

الباب الحادى عشر

أنزيم الأستيل كولين إستيريز
والسموم الفوسفورية العضوية

آلية فعلها واستجابة الجهاز العصبى لها

obbeikandi.com

أنزيم الأسيتيل كولين استيريز (Acetyl Cholinesterase) :

يتكون إنزيم الأسيتيل كولين استيريز من سلسلة بيتديه يحتوى سطحها على موقعين نشيطين هما :

١. الموقع الإستراتى : الحفاز (Esteratic site) :

وهو الموقع المناظر للمجموعة الإسترية ($-CO-CH_3$) للناقل (أسيتيل كولين) ويحمل شحنة موجبة (Positive charge) . وهو الموقع المسؤل عن عملية الأستلة (Acylation) حيث يرتبط بمجموعة الأسيئات ($-CO-CH_3$) بمادة التفاعل الأساسية للإنزيم (Substrate) ثم عن عمليات التحليل المائى لمجموعة الأسيئات المأسئلة للإنزيم حيث يستقبل البروتون المنفرد الحر من التفاعل . ويتكون الموقع الإستراتى من المجاميع الدالة التالية ، شكل رقم (١-١١) :

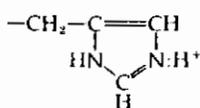
١-١- مجموعة هيدروكسيل السلسلة الجانبية لحمض السرين :

حيث ذرة الأكسجين بها ذات نيوكليوفيلية قوية وهو ما يعكس على قيمة معدل التفكك ($pK : > 11$) حيث تتطور وتتضح صفاتها بتأثير المجموعات الدالة بالأحماض الأمينية المجاورة على سطح البيبتيد . وترتبط مجموعة هيدروكسيل السلسلة الجانبية لحمض السرين بمادة التفاعل الأساسية للإنزيم بالموقع الإسلى ($-CO-CH_3$) فتحدث عملية أسئلة (Acylation) وينتج عنها جزيئى إنزيمى مأسئل (Acetylated enzyme) أو ترتبط بنواة جزيئات السموم الفوسفوري العضوية برابطة المجموعة التاركة (Leaving group) فتتبط من خلال عملية الفسفرة (Phosphorylation) فينتج عنها إنزيم مفسفر (Phosphorylated enzyme) أو ترتبط بنواة جزيئات السموم الكرباماتية العضوية من خلال عملية كريمة (Carbamylation) فينتج عنها إنزيم مكريم (Carbamylated enzyme) .

١-٢- حلقة إيميدازول حمض الهستدين :

وهى حلقة الإيميدازول (Imidazol ring) المعلقة بالسلسلة الجانبية لحمض الهستدين (Histidine : His) .

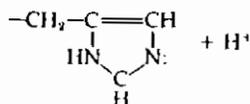
وتقوم الحلقة بتنشيط مجموعة هيدروكسيل حمض السرين لتساعد على حدوث عملية الأستلة حيث ذرة نيتروجين ذات النيوكليوفيلية الكافية لدخول التفاعل .



below pH 7

Inactive ChE

حلقة إيميدازول نشطة) عند $\text{pH} > 7$ (



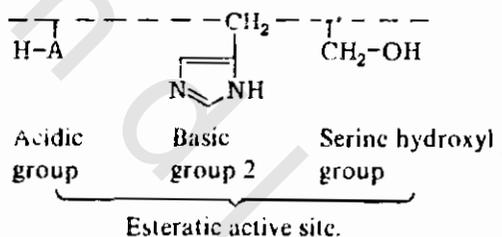
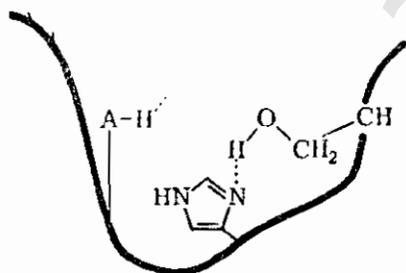
above pH 7

Active ChE

حلقة إيميدازول نشطة) عند $\text{pH} < 7$ (

١-٣- مجموعة كربوكسيل حامضية (Carboxyl group):

وهي مجموعة كربوكسيل حامضية لم يميز الحمض الأميني المتصلة به لذا يرمز لها بالرمز (C-H) حيث ترتبط ذرة كربون مجموعة الكربونيل القطبية (Carbonyl group) مع الأكسجين الموجود بمجموعة أسيتات الكولين ، شكل رقم (١-١١) .



شكل رقم (١-١١) : الموقع الإستراتي بسطح إنزيم الأسيتيل كولين استيريز

٢- الموقع الأنيوني (Anionic site) :

حيث توقع وجود هذا الموقع من قبل نتيجة الإرتباطات والنشاطات للجزئيات المشحونة والغير مشحونة من مواد التفاعل وسلسلة متشابهاتها و المؤدية كمتبذات عكسية موجبة الشحنة ، شكل رقم (١١-٢) .

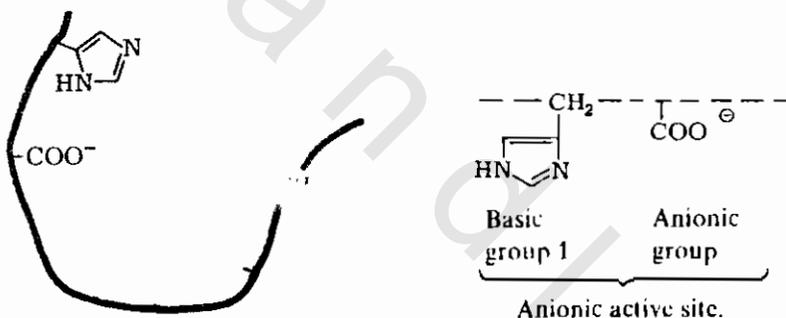
ويحمل هذا الموقع شحنة سالبة وهو المسئول عن توجيهه (Orientation) وجذب (Attraction) و ربط (Binding) مادة تفاعلة الأساسية الأسييتيل كولين من الطرف الكاتيوني حيث يرتبط هذا الموقع بذرة النيتروجين الرباعية (Quaternary nitrogen atom) بقوى كولمب وهى قوى تجاذب كهروإستاتيكية (Electrostatic Attraction forces) بين أيونين مختلفين فى الشحنة فيميل إحداهما لفقء إلكتروناته فى حين يميل الآخر لإكتسابها حيث تلعب هذه القوى دور هام فى التوجيه المتخصص (Specific orientation) لجذب وربط جزئيات السم نحو الشق الفعال بالمستقبل الحيوى و الذى غالباً ما يكون سطح الإنزيم المحتوى على مجاميع متباينة متباينة لحد ما عند أس تركيز أيون هيدروجين معين وتظهر أهمية هذه القوى بصفة خاصة مع مركبات الأوكسيم (Oxime compounds) و التى تسارع على إستعادة نشاط الإنزيم بعد فسفرته أو بعد كربمته .

فى حين أن قوى الإزدواج القطبى (Dipole - Dipole interaction) فهى قوى تجاذب إليكتروستاتيكي بين جزئيات السم والمستقبل من خلال الإزدواج القطبى - قطبى (المركزى) حيث أن إحداهما يكون غنى بالكثافة الالكترونية و الآخر فقير بها و بين جزئى المستقبل (R eceptor) والحامل لنفس مركزى الشحنتين لكنها متضادتان فى الإتجاه حيث يظهر التجاذب الإليكتروستاتيكي للجزئيات القطبية الأخرى ذات الشحانات المختلفة المزبوجة (+ ، -) و التى تميل لأن ترتب نفسها فتحد من الإثارة (الإهاجة) الحرارية الناجمة عن حركتها وذلك فى صفوف من الأقطاب ثنائية الشحنة المختلفة فى نفس الوقت تكون متقابلة مع الأقطاب المخالفة فى الشحنة بالمستقبل فيحدث الإزدواج القطبى وتكون قوته ٥ كيلو كالورى/ ١ مول حيث يحدث هذا النوع من الارتباط خاصة بين جزئيات السموم الهيدروكربونية الكلورونية ومكونات الجبل العصبى : الوظيفة العصبية .

