

## الباب السادس عشر

العوامل المؤثرة على معدلات الجريمة



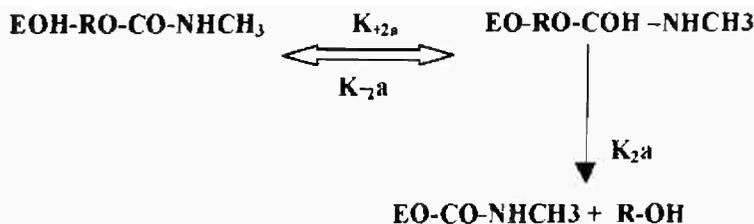
## العوامل المؤثرة على معدلات الكربمة (Factors affecting Carbamylation)

ومن الوجهة الخاصة بالشلل (Parallelism) والتي أدت لمقارنات بين السموم الفوسفورية والكرباماتية العضوية من حيث تثبيطها للإنزيم مما يجعلنا نتوقع بأن خطوة الكربمة (Carbamylation step) والتي يمثلها ثابت معدل التفاعل ( $K_2$ ) سوف يكون لها نفس الحساسية للخواص الإليكتروفيلية للإستبدالات كما في حالة الفوسفات وهذه الظاهرة درست بغزارة في مركبات الفينيل كربامات .

وبالرغم من الحقيقة والتي تتصل بالإستبدالات الإليكتروفيلية في حلقة الفينيل تزيد من التحلل المائي القلوي في الإتجاه المتوقع فن قيم الكربمة ( $K_2$ ) للمثيل كرباميت تظهر علاقة موجبة بين ثابت هامت ( $\delta$ ) والثابت ثنائي الجزئي ( $K_i$ ) وبالتالي ثابت معدل الكربمة ( $K_2$ ) لأن :  
$$(K_i) = K_d / K_2$$
 في التجارب القصيرة والثابت  $K_d$  يكون ثابت .  
وكان معامل الإرتباط 0,78 وكان بين التحلل المائي القلوي والثابت ( $K_i$ ) هو 0,87

وبالرغم من عدم الوضوح من حيث صفة عدم الحساسية للثابت  $K_2$  للمثيل كاربامات إلى تأثير هامت ( $\delta$ ) حيث كان هناك شك بأن التفاعل الكلي بين الفينيل ميثيل كربامات والإنزيم مماثل تماما مثله مع مجموعة الهيدروكسيل ( $OH^-$ )

والتوقع الوحيد المقدم لشرح البارادوكس (Paradox) والذي تم إستباطه من موقف مماثل في التحليل المائي للاستيانيليد (Acetanilide) وأفترض أن التفاعل الكامل لثابت الكربمة ( $K_2$ ) يتقدم خلال خطوتين :  
الاولى : بإعتماد موجب على ثابت هامت ( $\delta$ )  
الثانى : بإعتماد سالب عندما تكون ( $R$ ) مجموعة فينيل .

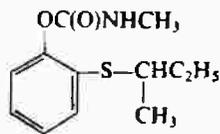
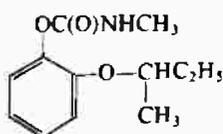


والفرق بين مركبات الميثيل كربامات والداي ميثيل كربامات يكون في كون المتكون المتحلل أكثر سرعة في مركبات الميثيل عن الإيثيل ، فنسبة المعدلات تبلغ  $10 \times 2$  في بعض الحالات خاصة لأن الميكانيكية الخاصة في الميثيل كربامات تتضمن إزالة بروتون من المجموعة  $(\text{NHCH}_3)$  - وتكسو إلى مجموعة ميثيل أيسوسيانات وهذا التسهل يمكن و أن يحدث في التفاعل مع الأستيل كولين استيريز .

كذلك تظهر علاقة واضحة بين الشكل والحجم والوزن الجزيئي للمركب السام وعلاقة ذلك بالفاعلية البيولوجية ( درجة السمية ) حيث تتيح فرصة دخول الجزيئي السام وانتقاله حتى مكان التأثير بالمستقبل البيوكيميائي أو الحيوى .

