

الباب التاسع

العلاقة بين

طبيعة التركيب الكيميائي لجزيئ السم و
النشاط البيولوجي
(الفاعلية : السمية)

obeikandi.com

يتعلق النشاط البيولوجي (Biological activity) لأي جزيء مركب سام بمقدرته على النفاذ (Penetration) و التخلل (Permiability) داخل خلايا أنسجة أعضاء جسم الكائن الحي ثم توزيعها (Distribution) أثناء حركة هذه الجزيئات مع تيار الدم أو الهيموليمف فامتصاصها ثم إعادة توزيعها مرة أخرى (Redistribution) فيخزن منها بعض جزيئاتها في أنسجة بعض الأعضاء و التي تتلائم و طبيعة التركيب البنائ لها و البعض الأخر يصل في النهاية إلى مكان تأثيرها (Site of action) فتظهر نشاطها البيولوجي إن وجد . وتتوقف هذه المقدرّة على العديد من العوامل المختلفة و المتعلقة بطبيعة بناء و تكوين جزيئ المركب السام نفسه و طبيعة الكائن الحي المتعرض لها من حيث مثلا طبيعة المستقبل الحيوي المتأثر بها (Bio receptor) أو المستقبل البيو كيميائي (Biochemical receptor) حيث يظهر النشاط البيولوجي (الفاعلية البيولوجية : السمية) نتيجة تواجد جزيئات المادة السامة أو الملوث البيئي داخل النظام الديناميكي البيوكيميائي للكائن الحي و ذلك كمحصلة نهائية مباشرة أو غير مباشرة للعديد من التفاعلات الكيميائية المترنة و المعقدة في نفس الوقت نتيجة التداخل أو التفاعل بين جزيئات المركب و واحد أو أكثر من المستقبلات الحيوية و البيوكيميائية أو مسار (Pathway) أو أكثر من المسارات التمثيل الحيوي بالجسم و ذلك من خلال قياس أنماط الفاعلية البيولوجية سواء بطرق مباشرة أو غير مباشرة .

العوامل المحددة للنشاط البيولوجي (الفاعلية : السمية) :

تتحكم العديد من العوامل في كمية (Quantity) و نوعية (Quality) وسرعة و وقت إستجابة (Response) التفاعلات الناجمة بين جزيئات المركب الكيميائي السام أو جزيئات الملوثات البيئية و المادة البيولوجية بالكائن المتعرض لهذه المادة أو منبقيات (Residues) أو ممثلاتها (Metabolites) أو مماكنتها (Analogus) ، و من أمثلة هذه العوامل ما يلي :

١- عوامل متعلقة بجزيئ المركب السام أو الملوث البيئي :

حيث للصفات الطبيعية و الكيميائية لجزيئ المركب السام أو الملوث البيئي أثره المباشر على مقدرّة الجزيئ للوصول إلى مكان تأثيره (Site of action)

(action كمحصلة أو نتيجة نهائية لهذه الصفات ثم التفاعل أو التداخل معه سواء أكان ذلك مستقبل حيوي أو بيوكيميائي أو مركز إنزيمي بروتيني :

١-١- شكل و حجم و الوزن الجزيئي لجزيئ السم أو الملوث البيئي :
توجد علاقة بين شكل و حجم و الوزن الجزيئي لجزيئ المركب أو الملوث السام و النشاط البيولوجي له فهذه الصفات أو العوامل المتعلقة بتركيبه جزيئ السم تتيح له فرصة التداخل أو التفاعل مع مكان التأثير بالكائن المتعرض لها .

ف نجد في حالة أفراد عائلات مجموعة السموم الفوسفورية العضوية أن أساس تركيب نواة هذه المجموعة المتنوعة من السموم هو عنصر الفوسفور خماسي التكافؤ (Penta valent) وهو ما يتيح الفرصة للإتحاد مع خمسة تكافؤات مختلفة وهو ما يتيح بدوره تكوين عدد كبير متنوع من السموم الفوسفورية المتفاوتة في درجة واختيارية سمييتها بالنسبة لأنواع الكائنات المختلفة وتأثيرها من حيث أحتوائها على مركز شديد النشاط النيوكلو فويلي المحب للنواه وهو ما أدى لتكوين مشتقات ذات روابط رباعية اشتراكية .

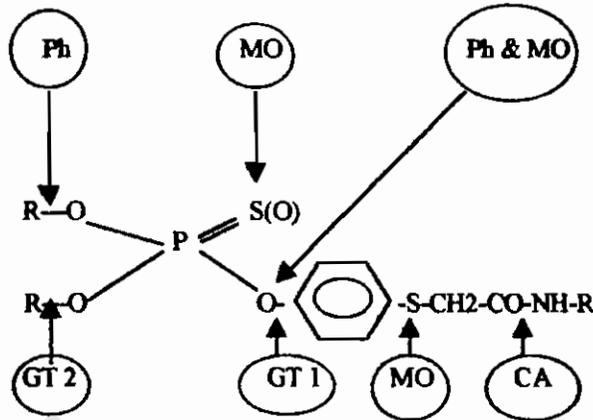
ومن هنا لا يجب وأن نغفل دور الفوسفور في مركباته الحيوية بالجسم حيث يلعب دورا حيويا كبيرا فالفوسفور في صورة حمض فوسفوريك يعد أهم العناصر الحيوية بأجسام الكائنات الحية ومن هنا أمكن تتداخل هذه المركبات وممثلاتها في سير العمليات الحيوية بالجسم كالبناء الضوئي وتخليق السكريات والبروتينات والأحماض النووية وعمليات التمثيل المختلفة كما أن أملاحه الغير عضوية (فوسفات الكالسيوم) والتي تدخل في تكوين عظام الفقاريات أما أسترت حمض الفوسفوريك والمحتوية على مجاميع هيدروكسيلية كالفوسفوتيدات (Phosphatides) والتي تدخل في تركيب الدهون بصورة أحماض نووية كما يشترك في عمليات نقل الطاقة أثناء الفسفرة مما يؤدي لإعاقه (Blocking) بعض هذه المسارات التمثيلية بالجسم و ذلك عند تتداخلها معها .

و العامل المحدد لنشاط :للفاعليه البيولوجية (Biological activitey) لهذه المجموعة هو قوة الإرتباط العالية بين ذرة الفوسفور و الرابطة الزوجيه (بالأكسجين أو الكبريت) والمتوقفه على طبيعة المجموعات المرتبطة بالجزيئ من حيث الكهروسالبية والتي تتناسب مع قوة الإرتباط طرديا .

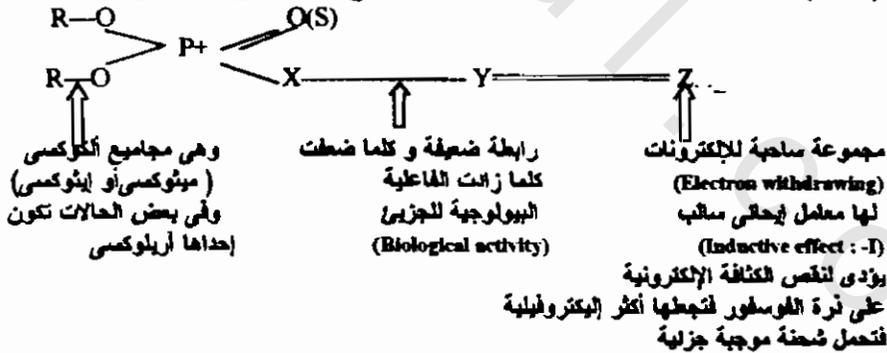
ويحد من الخطورة العالية لتلوث مكونات النظام البيئي (Environmental components) بجزيئات هذه المجموعة من السموم هو سرعة إتهيارها (Deterioration) وتحللها خاصة من خلال عمليات التحلل المائي (Hydrolysis) والمتوقف على نوعية التركيب البنائي لنواة الجزيئي وتركيز أس أيون الهيدروجين بالوسط المحيط وهو المؤثر بدورة على خفض أثرها المتبقي (Residual effect) وهو ما أدى لزيادة نطاق إنتشار إستخدامها (Wide spectrum) وإحلالها محل مجموعة السموم الهيدروكربونية العضوية الكلورة (Chlorinated hydrocarbons) ومجموعة مركبات السيكلوداينات ذات الأثر المتبقي الطويل لكونها سموم عالية الثبات (High stability) كذلك فدرجة ذوبانها المعقولة في الماء عامل هام في إصطياد المسطحات المائية لها كما تؤدي درجة ذوبانها داخل الأنسجة المختلفة سواء الحيوانية أو النباتية كما أن لبعضها سلوك جهازى (Systemic effect) فى نفس الوقت فإن تأثيرها السام مرتبط بقوة مناهضتها (تثبيطها) لإتزيم الأسيثيل كولين استيريز (Anticholinesterase) كما وجد أن لبعض أفرادها تأثير سام عصبي متأخر (Delayed neurotoxicity).

وغالبا ما تكون جزيئات السموم الفوسفورية العضوية عالية السمية للإنسان والحيوان وذوات الدم الحار (Warm blooded animal) فبعد دخولها الجسم تؤثر على الشبك الكولونية (Cholinergic synapsis) بالجهاز العصبى وأماكن الإتصال العصبى بالعضلات الطرفية. ومن الأهمية بمكان فى هذا الصدد ألا يغفل دور النشاط العالى للإنزيمات الموجودة بأجسام الكائنات الحية ، شكل رقم (٩-١) :

- الفوسفاتيز بنوعيه الحامضى والقلوى (Phosphatase type A esterase : Ph)
- الكاربوكسى استيريز (Carboxyesterase : CE)
- الأميديز (Carboxy amidases : CA)
- جلوتاثيون-كب-ألكيل ترانسفيريز (Glutathion-S-alkyl transferase :GT2)
- جلوتاثيون-كب-أريل ترانسفيريز (Glutathion-S-aryl transferase :GT1)
- ميكروسومال مونو أوكسيجينيز (Micro somal Monoxygenase : MO)



شكل رقم (٩-١) : أماكن هجوم الإنزيمات على روابط الجزئى السام
 و تقوم هذه الإنزيمات بهدم سريع (Detoxication) لجزئيات أفراد عائلات
 هذه المجموعة من السموم و الملوثات البيئية (Environmental pollutants) و
 تحويلها لمثلاث غالباً ما تكون أقل سمية من المركب الأسمى أو غير سامة
 ذائبة فى الماء لحدوث تمثيل حيوى لها (Biotransformation : Metabolism)
 ليتسنى إزالتها من الجسم (Elimination) عن طريق البول أو البراز وهذا هو
 السبب فى كون صفة التراكم الحيوى (Bio accumulation) و التثبيط (Inhibition)
 تلاحظ فى حالة التسمم المزمن فقط. ومن ناحية التركيب البنائى العام
 لجزئيات السموم الفوسفورية العضوية و التى يمكن تمثيلها بالشكل التالى رقم
 (٩-٢) فىجب و أن تتوافر الروابط و المجاميع التالية فى الجزئى :



شكل رقم (٩-٢) : أهمية التركيب البنائى للصيغة العامة لجزئيات أفراد
 عائلات مجموعة السموم الفوسفورية

وفيما يلي مناقشة مقتضبة عن أهمية التركيب البنائي و الفراغي لعائلات هذه المجموعة والتي تفيد في تقديم موضوعنا حتى يتسنى إيضاح العلاقة بين التركيب الكيميائي والبنائي لأفراد كل عائلة بهذه المجموعة وسميتها (فاعليتها البيولوجية) المتوقعة علي أيه فعلها (Mode of action) خاصة بعد إنتشار نطاق أستخدامها كثيرا في الآونة الأخيرة وذلك نتيجة :

١- سميتها العالية الأولية (High initial toxicity) والمتعلقة بدورها على التركيب الكيميائي البنائي و الفراغي للحمض المشتقة منه كل عائله من عائلات هذه المجموعة من السموم الفوسفورية العضوية (عائلة حمض الفوسفوريك و عائلة حمض الفوسفوثيونيك وعائلة حمض الفوسفونيك)

٢- إنخفاض درجة ثباتها النسبي (Relative stability) خاصة وكما سبق وأن أشرنا بالأمسجة (الأنظمة) الحيوية مؤلف السموم و السمية الخلوية للمؤلف يلاحظ أن إتجاه زيادة درجة الثبات النسبي هو نفس إتجاه أنخفاض سميتها (الفاعلية البيولوجي) كما يلي :

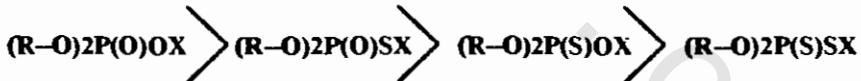


→ أنخفاض درجة الثبات النسبي

اتجاه زيادة درجة الفاعلية البيولوجية (السمية)

فلا تتحلل مائيا بسهولة بالوسط الحامضي لذا تكون فعاله في مكافحة الآفات الأرضية حيث محتوى الرطوبة العالي .

٣- يؤدي إدخال أو إستبدال ذرات الكبريت بالجزئى وتغيير أماكنها دون المساس بهيكلية الجزئى إلى أختلاف درجة السمية :

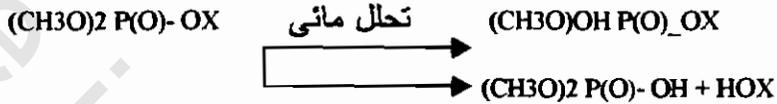


→ إتجاه أنخفاض درجة الثبات النسبي (بالنسبة لموضع ذرة الكبريت بالجزئى)
 ← اتجاه زيادة درجة الفاعلية البيولوجية (السمية)

١- عائلة مشتقات حمض الفوسفوريك (Phosphoric acid family derivatives): وهى أسترات فوسفاتية لحمض الفوسفوريك سواء أكانت أليفاتية أو أروماتية وتتبع هذه العائلة التركيبات الكيميائية التالية :

داى الكوكسى فوسفات (Dialkoxo phosphate):

حيث تكون مجموعتي الألكوكسى ميثوكسى أو إيثوكسى في الغالب . وتمتاز بانخفاض سميتها للتدييات و الإنسان والحيوانات ذات الدم الحار ويلاحظ أن سمية المركبات المحتوية على مجموعتي ميثوكسى أقل سمية ومناهضة لإنزيم الكولين استيريز عن مثيلها المحتوية على مجموعتي إيثوكسى . وهذه التركيبة تضىف تحلل مائي سريع خاصة بالأوساط البيولوجية لقابليتها للأكله السريعة (High alkylating) وتتكون نواتج مونو الكيل فوسفات (Mono alkyl phosphate) :



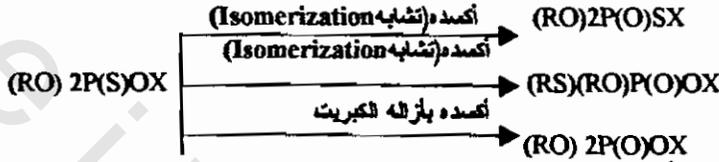
ويقتصر الإستخدام على الأسترات الفوسفاتية المحتوية منها على هالوجين أو أسترت فوسفاتية إينولية (Enole phoshate) ذات السمية المنخفضة أو المتوسطة للتدييات مما أدى لانتشار نطاق إستخدامها (Wide spectrum) فى الأغراض الطبية والبيطرية : الصحة العامة (Public health) . تتميز التركيبة البنائية لأفراد هذه المجموعة بفترة بقاء قصيرة لمتبقياتها (Short residual) أى لها أثر متبقى قصير لإحتوائها على مجموعة الفينيل (Vinyl group) بصورة رابطة زوجية فى المجموعة التاركة (Leaving group) . ويحتوى التركيب البنائي لبعض أفرادها على رابطة زوجية (Double bond) وهو ما يتيح وجود التشابه الهندسى وبالتالي وجود تركيبات بنائية مختلفة صفاتها ونشاطها الإبادى وهى المشابه مضاهى (C is) والمشابه مخالف (Trans) لإختلاف وجود المجموعات المختلفة على جانبي الرابطة الزوجية بين نرتى الكربون مما له تأثير على الصفات الطبيعية والفراغية وشكل الجزئى وعلاقة ذلك بدرجة الميل أو الموائمة (Affinity) للمشابه والمستقبل البيوكمياى المستهدف وأثر ذلك على معدل فسفرة المستقبل (Phosphorylation constant : Kp) وبالتالي معدل التثبيط الناجم عن مستوى الفسفرة (Inhibition : k_i) وعليه يظهر المتشابهين تفاوتاً كبيراً فى درجة سميتها لأختلاف فى الصفات الطبيعية كمعدل الذوبان و بالتالى معدل النفاذية والانتقال والوصول لمكان التأثير ومعامل التوزيع التجزيئى لجزئيات المشابه

حيث المجاميع الفعالة بأحدى المتشابهين متواجدة بالفراغ بشكل ما فتظهر درجات أكبر من إنحيازها وقابليتها لأن تكون مكملة لصفات تركيبية معينة موجودة بسطح المستقبل الحيوى أو المستقبل البيوكيميائى فعندما تتطلب نقطة الهجوم على المستقبل الحيوى ثلاث نقاط لإتجاح التفاعل الهجومى (Reaction attack) وهى (Z,Y,X) فإنه من المتوقع أن يكون لإحدى المتشابهين فقط وهو المحتوى على المجاميع الفعالة بأماكنها الصحيحة فتمكنه من إظهار فاعليته البيولوجية وهو ما لوحظ بمركب الفوسدرين (Phosdin) حيث وجد أن المشابه مضاهى (Cis) تبلغ فاعليته البيولوجية (سميته) من ١٠-٢٠ ضعف المشابه مخالف (Trans) على الذباب و ٢٠-٥٠ ضعف على الثدييات (الفئران) حيث تبلغ قوة تثبيطة ١٠٠ ضعف قدر المشابه مخالف لموائمة إنطباقه وتثبيته الجيد على سطح الإنزيم وهو ما يعزى إليه ارتفاع قيمة ثابت الميل (ka و بالتالى زيادة معدل القسفرة (kp) ومعدل التثبيط (ki)

أما إذا تماثل المتشابهان فى درجة سميتهما تقريبا مع اختلاف ضئيل فى درجة التثبيط الإنزيمى فإن ذلك يرجع لإختلاف المسافة بين مجموعة الفوسفوريلوكس (Phosphoryloxy) فى الجزيئ والمسئولة عن الإرتباط بالجانب الأيونى للإنزيم ومجموعة الكاربوكوكسى (Carboalkoxy) والمسئولة عن الإرتباط بالجانب الإستراتى بالإنزيم . ويلاحظ أنه سرعان ما يتحلل مائيا و تكون نواتج هدمهما (Decomposition) على نفس المنوال من حيث مستوي السمية .

أما إذا كان التفاعل مع المستقبل البيولوجى و جزيئى المثبط (السمية) يعتمد على مهاجمة نقطتان فقط بسطح المستقبل فمن المحتمل أن يكون المتشابهين لهما نفس الاستجابة لأن التوجيه النسبى لهما واحد . ولكن وجد عمليا أن المشابه مضاهى سميته عالية حيث المسافة بين نرة الفوسفور التى تحمل الشحنة الموجبة الجزئية والموقع السالب بالجزئى هى ٤.٨ أنجستروم وهى نفس المسافة تقريبا بين الموقع الإستراتى بسطح الإنزيم وهو ما يتيح له الإنطباق الجيد و التثبيط على السطح الإنزيمى (موائمة عالية) فى حين بلغت المسافة فى المشابه مخالف ٣,٨ أنجستروم وهو ما يعوق الإنطباق والتثبيط الجيد وبالتالي التفاعل الكامل مع الإنزيم .

٢ - عائلة مشتقات حمض الفوسفوثيويك (Phosphothioc family derivatives) وهي إسترات لحمض الفوسفوثيويك منخفضة السمية للتدييات وذوات الدم الحار عن أفراد العائلة السابقة بينما سميتها للحشرات والأكاروسات عالية لذا أتسع نطاق استخدامها كمييدات حشرية وأكاروسية. أفرادها مناهضات (مثبطات) قوية لإتزيم الكولين أستيريز (Anti cholinesterase) خاصة بعد تأكسدها و تحولها من المشابه ثيونو (Thiono (RO)2P(S)OX) إلى المشابه ثيولو (Thiolo ; (RO)2P(O)SX):



وتتميز أفرادها بفترة بقاء طويلة لمتبقياتهما (long residual affect) عن أفراد المجموعة السابقة حيث أنها ذات تركيبات متفاوتة :
 ٢-١-١ داي ميثوكسي أو إيثوكسي فوسفوثيويك والمجموعة التاركة سلسلة مستقيمة:

وتمثل هذه المجموعة أفراد قليلة من المركبات منخفضة السمية للتدييات والحيوانات ذات الدم الحار عما لو كانت مجموعتي إيثوكسي فترداد سمية جزيئات أفرادها تدرجيا بزيادة عدد ذرات الكربون وحتى أربع ذرات كربون ثم تنخفض بعد ذلك بزيادة طول السلسلة ويعزى ذلك لتأثير التركيب البنائي للجزيئي وتأثيرة الإليكتروني على السمية والمقاس بثابت هامت (Hmctt constant : δ) والذي يعد كمييار فيزيوكيميائي لقياس التأثيرات الإستبدالية الإليكترونية مما يفيد معه التنبؤ بإحتمالية التعرف على فاعلية (سمية) تركيبية بنائية جديدة حيث :

$$p. \delta = K \text{ لو } K \text{ (ثابت معدل الاستبدال) } \div K \text{ (ثابت معدل الجزلي الغير مستقطب : ثابت الاتزان)}$$

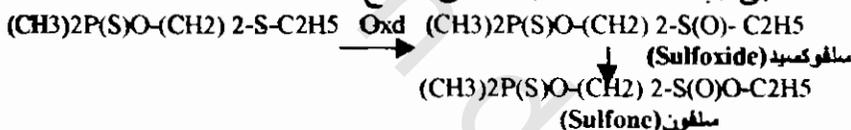
حيث $\delta =$ ثابت هامت ، P ثابت يعتمد على طبيعه التفاعل

كما يعزى التأثير الفراغي (Esteric effect) والناشئ عن الطول المحدد للسلسلة بأربعة ذرات كربون حيث يقاس التأثير الفراغي (Es) خاصة مع المتشابهات الضونية والهندسية وهو ما يظهر على ثابت الميل (k a) و الفسفرة (k p) والتثبيط (ki) كما بالجدول التالي رقم (٩-١)

جدول رقم (٩-١): مشابهات الأتريم و ثوابت الفسفرة و التثبيط :

ثابت التثبيط (Ki) مولر-١ د-١ ٥ ١٠x	ثابت الفسفرة (Kp) د-١	ثابت المواتم (Ka) مول-١ x ١٠ ^٥	مصدر أتريم الاستيريل كولين استيريز	مشابهات المركب
٩٢,٦	٨٧,٤	٠,٩٤٤	بوفين	Sc Sp
٠,٠٦٤٨	١٥,٥	٢٣٤	بوفين	Sc Rp
٢٨,٤	٥٦,٧	٢,٠	بوفين	Sp Rc
٠,٠١٧٤	٥,٠٢	٢٩٨	بوفين	Rc Rp
١٦٥	١١١	٠,٦٧٠	المغ	Sc Sp
٠,٠٧٠٦	٦,٠٨	٨٦,١	المغ	Sc Rp
١,٤٦	٨٠,٣	٠,٥٤٨	المغ	Sp Rc
٠,٠١٦٥	٢,١٣	١٩٥	المغ	Rc Rp

ويلاحظ أن أكسدة كبريت السلسلة الجانبية (Mercapto sulfur) وتحويلها للمشتق التأكسدي الأول : سلفوكسيد (Sulfoxide) تؤدي إلى زيادة سميتها وتزداد أكثر بزيادة الأكسدة تدريجياً وتحويلها للمشتق التأكسدي الثاني : سلفون (Sulfone) و يلاحظ أن زيادة الأكسدة يصاحبها إنخفاض في درجة الثبات النسبي (Relative stability) للمشتق الناتج:



و يتعرض ذرة الكبريت إلى العوامل البيئية والتي تقود إلى أكسدتها فتتحول من المشتق ثيونو (Thiono) إلى المشتق ثيولو (Thiolo) تزداد السمية و قوة المناهضة للأتريم إلا أن المركب يصبح أكثر عرضي للإنهيار (Degradation).

و يلاحظ إحتواء بعض أفرادها على جزئية (شطرة) ثيو إيثير (Thio ether moiety) أو جزئية كاربامات (Carbamate moiety) أو قد تحتوي على الأثنين معا كما في مركب فاميدوثيون (Vamidothion) :

٢-٢-٢-٢ داي ميثوكسي أو إيثوكسي فوسفوثيويك والمجموعة التاركة أروماتية:

حيث تكون مجموعة الألكوكسي ميثوكسي أو إيثوكسي والمجموعة التاركة حلقة أروماتية (Aromatic ring) . وتكون سمية مجموعة الميثوكسي منخفضة للتدبيات و ذوات الحار عما لو كانت مجموعة إيثوكسي .

و تزداد سمية هذه المجموعة بالإستبدال على الحلقة الأروماتية خاصة الإستبدالات التي تضيف عليها صفات حامضية (Acidic properties) خاصة المجاميع الدالة ذات التأثير الإيحاتي (الحثي) الساحب للإلكترونات (Inductive effect: -I) مثل النيترو (NO_2) والكبريت (S) والسيانو (CN -) والهالوجينات.

ويزداد تأثيرها أكثر عند الإستبدال في الوضع بارا (p-position) بالحلقة فتزداد صفاتها الحامضة أكثر وبالتالي فاعليتها البيولوجية (السمية) والمعبر عنها بقوة التثبيط (I_{50} : Inhibition) أو اللوغاريتم السالب لقيمة قوة التثبيط (pI_{50}) والتي تتوافق والدرجات العالية من الإليكتروفيلية حول ذرة الفوسفور والتي تظهر مقدرة تركيبية الجزئى البنائية لاشتراكها مع الشق النيوكليوفيللى والمستقبل الحيوى أو اليو كيميائى والتي تزداد بوجود التأثير الإيحاتى السالب بالحلقة. ويلي الوضع بارا الوضع ميتا فالوضع أورثو حيث تنخفض السمية تدريجيا لإتخفاض قيمة ثابت الموازنة (K_a : Affinity constant) وبالتالي ثابت الفسفرة (K_p) وإتخفاض قوة مناهضة: التثبيط (K_i) وهو ما يظهر مع مركب ميثيل باراثيون .

وعند أذخال مجموعة ساحبة أخرى للإلكترونات على الحلقة كذرة هالوجين (كلور) بالمركب السابق أدت لزيادة الفاعلية لبعض الكائنات وإنخفاضها للبعض الأخر فزادت الفاعلية البيولوجية للحشرات والأكاروسات وأنخفضت السمية للتدبيات والحيوانات ذات الدم الحار وهو ما يظهر فى مركب الكلوروثيون (Chlorothion) . أما عند أذخال ذرة كلور ثانية لمركب البوتاسان (Potasan) وتكوين المركب كلوروبوتاسان السام بلغت نشاطه البيولوجي ١٠٠ اضعف قدر البوتاسان .

وقد يحدث قصور بالتأثيرات الإليكترونية في ثابت هامت نتيجة لتداخل عامل الرنين بالحلقة بين الإستبدال الناتج ومركز التفاعل كالأستبدالات بحلقة الفينول أو الإثيلين يحدث جذب إليكترونى للإستبدال بارا وكذلك بمجموعة الهيدروكسيل الغنية بالإلكترونات بالحلقة وهنا يقدر ثابت هامت أولاً ثم يقدر بالموضع المضاد حيث الإستبدال المرتبط بمركز ناقص الإليكترونات :

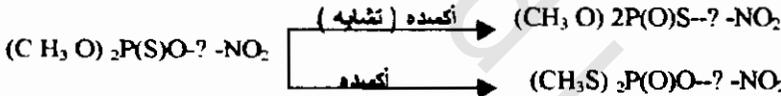
حيث ثابت الاستبدال القطبي: $\delta = \text{لو} (K/k) - \text{لو} (K/k) / 2,48$ حيث القيمة 2,48 هي عامل تقريبي لجعل القيمة (δ) على نفسى التدرج النسبى لقيمة ثابت هامت .

أما عند اتصال مجاميع مانحة (طاردة) للالكترونات (Electron donor) أي لها تأثير ايحائي موجب (Inductive effect) مما يؤدي بدورة لزيادة الكثافة الإليكترونية على ذرة الفوسفور فتتخفف الكثافة الإليكترونية بطرف حلقة الفينول وترداد تدريجياً نحو ذرة الفوسفور والتي يجب لى تؤدي فعلها أن تكون عليها شحنة موجبة جزئياً وهو ما يؤدي بدوره لإتخفاض الموائمة فالفسفرة والتثبيط : الفاعلية البيولوجية (السمية) وهو عكس ما يحدث مع الإستبدالات الساحبة للإليكترونات فإدخال مجموعه ميثيل بمركب الفينثيون (Fenthion) أدت لإتخفاض السمية تماماً وإعطاء مركب عديم السمية:

كما تتميز التركيبية البنائية لأفراد هذه المجموعة بفترة بقاء طويلة للمتبقيات (Long residual effect) ويلاحظ عند حدوث أكسدة كبريت الربطة الزوجية بالفسفور (فسفوثيوك) وتحولها لأكسجين (فوسفات) :



أو تحدث عملية تشابه نتيجة أكسدة خفيفة (Isomerizotion) فيتحول المركب من الثيونوفوسفات (Thionophosphate) إلى المشتق التأكسدى ثيولو فوسفات (Thiolo phosphate) الأكثر مناهضة للإنزيم و بالتالى أكثر سمية عن المركب الأصلي وهو ما يحدث عند تمثيل هذه المركبات حيويًا بالجسم:



وترجع زيادة سمية المشتق ثيولو (Thiolo) لزيادة درجة موائمة شكله الفراغى و إنطباقه القوى على سطح الإنزيم وهو ما يعزى بدورة إلى ذرة أكسجين الرابطة الزوجية الأكثر كهروسالبية (More electronegative) عن ذرة الكبريت ومع حدوث رنين للرابطة الزوجية تظهر شحنة موجبة جزئية على ذرة الفوسفور أكبر عما لو كانت هذه الرابطة لذرة كبريت وهو ما يزيد بدورة من الإليكترونية حول ذرة الفوسفور والتي بدورها تعزى لقوى الإرتباط الهيدروفوبية الكارهة للماء : قوى فان در فالس إلا أن التركيبية البنائية للمشتق ثيولو تقل ثباتها .

٢-٣-٣-٤ اى ميثوكسى (اينوكسى) فوسفوثيوك والمجموعة التاركة حلقة غير متجانسة :

حيث تكون مجموعتى الألكوكسى ميثوكسى أو اينوكسى وتكون المجموعة التاركة حلقة غير متجانسة وتمتاز هذه المجموعة بسميتها المرتفعة للتدبيبات وذوات الدم الحار ونشاطها الإبادى العالى من حيث فاعليتها للأفات خاصة الحشرات .

٣-٣-٣ عائله مشتقات حمض الفوسفوداى ثيوك

وهى إسترات حمض الفوسفوداى ثيوك ، أكثر إنتشار وإستخداما لقلعة سميتها على الإنسان والتدبيبات و ذوات الدم الحار و غالبا ما تؤثر باللامسة وأثرها المتبقى طويل (long residual effect) وتأخذ أفراد هذه العائلة إحدى التركيبات الثلاثة التالية والتي كل منها تتفاوت من حيث درجة وإختيارية سميتها :

$(R-O)_2 P(S) S-R_2$
حيث مجموعتى الألكوكسى ميثوكسى أو اينوكسى
أما المجموعة R فهي اليفاتية أو أروماتية
منخفضة السمية للتدبيبات وسامة للحشرات والأكوارسات
لها صفات جهازية عالية

$(R-O)_2 P(S) S-S-R_2$
حيث مجموعتى الألكوكسى ميثوكسى أو اينوكسى
أما المجموعة R فهي اليفاتية
منخفضة السمية للتدبيبات وسامة للحشرات والأكوارسات
لها صفات جهازية عالية
كالفوريت والدايسلفوتون والديميتون-كب-ميثيل

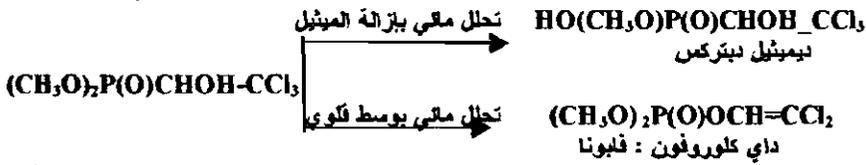
$(R-O)_2 P(S) CH_2-CO-NR_2R_3$
حيث مجموعتى الألكوكسى ميثوكسى أو اينوكسى
المجموعة R₂ سلسلة اليفاتية قصيرة تعطي سمية
منخفضة للتدبيبات وعالية للحشرات و الأكوارسات
المجموعة R₃ سلسلة اليفاتية قصيرة
لها تأثير سام جهازى ولها تأثير جهازى ولاس
كالدايميلويت

$(R-O)_2 P(S) S-CR_2-COO-R_3$
حيث مجموعتى الألكوكسى ميثوكسى أو اينوكسى
عندما تكون المجموعة R₂ أروماتية و R₃ اليفاتية
تعطي مشتقات شديدة السمية
وعندما تكون المجموعة R₂ أروماتية R₃
تعطي مشتقات منخفضة السمية للتدبيبات والفقرات
كالمالاثيون

٤-٣-٣ عائله مشتقات حمض الفوسفونيك :

وتمثل أفراد هذه العائلة مشتقات حمض الفوسفونيك . وهى ذات تركيبية بنائية تضفى عليها فاعلية من نوع خاص للحشرات الطبية والبيطرية الناقلة لأمراض الصحة العامة (public health) و الأكوارسات والفطريات والحشائش . وغالبا ما يحدث لأفرادها عملية تحليل مائى بإزالة الأكييل (hydrolytic)

(demethylation) أو تحلل مائي في وسط قلوي يؤدي لخروج جزئى من كلوريد الهيدروجين مما يقلل سميتها للإنسان والحيوانات ذات الدم الحار .

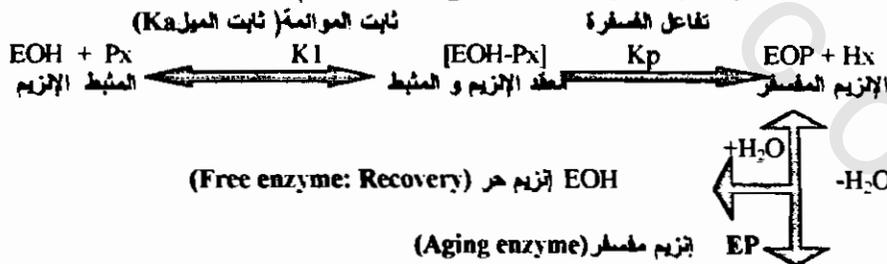


و نظراً للموائمة العالية بين التركيب البنائى والكيميائى والفراغى لجزئيات السموم الفوسفورية العضوية و التركيب الكيميائى والفراغى للمجموعات الدالة الوظيفية بسطح جزئى إنزيم الأستيل كولين استيراز فإن جزئى المركب الفوسفورى السام (المتبط) يرتبط بالمجاميع الدالة بسطح الإنزيم وينتجة (Inhibition) بدلا من أن يرتبط الإنزيم بمادة تفاعله الأساسية (Substrate : Acetyl Choline) و ذلك من خلال عملية فسفرة (Phosphorylation) مما يخرجها عن دورة الطبيعى من حيث عملية تحليل مادة تفاعله الأساسية والمنفردة بين الشبك العصبية لتوصيل السيال العصبى فآلية التثبيط (ميكانيكية الفعل) يمكن تسميتها بتفاعل الفسفرة (حال ارتباط جزئى الإنزيم بجزئى المركب السام الفوسفورى العضوى) حيث ينتج عن تفاعل الفسفرة جزئى إنزيمى مفسر (Phosphorylated enzyme) فيظل جزئى المركب السام عالق على سطح الإنزيم مما يعوقه عن تأدية عمله فى تحليل مادة الأستيل كولين عقب تأدية وظيفتها مباشرة (المنفردة لنقل السيال :الإيعاذ العصبى) .

