

فقدان فعالیت آنزیم هیپوگزانتین - گوآنین فسفوریبوزیل ترانسفراز

سندروم لیش - نیهان

(LESCH - NYHAN SYNDROME)

مجله نظام پزشکی

سال جهارم ، شماره ۲ ، صفحه ۱۷۱ ، ۱۳۵۳

دکتر رضا نفیسی

آثار طبع تهاجمی اینگونه بیماران را در شکل شماره ۱ مینتوان مشاهده کرد . گزارش احوال این بیمار نخستین بار بواسیله هو فناگل^(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 بینگام تولد هیچگونه نقصی نداشته و انعدام لبها و قسمتی از سقف دهان عوارض ثانوی ناشی از گزیدن لبها و حتی کندن مخاط دهان بواسیله انجشتان است^(۱۰) . شکل شماره ۲ مر بوط به بیماری است که گزارش احوال وی بواسیله 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 بدنهان 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 موادی بالافراش سنین عمر بیمار تخفیف میباشد و در موارد دیگری نخست نشانهای اختلالات دماغی پدیدار میشوند و تنها پس از گذشت چند سال آثار تهاجمی بروز میکنند و در يك مورد آثار مذکور در سن ۱۶ سالگی آشکار شد^(۱۰) .

در نخستین سالهای قرن بیستم ، پژوهش نامدار انگلیسی آرچیبالد - گارو، پایه‌های دانش رئوتیک بیوشیمیائی را استوار ساخت و نشان داد که مسبب ایجاد دسته‌ای از بیماریها ، کمبود یا فقدان فعالیت یکی از آنزیم‌های راههای متابولیسم است^(۱۱) . گارو اینگونه بیماریها را که بر مبنای قوانین توارث مندلی از پدردان بفرزندان و نوادگان منتقل میشوند « آشفتگی‌های مادرزادی متابولیسم » نام داد و راه نوینی در داشن پزشکی گشود که دامنه آن روز بروز پهنانی بیشتری میباشد و اکنون چنین پنقره میرسد که اینگونه بیماریها میتوانند در شیوه رفتار و طبایع انسانی نیز مؤثر باشند .

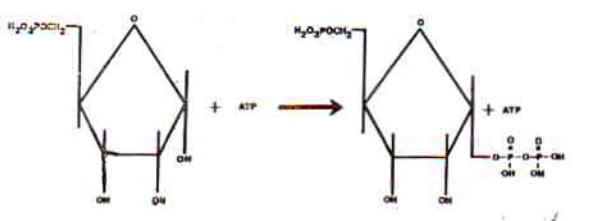
بسال ۱۹۶۴ میکائیل لیش و ویلام نیهان گزارشی تحت عنوان « آشفتگی خانوادگی متابولیسم اسیداوریک همراه با اختلال عمل دستگاه مرکزی اعصاب » منتشر نمودند^(۱۲) . مهمترین نشانهای بالینی بیماری که اکنون بنام سندروم لیش - نیهان مشهور میباشد ، تأخیر رشد ، فلنج اسپاسmodیک ، حرکات کره‌ای شکل و از همه شگفت‌انگیزتر طبع تهاجمی بیمار نسبت پخواهشتن است . کودکان مبتلا در دومین یا سومین سال پس از تولد ، گزیدن انجشتان ، لبها و مخاط دهان خود را آغاز میکنند و در این کار آنچنان میکوشند که تنها راه جلوگیری بستن دست‌ها و کشیدن دندانهای بیمار است . تعامل بگزش انجشتان در انواع دیگری از بیماریها مشاهده شده اما گزیدن لبها یکی از نشانهای اختصاصی سندروم لیش - نیهان است .

* آزمایشگاه شیمی پاتولوژی ، گروه بیوشیمی دانشگاه تهران .