وغالبا ما تظهر الفاعلية العالية مع الحلقات العطرية مما يشير بجلاء لأهمية تفاعل إرتباط هذه الحلقات و سطح المستقبل الحيوى ، فنجد أن فاعلية مركب :

فينيل أيزو بروبيل - ن - ميثيل كاربامات تعادل ١٠٠٠ مرة قدر شبيبهه المركب أيزو بروبيل سيكلوهكسيل - ن - ميثيل كربامات :



كذلك لحجم ومكان الإستبدال بالحلقة تأثيره الملحوظ على الفاعلية البيولوجية فعند إستبدال هيدروجين فينيل - ن - ميثيل كربامات والإستبدالات التالية لها علاقة كبيرة مع زيادة قوى فان درفالس (Van der walls) خاصة بالوضع أورثو ، جدول رقم (١٦-١) .

جدول رقم (١٦-١) :تأثير الإستبدالات المختلفة ( حجم ومكان الإستبدال ) والوزن الجزيئي لجزيئي السم على الفاعلية البيولوجية ( السمية ) :

LD <sub>50</sub>	الموائمة (Ka)	pl <sub>50</sub>	المركب ومكان الإستبدال
٥٠٠	١	٤- ١٠×٢	المركب بدون إستبدال
٢٥٠	١٢	٥- ١٠×١,٦	أورثو - فلورو
٧٥	٤٠	٦- ١٠×٥,٠	أورثو - كلورو
٦٠	٩١	٦- ١٠×٢,٢	أورثو - برومو
٩٠	٢٠٠	٧- ١٠×٨,٠	أورثو - يودو

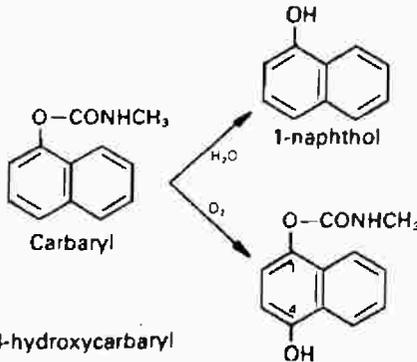
كذلك تزداد السمية للجزيئي السام الكرباميتي بزيادة حجم المجموعة المستبدلة على النواة العطرية ن- ميثيل كرباميت حيث كانت السمية بالبيوتيل ( ثانوي ) أكثر من الأيزو بروبييل = ترت - بيوتيل < الإيثيل < الميثيل ، ي تزداد الفاعلية البيولوجية ( قوة المناهضة وتنشيط الإنزيم ) بزيادة طول السلسلة حتى البيوتيل ثم تقل بعد ذلك بزياتها .

كذلك تزداد سمية الجزيئي تبعا لمكان وضع المجموعة المستبدلة بالحلقة :

فالوضع ميتا (حيث تكون المسافة بين المركزين الفعالين هي ٥ أنجستروم



كذلك تزداد أيضا سمية الجزيئي الكرباماتي بالإستبدال الغير محب للدهون (Lipophobic) ، فالإستبدال المحب للدهون (Lipophilic) لا يزيد فاعلية الإرتباط لزيادة حجم الإستبدال وتجاوزه عن الجهد المطلوب للتشبع بل تقل السمية ، ولزيادة السمية وتنشيطها يكون بإستبدال ألفا- ألكيل على كحول البيروبانول كما بمركب الكارباريل :



كذلك تؤدي زيادة الوزن الجزيئي لجزيئي الملوث السام الكرباماتي وذلك من خلال الإستبدال إلى إختلاف وتفاوت درجة السمية ونوعيتها وهو ما يتضح من الجدول التالي رقم (١٦-٢) مع مركب الكربوفيوران (Carbofuran) :

جدول رقم (١٧-٢) : تأثير الاستبدالات بمركب الكربوفوران من حيث تأثير الوزن الجزيئي على مستوى السمية

LD <sub>50</sub> للفئران (ملج/كج)	LD <sub>50</sub> للذباب بالمغم (مكروجرام/حجم)	الاستبدالات محل ذرة هيدروجين مركب كاربوفوران
٥٠-٢٥	٣,٧	ثيو فينيل (S-phenyl)
٢٠	٤,٠	فينيل
٢٥-١٠	٥,٠	بارا ميثوكسي ميثا-ثيو فينيل (p-methoxy,m-thioph)
١٢٥-١٠٠	٦,٥	أورثو توليل (o-Tolyl)
١٠	٦,٧	ذرة هيدروجين : كاربوفوران (Carbofuran)
٧٥-٥٠	٩,٠	بارا-توليل ميثا-ثيو أورثو-ترت-ثيو تيل
١٠٠-٥٠	٩,٠	٢-كب و ٤- نيليل (2-S, 4-zilyl)
٥٠-٢٥	٩,٣	ثيو فينيل (S-phenyl)
١٢٥-١٠٠	٩,٧	بارا-ثيو توليل (p-S-tolyl)
١٥-١٠	١٢,٨	ثيو إيثيل (S-ethyl)

حيث يشير السهم رقم: (١) الى اتجاه زيادة الفاعلية البيولوجية (السمية) لزيادة نسبة الذوبان في الدهون (Lipophilic) فتمتص جزيئات السم سريعا بالجسم .