وتبدأ ميكانيكية التثبيط بهجوم إليكتروفيلى (Electrophilic attack) حيث تهجم ذرة الفوسفور بالثشق الإليكتروفيللى بجزئى السم على الثشق النيوكليوفيللى بالموقع الأنيونى لجزئى الإنزيم (Anionic site) الحامل للشحنة السالبة (مجموعة كربوكسيل الحمض) فهو المسئول عن توجيه وجذب وربط ذرة الفوسفور بالجزئى السام (أو ذره النيكترووجين الرباعية بمادة تفاعله الأساسية: الأستيل كولين) ربطا كهربيا بقوى كولب (Collom forces) حيث تتكون رابطة تساهمية معطية جزئى إنزيمى مفسر لذا نجد أن فاعلية أفرادها ترتبط ولحد كبير بالصفات الإليكتروفيلية لذرة الفوسفور فى حين يرتبط الموقع الإستراتى بالإنزيم (Esteratic site) والحامل للشحنة الموجبة والمسئول عن عمليات التحليل المائى بالمجموعة التاركة الإليكتروفيلية (Electrophilic leaving group) بجزئى المركب السام من خلال رابطة

هيدروجينية (Hydrogen bond) [تمثل قوى تجاذب خاصة بين جزيئات قطبيه بها ذرات هيدروجين فقيرة في الكثافة الإلكترونية ومرتبطة تساهميا مع ذرات صغيرة الحجم عالية الكهروسالبية : كثرة الأكسجين حيث يتصرف الهيدروجين كما لو كان يحمل شحنة موجبة جزئيا وتعد الرابطة الهيدروجينية أقوى من الرابطة ذات القطبية العالية وكذلك المنخفضة والتي بدورها أقوى من الروابط الغير قطبية] . في حين إرتباط أو تجاذب فان درفالس [قوى الإرتباط الهيدروفوبيه وهى قوى تجاذب ضعيفة توجد بجميع الجزيئات القطبية وغير القطبية و التى تفتقر للقطبية الدائمة ولهذا تزداد أهميتها بجزيئات السموم الغير قطبيه فهى قوى ناتجة عن الفعل المتبادل بين السحب الإلكترونية للجزيئات وتوزيعها الفراغى فتحدث إزاحات لحظية تؤدي لقطبية مؤقتة تؤدي بدورها لإيجاد قوى تجاذب ضعيفة تحفظ تماسك شكل الجزيئى . وهو ما يلعب دورا فى إيجاد تضاعف الجزيئات الداخلة فى السلاسل عديدة الببتيد المتقاربة فى الجزء البروتينى للإنزيم فكما زاد تفرع السلسلة (الشكل الكروي) كلما صغرت مساحة سطح الجزيئى كلما قل الفعل المتبادل بين هذه السحب الإلكترونية للجزيئات فتتخفف قوى فان درفالس والعكس صحيح] ولهذا تزداد نشاط المركبات المحتوية على هذه القوى بمقدرتها على الإرتباط بالجزء المحب للنواة خاصة بزيادة طول السلسلة الإليكتروفيلية وحتى ستة ذرات كربون ثم تثبت كما يزداد ظهور هذه القوى بوضوح فى الإحلالات الساحبة للالكترولونات ذات التأثير الحثى السالب .

وبعد إرتباط ذرة الفوسفور والتي تحمل شحنة موجبة جزئيا نتيجة التأثيرات الإلكترونية للمجاميع المستبدلة (الشق الإليكتروفيلى) بجزيئى المركب المثبط مع الشق النيوكليوفيلى (المركز الأنيونى) بالإنزيم تتحرر المجموعة التاركة الأليكتروفيليه بجزيئى المثبط السام :



وتحكم خطوه تكوين معقد الإنزيم والمثبط الفوسفورى (Enzyme inhibition complex) بثابت المواثمة: الميل (Affinity constant : K_a) والذي يساوى رياضيا :

$$K_a = K_1/K-1$$

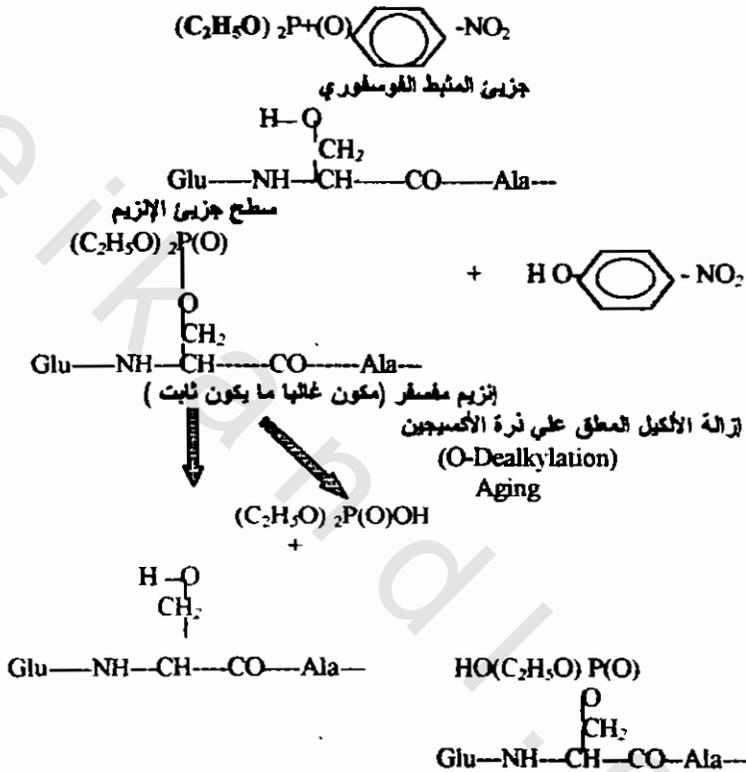
أما ثابت الفسفرة (Phosphorylation constant : K_p) لتكوين الإنزيم المفسفر وثابت التثبيط ($K_3 : K_i$ Inhibition constant) تكون سريعة فيسترجع الإنزيم نشاطه مرة أخرى (Recovery) عقب تحلل مادة الأستيل كولين فى حين نجد أن سرعة خطوة تفاعل الفسفرة مع جزيئات السموم الفوسفورية العضوية والتي يمثلها الثابت ($K_2 : K_p$) متوسطة و سرعة تفاعل التثبيط ($K_3 : K_i$) بطيئة جدا لذا يتراكم الإنزيم المثبط ومعقد الإنزيم ومادة تفاعله فى حين نجد أن الثابت (K_2) متوسط السرعة ولكن أقل عما فى حالة السموم الفوسفورية والثابت (K_3) أقل بطيء أيضا .

وعليه يتبين لنا أن ثابت التثبيط ($K_3 : K_i$) الخطوة الحرجة والمحددة (Determinent) لكل خطوات تفاعل التثبيط لأنها أبدا الخطوات الثلاث وكذلك لعملية التحلل والتي تظهر نفس الآلية عند مهاجمة الجزء النيوكليفلى لمجموعة هيدروكسيل حمض السرين بالموقع الإستراتى بالإنزيم على ذرة الفوسفور الإليكتروفيلية فهناك علاقة خطية بين ثابت معدل التحلل القلوى ومعدل تفاعل جزيئى السم الفوسفورى مع الإنزيم : ثابت ثنائى الجزيئى (Bimolecular constant : K_i) .

و لطالما ترتبط القوة المناهضة للإنزيم (Anti Ch.E.E) بقوة سحب الإليكترونات للمجموعة التاركة فعند وجود إستبدال بالموضع بارا أو بالموضع ميتا بحلقة المجموعة التاركة (x) فإنه يمكن تقدير قوة السحب الإليكترونى لها بثابت هامت (Hammett's constant) فالمجموعة التاركة فى الإحلال نيوكليفلى المحب للشحنة الموجبة وهى المجموعة التى غالبا ما تكون ثابتة كانيون فإذا كان الإحلال على ذره الفوسفور وكمجموعة ثابتة فلن ذلك يزيد التثبيط قوة وكلما زادت قيمة ثابت هامت بالنسبة للمجموعة المستبدلة زادت الفاعلية البيولوجية (السمية) والنشاط المناهض للإنزيم .

مما سبق يتبين أن طريقة فعل مجموعة السموم الفوسفورية العضوية على الحشرات من خلال تثبيط إنزيم الأستيل كولين استيريز بالشبيك الكولونية (Cholinergic synapsis) بوصولها بتيار الهيموليمف حتى الجهاز

العصبى المركزى وهو ما يؤدي فى النهاية لتخريب (Vilolate) عمليه إنتقال السيلال العصبى من الخلايا العصبية المساعدة فى العقد العصبية (وفى نفس الوقت فإن الجهاز العصبى الطرفى خاصة مناطق إتصال العصب بالعضلة لا تتأثر لأن الناقل الكيمائى بينهما هو حمض ل-جلوتامات و التخطيط التالى يبين الإستعادة و فشل الإستعادة لنشاط الإنزيم :



كما سبق نجد أن جزئيات بعض السموم الفوسفورية العضوية (كذلك بعض السموم الكرباماتية العضوية كما سيأتى ايضاحها بعد) كذلك جزئيات السموم والملوثات البيئية المحتوية على نرة موجبة الشحنة تعد مواد تفاعل (Substrates) للإنزيم إلا أن جزئيات السموم الفوسفورية والكرباماتية تعد مواد تفاعل سيئة للإنزيم مثبطات غير عكسية (Irreversible Inhibitors) وهو ما

يرجع لمعدل ثابت تفاعل إزالة الفسفرة (Dephosphorylation constant) المنخفض والمعبر عن معدل إزالة الفسفرة وهو ما يجعلها قادرة على طي (Tie up) جزئى الإنزيم . وكما سبق يمكن القول بأن أفراد عائلات هذه المجموعة من السموم تسبب عملية تثبيط عكسية والبعض الآخر يسبب عملية تثبيط غير عكسية للإنزيم تبعاً للتركيب الكيميائي والبنائي والفراغي لجزئى المركب :

١- عملية التثبيط العكسية للإنزيم (Reversible inhibition):

حيث تكون عملية التثبيط عكسية نتيجة حدوث تثبيط تنافسى (Competitive inhibition) وهنا يتمكن جزئى الإنزيم المثبط المفسفر أو المركب من إستعادة نشاطه مرة أخرى حيث تتكسر الرابطة الغير تعاونيه (Non covalent bond) المتكونة بمعد الإنزيم والمثبط العكسى (Reversible enzyme substrate).



الإنزيم المفسفر معد الإنزيم و المثبط المثبط الإنزيم
أما المثبطات العكسية والمحتوية على مجموعة نيتروجين موجبة الشحنة تتصل بالموقع الأتيونى السالب الشحنة بالإنزيم بواسطة حجم قوى كولمب وقوى فان در فالس . فالتثبيط العكسى للإنزيم يكون على الأقل فى جزء محتمل يمثل الموقع الأتيونى مما يشير إلى أن المثبطات العكسية ما هى إلا مركبات غير مستقطبة (Non polarized) بروتونية مثل أيونات إيثيل أمين تتراميثيل أمونيوم و مركب د. تيوبوكيورارين وأحسنها الأمينات الثلاثية (Tertiary amines) أو الأمينات الرباعية (Quaternary ammonium) فالأمينات الأولية والثانوية ليست مثبطات جيدة حيث تفص مجاميع الألكيل بها يودى لتفص المساهمة بجزء كبير من طاقة ربط الجزئى المثبط بالموقع الأتيونى لجزئى الإنزيم . ومن أحسن هذه المركبات تثبيطاً المركبات المحتوية منها بجانب مجموعة النيتروجين الموجبة على مجاميع أروماتية تبلغ قوة إرتباطها بالإنزيم ١٢٢ ضعف ميثيل ترائى أمونيوم ، أما المركبات الرباعية المتماثلة مثل ديكاميثونيم (Decamethonium) وهى المسفولة عن سمية مركب د. تيوبوكيورارين كسم عصبى فعندما تكون عدد ذرات الكربون $n = 10 - 12$ ذرة كربون فإن تثبيط الإنزيم يصل أقصاه ، أما السلسلة المستقيمة من البولى ميثيلين (Poly methylene) حيث المسافة بين مجموعتى النيتروجين

١٤-١٥ أنجستروم وهى نفس مسافة مركب د. تيوبوكيورارين والتي تجعل جهد سمية المثبط عالى .

وتبلغ قوة النيتروجين فى الحقات المشبعة التركيب والتي لها نفس عدد نرات الأمينات الأليفاتية ويمكنها إعطاء بروتون عند تركيز أس أيون هيدروجين يساوي ٨ وطالما أن النيتروجين الثلاثى بالحقات الغير مشبعة (N-pyridine) مركبات غير بروتونية قوية عند تركيز أس أيون هيدروجين يساوي ٧ ولا يحتوى على شحنة لذا فهى مثبطات ضعيفة .

وقد يتحول المعقد العكسى لمعقد آخر هو (E') وهو معقد مرتبط اشتراكيا بقوة ثابتة (Stable covalently) وثباتها ما هو إلا غير عكسى والذى بدوره يتحول لمعقد آخر هو (E) والذى ينهار ببطء وينفرد الإنزيم مرة أخرى .

$$EOH + P_x \rightleftharpoons [E'OH-P_x] \rightleftharpoons [EOH-P_x] \rightarrow EOH + Products$$

وجزيئات أفراد هذه المجموعة من المركبات ذات السمية العالية والمؤدية مباشرة للموت ترجع سميتها العالية لا للتثبيط العكسى الحادث ولكن ترجع لإعاقتها أو سد (Blocking) مستقبل الكولين بعدد من الخلايا العصبية المحركة مثل مركب د. تيوبوكيورارين . أما النتروجين الرباعى بالحلقات الغير مشبعة (ميثيل بيريدينيم (methyl pyridinum)) فهى مثبطات جيدة وبالرجوع لحركية التثبيط العكسى والمثبطات العكسية والتي تدرس تجلط المثبط مع مادة التفاعل ثم قياس سرعه التفاعل حيث يرتبط المثبط مع الإنزيم الحر كما بالمعادلة التالية :

$$E + I \rightleftharpoons^{K_i} EI \rightleftharpoons^{K_a} EAI \rightarrow EI + Products$$

كما يمكن وأن ترتبط EA ويكون EAI ويتم التفاعل عند تركيزات عالية من مادة التفاعل وتفاعل الإضافة التالى يمكن أن يحدث إذا ما كانت مادة التفاعل إستر الكولين :

$$EA + S \rightleftharpoons^{K_a} EAS \xrightarrow{\alpha K_s} ES + Products$$

حيث ES قليلة وتهمل وتعنى أن K_s تكون كبيرة جداً والتثبيط العكسى وفى وجود مادة التفاعل وتحت الظروف الثابتة (Steady state) فإن :

$$V = [v][I + [I]/K_i] / [1 + K_m/[S][1 + 1/k_i] + [S]/K_a + [I]/K_{ai}] + [K_m/K_s]$$

ف عند تركيزات عالية من مادة التفاعل فإن التفاعل لتكوين (EI) قليل جداً ويهمل طالما أن تركيز الإنزيم الحر منخفض وقيمة $[I/K_{ai}]$ يمكن تجاهلها فإذا كانت مادة التفاعل ضعيفة كالفينيل أسيتات فإن معقد [EAS] لا يتكون.

وبمقارنة قيمة k_i و قيمة K_{ai} بالجدول السابق والتي تشير إلى أن الارتباط للمثبط العكسي بالإنزيم الحر غالباً ما يكون مختلف معنوياً عن الارتباط بالإنزيم المأسئل وعليه فالمثبطات غير العكسية ومواد التفاعل تتفاعل بنفس الميكانيكة (تثبيط عكسي) والذي يمكن أن يحدث خلال التثبيط الغير عكسي في حالة تكوين مماكن كما سبق وصفه وهنا سوف تختلف معادلة الحركية بعض الشيء عما سبق شرحه .

٢- عمليه التثبيط الغير عكسية والمثبطات غير العكسية (Irreversible inhibitors)

تتفاعل جزيئات السموم الفوسفورية بنفس الآلية التي يتفاعل بها إنزيم الأسيثيل كولين استيريز مع مادة تفاعله ولكن كيميائية التفاعل تختلف لأن الإنزيم المثبط ليس متجدد (not regenerated) خلال الدقائق أو الساعات الأولى فيأخذ التفاعل وقت طويل نسبياً قبل مرحلة الحالة الثابتة و إستعادة الإنزيم حرأ من المعقد المكربم تكون غالباً أسرع من الإنزيم المفسفر لدرجة تسمح للوصول للحالة الثابتة بالكربامات قبل الفوسفات ولكن نجد أن المعلومات المتحصل عليها تحت ظروف الحالة الثابتة لا تصف قوة التثبيط (Inhibitory power) والمعتمدة على المعدل الذي عنده يتكون المعقد والمثبط وعلى درجة ثباته .

ويقاس معدل تكوين المعقد خلال الفترة الأولية من التفاعل وقبل بدء حدوث الحالة الثابتة أما معدل الأستعادة (Regeneration) فغالباً ما تقاس بإزالة أو تخفيف المثبط وبواسطة تعقد الأنزيم الحر مع مادة التفاعل لأجل تثبيط لاحق يقف تأثيره وهنا يقاس معدل الأستعادة في غياب أى مثبطات لاحقة .

وعند تحضير المثبط مع الأنزيم فإن هناك فترة من الوقت تقاس قبل إضافة مادة التفاعل لقياس النشاط المتبقى من الأنزيم : أى قياس قيمة اللوغاريتم السالب لمعامل التثبيط (pI_{50}) لخمسين % من النشاط الإنزيمي :

ففي حالة المثبطات العكسية ليست ذات معنى وطالما مادة التفاعل والمثبط والإنزيم اضيفوا و لتقدير قيمة (pI_{50}) لمستوى من تركيزات المثبط المختارة والتي في الغالب تسبب عدم التثبيط . والتركيزات العالية والمسببة لتثبيط كلى بعد فترة تحضير مع الإنزيم وبتوقيع النسبة المنوية للتثبيط في مقابل تركيز المثبط نحصل على منحنى تكون قيمة (pI) فيه هي القيمة التي

ولقد افترض العالم Aldridge المعادلة التالية عند تثبيط أنزيم الأستيل كولين استيريز مع الوقت:



$$\frac{d(\text{EP})}{dt} = - \frac{d(\text{E})}{dt} = \frac{d(\text{E})}{dt} - \frac{d(\text{E})}{dt} = \text{Ki}(\text{E}) - (\text{EP})(\text{E}^-)$$

وعندما تكون: $(\text{E}) = (\text{E}) - (\text{EP})$ تنتج المعادلة التالية: $(\text{E}) = \text{E} + (\text{EP})$

وبالرجوع للمعادلة الأولى ودمج الحدود شكل رقم (٩-٣):

$$\text{EP} = 0 \quad \text{عندما } t = 0 \text{ = صفر}$$

وعليه فإن

$$\text{EP} = \text{E} \quad \text{عندما } t = t$$

$$\ln \frac{(\text{E})}{(\text{EP})} = (\text{EP}) = \text{Ki} [I] \cdot t$$

ويمكن قلب (convert) المعادلة السابقة لصورة يمكن منها تجريبيا قياس قيمة السرعة الابتدائية V . وكذلك قيمة السرعة V وذلك بإحلال $[V/V]$ بدلا من $[E/EP - EP]$ وهو ما يحدث عندما تكون: $E - E = (\text{EP})$ و عليه تكون $\ln V/V = \text{Ki} [I] \cdot t$

وهنا يقارب تركيز المثبط (I) قيمة التركيز الأولى للمنشط (I) الذي أضيف ليكون أكثر كثيرا عن (E) و بالتالي $[I] = [E] = [I]$ ولطالما أن [I] تبقى ثابتة فإن التفاعل يكون من الدرجة الأولى أساسا مع الأخذ في الاعتبار قيمة (E).

ولقياس ثابت معدل التفاعل من الدرجة الأولى عند أي قيمة ثابتة من المثبط [I] فإن المعادلة السابقة تكتب بالصورة الخطية التالية:

$$\ln V = -\text{Ki} [I] \cdot t + \ln V$$

و أى قيمة لتثبيط ٥٠% من نشاط الإنزيم سوف تقترب من 1.0×10^{-8} مول وربما يحتمل أن يكون تركيز المثبط و لا يتم تجاهله وهنا فإن التفاعل يتبع كينيتيكية من الدرجة الثانية .

وتكون قيمة تثبيط ٥٠% بالمثبطات القوية تقريبا من تركيز الإنزيم تحتاج لفترة ١٥ دقيقة و التفاعل تنافسى : تثبيط تنافسى (Competitive)

$$P = \ln V / V_0 \cdot t = K_i [E] \quad (\text{inhibition})$$

والقيمة: $\ln V / V_0 \cdot t$ تعنى معنى تجريبي كقيمة ل P .

والتأثيرات الفراغية للتركيب البنائي الفراغي (Structure configuration) لجزيئ المثبط تأثيره على مدى احتمالية الإلتحاق لجزيئ المثبط على الموقع النشط بالإنزيم وتكون المعقد المرتبط العكسى أى على ثابت الميل و الأستلة (Affinity and Acetylation constant)



ويفترض عدم تكسر (EP) ليعطى الإنزيم حر مرة أخرى وهو ما يمكن حدوثه فى الدقائق الخمسة الأولى من التفاعل حيث أن عملية إزالة الفسفرة (ثابت إزالة الفسفرة K_3) تستغرق وقت أقل من الوقت المستغرق فى ثابت الفسفرة (K_2) حيث :

$$[E_0] = [E] + [EPX] + [EP]$$

فمعدل تكوين (EP) :

$$EP = -d[EP] / dt = K_2 [EPX]$$

فالتغير فى [EPX] يمكن إيجاده من المعادلة المحددة لقيمة K_d من معادلة بقاء المادة :

$$[EP] [I] / [EPX] - [EPX] - K_i = [E] [I] / [EPX] = [E]$$

وبحل المعادلة لقيمة [EPX] :

$$P = \ln \{V_0 / V\} / t = K_2 / (1 + K_d [I])$$

حيث P ثابت معدل من الدرجة الأولى ولها نفس المعنى التجريبي كما بالمعادلة السابقة : $P = \ln V/V_0 \cdot I \cdot K_i$ والمبنية على التخطيط السابق.

ولتوضيح هذه المعادلة مقارنة بمعادلة ميخائيل و منتن وبإحلال P مع v و K_2 مع V و K_d مع K_m ، و 1 مع S تظهر المعادلة السابقة ولها نفس تكوين معادلة ميخائيل و منتن ويمكن تحويلها لمماكن خطي .
وعند توقيع قيم P مقابل قيم $[I]$ تظهر ممانكة لما يحدث عند توقيع قيم V مقابل قيم S وتعطى منحنى قطع زائد قائم (Rectangular hyperbola) :

$$P = K_2 / K_d [I] / 1 + K_2 / 1$$

ويتبع القاطع $K_2/1$ فإذا كانت قيمة $[I]$ أقل بكثير من K_d فإنه بتوقيعها لا تعطى قواطع ولكن يظهر بدورة بنقطة الأصل على الامتداد (Extrapolation)

وتعتمد قوة المثبط الفوسفاتي على طريقه الإرتباط و سرعة فسفرة الموقع النشط و الذي ينعكس بواسطته K_d و k و K_2 .

والعلاقة بين K_d و K_2 بالمعادلة السابقة وقيم K_i بالمعادلة يمكن إظهارها بإعتبار أن $[I]$ أكبر أو تساوى kd وبالرجوع للمعادلة :

$$\ln [V / V_0] / 1 = K_2 / 1 + K_d / [I]$$

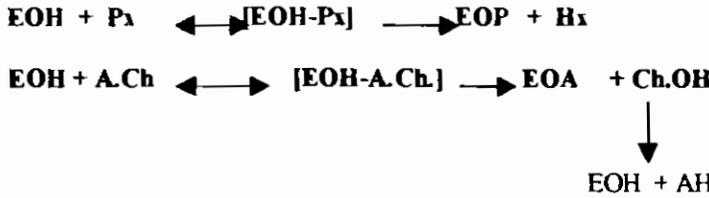
والتي يمكن إختصارها الى :

$$P = K_2 / K_1 [I] = K_i [I]$$

وعندما تكون $[I]$ أقل كثيرا من K_d :

$$K_i = K_2 / K_d$$

أى أن قوة التثبيط الفوسفاتي تعتمد على كل من قيمتي K_2 و K_d حيث أن K_i معدل التثبيط الكلي والتثبيط في وجود مادة التفاعل والمثبط العكسي :



وبتطوير المعادلة السابقة : $P = \text{Ln} [V_1 / V_2] / t_1$

$$K_2 = 1 + K_d/[I] = P = K_2 / 1 + (K_d/[I]) (1 + S/K_m)$$

وهي معادلة مماثلة لوصف التثبيط التنافسي النقي.

والحصول على قيمة P يستخدم منحنى تقدمى لمادة التفاعل حيث الخطوط المتكسرة هي ظل ميول منحنى النمو التثبيطي التقدمى حيث يعطى السرعات V_1 و V_2 بالنسبة للوقت t_1 و t_2 بعد بدء التثبيط ويمكن تفسير المنحنى باستخدام (Guggeheim plot) حيث P أقصى تركيز للنواتج المتكون في الوقت t_1 .

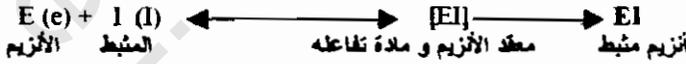
وكما هو متوقع من توقيع المعادلتين السابقتين فإنهما يعطيا نفس الميل ولتقدير k_1 k_2 فإن K_m يجب وأن تكون معلومة .

أيضا تختلف درجة سمية حركية الإنزيم (Acetyl Cholinesterse kinetics) بأفراد السموم الفوسفورية العضوية ونشاطها المناهض للإنزيم باختلاف تركيبها الكيميائي والبنائي فالمركبان التاليان على سبيل المثال يختلفان عن بعضها في مجموعة ميثيل فقط بالحلقة العطرية بالوضع ميتا حيث تم تقدير الثوابت الخاصة بهما على كائنين مختلفين وهذه الثوابت المقدره (الجرعة القاتلة للنصف وثابت الموائمة (k_a) وثابت الفسفرة (k_p) وثابت التثبيط (k_i) وسجلت النتائج و التي لوحظ منها ما يلي :

- تقارب قيمة ثابت الفسفرة بكلا المركبين على كلا الكائنين
- قيمة ثابت التثبيط للمركب على الكائن (أ) عشرة أمثال الكائن (ب)

وعليه يمكن أخذ قيمة ثابت التثبيط (K_1) كقياس على درجة التثبيط
كما أوصى العالم ألدريدج (Aldridge)

- ميل المركب (k_a) لإنزيم الكائن (ب) < من ميل الكائن (أ) رغم
تساوي ثابت الفسفرة تقريبا (K_p) لكل منهما أي أن زيادة السمية
ترجع أساسا لدرجة الميل وهي الخطوة السابقة لعملية الفسفرة أثناء
تكوين معقد الإنزيم والمثبط الفوسفورى حيث يفترض العالم M ain
المعادلة التالية :



$$\text{حيث: } e = e - (r - q)$$

وبفرض حدوث إتزان بين الإنزيم والمثبط فإن معدل التغير فى تركيز
الإنزيم المثبط = صفر $\frac{dc}{dt} = K_1(e - r - q) i - K_{-1}(r) - K_2(r) = c = r$

$$K_1 = (e - q) i = K_{-1}(r) + K_2(r) = r [K_1(i) + K_1 K_2]$$

حيث قيمة (k_2) أثناء الفسفرة المباشرة القوية تكون صغيرة جدا

$$\text{أى أن: } K_1 + K_2 > K_1 \text{ إذن } K_1(i) + K_1 K_2 \approx K_1(i) \\ r = K_1(e - q) i / K_1(K_1 i + K_2)$$

وبقسمة البسط والمقام على (K_1) واحتمالية إتزانها :

أى معدل تكوين النواتج = معدل التفاعل العكس

$$q - r = (e i + K_1 i / K_1)$$

ثابت الاتزان = ثابت الميل = ثابت التحلل $K_a = e i / r = K_{-1} / K_1$

$$i / i + K_a (q - e) = r$$

$$dq/dt = K_2(r) = K_2(e - q) i / i + K_a$$

وعندما يكون تركيز الإنزيم المرتبط (r) << تركيز الإنزيم الحو (e) فإن قيمة تركيز (r) لا تتغير كثيرا :

$$dq/dt = [K_2(i) / Ka + r] (e - q) = \text{Const.} (e - q) = \text{Const.} \cdot dt$$

وبتكامل المعادلة بين الحدين (q₁ , q₂) والزمن بين (t₁ , t₂)

$$\text{Ln } [q_2 - e] / [q_1 - e] = \text{Const.} (t_2 - t_1)$$

إن قيمة (e . q) تتناسب و سرعة تفاعل الإنزيم (V) مع مادة تفاعله :

$$\text{Ln } V_2 / V_1 = \text{ثابت} \quad \text{ثابت} = \text{Ln } V_2 / V_1$$

وبالرجوع لمعادلة Main وقسمتها على ٢,٣

$$2.3 \Delta \log V = K_2(i) \cdot \Delta / i (Ka)$$

$$I + Ka = K_2(i) \cdot \Delta / 2.3 \Delta \log V$$

وبقسمة المعادلة على (i) 2 فإن $2.3 \Delta \log V = K_2(i) \cdot \Delta / i$

وهي الصورة النهائية لمعادلة Main ومنها يمكن التفريق بين ثابت الفسفرة (kp) والميل (ka) لأي مادة سامة .

فإذا حدث تفاعل بين جزيئي السم (المثبط) و جزيئي الإنزيم ووصل

التفاعل لحالة إتزان يعقبها حاله فسفرة فما هي قيمة (k I) التي تحصل عليها

$$2.3 \Delta \log V = [K_2(i) / Ka + C] t_2 - t_1 \quad \text{Aldridge}$$

وعند تساوى سرعة التفاعليين (V₂ = V₁) فإن t₀ = صفر فإن V₂ = V₁ و t₂ = t₁

وبفرض أن تركيز المثبط صغير جدا عن (Ka) فإن :

$$2.3 \Delta \log V / V = Ki \cdot t \quad 2.3 \Delta \log V / V = K_2 / Ka (i) \quad (t) Ki = K_2 / Ka$$

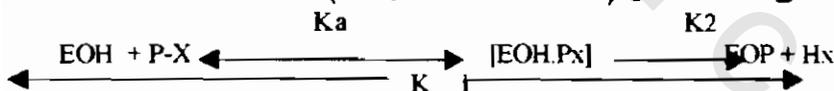
وهي معادلة ألدريدج

مما سبق يمكن معرفة العوامل المؤثرة على معدل الفسفرة أي على

أن جهد التنشيط الكلى للفوسفات (Total inhibition) يقاس بواسطة ثابت

التنشيط (k i) والناجم عن مدى الموازنة (الميل) : (Ka) Affinity والمؤثر

بدورة على ثابت الفسفرة (Phosphorylation constant) .



حيث يبدأ التنشيط بهجوم اليكتروفيلي لذرة الفوسفور على

هيدروكسيل حمض السرين بإنزيم الأستيل كولين استيريز وعليه فإن

الإحتياج لفاعلية أو لمقدرة الإستبدال الإليكتروني الساحب للإلكترونات

(Electron with drawing) وهو ما يعبر عنه بالتأثير الإيجائي (الحثي)
المسالب (I - Inductive effect) والذي يقوم بسحب الكثافة الإلكترونية تجاهه
بعيدا عن ذرة الفوسفور بنواة جزيئي المركب فتزداد إلكترونات ذرة
الفوسفور أى الشحنة الموجبة جزئيا عليها وهو ما أمكن إثباته فكلما زادت
قوة الإلكترونات (الشحنة الموجبة) بإستبدالات ذات طبيعة ساحبة
للإلكترونات (- I) وفى وضع معين بالجزيئى كلما زادت حساسية ونجاح
الهجوم الإلكتروني لذرة الفوسفور وهو ما عبر عنه العالمين Aldridge &
Davison بحساسية ذرة الفوسفور نفسها لهجوم مجموعته الهيدروكسيل المسالبة
بحمض السرين أى حساسية الجزيئى للتحلل القلوى والذي أمكن التعبير عنه
فيما بعد بثابت هامت (Hammett's constant δ) لقياس التأثيرات الإستبدالية
للمجموعة الساحبة للإلكترونات أى المجموعة ذات التأثيرات الإلكترونية
(Electronic effects) خاصة عند ما يتم إحلالها لمجموعة أروماتية تتصل بنزرة
فوسفور ليكتروفيلية وعليه فالعوامل التى قيمة معدل ثابت الفسفرة لها (k_2)
فى مدى القيمة المتلى و التى بدورها تزيد صفه الإلكترونية لذرة الفوسفور
للدرجة القصوى للإستبدال تودى لزيادة التثبيط والمناهضة للإنزيم :

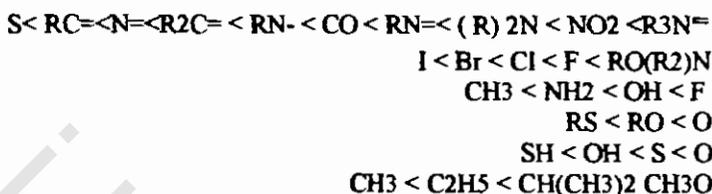
١- الاستبدال بارا نيترو على حلقة الفينيل وعلاقتها بالسمية :

يعد الإستبدال بارانيترو بحلقه الفينيل إستبدال ساحب للإلكترونات I
يؤدى لسحب الإلكترونات تجاهه فتزداد درجة حموضة الحلقة هذا علاوة
على عامل الرنين بالحلقة فى نفس الوقت تزداد درجة الإلكترونية لذرة
الفوسفور فتتيح الهجوم الإلكتروني لذرة الفوسفور على مجموعة
هيدروكسيل حمض السرين بالإنزيم فينفسفر (Pphosphorylated enzyme)
فإدخال حلقة الفينيل نفسها بالمركب تزيد من درجة حموضة المركب و
بالتالى درجة سميته ولكن يجب الأخذ فى الإعتبار بأنه لا تزيد درجة
حموضة الحلقة عن حد معين حتى لا يودى ذلك لكسرها و إنهيار المركب
(Degradation) فى نفس الوقت فان زيادة حموضة المركب ككل تودى
لزيادة الإلكترونية لذرة الفوسفور فتزداد درجة مناهضة الجزيئى للإنزيم

٢- مكان وضع المجموعة الساحبة وعلاقتها بالسمية :

لمكان أو وضع المجموعة الساحبة للإلكترونات تأثيره على معدل
الفسفرة و بالتالى على زيادة درجة سمية المركب :

فالوضع بارأ : أقوى من الوضع ميتا والوضع ميتا اءى بدورة من الوضع أورثو فإتجاه انخفاض التأثير الحثى وهو نفسه إتجاه انخفاض المسحب الإليكترونى (الإليكتروفيليه) حول نرة الفوسفور وهو ما يعنى بآحاه إنخفاض الهجوم الأليكتروفيللى لنواة المركب على الأتزيم وهو فى نفس الوقت أتجاه انخفاض المناهضة للإتزيم (الفاعلية البيولوجية : السمية) .
ومن الجدير بالذكر فى هذا الصدد الإلمام بترتيب المجاميع المختلفة الساحبة للإليكترونات تتازليا كما يلى :



٣- التثبيط الكيمائى لنرة الفوسفور (Chemical activation) :

يعد التثبيط الكيمائى هو الصفة الأكثر أهمية لتقدير النشاط المناهض للإتزيم لأى نواة إستر فوسفورى وهو ما يقاس بكثافة توزيع الشحنة الموجبة على نرة الفوسفور (Formal charge) والذرات المجاورة لها بثابت هامت حيث تزداد قيمة فترداد قوة التثبيط وبعلاقة خطيه. فمركب الباراثيون (إستر فوسفو ثيونات) ضعيف المناهضة للإتزيم ولكن بتحوله للمماكن باراكسون (Paraoxon) : أستر فوسفو ثيولات (Phospho thiol ester) تزداد قوة مناهضة لزيادة الشحنة الموجبة على نرة الفوسفور و إرتفاع قيمة ثابت هامت .

