی‌وپرنیروست وباشرکت آدنوزین‌تری‌فسفات (ATP) ساخته میشود (نمودار شماره ۱) در نخستین واکنش ساخته شدن بازهای پورین وازجمله اسیداوریك شرکت دارد و در اینجا به اختصار بشرح واکنشهای ساخته شدن بازهای‌پورین و اسیداوریك میپردازیم.



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

نمودار شماره ۱ـ چگونگی ساخته شدن فسفوریبوزیل پیروفسفات.

واکنشهای بیوشیمیائی ساخته شدن حلقه پورین و اسیداوریك:

۱ـ فسفوریبوزیل پیروفسفات یك عامل‌امین (NH_2) ازگلوتامین میگیرد و به فسفوریبوزیل‌آمین مبدل میشود.

۲ـ فسفوریبوزیل‌آمین با اسیدآمین دارگلیسین ترکیب میشود و «گلیسینامید ریبونوکلئوتید» را ایجاد میکند.

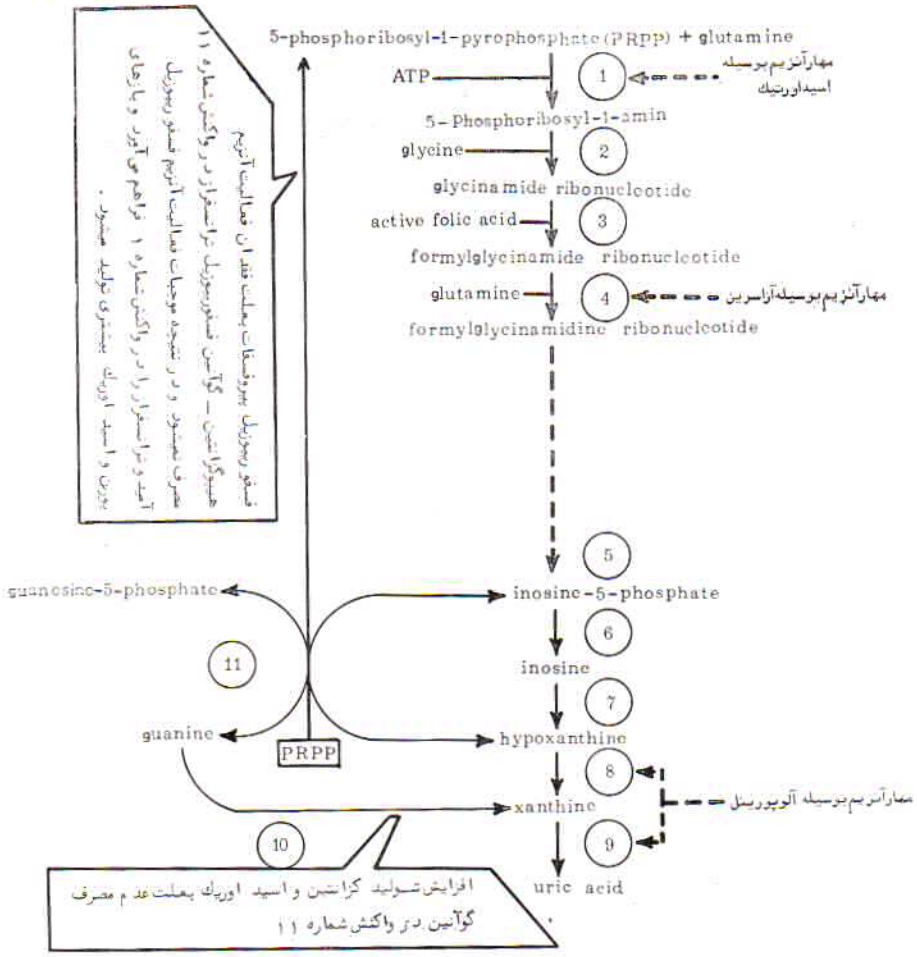
۳ـ گلیسینامید ریبونوکلئوتید یك ریشه یك‌کربنی‌فورمیل‌ازشکل فعال ویتامین B_{12} (اسیدمتیلن‌تتراهیدروفولیك) میگیرد و«فورمیل گلیسینامیدریبونوکلئوتید» ایجاد میشود.