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

افزایش اسیداوریک خون در تمامی بیماران مشاهده میشود و غلطی بین ۷ تا ۱۰ میلیگرم درصد دارد. دریک مورد بیماری نشانه‌های نقرس و تفوشهای 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 هپیوگرااتین - گوانین فسفوریبوزیل ترانسفراز را مشاهده نمودند. آنزیم مذکور در واکنش انتقال ریشه فسفوریبوزیل از ۵ فسفوریبوزیل - ۱ - پروفسفات به هپیوگرااتین یا گوانین شرکت دارد و بترتیب پیدایش اینونین منوفسفات (IMP) و آدنوزین منوفسفات (AMP) را موجب میشود. فسفوریبوزیل پروفسفات (PRPP) نه تنها در واکنشی که بیان گردید شرکت دارد بلکه همچنین این ماده که یکی از ترکیبات اساسی پر نیروست و باش رکت آدنوزین تریفسفات (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 پیر داریم.



نمودار شماره ۱ - جمعبنگی ساخته شدن حلقه پورین و اسیداوریک:

- ۱ - فسفوریبوزیل پروفسفات 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 ریبونوکلئوتید» را ایجاد میکند.

- ۳ - گلیسینامید ریبونوکلئوتید یک ریشه یک کربنی فورمیل از شکل فعال ویتامین B_{12} (اسید متیلن تراهیدروفولیک) میگیرد و «فورمیل گلیسینامید ریبونوکلئوتید» ایجاد میشود.
- ۴ - فورمیل گلیسینامید ریبونوکلئوتید، یک عامل آمین از گلوتامین میگیرد و «فورمیل گلیسینامیدین ریبونوکلئوتید» را بوجود آورد.



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 ۵۵ دارد. با وجود این باید توجه داشت که حرکات کره‌ای شکل و دشواری

و گوچهای سرخ و سفید خون و فیبر و بلستها در محیط کشت سلولی بکلی فاقد فعالیت آنزیمی هستند (۱۱). بر مبنای این مشاهدات میتوان تنبیه گرفت که در انسان بافت کبدی وظیفه ساختن اسید اوریک را عده دار است.

تنظیم متابولیسم اسید اوریک؛ نخستین واکنش اسید اوریک سازی یعنی واکنشی که در جریان آن، فسفوریبوزیل پیروفسفات و گلوتاامین با یکدیگر ترکیب می‌شوند و فسفوریبوزیل آمین را می‌سازند، در تنظیم متabolیسم اسید اوریک و مقدار تولید این ماده نقش اساسی بر عهده دارد. آنزیم محرک این واکنش به «فسفوریبوزیل پیروفسفات آمیدوترا نسفراز» موسوم است و بالافراش 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 بجزیان می‌افتد (۱۱، ۱۸).

عامل دیگری که در تنظیم نخستین واکنش متabolیسم اسید اوریک شرکت دارد ماده فسفوریبوزیل پیروفسفات است و افزایش غلظت این ماده موجبات فعال شدن آنزیم «فسفوریبوزیل پیروفسفات آمیدوترا نسفراز» را فراهم می‌آورد و درجهت واژگون، عواملیکه غلظت فسفوریبوزیل پیروفسفات را کام می‌کنند، همچنین فعالیت آنزیم را کاهش داده و واکنشهای اسید اوریک سازی را کند یا متوقف می‌سازند (۱۸، ۲۷).