في حين يشير السهم رقم (٢) لاتجاه انخفاض السمية بالنسبة للثدييات (الفئران) وذلك لسرعة تمثيل السم بالجسم (Metabolism) .

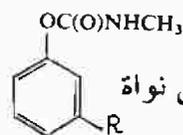
أما السهم رقم (٣) فيشير إلى ارتفاع درجة السمية نتيجة صعوبة تمثيل جزيئات السم بالجسم .

كذلك فقد أوضح ميتكالف وفوكوتو Metcalf & Fukuto تأثير الاستبدالات في مركب ألكيل ن-ميثيل كربامات (Alkyl ( R ) - n - methyl Carbamate) والتي تتوافق وزيادة حجم مجموعة الألكيل الاستبدالية ، جدول رقم (١٦-٣) ، حيث كانت فاعلية البيوتيل (الثانوى) أكثر من الأيزو بروبييل والذي يتساوى مع ترت - بيوتيل وكلاهما أكثر سمية عن الإيثيل فالميثيل وهو ما يعزى تأثيره أساسا إلى قوى فان درفالس :

جدول رقم (١٧-٣) : تأثير الإستبدالات علي مركب الكيل ر - ن-ميثيل  
كربامات :

الموائمة (ka)	I <sub>50</sub>	ر - ن-ميثيل كرباميت
١,٠٠٠	١- ١.٠ × ٢	المركب بدون إستبدال
١,٤٠٠	٥- ١.٠ × ١,٤	O-CH <sub>3</sub>
١,٥٠٠	١١- ١.٠ × ١,٣	O-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
٣٣,٠٠٠	١٦- ١.٠ × ٦	O-iso-propyl
٠,١٨٠	٦- ١.٠ × ١,١	O-sec. Butyl
١٤,٠٠٠	٥- ١.٠ × ١,٤	m- CH <sub>3</sub>
٤٢,٠٠٠	٦- ١.٠ × ٤,٨	m-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
٥٩٠,٠٠٠	٧- ١.٠ × ٣,٤	m-iso propyl
٠,١٢٥	٧- ١.٠ × ١,٦	m-sec. butyl
٢,٠٠٠	٤- ١.٠ × ١	P-CH <sub>3</sub>
٥,٣٠٠	٥- ١.٠ × ٣,٨	P-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
٢,٩٠٠	٥- ١.٠ × ٧	P-iso propyl
١١٠,٠٠٠	٦- ١.٠ × ١,٨	P- sec C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>

كذلك لوحظ أن درجة السمية تختلف تبعا لنوع ومكان الإحلال في  
الجزء الإضافي حيث تغير بعض الشيء من درجة السمية ، جدول رقم (١٦-٤)



جدول رقم (١٦-٤) : تأثير موضع الإحلال بالجزء الإضافي على نواة  
الكربامتية ® :

2 <sup>nd</sup> - Const Hydrolysis مول <sup>-١</sup> ملل <sup>-١</sup>	I <sub>50</sub>	التغير في المجموعة ®
٧٠٠٠	١- ١.٠ × ٥	أورثو - كلورو
١٧٠٠	٥- ١.٠ × ٥	ميثا - كلورو
١٠٠٠	٥- ١.٠ × ٢,٤	بارا - كلورو
٣٠٠	٤- ١.٠ × ٨	أورثو - كلورو
٢٥٠	٤- ١.٠ × ١	ميثا - كلورو
٢٤٠	٤- ١.٠ × ٢	هيدروجين (المركب الاصلى)
٢٨	٦- ١.٠ × ٦	أورثو - ترت - بيوتيل
٤٠	٧- ١.٠ × ٦	ميثا - ترت - بيوتيل

حيث يلاحظ من الجدول ما يلي :

١- يعطى الوضع ميتا ألكيل أقصى سمية حيث المسافة بين كربون نواة الكربامات وكربون الألكيل ٤,٢ أنجستروم (وهي نفس المسافة بين الموقعين النشطين بالإنزيم ) وتقل السمية بالوضع أورثو ثم الوضع بارا على الترتيب .