۴ـ فورمیل‌گلیسینامید ریبونوکلئوتید، یك‌عامل‌آمین‌ازگلوتامین میگیرد و « فورمیل گلیسینامیدین ریبونوکلئوتید» را بوجود می‌آورد.

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

۶ـ اینوزین منوفسفات ببرکت فعالیت آنزیم فسفاتاز غیراختصاصی از ریشه ارتوفسفات جدامیشود و به اینوزین مبدل میگردد. اینوزین بنوبه خود بکمك فعالیت آنزیم نوکلئوزید فسفریلاز به ریبوز ـ ۵ ـ فسفات و باز ازت دار هیپوگزانتین مبدل میشود.

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



نمودارشماره ۲ـ راه ساخته‌شدن بازهای پورینی واسیداوریك. شماره‌درون‌دایره‌ها مربوط است به‌آنزیمهای: ۱ـ فسفوریبوزیل پیروفسفات آمیدوترانسفراز ۲ـ فسفوریبوزیل‌گلیسینامیدسنتتاز. ۳ـ فسفوریبوزیل‌گلیسینامید فورمیل ترانسفراز. ۴ـ فسفوریبوزیل گلیسینامیدین سنتتاز. ۵ـ چندین آنزیم. ۶ـ نوکلئوزید فسفاتاز. ۷ـ نوکلئوزیدفسفریلاز. ۸و۹ـ گزانتین‌اکسیداز ۱۰ـ گوآنازـ۱۱ـ هیپوگزانتین‌ـگوآنین‌فسفوریبوزیل‌ترانسفراز.

در انسان، فعالیت آنزیم بویژه دربافت کبدی ومخاط روده کوچك نمایان است(۲۶). بافت عضلانی وکلیوی فعالیت ناچیزی دارند و گویچه‌های سرخ و سفید خون و فیبروبلاستها در محیط کشت سلولی بکلی فاقدفعالیت آنزیمی‌هستند(۱۱). برمبنای این‌مشاهدات میتوان نتیجه گرفت که در انسان بافت کبدی وظیفه ساختن اسید ـ اوریك را عهده دار است.

تنظیم متابولیسم اسیداوریك: نخستین واکنش اسیداوریك سازی یعنی واکنشی که درجریان آن، فسفوریبوزیل‌پیروفسفات و گلوتامین بایکدیگر ترکیب میشوند و فسفوریبوزیل‌آمین را میسازند، در تنظیم متابولیسم اسیداوریك و مقدار تولید این ماده نقش اساسی برعهده دارد. آنزیم محرك این واکنش به «فسفوریبوزیل پیرو ـ فسفات‌آمیدوترانسفراز» موسوم است و باافزایش غلظت AMP و GMP در محیط آنزیم مذکور فعالیت خود را از دست میدهد و واکنشهای ساخته شدن بازهای پورینی و اسیداوریك متوقف میشوند. برخلاف کاهش AMP و GMP آنزیم را فعال میکند و واکنشهای پورین سازی بجریان می‌افتند (۱۸،۱۱).

عامل دیگری که‌درتنظیم نخستین‌واکنش متابولیسم‌اسیداوریك شرکت دارد ماده فسفوریبوزیل‌پیروفسفات‌است وافزایش غلظت‌این‌ماده موجبات فعال‌شدن آنزیم «فسفوریبوزیل پیروفسفات آمیدو ـ ترانسفراز»را فراهم‌می‌آورد ودرجهت واژگون، عواملیکه‌غلظت‌فسفوریبوزیل پیروفسفات راکم‌میکنند، همچنین‌فعالیت آنزیم‌راکاهش داده و واکنشهای‌اسید ـ اوریك‌سازی را کند یامتوقف میسازند (۸،۷).

فسفوریبوزیل پیروفسفات ماده اولیه (Substrate) آنزیم فسفوریبوزیل پیروفسفات‌آمیدوترانسفرازاست ومهار کننده‌های همپای(Competitive)این ماده همانند اسیداوروتیك و آدنین و «۲ـ۶دی‌آمینوپورین»واکنشهای‌اسید اوریك‌سازی‌را درنخستین‌مرحله‌متوقف میسازند (۱۲، ۲۷). مهارکننده‌های همپای گلوتامین همچون آزاسرین و «۶ـ دیازو ـ۵ـ اکسوال نورولوسین»، توقف چهارمین واکنش اسیداوریك سازی راکه گلوتامین ماده اولیهٔ آنست موجب میشوند. آنزیم محرك واکنش، «فسفوریبوزیل گلیسینامید سنتتاز» صد برابر بیشتر از آنزیم‌فسفوریبوزیل‌پیرو ـ فسفات آمیدو ترانسفراز نسبت به آزاسرین حساس است(۱۵).