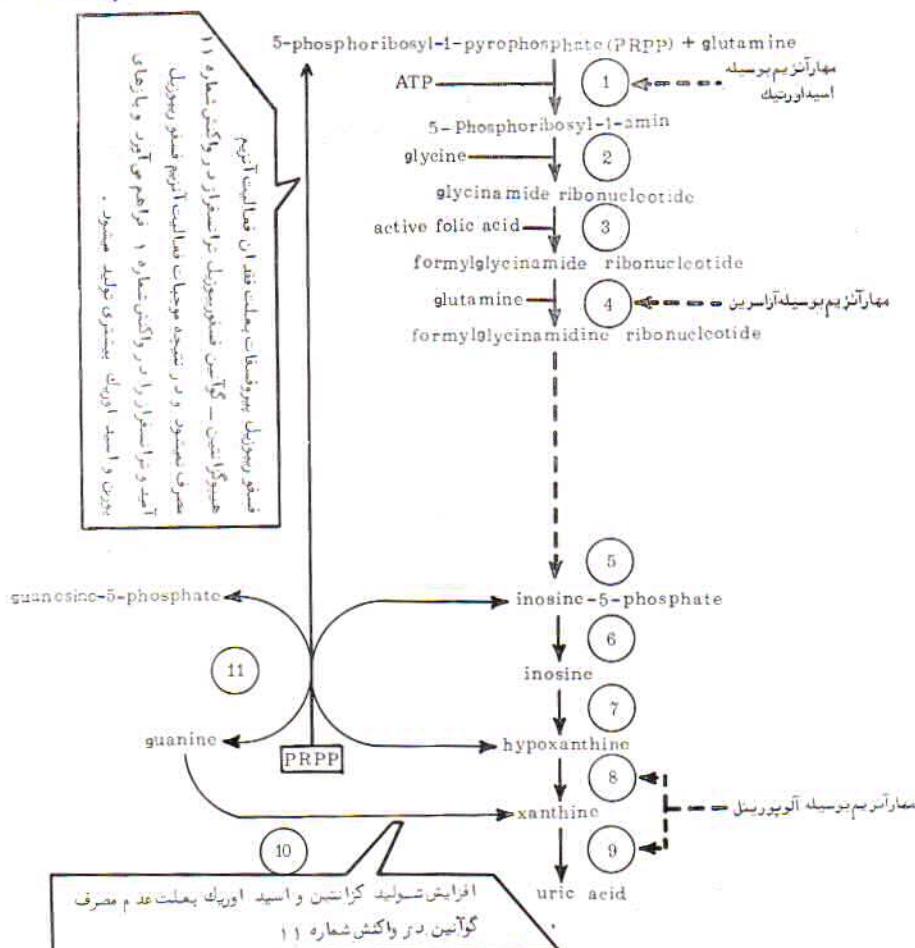
فسفوریبوزیل پیروفسفات ماده اولیه (Substrate) آنزیم فسفوریبوزیل پیروفسفات آمیدوترا نسفراز است و مهار کننده‌های همپای (Competitive) این ماده همانند اسید اوریک و آدنین و آدنیل آمینو پورین «واکنشهای اسید اوریک سازی را در نخستین مرحله متوقف می‌سازند (۲۷، ۱۲) . مهار کننده‌های همپای گلوتاامین همچون آزارین و «دیازو-۵-اکسوال نورولوین»، توقف چهارمین واکنش اسید اوریک سازی را که گلوتاامین ماده اولیه آنست موجب می‌شوند. آنزیم محرک واکنش، «فسفوریبوزیل گلیسینامید سنتراز» صد برابر بیشتر از آنزیم فسفوریبوزیل پیروفسفات آمیدوترا نسفراز نسبت به آزارین حساس است (۱۵).

هر چند آزارین و «دیازو-۵-اکسوال نورولوین» واکنشهای پورین سازی را در جمله ساخته شدن اسید اوریک را در نمایان است (۲۶).

۵- واکنشهای بعدی سر انجام فوریمیل گلیسینامیدین ریبو فوکلئوتید را به اینوزین منوفسفات مبدل می‌کنند. اینوزین منوفسفات، نوکلئوتیدی است که باز ازت دار ساخته اش، هیپو گزانین است و نوکلئوتیدی های دیگر همانند AMP و GMP از آن مشتق می‌گردند.

۶- اینوزین منوفسفات بیر کت فعالیت آنزیم فسفاتاز غیر اختصاصی از ریشه ارتو فسفات جدا نمی‌شود و به اینوزین مبدل می‌گردد. اینوزین بنویه خود بكمک فعالیت آنزیم نوکلئوتید فسفوریباز بدریبو-۵-فسفات و باز ازت دار هیپو گزانین مبدل می‌شود.

۷- هیپو گزانین در اثر فعالیت آنزیم گزانین اکسیداز نخست به گزانین سپس بیر کت همین آنزیم به اسید اوریک مبدل می‌شود. واکنشهای ساخته شده اسید اوریک بنحوی که بیان گردید در نمودار شماره ۲ بعرض نمایش گذاشته شده است.