و يتكون الموقع الأنيوني ، شكل رقم (٢-١١) من المجاميع الدالة (Functional groups) التالية :

٢-١-١- حلقة إيميدازول الحمض الأميني هستدين (Imidazole ring) :
 و هي حلقة الإيميدازول المعلقة بالسلسلة الطرفية للحمض الأميني هستدين و هي حلقة قاعدية التأثير وتكون في صورتها النشطة عند تركيز أس أيون هيدروجين (pH) أكبر من سبعة . وتقوم بتسهيل عملية التحليل المائي .

٢-٢-٢- مجموعة الكربوكسيل الحامضية (Carboxyl group) :
 و هي مجموعة الكربوكسيل المعلقة بالسلسلة الجانبية لحمض الجلوتاميك و هي مجموعة متأينة



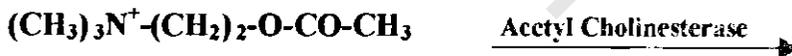
شكل رقم (٢-١١) : تركيب الموقع الأنيوني بسطح جزيئ الإنزيم

و جزئى أنزيم الكولين إستيريز ، شكل رقم (١١-٣) إما أن يكون :

١- أنزيم أسيتيل كولين إستيريز حقيقي: متخصص: أنزيم كرات الدم الحمراء:
(Acetyl Cholinesterase : A.Ch.E) : True or Specific Acetyl Cholinesterase :
Erythrocyte Acetyl Cholinesterase)

و ينتمى هذا الإنزيم لمجموعة إنزيمات كبيرة وهى مجموعة الإنزيمات المحللة و التى تقوم بالتحليل المائى من خلال كسر أو شق (Split) مادة التفاعل الأساسية له (Substrate) وهى الأسيتيل كولين .
و يوجد هذا الإنزيم فى الأغشية قبل وبعد الشبكية (Pre & Post synaptic) فى المادة الرمادية (Gray matter) بالنخاع الكرات الدم الحمراء وبموقع الإتصالات العصبية بالفقاريات (Vertebrate neuromuscular junctions) وتثبيطه هنا (Inhibition) يعنى موت الكائن الثدى .

ويقوم الإنزيم بتحليل مادة تفاعلة الأساسية وهى الأسيتيل كولين سريعا (عقب مئليثانيه) فى المقام الأول عن أى مادة تفاعل أخرى حيث يزداد معدل تحليله لها بزيادة تركيزها تدريجيا وحتى 10^{-3} مولر بعدها ينخفض معدل تحليله لها تدريجيا لتثبيطه بها لهذا سمى بالإنزيم المتخصص (Specific Acetyl Cholinesterase) حيث يزال حمض الأسيتيك بالدم بينما الكولين تؤخذ بالخلية العصبية و تستخدم لتخليق الأسيتيل كولين مرة أخرى .



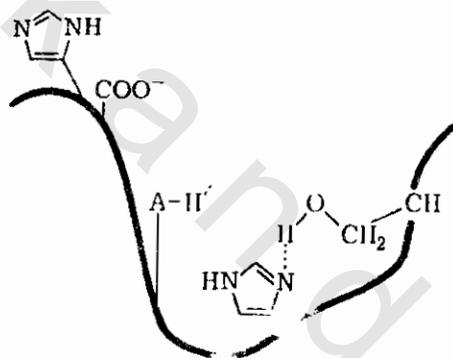
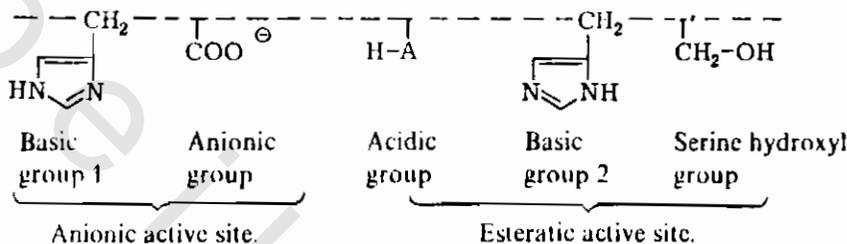
أسيتيل كولين (A cetyl Choline : A.Ch.)



قاعدة الكولين (Choline base : Ch-OH)

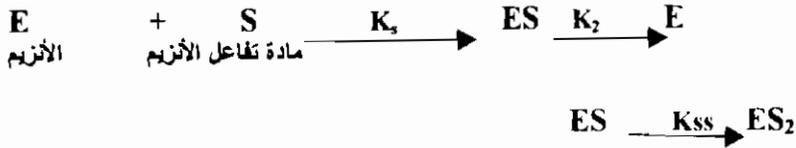
أسينات (Acetate)

كما يمكنه تحليل الأسيتيل بيتا كولين (Acetyl B-Choline) و البيوتيل كولين (Butyl Choline) و البيوتريك كولين (Butyric Choline) ولكن بسرعات أقل كذلك يمكن تحليل مادة تراي بيوتريل (Tris butyryl) ولا يحلل مادة ميثيل بيوتريل .

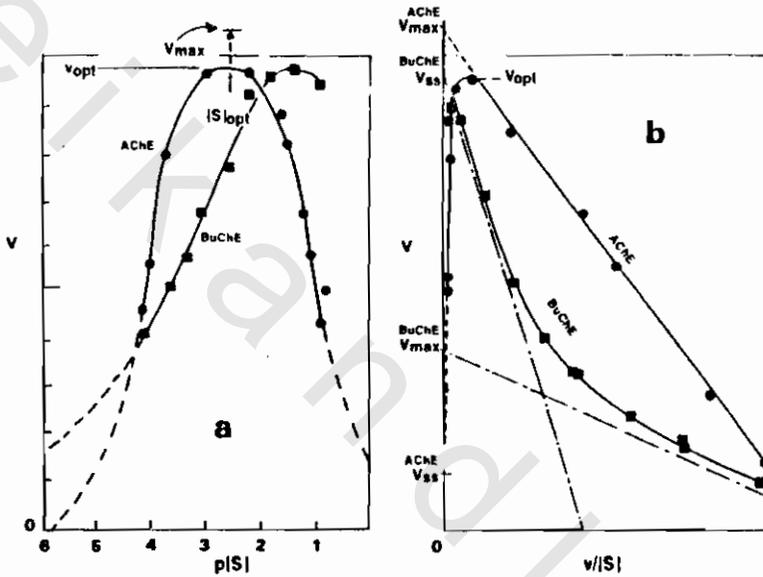


شكل رقم (١١-٣): المجموعات الدالة المكونة للموقعين الأستراتي والأنيوني بسطح جزيئ أنزيم الأسيتيل كولين إستيريز

ويلاحظ أن سلوك نشاط الإنزيم في تحليل مادة الأسيتيل كولين (مادة تفاعله) بكرات الدم الحمراء في البداية يزداد بزيادة تركيز مادة التفاعل حيث أفترض أن تكون الناتج الوسطى المعقد: معقد ميخائيل ومنتن (Michaeli complex) & يتضمن تكوين ناتج وسطي معقد آخر وهو (ES₂):



ويتوقع قيم لوغاريتم تركيز مادة التفاعل (s) في مقابل سرعة التفاعل (v) نحصل على منحنى ناقوس متمائل شكل رقم (٤-١١)



شكل رقم (٤-١١): أ- منحنى تحليل مادة الأسيتيل كولين بإنزيم الأسيتيل كولين استيريز (A. Ch.E.) و أنزيم البيوتريل كولين استيريز (Bu Ch.E.)