هرچند آزاسرین و ۶ ـ دیازو ـ ۵ ـ اکسو ـ ال نورولوسین واکنشهای پورین سازی واز جمله ساخته شدن اسیداوریك را در

طرح از دکتر رضا نفیسی

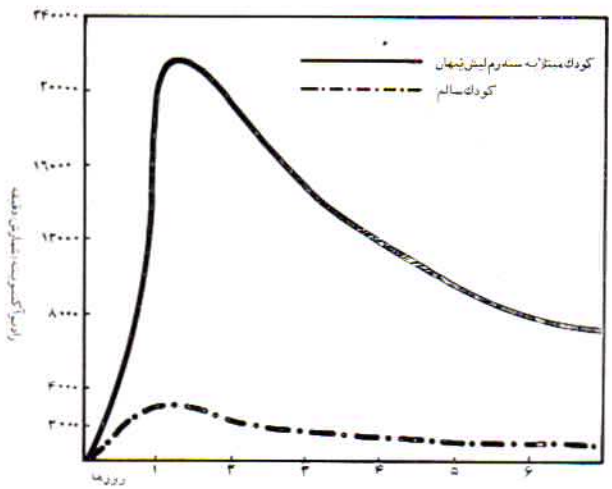
انسان بشدت متوقف میسازند، اما بسبب سمیت، بی اندازه این ترکیبات را در درمان بیماران نقرسی نمیتوان بکار برد.

تابه امروز چندین نوع مهارکننده آنزیم گزانتین اکسیداز شناخته شده، که مشهورترین آنان آلوپورینل واکسوپورینل است. آلوپورینل بعنوان داروی قوی و مؤثر در درمان هیپراوریسمی ها و بمنظور جلوگیری از تشکیل سنگهای اسیداوریکی بکاربرده میشود(۱)، اثر اکسوپورینل همانند آلوپورینل است و فعالیت آنزیم گزانتین اکسیداز را مهار میکند، اما برخلاف آلوپورینل اکثر اکسو ـ پورینل تنها در مجاورت ماده گزانتین نمایان میشود(۷).

در افرادی که از قطر اعمال کلیوی اختلالی ندارند ، تجویز آلوپورینل پس از ۲۴ ـ ۴۸ ساعت بکاهش قابل ملاحظه غلظت اسید اوریك در خون و ادرار منجر میشود و بجای اسیداوریك پیشسازهای آن یعنی هیپوگزانتین و گزانتین بمقدار زیاد از راه کلیه ها دفع میشوند(۳).

چگونگی افزایش تولید اسیداوریك در سندرم لیش ـ نیهان :

افزایش تولید اسیداوریك در سندرم لیش ـ نیهان ناشی از شدت جریان واکنشهای اسیداوریك سازی است. ازآنجا ملکول گلیسین بطور کامل در ساختمان حلقه پورین وارد میشود و جایگاههای شماره ۴ ، ۵ و ۷ حلقه اسید اوریك را تشکیل میدهد . مطالعه اسید اوریك سازی بابکاربردن گلیسین رادیوآکتیو انجام میگیرد وباجداکردن اسیداوریك ادرار واندازه گیری رادیوآکتیویته آن، بفعالیت واکنشهای اسیداوریك سازی پی میبرند. نتیجه این مطالعه را در نمودار شماره ۳ میتوان مشاهده کرد وهمچنانکه پیداست، فعالیت اسیداوریك سازی در کودکان مبتلا بسندرم لیش ـ نیهان، ده برابر میزان این فعالیت در کودکان سالمی است که بعنوان شاهد انتخاب شده اند(۱۰).



نمودار شماره ۳ـ نمودار ورود گلیسین رادیوآکتیو درساختمان ملکول اسیداوریك درمبتلایان بسندرم لیش ـ نیهان وکودکان سالم.

نارسائی آنزیم هیپو گزانتین ـ گوآنین فسفوریبوزیل ترانسفراز آنزیم هیپو گزانتین گوانین فسفوریبوزیل ترانسفراز موجب عدم در سندرم لیش ـ نیهان، ممکن است ازچند راه به افزایش تولید اسیداوریك منجر گردد.