و فى نفس الوقت نجد أن حسابات المدار الجزيئى (Molecular orbital) تشير للشحنة الموجبة و الملازمة لنرة الفوسفور فى الباراكسون إلى سرعة تحللة عن الباراثيون وهذا التوافق بين كثافة الشحنة وقوة التثبيط و التى تتفق وآلية التثبيط النيوكليوفيلى (هيدوركسيل حمض السرين بالإتزيم) بالموقع النشط بسطح الإتزيم المهاجم بنرة الفوسفور الإليكتروفيليه .

وعلىه فارتباط جزيئى السم بمجموعات من شأنها أن تؤدى لصفات اليكتروفيلية قوية مما يجعلها أكثر حساسة لهجوم نيوكليوفيلى فيصبح الجزيئى أقوى فى التثبيط وهو ما ينسجم ويتماشى مع العلالة الملاحظة بين النشاط المناهض للإتزيم وثابت هامت للأستبدال فى الحلقة العطرية وهو ما

توضحه النتائج في الجدول التالي رقم (٩-٢) وعلية فالإستر نو قيمة (Super Delocalizability : Spn) يكون أكثر مناهضة للانزيم لإرتباطه القوي به وذلك لإرتباط قيمة (Spn) مع التحلل المائي القلوي

جدول رقم (٩-٢): قيم التثبيط وثابت هامت لمجموعة من الإستبدالات بحلقة الفينيل بمركب داي إيثيل فوسفات على الإنزيم:

المركب	ثابت هامت	المركب	ثابت هامت
بلا-نيترو	٠,٧٨	ميثا-نيترو	٠,٧١
بلا- SO2-CH3	٠,٧٣	ميثا-(SFS)	٠,٦١
بلا-سيانو	٠,٦٣	ميثا إيثوكسي	٠,١٢
بلا-كلورو	٠,٢٣	ميثا-ترت بيوتانين	٠,١٢
بلا-سيركابتو	٠,٠٥	ميثا-تراي ميثيل امين	٠,٢١
بلا-ترت بيوتانين	٠,٢٠		

ولقد لوحظ أن المعاملة المسبقة بإحدى أفراد مجموعة السيكلوداينات السامة مثل مركب الألدرين (Aldrin) ثم المعاملة بأفراد مختلفة من السموم الفوسفورية العضوية أدى لتأثير متداخل مضاد (Antagonistic interaction) وهو ما يتضح من الجدول التالي رقم (٩-٣) جدول رقم (٩-٣): تأثير جرعة مفردة من الألدرين (١٦ ملج / كج) على السمية الحادة للسموم الفوسفورية العضوية

المركب (ملج / كجم)	الكوتترول	% للموت
باراثيون (٢٢)	٣٥	صفر
باركسون (٤٠)	١٠٠	٤٤,٤
جونثيون (١٥)	٨٤,٦	١٥,٤
TEPP (١٠)	٩٥	صفر
DFP (٥٠)	٦٦,٦	١٠
EPN (٧٥)	٥٠	صفر
TOCP (٢٠٠٠)	٦٠	٢٠
OMPA (٢٥)	٦٠	٧٠

وهو أيضا ما تم إيضاحه بالجدول التالي رقم (٩-٤) و لكن لتأثير هذه المعاملة خارج الجسم (In-vitro) على بلازما الدم .،

جدول رقم (٩-٤) : تأثير المعاملة بالالدرين على الإرتباط فى البلازما خارج الجسم وخفض سمية الباراكسون :

المعاملة	باراكسون (٥٠ ميكرو جرام / ملل بلازما)	% للباراكسون المرتبط	% للباراكسون الحر	% للكلوين استيريز المثبط
الكونترول	١٠٦	٤٠٢ ± ٤٠٢	٤٠٢ ± ٤٠٢	٨٤.٢ ± ٥.٨
المعاملة بالالدرين	١٠٦	٩٩.٤ ± ٠.١	٠.٦ ± ١.٠	٤٠.٢ ± ٣.٤

ولقد أدت النتائج السابقة إلى دراسة وتجريب أكثر من مركب كلورينى آخر مثل مركب الـ DDT (ديلدرين) و الـ Dieldrin (الكلوردان) و الـ Chlorodan على سمية الباراكسون (المشتق التأكسدى الأوكسيجينى لمركب الباراثيون (فوسفوثيونات) و التى أدت لانتخفاض مستوى السمية بالباراكسون وذلك لانتخفاض التثبيط الانزيمى جدول رقم (٩-٥) :

جدول رقم (٩-٥) : العلاقة بين الإرتباط بالبلازما (خارج الجسم) وسمية المشتق الأوكسيجينى باراكسون فى الفئران الصغيرة المعاملة مسبقا بأى من المبيدات الكلورونية التالية :

المركب (مللج / حج)	% للموت للباراكسون (٢ مللج / حج)	% الحر للباراكسون فى البلازما
كونترول	٦٠	١٧.٣ ± ١.٩
لغت (٧٥)	٤٠	٧.٤ ± ٤.٩
ديلدرين (١٦)	٢٠	٠.٧ ± ٠.١
كلوردان (١٥٠)	١٥	٠.٤ ± ٠.١

٤- طول وتفرع سلسلة الألكيل و علاقتها بالسمية :

المركبات ذات سلسلة الألكيل القصيرة الغير متفرعة تكون أكثر مناهضة للإنزيم عن السلسلة الطويلة أو المتفرعة والمماثلة لها فى نفس عدد ذرات الكربون إلا أنها فى نفس الوقت تكون أكثر ثبات :



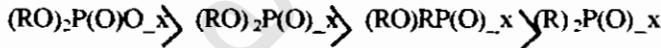
نو قوة مناهضة متوسطة وترجع لذات أقوى التركيبات البنغية مناهضة
أيون الكربونيم Carbonium ion لأيزم جلوتاميك -جب-ترانسفيريز
المزيل لمجموعة الأكليل

اتجاه زيادة قوة المناهضة لأيزم الكولين استيريز

ومن التخطيط السابق يلاحظ أن اتجاه نقص طول السلسلة هو نفسه
اتجاه سحب الإليكترونات عن ذرة الفوسفور هو نفسه اتجاه زيادة المناهضة
للإنزيم .

٥- نوعية الإستر الفوسفوري و علاقته بالسمية :

فالإستر الفوسفاتي (Phosphate ester) أكثر تنشيطا ومناهضة من الإستر
الفوسفوني (Phosphonic ester) و الأخير بدوره أكثر مناهضة من الإستر
الفوسفيني (Phosphinic ester) :



إستر فوسفيني إستر فوسفوني إستر فوسفوري إستر فوسفاتي

٦- أكسدة كبريت السلسلة الجانبية: كبريت الميركابيتو (M mercapto sulphur) :
تؤدي أكسدة ذرة كبريت السلسلة الجانبية إلى تحول المركب للمشتق
التأكسدي الأول: سلفوكسيد (Sulfoxide) الأكثر سمية والأقل ثباتا عن
المركب الأصلي وبزيادة درجة الأكسدة يتكون المشتق التأكسدي الثاني
سلفون (Sulfone) الأكثر من سابقه سمية وأقل ثباتا منه .
حيث تعزى الفاعلية البيولوجية: السمية : المناهضة للإنزيم بزيادة درجة
الأكسدة إلى تأثير الرابطة (-S-) و تحولها إلى [-S(O)-] ثم إلى [-S(O)O-]
على الترتيب وقدرتها على سحب الإليكترونات بعيدا عن ذرة الفوسفور .

٨- التشابه الهندسي وأثرة على معدل الفسفرة والسمية (النشاط البيولوجي):
تفاوت درجة الفاعلية البيولوجية (درجة السمية و المناهضة للإنزيم)
باختلاف نوعية التشابه الهندسي الموجود بالمركب :

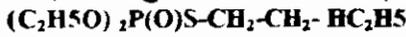
فالمشابه مضاهى (Cis) مفينفوس (cis- mevinphos) أكثر مناهضة وسمية للإنزيم عن المشابه مخالف (Trans) مفينفوس حيث تبلغ قوة تثبيطه الإنزيمى ٢٠ ضعف سمية المشابه مخالف .

وبالرجوع للتركيب الفراغى للجزيئى بكلتا المتشابهين نجد أن المسافة بين الموقعين الموجب والسالب بالمشابه مضاهى هى ٤,٥-٤,٩ أنجستروم وهى أكثر تماثلا بالنسبة للمسافة بين الموقعين الإسترأتى و الأتيونى بالإنزيم فى حين هذه المسافة بالمشابه مخالف (Trans) تبلغ ٢,٤-٢,٢ أنجستروم كذلك تؤدى عملية الأكسدة الخفيفة إلى حدوث عملية تشابه (Isomerization) للمشتق ثيونو فوسفات (Thiono phosphate ذو الرابطة ذات الصفات الإليكترونية العالية و الأقوى فى درجة مناهضتها للإنزيم :

٩- الأكسدة (Oxidation)

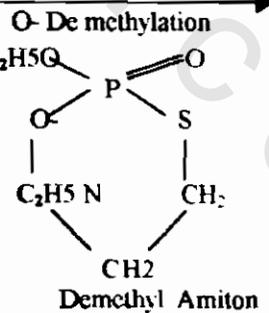
تؤدى أيضا عمليات التمثيل لتكوين مشتقات أكسجينية أخرى (Oxygen derivatives) والتي تؤدى لتكوين تركيبات بنائية و فراغية جديدة لها صفات الإليكتروفيلية لذرة الفوسفور منخفضة فتضعف فاعليتها كمناهضات للإنزيم وإفتقار الهجوم الإليكتروفيلى لذرة الفوسفور .

فيعد نزع مجموععه الميثيل المرتبطة بذرة الأكسجين (De methylation) تتخفف فاعلية المركب بحوالى ٦٦٥٠٠٠ مرة عن المركب الأصيل أى تنتهى مناهضة للإنزيم تقريبا (Abolish Anti cholinesterase) كذلك الحال مع مركب الأميتون (Amiton) عند إزالة الأكييل المعلق بذرة الأكسجين إنخفضت سميته إلى ١/١٧٩ عن سمية الأميتون ويرجع ذلك لتحول المركب للشكل الفراغى الحلقى الغير ملائم للإنطباق على سطح الأنزيم :



اميتون (Amiton)

إزالة الميثيل المعلق على الأكسجين



١٠- التأثير الفراغى (Steric effect : Es) وعلاقته بالنشاط البيولوجى : المسمية:
تعد معايير التنشيط (Reactivity parameters) غير كافية بمفردها للإمداد بحسابات دقيقة عن النشاط المناهض للإنزيم حيث وجد أن للتأثير الفراغى لبنائية جزيئى المركب أثر كبير على تثبيط و مناهضة الإنزيم حيث الارتباط القوى بين التأثير الفراغى لبنائية جزيئى المركب أثر كبير على تثبيط الأنزيم حيث الارتباط القوى بين التأثير الفراغى للجزيئ وفاعليته ويتضمن ثابت التأثير الفراغى (π) بكلتا المعادلتين تظهر معنوية ضعيفة لتتبع نشاط هذه المركبات على الإستبدال فى الوضع بارا الأقوي مع δ عن ميتا ، لذا يجب أخذها فى الإعتبار عند حساب نشاط مشتقات الإستبدال ميتا

حيث تم الحصول على إرتباط قوى معنوى مع قيم ($\delta -P$) أكثر من (δ) للإستبدال بارا وهذا متوقع طالما أن هذه المشتقات إسترات لفينولات مستبدله ولهذا يؤخذ فى الاعتبار معيار ثابت التأثير الفراغى (Es) ومن المحتمل أيضا حجم المتشابهات ميتا إلى بارا بمعادلة واحدة لإعطاء أحسن النتائج .

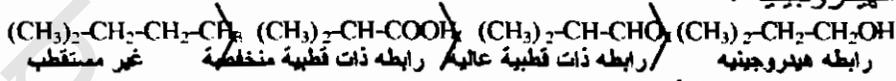
ويمكن لثابت تافت (Taft ,s constant : δ^*) للإستبدالات القطبية إعطاء إرتباط ردىء بينما كان الارتباط القوى المتحصل عليه من (Es) و من هنا نجد أن معدل التثبيط (المناهضة) يعتمد على كلا من (Es) و δ^* وبأستخدامهما نحصل على أرتباط قوى .

١١- قوى الإرتباط الأيونية :

لقوى الإرتباط الأيونية تأثيرها على النشاط البيولوجى خاصة عند تفاعل مركبات الأوكسيم (Oxime) النيوكليوفيليه و التى تسارع على إستعادة نشاط الإنزيم المفسفر (المنشط) مرة أخرى (Recovery) حيث يهاجم جزيئى الأوكسيم جزيئى الإنزيم المفسفر من الجانب الإستراتى المفسفر فيرتبط جزيئى الأوكسيم بالمنشط الفوسفورى ويترك جزيئى الإنزيم حر مرة أخرى وهو ما سياتى توضيحه بعد .

فى حين قوى الإرتباط الهيدروجينية فهى قوى تجانب خاصة بين جزيئات قطبية بها نرات هيدروجين فقيرة فى الكثافة الإليكترونيه ومرتبطة

تساهميا مع ذرات صغيرة الحجم عالية السالبية (الأكسجين والنيتروجين و الهالوجين) حيث يتصرف الهيدروجين كما لو كان يحمل شحنة موجبة يين ذرات سالبة في جزيئات أخرى وهذا الارتباط يمهّد ليشمل عدد كبير من الجزيئات وترتفع درجة غليان المركبات المحتوية على الرابطة الهيدروجينية بالمقارنة بمركبات أخرى لها نفس الوزن الجزيئي ولكن تفتقد وجود الرابطة الهيدروجينية :



إن قوة التنشيط أي النشاط والفاعلية البيولوجية لجزيئ السم (سمية جزيئات السموم الفوسفورية العضوية وكذلك السموم الكرباماتية العضوية) تعتمد على ثبات المعقد الوسطى ومعدل تكوينه مع الأخذ في الاعتبار طبيعة التركيب الكيميائي فجزيئات الإنزيم المفسفر تميل لأن تكون أكثر ثباتا عن مثيلتها المكربمة و التي تعتمد بكليهما على طبيعة المجاميع المتصلة بالفوسفات أي علي التركيب البنائي و الفراغي وعلى نوع الإنزيم :

ففترة نصف حياة الإنزيم المفسفر (داي ميثيل فوسفوريك كولين استيريز) بكرات الدم الحمراء للفران ٢ ساعة و بالأرتاب ٧٢ ساعة

وفترة نصف حياة الإنزيم المفسفر (داي إيثيل فوسفوريك كولين استيريز) بكرات الدم الحمراء للفران ٥ ساعة وبسورم الإنسان ٣٠ يوم

وفترة نصف حياة الإنزيم مونو أو داي كلورا إيثيل فوسفوريك بوتوريل كولين استيريز بسورم الفران ٢٠ دقيقة و بسورم الإنسان ٣٠ يوم

و عليه تعتمد درجة الإستعادة التلقائية لنشاط الإنزيم على تركيز أس أيون الهيدروجين حيث تأين المجاميع ذات ثابت التأين (pK) هي ٦,٩ و ٩,٨ وتعتمد الإستعادة التلقائية للإنزيم من فشلها (aging) على الوقت المستغرق الذي يظل فيه الإنزيم مفسفر حيث يدخل الجزيئي في تفاعلين محتملين :

أ- تفاعل إستعادة نشاطه مرة أخرى (تفاعل تحلل مائي)

ب- تفاعل فقد لإحدى أو لإثنين من مجاميع الألكيل وهنا يفضل الإنزيم في إستعادة نشاطه مرة أخرى حيث المركب المنزوع منه إحدى مجاميع الألكيل أقوى تثبيطا عن المركب المنزوع منه المجموعتين .

ويتوقف معدل القشل في الاستعادة على :

أ- نوعى مجاميع الألكيل : التركيب البنائي و الفراغي لجزيئ المركب

ب- نوع الإنزيم فتبلغ في حاله مركب : داي أيزوبروبيل فوسفوريك كولين

استيريز بكرات دم الإنسان الحمراء ٤.٦ ساعة وفي حالة مركب: داي ايثيل فورسفويل استيريز بكرات دم الإنسان الحمراء ٤١ ساعة
 ج- يزيد نسبة معدل الفضل بزيادة مستوى أس أيون الهيدروجين (p H) المتحكم في المجاميع المتأينه ذات قيم التاين (pk) ٦.٤
 ء- يزيد معدل الفضل بزيادة درجة الحرارة فبارتفاعها من ٣ م - ٢٥ م يزداد معدل التاين عشرة مرات .

سبق وأن تكلمنا عن كيفية إستعادة الإنزيم المفسر أو المكربم لنشاطه مرة أخرى بدون منشطات في وسط التفاعل كذلك عرفنا أن جزيئات السموم و الملوثات الفوسفاتية ذات ثابت معدل إزالة الفسفرة (Dephosphorylation constant) بطيء نوعا ما ، فبمجرد خروج المجموعة التاركة من جزيئى المركب فإن معدل الإستعادة يتوقف على طبيعة الجزيئى والآنزيم نفسه :
 ففي حالة أنزيم الأستيل كولين استيريز بكرات دم الأرانب / ٣٧ م فإن مركب :

• داي ميثيل فوسفات يترك الأنزيم حر بعد فترة نصف حياه (Half life : t) قدرها ٨٠ دقيقة .

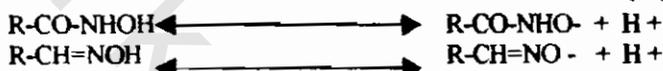
• فى حين حاله داي ايثيل فوسفات يترك الأنزيم حر بعد فترة نصف حياه (Half life : t) قدرها ٥٠٠ دقيقة .

• داي أيسو بروبييل فلا يترك الإنزيم ويظل مثبت له

• داي ميثيل فوسفات فتترك سطح الإنزيم بعد ٢٠٠ ساعة

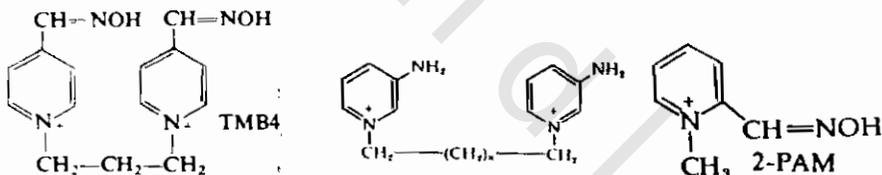
باستخدام المواد المنشطة أمكن بكثير من الحالات إسراع خطوة إزالة الفسفرة التى يمثلها ثابت معدل التفاعل (K3) خارج الجسم وهى ذات طبيعة علاجية فى حالات التسمم خاصة ما إذا كان جزيئى المثبط غير مباشر حيث يثبط ٥٠% من النشاط الإنزيمى عند تركيز ١٠-٣ - ١٠ - ٤ مول وهو ما يشير لحدوث التفاعل فى إتجاه عكسى (Reversible) لحدوث تثبيط تنافسى (Competitive inhibition) وهنا تكون الفترة التى يستغرقها معدل ثابت الفسفرة (K3) صغيرة جدا فلا يتمكن معها جزيئى السم من تثبت نفسه جيدا أما إذا كان المثبط قوى (مباشر) ونو أثر متبقى طويل كغالبية السموم الفوسفورية العضوية وقله من السموم الكرباماتية العضوية حيث يثبط ٥٠% من النشاط الإنزيمى عند تركيز جزيئى ١٠ - ٦ - ١٠ - ٤ فان التفاعل يصبح غير عكسى (Irreversible) لحدوث تثبيط غير تنافسى (Non competitive inhibition)

وهنا تكون الفترة التي يستغرقها معدل ثابت تفاعل إزالة الفسفرة (K_3) طويلة وخلالها يتمكن جزئى الإنزيم من تثبيت نفسه جيدا على سطح الإنزيم ولا يتمكن من إستعادة نشاطه سريعا مما يؤدي لحدوث فشل (Aging) فى إستعادة نشاطه مرة أخرى فيظل جزئى المركب السام عالق بسطح جزئى الإنزيم . والمواد المنشطة ذات طبيعة نيوكليو فيلية (Nucleophilic) تمكنها من الهجوم التنافسى على ذرة الفوسفور فتستبدل أكسجين مجموعة الهيدروكسيل لحمض السيرين بسطح الإنزيم فيترك حر وترتبط مع ذرة الفسفور ويمكن وصفها ببساطة على كونها مجموعة (R-H) حيث تتصل ذرة الهيدروجين بالمركز النيوكليو فيلى (O) وكلما كان جزئى المنشط فى صورة مجموعة أمونيوم رباعية تتصل بالمركز الأيونى كلما كان أفضل فى القيام بوظيفته :



وتتعمد فاعلية جزئى المنشط على :

- أ- نوع المنشط فجزئى المنشط (2-Paralidoxime : 2-PAM) أقوى ٣٠٠٠٠٠٠ مرة قدر جزئى المنشط (3-Paralidoxime : 3-PAM) وتبلغ قوة الأخيرة ضعف المنشط (4-Paralidoxime : 4-PAM)



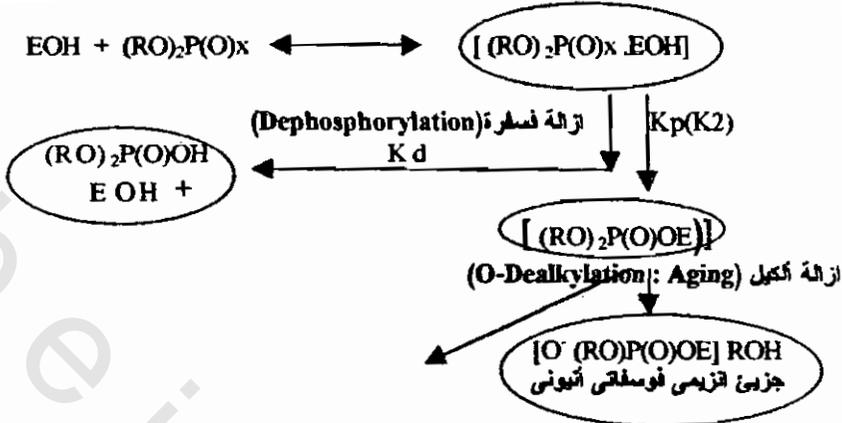
كذلك فمركب (TMP4) يعد أقوى منشط فتبلغ قوته ٢٢ مرة قدر (٢-PAM) مع الإنزيم المفسر داي إيثيل فوسفوريل أسيتيل كولين لوجود القنطرة الداخلية المحتوية على ثلاث مجاميع ميثيلين لكنه غير آمن . كذلك تعد الأوكسيمات أكثر فاعلية عن الهيدروكسامات . وقد تدخل ذرات أو مجاميع مختلفة على ذرة النيتروجين فى مركب (٢-PAM) فتؤدي لعدة مماكنات هي :

- ٢-باراليدو أكسيم أيونيد (2-PAM iodide : ٢-PAM iodide)
٢-باراليدو أكسيم كلوريد (2-PAM chloride : ٢-PAM chloride)

٢- باراليدو أكسيمسلفون (2-Paralidoxime sulfonc : 2- PAM sulfonc)
 داي أسيتيل مونوأكسيم (DiAcetyl Monoxime :DAM)
 مونو نيتروز أسيتون (Mono Nitrose Acetone : MINA)

ب- نوع المركب المثبط : فجزئى مركب داي أيزوبروبيل فوسفوريل كولين استيريز (D.I.P.ChE) أكثر المركبات المثبطة صعوبة فى تنشيطه .
 وتتنافس هذه المنشطات أولاً مع جزئيات المركب السام التى مازالت حرة ولم ترتبط بسطح الإنزيم فتمنع بذلك إستمرارية زيادة نسبة جزئياته من الارتباط ثم تتنافس بعد ذلك باقى جزئياته على الارتباط بجزئيات السم العالقة والمثبتة على سطح الإنزيم محاولة تحرير وتخليص جزئى الإنزيم منها عن طريق قوة النيوكليوفيليه لها بذرة الأكسجين المتصلة بالنيتروجين و بالتالى يحتوى جزئى السم وتغير حوالى ٨٠% من النشاط الإنزيمى المثبط فى أقل من دقيقة . ويلاحظ أن زيادة تركيزها عن ١٠ - ٥ مول يودى الزائد عن ذلك إلى تثبيط الإنزيم ومن هنا وجب الحذر عند علاج حالات التسمم بها .
 وعدم شفاء الإنزيم حتى بعد استخدام المنشطات لحدوث فشل (Aging) لحدوث تطوير تحويلى للإنزيم المثبط وتكوين شكل لا يمكن تنشيطه وهو ما يرجع لحدوث الفسفرة لحلقة الإيمدازول القاعدية بالحمض الأمينى هسـتدين بسطح الإنزيم ثم يهاجر باقى شق جزئى السم لمجموعة هيدروكسيل حمض السرين بالمركز الإستراتى بالإنزيم ليكون صورة ثابتة لا تتحلل ولكن حديثاً يميل التفسير إلى أن مجموعة هيدروكسيل حمض السرين المفسفر بجزئى السم ترال منه مجموعة الكيل أو تمثل ويكون الجزئى الفوسفاتى الأيونى الناتج ، شكل رقم (٩-٤) غير حساس للمنشط النيوكليوفيلى أى يتحول لصورة خاملة بالنسبة لجزئى المنشط لا تسترجع (Not recovered) . حيث يعتمد ثابت معدل إزالة الفسفرة (k_2) أى ثابت التثبيط على الإنزيم المثبط وليس على المجموعة التاركة حيث ترال قبل هذه الخطوة : أى الخطوة ذات الثابت (K_2) وعليه فإن :

$$K_a / K_2 = (K_i)$$
 ثابت معدل التثبيط
 أى جهد التثبيط والمقاس بواسطته الثابت k يكون نتيجة الموائمة العالية (k_a) و الفسفرة (K_p) .



شكل رقم (٩-٤) : مسار تكوين المشتق الفوسفاتى الأيونى الغير حساس المنشط

وطالما أن عملية الهجوم النيوكليوفيلى للمنشطات على نرة الفوسفور لإحتوائها وتخليص الأئزيم من المثبط بتقدم التنافر الموجود نتيجة تماثل الشحنات وعليه يعتمد معدل الفشل بجزئى السم الفوسفاتى بالدرجة الأولى على :

- أ- مجموعات الألكيل المعلقة بذرة الفوسفور بنواة الفوسفات
- ب- نوع الأئزيم المثبط : فجزئيات السموم الفوسفاتية تعطط فشل ثابت (Instant aging) لإئزيم الأستيتيل كولين فى بوفين كرات دم البقر المثبطة بغازات الأعصاب كالسرين (Sarine : Pinacolyl m. phosphoryl fluoride) لفترة نصف حياه فشله هي ٢,٣ دقيقة / ٣٧ م وبناء على ذلك أجريت محاولات تعكس السمية فى الفقاريات متضمنة قاعدتين مختلفتين هما :

- أ- إبطال و معادلة (Counter act) الزيادة من الأستيتيل كولين بواسطة أى عقار أو دواء مقاوم (Antagonist) كالأثروبين لاستعادة نشاط الأئزيم .
- ب- إستعادة نشاط وفاعلية الأئزيم بواسطة (PAM-٢) (ولا توجد طريقه فعالة للحشرات فالضرر يكون فى العقد العصبية بالجهاز العصبى المركزى ذو الطبيعة الليبوفيليه فى حين المواد المنشطة و الأثروبين مواد أيونية وقابلة للتأين (Ionic or Ionizable) تتفذ و بدرجة ضعيفة جدا لدرجة إهمالها بالحشرات)

فحقن الأتروبيين يتنافس مع الأسيتيل كولين المنفرد بالمواقع النشطة بالمستقبل فبقائها حرة بدون تحلل إنزيمى يؤدي لإعاقة وبقاء مستقبلات الأسيتيل كولين فى صورة أيونية موصله (Ion conducting) أو فى صورة وضع مفتوح (an open configuration) فيقاوم الأتروبيين الفعل المثير للأسيتيل كولين و يعوض إنفراد مستويات أخرى من الأسيتيل كولين نتيجة تثبيط الإنزيم (يلاحظ انه عند الحق بالأتروبيين يكون مستقبل الأتروبيين معقد ولا يفتح) وهنا يجب الإشارة لوجود نوعين من مستقبلات الأسيتيل كولين :

أ- مستقبل أسيتيل كولين نيكوتينى : يوجد بمناطق إتصال الأعصاب مع العضلات الهيكلية

ب- مستقبل أسيتيل كولين مسكرينى : ويوجد بمناطق إتصال الأعصاب مع الغدد والعضلات الناعمة حيث للأتروبيين ميل على نحو هذا المستقبل فيسطر على الأعراض المتضمنة زيادة العاب و التميميع والبول وضيق الحدقة و ربما تأثيرات مركزية بالجهاز التنفسى والمخ والمتضمنة تنش عضلى بالعضلات الهيكلية وشلل .

و الأتروبيين به نره نيتروجين رباعية قاعدية ثابت تفككها ٩,٣ فعند تركيز أس أيون هيدروجين نجد أن نصف عدد جزيئاته متأينة أما عند أس أيون هيدروجين يساوى ٧ نجد أن معظمها ٩٨,٨ % متأينة عند أس تركيز أيون هيدروجين فيسولوجى حيث تنفذ الصورة المتأينه ببطيء شديد للمخ ومخزون الصورة المتأينه بالدم يغير الأتران وتعطى صورة غير متأينة أكثر. وفى نهاية الأترانات سيتساوى تركيزه بالدم مع تركيزه بالمخ وهو ما يجعل الأتروبيين فعال ضد المستقبلات المسكرنية بالجهاز العصبى المركزى و الطرفى. ولأن تأثير (2-PAM) على جزيئات الإنزيم المثبط وليس على المستقبلات فإنه لا يمكنه التمييز بين الشبك العصبية المسكرنية و النيكوتينية فهو مركب أيونى بعكس الأتروبيين وليس له تأثير على الشبك أى أنه لكون الأتروبيين يساعد فى علاج التسمم بالشبك المسكرنية المركزية و الطرفية ولأن (2-PAM) يساعد فى علاج التسمم بالشبك المسكرنية و النيكوتينية فإن استخدامهما معا لعلاج التسمم يكون أفضل أى أن العلاج يستخدم: ترياق (Antidotes) كولونى (Cholinolytic): لسد المستقبلات الكولونية فى الطرف البعد شبكى فتخلق حاجز لفعل السم عليها فتمنع تراكم الأسيتيل كولين المنفرد تحت تأثير فعل هذه السموم .

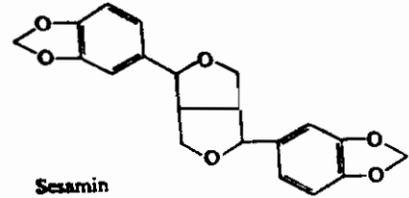
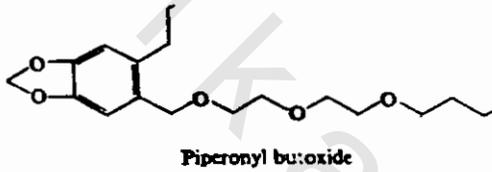
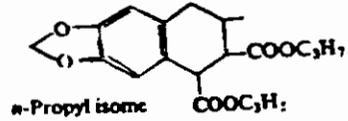
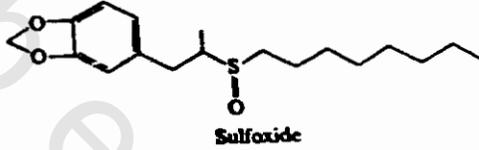
و بالنسبة لمجموعة السموم الكرباماتية والتي تتعلق آلية فعلها السام على طبيعة تركيبها الكيميائي و الفراغي كعائلة إسترات لحمض الكرباميك أو حمض الثيوكارباميك أو حمض الداى ثيوكارباميك و الذى يماثل فى تركيبه الأحماض الأمينية عموما فلها خصائص الإسترات و الأميدات وتبعاً لذلك تتفاوت درجة سمية أفرادها وفقاً لنوعية الحمض المشتقة منه و التى تتراوح فاعليتها البيولوجية من ١ جزء فى المليون على الفئران (مركب ألدكارب) إلى ٧٠٠ جزء فى المليون للفئران عن طريق التعاطى بالفم (Oral administration) كما فى مركب كارباريل .

R-S-CS-NH ₂	R-O-CS-NH ₂	R-O-CO-NH ₂
مشتقات حمض الداى ثيوكارباميك	مشتقات حمض الثيوكارباميك	مشتقات حمض الكرباميك
Dithio carbamic acid	Thiocarbamic acid derivatives	Carbamic acid

كما تتفاوت درجة إختيارية السمية بها (Selective toxicity) لنوعية الحمض المشتقة منه . وتتميز غالبية أفراد هذه المجموعة بأنها عرضة للتحلل المائى فى الوسط القلوى و الحامضى لمشتقات غير سامة يتخلص منها الكائن الحى بسهولة (Elimination) فتحللها المائى يفقدها فاعليتها البيولوجية ونشاطها السام وهو ما يعتمد و يرتبط بنوعية الإرتباط على ذرة النتروجين والإستبدال عليها خاصة إذا ما كانت معظم جزيئاتها ذات درجة ذوبان عالية فى الماء تفوق بذلك مجموعتى السموم الهيدروكربونية العضوية الكلورينية و الفوسفورية (Chlorinated Hydrocarbons & Organophosphorus poisons) حيث تتراوح بين ٤٠ - ٣٧٠٠ جزء فى المليون فى نفس الوقت تتميز أفراد عائلاتها الثلاث بانخفاض درجة ثباتها الكيميائى خاصة بارتفاع درجة الحرارة والتغلب على ذلك يتم بالإستبدال خاصة على ذرة النتروجين وكل أفراد عائلات هذه المجموعة مناهضات لإنزيم الأستيل كولين استريز (Anti cholinesterase) بالجهاز العصبى خاصة بآماكن الإتصال الكولينية (Cholinergic) حيث تبلغ فترة نصف الوقت للمثبط فى عملية تثبيطه ٣٠ دقيقة فى حين تبلغ بأفراد عائلات مجموعة السموم الفوسفورية العضوية ٤٠ - ٨٠ دقيقة وهو ما يتيح لها الفرصة فى تثبيت نفسها جيداً .

كما تتميز أفرادها بناء على طبيعة تركيبها الكيميائى و البنائى الفراغى بعدم تجمعها أو تراكمها حيويًا بالأنسجة خاصة الدهنية (Bioaccumulation) كما أنها لا تفرز بلبن الثدييات لصغارهن أثناء الرضاعة . فى نفس الوقت

تنهار أفراد هذه المجموعة حيويًا من خلال عمليات تحليل مائي إنزيمية بإنزيمات الاستيريزات (Esterases) و التي تهاجم أكسجين الإستر في حين تهاجم إنزيمات الأميديز (Amidasases) رابطة الأميد وتهاجم مجموعة إنزيمات مونو أكسجينيز (Mono oxygenase) رابطة (R - O) وتنشط هذه المجموعة من السموم في وجود البروبيل بيوتوكسيد Propyl Butoxide و السيسامين (Sesamine) ، ن - بروبيل أيسوم (N-propyl isome) و السلفوكسيدات (Sulfoxides)



فأفراد عائلة مشتقات حمض ن - ألكيل (أريل) كرباميك (N-alkyl (Aryl) Carbamic acid derivatives وهي ذات سمية عصبية لامة عالية (High Contact Neuro Toxicant) علاوة على تأثيرها المعدي وذلك ما يتوقف على طبيعة التركيب الكيميائي للجزيئ فمعظم أفرادها تتبع مرتبة السمية (Category of 1 toxicity : Class 1) فالجرعة القاتلة للنصف بالفم للفئران تتراوح بين ١٦-٢٥٠ ملليجرام / كيلو جرام من وزن الجسم بإستثناء مركب الكارباريل : سيفن والتي تبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران بالفم (LD₅₀) هي ٢٩٧ ملج / كج من وزن الجسم فترتبط نشاطها البيولوجي وفعاليتها العالية بقوة جهد مناهضتها لإنزيم الكولين استيريز (Anti cholinesterase) بأجسام الفقرات واللافقرات ومما يصاحبه من تراكم للوسيط الكيميائي الناقل : أستيل كولين (Chemical mediator transmitor Acetyl Choline) مما ينهك الجهاز العصبي (Violate) عند وصولها لدم الحيوانات وبتراكيزات صغيرة تحدث فعل سالب (Negative action) على جهاز التكيف العصبي (Neuro humoral system) والإندوكرين ولها فعل مثبط سام على الجنين (Exhibit embryo toxic) كذلك

فعل طفري (Mutagenic effect) أما التعرض لتركيزات عالية منها فيؤدي لتكوين النيتروز أمين المسرطن (Carcinogenic nitrose amine) ويلاحظ أن تأثيرها المسم يكون سريع بهيئة صدمة (Knock down) مما في حالة أفراد عائلات مجموعة السموم الفسفورية العضوية السابقة إلا أن غالبية أفرادها خاصة عند التركيزات المنخفضة يتمكن إنزيم الأستيل كولين استيلاز من إستعادة نشاطه مرة أخرى (Recovery) عقب التسمم ببطيء شديد وهو سبب كون عرض الشلل (Paralysis symptom) ظاهرة عكسية (Reversible Paralysis) وهو ما يعضد بأن فعلا يتعلق كثيرا بتركيبها الكيميائي كإسترات لحمض الكارباميك .