ب- منحنى يمثل توقع قيم $v/(S)$ مقابل (v) لكلا الإنزيمين

السابقين حيث: $V_{max} > A.Ch.E.V_{ss}$

$V_{max2} < Bu.Ch.E.V_{ss}$

حيث :

$$V = V_{\max}/(1+K_s(S) + (S)^2/K_{ss})$$

و بتفاضلها نحصل على :

$$\begin{aligned}d(V-1)/D(S) &= K_{ss} \cdot d(S)^{-1}/(d(S) + K_s)^{-1} \\ V &= V_{\text{opt}} \cdot d(V^{-1})/dS = 0 \\ (S)_{\text{opt}} &= (K_s \cdot K_{ss})^{1/2} \\ V/V_{\text{opt}} &= 1 + (K_s \cdot K_{ss})^{-1/2}\end{aligned}$$

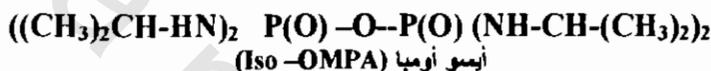
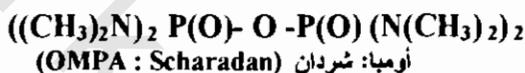
حيث قياس :

V و K_s و K_{ss} ثوابت هامة كصفات مميزة لمادة التفاعل ويسهلوا وجود مقارنة كمية بين مادة تفاعل وأخرى .
وهذا الإنزيم هدف للمثبطات الإنزيمية مثل أفراد مجموعة السموم الفوسفورية العضوية بعائلاتها المختلفة وكذلك مجموعة السموم الكرباماتية .
ويوجد هذا الإنزيم فى الجهاز العصبى المركزى فقط بالحشرات ولهذا فمن الخطأ الذكر بأنه يوجد فى الإلتقاء العصبى العضلى و التى ربما تحتوى على الناقل العصبى جلوتامات كذلك فقد ذكر وجوه فقط بعضلات حشرة (Cricket) .

٢- أنزيم الكولين أستيريز الكاذب: الغير متخصص: البلازمى :
(Pseudo Cholinesterase : Non-Specific Cholinesterase : Plasmic Cholinesterase)

ويسمى هذا الإنزيم ببساطة بإنزيم كولين استيريز (Cholinesterase) أو أنزيم البيوتيريل استيريز (Butyryl esterase) .
ويوجد بالنخاع و بالمخ والبلازما أساسا والبنكرياس والكبد و الأنسجة العصبية والجهاز العصبى بالحشرات حيث يمنع الأستيل كولين من المرور من عضو لآخر . و مادة تفاعلة الأساسية هى البيوتيريل كولين ثم البيوتيريل كولين و البنزويل كولين .

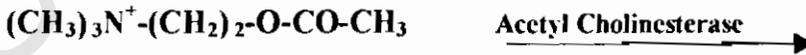
وتزداد سرعة تحليله لمادة تفاعله الاساسية وهى البيوتيل كولين
 ينقص تركيزها فأقصى نشاط تحليلي له يكون عند تركيز 10×3^{-3}
 مولر وزيادتها عن ذلك لا يثبط الإنزيم كما يزداد نشاطه بزيادة طول السلسلة
 الكربونية فهو أنشط على بيوتيرات الكولين عن الاسيتيل كولين .
 وتثبيط هذا الإنزيم لا يؤدي لضرر واضح حيث يتم فى الغالب بدون
 أعراض تظهر الكائن ولكن مستوى التثبيط الحادث يعد كمييار (Index)
 لقياس درجة التسمم حيث يتميز الإنزيم بشدة حساسيته لمركب الشردان
 :أوميا (OMPA : Octa Methyl Pyro Phosphate) بما يعادل ١١٣٠٠ مره قدر
 حساسية إنزيم الأسيتيل كولين استيرز الحقيقى المتخصص وتقل هذه النسبة
 إلى ٤٢٠٠ مره مع مركب ميبا فاكس (Mipafax) .



وتوجد أشكال متعددة للإنزيم الواحد و المسماه بالأيزوزيم (Isozymes) أو
 شبيهات الأنزيم و أمكن فصلها بالتفريد اللونى الدقيق الكهربى :
 الأليكتروفوريسس : (Electrophoresis) وقد يشار إليها بالأشكال الجزئية
 العديدة (Multi molecular forms) فكل منها تحت تحكم جينى منفصل أكثر منه
 تجميع نتيجة طريقة أستخلاص معينه أو تجهيز معين ، وجميع هذه الأشكال
 تشترك فى صفاتها المساعدة (Catalytic) وتختلف فى درجة حساسيتها
 بالنسبة للمثبطات .

وتتأثر حركية (كينيتيكية) هذا الإنزيم من حيث سرعة تحليله لمادة تفاعله الأساسية بعدة عوامل منها :

أس تركيز أيون الهيدروجين (pH-effect) حيث يتم التفاعل بالمحاليل المائية للنظام الحيوي الأنزيمي نتيجة الإصطدام المتكرر لجزيئات المادة (Frequency of collision) مع الماء و الذي يشغل الحيز الأكبر حيث تصطدم جزيئات الماء مع روابط مادة تفاعله (الأسيتيل كولين) فتتفكك :



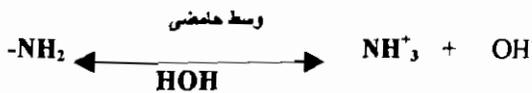
أسيتيل كولين (A cetyl Choline : A.Ch.)



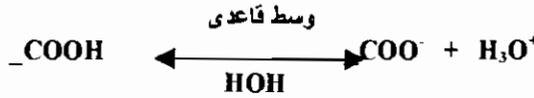
قاعدة الكولين (Choline base : Ch-OH)

أسيتات (Acetate)

وتتوقف طبيعة الإنزيم البروتينية الكهربائية بصفة رئيسية على طبيعة التركيب الكيميائي البنائي لها من أحماض أمينية أمفوتيرية (Ampholytes) حيث تسلك في الوسط الحامض سلوك القواعد فتتأين وهنا تكون مجاميع الكربوكسيل غير متأينة : غير متفكك (Un-dissociation) بينما تكون مجاميع الأمين في صورة متأينة و تحمل شحنة موجبه :



بينما تسلك في الوسط القاعدي سلوك الأحماض فتتأين : تتفكك مجاميع الكربوكسيل وتحمل شحنة سالبة :

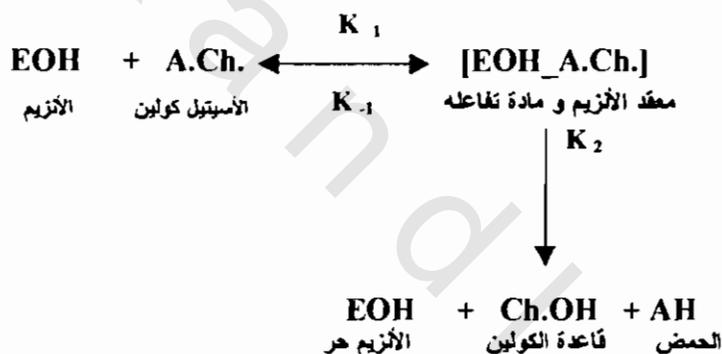


وهذا ما يتيح لها قابلية الاتحاد مع مادة تفاعله (الأسيتيل كولين) حيث يكون الأنزيم نشط في مدى معين من تركيز أس أيون الهيدروجين و يسمى بالمدى الأمثل (Optimum limit)، شكل رقم (١١-٥) ويرجع تأثيره إلي :