نخست آنکه بعلت فقدان فعالیت آنزیم مذکور، تولید GMP کاهش میابد ودر نتیجه آنزیم فسفوریبوزیل پیروفسفات آمیدوترانسفراز که نخستین آنزیم راه اسیداوریك سازیست ، فعال میشود . زیرا همچنانکه دیدیم GMP اثر مهار کننده برآنزیم فسفوریبوزیل پیروفسفات آمیدوترانسفراز دارد . ازسوئی دیگر ، فقدان فعالیت مصرف ماده فسفوریبوزیل پیروفسفات میگردد ودر نتیجه مقدار بیشتری از این ماده در دسترس آنزیم فسفوریبوزیل پیروفسفات آمیدوترانسفراز قرارمیگیرد واین خود به افزایش فعالیت نخستین واکنش راه اسیداوریك سازی منجر میشود. افزایش غلظت فسفوریبوزیل پیروفسفات در گویچه های سرخ (۵) وسلولهای فیبروبلاست کشت سلولی (۲۰) درمبتلایان بسندرم لیش ـ نیهان مشاهده شده است. سرانجام همچنانکه در نمودارشماره ۲ که بوسیله نویسنده این مبحث طرح و ترسیم شده ، مشاهده میشود ، یکی دیگر از علل افزایش تولید اسیداوریك درمبتلایان بسندرم لیش ـ نیهان احتمالاً تبدیل گوآنین بهیپو گزانتین واسیداوریك است زیرا گوآنین بوسیله آنزیم هیپو گزانتین ـ گوآنین فسفوریبوزیل ترانسفراز مصرف نشده وبناچار بوسیله آنزیم گوآناز بهیپو گزانتین مبدل میگردد.

سئوالی که تاکنون بی جواب مانده اینست که چگونه فقدان فعالیت آنزیم هیپو گزانتین ـ گوانین فسفوریبوزیل ترانسفراز درمبتلایان بسندرم لیش ـ نیهان بدین حد اختلالات عمیق مغزی ایجاد می کند، درحالیکه دربافتهای دیگر بدن نقش اساسی برعهده ندارد وهیچگونه اختلال یاضایعه ایجاد نمی کند.

این احتمال وجود دارد که آنزیم مذکور منحصراً در بافت مغزی نقشی برعهده داردکه تاکنون شناخته نشده است واین نکته که بطور طبیعی فعالیت آنزیم دربافت مغزی بیش ازبافتهای دیگر است، خود مؤید این مطلب میباشد(۱۳). بهپندارجمعی ازمصنفان، تظاهرات وخیم سندرم لیش ـ نیهان ناشی ازکمبود GMP دربافت مغزی است واین ماده برای انجام وظایف طبیعی یاخته های مغزی ضروراست.

شیوه توارث درسندرم لیش ـ نیهان: نخستین گزارشهائی که درباره سندرم لیش نیهان منتشرشد، این تصور را بوجودآوردکه ژن مولد بیماری به کروموزوم X وابسته است واین 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 . برمبنای فرضیه لیونیزاسیون در بیماریهای وابسته بکروموزوم ایکس ، مادران هتروزیگوت هستند ودر آنان دوگروه یاخته ای وجود دارد و در نخستین گروه ، کروموزوم ایکس سالم و درگروه دوم کروموزوم ایکس معیوب میباشد . مری لیون فرضیه جالب خود را هنگامی عرضه داشت که مشاهده کرد علیرغم وجود دوکروموزوم ایکس در زنان وتنها یك کروموزوم ایکس درمردان ، مقدار ماده ژنتیك دریاخته های هردوجنس تقریباً یکسان است . بهپندار این دانشمند درنخستین مراحل زندگی رویانی وبین روزهای هشتم تادوازدهم