- نحوه ارشماره ۲- راه ساخته شدن بازهای بورینی و اسید اوریک. شماره درون دایره ها عرب بوط است به آنزیمه های:
 ۱- فسفوریبوزیل پیروفسفات آمیدوترا نسفراز ۲- فسفوریبوزیل گلیسینامید سنتراز ۳- فسفوریبوزیل گلیسینامید استراز ۴- نوکلئوتید فسفاتاز ۵- چندین آنزیم ۶- نوکلئوتید فسفاتاز ۷- نوکلئوتید فسفوریباز ۸- گزانین اسید اوریک ۹- هیپو گزانین ۱۰- آغاز ۱۱- هیپو گزانین- گوانین اسید اوریک رضا نفیسی 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 دارد

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 می‌باید و در نتیجه آنزیم فسفوربیوبوزیل پیروفسفات آمیدوترا انفراز که نخستین آنزیم راه اسیداوریک سازیست، فعال می‌شود. زیرا همچنانکه دیدیم GMP اثر مهار کننده بر آنزیم فسفوربیوبوزیل پیروفسفات آمیدوترا انفراز دارد. ازسوئی دیگر، فقدان فعالیت مصرف ماده فسفوربیوبوزیل پیروفسفات میگردد و در نتیجه مقدار بیشتری از این ماده در دسترس آنزیم فسفوربیوبوزیل پیروفسفات آمیدوترا انفراز قرارمیگیرد و این خود به افزایش فعالیت نخستین واکنش راه اسیداوریک سازی منجر می‌شود. افزایش غلظت فسفوربیوبوزیل پیروفسفات در گویچه‌های سرخ (۵) و سلوهای فیبر و بلاست کشت سلولی (۲۰) در مبتلایان بسندرم لیش - نیهان مشاهده شده است. سرانجام همچنانکه در نمودار شماره ۲ که بوسیله توینده این مبحث طرح و ترسیم شده، مشاهده می‌شود، یکی دیگر از علل افزایش تولید اسیداوریک در مبتلایان به سندرم لیش - نیهان احتمالاً تبدیل گوآین بهیپوگزاناتین و اسیداوریک است ذیرا گوآین بوسیله آنزیم هیپوگزاناتین - گوآین فسفوربیوبوزیل ترانسفراز مصرف نشده و بنناهار بوسیله آنزیم گواناز بهیپوگزاناتین مبدل میگردد. سوالی که تاکنون بی جواب مانده اینست که چگونه فقدان فعالیت آنزیم هیپوگزاناتین - گوآین فسفوربیوبوزیل ترانسفراز در مبتلایان بسندرم لیش - نیهان بدین حد اختلالات عمیق مغزی ایجاد می‌کند، در حالیکه در بافت‌های دیگر بدن نقش اساسی بر عهده ندارد و هیچگونه اختلال پایابیعه ایجاد نمی‌کند.

این احتمال وجود دارد که آنزیم مذکور منحصر 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 مصنفات، تظاهرات و خدمت سندرم لیش - نیهان ناشی از کبود GMP در بافت مغزی است و این ماده برای انجام وظایف طبیعی باخته‌های مغزی ضرور است.