- السرعة القصوى (Max. velocity) لمدى التفاعل الأنزيمي .
 - موائمة الأنزيم (Enzyme affinity) بين الأنزيم ومادة تفاعله الأساسية بحيث يكون الإنخفاض في أي من الجهتين للمدى الأمثل لدرجة تركيز أيون الهيدروجين راجعا إلي :
 - الانخفاض في درجة التشبيح للأنزيم بمادة تفاعله لحدوث تغيير في تأين مراكزه النشطة
 - أو لحدوث تغيير في التركيب التكويني للأنزيم (Enzyme configuration)
 - أو لحدوث تغيير في التركيب التكويني لمنشطات الأنزيم
 - أو لحدوث تأثير على مادة تفاعله .
- ومن هنا يمكن التغلب بعض الشيء على ذلك باستخدام تركيزات عالية من المادة المتفاعلة لتشبيح الإنزيم عند درجات تركيز أيون الهيدروجين المختلفة .
- ويلاحظ أن منحنى تركيز أس أيون الهيدروجين لإنزيم البيوتيل كولين استيراز (Butyl Choline esterase : Bu.Ch. E.) يزداد في نفس مسار منحنى الأسيتيل كولين استيراز ولكن النشاط لم يبدأ في الإنخفاض حتى بعد حدود تركيز أس أيون الهيدروجين من ٩-١,٥ .

كذلك تتوقف سرعة التفاعل الإنزيمي لحد كبير على درجة الحرارة (وذلك عند ثبات العوامل الأخرى) فتزداد سرعة التفاعل الإنزيمي للضعف أو الثلاثة أضعاف بارتفاع درجة الحرارة عشر درجات مئوية وذلك فى نطاق مستوى الحرارة المثلى واللازمة لتنشيط جزيئاته فتزيد من كمية الطاقة الحركية للجزيئات و بالتالى تزداد سرعة اصطدامها بمادة التفاعل .
والمنحنى التالى ، شكل رقم (١١-٦) يبين أن تأثير درجة الحرارة يكون فى اتجاهين :

- الاتجاه الأول : حيث تؤدي زيادة درجة الحرارة إلى زيادة معدل تفاعل التحليل المائى للأسيتيل كولين بملامسة الإنزيم فتبلغ ذروته نتيجة زيادة السرعة الابتدائية (V.) تدريجياً بارتفاع درجة الحرارة حتى درجة الحرارة المثلى (C Opt.) وبلوغ السرعة القصوى (V Max) لتأثيرها على :
- زيادة موثمة الإنزيم لمادة تفاعله الأساسية أى على ثابت التفاعل



- سرعة تكوين المعقد الوسطى (Enzyme substrate complex) وسرعة تفككه وتحوله لنواتج تفاعل (قاعدة الكولين و الخلات) أى على معدل ثابت التفاعل (K₂) أى على سرعة تأين مكونات وسط التفاعل .
- و خلال المدى الحرارى الأمثل للإنزيم لا يحدث أى تأثير على معدل ثبات الإنزيم من حيث تكوينه البنائى البروتينى التكوين .
- تأثيرها على جاذبية الإنزيم للمنشطات الموجودة بوسط التفاعل .

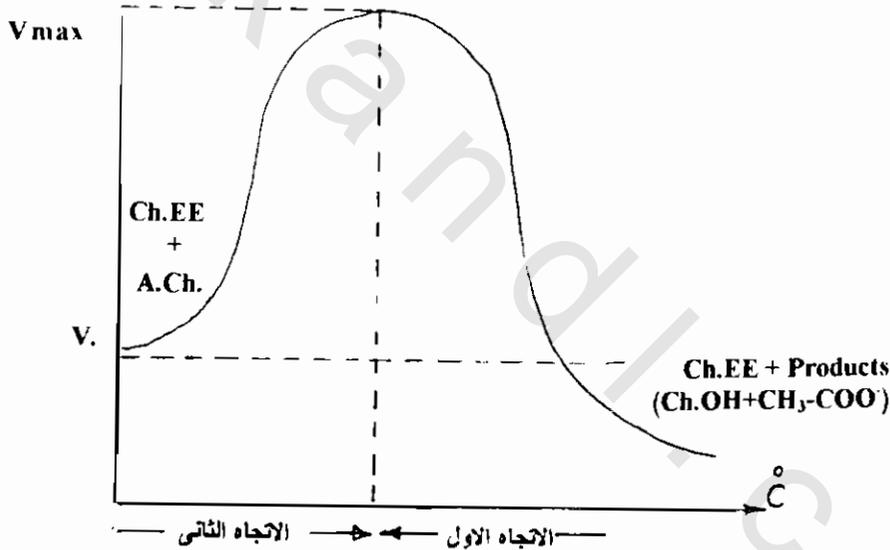
- الاتجاه الثاني : حيث يؤدي استمرار ارتفاع درجة الحرارة لنقص معدل التفاعل تدريجيا حيث ينصب تأثير ارتفاعها عن درجة الحرارة المثلى على التأثير الضار لها على ثبات الإنزيم مما يؤدي لزيادة فقده التدريجي للنشاط : الفاعلية الأنزيمية (Enzyme activity) .

ومعدل ثبات الإنزيم (Enzyme stability) حيث ينصب تأثير ارتفاعها عن الدرجة المثلى على التأثير الضار لها على ثبات الإنزيم مما يؤدي لزيادة فقده التدريجي للنشاط (الفاعلية) . وتغير معدل ثبات الإنزيم يكون لحدوث تغيير في الصفات الطبيعية لبروتين الإنزيم أى تشوه بروتين الإنزيم (Denaturation) لتفكك الروابط الهيدروجينية و التى تكسبه الشكل الفراغى المميز .

معد إنزيم الأسيتيل كولين ومادة تفاعله الأسامية

Enzyme-Sub starte Complex

[Ch.EE - A.Ch.]



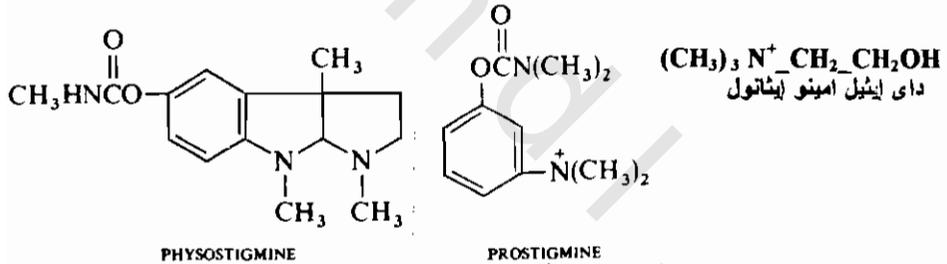
شكل رقم (١١-٦) : تأثير ارتفاع درجة الحرارة على تفاعل التحليل المائى للأسيتيل كولين

وعليه فعند تثبيط الإنزيم (في وجود الإيزرين مثلا) كحمض ثلاثى البروتون حيث معامل ثابت التفكك له $\lambda = (pK_a)$ و الشحنة الموجبة فيه تكون عند أس تركيز أيون الهيدروجين أقل من λ وهو ما يشير لوجود مركز أنيوني بالإنزيم .

ولقد أختبر إرتباط سلسله متشابهة من المركبات الأليفاتية و كذلك الأمينات كمركبات أساسيه لتقدير التوزيع النسبى لقوى كولمب (Coulombic forces) مقارنة بقوى فان در فالس (Vander walls) بالموقع الأنيونى .

كذلك أستخدمت سلسلة مونو و داى و تراى و تتراميثيل و التى تسمح مساحة كل مجموعة ميثيل بالإرتباط ثم تقدير قيمة ثابت الأتزان المؤدية لتثبيط تتنافس للإنزيم (K_1) .