درتمامی یاخته‌های رویان عواملی بکار افتاده ویکی از کروموزومهای ایکس جنسی هر یاخته را بطوراتفاقی وهمیشگی غیرفعال میسازند. اتفاقی بدین معنی که ممکن است در یك یاخته کروموزوم ایکس مادری و دریاخته دیگر کروموزوم ایکس پدری غیر فعال شوند وچون این امر درتعداد زیادی یاخته انجام میگیرد ، بطورمتوسط در ۵۰٪ از یاخته‌ها کروموزوم ایکس مادری و در ۵۰٪ دیگر کروموزوم ایکس پدری غیر فعال میشوند ، بدین معنی است که از این پس یـاخته‌های جنینی این حالت خود را به یـاخته‌های تقسیم‌های بعدی منتقل میکنند ودرنتیجه درتمامی یاخته‌هائیکه از تقسیم یاخته باکروموزوم ایکس مادری غیرفعال بوجود می‌آیند ، کروموزوم ایکس مادری غیر فعال است و در تمامی یاخته‌هائیکه از تقسیم یـاخته بـاکروموزوم ایکس پدری بوجود می‌آیند ، کروموزوم ایکس‌پدری غیرفعال میباشد . بعبارتی بهتر، برمبنای فرضیه لیونیزاسیون همه زنان حالت موزائیسم دارند ودرنیمی از یاخته‌های آنان کروموزوم ایکس‌پدری ودرنیمی دیگر کروموزوم ایکس‌مادری غیرفعال است (۱۶). کروموزوم غیر فعال ایکس یـا هتروکروماتین همان جسم بـار (Barr) است که در یـاخته‌های اپیتلیوم مخاطی دهان در زنان مشاهده میشود .

یاخته‌هائیکه فعالیت آنزیم هیپوگزانتین ـ گوآنین فسفوریبوزیل ترانسفراز درآنان طبیعی است، ماده آزاگوآنین را جذب میکنند واین ماده مانع از رشد یـاخته در محیط کشت میشود . برخلاف یاخته‌هائیکه درآنان فقدان فعالیت آنزیم وجود دارد ، نمیتوانند ازآگوانین را جذب کنند وبنابراین درمحیط کشت سلولی بخوبی رشد میکنند. تکرار این تجربه درمادران مبتلایان بسندرم لیش ـ نیهان نشان دادکه دراین مادران دوگروه یـاخته‌ای وجود دارد ودریك گروه فعالیت آنزیم هیپوگزانتین ـ گوآنین فسفوریبوزیل ترانسفراز طبیعی است ودرگروه دوم فقدان فعالیت آنزیم مشاهده میشود . در افراد هتروزیگوت ، بـاروش اتورادیوگرافی ، دو گروه یاخته‌ای را میتوان از یکدیگر مجزا نمود (۴، ۲۱). این مشاهدات شواهد نوینی درتأییدفرضیه لیونیزاسیون عرضه میدارند.

درمان: در بیماران مبتلا بسندرم لیش ـ نیهان داروی آلوپورینل را درهرحال تجویز میکنند. آلوپورینل غلظت اسیداوریك خون وادرار را بطور نمایان کم میکند و از تشکیل سنگهای کلیوی ونفروپاتی اوراتی وتورم مفاصل وتشکیل تفوسها جلوگیری مینماید. متأسفانه وخیم‌ترین نشانه‌های بیماری یعنی اختلالات عصبی تحت تأثیر درمان آلوپورینل واقع نمیشوند وتاکنون درمانی برای ترمیم این اختلالات پیدا نشده است . همانند سایر موارد اختلالات عصبی داروهـای غیراختصاصی از جمله دیازپام را معمولا تجویز میکنند اما ازآنجاکه علت قطعی پیدایش اختلالات عصبی درسندرم لیش ـ نیهان تاکنون شناخته نشده ومعلوم نیست که ایجاد ضایعات بطور مستقیم مربوط بفقدان فعالیت آنزیمی یا تولید بیش از حد طبیعی بازهای پورین است، هرگونه درمان اصولی بشناخت این مـائل بستگی دارد(۲، ۲۵).

خلاصه : سندرم لیش ـ نیهـان یکی از آشفتگهای مـادرزادی متابولیسم بازهای پورین است که بـافقدان فعالیت آنزیم هیپوـ گزانتینـ گوآنین‌فسفوریبوزیل ترانسفراز همراه‌میباشدونقصان عقلی ، فلج اسپاسمودیك ، حرکات کره‌ای شکل وسرشت تهاجمی نسبت بخویشتن، مهمترین نشانه‌های این سندرم هستند. بیمـاری بحالت مغلوب به‌کروموزوم ایکس وابسته است و تنها در مردان مشاهده میشود .

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-resistent 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 (Groonian 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 substrase deversion 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. Feredrickson, 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).