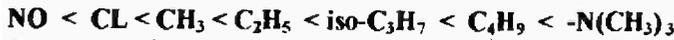
٢-الوضع بارا أنسب وضع لذرة الكبريت (كبيرة الحجم ) خاصة عندما تتأكسد فالبرغم من إزداد المسافة في الوضع بارا إلا أن ذلك يسهل الإرتباط بالإنزيم ، أى أن شكل الجزيئى هو الأساس فى الإرتباط ، وتزداد المناهضة بزيادة حجم مجموعة الألكيل ويعزى ذلك لزيادة مقدرة الجزيئى على تثبيت نفسه جيدا بسطح الإنزيم .

٣-تزداد السمية عند وجود إستبدالين بالموضع ميتا حيث تعطى فرصة أكبر للإرتباط والتثبيت الجيد ( أورثو داى أو تراى ميثيل ) .

٤-تتقارب نتائج السمية للسلاسل المستقيمة والمتفرعة عند تساوى عدد ذرات الكربون بهما .

٥-الوضع أورثو يعطى سمية أقل لمجموعة الألكوكسى ثم يليه الوضع ميتا ثم الوضع بارا

٦-إستبدال المجموعة ( R ) بالإستبدالات التالية يكون ترتيب السمية بها كما يلي :



حيث تكمن قوة الإستبدال الأول فى الشحنة الموجبة على ذرة النتروجين ( $I_{50} = 10^{\wedge} - 1$ ) لذا فهو سام للتدبيبات فقط وغير سام لللافقرات (كالحشرات ) فهذه الشحنة تعوق عملية النفاذية والتخلل خاصة بالحشرات

والإحلال لذرة الهالوجين يزيد من مناهضة الإنزيم كما يظهر بالترتيب

التالى :

أورثو < ميتا < بارا

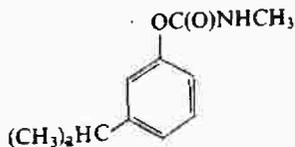
أما بالنسبة لنوع الهالوجين فتكون قوة المناهضة كما بالترتيب التالي :  
 الفلور < الكلور < البروم < اليود  
 (تبعاً للزيادة في القطر الذري والحجم في الفراغ)

ويعد تغير الكثافة الإلكترونية (بتغير تركيب الجزيئى) حول ذرة  
 كربون نواة الكرباميك دورها الفعال فزيادة الكثافة الإلكترونية تقل معها  
 فرصة تكوين رابطة الهيدروكسيل بمجموعة السرين بالموقع الإستراتى  
 بالإنزيم وهو ما يتضح من الجدول التالى رقم (١٦-٥) .

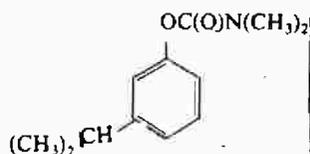
جدول رقم (١٦-٥): تأثير زيادة الكثافة الإلكترونية على ذرة الكربون وقوة  
 المناهضة للإنزيم .

المجموعة	I <sub>50</sub>	الاستيل كولين
-CO-NH CH <sub>3</sub>	١٠ × ٣,٤ <sup>٧-</sup>	١
-CO-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	١٠ × ٥ <sup>٥-</sup>	١
-CO-NH C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	١٠ × ٤٦ <sup>٧-</sup>	٢٥٠,٦
-CO-N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	١٠ × ٢ <sup>٥-</sup>	٥٠
-CO-NH CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	١٠ × ١ <sup>٧-</sup>	١

وغالبا ما تكون مشتقات حمض الكرباميك مناهضات للإنزيم لقوة  
 سحبها للإلكترونات ذرة النيتروجين والتي تخلق شحنة موجبة جزئية  
 (Partial Positive Charge) على ذرة الكربون فتسهل إرتباطها بهيدروكسيل  
 السيرين .