فى سلسلة الميثيل أمونيوم تنخفض قيمة (K_1) بزيادة عدد مجاميع الميثيل وهو ما يشير لأن قوى إرتباط فان در فالس تساهم بدو هام فى الإرتباط والأكثر من ذلك مجاميع الميثيل على الكولين. وبمقارنه قيمة (K_1) للصورة المعطية للبروتون بمركب داى ميثيل أمينو إيثانول على ذرة كربون الأيسو أستر و كحول الأيسو أميل فان الإسهام يعزى لقوى كولمب فالصورة المشحونه للداى ميثيل أمينو إيثانول أنشط ٣٠ مرة قدر الصورة الغير مشحونه للإيسو أميل وهو ما يفترض فيه وجود شحنة سالبة .

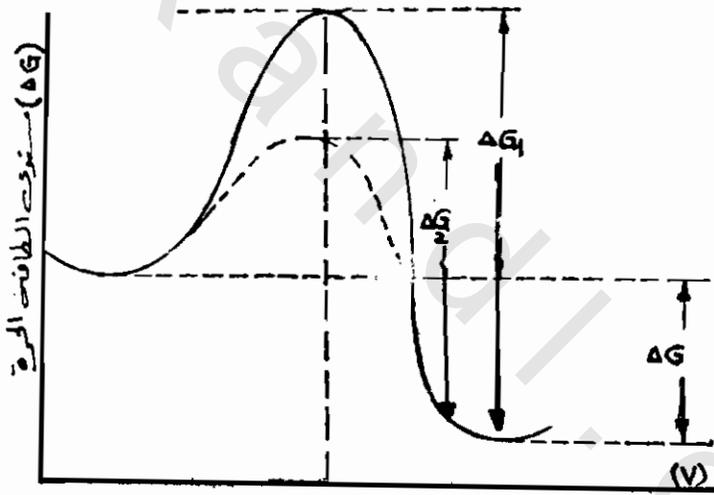


حيث أن تأثيرها هو محصلة تأثيرها على المراحل المختلفة للتفاعل الإنزيمى .

ويؤدى وجود الإنزيم فى وسط تفاعل التحليل المائى للأستيل كولين شكل رقم (١١-٧) إلى خفض طاقه التنشيط اللازمة لتحليل الأستيل كولين وتكوين

المركب الوسطى المعقد و سرعة التفاعل هنا لا تكون طردية ولكن تصل أقصاها عند تحول جميع جزيئات الإنزيم و الأستيل كولين إلى معقد وسطي أى أن وجود الإنزيم هنا لا يغير من ثابت الأتزان الكيميائي و المعتمد هنا على معدل التغير في الطاقة الحرة (ΔG) للمادة الأساسية للتفاعل وحيث أن قيمة الطاقة الحرة ثابتة ولم تتغير سواء في وجود الإنزيم أو في عدم وجوده فالإنزيم هنا لم يغير من ثابت الأتزان و إنما يخفض من كمية الطاقة اللازمة للتشيط بمقدار ($\Delta G_2 - \Delta G_1$) ، شكل رقم (٧-١١) .

و عند ثبات تركيز مستوى الإنزيم مع تغير تركيز الأستيل كولين وتمثيل ذلك بيانيا للحصول على منحنى تقدمى ذو مرحلتين (هزلولى Hyperbolic) شكل رقم (٨-١١) ، ففي بداية التفاعل تتحد جزيئات الإنزيم بالأستيل كولين لتكوين المعقد الوسطى حيث تتناسب سرعة التفاعل طرديا مع تركيزاتها المنخفضة ، و بزيادة تركيزها تزداد سرعة التفاعل تدريجيا (المرحلة الأولى وهى تفاعل من الدرجة الأولى حيث تصبح جزيئات الإنزيم



شكل رقم (٧-١١) : أثر وجود وعدم وجود الإنزيم على الطاقة اللازمة لتحلل مادة الأستيل كولين

مشبعة بالأسيتيل كولين ويصل التفاعل لأقصى سرعة (V_{max}) وهنا يكون معدل سرعة التفاعل هو إختفاء مادة الأسيتيل كولين :

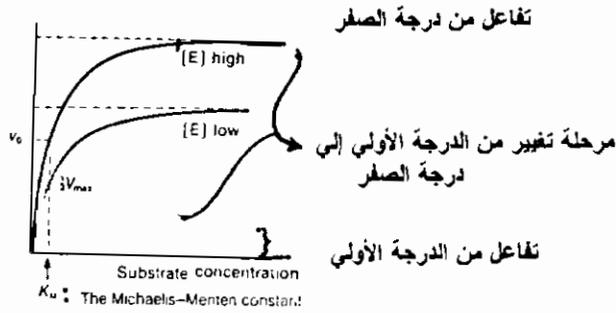
$$V=d(A.Ch.)/dt$$

وبعد وصول المنحني لسرعته القصوى فان أى زيادة فى تركيز الأسيتيل كولين يؤثر على التفاعل ويصل لمرحلته الثانية وهو تفاعل من درجة الصفر (Zero Order Reaction) و إنخفاض سرعته ترجع لتكوين مركب وسطى غير فعال أو لا لإرتفاع الأسيتيل كولين وانخفاض الماء بوسط التفاعل . و يتم تحويل المنحني لخط مستقيم بأخذ مقلوب قيم معادلة الخط المستقيم وذلك بتوقيع قيم $1/(S)$ مقابل $1/(V)$ ومنه نجد أن :

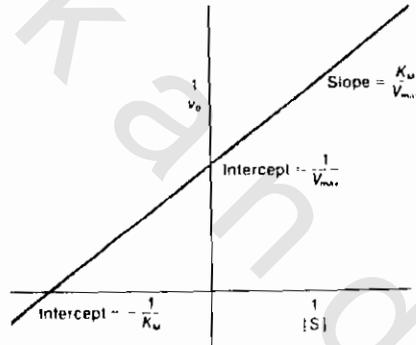
$$1/V = K_m/V_{max} + 1/V_{max}$$

أو باستخدام طريقة (Hanes) وذلك بضرب معادلة (S) x (Line Weaver) فنحصل على المنحني (ج) وذلك بتوقيع قيم (S) مقابل قيم (S/V) ومنه نجد أن :

$$V/S = K_m/V_{max} + S/V_{max}$$



منحني تقدمي (هزلولي) ذو مرحلتين



منحني ناتج من توقع قيم $(1/S)$ في مقابل قيم $(1/V)$
(Lineweaver-Burk plot)

شكل رقم (١١-٨) : منحني تحليل مادة الأستيل كولين بأنزيم الكولين استيراز

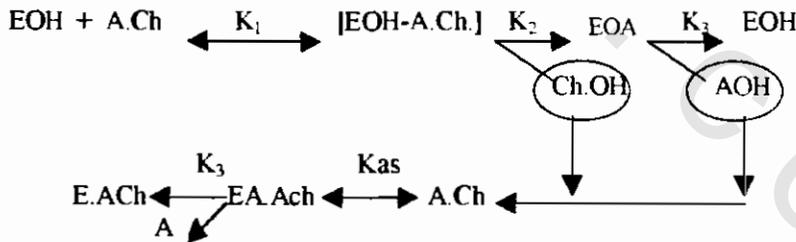
وعند وجود تركيز عالي من الأسيتيل كولين فإنه يثبط الإنزيم حيث يفترض مكان نشط به (موقع أنيوني) والتفاعل مع مركب وسطي أسيلي (Acyl intermediate) فإن هناك تفسيران لحدوث عملية التثبيط :

- احتمال إرتباط جزئيات مادة التفاعل مع مجموعته الأستر بالموقع الإستراتي .