ونظرا لشدة سمية مركبات الكاربامات فقد قامت الشركة المنتجة لها بإشتقاق (Derivatization) مركبات تعرف بالمثيل كاربامات وذلك بإستبدال إحدى نرتي الهيدروجين بمجموعة أمين وهي ذات سمية منخفضة للثدييات والإنسان وسمية عالية جدا لللافقاريات المستهدفة (Target invertebrates) خاصة مفصليات الأرجل وعلى وجه الخصوص الحشرات ، وبإستبدال ذرة الهيدروجين الثانية بتخفيض فاعليتها كمبيدات آفات .



كذلك تم إشتقاق مركبات ذات سمية متخصصة (Specific Slectivity) من خلال إستبدال ذرة أو نرتي الهيدروجين المعلقة بذرة النيتروجين بمجاميع أخرى فعالة (مثل الألكيل أو الأريل أو ثيو داى ألكيل أو أمينو ثيو أون - سلفونيك) ويرجع ذلك لنوعية إختلاف مسارات تمثيلها بالثدييات والحشرات والنبات تبعا لإختلاف صفاتها الطبيعية والكيميائية . ويلاحظ أن تأثيرها على الحيوانات يكون كولينى (Cholinergic effect) كالانزيم (Eserine) والذي يثبط الأستيل كولين ، بينما معظم الكاربامات الحشرية تثبط الأليستيريز خارج و داخل الجسم (In - vitro & In-vivo) .

وجد العالم كاسيدا Casida وآخرون أن المركبات الكارباماتية الغير متأينة (Unionized) لا يوجد بها إرتباط عام بين مناهضتها للإنزيم وفاعليتها كسموم حشرية و أن المركبات المناهضة للإنزيم كانت غير سامة للذباب (بارا نتيروفينيل أيزوبروبيل كاربامات) والمركبات السامة للذباب كانت فقيرة في مناهضتها للإنزيم (داى ميثيل كارباميك فلوريد) .

هنا يظهر تساؤل : لماذا العديد من المواد الكرباماتية مركبات ممتازة كمثبطات للإنزيم : فاعلية بيولوجية عالية بينما المركبات الكرباماتية الطبيعية كالعقاقير الدوائية ليس لها فعل سام ؟

والسبب الممكن إفتراضه بدقة هو التقدم في حالة المماكنات للفوسفات العضوية المتأينة ، فالحشرات لا تستخدم الكولين استيريز فى الإتصالات العصبية العضلية فالكولين استيريز الحيوى كله مركزى ويحمى بواسطة نظام حاجزى يعوق نفاذية الجزيئات المتأينة فكل الكربامات الطبيعية متأينة (Ionized) أو مواد قابلة للتأين (Ionizable) ولهذا تأثيرها بسيط على الحشرات . ولم يظهر إفتراض للأن بأن الكربامات يمكن وأن تسبب نزع الميلين (Demyelination) حيث لوحظ تأثير طفيف للكاربازيل على نزع الميلين .

أما أفراد عائلة مشتقات حمض الثيوكارباميك : (Thio carbamic acid derivatives) فتعمل كسموم حشرية (Insecticides) ونيماطودية (Nematicides) وحشائيشة (Herbicides) كمواد مضادة للتمثيل بالحشائش (Anti metabolism) علاوة على إرتباطها بالأحماض الأمينية فتركيبها البنائى وكما سبق تمائل التركيبية العامة للأحماض الأمينية من حيث إحتواء جزيئاتها على مجموعة أمين (NH) و كربونيل (-CO-) والمتوقفة بدورها على نوعية الحمض المشتقة منه والقادران على تكوين روابط هيدروجينية مع كلا من المكونات الكهروسالبية و الكهروايجابية للبروتين وأيضاً إرتباطها بالجلوكوز فتثبط النمو فتأثيرها يماثل تأثير الكوليسيسين (Colchicine) حيث تؤثر على الأعضاء المرستيمية خاصة على إنقسام الخلية (mitotic) حيث تتضرب عمليات الإنقسام الخلوى وتزيد من عدد إنقسامات الكروموسومات وبالتالي (Polyploids) أي أن لها فعل منظم للنمو وكسر طور السكون وجفاف الثمار وعدم اثبات البذور والبراعم لتأثيرها المثبط على انقسام الخلية مسببة خلل بالانقسام الاختزالى .

كما أنها تحدث إضطراب وتثبيط لعملية الفسفرة التأكسدية فتثبيطها للفسفرة يحدث خلل فى عملية إقتران الطاقة :تفاعل الفسفرة التأكسدية : (Oxidative phosphorylation reaction) وإنخفاض جزيئات الأدينوسين ترى فوسفات مما يؤدى لقلب ميزان الطاقة وإضطراب التفاعلات الميتابولزمية

القاعدية . وكذلك تعوق ترتيب وتعاقب أحماض الريبونوكليك (RNA) أى التفاعلات الميتابولزمية أيضا .

كما أن لها تأثير تثبيطي على عملية التمثيل الضوئي : تثبيط تفاعل هيل (Hill reaction) وتثبيط عملية التنفس . كما أن لها تأثير مثبط لتمثيل البروتين وزيادة نشاط إنزيم الدياستيز والأميليز والإنفرتيز .

ويكون فعلها عن طريق الملامسة (Contact effect) فتقتل جميع الخلايا التى تصل إليها وبدون تفريق لتمائل الكيمياء الحيوية لكل أنواع الخلايا حيث يتوقف التخصص هنا على مقدرة المركب على النفاذ والتخلل وهو ما يستدعى معه التغطية الشاملة أو يكون فعلها جهازى (Systemic) وهنا تدخل عن طريق مسارين :

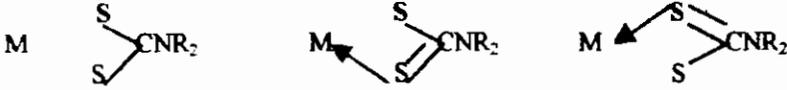
مسار دهنى : (Liqid route) : وهنا يكون لجزيئى المركب قابلية عالية للذوبان فى الدهون لتخترق الكيوتيكل بصورة جزيئات غير متأينة محبة للدهون (Lipophilic) وهى فى نفس الوقت كارهة للماء (Hydrophobic) أو فى صورة أحماض أو إسترات ذات وزن جزيئى عالى أو أملاح لأحماض مع قواعد ضعيفة ولهذا تجهز فى صورة مركبات قابلة للإستحلاب فى المله ليسهل إختراقها للإنسجة ذات الطبيعة الليوبروتينية .

مسار مائى : (Aquous route) : وهنا يكون لجزيئى المركب قابلية عالية للذوبان فى الماء وهنا تتحرك مع المركبات الغذائية فتصعد عن طريق خلايا الخشب .

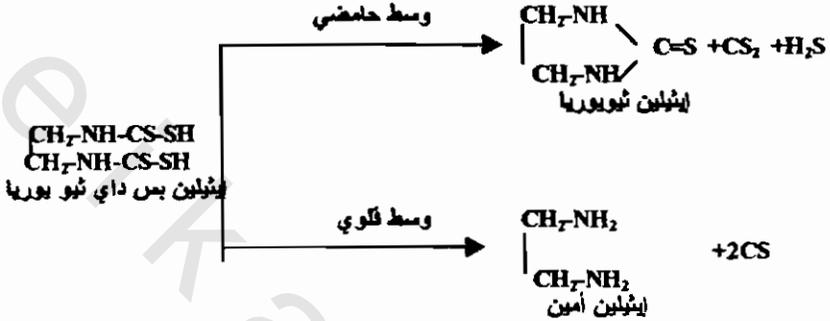
ويؤدى إرتفاع درجة الحرارة لتحلل هذه الإسترات خاصة القابلة منها للتبخر والتطاير والإسترات الأكثر تطائرا أكثر فاعلية وعليه فطبيعة التطاير والذوبان فى الماء ذات أهمية كبيرة فى إمتصاصها .

أما أفراد عائلة مشتقات حمض الداى ثيوكراميك (Di thio carbamic acid derivatives) وتأخذ التركيب البنائى : (R-S-CS-NR') وهى مواد ذات سمية منخفضة تزداد سميتها بالوسط القلوى وتحلل بالوسط الحامضى مثل أملاح الزنك والنحاس والمنجنيز كحمض اليثيلين بس داى ثيو كاراميك والشائعة الإستخدام للوقاية من الأمراض الفطرية (Fungal diseases) بالملامسة فتوقف النمو الفطرى (Genostatic action) وتوقف نشاطه الحيوى ولها فعل وقائى ، فتركيب هذه المشتقات المخلبى (Chelating agent) يجعل لها القدرة على

الدخول في التفاعلات مع المعادن (Metals) بسهولة نظرا لوجود مجموعة (S-CS-NR₂) لوجودها بصورة قابلة للتأين :

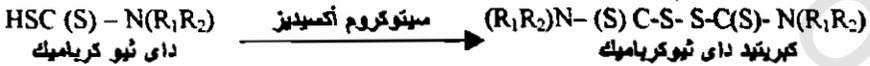


وحمض إيثيلين بس داي ثيوكارباميك غير ثابت وينهار بسرعة في الوسط الحامضي إلى إيثيلين ثيووريا بينما في الوسط القلوي إلى إيثيلين أمين :



وتلعب هنا طبيعة المجموعة الاستبدالية المرتبطة بذرة النيتروجين بالمركبات ثنائية الألكيل للداي ثيوكارباميت دورها الفعال في زيادة السمية فكما قصرت السلسلة كلما زادت السمية (والعكس صحيح) ولكن في نفس الوقت يزداد ميلها للذوبان في الدهون وبالتالي زيادة درجة نفاذيتها خلال الغشاء البروتوبلازمي كذلك تزداد درجة سميتها بالوسط القلوي حيث أن الوسط الحامضي يساعد على زيادة سرعة التحلل خاصة لأملاح داي ميثيل ثيوكارباميت كما أن لدرجة أس تركيز أيون الهيدروجين (PH) أثره على معدل الأكسدة والإختزال (فوجد أن فترة نصف الحياة لمركب الثيورام هو ١٥ ثانية / pH=3 وتصل الى ٤٨ ساعة / pH=٦)

وأملاح حمض الداي ثيوكارباميك تتأكسد بسهولة حيويًا لمجموعة إنزيمات السيتوكروم أكسيداز (Cytochrome Oxidases)



كما تمتاز بسميتها العالية للحيوانات من ذوات الدم الحار خاصة عن طريقى الفم والجلد .

أيضا تمتاز بعدم ثباتها فتحللها الضوئي (Photolysis) والحرارى والمائى خاصة بين حبيبات التربة والأنسجة النباتية يودى بدوره لإتخفاض أثرها المتبقى (Short Residual effect) مما يقلل من خطورة درجة سميتها .

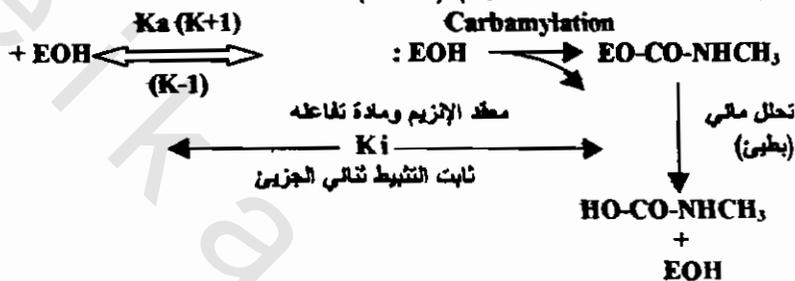
وتتدهار حيويا (Biotransformation : Metabolism) بالكائنات الحية الدقيقة والنبات إلى حمض داي ثيوكارباميك والذى يتفاعل بدوره مع المعادن الحيوية بالجسم كما سبق أو مجاميع الثيولو أو الكبريت أو السلفهيدريل (-SH) بالإنزيمات ، وغالبا ما تتدهار مشتقاته فى مواجهة الظروف البيئية (Environmental conditions) خلال شهر ونصف .

كما يودى طهى (تسخين) المنتجات الغذائية المحتوية على متبقياتا إلى مكونات متطايرة مثل ثاني كبريتيد الكربون (CS_2) وداى هيدروجين سلفيد (H_2S) وداى ميثيل أمين وإيثيلين ثيووريا و الأخيرة مركب ثابت وتتدهار فقط بتعرضه لعوامل التحلل الضوئى .

كما تتميز هذه المشتقات بدرجة من التراكم الحيوى (Bioaccumulation) الخفيفة كما أن لبعض أفرادها تأثير توالدى أو تبرعمى (Blastomogenic) ويودى إستبدال ذرة الهيدروجين المتصلة بكبريت الحمض بعنصر معدنى كالزنك أو الحديد أو النحاس أو الزئبق أو الصوديوم تتكون مشتقات لها صفات طبيعية معينة (تتوقف الطبع على التركيب البنائى للجزيئى) أو بأصول عضوية (كالميثيل والإيثيل والبروبيل تنتج مركبات فعالة كسموم فطرية (Fungicides) لها تأثير لاس قوى على البكتريا كسموم بكتيرية أيضا (Bactericides) .

ويلاحظ أن فاعليتها البيولوجية للفطريات تختلف باختلاف التركيب البنائى للجزيئى فتبعاً لتصميم هذه التركيبية تتفاوت قتلها لنوع فطر عن آخر حيث أن بعض الفطريات تحتوى فى تركيبها على بعض الأحماض الأمينية أو المواد الضرورية للنمو تعمل كمواد مضادة لسمية هذه المركبات وقد تودى لهدمه ولكن وبصفة عامة فإن النشاط أو الفاعلية البيولوجية (السمية) لأفرادها كمشتقات لحمض الداى ثيو كرباميك تتوقف أساسا على وجودها بصورة قابلة للتأين . ويمكن التوقع (Anticipate) بأن النشاط البيولوجى التثبيطى العالى للإسترات الكرباماتية العضوية لإنزيم الأستيل كولين استيريز والذى يحدث نتيجة تداخلات هيدروفوبية (Hydrophobic Interaction) لتكوين المعقد من الإنزيم - جزيئى المثبط الكرباماتى (Enzyme Carbamate Inhibitor)

(Complex) فهي مركبات ذات ميل ($K_a = K_{+1} / K_{-1}$) منخفض حيث أن تكوين المعقد يكون متصل : فتحدث عملية كربمة للإنزيم (Carbamylation) بتفاعل الجزيئي وإرتباطه مع مجموعة هيدروكسيل حمض السرين بالموقع الإستراتي للإنزيم من خلال عملية كربمة وتكون النتيجة تكون جزيئي إنزيمي مكربم (Carbamyated Enzyme) ويمثلها ثابت معدل كربمة هو (K_c : Carbamylation constant) وعند حدوث عملية تحليل مائي بعد ذلك تحدث عملية إزالة الكربمة (Decarbamylation) بمعدل ثابت تفاعل إزالة كربمة هو (K_3) فينفرد الإنزيم حر مرة أخرى ويمكن تمثيل ذلك بالمعادلة التوضيحية التالية ، شكل رقم (٩-٥) :



شكل رقم (٩-٥) : آلية فعل السموم الكارباماتية

ويلاحظ أن تفاعل الكربمة تفاعل عكسي (Reversible reaction) وذلك بخلاف الحال مع السموم الفوسفورية العضوية والتي كان تفاعل غير عكسي (Irreversible reaction) وهنا يتمكن الإنزيم من إستعادة نشاطه مرة أخرى حيث يكون إرتباط جزيئي السم الكارباماتي بالموقعين الإستراتي والأثيونى معا (في حين يكون بالسموم و الملوثات الفوسفورية العضوية يهاجم الموقع الإستراتي فقط حيث يعمل الموقع الأثيونى على تحديد نوعية المواد المهاجمة وهنا يكون معدل تكوين الإنزيم المكربم (EC) .

$$(EC)K_3 - (ECX)K_2 = d(EC)/dt$$

حيث أمكن اشتقاق المعادلة التوضيحية السابقة وكما اشتقت المعادلات السابقة من قبل وإن الإختلافات هنا هو الثابت K_3 (خطوة إزالة الاستئنة الكريمة) وتكون المعادلة التجريبية هي:

$$K_3 + \frac{K_2}{(I/K_d + 1)} = \frac{V_{ss} - V}{V_{ss} - V}$$

ولا تعتمد قيمة (V_{ss}) على الوقت طالما وصل التفاعل للحالة الثابتة (Steady state) وهنا تكون ثابتة لأي قيمة من قيم (I) قبل الوصول للحالة الثابتة فإذا كانت (K_3) أقل بكثير من (K_2) فإن (V_{ss}) سوف تكون صغيرة جدا. وبالأخذ في الإعتبار (V_0) والقيم الخاصة ب V_0 والتي غالبا ما تكون أو % من V_0 وبفرض أن $V_{ss} : K_3$ صغيرة جدا وتهمل فإن المعادلة السابقة تختصر للمعادلة التالية :

$$P = \frac{I}{K_d + 1} \div K_2 = T / [V \div V_0]$$

وهذه الحالة تتعلق عمليا بكل السموم الفوسفورية والكراماتية المثبطة والتي لها قيم (K_i) أكبر من 10^{-4} مول / دقيقة / 25°C م .

وفي كثير من التجارب ومع الأخذ في الإعتبار استخدام الحالة الثابتة بحيث $|I| \gg K_d$ و K_2 و $(1/K_d + 1)K_2$ وهنا $|I|K_i$ وبإستبدال K_i بالمقطع K_d / K_i نحصل على المعادلة التالية :

$$Y = \frac{V_{ss} - V}{V_{ss} - V} - (I) = K_3 + K_i$$

$$Y : \frac{y}{t} = - (K_s + K_i |I|)$$

وبتوقيع قيم y/t مقابل $|I|$ نحصل على خط مستقيم ، ميله $-K_i$ وقاطعة هو K_3

وهذه المعادلة تعطي K_3, K_i حيث تقدير قيمة K_3 بتخفيف المثبط ثم

يقاس :

$$\text{معدل الإسترجاع (Regeneration)} = \frac{d(EC)}{dt} = [EC]K_3$$

$$\text{إن } tK_3 = \ln \frac{V - V_0}{V - V_0} \text{ حيث : } V_0 \text{ هي السرعة قبل التثبيط}$$

V_0 : هي السرعة عند بداية الإسترجاع

V : هي السرعة عند الإسترجاع في اللحظة (t)

ويتوقع قيم لن ($\dot{v} - V_0 / \dot{v} - V_0$) مقابل الزمن (t) تحصل على خط مستقيم ميله K_3 وعند هذه الحالة الثابتة تكون $d(EC/dt) = \text{صفر}$

$$[EC]K_3 = [ECX] K_2$$

$$K_2/K_3 + (K_2/K_3)(I/Kd) = V_{ss} / V_{ss}-V_0$$

ويتوقع قيم $V_{ss} (V_{ss}-V_0)$ مقابل $I/[I]$ نحصل على خط مستقيم والقاطع $I / [I]$ الذى يعطى (Kd / I)

ولإستخدام المعادلة السابقة بالتجارب فإن قيمة $[I]$ يجب وأن يقل (Kd) ومعدل K_2/K_3 ولا يجب و أن يكون صغير للغاية وهذه الظروف تكون مناسبة للعديد من المثبطات .

ومعدل تحليل السموم الكارباماتية غير مرتبط بقيمة التثبيط (I_{50}) رغم كونها تتميز بثبات عالى ونشاط متبقى لكنها عكسية من حيث تفاعلها وتثبيطها لجزئى الإنزيم الذى يتمكّن من فك الارتباط مرة أخرى وإستعادة نشاطه بدرجة أكبر وأسرع عما بالسموم الفوسفورية العضوية حيث تستمر فترة نصف العمر بها عدة دقائق بينما بالسموم الفوسفورية تصل لعدة أيام .

كذلك فإن ثابت معدل إزالة الكريمة (Decarbamylation) يستغرق وقت قصير (دقائق) علاوة على أن درجة الموائمة أو الميل ليست كبيرة حيث تتوقف فقط على النواة الكارباماتية وليس على الجزء الإضافى (Rest part) كما بالسموم الفوسفورية العضوية .

وهناك آراء تشير لعدم حدوث عملية كريمة للإنزيم أى أن التثبيط لا يعتمد على وجود إنزيم مكرّم وعملية التثبيط ما هى إلا تكوين معقد بين الإنزيم والمثبط لإرتباطها بروابط إلكتروستاتيكية وقوى فان درفالز وبالتالي فهو تثبيط عكسى تنافسى يعتمد على المعقد المتكون لذا يتحلل المثبط بسرعة عالية وكلما زاد التركيز زادت السمية .

وتعد قيمة الميل (Ka) هى القوة الأولى لتقدير جهد التثبيط للإسترات الكارباماتية وطالما أن خطوة الكريمة (Kc) تعتمد لحد كبير على الموائمة فلن

عملية الكريمة تحدث بثابت معدل أسرع من المركبات ذات الموائمة المنخفضة (K_a) للإنزيم .

ويلاحظ أن قيمة ثابت معدل الفسفرة (K_2) مع السموم الفوسفورية متوسطة السرعة ($30/$ دقيقة) أما قيمة ثابت معدل إزالة الفسفرة (K_3) فهي بطيئة لأبعد حد و بالتبعية يتراكم الإنزيم المفسفر (EOP) وقيم K_2 , K_1 , K_3 وتكون تحت المستويات العادية العملية فإن المعقد للإنزيم والمثبط (EOHPx) لن يكون موجود . أما بالنسبة للسموم الكرباماتية فإن ثابت الكريمة (K_2) أكثر بطيء من السموم الفوسفورية ($1/$ دقيقة) بالطبع فيبلغ ($0.05/$ د) وأيضا ثابت الموائمة (K_a) بطيء وهذه القيم تؤدي لوجود مستويات قليلة من المعقد (EOH.Cx) ومستويات عالية من الإنزيم المكربم (EOC) تحت الظروف العملية ولكن أيضا إذا كان واحد منهم في أي مرحلة من مراحل التفاعل زال المثبط (وليكن بالدياليسيس) أو بالتخفيف العالي أو بالإمرار على السيفادكس فان الإنزيم يستعيد نشاطه بإنعكاس المعقد أو جزء منه وفي جزء آخر بواسطة إزالة الكريمة (K_3) والتي تساوى كما سبق ($0.05/$ د) وعليه يمكن حساب فترة نصف الحياة للكريمة وهي ٤٠ دقيقة حتى يتكربم كل الإنزيم وعليه يستعيد نشاطه في عدة ساعات بالدياليسيس وعليه :

أ- من الطبيعي أن نجد أن بعض جزيئات من الإنزيم المثبط في صورة ($EOH - Cx$) العكسية وبعض جزيئات الأنزيم المكربم تكون في صورة (EOC) ولكونه يوجد في صورة عكسية فإن تقدير التثبيط سوف يعتمد على تركيز المادة الأساسية للتفاعل المستخدمة في التقدير وميلها للإنزيم فإذا استخدمت مادة التفاعل لها ميل هائل كالأستيل كولين عند تركيز لحظي عالي 10^{-2} مولر فإنه يمكن وأن تستعيد كل جزيئات الإنزيم في المعقد المثبط (EOH.Cx) وعليه ينعكس التثبيط وذلك راجع إلى جزيئات (EOC) أما إذا استخدمت تركيزات منخفضة 10^{-6} مولر من مادة تفاعل ذات ميل عالي مثل خلاص إندوفينيل فإن كل الجزيئات المكربمة (EOC) وكثير من جزيئات معقد الإنزيم والمثبط سوف تتورع للتثبيط الملاحظ . ومن خلال هذه المناقشة يجب التذكير بأن الإنزيم المكربم يتميز عن الصورة المنعكسة (EOH.Cx) حيث أن الإنزيم المكربم (EOC) لا يحدث لها إزالة بالتحلل المائي ليعطى زيادة في الإنزيم الأساسي ، ولذا فالإنزيم المكربم (تفاعل المكربمة) يظهر

علي أنه عكسي من وجهة النظر الإنزيمية و طالما أنه غير عكسي من وجهة النظر هذه فإنه يكسر في هذه الخطوة .

ب- وبالرغم من أن السموم الكرباماتية تشارك مع المثبطات العكسية لحساسية الدياليسيس وأن تركيز مادة التفاعل المستخدم فإن الاختلاف هنا يكون في كون التفاعل مع الكربامات متطور وينمو مع الوقت وهذه الطبيعة المتطورة مقيدة بعاملين :

• تكوين الإنزيم المكربم (EOC) والذي يشير لإعتمادة على الوقت فإذا استخدم تركيز منخفض من مادة التفاعل الأساسية فإن وجود المعقد (EOH . Cx) يمكن تتبعة فهذا المعقد العكسي المتكون وغالبا لحظي يعنى أن (K₁) تكون سريعة لدرجة عدم إمكانية قياسها بينما (K₂) يمكن قياسها .
• لأن قياس قابت معدل التثبيط الكلى (K₂) نادر ما يواجهه بسبب عاملين حيث لحظة إضافة مادة التفاعل تعالج بواقعية إعاقة تكوين المعقد (EOH.Cx) المتكون فيبدأ الإنزيم في الإستعادة بإزالة الكريمة وفي حالة إزالة الكريمة (K₃) التي فترة نصف حياتها ٤٠ دقيقة فإنه فى خمس دقائق فإن ٩٠% من الإنزيم المكربم تزال كريمةته .

ت- والعامل الثاني هي خطوة الكريمة الكلية لا تحدث من الوجة العملية ولشرح هذه النقطة سوف تعتبر الحالة التي تكون عندها تركيز المثبط أكثر تركيزا (١٠٠ مرة) عند (K_a) وعليه فبمجرد حدوث إزالة الكريمة فإن الإنزيم (EOH) ينتج ونحصل على تفاعل حلقي وتحت هذه الظروف المفروضة فإن (K₁ , K₋₁) تكون سريعة لدرجة يهمل معها الإنزيم (EOH) ويصبح هذا النظام مستقر (Settler down) كما يلي .

→ سريعة (K₋₁ , K₁)

وعند تساوى المعدلات الحقيقية K₃=K₂

$$(EOC) K_3 = K_2 (EOH . Cx)$$

وعمليا وجد أن (K₂) = 20 (K₃) وعليه فالحالة الثابتة يصل إليها عندما تكون :

$$(EOH . CX) 20 = (EOC)$$

وهذا هو ما يكون عند حوالي ٩٥% من الإنزيم المكربم و ٥% من الإنزيم في صورة عكسية وعليه فالبرغم من أن القوسفات العضوية تثبط الإنزيم بالكامل لأن (K₃) تكون أكثر بطيء . والتثبيط الكرباماتي والمقاس

بطريقة تركيز مادة التفاعل الأساسية العالي لدرجة أن معقد الإنزيم و مادة تفاعله (EOH - Cx) تتعكس و لا يكمل سيرة و ليس من الصحيح قول ذلك فهذا الموقف يمثل أتران بين المثبط والإنزيم ويمثل حالة أتران ثابتة أصلية لأن الكربامات تخزن تتدرجيا وإذا كان التفاعل يشجع ليستمر أطول فإن كل الكربامات سوف تخرب وتفوق كل جزيئات الإنزيم .

ويظهر الدور الكبير الذي يلعبه الارتباط الهيدروفوبي (π) والنشاط الكيميائي الإلكتروني (δ) في التثبيط حيث كان تأثير الارتباط الهيدروفوبي أكثر معنوية عن التأثير الإلكتروني ومن هنا تتبين لنا أهمية النشاط والارتباط الهيدروفوبي في تثبيط الإنزيم .

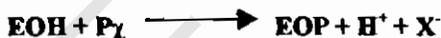
• ففي حالة الاستبدال بالوضع أورثو : فإن التأثير الفراغى (ES) يعزى إليه التثبيط كذلك وجد التأثير الهيدروفوبي أكثر معنوية عن التأثير الإلكتروني وبذا يكون التداخل الهيدروفوبي أهم من النشاط الكيميائي في التثبيط .

ففي حالة الاستبدال بالوضع ميتا و بارا: وتشير بأن الاستبدال بالحلقة والمؤدى لإنفراد إلكترونيات للجزيئى (أى الاستبدال الذى يخفض نشاط التفاعل يؤدى لزيادة النشاط المناهض للإنزيم . لذا فالمشتقات الإستبدالية ميتلا تبلغ ١٥ ضعف بارا و هو ما يشير لأهمية الارتباط الهيدروفوبي . والجدول التالى بين ثوابت حركية (كينيتيكية) السموم الكرباماتية وبفحصها يمكن القول بأن ثابت معدل التثبيط (K_i) تقيس الجهد المناهض للإنزيم ويتم إستنتاجها من قيمة ثابتي الموائمة والكريمة (K_a, K_2) ، أما ثابت الموائمة (K_a) فيقيس مساهمة الميل فى التفاعل (مدى العكسية) و ثابت الكريمة (K_2) (يقيس مدى مساهمة الكريمة وبوضوح فإن الاختلاف فى الجهد يرجع بالطبع للإختلافات فى الميل بقيمة (K_2) تكون مماثلة وكل هذه الملاحظات تحسب لصالح الموقف وهو أن المواد المكريمة وتأثيرات الإستبدالات المختلفة فقط هى المؤثرة على ثابت الميل (K_a) وليست قدرة الكريمة وهو ما يشرح بوضوح لماذا بيانات الإستبدال تبدو مساندة لوجهه النظر بأن تكوين المعقد هو ميكانيكية التثبيط .

وبالرغم من أن الإختلافات فى مقدرة المعقد تحسب للإختلاف فى الجهد وتحت تأثير ظروف التجربة فإن الصورة الوحيدة للمعقد تتبع الإنزيم المكريم لأن صيغة المعقد تتعكس بواسطة زيادة ضخمة فى مادة التفاعل المستخدمة

باستخدام تركيزات منخفضة من مادة التفاعل (10^{-6} مولر) يمكن تتبع الصيغة المحددة بسهولة ويمكن ان تكون نسبتها المئوية كبيرة من التثبيت الكلي :

فالصورة المعقدة + الإنزيم المكربم تحت ظروف مناسبة مع استخدام تركيز مثبت (Ka) فإن 1.1×10^{-6} مول من الكارباميل (الجدول السابق) وهنا ولعدة ثواني فإن 50% من الإنزيم تكون معقد وكمية قليلة تتكربم . ويمكن لأحد أن يحاور بأنه لو لم يمكن قياس المعقد المتكون وأنه تحت ظروف معينة كاستخدام تركيزات من المثبط أقل من (ka) أو تزيد قليلا فلماذا لا تهمل وتقبل النظرية: بأن تتفاعل الكربامات العضوية مع الإنزيم بتفاعل ثنائي الجزئي :



حيث أهملت المعقد المتكون وكانت في هذه الوقت كافيته لشرح العوامل المؤثرة على التثبيت الإنزيمي . ومن المهم هنا معرفة المماكن الصحيح مع التحلل المائي القلوي للفوسفات العضوية والكربامات العضوية



وكثير من الاختلافات في المركب C_x مثل طبيعة المجموعة (x) والتي لها تأثيرها على المعادلتين السابقتين مباشرة ، كما أظهر ذلك العالم Aldridge فالمعادلة السابقة تفاعل إستبدالي نيوكليوفيلي فإذا أُعتبرت مجموعة الهيدروكسيل (OH) مادة متفاعلة أو تفاعل إلكتروفيلى فإنها ستكون ملائمة للجدول السابق ، وبالتالي فإستبدالها بإستبدال إلكتروفيلى فإنه يسرع المعادلة الأخيرة وسيكون لها نفس التأثير .

والأجابة ستكون هنا أنه تحت نفس هذه الظروف يمكن لأي واحد تجاهلها فهذه النظرية تعمل تتبعات متطورة غير دقيقة للتبع عندما يزيد تركيز المثبط فهي تتبع في أي وقت بأنه يمكن لأي فرد أن يشك في تركيز المثبط (CX) أو الشك في معدل تكوين الإنزيم المكربم (EOC) لأن هذا المعدل يحصل عليه بواسطة K (EOH) (CX) ، وعلى النقيض فالنظرية الأولى تظهر بأنه بمجرد ما يصل تركيز المثبط لاعلى من (Ka) فطبيعيًا كلى الإنزيم (EOH) تختفى وترتبط بالمعقد في الصورة (EOH . CX) لأن معدل تكوين (EOC) لا يمكن وأن يزيد مطلقا عن K_2 (EOH.CX) ومضاعفة تركيز المثبط ليس له تأثير على معدل التثبيت .

ودعنا الآن وباختصار نعتبر أن العلاقة بين التركيب الكيميائي للكربامات ونشاطها المناهض للإنزيم والتي تتضمن عمل الباحثين فوكوتو و ميتكالف (Fukuto & Metcalf) حيث أصبح من الواضح وببساطة أن القيمة النسبية : ثابت معدل تفاعل التثبيط (KI) و معدل ثابت التفاعل ولأن الميل وبينما هي إحدى المكونات الوحيدة للمعدل (Ki) ، فالمتغير الأولى في الاختلاف في ثابت معدل التثبيط (ki) هو استخدامهم المناسب وبالرغم و حقيقة الإنزيم المثبط والذي لوحظ في الصورة المكربمة وليست المعقد (EOH Cx). كما أقترح في مصطلح الميل حيث يمكن تلخيص ما أشار إليه ، فالنتائج الكلية كانت قريبة من التوقيع الغير مكمل أو متمم للكرباميت للإنزيم هو الإحتياجات السائدة للتفاعل المضاد للإنزيم أكثر من العوامل الإليكترونية والتي هي أكثر أهمية بالنسبة للفوسفات العضوية عن أهمية العوامل الفراغية.

فالشكل الأمثل يظهر قريب للأستيل كولين ، وطالما كون الأيونية المناهضة للإنزيم ليست مييدات آفات (Pesticides) فإن المماكنات القريبة من الاستيل كولين مثل المركب (١) وهو مناهض قوي للإنزيم ولكن ليس مييد أما المركب (٢) ليس مثبط جيد للإنزيم لكنه أقوى ٥٠٠ مرة عن المركب الغير مستبدل ولكن ليس له نشاط أبدي :

فمن الواضح أنه بالرغم من غياب إحتتمالات الربط الكولمبية (Coulombic) بالمركب الثاني (٢) فإن الفراغنة متماثلة مع الأستيل كولين والتي تساعد في إنتاج مناهضة قوية للإنزيم والمحتملة لأن القوى الهيدروفوبية لها أهميتها في إرتباط المجاميع مثل $[-C(CH_3)_3]$ ، $[-N^+(CH_3)_3]$ للموقع الأنيوني .
والتتابع لأهمية هذه القوى هو :

• ففي حالة الميثيل فينيل كرباميت تتأكل عند أي موقع وترتيب إجتيازها هو : ترت بيوتيل = أيسوبروبيل < إيثيل < ميثيل < غير مستبدل

وفي أية مركبات فإن الإستبدال ميتا يكون الأملل من حيث مكان الإستبدال خاصة للمركبات ذات الجهد فمشتقات الأيزو بروبييل حيث يكون معدل الفعل المناهض للإنزيم صفر : ١ ، ١ P,200 m

• وعلى النقيض فعند إحلال الألكوكسى الفينيل محل الألكيل فإن الموضع أورثو يكون الأملل وبالنسبة لمشتقات الأيزوبروبييل فإن الإحلال أورثو يكون ١٤٥ ، ميتا يكون (١٠) وبارا يكون (١) وهذا متوقع إذا ما كان محل الارتباط لجزء الألكيل فى الألكوكسى فى الموضع ميتا للكارباريل.