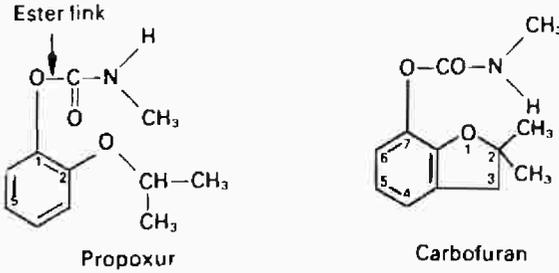


مثبط قوى المناهضة للإنزيم



مثبط ضعيف المناهضة للإنزيم

أما عند إستبدال حلقة البنزين المسطحة بحلقة سيكلوهكسان : الكرسي (Chair) يقل النشاط السام لتلاشى الجذب ( $\pi - \pi$  hydrophobics) بين حلقة الفينيل بالميثيل كربامات والموقع الأنيوني بالإنزيم . كذلك فوجود رابطة الميثيلين بالحلقة كما في مركب البيجون (Bay gon) يقلل من النشاط السام لإنخفاض نشاط مجموعة الكربوكسيل علاوة على التغيير فى شكل الجزيئى وهو ما يقلل من مناهضة الإنزيم .



أيضا يؤدي تغيير رابطة الإستر كاربامات إلى رابطة ثيول (C(O) - S) أو إلى رابطة ثيونو (C(S)O) أو إلى داي ثيو (-C(S)S) يقلل من النشاط السام المناهض للإنزيم .

كذلك فالمركبات الحلقية غير المتجانسة فى صورة داي ميثيل و المركبات ذات حلقة الفينيل أو استبدالها بأحادية الميثيل تقلل المناهضة للإنزيم وذلك لأن الفينيل كاربامات أحادى الميثيل أكثر موائمة للموقع الإستراتى بسطح الإنزيم وأكثر كفاءة فى إحداث الكريمة لمجموعة هيدروكسيل حمض السرين بسطح الإنزيم .

أما إستبدال مجموعة ن- ميثيل لمجموعة ن- إيثيل أو ن- فينيل أو ن- نتريل تؤدي إلى إنخفاض النشاط المثبط نتيجة نقص درجة الموائمة بين الجزيئى الناتج و سطح جزيئى الإنزيم .



ولهذا مركبات الكاربامات الغير مستبدل بها ذرات هيدروجين ( $-\text{CO}-\text{NH}_2$ ) ليس لها صفة مناهضة الإنزيم وتحللها السريع وكلما حدث إستبدال كلما زادت السمية وإنخفض معدل التحلل .

إستعادة : (إستشفاء الإنزيم بعد عملية التثبيط :

يحدث الإستشفاء السريع للإنزيم بعد عملية التثبيط لأن خطوة إزالة الكريمة (Decarbamylation step) والتي يمثلها معدل ثابت التفاعل ( $K_3$ ) أسرع نسبيا من مثيلتها في حالة السموم الفوسفورية العضوية. وعليه يعتمد معدل سرعة التفاعل على طبيعة جزيئي نواة الكربامات (ميثيل كربامات غالبا أو داي ميثيل كربامات) وكذلك على نوع الإنزيم ولكنه لا يتفاوت كثيرا ففترة نصف الحياة للميثيل كربامات لإنزيم الأسيتيل كولين استيريز في :

فكانت بكرات الدم الحمراء (بوفين) / pH 7 / 38 م : 19 دقيقة	
و كانت بمخ الذباب المنزلي / pH 8 / 38 م : 24 دقيقة	
و كانت بمخ نحل العسل / pH 8 / 38 م : 26 دقيقة	
و كانت بمخ حشرة الناز / pH 8 / 38 م : 38 دقيقة	

بينما كانت فترة نصف الحياة للميثيل كربامات بالنسبة إلى :

إنزيم البيوترييل كولين بمسرم الحصان 3.6 ساعة

إنزيم البيوترييل كولين بمسرم الإنسان 3 منه

وهو ما يشير بوضوح لتفاوت درجة السمية بالنسبة لنوع الإنزيم وبالتالي تفاوت معدل إستعادة الإنزيم لنشاطه مرة أخرى .