و احتمال إرتباط جزئى آخر من مادة التفاعل مع مجموعة بالموقع الأنوني من خلال ذرة النيتروجين الرباعية .
وهنا يكون الناتج الوسطى المعقد الخاص [EOH_A.Ch.] يتضمن تكوين ناتج وسطي معقد آخر هو [EOH_A.Ch.]₂ غير نشط :



- إفترض تكوين معقد وسطي إنزيمي وهنا فإن الاحتمال الثانى يتضمن أرتباط جزئى ثانى من مادة الأسيتيل كولين بواسطة ذرة النيتروجين الرباعية الموجبة بالموضع الأنيونى الناتج بالإنزيم المأسئل أى يتكون :
[EOH-A.Ch.]



والمعقد المتكون الأخير يتحكم فيه ثابت التفاعل (K_s) وهو غير نشط عندما تكون (a) و (k₃) تساوى صفر : أى أن التفاعل يتبع معادلة ميكائيلس إذا كانوا قيمة (K_m) ثابتة عند قيم مختلفة من (V) (S) وكلما صغرت قيمة (K_m) زادت الموائمة الإنزيمية لمادة تفاعله أو للمثبط .

أما من حيث تأثير مستوى تركيز أنزيم الأسيتيل كولين استيراز (Enzyme concentration) على حركات التفاعل الإنزيمي الذى يلامسه ، فتناسب سرعة التفاعل طرديا عندما يكون تركيز الإنزيم أقل بكثير من تركيز مادة الأسيتيل كولين ، فعندما يكون تركيزه عالى فانه يبدأ فى تحليلها عن تركيزات مرتفعة من الإنزيم . ويلاحظ ثبات قيمة السرعة الابتدائية للتفاعل (V₀) مع زيادة تركيز التفاعل عند مدى معين وذلك لتسبيع الإنزيم بمادة تفاعله وعليه فأى زيادة فى تركيز مادة التفاعل لا يقابلها زيادة فى السرعة (V₀) . فتركيز الإنزيم الحر عند مادة تفاعله $[S] = 10^{-5} \times 10^{-3}$ ضئيل جدا ويمكن إهماله لأن جميع جزيئات الإنزيم تكون فى الصورة (ES) وتكون الكمية الكلية لنواتج التفاعل خلال الخمس دقائق الأولى عندما تكون تركيز التفاعل $[S] = 2 \times 10^{-5}$ حيث تكون هذه القيمة منحصرة بين 10^{-5} و 10^{-5} وعليه يكون :

$$V_0 = V_{max} = 0.25$$

وعليه يسير التفاعل خلال الخمس دقائق بدون تغير ملحوظ فى تركيز مادة التفاعل وعليه تكون النواتج $0.25 \times 5 = 1.25$ ميكرومول /ملل و إذا ما زاد تركيز الإنزيم بمقدار 4 مرات ستكسب قيمة :

- km : ثابتة لا تتغير لأنها لا تعتمد على تركيز مادة التفاعل [S]
- $V_{max} = 4 \times 0.25 = 1.0$ ميكرومول /ملل لأن تركيز الإنزيم زاد بالتفاعل 4 مرات :

$$km + \frac{10^{-5}}{1 \times 10^{-5}} = km + 5/5 \times V_{max} : (V_0) \cdot$$

ومنها يمكن التعرف على قيمة V_{max} و km من الرسم الموقع (Line Wever Burk) فعلى سبيل المثال عند تفاعل أنزيم الأسيتيل كولين استيراز مع

الأسيتيل كولين وفي وجود مثبط قوى فوسفورى عضوى 10×2.2^{-4} حيث
تركيز الإنزيم ثابت وفي وجود أو عدم وجود المثبط .

كما سبق يكون التفاعل تنافسى: إذا زادت قيمة K_m مع ثبات قيمة V_{max}
و يكون التفاعل غير تنافسى: إذا إنخفضت قيمة V_{max} مع ثبات قيمة K_m
وعليه تكون قيمة

$$K_i = \{ [I] / [K_i] + 1 \} [1/V_{max}]$$

أى أن :

$$[I] / [K_i] + 1 = 1/K_m$$

ويمكن حساب تركيز ES_1 ES_2 لمعد الإنزيم و مادة تفاعله بمعادلة
شيرمرن

جدول رقم (١١-١): تأثير تغير تركيز مادة التفاعل على حركية الأنزيم

تركيز مادة التفاعل (S) مول / ليتر	السرعة الابتدائية (V _٠): ميكرومول/د	السرعة الابتدائية (V _∞): ميكرومول/د
10×1^{-4}	٢٨	١٨
$10 \times 1,5^{-4}$	٣٦	٢٤
$10 \times 2,0^{-4}$	٤٣	٣٠
10×5^{-4}	٦٣	٥١
$10 \times 7,5^{-4}$	٧٤	٦٣

فإذا كانت $S_1 = 10^{-2}$ ميكرومول
 $S_2 = 10^{-4}$ ميكرومول
 $K_m = 10^{-4}$ ميكرومول
 $E_i = 10^{-8}$ ميكرومول

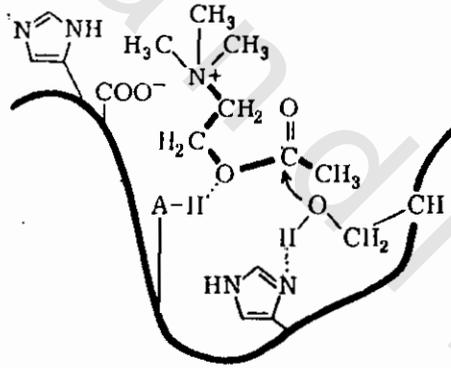
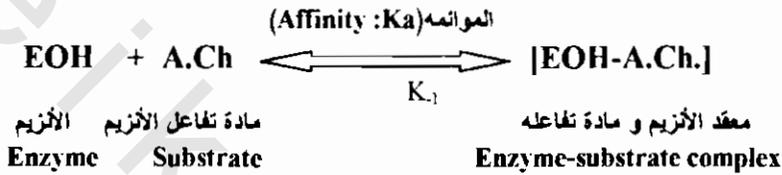
$$E_s = |EI| |S| / |S| + Km$$

٢-	١.٠	٨	٨-	١.٠	=
٤-	١.٠	٨	٢-	١.٠	=
٨-	١.٠	٨	٤-	١.٠	=
٤-	١.٠	٨	٤-	١.٠	=

التحليل المائي للأستيل كولين أنزيميا :
 تمر عملية التحليل المائي لمادة تفاعل الإنزيم الأساسية (الأستيل كولين)
 لأنزيم الأستيل كولين استيريز بالخطوات التالية :

١- خطوة تكوين معقد الإنزيم ومادة تفاعله الأساسية (Enzyme substrate complex) :

تتوقف درجة تكوين معقد الإنزيم ومادة تفاعله الأساسية على درجة
 الموائمة أو الميل بين التركيب الفراغي لجزيئات الإنزيم ومادة تفاعله والتي
 توصف بقيمة ثابت التفكك (Dissociation constant) ، شكل رقم (٩-١١) حيث :



Enzyme substrate complex
 ("Michaelis complex")

شكل رقم (٩-١١) : خطوة تكوين معقد الإنزيم ومادة تفاعله الأساسية

ويتكون المعقد بأ اتصال ذرة كربون مجموعة الأسيتات بالمجموعة القاعدية مع الموقع الإستراتي بالإنزيم (Esteratic site) برابطة تعاونية ممولاة من جانب واحد (Co-ordinate covalent bond).