• والإنزيم المكريم سريع الإستعادة التلقائية : الإستشفاء (Recovery) عندما تكون (x) مجموعة بارا نيترو ، وعليه فمن الأهمية بمكان هو ثبات المركب ليظل بشكل معتد أطول فترة ممكنة ليحدث تأثيره السام وكما زاد تركيز المعقد الإنزيمى المثبط كلما زاد تأثيره السام فجزئى المركب السام يوجد على سطح الإنزيم وكما طال الزمن وزاد التركيز المثبط زادت السمية ، حيث ترجع السمية لمحصلة عاملين :

أ- نشاط جزئى السم فى تثبيط الإنزيم

ب- هدم المركب السام بفعل إنزيمات محللة بالجسم (Carbamic esterases) لذا تضاف المنشطات (Synergists) كالبيرونيل بيوتوكسيد (Piperonyl butoxide) والبيرونيل أيسوم لوقف هدم الجزئى داخل الجسم وإبطال مفعول نظام فقد السمية .

وبإستخدام معادلة Main لإيجاد ثابت الميل (ka) وثابت الكريمة (K₂) حيث يرى أن التثبيط يعتمد على تكوين المعقد بين الإنزيم والمثبط الكارباميتى المسبب للسمية وهى خطوة بطيئة فى تحولها للصورة المثبطة (EOC) فى حين أن هذه الصورة (إنزيم مفسفر) بالنسبة للسموم الفوسفورية العضوية هى المسببة للسمية . ويعبر Main عن الأثران الأول بثابت الميل (Ka) والمعتمد أساسا على الموائمة بعدها يقف أو يكتمل التفاعل عند أى خطوة ويعبر عن ثابت الأثران الثانى بثابت الكريمة K₂ : Carbamylation constant Kc

أما العالم Aldridge فيعبر عن جزئى المركب السام وجزئى الإنزيم يتحدا ويكونا جزئى الإنزيم المفسفر بسرعة وذلك بالمرور على الإنزيم المفسفر (EP) وبالتالي لا يهم خطوة الأثران الأول فعند حساب ثابت الفسفرة (Phosphorylation Constant K_p K₂) وجد أنه ليس هو الأساس فى سميته

الكربامات ، فمركبات عديدة لها تأثير مختلف في السمية ولكنها ذات ثابت (K_2) متساوي لأن مجموعة الفينيل تخرج وتبقى نواة الكربامات وعليه فليس لقيمة (K_2) أساس للسمية . فإذا كان الأتزان الأول سريع فيكون للمركب تأثير قوى على الإنزيم ، أما إذا كان بطيء فإن المركب يعتبر ضعيف ، كما أنه لايد من توافر شكل فراغى معين ينتج الموائمة بين جزيئى السم والإنزيم لكى يثبت نفسه جيدا على سطح الإنزيم ، فالمركب سريع الإتحلال والأكل ثبات هو المركب ذو التأثير البطيء من حيث السمية والعكس بالسموم الفوسفورية .

وبما أن $[1/K_2 + K_a/K_2] - 1/I = \Delta t / 2.3 \text{ Log } V$ وبالضرب في i

$$K_2/K_a = K_i \quad \text{و بما أن} \quad [1/K_2 + K_a/K_2] I = [\Delta t \cdot I / 2.3 \text{ Log } V]$$

$$i/K_2 + 1/K_i = i \cdot 1/K_2 + 1/K_a = i/p$$

- والسموم الكرباماتية تتفاعل مع الإنزيم بالتنشيط التنافسى والغير تنافسى وعلى ذلك فتأثير التنشيط (K_i) يساوى ثابت الميل (K_a) فى نظرية Main
- وعند دراسة العلاقة بين ثابت التنشيط (k_i) وقيمة ثابت هامت (δ) وجد أن
- أ- المجاميع الساحبة للإليكترونات (-1) لها قيمة موجبة (δ^+) وقيمتها منخفضة لثابت التنشيط (K_i)

ب- المجاميع الطاردة للإليكترونات (+1): لها قيمة سالبة (δ^-)

وقيمتها مرتفعة لثابت التنشيط (K_i) فيزداد التنشيط .

- وحيث أن ثابت معدل الارتباط (K_i) هى ثابت يعتمد على العاملين (E) (I)



وجد أن ثابت معدل التفكك (k_i) (Dissociation contant) تساوى :

$$K_i/K_{-1} = [E][I] / [EI] = K_i$$

فكلما زادت قيمة K_i كلما زاد التنشيط والعكس صحيح والمعتقد أن

الإنزيم المثبط $[EI]$ تتكون مرة واحدة وبسرعة (K_1) وتتحلل مرتين :

- مرة إلى $[EI]$ وبسرعة (K_2) .

- مرة إلى $[E][I]$ وبسرعة (K_3)

وبما أن التفاعل من مرتبة الصفر ، لذا لا يمكن وضعهم بمعادلة واحدة

لميخائيلس فى الصورة: سرعة الاختفاء/سرعة التكوين $K_2 + K_3 / K_1 =$

أى أن المعادلة تعتمد على ثابت الأتزان K_1, K_2 (سرعة التفاعل العكسى)

وبما أن $K/K_3 + K_2 = 1/K_m$ إذن $1/K_2 = 1/K_m$ وعندما تكون سرعة تكوين المعقد عالية أي أن قيمة (K1) كبيرة تكون قابلية الإنزيم لمادة تفاعله عالية وعندما تكون منخفضة أي أن قيمة (K2) صغيرة تكون قابلية الإنزيم لمادة تفاعله منخفضة .
 إذن الموائمة (Affinity) = ثابت الميل = $1/K_m$
 والجدول التالي رقم (٩-٦) يوضح مقارنة بين السموم الفوسفورية والكريماتية العضوية من حيث سمات تثبيط الإنزيم

جدول رقم (٩-٦): مقارنة بين السموم الفوسفورية والكرباماتية من حيث تثبيط الإنزيم

السموم الكرباماتية العضوية	السموم الفوسفورية العضوية
<ul style="list-style-type: none"> تتم الإستعادة التلقائية لنشاط الإنزيم ببطيء (بفائق) العامل المهم في التثبيط هو فترة تثبيط جزئي المثبط على سطح الإنزيم النسبة المئوية للموت نتيجة التعرض منخفضة لزيادة نسبة LD_{50} تفاعل الكريمة غالبا ما يكون عكسي التثبيط يكون بمهاجمة الموقع الإستراتيجي والأنبيوني تشفى الكائنات من التسمم بعد حدوث الشلل 	<ul style="list-style-type: none"> تتم الإستعادة التلقائية لنشاط الإنزيم ببطيء (ساعات - أيام) العامل المهم في التنشيط هو إعادة تنشيط نرة الفوسفور النسبة المئوية للموت نتيجة التعرض كبيرة تفاعل الفسفرة غالبا ما يكون غير عكسي التثبيط يكون بمهاجمة الموقع الإستراتيجي فقط لا تشفى الكائنات من التسمم بعد حدوث الشلل

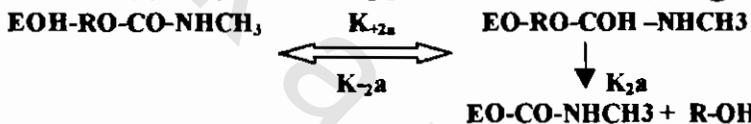
ومن الوجهة الخاصة بالشلل (Parallelism) والتي أدت لمقارنات بين التركيب البنائي و الفراغي لجزيئات السموم الفوسفورية والكرباماتية العضوية من حيث تثبيطها للإنزيم مما يجعلنا نتوقع بأن خطوة الكريمة (Carbamylation step) والتي يمثلها ثابت معدل التفاعل (K_2) سوف يكون لها نفس الحساسية للخواص الإليكتروفيلية للإستبدالات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

وبالرغم من الحقيقة والتي تتصل بالإستبدالات الإليكتروفيلية في حلقة الفينيل تريد من التحلل المائي القلوي في الإتجاه المتوقع فن قيم الكريمة (K_2) للميثيل كرباميت تظهر علاقة موجبة بين ثابت هامت (δ) والثابت ثنائي الجزئي (K_i) و بالتالي ثابت معدل الكريمة (K_2) لأن :

$$(K_i) = K_d / K_2 \text{ في التجارب القصيرة والثابت } K_d \text{ يكون ثابت .}$$

وبالرغم من عدم الوضوح من حيث صفة عدم الحساسية للثابت K_2 للميثيل كربامات إلى تأثير هامت (δ) حيث كان هناك شك بأن التفاعل الكلي بين الفينيل ميثيل كربامات والإتزيم يماثل تماما ميثله مع مجموعة الهيدروكسيل (OH) والتوقع الوحيد المقدم لشرح البارادوكس (Paradox) والذي تم إستباطه من موقف مماثل في التحليل المائي للاستيتانيليد (Acetanilide) وأفترض أن التفاعل الكامل لثابت الكريمة (K_2) يتقدم خلال خطوتين : الأولى : بإعتماد موجب على ثابت هامت (δ)

الثاني : 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 10×2^1 في بعض الحالات خاصة لأن الميكانيكية الخاصة في الميثيل كربامات تتضمن إزالة بروتون من المجموعة ($NHCH_3$) - 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 وإنتقاله حتى مكان التأثير بالمستقبل البيوكيميائي أو الحيوي فغالبا ما تظهر الفاعلية العالية مع الحلقات العطرية مما يشير بجلاء لأهمية تفاعل إرتباط هذه الحلقات و سطح المستقبل الحيوي ، فنجد أن فاعلية مركب :

فينيل أيزو بروبييل - ن - ميثيل كربامات تعادل ١٠٠٠ مرة قدر شبيهه المركب أيزو بروبييل 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 در فالس (Van der walls) خاصة بالوضع أورثو ، جدول رقم (٧-٩) .

جدول رقم (٧-٩) : تأثير الإستبدالات المختلفة (حجم ومكان الإستبدال) والوزن الجزيئي لجزيئي السم على الفاعلية البيولوجية

المركب ومكان الاستبدال	PI ₅₀	الموامة (Ka)	LD ₅₀
المركب بدون إستبدال	١٠×٢ ^{-٤}	١	٥٠٠
أورثو - فلورو	١٠×١,٦ ^{-٤}	١٢	٢٥٠
أورثو - كلورو	١٠×٥,٠ ^{-٤}	٤٠	٧٥
أورثو - برومو	١٠×٢,٢ ^{-٤}	٩١	٦٠
أورثو - يودو	١٠×٨,٠ ^{-٤}	٢٠٠	٩٠

كذلك تزداد السمية للجزيئي السام الكرياميتي بزيادة حجم المجموعة المستبدلة على النواة العطرية ن - ميثيل كرباميت حيث كانت السمية بالبيوتيل (ثانوى) أكثر من الأيزو بروبييل = تريت - بيوتيل < الإيثيل < الميثيل ، و 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 الكرياماتي 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 البروبانول كما بمركب الكاربازيل . كذلك تؤدي زيادة الوزن الجزيئي لجزيئي الملوث السام الكرياماتي وذلك من خلال الإستبدال إلي اختلاف وتفاوت درجة السمية ونوعيتها وهو ما يتضح من الجدول التالي رقم (٩-٨) مع مركب الكاربوفوران (Carbofuran) :

جدول رقم (٩-٨) : تأثير الاستبدالات بمركب الكربوفوران من حيث تأثير الوزن الجزيئي على مستوى السمية

LD ₅₀ للفران (ملح/كج)	LD ₅₀ للذئباب بـ المغم (ميكروجرام/حجم)	الإستبدالات محل فرة هيدروجين مركب كلربوفوران
٥٠-٢٥	٣,٧	ثيو فينيل (S-phenyl)
٢٠	١,٠	ثيو 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	فرة هيدروجين : كلربوفوران (Carbofuran)
٧٥-٥٠	٩,٠	بارا-توليل ميثا-ثيو أورثو-ترت-بيوتيل
١٠٠-٥٠	٩,٠	٢-كب و ٤-ذليل (2-S, 4-xylyl)
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 جزينات السم سريعا بالجسم . في حين يشير السهم رقم (٢) لاتجاه انخفاض السمية بالنسبة للذئبيات (الفران) وذلك لسرعة تمثيل السم بالجسم (Metabolism) . أما السهم رقم (٣) فيشير إلى ارتفاع درجة السمية نتيجة صعوبة تمثيل جزينات السم بالجسم . كذلك فقد أوضح ميتكالف وفوكوتو Metealf & Fukuto تأثير الإستبدالات في مركب ألكيل ن-ميثيل كربامات (Alkyl (R) - n - methyl Carbamate) والتي تتوافق وزيادة حجم مجموعة الألكيل الأستبدالة ، جدول رقم (٩-٩) حيث كانت فاعلية البيوتيل (الثانوي) أكثر من الأيزو بروبيل والذي يتساوى مع ترت - بيوتيل وكلاهما أكثر سمية عن الإيثيل فالميثيل وهو ما يعزى تأثيره أساسا إلى قوى فان درفالس :

جدول رقم (٩-٩): تأثير الإستبدالات علي مركب الكيل - ن-ميثيل كربامات

الموائمة (kca)	I ₅₀	ن-ميثيل كرباميت
١,٠٠٠	١- ١.٠ × ٢	المركب بدون إستبدال
١,٤٠٠	٥- ١.٠ × ١,٤	O-CH ₃
١,٥٠٠	١١- ١.٠ × ١,٣	O-C ₂ H ₅
٣٣,٠٠٠	١١- ١.٠ × ٦	O-iso-propyl
٥,١٨٠	٦- ١.٠ × ١,١	O-sec. Butyl
١٤,٠٠٠	٥- ١.٠ × ١,٤	m- CH ₃
٤٢,٠٠٠	٦- ١.٠ × ٤,٨	m-C ₂ H ₅
٥٩,٠٠٠	٧- ١.٠ × ٣,٤	m-iso propyl
٥,١٢٥	٧- ١.٠ × ١,٦	m-sec. butyl
٢,٠٠٠	٤- ١.٠ × ١	P-CH ₃
٥,٣٠٠	٥- ١.٠ × ٣,٨	P-C ₂ H ₅
٢,٩٠٠	٥- ١.٠ × ٧	P-iso propyl
١١,٠٠٠	٦- ١.٠ × ١,٨	P- sec C ₄ H ₉

كذلك لوحظ أن درجة السمية تختلف تبعا لنوع ومكان الإحلال في الجزء الإضافي حيث تغير بعض الشيء من درجة السمية جدول رقم (٩ - ١٠) جدول رقم (٩-١٠): تأثير موضع الإحلال بالجزء الإضافي بنواة الكربامات:

2 nd - Const Hydrolysis مول ^{-١} ملل ^{-١}	I ₅₀	التغير في المجموعة ⑩
٢٠٠٠	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	١- ١.٠ × ٢	هيدروجين (المركب الاصلى)
٢٨	٦- ١.٠ × ٦	أورثو - ترث - بيوتيل
٤٠	٧- ١.٠ × ٦	ميثا - ترث - بيوتيل

حيث يلاحظ من الجدول ما يلي :

١- يعطى الوضع ميثا ألكيل أقصى سمية حيث المسافة بين كربون نواة الكربامات وكربون الألكيل ٤,٢ أنجستروم (وهي نفس المسافة بين الموقعين النشطين بالإنزيم) وتقل السمية بالموضع أورثو ثم بارا بالترتيب

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

٣-ترداد السمية عند وجود إستبدالين بالموضع ميتا حيث تعطى فرصة أكبر للارتباط والتثبيت الجيد (أورثو داي أو تراى ميتيل) .

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

٥-الوضع أورثو يعطى سمية أقل لمجموعة الألكوكسى ثم يلية ميتا فبارا

٦-إستبدال المجموعة (R) بالإستبدالات التالية يكون ترتيب السمية بها كما يلى : $NO < Cl < CH_3 < C_2H_5 < iso-C_3H_7 < C_4H_9 < -N(CH_3)_3$

حيث تكمن قوة الإستبدال الأول فى الشحنة الموجبة على ذرة النتروجين ($I_{50} = 10^{-1}$) لذا فهو سام للتدييات فقط وغير سام لللافقریات (كالحشرات)

فهذه الشحنة تعوق عملية النفاذية والتخلل خاصة بالحشرات والإحلال لذرة الهالوجين يزيد من مناهضة الإتزيم بالترتيب التالى : أورثو < ميتا < بارا

أما بالنسبة لنوع الهالوجين فتكون قوة المناهضة كما بالترتيب التالى :

الفلور < الكلور < البروم < اليود (تبعا للزيادة فى القطر الذرى والحجم فى الفراغ)
ويعد تغير الكثافة الإليكترونية بتغير التركيب الجزيئى البنائى حول ذرة كربون نواة الكرباميك دورها الفعال فى زيادة الكثافة الإليكترونية تقل معها فرصة تكوين رابطة الهيدروكسيل بمجموعة السرين بالموقع الإستراتى بالإتزيم ، الجدول التالى رقم (٩-١١) .

جدول رقم (٩-١١):تأثير زيادة الكثافة الإليكترونية على ذرة الكربون وقوة المناهضة للإتزيم .

المجموعة	I_{50}	الأستيل كولين
-CO-NH CH_3	$10 \times 2,4$	١
-CO-N(CH_3) ₂	10×5	١
-CO-NH C_2H_5	10×46	٢٥.٦
-CO-N(C_2H_5) ₂	10×2	٥٠
-CO-NH $CH_2C_6H_5$	10×1	١

أما عند استبدال حلقة البنزين المسطحة بحلقة سيكلوهكسان : الكرسي (Chair) يقل النشاط السام لتلاشى الجذب ($\pi - \pi$ hydrophobics) بين حلقة الفينيل بالميثيل كربامات والموقع الأتيوني بالإنزيم .

كذلك فوجود رابطة الميثيلين بالحلقة كما في مركب البيجون (Baygon) يقلل من النشاط السام لإتخفاض نشاط مجموعة الكربوكسيل علاوة على التغيير في شكل الجزيئي وهو ما يقلل من مناهضة الإنزيم .

أيضا يؤدي تغير رابطة الإستر كاربامات إلى رابطة ثيول (C (O) - S) أو إلى رابطة ثيونو (C(S)O) أو إلى داي ثيو (C(S)S) يقلل المناهض .

كذلك فالمركبات الحلقية غير المتجانسة في صورة داي ميثيل وذات حلقة الفينيل أو استبدالها بأحادية الميثيل تقل المناهضة للإنزيم وذلك لأن الفينيل كاربامات أحادي الميثيل أكثر موائمة للموقع الإستراتي بسطح الإنزيم وأكثر كفاءة في إحداث الكريمة هيدروكسيل حمض السرين بسطح الإنزيم .

أما استبدال مجموعة ن- ميثيل لمجموعة ن-إيثيل أو ن-فينيل أو ن- نتريل تؤدي إلى إتخفاض النشاط المثبط لنقص درجة الموائمة بين الجزيئي

الناتج وسطح جزيئي الإنزيم : $C_6H_5 - CH_2 < C_6H_6 < C_2H_5 < CH_3$

ولهذا فمركبات الكاربامات الغير مستبدل بها نرات هيدروجين (-CO) (NH_2) ليس لها صفة مناهضة الإنزيم وتحللها السريع وكلما حدث إستبدال كلما زادت السمية وإتخفاض معدل التحلل .

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 الكاربامات

(ميثيل كربامات غالبا أو داي ميثيل كربامات) وكذلك على نوع الإنزيم ولكنه لا يتفاوت كثيرا ففترة نصف الحياة للميثيل كربامات الإنزيم الأسيتيل

كولين استيريز في :

فكانت بكرات الدم الحمراء (بوليفين) / pH ٧ / ٣٨ م : ١٩ دقيقة	
و كانت بمغ النياب المنزلي / pH ٨ / ٣٨ م : ٢٤ دقيقة	
و كانت بمغ نحل العسل / pH ٨ / ٣٨ م : ٢٦ دقيقة	
و كانت بمغ حشرة الناز / pH ٨ / ٣٨ م : ٣٨ دقيقة	

بينما كانت فترة نصف الحياة للميثيل كربامات بالنسبة إلى :

إنزيم البيوتريل كولين بيسيرم الحصان ٣,٦ ساعة

إنزيم البيوتريل كولين بيسيرم الإنسان ٣ سنة

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 للأستيل كولين في :

كرات الدم الحمراء (بوفين) / $PH = 25/8$ م ٥٦ دقيقة

بحشرة النار / $PH = 25/7$ م ٢٧ دقيقة

رأس الذباب / $PH = 25/8$ م ٢٤٠ دقيقة

بينما كانت فترة نصف الحياة للداي ميثيل كربامات لإنزيم البيوتريل

كولين استيريز في :

سيرم دم الحصان / $PH = 25/7.4$ م ١٠٢٠ دقيقة

سيرم دم الإنسان / $PH = 25/7.4$ م ٢١٠ دقيقة

وفي كثير من الحالات فإنه يمكن إسراع خطوة إزالة الكربمة

(Decarbamylation) والتي يمثلها معدل ثابت التحلل (K_3) بالمواد الحفازة وهو

ما يمكن تنفيذها ليس فقط خارج الجسم بل داخله (Catalysts) وهي ذات قيمة

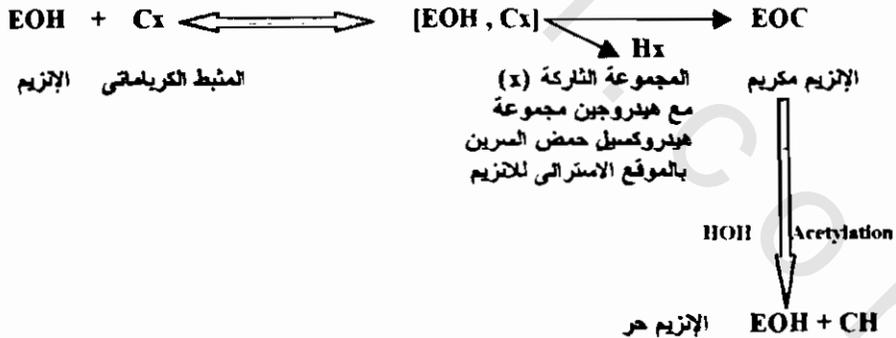
كمواد علاجية في حالة التسمم فهذه المواد ذات طبيعة نيوكليوفيلية عالية

(High Nucleophilic nature) تلعب دورها بهجومها على نرة كربون الكرباميل

(Carbonyl Carbon) وتستبدل جزئى الكرباميل بنفسها مع جزئى الإنزيم وهنا

تترك نواة المجموعة السامة الكرباماتية جزئى الإنزيم ليصبح حرا وهو ما

يمكن تمثيله بالمعادلة التخطيطية التالية :



كما يعد أيضا لطبيعة التركيب الكيميائي و البنائى و الفراغى لأفراد عائلات مجموعة السموم الهيدروكربونية العضوية الكلورونية (المكلورة) أثره الفعال على النشاط البيولوجى كمجموعة متنوعة من السموم البيئية (Environmental toxicants) و التى يكون تأثيرها الأولى يكون على الجهاز العصبى سواء بالفقاريات أو اللافقاريات ، فهي مركبات تختلف فى تركيبها البنائى ولكنها تتحد فى كونها مركبات هيدروكربونية عضوية أساس تركيبها البنائى الكيميائى هو عنصر الكربون والهيدروجين والأكسجين والكلور ولهذا تتمتع أفراد عائلاتها بثبات كيميائى (Chemical stability) وهو ما يتضح جليا فى مواجهتها لعمليات التحول الكيميائية خاصة عملية الأكسدة (Oxidation) والتحلل المائى (Hydrolysis) والتحلل الضوئى (Photolysis) حيث ترجع درجة ثباتها الكيميائى العالى لطبيعة الروابط الكيميائية بين الذرات المكونة للجزيئى كالروابط الكيميائية بين ذرات الكربون أو الروابط الكيميائية بين ذرات الكربون والهيدروجين او بين ذرات الكربون والكلور ... والتى تحتاج لكمية كبيرة من الطاقة لكسرها تصل إلى حوالى ١٠٠ كيلو كالورى فى حين ما تنتج من الطاقة ٥ كيلو كالورى مع الأخذ فى الإعتبار أن معدل ثباتها يزداد أكثر بزيادة المحتوى الكلورينى فى الجزيئى .

كما تتمتع بثبات طبيعى (Physical stability) حيث تتمكن جزيئات أفراد عائلاتها المختلفة من البقاء لمدة طويلة فنتميز بفترة بقاء طويلة (Long Residual Effect) خاصة بين حبيبات التربة حيث تصل فترة بقائها إلى مدة تتراوح بين ٢-١٥ سنة كما تبقى فى المسطحات المائية لعدة شهور أو بالأسطح النباتية أو بداخل الأنسجة لشهور وكذلك تراكمها فى المكونات الدهنية بالأنسجة المختلفة . كما تتمتع بكونها فقيرة النوبان فى الماء حيث يبلغ معدل ذوبانها النسبى (Relative stability) بين ٠,٠٢ - ١,٢ جزء فى البليون (part per billion: PPb) فى نفس الوقت تذوب وبدرجة عالية فى المذيبات العضوية خاصة مذيبات الدهون .

ومن الجدير بالذكر فى هذا الصدد التنويه إلى دورها الذى تلعبه فى إتهالك (violate) الجهاز العصبى كسموم عصبية لأمسة (Contact Neuro toxicant) من خلال أترانها الدهنى فى أغشية الأنسجة الدهنية (Addipose Tissues) مما يعوق إنتقال نبضات العصب حيث يعتمد معدل إنتشارها بالأوساط البيولوجية (Biological media) على معدل توزيعها التجزيئى : زيت

/ ماء (π : Oil / Water - partition constant) وهو معيار يرتكز على الصفات الطبيعية اللبيوفيلية (Lipophilic Properties) وتضفي الصفة السابقة على أفرادها خاصية التراكم الحيوى (Bioaccumulation) بالأنسجة الدهنية بالأوساط البيولوجية مما يؤدي بدوره لتضخم حيوى (Biomagnification) حتى تصل فى النهاية لأنواع الكائنات الراقية والمتربعة بقمم السلاسل الغذائية : Food chains) (webs) ففعل سبيل المثال مركب دوت (DDT) ومما كنانة (Analogous) كمركب ددا (DDE) ذو معامل التجزئى العالى بين الدهن والماء لذا يتراكم بالأنسجة الدهنية دون ظهوره فى الأختبارات الكلىنيكية (السريريه) ولهذا يتركز فى دهون اللحوم والألبان ومنتجاتها والبيض و يفرز فى لبن الثدييات عند إرضاعهن لصغارهن . و توجد وكذلك متبقياتا وبتركيز 10×10^{-6} جزء فى المليون (وتزداد نسبتها فى الغبار الجوى فتصل 3 جزء فى المليون فى حين تصل بالمسطحات المائية كالمياه العذبة 10×10^{-4} جزء فى المليون والمياه المالحة بالبحار 10×10^{-3} جزء فى المليون وبالتربة بصفة عامة 10×10^{-2} جزء فى المليون وتزداد هذه النسبة (التركيز) بالتربة الزراعية فتصل فى بعض الاماكن الى 2 جزء فى المليون) وإذا ما أخذنا فى الاعتبار فى هذا الصدد درجة الثبات العالية والتي تتراوح لبعض أفرادها من $30-40$ سنة وكذلك أيضا مقدرتها على التراكم بمكونات النظام البيئى (Environmental components) والتراكم الحيوى فإنه يمكننا تصور مدى الخطورة التى تصل إليها تلوث مكونات النظام البيئى .

وتزداد الفاعلية البيولوجية لأفرادها (Biological activity) بدخول الحلقات العطرية (Aromatic rings) فى التركيب البنائى لجزيئاتها مما يشير لأهمية الارتباط بين هذه الحلقات وأستبدالها وطبيعة المستقبل الحيوى (Bioreceptor) أو المستقبل البيوكيمائى (Biochemical receptor) كما تتمتع مركباتها بإنخفاض معدل تطايرها بدرجة ملحوظة (Volatilization rate) حيث يصل إلى 1.5×10^{-2} م م / ٢٠ م .

والنقاط الثلاث السابقة عندما تتجمع وتتوافر فى تركيبه بنائية لجزيئى فغالبا ما تتيح له أثر متبقى طويل فى الوقت فإنها تظهر شكل وحجم جزيئى معين له أثره على كلا من الصفات الطبيعية والكيميائية للجزيئى وأثر تلك على النفاذية والتخلل خلال جسم الكائن وإمتصاصه ووصوله لمكان التأثير (Site of action) بالمستقبل الحيوى أو البيوكيمائى والذى غالبا ما يكون

بروتيني إنزيمي (يتربك في بنائه الأولى من سلسلة ببتيدية طويلة ذات ترتيب منظم ومتعاقب من الأحماض المرتبطة ببعضها بروابط ببتيدية وهيدروجينية وكبريتية مما يكسبها التركيب الثانوي والثالثي : البعد الثالث الفراغي المتخصص ، حيث تنشأ عن تداخل وتفاعل جزئي المركب مع المستقبل تأثيرات سامة عكسية وغير عكسية (Reversible & Irreversible) تتراوح بين روابط تساهمية أسترابية تبلغ قوتها ١٠٠ كيلو كالوري / مول وهي أقوى من قوى التجاذب الإليكتروستاتيكي لذا ترتفع سميتها كثيرا لأغلب صور الحياة في حين أن الروابط الغير تساهمية (Non-covalent bond) لها فرصة التفتك عقب الإنتقال والتوزيع وإعادة التوزيع مثل قوى الارتباط الأيونية وثائية القطب .

١- عائلة مركب الدنت ومثاباته ومماكانته (DDT, Isomers and Analogous) استخدام مركب الدنت وعلى نطاق واسع (Broad spectrum) ولفترة زمنية طويلة في مجال المكافحة للأفات علاوة على استخدامه في مجال الصحة العامة (Public Health) للتخلص من ناقلات الأمراض الوبائية (Epidemiology disease vectors) كالتيقود والكوليرا والملاريا والطاعون وشجع ذلك تمتعها بدرجة سمية منخفضة للتدييات والحيوانات ذات الدم الحار (Warm blooded animals) ولهذا لعب دوره السحري المعجزة أثناء الحرب العالمية الثانية كما وصفه تشرشل حيث استخدم أثناء الحرب تعفيرا على على روؤس جنود قوات الحلفاء للقضاء على ناقلات الأمراض (القمل - البراغيث) لحمائتهم من إنتقال التيقود والطاعون والتيتانوس بين أفراد جنود التحالف حتى ظل استخدامه حكرا على الحلفاء أبان الحرب فقط .

فقد أشارت الدراسات بأن متوسط المأخوذ من متبقيات يوميا (Allowable Daily Intake : ADI) خاصة من عائلة مركب الدنت ومثاباته ومماكانته بالشخص الأمريكي ٠,٠٣ مللج / ٧٠ كج / يوم . كما تؤثر على الميكروفونا بالتربة كذلك فلها تأثير سيئ على الطيور والأسماك والأعداء الحيوية (Natural enemies) لانتشارها في الهواء الجوي وكما سبق تفرز هذه المركبات ومتبقيات بلبن الأمهات الثدييه لصغارها الرضع كما أن بعضها ينتقل خلال المشيمة من الأم إلي الأجنة .

ويلعب مركب الدددت كمركب غير مسبوق ومشابهاته (Isomers) ومماكثاته (Analogues) دورها الأولي كسموم عصبية (Neuro toxicant) على محور الخلية العصبية الحسية أكثر من محور الخلية العصبية المحركة و المغذية للعضلات المنقبضة (عدا التركيزات العالية) حيث تعزى سميتها لنفاذها وإنتقالها عبر الأغشية وقدرتها على حث غشاء محور العصب لنفاذية أيونات الصوديوم بدرجة كبيرة مع اثاره زائدة (Hyper excitation) كالارتجافات الجسم وزوائده ثم تشنجات مركزية و طرفية (central and periferal convulsions) وتختبط في الحركة مع تكرار الوقوع ثم تفقد الحركة ببطئ فشلل فموت خلال ٢٤ ساعة لفشل في عضلات التنفس .

أما الأعراض الهستولوجية فتظهر في صورة نوبان مجارى الألياف العصبية وتحلل الأنوية وخلايا المخ والعقد العصبية وتكتل الكروماتين النووي بالخلايا العصبية وتحلل أجسام جولجي وتخریب الالتقاعات العصبية العضلية كذلك فأعراضها المزمنة (Chronic symptoms) تشير أيضا لتأثيرها على الجهاز العصبى والمؤدى لتسيج معوى (Gastro Intestinal Irritation) وفقدان الشهية (Anorexia) ودوران وغثيان (Nausea) ونقص بالوزن وإجهد (Fatigue) وأنيميا تؤدي لصداع (Headeche) لإضطراب المخ ومراكز الحركة بالقشرة المخية . كما تظهر تغيرات في صورة موت موضعي (Local necrosis) الكبد ونقص عدد كرات الدم البيضاء وتضخم وزيادة وزن الكبد (٤٠%) وتظهر متبقيات المركب في البول واللين .

وينتمى المركب تبعا لمراتب السمية (Category of toxicity) الى مرتبة السمية الأولى (Class I) وهو شديد السمية جدا (Extremely toxic) فتبلغ قيمة أقصى تركيز مسموح بتواجده فى هواء منطقة عمل (Maximum Allowable Concentration . MAC wz) هو ٠,١ ملج/م^٣ هواء ويبلغ أقصى تركيز مسموح بتواجده فى المياه المستخدمة فى الشرب أو فى الأغراض المنزلية (Sanitary domestic uses : MACw) هو ٠,١ ملج / لتر ماء أما الحد المسموح بتناوله يوميا مع الغذاء أو مياه الشرب (Allowable Daily Intake : ADI) هو ٠,٠٠٥ وتتراكم جزيئات المركب حيويًا (Bioaccumulation) فى الأنسجة الدهنية كما أنه يفرز مع لبن الأمهات الثديية مما له خطورة البالغة على صحة الرضع الصغار . ولمركب الدددت معامل حرارى سالب (Negative temperature coefficient) فتزداد سميته وفاقليته

البيولوجية بإنخفاض الحرارة ولهذا فهو شديد السمية على الحشرات ويكون أقل سمية على درجات الحرارة المرتفعة أى مع نوات الدم الحار من الحيوانات كما يؤثر على الطيور والأعداء الحيويه والأسماك .

ولمركب ددت ثلاث متشابهات (Isomers) تتفاوت كثيرا من حيث درجة نشاطها البيولوجي وسميتها وثباتها و ذلك تبعا لطبيعة تركيبها البنائي و الفراغي فالمتشابه بارا-بارا-ددت (P,P- DDT): حيث يكون موضع ذرتي الكلور بالحلقين فى الموضع بارا وتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران بالفم (LD₅₀) ٢٥٠ ملج/كج فهو اعلى المتشابهات الثلاثة سمية وتعزى إليه الفاعلية البيولوجية كسم عصبى لامس يؤثر على إنزيم ATP-ase أما فترة بقاء ٩٥% من متبقياتته (10.95) هي ٣٠ - ٤٦ سنة حيث أن الروابط المكونه للجزيئى هي روابط كربون - كربون (C-C) وروابط كربون وكلور (C-CL) وكربون وهيدروجين (C-H) وكلها روابط تحتاج على الأقل إلى ١٠٠ كيلو كالورى لكسرها يتراكم المتشابه بالأنسجة الحيوية خاصة الأنسجة الدهنية كما يفرز بلين الرضاعة للأمهات الثديية لصغارها بلين ويصل الحد المسموح بتناوله يوميا (Allowable Daily Intake : ADI) هو ٠,٠٢ ملج/كج/يوم.