أما فترة نصف الحياة للداي ميثيل كربامات للأسيتيل كولين في :

كرات الدم الحمراء (بوفين) / PH = 25/8 م : 56 دقيقة	
بحشرة النار / PH = 25/7 م : 27 دقيقة	
رأس الذباب / PH = 25/8 م : 240 دقيقة	

بينما كانت فترة نصف الحياة للداي ميثيل كربامات لإنزيم البيوترييل

كولين استيريز في

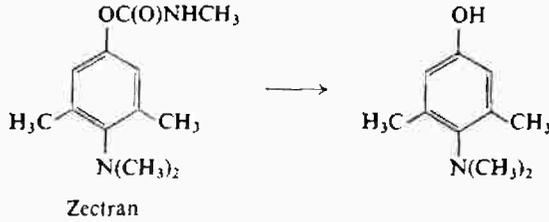
مسرم دم الحصان / PH = 25 / 7.4 م : 1020 دقيقة	
مسرم دم الإنسان / PH = 25 / 7.4 م : 210 دقيقة	

وفي كثير من الحالات فإنه يمكن إسراع خطوة إزالة الكريمة (Decarbamylation) والتي يمثلها معدل ثابت التحلل ( $K_3$ ) بالمواد الحفازة وهو



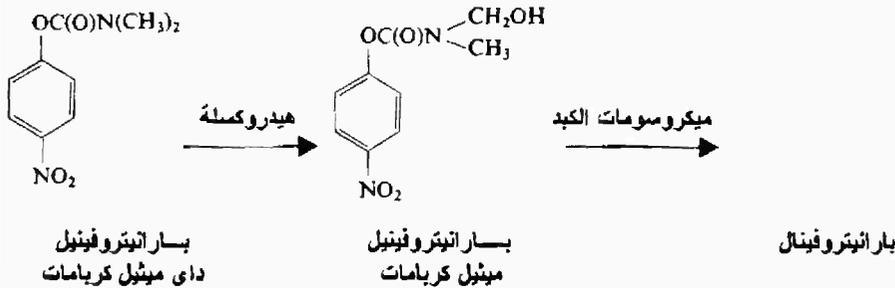
## ١ - إزالة الكربمة (Decarbamylation)

وهي إزالة مجموعة الكرباميك (  $-CO-NHCH_3$  ) من المركب من خلال عملية تحليل مائي يلامسها انزيم وهي من اكبر مسارات الهدم للسموم ذات النواة الكرباماتيّة

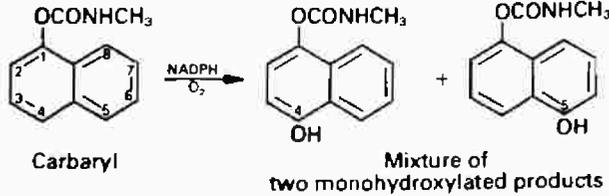
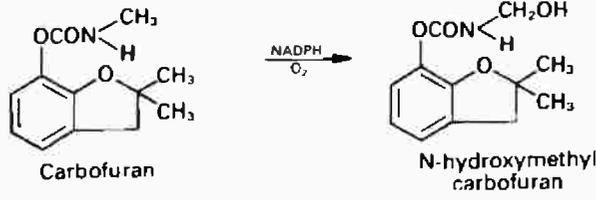


## ٢ - الهيدروكسلة (Hydroxylation)

حيث تحدث عملية هيدروكسلة لإحدى مجموعات الميثيل المعلقة على نرة النيتروجين كما بالمثل التالي :



ويلاحظ أن مركب البيرونيل بيوتوكسيد أو مركب (SKF525A) وبتركيز  $10^{-4}$  مولر يمكنه إعاقة التمثيل الميكروسومي حيث يعمل على زيادة تنشيط الفاعلية البيولوجية للجزيئي ( السمية ) .



كذلك بجانب المركبين السابقين وجد المركبات التالية لها خاصة تنشيط الفاعلية البيولوجية من خلال إعاقة التمثيل الميكروسومي وهي :

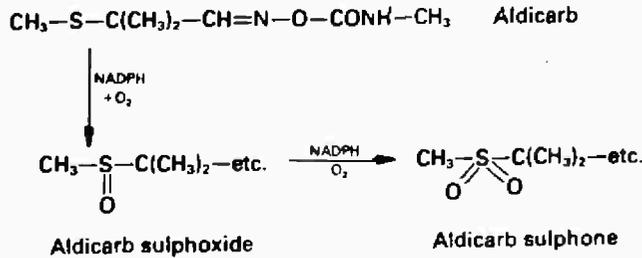
١- مركب SKF525 - A : ٢ - داي إيثيل أمينو إيثيل - ٢,٢ - داي فينيل فاليرات