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

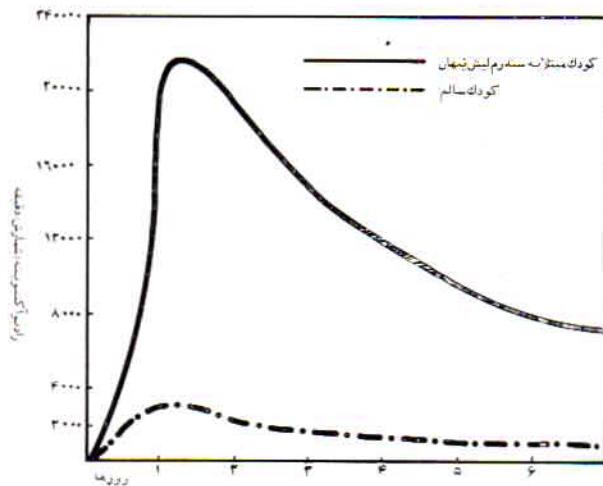
بنابراین بیماری بوسیله مادران بفرزندان منتقل می‌شود و تنها در مردان نشانه‌های بیماری آشکار میگردد. بر مبنای فرضیه لیونیز اسیون در بیماری‌های وابسته بکروموزوم ایکس، مادران هتروزیگوت هستند و در آنان دو گروه یاخته‌ای وجود دارد و در نخستین گروه، کروموزوم ایکس سالم و در گروه دوم کروموزوم ایکس معیوب می‌باشد. مرلیون 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 باخته‌های هر دو جنس تقریباً بیکسان است. به پندار این داشتنمد در نخستین مراحل زندگی رویانی و بین روزهای هشتم تادوازدهم

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

تابه‌امروز چندین نوع مهار کننده آنزیم گزاناتین اکسیداز شناخته شده، که مشهورترین آنان آلوپورین‌ول و اکسوپورینل است. آلوپورینل بعنوان داروی قوی و مؤثر در درمان هیپاوردیسمی‌ها و بمنظور جلوگیری از تشکیل سنگهای اسیداوریکی بکاربرده می‌شود (۱)، اثر اکسوپورینل همانند آلوپورینل است و فعالیت آنزیم گزاناتین اکسیداز را مهار می‌کند، اما برخلاف آلوپورینل اکثر اکسوپورینل تنها در مجاورت ماده گزاناتین نمایان می‌شود (۷).

در افرادی که از قتل اعمال کلیوی اختلالی ندارند، تجویز آلوپورینل پس از ۲۴ - ۴۸ ساعت بکاهش قابل ملاحظه غلط است اسیداوریک در خون و ادرار منجر می‌شود و بجای اسیداوریک پیشازهای آن یعنی هیپوگزاناتین و گزاناتین بقدار زیاد از راه کلیه‌ها 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 ملکول گلیسین بطور کامل در ساختمان حلقه پورین وارد می‌شود و جایگاه‌های شماره ۴ ، ۵ و ۷ حلقه اسیداوریک را تشکیل میدهد. مطالعه اسیداوریک سازی با یکاربردن گلیسین رادیوآکتیو انجام میگیرد و با جدا کردن اسیداوریک ادرار و اندازه گیری رادیوآکتیویته آن، بدفعالیت واکنشهای اسیداوریک سازی پی میرند. نتیجه این مطالعه را در نمودار شماره ۳ نمیتوان مشاهده کرد و همچنانکه پیداست، فعالیت اسیداوریک سازی در کودکان مبتلا به سندرم لیش - نیهان، ده برابر میزان این فعالیت در کودکان سالم است که بعنوان شاهد انتخاب شده‌اند (۱۰).



نمودار شماره ۳: نمودار ورود گلیسین رادیوآکتیو در ساختمان ملکول اسیداوریک در مبتلایان بسندرم لیش - نیهان و کودکان سالم.

نارسائی آنزیم هیپوگزاناتین - گوآین فسفوربیوبوزیل ترانسفراز آنزیم هیپوگزاناتین گوآین فسفوربیوبوزیل ترانسفراز موجب عدم

ودریک گروه فعالیت آنزیم هیپوگزانین - گوانین فسفوریبوزیل ترانسفراز طبیعی است و در گروه دوم فقدان فعالیت آنزیم مشاهده می شود . در افراد هتروژنیکوت ، باروش اتورادیو گرافی ، دو گروه یاخته های را میتوان از یکدیگر مجزا نمود (۲۱۰۴). این مشاهدات شواهد نوینی در تأیید فرضیه لیونیز اسیون عرضه میداردند . درمان : در بیماران مبتلا به سندرم لیش - نیهان داروی آلوپورینل را در هر حال تجویز میکنند . آلوپورینل غلظت اسید اوریک خون وادرار را بطور نمایان کم میکند و از تشکیل سنگهای کلیوی و نفر و پاتی اوراتی و تورم مفاصل و تشکیل تفوسه ها جلو گیری مینماید . متأسفانه و خیم ترین نشانه های 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 اختشاصی از جمله دیازپام را معمولاً تجویز میکنند اما از آنجاکه علت قطعی پیدایش اختلالات عصبی در سندرم لیش - نیهان تا کنون 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 یشناخت این مسائل بستگی دارد (۲۵۰۲).