أما المتشابه أورثو - بارا - ددت (O,P- DDT): حيث يكون موضع إحدى ذرتي الكلور بالحلقين فى الوضع أورثو و الثانية بالوضع بارا و أقل فى سميته من المتشابه الأول بارا -بارا- ددت وثباته من المتشابه بارا- بارا لإختلاف وضع ذرتي الكلور فى تركيبها البنائية حيث يبدأ فى التحلل الحرارى فدرجة انصهاره ٧٤°م يتحول حيويًا (يمثل) بالثدييات والنبات الى ممثلات أقل سمية وثبات

أما المتشابه أورثو أورثو- ددت (O,O- DDT) : حيث يكون موضع ذرتي الكلور بكلتا الحلقين بالموضع أورثو ٢و٢- بس (أورثو كلوروفينيل) ١,١,١ - تراى كلوروايثان وهو أقل المتشابهات سمية وتبلغ نسبته بالمركب ٩٣% درجة انصهاره ٩٣°م

مما سبق يتبين كيف يلعب تصميم تركيبية الجزيئى (Structure design) شكلها الفراغي نورها الفعال من حيث السمية ومحاولات إكتشاف مماكنات أخرى فعالة للمركب علاوة على شرح آلية فعلها فالوصول لأقصى تفاعل متداخل بين تصميم هذه التركيبية والمستقبل الحيوى يجب وأن يكون الحجم الكلى للجزيئى يساوى مجموع أحجام المجاميع المكونة للجزيئى :

$$L + Z + Y + X = \text{أى الحجم الكلي للجزيئى}$$

حيث يعد هذا الحجم الكلي للجزيئى حجم حرج وأى إنحراف عنه يؤدي لإتخفاض التفاعل المتداخل وبالتالي السمية لعدم حدوث إنطباق (Fitting) قوى وجيد على سطح المستقبل حيث شكل وحجم الجزيئى الجديد لم يكن مطاوع (Fellexible) لشكل أو لإطار العمل الخارجى (Outer frame work)

فعند استبدال المجموعة (X) أو (Y) بالمجموعة (M) والمتمثلة معها فى الحجم والسمية لذرة الكلور تقريبا لم تؤدي لتغير فى سمية المركب أما عند استبدال المجموعة (X) بالمجموعة (L) ذات الحجم الأكبر من ذرة الكلور و عند إستبدال المجموعة (Y) بالمجموعة (Z) ذات الحجم الأصغر من ذرة الكلور أدى ذلك لضياح سمية المركب .

وباختيار ٢٥ مركب مماكن لمركب ددت ولهم نفس التركيبه البنائيه العامه حيث (X) و (Y) مجاميع هالوجين أو ألكوكسى أو ألكيل أو ثيوالكيل ، ثم حساب معاملات الإنحدار لها وقياس معامل الارتباط بين التركيب والسمية بدون إضافة أو بإضافة المنشط برونيل بيوتوكسيد (piperonyl butoxide) وجد أن أعلى ارتباط يكون بين ثابت الإستبدال ذو التأثير الفراغى (Es) و (E^{2s}) والمشير لأهميه العلاقة بين شكل وحجم الجزيئى الفراغى والسمية ، وهو ثابت مشتق من ثابت معدل التحلل الحامضى والقاعدى للإسترات :

$$P^* \delta^* - b(K/K_0) = a(K/K_0) = (Es) \text{ ثابت الإستبدال ذو التأثير الفراغى (Es)}$$

(Esteric Substitution constant : Es)

حيث : K , K₀ هي ثابت معدل التحلل للمركب الغير مستبدل والمستبدل
P* : هي ثابت التفاعل ويمثل لقيمة (P) بمعادلة هامت

حيث تأخذ العلاقة بين التركيب البنائى و النشاط البيولوجى :الفاعليه (Es) شكل قطع مكافئ (Parabolic) .

مما سبق نستنتج أن مماكنات مركب الددت الأصغر منه أو الأكبر منه من حيث حجمها الفراغي و شكله غير فعالة (Inactive) ، ومع وجود ظاهرة الرنين (Resonance) بالمركب يمكن إهمال قيمة (Es) وباعتبارها تساوى صفر فتصبح المعادلة :

$$P^{\circ} \delta^{\circ} = b(K/K) = \text{لو} (Es) \text{ ثابت الإستبدال ذو التأثير الفراغي (Es)}$$

ولقد لوحظ أن إستخدام المنشط بيرونيل بيوتوكسيد أدى لتحسين الارتباط حيث أن المنشط مثبت قوى لنظام الأكسدة ذو الوظيفة المختلطة (Mixed Function Oxidase : MFO) والذي يمثل جزئى المركب تأكسديا فتظهر فاعلية الجزئى بتنشيط النظام الإنزيمى المؤكسد له (أو المثبط له) ولهذا تعد السمية المنشطة مقياس جيد للسمية الداخلية (Intrinsic toxicity) والتي تخفض السمية للحد الأدنى للتأثيرات التمثيلية .

وطور Holan نظرية موقع المستقبل لشرح النشاط البيولوجي : الفاعلية البيولوجية (السمية) من خلال مركب الددت ومماكنه بارا- إيثوكسى ولكلاهما سمية متساوية وإمكانية إنطباق (Fitting) على المستقبل الحيوى بسهولة فالحجم المحدد بموقع المستقبل لمجموعة الهالوجين أو الألكوكسى المستبدلة على الحلقة .

والخط الواصل (المتصل) يشير لقوى فان درفالس والمحددة لذرة الهالوجين أو الألكوكسى السالبة ثنائية القطب (Negative atom dipoles) ومن هنا يمكن لجزئى الددت ومماكناته القدرة على توزيع نفسه فى غشاء العصب الليبوبروتينى ويبدأخل معه فترتبط الإستبدالات بحلقة الفينيل بطبقة البروتين ربما خلال الشحنة المنقلة للمعقد (Charge transfer complex) حيث تكون الحلقتين عمديتين على تجويف المستقبل أما السلسلة الجانبية $(-CCl_3)$ أو الداى كلورو سيكلو بروبان فتثبت نفسها جيدا فى قناة غشاء العصب وبهذا الوضع يحث جزئى ددت القناة لتظل مفتوحة فتتقد الامتصاصات الصوديوم بدرجة كبيرة .

وقوى فاندرفالس قوى تجاذب ضعيفة بجميع الجزيئات القطبية والغير قطبية والتي تفتقر للقطبية الدائمة ، لذا تزداد أهمية وجودها بجزيئات السموم الغير قطبية فهي قوى ناتجة عن الفعل المتبادل بين السحب الإلكترونية للجزيئات وتوزيعها الفراغى فتحدث إزاحات لحظية تؤدي لقطبية مؤقتة تؤدي لإيجاد قوى تجاذب ضعيفة تحفظ تماسك شكل الجزيئى ، وتلعب هذه القوى دورها فى التفاعل بين الجزيئات الداخلية ومواد التفاعل الإنزيمية.

وكلما زاد تفرع السلسلة بالجزيئى تنخفض قوى فان درفالس لصغر مساحة حجم الجزيئى فيقل الفعل المتبادل بين السحب الإلكترونية للجزيئات. والمركبات المحتوية على هذه القوى تزداد نشاطها لمقدرتها على الإرتباط بالجزء المحب للنواة بزيادة طول السلسلة وحتى ست ذرات كربون ثم تقل وتظهر مثل هذه القوى بوضوح بالإحلالات الساحبة للأيكترونات ذات التأثير الحسى السالب (Inductive effect - I)

ويعتمد إنتشارها على تجزئتها أى على معيار ثابت التجزئى زيت / ماء (Oil / water Partition Constant . π) وهو معيار يركز على الصفات الطبيعية لها (الليبوفيلية) حيث :

$$a = CP \times h + p$$

حيث p : معامل التجزئى زيت / ماء و يصنف ليپوفيلية المركب عن طريق قياس التأثيرات الهيدروفوبية للجزيئى

C : التركيز اللازم من جزيئات المركب لإظهار الإستجابة

a و h : نوابت

وتكون بذلك الطاقة الحرة اللازمة للتغير الناتج عن الإستبدال لصورة

أخرى هي :

$$\Delta G = RT \ln \left(\frac{P_2}{P_1} \right)$$

حيث P : معامل تجزئى أوكتانول/ماء

x : مماكن ثابت هامت

ومن المناقشة المقتضية السابقة يتبين أن إجراء أى إستبدال بالجزيئى يؤدي إلى تغير شكل وحجم والوزن الجزيئى ، أى يؤثر على هذه العوامل الثلاثة معا مما يؤثر بدوره على درجة السمية :

- فإستبدال ذرات الكلور بالحلقتين العطرتين بذرات هالوجين آخر يؤدي لتغير السمية (الفاعلية البيولوجية) تبعا للتسلسل التالي :

فلور < كلور < بروم < يود

إتجاه إنخفاض السمية و هو نفسه إتجاه زيادة الفطر الذي لثرة الهالوجين

- حيث أعطى الفلور مركب أشد سمية عن الكلور بمركب الدنت لكنه يتأدرت (Hydrated) علاوة على أنه على السمية للثدييات وذوات الدم الحار
 - اما بالنسبة لمجموعة التراى كلوروايثان فوجد أن سمية المركب تصل أقصاها تبعا للترتيب التالي أيضا :
- الفلور < الكلور < البروم < اليود < الميثيل < الميثوكسي < النيترو < السياتيد
- مع الأخذ فى الإعتبار أن عمليات التمثيل (Metabolism) لجزيئى الدنت ينتج عنها ممثلات (Metabolites) هى فى الواقع مماكنات للمركب تتفاوت فى درجة سميتها تبعا لبنائيتها تركيبها وهو ما يتوقف بدوره على شكل و حجم و الوزن الجزيئى للممثل الناتج .

وبناء على الإستبدالين السابقين في التركيب البنائي و ما ينعكس بدوره على الشكل الفراغي للجزيء تناول كثير من العلماء شرح آليات أو ميكانيكيات فعل جزيئات هذه السموم (النشاط البيولوجي) : حيث أعزى لاجر سمية جزيء مركب الدنت إلي الموائمة العالية بين جزيئي المركب و الكوليستيرول كمكون عام للأنسجة العصبية حيث توقع حدوث دمج بعض الليبيدات الهامة في الخلية العصبية والتي تسبب حالة من الإثارة (Excitation) وذلك لإحتواء جزيئي المركب على مجموعة ٢ و ٢- هيس بارا - كلوروفينيل ولقد اعتبرها المجموعة الخاصة بالنشاط البيولوجي السام للجزيء نتيجة إرتباطها بالجزيء البروتيني في غشاء محور العصب (Axon membrane) . ولهذا يؤدي الإختلاف في موضع نرتي الكلور بها إلي تكوين مشابهاة (Isomers) متفاوتة السمية حيث كان : المشابه : بارا - بارا أكثر سمية من المشابه : ميتا- ميتا و الذي بدوره أكثر سمية من المشابه : أورثو - أورثو . ويلاحظ أن هذا الترتيب هو نفسه اتجاه زيادة حرية الدوران لجزيء المركب حول محوره وهو ما يتيح للمركب السام أو الملوث تثبيت نفسه جيدا علي سطح المستقبل الحيوي أو المستقبل البيوكيميائي وهو :

المشابه بارا - بارا : أكثر في حرية الدوران عن المشابه أورثو - بارا و الذي بدوره أكثر حرية في الدوران عن المشابه أورثو - ميتا والأخير أكبر بدوره عن أورثو - أورثو .

أما عند إحلال هالوجين آخر غير الكلور بالموضع بارا - بارا أعطى مماكانات (Analogus) لها فاعلية بيولوجية متفاوتة كما يلي :

المماكن بارا-بارا فلور < المماكن بارا-بارا كلور < المماكن بارا-بارا بروم < المماكن بارا-بارا-يود وهو ما يتمشى مع العلاقة العكسية بين النشاط البيولوجي : السمية : الفاعلية البيولوجية وحجم الهالوجين وهو ما يشير لوجود علاقة بين التركيب الكيميائي في الجزيئ (نوع ذرة الهالوجين : تصف قطرها) والفاعلية البيولوجية .

أما عند إستبدال الكلور بمجاميع ألكيل أو ألكوكسى فتؤدي لتكوين مماكانات تتفاوت في درجة سميتها حيث كان أقواها هو إستبدال الميثوكى (CH₃O) حيث تكون المركب ميثوكسى كلور (Methoxychlor) حيث بلغت الجرعة القاتلة للنصف بالغم للفئران (LD₅₀) ٦٠٠٠ مللح /كجم وهو سم لاس عصبى يتميز بصدمة عصبية سريعة عن مركب دنت (Knock down) كما أن

له تأثير معدي . وتبلغ سميته ١ / ٥٠ من سمية مركب الدنت و لكنه يتميز عن مركب الدنت بأنه لا يفرز بالبن كما بمركب دنت سواء بلبس الأمهات البشرية أو الحيوانية كما أنه لا يتراكم بالأنسجة الدهنية مما أدى لاستخدامه في مكافحة الآفات الطبية و البيطرية . و يؤدي مركب ميثوكسي كلور إلي خلل في الأداء الوظيفي بالمحور العصبي كما أنه يثبط إنزيم ATP-ase كما يؤثر على الأسماك (٠,٠٤ جزء في المليون) أما مستوى تركيزه و الذي لا يحدث أي تأثيرات (No Effect Level : NEL) جزء في المليون أما حد التناول اليومي المقبول (Acceptable Daily Intake : ADI) فهو ٠,١ مللج / كج من وزن الجسم .

أما عند إستبدال نرة الهيدروجين المرتبطة بذرة الكربون رقم ٢ بمجموعة هيدروكسيل أعطى مركب الكلثين أو الديكوفول (Kelthane (Dicofol) و تبلغ قيمة الجرعة القاتلة للنصف للفئران بالفم (LD₅₀) ٤٩٥ مللج /كج من وزن الجسم و هو سم عصبي لامس و متفرد في فاعليته لكل أطوار اللحم و أكاروس النخيل (Miticide) و يتميز بأثره المتقي الطويل لكن يعيبه سميته للنحل و المفترسات و المتطفلات. أما حد التناول اليومي المقبول (ADI) فيبلغ ٠,٠٢٥ مللج/كج/يوم و يتحلل سريعاً بالوسط القلوي .

أما مجموعة تراي كلورو إيثان فهي مجموعة مذيبة للدهون بالمحور العصبي (neuro axon) فتوجد بذلك التأثير اللامس للمجموعة فتذيب سطحه و تشوّهه فتتخفف نفاذية أيون الصوديوم للداخل أي تزداد نفاذية العصب لأيونات الصوديوم ، لذا فعلاج هذه الحالة فإن أيونات الكالسيوم تضاد هذه السمية و عليّة فأى إستبدال بهذه المجموعة يؤدي لتغير واضح في مستوى السمية للجزيئي فعند إحلال نرة الهيدروجين محل إحدى ذرات الكلور الثلاثة يؤدي لتكوين الماكن (DDD : 1,1-dichloro ethane (p-chloro phenyl) 2,2-bis (LD₅₀) و تبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران المعاملة عن طريق الفم (LD₅₀) ٣٤٠٠ مللج / كج من وزن الجسم فسميته تبلغ ١ / ١٠ من سمية مركب الدنت و مقاوم للتحلل الضوئي الهادم له و يلعب دوره بتأثيره كسم عصبي لامس (Contact neuro poison) و تكون أعراض السمية الحادة في صورة نعاس (Lethargy) و بدون إنقباضات (Convulsions) أما أعراض السمية المزمنة (Chronic toxicity) فتكون في صورة ضمور في قشرة : لحاء الأدرينال

أما عند إحلل ذرة هيدروجين ثانية محل ذرة كلور مجموعة : تراى كلورو إيثان فإنه يتكون المماكن دم (2,2-bis (p-chloro phenyl) mono chloro ethane : DDM) إنخفضت سميته لأكثر من نصف المركب الأصلي حيث تبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران عن طريق الفم (LD₅₀) ٤٧٠٠ مللج /كجم ٤٧٠٠ و مقاوم لتأثير الأشعة فوق البنفسجية . أما عن إحلل ذرة هيدروجين ثالثة محل ذرة الكلور الثالثة بمجموعة تراى كلورو إيثان يتكون المماكن الغير فعال بيولوجيا ددايثان [2,2-bis (p-chloro phenyl) ethane : DDEthane] في حين إستبدال ذرات الكلور الثلاثة في مجموعة تراى كلورو إيثان بهالوجين آخر أعطى مماكنات متفاوتة في درجة سميتها تبعاً لنوع الهالوجين و المتوقع علي نصف القطر الذري وكان مماكن الفلور أكثر سمية من مماكن الكلور و الذي بدوره أكثر سمية من مماكن البروم و الأخير أكثر سمية عن مماكن اليود . أما عند إزالة جزيئى كلوريد الهيدروجين من جزيئى السددت يتكون المماكن ددا [2,2-bis (p-chloro phenyl)1,1-di chloro ethylene : DDE] وهو مماكن عديم الفاعلية البيولوجية (السمية) لوجود الرابطة الزوجية والتي تعيق حرية جزيئى المركب حول محوره (Rotation) . أما عند إستبدال مجموعة تراى كلورو إيثان (CCl₃) أي إستبدال ذرات الكلور الثلاث (حيث قطر ذرة الكلور ١,٨ أنجستروم) بثلاث مجاميع هيدروكسيل (حيث قطر مجموعة الهيدروكسيل ١,٧ أنجستروم) أو بثلاث مجاميع ميثيل (حيث قطر مجموعة الميثيل ١,٢ أنجستروم) أدى لتكوين مماكنات متأثرته و أقل سمية .أما عند إستبدال مجموعة تراى كلورو إيثان (CCl₃) بمجموعة نيترو بروبان (Nitro propane) أدى لتكوين مماكن البرولان (2,2- bis (p-chlorophenyl) 2-nitro propane : Prolan) و تبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران بالفم (LD₅₀) والمركب أكثر فاعلية من مركب اللددت في مكافحة المن و التربس وله أثر متبقى طويل و بعض الصفات الجهازية مما أدى لزيادة تأثيره و يعمل كسم عصبى لامس . أما عند إستبدال مجموعة تراى كلورو إيثان (CCl₃) بمجموعة نيترو بيوتان أدى لتكوين البيولان [2,2- bis (p-chlorophenyl) 2-nitro butane : Bulane] و هي أكثر فاعلية بيولوجية و يسوق مخلوطا مع المركب السابق وبنسبة ٢٦,٥ % : ٥٢,٥ % علي الترتيب .

أما العالمان مارتن ووين فأعزيا السمية لطبيعة الإستبدالات في الجزيئى و المؤثرة علي مستوى النشاط البيولوجي :السمية سواء بالتأثير الإليكتروليتى

أو يعامل النوبان في الليبيد . فمجموعة التراى كلورو إيثنان هي المسببة للسمية حيث يعد دخول جزيئي المركب ووصوله إلي مكان التأثير ينطلق منها جزيئي كلوريد هيدروجين (HCl) عند المراكز الحيوية (Site of action) والدليل على ذلك أن مركب : ٢٠٢-٢-٢ (بارا-كلورو فينيل) ١ او ١ او ١-١-١ تترا كلورو إيثنان مركب غير سام لعدم مقدرته علي إنفراد جزيئي كلوريد هيدروجين عند المواقع الحيوية رغم توافر متطلبات نظرية لوجر به من حيث تركيبية البنائي ولكن ظهر هنا إعتراض على هذه النظرية وهو أن مركب ٢٠٢-٢-٢ (بارا - كلوروفينيل) او ١ او ١-١-١ تراي ميثيل إيثنان سام بالرغم من عدم مقدرته علي إطلاق أو انفرد منه جزيئي كلوريد هيدروجين عند المواقع الحيوية .

في حين أعزيا ريميشنيدر وأوتو النشاط البيولوجي أي السمية لتوافر الصفات المحددة التالية بتركيب جزيئي مركب الدتت البنائي و متشابهاته ومماكانته وهي تمتع الجزيئي بدرجة نوبان في الليبيدات مع وزن جزيئي يتراوح بين ٢٧٠-٤٥٠ و درجة إنصهار أقل من ١٨٠ م مع نوعية وعدد مسببات الملامسة الموجبة بالحلقة (مثل الكلور و البروم والميثيل و الميثوكسي و الإيثيل و الإيثوكسي) و توافر الشكل النموذجي للجزيئي والمرتبطة بحرية الدوران الكاملة لحلقتي الفينيل ومجموعة التراى كلور إيثنان وهذا لا يتأتى إلا بالوضع بارا- بارا و يقل بالموضع ميتا - أورثو ، الموضع أورثو - أورثو ويعاق الدوران كلية بالموضع ميتا - أورثو و الموضع أورثو - أورثو . وعلية فجزئيات داي كلورو إيثلين (حيث الرابطة الزوجية) غير سامة لأن الرابطة الزوجية تعيق حرية دوران الجزيئي حول محوره أو لوجود ذرة كلور على ذرة الكربون الثانية محل ذرة الهيدروجين .

أما العالم هيرست فأشار لوجود أعاقه أو تثبيط لنظام إنزيمي بواسطة متبقيات مركب الدتت ومشابهاته أو مماكانته مثل نظام إنزيم السيتوكروم أكسيداز وإنزيم الكاربونيك إنهدريز وذلك عند أخذ (uptake) وتخزين جزيئات المركب في فوسفو ليبيدات الأغشية الحيوية لتطابق و إنطباق الجزيئي و المتناسب مع سطح المستقبل الحيوي (أو المستقبل البيوكيميائي) مما يؤدي بدوره في النهاية إلي زيادة إستهلاك الأكسجين لثلاثة أضعاف نتيجة الإثارة الزائدة والنشاط العصبي العنيف أثناء التسمم فتستنزف نواتج

التمثيل والتمثيل الغير سوى للجلكوز فنتج الأجسام الأسيٲونيه بالدم (ketonemia) و البول (Ketouria) لإستزاف إحتياطي الدهون بالجسم . بينما لم يحدث تغير جوهري بالمحتوى النيتروجيني الغير بروتيني مما يدل علي تحلل خلوي . أما زيادة مستوى تركيز الوسيط الكيميائي الناقل للسيلات العصبية (الأسيتيل كولين) فأعزيت لتحول الأسيتيل كولين أثناء التسمم من الصورة المرتبطة إلي الصورة الحرة .

وبالنسبة لتأثيرها على الحشرات (الصرصار الأمريكي) فوجد أنه يؤثر على جهد الفعل (Action Potential) بطريقة خاصة حيث يزيد المظهر السالب عقب الجهد (Negative after potential : NAP) و الذي يساعد علي دخول البوتاسيوم (K-efflux) سواء بالفقاريات أو الحشرات فوجد أن البوتاسيوم يقلل من تأثير المركب علي العصب و العكس صحيح . كما أن نواتج تمثيلها إلي مشابهات (Isomers) ومما كانت (Analogus) متقاوٲة في تركيبها البنائي و بالتالي درجة سميتها العصبية والتي تعزى لإختلاف قوى فان درفالس الجاذبة لجزيئات المركب و ممثلاته ومماكانته تجاه المستقبل الحيوي أو المستقبل البيوكيميائي .

أيضا تتميز أفراد عائلة السيكلو والبولى سيكلو داينات (Cyclo & Poly cyclo dienes) بتركيبية كيميائية بنائية حلقيه متميزة بوجود قنطرة الإندو ميثيلين (Endo methylene bridge) علاوة على وجود رابطتين زوجيتين بالمركب (Dienes) . كما تتميز بدرجة عالية من الثبات (High stability) مما يضيفي عليها أثر متبقي طويل (Long residual effect) فهي مقاومة للعوامل البيئية الطبيعية كالحرارة و الأشعة و الرطوبة .. والكيميائية وتخلق هذه المجموعة من المركبات من خلال تفاعل تكثيفي لديلز الدر (Diels Alder) حيث يتم التفاعل بإضافة الرابطة الزوجية إلي المركبات المحتوية على رابطتين زوجيتين :مجموعتي دايين (dienes) وكذلك بوجود مشابهات لتركيبها البنائي الفراغي سواء أكانت (Endo-Endo) أو (Endo-Exo) وذلك بالنسبة لموضع قنطرة الإندو ميثيلين بالمركب . كما تتمتع بوجود مركزين سالبين بالجزيئي بالإضافة لوجود الرابط الزوجية و ذرات الكلور ذات الكهروسالبية العالية وأثرها على السمية والمسافة بينهما في حدود المسافة بين شحنتي المستقبل ، كذلك لوجود قنطرة الداى كلورو إيثيلين كذلك تتمتع

معظم جزيئاتها بصفة التماثل في تركيب جزيئاتها البنائي تتوزع أفراد هذه العائلة في مكونات النظام البيئي من هواء وماء وتربة جدول رقم (٩-١٢):

جدول رقم (٩-١٢) : مستوى متبقيات السموم الهيدروكربونية العضوية الكلورونية في مكونات النظام البيئي:

المكون البيئي	عائلة مركب الذئب	عائلة المسكودامين	عائلة مركب كلوريد البنزين
هواء	١٠-١٣	١٢-١٨	٥-١١
ماء	١٢-٢١٠	١-٧	١٠-٢٣٠
ماء سطحي	٢١	٢٨	٣٤
تربة	١٠٠-٢٠٠٠-١٠٠٠	١٠٠-١٠٠٠٠-١٠٠٠	١٠٠-١٠٠٠٠-١٠٠٠

مما سبق يتضح أهمية تصميم التركيب البنائي ودرجة السمية فجاناب إحتوائها على قنطرة المثيلين والتشابه الفراغي للتركيب البنائي ثلاثي الأبعاد كذلك أكسدة الرابطة (المشتق التأكسدي إبيوكسيد).

وتعرف درجة امتصاصها بأجسام الكائنات الحية حتى يصل تركيزها بأجسامها إلى تركيز أكبر من الموجود بالبيئة المحيطة بالتضخم: التضاعف الحيوي (Bio magnification) لذا تعرف النسبة بين مستوى تركيزها بالكائن إلى تركيزها بالبيئة بمعامل التضخم الحيوي (Bio magnification factor : BMF) .

فمركب الكلوردان (Chlordane) و هو أول المركبات التي تم اكتشافها وتخليقها بالتفاعل التكتيفي ديلز ألدن وتحتوي على هذه التركيبة البنائية المتميزة كما للمركب متشابهان ضوئيان هما سيس و ترانس كلوردان ذلك بجانب المتشابهين إندو و إكسو (Endo & Exo isomers) .

ويصنف المركب تبعا لمراتب السمية (Category of toxicity) بالمرتبة الأولى (Class : I) لخطورته على الإنسان و الثدييات والحيوانات ذوات السم الحار (warmed blooded animal) أى على الصحة العامة (Public health) والمكونات البيئية فهو سم عصبي (Neuro toxicant) له تأثير لأمس و معدي و مدخن يمتص بالجلد والقناة الهضمية كما يدخل عن طريق الجهاز التنفسي

حيث تبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران بالفم (LD₅₀) = ٣٣٥ ملج/كجم في حين تبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران عن طريق الجلد (LD₅₀ ٨٤٠ ملج /كجم وأقصى تركيز مسموح (Max. Allowable Concentration) (MAC_h) : بتواجده في مياه الشرب و المياه المستخدمة في الأغراض المنزلية (Sanitary domestic uses) هو ٠,٠١ ملج / كجم بينما أقصى تركيز مسموح بتواجده في هواء منطقة عمل (MAC_{w7}) هو ٠,٠٠٢ . أما حد التناول اليومي المقبول (Acceptable Daily Intake : ADI) ٠,٠٠٠٥٠ ملج / كج / يوم . أما مستوى المتبقيات و التي لا ينتج عنها أي تأثيرات (No Effect Level :NEL) فهو ٠,١ و ٠,٠٦ ملج / كجم / يوم بالقطط والكلاب على الترتيب.

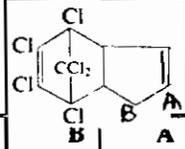
والتعرض المزمن للمركب يؤدي لضرر كبير على الكبد كما أن تأثيره عصبى متاخر (Delayed neuro toxicity) أيضا يؤدي لإضطراب وضعف أداء المحور العصبى و إنقبضات وهبوط حاد (Deep depression) و التهاب رئوى و زرقة بالجسم و ملهب للجلد .

كذلك تتيح تركيبته البنائية درجة ثبات عالية (High stability) فأثرة الباقي طويل ويمتد إلي خمس سنوات يتراكم المركب حيويًا بالأنسجة الدهنية (Bio accumulation in Addipose tissue) حيث يخزن فيها كما تفرزه الثدييات باللبن مما يؤدي لتسمم الأطفال الرضع و الجدول التالي يبين تأثير الإستبدالات المختلفة على السمية : الفاعلية البيولوجية (Biological activity) خاصة فى مكان نرات الكلور أو الهيدروجين

أما مركب الألدرين (Aldrin HHDN Endo - Exo) فيتميز المركب بوجود تركيبية بنائية مميزة تتميز في قنطرة الميثيلين والمخلقة من خلال تفاعل ديلز ألدر (Diels Alder) ويصنف المركب تبعًا لمراتب السمية فى المرتبة الأولى (Class : I) لخطورته على الصحة العامة فهو مركب عالى السمية للإنسان والثدييات وذوات الدم الحار (warmed blooded animal) فهو سم

عصبى لأمس و معدى وله فترة كمون متأخرة (Delayed neurotoxicity) فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران بالفم ٣٩ ملج / كج من وزن الجسم حيث تبلغ سميته ٩ أمثال مركب الكلوردان أما الجرعة القاتلة للنصف للفئران عن طريق الجلد فتبلغ ٩٨ ملج/ كج وهو ما يرجع بدوره الى تركيبه البنائى و الفراغى فأقصى تركيز مسموح يتواجد (Max. Allowable Concentration : MACw) فى مياه الشرب والمياه المستخدمة فى الأغراض المنزلية (Sanitary domestic uses) هو : ٠.٠٢ ملج / كج بينما وأقصى تركيز مسموح يتواجد فى هواء منطقة عمل محيطية (MACwz) هو : ٠.٠١ ملج / م^٣ أما مستوى المتبقيات و التى لا ينتج عنها أى تأثيرات سامة (NEL) ، ٠.٠٢٥ ملج/ م^٣

جدول رقم (٩-١٣): تأثير الاستبدالات المختلفة على مستوى السمية :

ملاحظات عن الفاعلية للاستبدالات فى مركب الكلوردان	الفاعلية النسبية				
	الذباب	الصرصر الأمامى	من البسلة		
تتعدم الفاعلية لعدم وجود ذرة هالوجين بكل موضعى الاستبدال (B. A)	٢	-	عديم	H	H
وجود ذرة الكلور الأصلية بالإضافة لذرة هالوجين آخر (الفلور الأشد سمية من الكلور) فى الموضع B أدى لزيادة الفاعلية ولكن يعيب المركب سرعة الهيرتة .	٦٥	٢٤٠	٢	F	H
زادت الفاعلية لإدخال ذرة كلور ثالثة (زيادة) عما بالمركب الأصلي وتحصل على المركب شديد الفاعلية : هبتاكلور (Hepta chlor)	٦٥	٢٠٠	عديم	Cl	H
رغم أن إدخال ذرة بروم (هالوجين) وتماثل المركب الثالث الشديد الفاعلية (Cl) إلا أنه أدى لتكوين مركب عديم الفاعلية (عدا بالنسبة للذباب)	٣	عديم	عديم	Br	H
إنعدمت الفاعلية لتغير وضع الكلور (فأصبحت فى الموضع A) بدلا من مكانه .	١	عديم	عديم	H	Cl

في حين حدا التناول اليومي المقبول (Acceptable Daily Intake .ADI) هو ٠.٠٠١ ملج / كج / يوم و يتراكم المركب حيويًا بالأنسجة الدهنية (Bio accumulation in Addipose tissue) حيث يخزن فيها بصورة الدرين أو الدرين إيوكسيد : ديلدرين (Dieldrin) يفرز بلبين الأمهات الثديية مما يعرض صغارهن الرضع للتسمم وللمركب درجة ثبات عالية (High stability) وأثره الباقي طويل فيبلغ ٦ سنوات إلا أن تخزينه يؤدي إلى إنفراد كلوريد الهيدروجين لذا تضاف إليه مواد مثبته مثل إبيكلوروهيدرين (Epichloro hydrin) أو هكساميثيلين تترامين (Hexa methylene Tetramine) .

والمركب ثابت بالوسط القلوي وينحل بالوسط الحامض ولا يمتص في الماء . وتشيع الرابطة الزوجية يؤدي للحصول على مركب أقل سمية أما تفاعلها مع الأحماض الهالوجينية فتعطي هاليدات في حين تفاعلها مع الأحماض العضوية فيعطي أسترات و تفاعلها مع الكحوليات فتعطي إيثيرات كلها مشتقات ذات سمية منخفضة .

و بتعرضه للعوامل البيئية المؤكسدة أو بداخل جسم الكائن الحي يتكون المشتق الأكسجيني : الدرين إيوكسيد (Aldrin epoxide) : الديلدرين (Dieldrin) وهو مشابه إندو-إكسو وعند تعرضه للرطوبة يتكون الدرين ديول . وتظهر أعراض التسمم بالمركب في صورة رجفات (Tremors) واختلال الخطوة (Ataxia) وانقباضات (Convulsions) تعقب بانخفاض في التنفس وهبوط في القلب ثم الموت ، أما السمية المزمنة فتكون في صورة تخريب كلوي (Renal damage) . و كما سبق الإشارة فإن لهذه المركبات مشابهاً فلألدرين يعتبر المشابه إندو - إكسو (Endo-Exo) و تظهر أهمية التركيب البنائي لجزيئات مشابهاً هذه المجموعة من المركبات و التي تتمتع بوجود مركزين ساليين المسافة بينهما في حدود مسافة المستقبل الكيميائي الحيوي هذا بالإضافة إلى وجود الرابطة الزوجية و نرات الكلور ذات الكهروسالبية العالية و أثرها علي الفاعلية البيولوجية هذا بجانب وجود قنطرة الداى كلورو ايثنان وكلها تتمتع بصفة التماثل في التركيب الكيميائي :

- * إندو - إندو (Endo-Endo) : مثل مركب إيسودرين (Isodrin)
- * إندو - إكسو (Endo-Exo) : مثل المركب الدرين (Aldrin)

وعند أكسدة الرابطة الزوجية في المشابه إندو - إكسو (Endo-Exo) : ألدرين (Aldrin) يتحول إلى المشتق التأكسدي ألدرين إيبوكسيد (Aldrin epoxide) والمعروف بأسم الديلدرين (Dieldrin : HEOD) أما عند أكسدة الرابطة الزوجية في المشابه إندو - إندو (Endo-Endo) أي في مركب أيسودرين (Isodrin) يتحول إلى المشتق التأكسدي أيسو درين إيبوكسيد (Isodrin Epoxide) والمعروف بأسم الإندرين (Endrin : Endo-Endo isomer).