٢- مركب MGK 28 : ن-(٢- إيثيل هكسيل) - ٥- يوروثين - ٣,٢ داي كربوكسي إيميد

٣- مركب Lilly 18947 : ٢-(٥,٣- داي كلورو - ٢- بينفينيل أوكسي) إيثيل داي إيثيل أمين

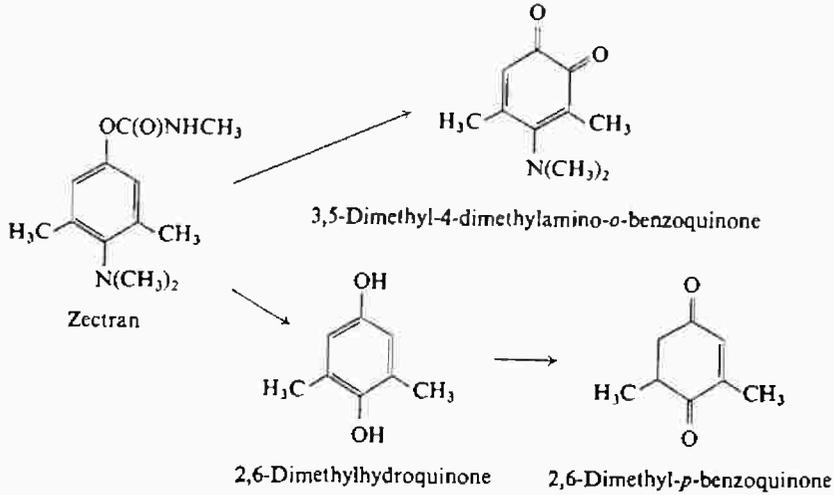
### ٢- أكسدة كبريت السلسلة الجانبية (Oxidation of side chain Sulfur)

و فيها تتم أكسدة كبريت السلسلة الجانبية لنواة المركب إلى المشتق التأكسدي الأول : سلفوكسيد وباستمرار الأكسدة يتحول إلى المشتق التأكسدي الثاني : سلفون و خلال ذلك تزداد السمية تدريجيا وتتفاوت الاختيارية وفي نفس الوقت تقل درجة الثبات تدريجيا :



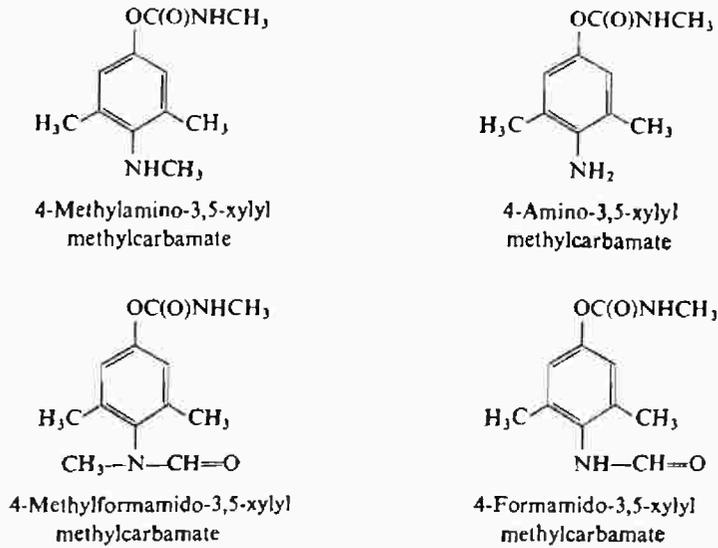
#### ٤- الأكسدة (Oxidation):

و هو ما يحدث مع مركب الذكتران حيث يتأكسد إلي ٦,٢-داي ميثيل هيدروكينون و بزيادة درجة الأكسدة يتحول إلي ٦,٢ - داي ميثيل بارا- بنزوكينون :