خلاصه : سندرم لیش - نیهان یکی از آشکنگهای مادرزادی متابولیسم بازهای پورین است که با فقدان فعالیت آنزیم هیپوگزانین - گوانین فسفوریبوزیل ترانسفراز همراه میباشد و نقصان عقلی ، فلج اسپاسمودیک ، حرکات کرمای شکل و سرش تهاجمی نسبت بخوبی شتن ، مهمنترین نشانه های این سندرم هستند . بیماری بحالات مغلوب به کروموزوم ایکس وابسته است و تنها در مردان مشاهده می شود .

در تمامی یاخته های رویان عواملی بکار افتد و یکی از کروموزومهای ایکس جنسی هر یاخته را بطور اتفاقی و همیشگی غیرفعال می سازند . اتفاقی بدین معنی که ممکن است در یک یاخته کروموزوم ایکس مادری و در یاخته دیگر کروموزوم ایکس پدری غیرفعال شوند و چون این امر در تعداد زیادی یاخته انجام میگیرد ، بطور متوسط در ۵۰٪ از یاخته ها کروموزوم ایکس مادری و در ۵۰٪ دیگر کروموزوم ایکس پدری غیرفعال می شوند ، بدین معنی است که از این پس یاخته های جنسی این حالت خود را به یاخته های تقسیم های بعدی منتقل میکنند و در نتیجه در تمامی یاخته هایی که از تقسیم یاخته با کروموزوم ایکس مادری غیرفعال بوجود می آیند ، کروموزوم ایکس مادری غیرفعال است و در تمامی یاخته هایی که از تقسیم یاخته با کروموزوم ایکس پدری بوجود می آیند ، کروموزوم ایکس پدری غیرفعال میباشد . بعبارتی بهترین برهنای فرضیه لیونیز اسیون همه زنان حالت هوازیسم دارند و در نیمی از یاخته های آنان کروموزوم ایکس پدری و در نیمی دیگر کروموزوم ایکس مادری غیرفعال است (۱۶). کروموزوم غیرفعال ایکس یا هتروکروماتین همان جسم بار (Barr) است که در یاخته های اپیتلیوم مخاطی دهان در زنان مشاهده می شود .

یاخته هایی که فعالیت آنزیم هیپوگزانین - گوانین فسفوریبوزیل ترانسفراز در آنان طبیعی است ، ماده آذگوانین را جذب میکنند و این ماده مانع از رشد یاخته در محیط کشت می شود . برخلاف یاخته هایی که در آنان فقدان فعالیت آنزیم وجود دارد ، نمیتوانند از آگوانین را جذب کنند و بنابراین در محیط کشت سلولی بخوبی رشد میکنند . تکرار این تجربه در مادران مبتلایان بسندرم لیش - نیهان نشان داد که در این مادران دو گروه یاخته ای وجود دارد

REFERENCES:

- Chalmers, R.A. et al., A comparative study of the xanthine oxidase inhibitors, allopurinol and Oxipurinol in man. *Clin. Sci.* 35,353 (1968).
- 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).
- Elion, G., et al. Metabolic studies of allopurinol: An inhibitor of xanthine oxidase. *Biochem. Pharmacol.* 15, 863 (1966).
- 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).
- Fox, I.H., et al. Phosphoribosyl-pyrophosphate in man: biochemical and clinical significance. *Ann. Intern. Med.* 74, 424 (1971).
- Garrod, A.E., Inborn Errors of Metabolism (Groonian Lectures). *Lancet*, 2: 1, 73, 142, 214 (1908).
- Henderson, J.F. and Khoo, M.K.Y. Synthesis of 5-phosphoribosyl-1- 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 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. 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).