أما المركب ألدرين إيبوكسيد : ديلدرين : (Aldrin Epoxide : Dieldrin : HEOD) فيصنف بمرتبة السمية الأولى (Class:1) لشدة خطورته على الصحة العامة فهو عالي السمية للتدييات والإنسان والحيوانات ذات الدم الحار فهو سم عصبي لامس و معدى ويمتص بسهولة خلال الجلد حيث تبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران عن طريق الفم ١٢ مللج / كج من وزن الجسم حيث تبلغ سميته ٢٨ ضعف سمية الكلوردان .
وأقصى تركيز مسموح به من متبقياتته (Max. Allowable Concentration : MACw) في مياه الشرب أو المياه المستخدمة في الأغراض المنزلية ٠,٠٢ هو مللج / كج . و الديلدرين لا ينوب في الماء بينما أقصى تركيز مسموح يتواجده في هواء منطقة عمل محيطية (MACwz) هو : ٠,٠١ مللج / م^٣ . أما مستوى المتبقيات والتي لا ينتج عنها أى تأثيرات سامة (عكسية) هو ٠,٠٢٥ مللج . أما حد التناول اليومي المقبول لمتبقياتته (ADI) هو : ٠,٠٠٠١ مللج / كج / يوم كما للمركب درجة ثبات عالية (High stability) فيصل أثره المتبقى إلى ٢٥ عام والمركب غير ثابت بالوسط المائي حيث يتحول إلى ديلدرين ديول اما تفضيه تركيبته البنائية كما يتراكم المركب حيويًا بالأنسجة الدهنية بالجسم ويخزن فيها بصورته و يفرز بلبن الأمهات

الثديية مما يؤدي لتسمم صغارهن الرضع . وتظهر أعراض تسمم لا إرادية باراسيمبثاوية ومشابهة تماما لما يظهره التسمم بالفوسفات العضوية في حين أن الديلدرين لا يحدثها وأعراضه على القطط تشير لتأثيره على الجهاز العصبي الطرفي اللاإرادي ، كما أظهر الألدرين انخفاض في مستوى الكولين إستيريز وهو ما لم يلاحظ مع الديلدرين وذلك رغم أن الألدرين لم يؤثر كمناهض للإنزيم كما يظهر تأثيرات مركزية أخرى تتضمن انخفاض ضغط الدم والإثارة الزائدة والاضطراب التشنجي (Convulsions) كذلك أظهر الإندرين (Endrin) تأثيرات على الفقرات مماثلة للألدرين متضمنة زيادة اللعب وانخفاض بالقلب ويعالج مثل ذلك بالأتروبين .

كما لوحظ إنخفاض شديد في مستوى أس تركيز أيون الهيدروجين (pH) قدرة ٠.٢ وحدة وربما لنقص في فاعلية الأنزيم ويعزى ذلك للتأثير الباراسيمبثاوى (القلب) وبالرغم من أن المساهمة قليلة فهي مشابهة جدا بسبب الإرتباك الظاهرى في نقص نشاط أنزيم الأستيل كولين استيريز بالدم للتسمم بالألدرين وفي حالة التسمم الشديد تتأثر وظيفة الكلى لا تبسط الأوعية الدموية (Vasconstriction) وسببه الأول نشاط زائد بغدة الأدرينال ، و مرة أخرى فإن التثبيد المركزى هو السبب المرجح لنشاطها . كما لوحظت تغيرات بيوكيميائية بمخ الفئران عقب التسمم بالديلدرين حيث تنفرد بشكل إسترات مع المرافق الإنزيمى (A) (Coenzyme) من الميتوكوندريا وهى مركبات أليفاتية مع ذرة كربون رباعية فى طرف ومجموعة كربوكسيل فى طرف آخر .

ومفهوم آخر ضمنيا فهي مركبات ذات جهد (potent) وهو ما يشير لتخريب فى المخ ويحكمها زيادة نشاط إنزيم سكسينو أكسيديز ، كما أن هذه المواد تنتج أيضا عند الصدمة الكهربائية أو المعاملة بكلوريد الأمونيوم أو الكامفور (Camphor) ولقد أقرح أنها نتيجة الفعل الأولى لتخريب الميتوكوندريا فتفرز الإسترات المسببة للتشنجات أو الموت ببعض الحالات خاصة وأن إستر جاما- بيوتروبيتامين يشبه الأستيل كولين فى تأثيره على الجهاز العصبي .

وبملاحظة التغيرات الجوهرية فى التمثيل الوسطى لمخ الفئران المسممة بالديلدرين أو التيلودرين حيث أدت لزيادة الألاتين واللاكتات والبيروفات و الأمونيا عقب الحقن بخمسة عشرة دقيقة ، وطالما أن التشنجات

تلعب عن طريق جاما - أمينو بيوترات فتقلل مستواها وهو ما يعرف بالتأثير التجريبي ، جدول رقم (٩-١٤) .

جدول رقم (٩-١٤) : التغييرات الجوهرية في التمثيل الوسطى بمخ الفئران المسممة بالديلدرين أو التيلودرين

المركب	الآلين	لاكتات	بيروفات	أمونيا
ديلدرين (١٠٠ ملج / كج)	١٥٣	١٦٥	٥٠	٢٠
تيلودرين (٧٥ ملج / كج)	٨٥	٢٩	-	-
بيكروتوكسين (١٨,٩ ملج / كج)	١٥٧	٢٣٥	٥	٩٣

ولقد ظهر الإخفاض السابق بالعديد من المواد مثل الهيدرازينات المثبطة للإنزيم المحول للجلوتامات الى أمينوبيوترات . وبمجرد أن يزيد الألدرين من إنتاج جاما - أمينو بيوترات فمن غير المستحب أن هذا التأثير يمكن وأن يتفاقم ويزداد الفعل التنسجي ومن المحتمل أنها آلية معوضة ومصممة لقضاء الميل للتنسج ، أما تأثيرها على الحشرات كالتسنيات الحادثة بالأرجل تنتج أساسا بتأثيرات مركزية .

أما مركب الأيسودرين : (Isodrin:Endo-Endo) فهو المشابه إندو - إندو (Endo - Endo) لمركب الألدرين ويصنف المركب ضمن مرتبة السمية الأولى (Class : I) لخطورته على الصحة العامة فهو سم عصبي لامس و معدى على السمية للتدنيات والحيوانات ذوات الدم الحار (حيث يمتص بالجلد والقناة الهضمية) تبلغ الجرعة القاتلة للنصف بالفئران عن طريق الفم (LD₅₀) : ١٥ ملج / كج من وزن الجسم حيث تبلغ سمية ١٧ ضعف سمية الكلوردان . وتبلغ الجرعة القاتلة للنصف بالفئران عن طريق الجلد ٩ ملج / كج . و يعد أقصى تركيز مسموح بتواجده في المياه (Max. Allowable Concentration : MACw) المستخدمة في الشرب والأغراض المنزلية (Sanitary domestic uses) (MACw) هو : ٠,٠٠٠٠٥ في حين أقصى تركيز مسموح بتواجده في هواء منطقة عمل محيطه (MACwz) هو : ٠,٠٠٢ أما مستوى المتبقيات منه و التي لا ينتج عنها أي تأثيرات (NEL) فهي : ٠,٠٢ في حين حد الأخذ اليومي : التناول اليومي المقبول : (Acceptable Daily Intake) (ADI) هو : ٠,٠٠٠٢ ويتراكم المركب حيويًا بالأنسجة الدهنية ويخزن

فيها بصورة أيسودرين أو أيسودرين إيبوكسيد و يفرز المركب بلبن الأمهات الثديية مما يؤدي لتسمم صغارهن الرضع .

وتشيع الرابطة الزوجية يؤدي لخفض فى مستوى السمية وللمركب درجة ثبات عالية فأثره الباقي طويل يمتد وحتى ثمانى سنوات والمركب ثابت بالوسط القلوى وينحل بالوسط الحامض وبتعرض المركب للعوامل البيئية المؤكسدة ينتج المشتق الأوكسيجينى أيسودرين إيبوكسيد : الإندرين (Isodrin epoxide : Endrin) و الذي يتحول عند زيادة الوسط المائى إلى أيسودرين ديول (Isodrin diol) . وبالتعرض لمبتقيات تظهر أعراض مميزة وهى عدم تناسق الحركة (Ataxia) وعدم التوافق فى تنسيق الحركة و إحتباس بولى (Anuria) وإختناق رئوى مع استسقاء بالرئة مع زرقة بالجسم . ويصنف مركب الإندرين ضمن مرتبة السموم الأولى (Class : I) لخطورته على الصحة العامة فهو سم عصبي لاس و معدى عالى السمية للثدييات والإنسان والحيوانات ذات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران عن طريق الفم (LD₅₀) : ١٢ ملج / كج من وزن الجسم قسميته تبلغ ٢٨ ضعف سمية الكلوردان . فى حين تبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران عن طريق الجلد : ١٨ ملج / كج . كما أن له أثر تراكمى حيوى بالأنسجة الدهنية و يفرز مع لبن الأمهات الثديية لصغارهن الرضع . وبعد أقصى تركيز مسموح بتواجده فى مياه الشرب والمياه المستخدمة فى الأغراض المنزلية (MACw) هو فى حين أقصى تركيز مسموح متواجده فى هواء منطقة عمل محيطية (MACwz) هو ، أما المستوى الذى لا ينتج عنه تأثيرات سامة (NEL) فهو ٠,٠٥ ملج / كج . فى حين أن حد الأخذ (التناول) اليومى المسموح به (ADI) هو ٠,٠٠٠٢ جزء فى المليون . وللمركب درجة ثبات عالية فأثره المتبقى طويل والمركب ثابت فى الوسط القلوى وغير ثابت بالوسط الحامض حيث يتغير وضع الذرات بالجزئى . وبتعرض متقيات المركب للعوامل البيئية يتأكسد إلى كيتواترين و ألدريد إندرين .

أما مركب الإندوسلفان (Endosulfan) : فهو إحدى مركبات السيكلوداينات و التي إستخدمت لفترة طويلة وعلى نطاق واسع ويصنف مركب الإندوسلفان ضمن مركبات مرتبة السمية من الدرجة الأولى (Class : I) لخطورته على الصحة العامة والثدييات والحيوانات ذات الدم الحار فهو

سم عصبي بالملامسة و معدى وأثره اللامس قوى جدا حيث تبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران و عن طريق الفم (LD_{50}): ٤٠ ملج / كج من وزن الجسم فتبلغ سمية عشرة أمثال سمية الكلوردان تقريبا . فى حين تبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران باللمس عن طريق الجلد ٣٥ ملج / كج من وزن الجسم . ودرجة ثباته معقولة فيتحلل سريعا بالوسط القلوى لكحول أقل فى درجة سميته عن المركب الأصيل للإنسان والحيوان ولكنه ثابت بالوسط الحامض (خاصة المعنى) . و يتأكسد المركب لمشتق تأكسدى مماثل فى سميته للمركب الأصيل . وأثره المتبقى طويل فيبقى بالتربة لأكثر من سنة والمركب أيضا ثابت فى الضوء وغير متطاير . وللمركب صفات تراكمية بالأنسجة الدهنية فمعدل تراكمه ٣,٦ ويتم إخراجه بالبول . كماله سمية منخفضة على المفترسات والنحل والطيور والأسماك ويؤثر على الجهاز التنفسي فيثبط إنزيم السيوكروم أكسيداز .

أما مركب الهبتا كلور (Hepta chlor) فتم التعرف عليه كنتاج ثانوي لتفاعل تحضير الكلوردان ويصنف المركب تبعا لمراتب السمية بالمرتبة الأولى (Class I) لخطورته على الإنسان و الثدييات والحيوانات ذات الدم الحار وعلى الصحة العامة ومكونات النظام البيئي (Ecosystem components) . فهو سم عصبي لامس تبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران بالفم (LD_{50}) ١٠٠ ملج/كجم من وزن الجسم فسميته تبلغ خمسة أمثال مركب الكلوردان ويتراكم حيويا بالأنسجة الدهنية صورة هبتاكلور و هبتاكلور ايبوكسيد ويفرز بلبن الثدييات فيؤدى لتسمم الأطفال الرضع وتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران عن طريق الجلد ١٩٥ ميليجرام /كجم من وزن الجسم و أقصى تركيز مسموح بتواجده بالمياه (MACw) : (Max. Allowable Concentration) المستخدمة فى الشرب والأغراض المنزلية (Sanitary domestic uses) هو ٠,٠٥ ملج/لتر (فمعدل نوبانه فى الماء ١٠٠ ملج/لتر أى ١٠٠٠ جزء فى المليون و أقصى تركيز مسموح بتواجده بهواء منطقة عمل (MACwz) هو ٠,٠١ ملج/م^٣ وعند بلوغه تركيز ١٠٠٠ ملج / م^٣ يؤدى لتسمم الإنسان . أما مستوى متبقياته والتي لها تأثيرات عكسية فهو ٠,٢٥ بالقطط و ٠,٠٦ الكلاب فى حين أن حد الأخذ (التناول) اليومي المقبول (ADI) هو ٠,٠٠٠٥ ملج/كجم/يوم .

و يؤدي التعرض له إلى تشنجات صرعية (Epilophform) فهو منبه للجهاز العصبي المركزي (CNS) كما يؤدي إلى فشل وإستسقاء برانشيماة الكبد و طلائية الأنابيب البولية كما يؤثر على إنزيم السيبتوكرم أو كميديز .

وتؤدي عملية تسبيح الرابطة الزوجية يؤدي لإتخفاض سميته : فاعليته البيولوجية (Biological activity) . والمركب أقل ثبات من الكلوردان و له درجة تطاير عالية (3×10^{-4} مم ز) خاصة بالأمكن المغلقة ويتحلل بالوسط الحامض وثابت بالوسط القلوي . أما بتعرض متبقيات الهبتاكلور للعوامل البيئية المؤكسدة فيتحول إلى مركب هبتاكلور ايبوكسيد (Heptachlor epoxide) الأكثر سمية و الأكل ثباتا للرطوبة و القلويات أما عند تعرض متبقيات للعوامل البيئية المختزلة فيؤدي إلى إنفراد ذرة كلور من الحلقة الخماسية ويتكون ديكلور هبتا كلور بينما لا تحدث للهبتا كلور عملية ديهيدروكلورة (Dehydrochlorination) .

و يظهر أيضا تأثير التركيبية البنائية المميزة لعائلة هكساكلورو سيكلوهكسان (HCH: HexaChloro cyclo Hexane) : فالمركب لا يذوب في الماء تقريبا و عالي التطاير وثابت ضد الضوء كذلك ثابت بالوسط القلوي والمتعادل والحامض فابخرته المتطايرة تثبط نمو الفطريات والجراثيم .

و يوجد للمركب ستة عشرة مشابه فراغى (كما يجب و ألا تنسى أن مركب السيكلوهكسان أصلا يوجد في صورة متشابهين هما :

أ - المشابه مضاهى : سيس (Cis) : ويأخذ شكل الكرسي (Chair form) حيث يوجد ثلاث ذرات كربون في مستوى والثلاث ذرات كربون الأخرى في مستوى آخر وهو أكثر ثبات و يحتاج لطاقة أقل لتكوينه

ب - المشابه مخالف : ترانس (Trans) ويأخذ شكل القارب (Boat form) حيث يوجد ثلاث ذرات كربون في مستوى والثلاثة الأخرى في مستوى آخر .

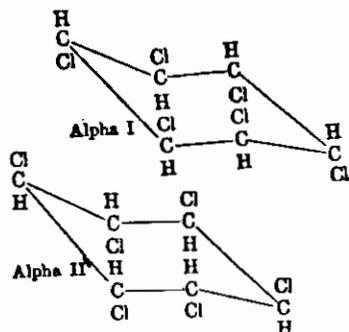
ويلاحظ أن الستة عشرة متشابهها والناجة من إرتباط كل ذرة كربون من الست ذرات بذرة هيدروجين وذرة كلور حيث تقع ذرات الكلور في مستوى أعلى ذرات الكربون وتقع ذرات الهيدروجين في مستوى أسفل ذرة الكربون أى أن كل إستبدال لذرة الكربون بالحلقة يظهر خلال الرابطة الإستوائية

(Equatorial bond : e : eq) وتقع تحت الحلقة و الأخرى يظهر خلال الرابطة المحورية (Axial bond : a : ax) وتقع خارج المستوى السابق .

وبفصل هذه المتشابهات لاختبار درجة فاعليتها البيولوجية (درجة سميتها) وجد أن :

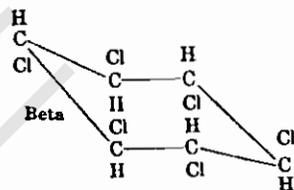
أ - المشابه ألفا (α - isomer) : حيث ذرات الكلور في الموضع (aae eee)

و له صفات تراكمية عالية وتسمم مزمّن عالي وسميته الحادة ضعيفة (٦٢%) فالمشابه ألفا ضعيف الإثارة فهو ضعيف الإطباق على المستقبل الحيوي حيث يعزّي اختلاف سمية المتشابهات من حيث اختلاف التركيب البنائية إلى اختلاف مقدرتها على الإطباق (fitting) على (Hypothetical lattice) بغشاء المحور .



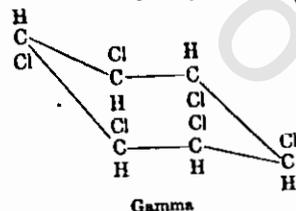
ب - المشابه بيتا (β - isomer) : حيث ذرات الكلور في الموضع (eec eec)

و له صفات تراكمية عالية وتسمم مزمّن عالي وسميته ٥% وهو مشابه ضعيف الإطباق على المستقبل الحيوي حيث يعزّي اختلاف سمية المتشابهات من حيث اختلاف التركيب البنائية إلى اختلاف مقدرتها على الإطباق (fitting) على (Hypothetical lattice) بغشاء المحور .



ج - المشابه جاما (γ - isomer) : حيث ذرات الكلور في الموضع (aaa eee)

وله صفات تراكمية عالية فيؤدي لتسمم مزمّن والمشابه جاما قوى وشديد الإثارة والسمية وهو أكثر المتشابهات سمية (٩٨% أي ١٠٠-١٠٠٠ ضعف قدر أي مشابه آخر)

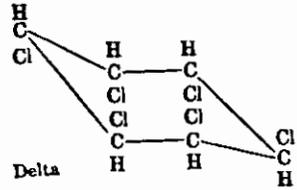


وشديد الإثارة و ضغطه البخارى عالى ٩,٤
١.٠× ٦⁻ ملغم ز / ٢٠م

حيث يعزى إختلاف سمية المتشابهات من حيث
إختلاف التركيب البنائية إلى إختلاف مقدرتها
على الإطباق (fitting) على (Hypothetical
lattice) بغشاء المحور

٤ - المشابه دلتا (delta isomer): حيث ذرات الكلور فى الموضع (acc ecc)

و سميته أقل من المشابه جاما (٤٦%) حيث
إنطباقه قوى على المستقبل ويعزى إختلاف
سمية المتشابهات من حيث إختلاف التركيب
البنائية إلى إختلاف مقدرتها على الإطباق
على غشاء المحور ويضاد سميته المشابه جاما .



٥ - المشابه إبسيلون (epsilon isomer): حيث ذرات الكلور فى الموضع (acc ace)
والمشابه إبسيلون غير فعال وهو غير فعال
فلا ينطبق على المستقبل

حيث أعزى التفاوت فى درجة السمية إلى التفاوت فى الإطباق
بإحكام على الثقوب بالغشاء و التى ربما تخرب تركيب الغشاء نو مساحة
الثقوب القليلة أو بالنفاذ خلالها لصغر حجمها فتعطي التأثير القوى من حيث
شدة الإثارة و التأثيرات السامة فى حين المتشابهات كبيرة الحجم لا يمكنها
النفاذ فتصبح غير نشطة :

أ - فإما أن ينطبق المشابه بقوة و إحكام على الثقوب المنتشرة بالغشاء
ولكن كبر حجمها لا يجعلها تنفذ ولكن ربما إنطباقها يخرب الغشاء
ب - أو أن المشابه ينطبق بقوة و إحكام على الثقوب المنتشرة بالغشاء
ولصغر حجمه عن هذه الثقوب فينفذ منها ويرتبط بمكان التأثير .

جـ - أو أن ينطبق المشابه بقوة و إحكام على النعوب المنتشرة بالعشاء
ولكن لكبر حجمه لا يمكنه النفاذ و بالتالى إظهار الفاعلية البيولوجية .

وبفرض أن آلية فعله تتضمن تخلل جزئياته لليبيوبروتين بخلايا الأنسجة
العصبية ثم يضعف أو يفسد إنتقال الأيونات لحظة إنتقال النبض العصبى كما
يؤثر على تمثيل الليبيدات فى مجموعة مشتقات الإينوسيتول متنافسة مع
التركيبات القريبة الشبة منه وهى الميسواينوسيتول (meso inositol) فاللندين
ليس مماكن له تماما ولكن هيدروكسيل الإينوسيتول هو المماكن للندين (*Sacharomyces*)
فالخمائر (*Sacharomyces*) ترتبط بالعديد من الهكساكلورو و السيكلو هكساتات
الأخرى الخاصة بتمثيل اللندين) و يمكن زيادة التنشيط أكثر بإضافة
الميسواينوسيتول أى أن اللندين يلعب دور مضاد للتمثيل (Anti metabolite)
للميسواينوسيتول .

و اللندين : جامكسلن (Gamexane) سم عصبى (Neuro toxicant)
يتوزع فى ثلاثة ساعات خلال أعضاء الجسم ، فيدخل الجسم عن طريق الفم
والجلد والفتحات التنفسية و الأخيرة أخطرها حيث يتم التسمم بجرعة فى
حدود ٢٥ - ٦٠ ملج / م^٣

حيث تظهر تأثيراته خلال الساعات الأولى من التسمم على الجهاز
العصبى المركزى للإنسان والحيوان وذوات الدم الحار .

والمركب سميته منخفضة للثدييات ١٠٠٠ ملج / كج ولكن أوقف
استخدامه لإحداثه سرطانات على المدى الطويل بالكبد والمخ ولو أنه ما
زال يستخدم فى بعض الدول النامية أو اقتصر استخدامه فى مكافحة الجراد
والنمل الأبيض والقراد .

ويصنف ضمن المرتبة الثانية للسمية (Class : I) فتبلغ الجرعة القاتلة

للنصف للفران وبطريق الفم كما سبق ١٠٠٠ ملج / كج بينما أقصى تركيز مسموح بتواجده في هواء منطقة عمل محيطه (MAC_{wz}) هو ٠,٩ ملج / م^٣ .

أما أقصى متوسط تركيز مسموح بتواجده (MAC_{ad}) هو ٠,٠٣ في حين أن أعلى تركيز خاطف (Highest momentary : hm) مسموح بتواجده (MAC_{hm}) في حين أن أقصى تركيز مسموح بتواجده في المياه هو ٠,٠٥ .

أما من حيث مستوي التعرض الأمن المبدئي لمتبقيات مركب سداس كلوريد البنزين هو (highest momentary Tentative Safe Exposure Level TSEL) (٠,٠١٣hm) .

أما مستوى التركيز الذي لا يحدث عنده أي تأثيرات (NEL) هو : ١,٥ ملج / كج . أما حد التناول اليومي المقبول (ADI) فهو ٠,٠١٢٥ ملج / كج / يوم .

و كما سبق فهو سم يلعب دوره المحتمل من خلال نشاطه العصبى (Neuroactive) و لكن بطريقة لا تماثل مثلتها بالددت و يعضد ذلك :
أ- نمو الأعراض المتضمنة للرجفات (Tremors) وعدم إنتظام الخطوة (Ataxia) و التمدد (Prolongation) و إجهاد (Prostration)
ب- يحدث التنفس بقوة كما في مركب الددت و مماثل له مع أمتداد وقت التسمم نوعاً ما عن مركب الددت .

ج- زيادة مستوى الأستيل كولين بالأعصاب المخية كما بالددت .
د- نشاط كهربى زائد بالمحاور المسممة كما بالددت إلا أن مركب الددت يعطى زيادة فى (spike) المتعدد من ٢٥٠ - ٧٠٠ ميكروفولت بينما اللندين يعطى ٥٠ - ١٠٠ ميكروفولت .

ه- له معامل إرتباط حرارى سالب و لكن قيمته العددية أقل من الددت فأرتفاع الحرارة إلى ١٧ م مع مركب الددت يزيد سميته إلى ١٩ ضعف فى حين مع اللندين يزداد إلى ٢-٣ مرة .

والمركب و مشابهاته صفات تراكمية عالية تؤدي لتسمم مزمن عالي خاصة المشابهة ألفا و بيتا . حيث يخزن ٧٥ % من الجرعة بالأنسجة الدهنية في صورة ثيو كلور فينول و فينول و مقترناته مع الجليكورونيك و السلفونيك كذلك بأنسجة العضلات والجلد .

والأكثر خطورة من مروره خلال لبن الأمهات الثديية لصغارهن أثناء الرضاعة وتعرضهم للتسمم دون حدوث تغير أو تمثيل له هو تحلله وانتقاله للجنين عبر المشيمة (Placenta) .

أما تأثيره على الحشرات فيتحرك مع تيار الليمف حتى يصل للجهاز العصبي ويتركز بتركيز عالي بالمناطق الطرفية (المحيطية) فى العقد العصبية (ganglia) للأجزاء الصدرية والبطنية (Cephalic & Abdominal) فتبدأ الأعراض بإثارة ثم فقد التوافق الحركى (Coordination & movement) ثم الشلل للمواقع مع زيادة حادة فى كثافة التنفس حيث له تأثير مدخن (Fumigant effect) لإرتفاع ضغطه البخارى ، لذا تزداد السمية التنفسية بإرتفاع الحرارة فى نفس الوقت تنخفض السمية بالملامسة بإرتفاعها كما يؤدي لاضطراب فى تخليق الاستيل كولين .

وبالنسبة لأعراض الهستولوجية فتظهر تغيرات نسيجية بخلايا الهيموليمف كزياد عددها وتفاوت أنواعها وهدم لبروتوبلازم وأنوية الخلايا .

وبالنسبة لأهمية التركيب الكيميائي البنائي عائلة التربينات عديدة الكلور (Poly chloro Terpenes) مجموعة من المركبات الهيدروكربونية العضوية المحتوية على الكلور فهى سموم عصبية لامة ومعدية تؤثر على الجهاز العصبي خاصة للاكاروسات والحشرات كما أن لها تأثير عالي عن طريق الاستنشاق حيث يظهر تأثير أبحرتها بالهواء عند تركيز ٤ ملج / م^٣ وسميتها متوسطة للإنسان وذوات الدم الحار ولها معدل تراكم بسيط بالأنسجة الدهنية وثابتة تحت الظروف الخارجية فلها أثر متبقى طويل فتبلغ فترة بقائها بالتربة عشرة سنوات وتتحرك خلال حبيباتها مهاجرة للمساحات

المائية وتتخلل جذور النباتات وتتراكم فيها كالتوكسافين (Toxaphene) نو
التركيبية العامة (C₁₀H₁₀Cl₈) و يخلق بكلورة الكامفين والمركب لا يذوب في
الماء تقريبا (٣ جزء في المليون) وينهار بالحرارة فينفرد منه كلوريد
الهيدروجين وهو ما يحدث أيضا تحت تأثير الوسط القلوي (خاصة ما إذا
كان بالوسط أملاح حديد) كذلك في وجود الأشعة فوق بنسفجية والوسط
المتعادل. ويصنف التوكسافين ضمن مرتبة السمية الأولى (Class : I)
لخطورته على الصحة العامة والثدييات والحيوانات ثوات الدم الحار كذلك
شديد السمية على الطيور والأسماك والنحل و الأعداء الحيوية. وله أثر
تراكمي حيث يحزن بالأنسجة الدهنية بالجسم كما يفرز بلبن الأمهات الثديية
لصغارهن الرضع . و أقصى تركيز مسموح به في هواء منطقة عمل
محيطه (MACwz) هو: ٠,٥ مللج / م^٣ . وتبلغ الجرعة القاتلة للنصف من
الفران عن طريق الفم (LD₅₀) : ٥٠ مللج / كج حيث تبلغ سميته ٤ أمثال
مركب الدنت . والحد المسموح بتناوله يوميا (ADI) هو : ٠,٠٠٠٥٥ مللج /
كج / يوم .

أما بالنسبة لأفراد مجموعة السموم الطبيعية (Natural Poisons) فتمتاز
جزئياتها سواء أكانت نباتية أو حيوانية ببساطة طبيعة تركيبها الكيميائي و
الذي لا يتعدى الكربون والهيدروجين و الأكسجين والنتروجين ومن هنا
فليس لها أثر متبقى طويل يؤثر على حيوية الكائنات المتعرضة لها سواء
أكانت نباتية أو حيوانية و صفاتها الطبيعية والكيميائية و ذلك نتيجة سرعة
تدهورها و إنهارها (Deterioration) لسرعة تأثرها بالعوامل الجوية خاصة
انهيارها السريع بالحرارة (Thermal degradation) أو الضوء (Photo chemical
degradation) . فتحول لمثلاث (Metabolites) أقل أو عديمة السمية .
فالسموم الطبيعية النباتية (Natural Botanical Poisons) أغلبها سموم
عصبية سريعة باللامسة (Neuro contact poisons) كما أن لها تأثير مدخن
(Fumigant effect) عن طريق أبخرتها فلمعظم جزئياتها مقدره عالية على
التطاير (Volatility) والبخر (Evaporation) خاصة مع ارتفاع درجة الحرارة
مثل النيكوتين (Nicotine) كالكالويد يعزل من ورق نبات الدخان بالتطير
البخاري أو الاستخلاص بالمذيبات و تبلغ نسبته ١٤ % وفي صورة كبريتات
نيكوتين . كما يحتوي مستخلص نبات الدخان أيضا على الكالويدات قريبة من

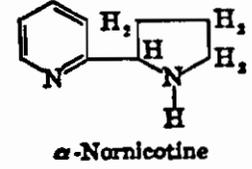
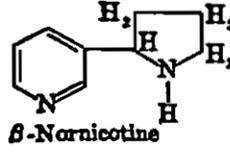
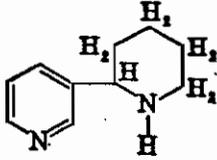
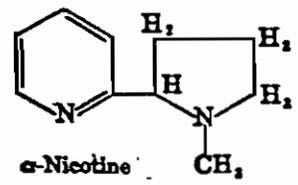
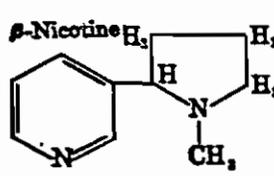
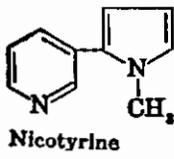
حيث التركيب البنائي و الكيميائي و أهمها النورنيكوتين (Nor nicotine) و الأناباسين (Anabasin) . و يوجد النيكوتين في الطبيعة في صورة مشابهة ضوئي يساري (L-isomer) فللمركب نشاط ضوئي (Optical activity) حيث يوجد شكلين تركيبين فراغين مختلفين إحداهما صورة في المرآة للآخر (Enantiomorphos) كنتيجة للاختلاف النسبي في الترتيب الفراغي للمجاميع المستبدلة ، فذرة الكربون رقم (٢) في حلقة البيروليدين غير متماثلة (Asymmetrical carbon atom) يتصل بها أربعة مجاميع مختلفة .

و تبلغ الفاعلية البيولوجية : السمية (Biological activity : Toxicity) للمشابه الضوئي اليساري عشرة أمثال المشابه اليميني (D-isomer) وهو ما يتوقف بدوره كنتيجة مباشرة على الشكل العام للتركيب الفراغي لجزيئي المركب و التي تتيح بدورها المقدره على الاتطابق التام على سطح المستقبل الحيوي وهو ما يعزى للموائمة العالية : الميل (Affinity) لشكل الجزيئي الفراغي و سطح المستقبل الحيوي [مناطق الإتصال الشبكية الكولونية المحتوية على الوسيط الكيميائي الناقل : الأسيتيل كولين (Acetyl choline) في أماكن التقاء الشبك العصبية (Synaptic junctions)] فينبه (Stimulates) المستقبلات النيكوتينية (Nicotinic receptors) في العقد العصبية اللاإرادية (Autonomic ganglia) بالأنقضاءات العصبية العضلية (Neuro muscular junction) وبعض المسارات الأخرى بالجهاز العصبي المركزي .

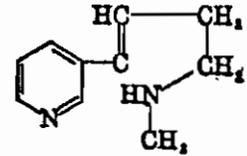
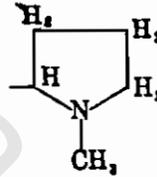
كذلك تختلف درجة سمية الجزيئات المرتبطة بالموضع بيتا (β-position)

عن الجزيئات المرتبطة بالموضع ألفا (α-position) .

ويلاحظ احتواء مستخلص النيكوتين الطبيعي أيضا على الكالويدات أخرى سامة ذات تركيب كيميائي قريب من التركيب الكيميائي لجزيئي النيكوتين وهي النورنيكوتين (Nor nicotine) ألفا و بيتا وهي مركبات مطابقة لمثيلتها ألفا و بيتا نيكوتين عدا مجموعة الميثيل المعلقة بذرة نيتروجين حلقة البيروليدين الخماسية (Pyrolidine ring) والأناباسين (Anabasin) : حيث الأرتباط بين الحلقتين في الموضع ألفا أناباسين و أرتباط في الموضع بيتا أناباسين حيث تبلغ سمية المشابه بيتا- أناباسين عشرة أمثال سمية المشابه ألفا- أناباسين رغم تساوي المسافة بينهما في كل منهما وهي ٤،٢ أنجستروم أي أن الأرتباط في الوضع بيتا في الاتاباسين يعطى مركب نشط بيولوجيا و له فاعلية بيولوجية



أما النيكوتيرين (Nicotyrine) : فله تقريباً سمية الميتانيكوتين ، حيث تتراوح سميته ٧ - ١٠ مرة من سمية النيكوتين أما مركب ميتا نيكوتين (Meta nicotine) : حيث تكون حلقة البيروليدين (Pyrolidine) مكسورة وسميته أقل من النيكوتين .



ويلاحظ احتواء جزئيات النيكوتين على مركزين قادرين على إظهار السمية (الفاعلية البيولوجية) هما :

أ- حلقة البيروليدين (Pyrolidine ring) : وهي حلقة خماسية وليست أروماتية ولكنها ذات طبيعة قاعدية عالية حيث لوغاريتم ثابت التفكك لها (Dissociation Constant : pka) يتراوح بين ٧ - ٩ لوجود ظاهرة الرنين (Resonance phenomena) حيث ترجع قاعدتها لوجود زوج من الإلكترونات

الغير مشتركة على ذرة النيتروجين (Un chaired pair electrons)
ب- حلقة البيريدين (Pyridine ring) : وهي حلقة سداسية وذات طبيعة أروماتية وقاعدتها ضعيفة فيبلغ لوغاريتم ثابت التفكك لها (pka) ٣,١ وترتبط بحلقة البيروليدين في الموضع بيتا .

و مماكانت النيكوتين ذات قيم لوغاريتم ثابت تفكك (pk₁) ٧,٩ و (pk₂) ٣,١ عند أس تركيز أيون هيدروجين (pH) : ٧ وعليه يكون :
٩٠% من جزئيات النيكوتين في هذه البيئة المائية المتعادلة (pH) : ٧ تكون في الصورة النشطة البروتونية المتأينة (Protonated n.)

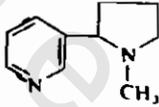
١٠ % من جزيئات النيكوتين في هذه البيئة المائية المتعادلة (pH) : ٧ تكون في الصورة النشطة القاعدية الحرة

أى أن : الصورة الغير متأيونة (غير نشطة) Unprotonated

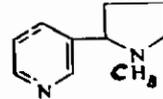
الصورة المتأيونة (النشطة) protonated

$$[BH] / [H^+] [B^+] = [H^+] / K_a = [BH] / [B^-] =$$

$$١٠ / ١ = ١٠^{-٧} / ١٠^{-١٠} =$$



الصورة الغير متأيونة (١٠ %)



الصورة المتأيونة البروتونية
النشطة ٩٠ % حيث يجذب
نيكوتين البيروليدين للموقع
الأيوني بقوى المركب

والصورة القاعدية الحرة (Free base molecules) تخزن الاغشية المحيطة بالشبك وعقب اختراقها تتحول للصورة البروتونية النشطة والتي تتفاعل مع مكان المستقبل بالعصب فتأين ذرة النيتروجين (PH : ٦,٥) يقل قدرتها على الذوبان بدهون الأغشية لكنها تخترق الغشاء بسهولة وتخرج منه بسهولة مرة أخرى لعدم ارتباطها ، شكل رقم (٩-٩) .

فكما سبق ترتبط الفاعلية البيولوجية (النشاط الحيوى) بتركيز جزيئى النيكوتين الغير متأين حيث ثابت تغلغله ينخفض بزيادة أس تركيز أيون الهيدروجين (pH) ولذا فعند رقم هيدروجين (pH) قدره ٥ تبلغ السمية من ٥ - ٧ ضعف مثلتها عند أس تركيز أيون الهيدروجين (pH) قدره ٢ .