وتمثل هذه الخطوة بثابت معدل التفاعل (K_1) وقد يتحلل المركب المعقد مرة أخرى في الإتجاه العكسي ليتكون الإنزيم حر مرة أخرى ومادة تفاعله الأساسية: تفاعل عكسي (Reversible reaction) ويمثلها معدل ثابت التفاعل (K_{-1}) ويلاحظ أن تركيز المعقد المتكون ثابت طالما أن قيمة الثابت (K_1) أكبر من قيمة الثابت (K_{-1}) أى طالما أن هناك تركيزات من معقد الإنزيم ومادة تفاعله فى حالة مستقرة ثابتة (Steady state) ولأن سرعة تكوينه = سرعة تحلله أى أن :

$$K_1[E][S] = K_2[E][P] = K_{-1}[E][S] = K_2[ES]$$

$$E[K_1[S]] + K_2[p] = ES[K_1 + K_2]$$

$$E/ES = [K_{-1} + K_2] / K_1[S] = K_2[P]$$

$$= K_{-1} + K_2 / K_1[S] + K_{-1} + K_2 / K_2[P]$$

وعند بداية التفاعل فإن كميات من النواتج (P) تكون قليلة جدا وعليه يكون معدل التحلل فى الإتجاه العكسي (K_{-1}) قليل جدا ويهمل فتصبح :

$$E/ES = K_{-1} + K_2 / K_1[S]$$

$$= K_m/[S] = E-Es/E = E/Es = E/Es - 1 = K_m/[S] - 1$$

$$Es = [ET][S] / K_m + [S]$$

وذلك لأن : $ET/Es = V_{max}/V$

$$V_{max}/V = 1 - K_m/S$$

$$V = V_{max} \cdot S / K_m + S$$

وتبعاً لإفتراض ميخائيل ومنتن لحالة الإتزان الموجودة بين تركيز الإنزيم (E) ومادة تفاعله (S) والمركب الوسطى (ES) فهنا تكون :
 قيمة ثابت التفكك $K_m = K_2$
 وكلما زادت قيمة (km) إنخفض ميل الإنزيم لمادة تفاعله :

$$d(ES) = K_m + [E] [S] / C$$

$$C = [E] [S] / d + S$$

وبفرض أن معدل سرعة التفاعل تتحدد بمعدل تحويل المركب الوسطى (ES) و تتناسب طردياً مع تركيزه :

$$V = C.K_2 = K_2 [E] [S] / d + S = K_2 [E] [S] / K_m + [S]$$

$$V = V_{max} [S] / K_m + [S]$$

وعندما يكون تركيز الأسيتيل كولين مرتفع جداً أو حدث تثبيط للإنزيم فإن قيمة [S] تكون أكبر من أو تساوى K_m فتختصر المعادلة الى:

$$V = V_{max} = K_2 [S]$$

وهو تفاعل من درجة الصفر ويطلق على سرعته السرعة القصوى

وعندما يكون تركيز الأسيتيل كولين = K_m تختصر المعادلة إلى :

$$V = V_{max} / 2$$

وهو التعريف الرياضى لثابت ميخائيل ومنتن لتركيز مادة التفاعل والتي تعطي $V_{max}/2$

وعندما يكون تركيز الأسيتيل كولين أقل من أو يساوى K_m تصبح المعادلة كما هي ويكون تفاعل من الدرجة الأولى :

$$V = V_{max} [S] / K_m + [S]$$

$$V = V_{max} / K_m \cdot [S] = K_2$$

ولقد قدم (Halden & Bugg) تحليل رياضي آخر مختصر وهو :
عندما تكون قيمة k_m كبيرة يكون معدل التحليل كبير وبالتالي لا يمكننا
افتراض وجود أتران بين تركيز الإنزيم والأسيتيل كولين والمعقد الوسطي
المتكون :

إذن الزيادة بتركيز المركب الوسطي $[ES]$ =

معدل تكوين المركب الوسطي $[ES]$ - معدل التفكك $[S+E]$ - معدل التحليل $[S,P]$

$$d[ES]/dt = K_1[ES][S] + K_{-1}[C] - K_2[C]$$

وبعد بدء التفاعل بفترة تكون سرعة تكوين المركب الوسطي $[ES]$ =
سرعة تحلله أي أن معدل التغيير في تركيزه = صفر أي أن معدل التغيير في
تركيزه $d[ES]/dt =$ صفر

$$C = K_1 [E] [C] / K_1 [S] + [K_1 + K_2]$$

و بما أن $V = CK_2$

$$V = K_1 K_2 [E] [S] / [S] + [K_1 + K_2 / K_1] = K_2 [E] / S = K_m$$

وعندما يكون معدل التفكك K_{-1} أكبر من معدل التحول يكون :

$$K_2 / k_{-1} = k_m$$

وتكون السرعة الابتدائية (V_0) تساوي :

$$V_0 = E[K_1 K_2][S] - K_1 K_2 [P] / K_1 [S] + K_2 [P] + K_1 K_2$$

$$= E[K_1 K_2][S] / K_1 [S] + K_1 K_2$$

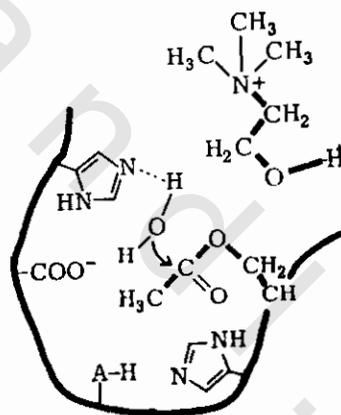
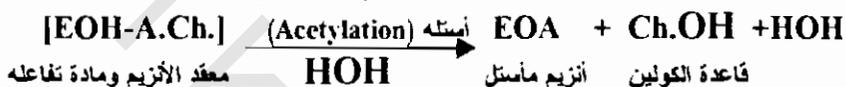
$$= K_2 [S] [E] / K_m + [S]$$

وذلك لأن : $1/K_m = K_1 / [K_1 + K_2]$

٢- خطوة تحلل معقد الإنزيم وماده تفاعله وتكوين الأنزيم المأستل وإنفراد قاعده الكولين :

(Hydrolysis of enz- substrate complex and formation of Acetylated Enz.)

حيث تلى خطوة تكون معقد الإنزيم ومادة تفاعله خطوة أسئلة الإنزيم (Acetylation) لتكوين رابطة هيدروجينية بين الموقع الأنيوني بالأسيتيل كولين و ذرة هيدروجين جزئى الماء المتحلل بوسط التفاعل أما أيون الهيدروكسيل المتبقى من جزئى الماء المتحلل فيرتبط بهيدروجين مجموعة هيدروكسيل حمض السرين بالموقع الإستراتى وهنا يعاد تكوين جزئى الماء المتحلل ثانياً بينما تظل مجموعة الأستيات مرتبطة بباقى مجموعة هيدروكسيل حمض السرين بسطح الإنزيم فيصبح الأنزيم مأستل (Acetylated enzyme) وتمثل هذه الخطوة بثابت معدل التحلل (K_2) شكل رقم (١٠-١١) :

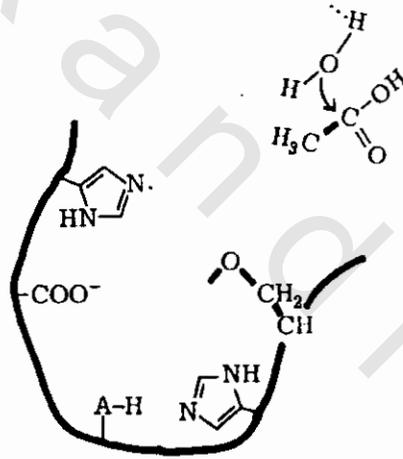
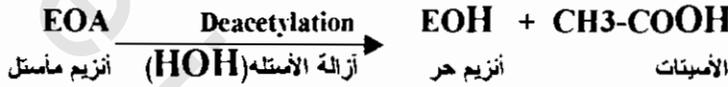