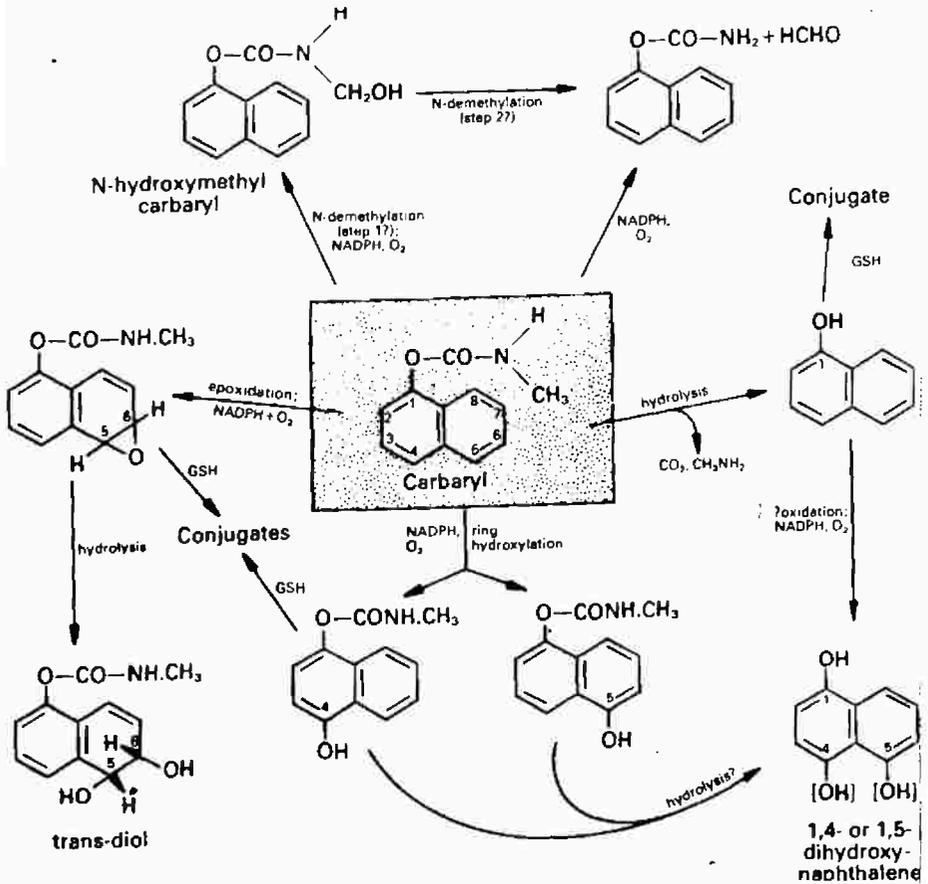


#### ٥- الإختزال (Reduction):

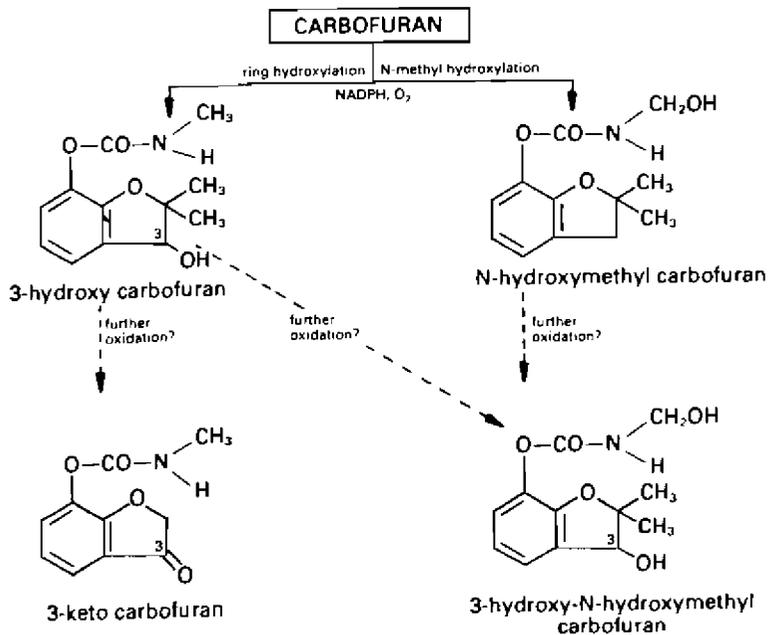
حيث يتم إختزال نواة ذرة النيتروجين إلي مجموعة أمينو أو غلي ميثيل أمينو



والخريطة التالية تمثل مسارات تمثيل مركبي الكاربابل و الكاربوفثوران فى  
 الندييات شكل رقم (١-١٦) و الشكل رقم (٢-١٦) على الترتيب :



شكل رقم (١-١٦) : مسارات تمثيل مركب الكاربابل فى الندييات



شکل رقم (۱۶-۲) : مسارات تمثیل مرکب الکاربوفیوران