كذلك توجد علاقة بين تركيب الجزيئى الكيمىائى و البنائى ودرجة السمية من حيث موضع ارتباط حلقة البيريدين مع حلقة البيروليدين الخماسية : فسمية الجزيئات المرتبطة بالموضع بيتا (β) عشرة أمثال سمية الجزيئات المرتبطة معا فى الموضع ألفا (α) رغم تساوى المسافة بينهما بكلا الإرتباطين وهى ٢,٤ أنجستروم .

و لقد ظلت آلية فعل النيكوتين فترة طويلة محيرةً للتوكسيكولوجست لأن فعله يماثل العديد من تأثيرات الأسيتيل كولين حتى أن هذه التأثيرات (والخاصة بحقن الأسيتيل كولين) والمماثلة لمثيلاتها بالنيكوتين سميت بالتأثيرات النيكوتينية (Nicotinic effects) حيث تتداخل جزئياته في الإلتقاعات العصبية العضلية بنهايات الأعصاب : الشبك العصبية (Synapses) فتعرق مستقبلات الأسيتيل كولين فيظل السعال العصبي بصفة مستمرة حتى تجهد العضلات . ففعل النيكوتين في هذه الأماكن مشابه mimics normal transmitters) ، جدول رقم (٩-١٢) مما يؤدي إلى :

- أ-زيادة اللعاب (Salivation) .
- ب-القيء (Vomiting) نتيجة تنبئه العقد العصبية (ganglionic stimulation)
- ج-ضعف العضلات .
- د-تلف (Fibrillation) لتنبئه الإلتقاعات العصبية العضلة
- هـ-إنقباضات كولونية (Cholinic convulsions)
- و-توقف التنفس (Cessation of Respiration) لتأثيرها على الجهاز العصبي المركزي (CNS) .

و إذا ما أخذنا في الإعتبار نظرية النقاط الثلاث وأن الفاعلية البيولوجية (السمية) لجريئى المركب السام يعتمد على الوضع الفراغى المميز للمجاميع x, y, z بالجزئى مقابل x, y, z بسطح المستقبل الحيوي :

- أ - فإذا كانت الفاعلية البيولوجية تنتج من تلامس المستقبل في مجموعتين فقط فإن كلا المتشابهين اليسارى (L) و اليمينى (D) سيظهر نفس الإستجابة من حيث الفاعلية البيولوجية .

جدول رقم (٩-١٢) : النيكوتينات السامة الموقفه لمستقبل الأسيتيل كولين

LD ₅₀ (mg / kg)	% لمد ١٠-١ ^٤ مسول الإرتباط المستقرنى بتركيز ١٠ ^{-٤} من المركب	المركب
٥	١٠٢	نيكوتين
٤	٩٨	أتابامين
١٦	٩٢	٣-بيريدنيول ميثيل داى ميثيل أمين
١١	٩٧	٣-بيريدنيول ميثيل داى إيثيل أمين
أكثر من ١٠٠	٠	ن ون- داى إيثيل نيكوتينا أميد
أكثر من ١٠٠	٠	ن- (٣ بيريدنيول ميثيل) مورفين

و إذا ما أخذنا فى الإعتبار نظرية النقاط الثلاث وأن الفاعلية البيولوجية (السمية) لجريئى المركب السام يعتمد على الوضع الفراغى المميز للمجاميع x ، y ، z بالجزيئى مقابل x ، y ، z بسطح المستقبل الحيوي :

أ - فإذا كانت الفاعلية البيولوجية تنتج من تلامس المستقبل فى مجموعتين فقط فإن كلا المتشابهين اليسارى (L) و اليمىنى (D) سيظهر نفس الإستجابة من حيث الفاعلية البيولوجية .

ب - أما إذا كانت الفاعلية البيولوجية تنتج من تلامس المستقبل فى ثلاث مجاميع فهنا نجد أن إحدى المتشابهين فقط هو الذى سيظهر الفاعلية البيولوجية نتيجة تطابق و إنطباق تركيبة الكيمائى الفراغى مع الثلاث نقاط بالمستقبل الحيوي .

وتظهر آلية (ميكانيكية) فعل النيكوتين (Mode of action) فى كونه مضاد (Agonist) لمستقبل الأسيتيل كولين (Acetyl Choline receptor) حيث يعد مستقبل الأسيتيل كولين بكلا من الفقاريات والحشرات الهدف الأول لجزيئات النيكوتين : حيث تؤدي التركيزات المنخفضة من النيكوتين إلى تنبيه الإتصالات النيكوتينية (Nicotinic Junctions) فى حين أن التركيزات المرتفعة من النيكوتين تخفض (depresses) الإتصالات النيكوتينية مما يؤدي لسدها (Block) .

ولكون الشبك النيكوتينية بالحشرات موجودة فقط في الجهاز العصبي المركزي حيث العوائق المضادة لنفاذية الجزئيات الهيدروفيلية والمشحونة والنتروجين الرباعي و التي لها تأثيرها السام على الحشرات وليس تأثيرها على إنزيم الأسيتيل كولين استيريز حيث أن التركيزات السامة لهذه الجزئيات تكون أقل كثيراً عن المحتاج إليها للتنشيط الإنزيمي ($K_i = 1 - 150 \times 10^{-6}$ مول) . فالاتصالات الكولونية (Cholinergic Junctions) وهي الاتصالات العصبية (neuro junctions) و التي يتوسطها الأسيتيل كولين كناقل عصبى أى المتأثرة بالحقن بالأسيتيل كولين - عدا المرتبة الرابعة ، و هذه الاتصالات الكولونية قد أمكن تقسيمها لأربعة مراتب تقسيميه (Categories) على أساس حساسيتها للعقاقير :

المرتبة الأولى (Category 1) :

تحتوى على الاتصالات العصبية العضلية الهيكلية (Skeletal neuromuscular Junctions) حيث العصب والعضلة الإرادية (Voluntary muscle) متقابلان . و تتأثر هذه الاتصالات أو تنبته بالنيكوتين و تعاق (blocked) بمركب الكورير (Curare) كمادة طبيعية تستخدم لاسترخاء العضلات ثم شللها حيث كان يستخدمها هنود أمريكا الجنوبية لتسميم سهام الصيد بينما لا تتأثر هذه الاتصالات بالأثروبين .

وعند التنبيه الزائد (الإثارة) للعضلة (Muscle over stimulate) فإنها تحدث تحزم و انقباض للعضلة (Fasciculation) وعدم التوافق في الانقباض العضلي : الننتش (Twitching) وعادة ما تكون غير مطابقة لحركة الطرف (Limb) .

المرتبة الثانية (Category II) :

وتشتمل على الاتصالات العصبية المصدرة (neuro effector) للجهاز الباطني، اسميثاوى وهو المكان الذى يتقابل فيه العصب الباراسميثاوى مع العضلة أو الغدة التي يغذيها العصب (innervate) مثل جفن العين والمثانة والقلب وغدد الدموع والغدد اللعابية .

و تنبته هذه الاتصالات العصبية المصدرة بالمسكرين (Muscarine Mushroom) ولا تنبه بالنيكوتين أو الكورير لذا تسمى تأثيراتها التنبيهيه بالتأثيرات المسكرنية (Muscarinic effects) وتوقف أو تعوق (blocked) بالأثروبين وتشمل هذه التأثيرات انقباض الحدقة (myosis) والتبول

والبكاعوز زيادة اللعاب وأغلب السموم العصبية تؤدي لأعراض تشبه مسكرية
توقف بالأتروبين .

المرتبة الثالثة (Category : 111) :

تحتوى على العقد اللاإرادية (العقد السمبثاوية والباراسمبثاوية الكولونية
لذا فالأسيتيل كولين ينبه النظام السمبثاوى والباراسمبثاوى) حيث تتأثر
بالنيكوتين ولا تتأثر بالمسكرين أو الأتروبين أو الكورير إلا فى التركيزات
العالية جدا .

ولطالما أن العصب السمبثاوى يغزى العديد من العضلات الناعمة و
الأعضاء و التى لها أيضا تغذية باراسمبثاوية كالخصيتين والمثانة والقلب
والغدد اللعابية فإن تنبيه هذه العقد يؤدي زيادة اللعاب و القيء وفى بعض
الأحيان تعمل الأعصاب السمبثاوية و الباراسمبثاوية مضادتين (antag
onistically) فالأعصاب السمبثاوية تسرع القلب وتوسع حدقة العين فى حين
الأعصاب الباراسمبثاوية تبطئ القلب وتضيق حدقة العين و فى بعض
الحالات غير المؤكدة فإن العقد السمبثاوية تتحكم فى الإمداد الدموى و
الباراسمبثاوية تتحكم فى النشاط العضلى للمثانة .

المرتبة الرابعة (Category : 1V) :

وتحتوى على الإتصالات الكولينية بالجهاز العصبى المركزى لصعوبة
تمييز الناقل الكيميائى فى سلسلتها المعقدة (Webs complex) للخلايا العصبية
(حالة وجودها بالجهاز العصبى) : فالمركز التنفسى بالمخ كولينى و تتحكم
فى معدل التنفس ووقف الشهيق إذا ما حدث له إعاقة . فالسموم المؤدية
للإنقباضات أفترض أنها تعمل على المركز العصبى لأن الإنقباضات تكون
من الشئون التوافقية والمنظمة لذلك مركزيا . وعلى الأقل فبعض الإتصالات
بالمرتبة الرابعة تتأثر بالنيكوتين والبعض الآخر و المتعلقة بمراكز التنفس
تتأثر بالأتروبين ، أما الحقن بالأسيتيل كولين أو المسكرين أو الكورير فلها
تأثير قليل . وبالرغم من أن النيكوتين ينتج إنقباضات فإن مصطلح التأثيرات
النيكوتينية لا تطلق على التأثيرات المركزية فى حين المصطلح : التأثيرات
المسكرية والنيكوتينية تستخدم فقط للأعراض الناشئة عن حقن الأسيتيل
كولين و الذى يكون مماثل لما بالأعراض المسكرية و النيكوتينية ولهذا
يجب وأن تركز التأثيرات النيكوتينية :

١ - لأن التأثيرات النيكوتينية مماثل للأستيل كولين فإن النيكوتين يعمل على مستقبلات الأستيل كولين ، أى أن مستقبل الأستيل كولين يفشل فى التمييز بين الأستيل كولين والنيكوتين فيرتبط ويستجيب لكلاهما فالنيكوتين ينيه المستقبلات النيكوتينية فى العقد اللاإرادية بالإنقضاءات العصبية العضلية وبعض الممسارات الأخرى فى الجهاز العصبى المركزى ويكون فعل النيكوتين فى هذه الأماكن مماثل للناقل العصبى الطبيعى (الأستيل كولين) . ويسبب تركيز النيكوتين المنخفض تنبيه الألياف البعد عقديّة (Postganglionic Fibre muscles) نتيجة سد مستقبلات الأستيل كولين فينقل السيل العصبى مما يودى لأداء مستمر ومتكرر حتى تجهد العضلات مع سرعة ضربات القلب التى تقل بعد التشنج ثم الشلل فالموت . وعليه يمكن جمع الأعراض بالتدنيات و التى تبدأ بصداغ (Headach) ودوخة (Vertigs) وإغماء (Nausea) و قىء واضطراب بالرؤية والسمع وإرتباك عقلى وتنفس سريع ثم فقد الوعي مع إرتجافان شديدة تساعد على حالة الخنق (Esphyia) لزيادة إستهلاك الأكسجين .

بينما لا تمثل الأعراض المزمنة مشكلة فهى مركبات متبخرة سريعة التطاير يمكن للجسم التخلص منها أو تحويلها لمواد غير سامة بالرئتين والكبد والعضلات .

أما التركيزات العالية من النيكوتين فتؤثر على الجهاز العصبى المحيطي فتتخفض ضربات القلب حيث يبدأ التأثير على الالتقاءات العصبية العضلية فتظهر الأعراض الفسيولوجية و الهستولوجية كتحبب السيتوبلازم و الأجسام الدهنية وتحلل جدر خلايا الإينوسيت .

٢- والعامل المعقد هنا هو الحالة العامة للعديد من المماكنات التركيبية وهى عندما يكون هناك فائض صغير من النيكوتين أو الأستيل كولين فتسبب نشاط زائد مما يودى بدوره لزيادة الفائض الكبير و الذى يعوق النشاط . ففى التسمم الفعلى يمكن تكرار ملاحظة هذين التأثيرين المعاكسين متتابعين لذا فنش العضلة و إنقباضها يتبعها شلل . ولهذا يودى النيكوتين لتوسيع حدقة العين بالقطط والكلاب وتقلصها فى الأرانب والطيور و بالإتسان يحدث إنقباض متبوع باتساع .

٣- ومن المرجح (مع الأخذ فى الاعتبار العقد السمبثاوية والباراسمبثاوية) فإن النيكوتين يودى لنش وتقلص ممتد للعضلة ، أما بالضفادع (Frog)

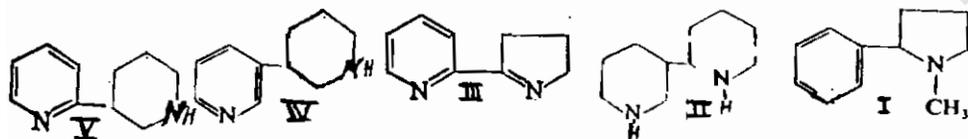
والزواحف (Reptile) والطيور فإن هذا التأثير يعاق بالكورير وفي الثدييات فإن إنقباض متوسط يؤدي لأعراض متماثلة و التي يمكن تتبعها بواسطة تقسيم العصب و بالتالي فإن التأثيرات المركزية هي المسنولة . ففي حالة تسمم الفقرات بالنيكوتين تتمثل الأعراض في زيادة اللعاب و قيء و ضعف في العضلات والألياف وهي ناتجة عن تأثيرات العقد العصبية العضلية و أخيراً انقباض كوليني وتوقف التنفس نتيجة التأثير على الجهاز العصبي المركزي ويعالج التسمم بالعقاقير المضادة للانقباض (Panparnit & Diparco) .
 أما بالنسبة لآلية فعلها على الحشرات فنجد أن النيكوتين يقبل سريعاً وخلال ساعة فتلاحظ رعشات (Tremors) وانقباضات متبوعة بالشلل وهو ما يشير إلى تأثيره على وظيفة العصب ولكن يظهر سؤال هنا: هل هو على العقدة أو على الجهاز العصبي الطرفي ؟ وهل على محور العصب أو أي مكان آخر فموقع الفعل بالمرصوم حيث الرعشات يكون على العقد فقط والحقيقة أن النيكوتين وبتركيز ١٠^{-٣} مول ينبه الاتصالات العصبية العضلية و التي تحكم بعصب العضلة ومما سبق نجد أن الموقف هنا يخالف ما يوجد بالثدييات و الذي يلعب دور مماثل للأسيتيل كولين . وطالما أن الفعل بالجهاز العصبي المركزي بالحشرات كوليني وهو ما جعلنا نفترض أن النيكوتين يؤثر على العقد العصبية بمثابة الأسيتيل كولين وهو سبب حتى الآن ليس مقبول .

مما سبق يتضح بعض الاحتياجات الواجب توافرها في التركيب البنائية المؤثرة أي علاقة التركيب البنائي بالفاعلية البيولوجية وهي :

- ١ - وجود حلقة البيريدين (Pyridine ring) لذا فالمركب التاليين غير فعالين .

- ٢ - النتروجين الأكثر قاعدية والمتصل بحلقة بيريدين سيكون له قاعدية متوسطة القوة و نو ثابت تفكك (pka) من ٨ - ٩ ولذا فالمركب الثالث ذو القاعدية ٥,٥ غير فعال .

- ٣ - البعد بين ذرتي النتروجين يجب وأن يكون حوالي ٤,٢ أنجستروم ولذا فالأتاباسين عالي السمية بينما المركب الخامس (IV) غير سام .



٤ - حلقة البيريدين لا يجب وأن يحدث بها إستبدال في الموضع ٢ لذا فالمركب رقم (٧) رغم أن له نفس المسافة بين ذرتي النتروجين إلا أنه غير نشط .

٥ - هناك قيود (restriction) وإحتياجات للإستبدال المسموح به على النتروجين القاعدي ولهذا فالمركب رقم جيد في سمية كالنيكوتين ، ولكن المركبات المقابلة له وتحتوى على NH_2 أو $NHCH_3$ أو NHC_2H_5 فقيرة من حيث السمية ومن المدهش أن المركب $NHCH_3$ له علاقة بالمركب (VI) السابق مثل النورنيكوتين وليس النيكوتين .

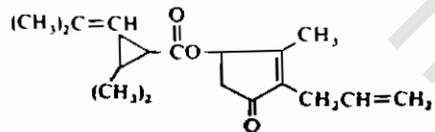
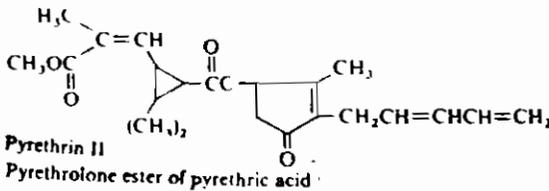
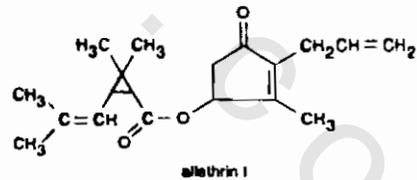
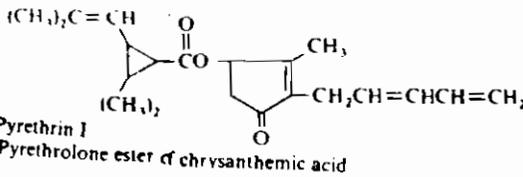
٦ - لا يجب وأن يكون النتروجين رباعى لأن هذا ينهى فاعليته ومن هنا أشار Yamamoto لإحتياجين رئيسين لفاعلية مماكنات النيكوتين :

١. فهو يشابه الأستيل كولين فى صلته التركيبية (conformation) وبنيته الإليكترونية (make up) ويحتاجها ليكون قواعد قوية ولكن ليست رباعية فالمركبات الرباعية لها سلوكها مثل القواعد القوية فى كونها كاتيونات عند أس تركيز أيون هيدروجين عالى ، ولكنها تختلف عن النتروجين الثلاثى فى عدم إمتلاكه صورة غير متأينة (unionized) وبواسطتها تترن ٢. والقواعد القوية الغير رباعية (unquaternized) لها الصفتين و بالتالى يمكنها النفاذ خلال العوائق الأيونية : الأغشية المائية (ion barrier) ولكن بمجرد إختراقها تكون فى الصورة البروتونية . ومن الواضح أن مماكنات النيكوتين والمماثلة للأستيل كولين سيكون لها نيتروجين بروتونى (Protonated nitrogen) عند موقع المستقبل و لذا فمجموعة (R- N-H) بما تماثل مجموعة $[N(CH_3)_3]$ بالأستيل كولين .

٧ - فى المماكن التالى رمزه كلما طالت السلسلة (R) عن الميتلين تنخفض السمية . كذلك تنخفض السمية بزيادة الصفات المانحة للإليكترونات نتيجة الإستبدال على ذرة النيتروجين القاعدية فالإستبدال الماتح للإليكترونات يعزز (Promote) النشاط الإبادى العالى بواسطة قابليتها لخفض أو إزالة التمرکز للشحنة الموجبة على ذرة النيتروجين بالنيكوتين البروتونى .

أما البيريثرينات (Pyrethrins) فهي سموم عصبية طبيعية نباتية تعمل على الجهاز العصبى المركزى للفقرات و اللافقاريات و يقل تأثيرها على

الطيور والتدييات خاصة ذوات الدم الحار حيث ارتفاع درجة حرارة أجسامهم تساعد على أكسدة جزيئاتها وتحللها ، لذا فالحشرات ذات الدم البارد (Porkilothermis) أكثر حساسية واستجابة خاصة لصفة الصرع السريع (Knock down) المتميزة به . و البييرثرين مخلوط خاص لمجموعة من البييرثرويدات وهي أقدم مبيدات الآفات العضوية المستخدمة حتى الآن (١٣٥ سنة) . وتستخلص نبات *Chrysanthemum cinerariaefolium* ويتم استخلاصها من خلال طحن الزهور مع مجموعة متنوعة من المذيبات مثل الأسيتون و الميثانول للحصول على البييرثرويدات والشموع والصبغات النباتية و التي تتقى بعد ذلك بالفحم المنشط (charcoal) ثم يقطر المذيب تاركا البييرثرين وهو خليط من ٤ أسترات ناتجة من تكثيف كحولين كينيون متماثلين كلاهما يحتوى على حلقة خماسية متصلة بأكسجين كيتونى و مجموعة كحولية و هما سينرولون (Cinerolone) و بييرثرولون (Pyrethrolone) مع حمض البييرثريك (Pyrethric) والمحتوى على مجموعة كربوكسيل حرة و حمض الكرايزانثميك (Chrysanthemic) والمحتوى على مجموعة كربوكسيل حرة و مجموعة كربوكسيل إسترية وكلا الحامضين متماثلين من حيث إحتوائهما على حلقة ثلاثية و لإحتواء حمض البييرثريك (Pyrethric) و بييرثرولون (Pyrethrolone) و سينرولون (Cinerolone) على مجموعة فينيل (Vinyl group: C=C) وأربع مجموعات مختلفة متصلة بها لذا لها متشابهات وضعية (Positional isomers) مضاهي :سيس (Cis) ومخالف : ترانس (Trans) و التي تشير إلى موضع الإستبدالات الكبرى على مجموعة الفينيل :



وبعد نجاح و ثبات فاعلية هذه المركبات من حيث الفاعلية البيولوجية تم تخليق بيريثرويدات فى مجموعتين وهما :
أ- البيثرين (Allethrin) : وهى إستر حمض الكرايزانثيميك + كحول البيثولون
ب- سيكليثرين (Cyclothrine) : وهى إستر حمض الكرايزانثيميك + كحول
مماكن هو سيكلو بنتيل البيثولون .

وتضاف المنشطات (Synergists) الثابتة لمركبات البيثرين (Pyrethrin) لتحسين صفاتها فالمعروف أنه عند إضافة مركبين لبعضهما فإن سميتها الناتجة تكون أكثر من مجموع سميتها معا أى أن سمية المخلوط > سمية المركب (أ) + سمية المركب (ب) أى أن التنشيط أكثر من الإضافة ويعبر عنها أيضا بالتقوية أو التنشيط (Potentiation: Synergism) . وتعمل البيثرويدات كسم على الجهاز العصبي المركزي بالفقاريات و اللاقاريات ولكن يقل تأثيرها على الطيور والثدييات و نوات الدم الحار (Homiotherms) فارتفاع درجة حرارة أجسامها تساعد على سرعة أكسدة جزيئاتها وتحللها ولهذا فنوات الدم البارد (Polkilotherms) كالحشرات الأكثر استجابة وحساسية لها .

وتظهر أعراض السمية كهياج وإثارة نتيجة تنبيه زائد للجهاز العصبي المركزي والأعصاب الحسية ثم رجفات شديدة يعقبها شلل ففشل تنفسي فالموت وهى أعراض نموذجية للسم العصبي . فتظهر الأعراض للحادة كسدمة عصبية : صرع (Knockdown) لنفاذها وتخللها السريع والنشاط السطحي لجزيئاتها ودرجة ذوبانها العالية فى الليبيد و إنتشارها عن طريق الأعصاب فتحدث إنحلال قوى وتآكل للخلايا الفاصلة بين طبقات البروتين الخاص بالألياف وتحلل الغلاف الميليني فتظهر فجوات بالعصب ثم ترتبط بالدهون ويحدث تجمع كروماتيني نووى ثم تظهر فجوات بالسيتوبلازم ثم يتحلل و يذوب الكروماتين لنقص الأوكسجين (Anoxia) مع بداية لشلل فيظهر موت موضعي : تنكز بالحبل العصبي والمخ والعضلات وبشرة الجلد ثم تفقد العضلات مرونتها تدريجيا .

و تركيزاتها المنخفضة تزيد لجهد السالب بعد الموجب (NAP) و التى تلى قمة الجهد الموجب لتراكم المواد المسببة لعدم الاستقطاب حول الألياف العصبية فتؤدى لزيادة الجهد السالب نتيجة لتكرار إطلاق الشحنات المؤدية للنشاط الزائد لتأثيرها على الغشاء العصبي فتزيد مستوى توصيل الصوديوم

و البوتاسيوم فتحدث الإثارة و إنتاج الجهد بشدة : توكسين عصبى نشط و Neuro active toxine) فتتبه الأعصاب بحدوث الشلل .

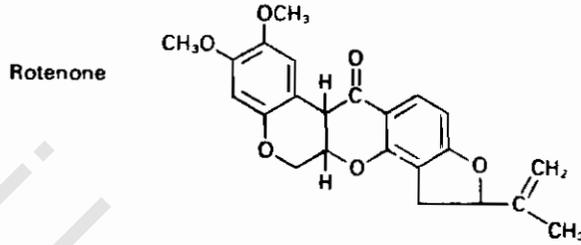
أما التأثير المعدي الضعيف لها فيرجع لتخللها القناة الهضمية وتأثيرها الموضعي فتسبب شلل جزئى وسبب ضعفها يرجع لفقدها ٨٥ % من سميتها خلال ساعة من خلال عمليات الأكسدة الحيوية لذا تضاف إليها المواد المانعة للتأكسد (Antioxidant) كالهيدروكينون و البيروجالول و حمض التانيك و البيركاتيكيول فتعطى مركبات اكثر ثبات و اشد سمية ولكنها أكثر تلوث لمكونات النظام البيئي ، كما قد تضاف إليها مواد منشطة لزيادة سميتها لزيادة التافس والتخلل . و يلاحظ أن الشلل السريع يكون كتأثير متناغم (consistent) مع التأثيرات على العصب المركزي أو الطرفي أو العضلة .

و الجدول التالي رقم (٩-١٣) يوضح بعض صفات المقارنة للبيريثرويدات الطبيعية و المخلفة
جدول رقم (٩-١٣): مقارنة لبعض صفات البيريثرويدات الطبيعية و المخلفة

الجرعة القاتلة للنصف للفران (ملحج / كج)	السمية النسبية للذباب المنزلي	المول والنزوع للصدمة	المركب
متوسط	٢	جيد	بيريثرين (Pyrethrin)
متوسط	٦	جيد	بيو أيسرين (Bio pyrethrin)
متوسط	٣	مقبول	أيسرين (Allethrin)
عالي	٤٢	فقر	ريسميثرين (Resmethrin)
عالي جدا	١٠٠	مقبول	بيوريسميثرين (Bio resmethrin)
عالي جدا	٢	جيد	تتراميثرين (Tetramethrin)
متوسط	٦٠	فقر	بيرميثرين (Permethrin)
منخفض جدا	١٩٠٠	فقر	ديكاميثرين (Decamethrin)
منخفض	٢٨	مقبول	فنفاليرات (Fenvalerate)

أما الروتينويدات (Retnoids) فتشمل جزيئات السموم الروتينويدية كالروتينون (Rotenone) والمستخلص من نبات الدرر (Derris) التابع للعائلة البتولية (Leguminosac) على ١٣-٢٠% مادة فعالة بالنبات ككل وترتفع النسبة إلى ٤٠% بالجنور .

و الاسم العلمي لنبات الدرس هو *Derris elliptica* كما وجد في أصناف مماثلة في أمريكا الجنوبية (*Lonchocarpus* و شرق أفريقيا) *Tephrosia* و وجد أن له أكثر من ثلاثة عشرة مشتق آخر مثل المكون الرئيسي التوكسيكارول و يوجد بنسبة تصل إلى ٦٠ % و كذلك الديجيوولين و لها تقريبا ربع سمية الروتينون بينما تصل نسبة السيوماترول إلى ١٥ % وله سمية و نشاط إبادي ضعيف .



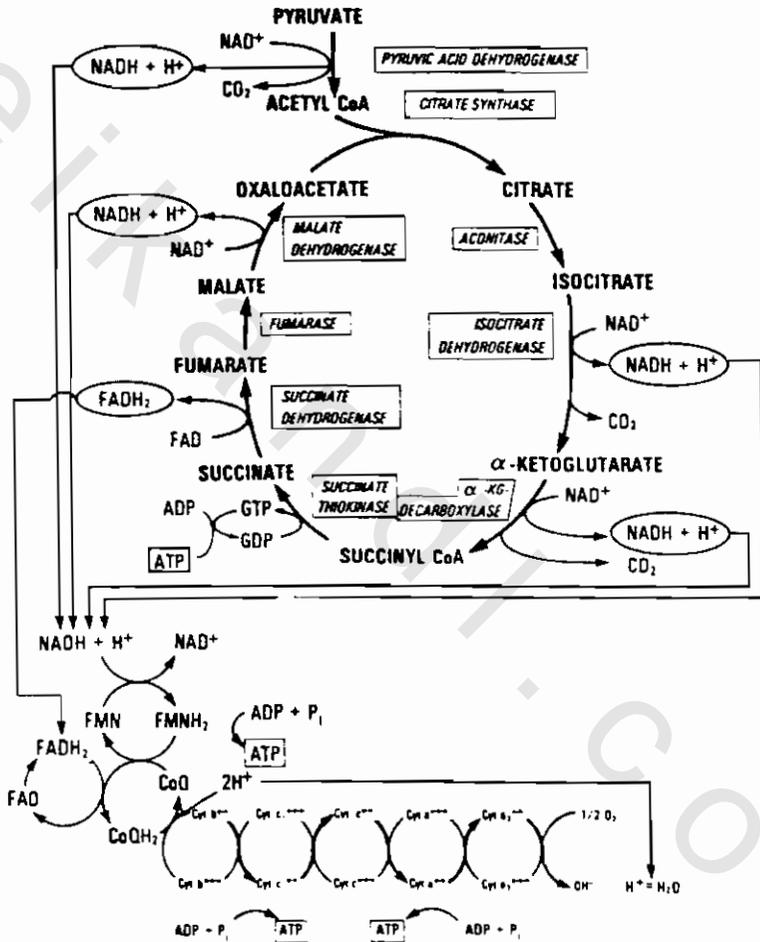
ويؤثر على تثبيط النظام الناقل للإليكترونات بالميتوكوندريا (mitochondria) و تثبيط أكسدة الجلوتامات و تثبيط التوصيل الكهربى بالأعصاب ولهذا تظهر أعراضها الحادة فى صورة إثارة (Excitation) ثم هبوط تام لنقص ضربات القلب فسكون فارتخاء لنقص الأكسيجين والسكر بالدم (Hypoglycemia) نتيجة تثبيط لعملية التنفس ثم فقد التوازن العضلى وفشل فى التنفس و الموت .

أما أعراضها المزمنة فتكون فى صورة تعفن لخلايا الكبد مع إرتشاح ليمفاوى حول الوريد البابى الليمفاوى وإختناق وموت موضعى بالمنطقة الوسطى للفصوص مع تليف كبيبات الكلى وقنواتها وزيادة الدهون بالقناة الهضمية مكان إمتصاصها والأعراض السابقة تكون نتيجة :

- أ- تتدخل جزيئى الروتينون فى تخليق جزيئات الأدينوسين ترى فوسفات والمرتبطة بعملية الأكسدة والإختزال و التى تكون نتيجة فسفرة جزيئات الأدينوسين داى فوسفات وتحولها لأدينوسين ترى فوسفات وكسر السلسلة .
- ب- تتأثر أكسدة السكسينات نتيجة تثبيط إنزيم السكسينيك أكسيديز وإنزيم السكسينيك ديهيدروجينيز وإنزيم الجلوتاميك ديهيدروجينيز الملامس لمسار أكسدة الجلوتاميك إلى ألفا - كيتوجلوتاريك .

ج- يؤثر على إنزيم السيٲوكروم أكسيديز فيثبط أكسدة المرافق الإنزيمي (NADH₂) وإختزال السيٲوكروم (ب) فيمنع إنفراد الأكسيجين أى تعوق عملية القسفرة التأكسيديه ، شكل رقم (٩-١٠) .

وتتأثر سمية جزينات الروتيتويد بدرجة أحجام جسيماتها فالجسيمات التى أقطرها ١٠٠ مش تكون الجرعة القاتلة للنصف للفئران بالفم ١٥٠ مللج/كج وترتفع إلى ١٠٠٠ مللج/كج مع الجسيمات الأكبر قطرا (٦٠ مش) .



شكل رقم (٩-١٠): مكان إعاقه الروتيتويدات للقسفرة التأكسيديه

كذلك فالإستركنين (Strychnine) كالكالويد يوجد في بذور نبات *Strychnos nuxvomica* وتبلغ نسبته بها ٣ % و يعد الإستركنين الكالويد شديد السمية (Violent poison) حيث تبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران و عن طريق الفم ٦ ملج / كج من وزن الجسم .

أيضا يتأثر النشاط البيولوجي بطبيعة التركيب البنائي لجزيء للسموم الطبيعية البكتيرية والفطرية (Natural bacterial & Fungal Toxins) حيث تقوم البكتريا بإنتاج توكسينات (بروتينات) سامة مثل :

٢-١- بكتريا كلورستريدم *Clostridium perfringes*: ويعتقد أنها تولد غاز نتيجة نموها يؤدي بدوره إلي موت موضعي (تتكزز) .

٢-٢- بكتريا كلورستريدم *Clostridium Tetani*: وتفرز توكسين بروتينى وزنه ٧٠٠٠٠ دالتون والمسمى بأسم تيتانوس (Tetanos pasmen) والذي يتحرك خلال عصب الخلية حتى يرتبط مع (gangliosides) فى ساق المخ أو الحبل الشوكى فيسد مدخل تثبيط الشبك أو الخلايا العصبية المحركة الشوكية .

٢-٣- بكتريا كلورستريدم *Clostridium batulinum* : وتنتج بروتين أكثر سمية يرتبط بطرف العصب القبل شبكى (Pre synaptic) للخلية الكولينية فتثبط انفراد الأسيتيل كولين فيفقد وظيفة التوصيل العصبى .وفعل هذا التوكسين على الجهاز العصبى الطرفى حرج .

٢-٤- فطر (Ergot fungus) : و يفرز الكالويد يحتوى على حمض داى ايثيل أميد (Lysergic acid : LSD)

٢-٥- فطر عيش الغراب (Amanita) : وينتج سلسلة من الببتيدات الحلقية (Cyclicocta peptides) وتسمى بأسم (Amanitines) ولها تأثير سام متأخر عصبى على المخ الشوكى (Cerebrospinal) وربما تعزى لفعالها المتخصص على تثبيط إنزيم (RNA Polymerase) فيقتل الخلية .

وفى حالات التسمم البكتيرى يعطى الجلوبيولين المناعى (Immuno globulin -G) كمضاد للتسمم (Anti toxine) كعلاج يريح الأفعال الطرفية ولكن ربما تبقى بعض المتبقيات تؤدي لتخريب فى المخ خاصة توكسين البوتيولينيم (Botulinum) والتي تنفذ من العائق الدورى المخى (Blood Barrier Brain BBB) .

أما السموم الطبيعية الحيوانية (Natural Animal poisons):- فهي نواتج حيوانية غالبا ما تصاحب سموم الأفاعى (Snake Venoms) أو الزواحف (Reptiles) مثل *Gila monsters* ومن المهم أن ينوه أن هذه السموم ذات مكونات لها فعل عصبي سام كما بأنواع سمك *globe* و *Puffer* والتي يمكنها حقن السم أثناء الإلهام أو القنف به فى عدة اتجاهات .

كذلك السم الرباعى (Tetrado toxin) الموجود بكبد ومبايض بعض الأسماك والمثبط لقنوات الصوديوم بأغشية الخلايا العصبية .

أيضا توكسين (Nereis toxin) وهى مركبات سامة معزولة من الديدان البحرية *Lumbriconereis Heteropoda* حيث تلعب دورها على المستقبلات النيكوتينية و المسكرنية .

أما السموم العصبية الكامنة (Potent neurtoxin) والتي تحتويها إفرازات الجلد مثل سم الضفادع الموجود بجلدها *Phyllobates aurataneia* والمسمى بسم مقدمة السهام *Colombian arow* وهو سم إسترويدي قاعدى وكلها لهل تأثيرات عصبية يتفاوت درجتها تبعا للتفاوت الشديد فى تركيبها البنائى .