Hydrolysis of acetylated AChE

شكل رقم (١٠-١١) : خطوة تحلل معقد الإنزيم ومادة تفاعله وإنفراد قاعدة الكولين وتكوين جزئى الإنزيم المأستل (Acetylated enzyme)

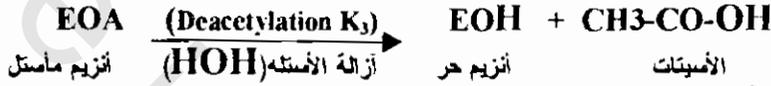
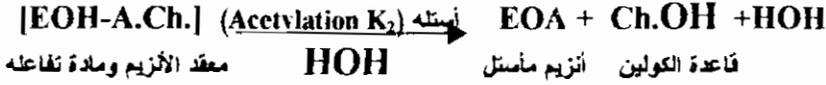
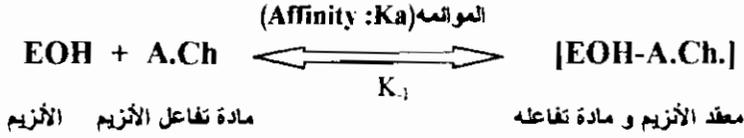
٣- انفصال الأستيات وإنفراد الأنزيم حر (Deacetylation and Enzyme Recovery)

وهنا تحدث عملية تحليل مائي لجزيئي ماء آخر فترتبط مجموعة هيدروكسيل جزيئي الماء المتحلل بمجموعة الأستيات (بعد كسر الرابطة بينها وبين باقى هيدروكسيل حمض السرين بالإنزيم) وتنفرد مجموعة الأستيات بينما تسترد مجموعة هيدروكسيل حمض السرين بالإنزيم ذرة هيدروجين الماء شكل رقم (١١-١١) وهنا يستعيد الأنزيم نشاطه مرة أخرى (Recovery) بعد إزالة أيون الخلات وتمثل هذه الخطوة بثابت معدل التفاعل (K3):

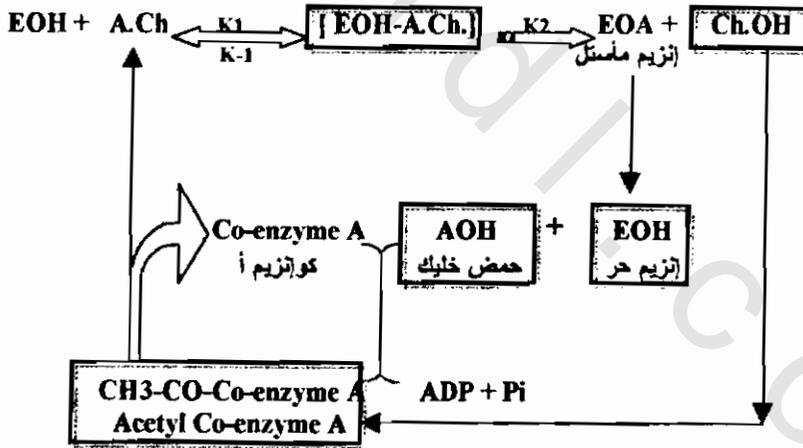


شكل رقم (١١-١١): خطوات إزالة الأستلة وإنفصال الأستيات وإنفراد الإنزيم حر مرة أخرى

ويمكن إجمال المعادلات الثلاثة السابقة في معادلة واحدة لمزيد من التوضيح :



ويلاحظ أن الخطوات الثلاثة السابقة تتم بسرعة عالية جدا عدا الخطوة الأخيرة (إزالة الأستلة) والتي يمثلها معدل ثابت التفاعل (K_3) خاصة بالفقاريات لذا تعد هي العامل المحدد (Determinant factor) والمتحكم في باقى خطوات تحلل مادة التفاعل وإنفراد الإنزيم حر مرة أخرى وتستغرق هذه الخطوة ١٠٠ ميكروثانية . والشكل التخطيطي التالى رقم (١١-١٢) يمثل تخطيط لتكوين وتحلل الأستيل كولين :



شكل رقم (١١-١٢):رسم تخطيطى يوضع كيفية تخليق وتحلل الأستيل كولين

والجدول التالي رقم (٢-١١) يوضح الأعراض المختلفة الناشئة بالجهاز العصبى المركزي و الجهاز العضلى (مناطق الإتصال العصبى العضلى وعقد الجهاز الباراسمبثاوى) و الأجهزة القلبية الوعائية (Muscarinic acion)

جدول رقم (٢-١١) : الأعراض الناشئة عن الجهاز العصبى المركزي :

أعراض ناشئة عن الأجهزة القلبية الوعائية	أعراض ناشئة عن الجهاز العضلى (مناطق الاتصال العصبى العضلى وعقد الجهاز الباراسمبثاوى)	أعراض ناشئة عن الجهاز العصبى المركزي
<p>نشاط بالجهاز الهضمى و أثارته GastroIntestinal Hyperactivity أنبساط العضلات العاصرة بالقناة الهضمية أنبساط عضلات المثانة رؤيه غير واضحة Pupillae تنبه العين muscle Stimulation Pupils size تدميع Lacrimation هبوط فى ضربات القلب قد تؤدى لتوقفه Bracy cardia after tacky cardia- Heart blook انخفاض فى الضغط Blood pressure drop انقباض القصبه الهوائية و زيادة إفرازها B.construction & Hyper secretion</p>	<p>شلل بالعضلات Musulaar paralysis شلل بعضلات التنفس Respiratory muscle paralysis فشل عملية التنفس Respiratory muscle faillier الموت نتيجة فشل عملية التنفس death</p>	<p>تنبيه للجهاز العصبى المركزي بشكل متصل فى صورة: ١-أثاره Excitation ٢-رجفات Tremors ٣-تقلصات Convulsions ٤-هبوط ضربات القلب Bracky cardia ٥-فقد الاحساس No- sense .التأثير على غدد Exocrine ٦-تغير لون العين Eye color change ٧-زيادة إفراز العرق Sweating ٨-زيادة إفراز اللعاب Salivation ٩-زيادة إفراز البول Oligourea ١٠-إسهال مع الجرعات العاليه شلل ارتخالى Flacid & tentatve paralysis مرحلة التمدد Prolongation شلل كلى Complete paralysis الموت Death.</p>
<p>الحقن بالأتروبين لملامشة التأثير المسكرينى القوى للأسيتيل كولين</p>	<p>أيونات الماغنسيوم Penta mefthonium</p>	<p>العلاج : الحقن بالأتروبين</p>

السموم الفوسفورية العضوية وآلية فعلها وأستجابة الجهاز العصبي لها
(Organophosphorus poisons, mode of action and Nervous sys. Response)

كان الباحث Fassaigene ١٨٢٠ أول من أجرى تفاعل بين الكحوليات وحمض الفوسفوريك ثم تلاه الباحث Clermont ١٨٥٤ بتخليق مركب تترائيثيل بيروفوسفات (Tetra Ethyl Pyro Phosphate :TEPP) ولم يتم التعرف على سميته إلا بعد عام ١٩٣٤ وفي عام ١٨٧٩ قام ميخائيلس بتحضيرها من فوسفيت الصوديوم ثنائي الألكيل مع أيودييد الإيثيل وسمى التفاعل بأسم: Michaelis-Beaker :



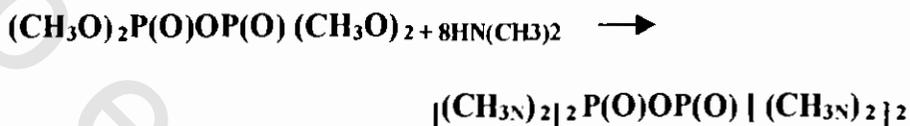
وفى نفس الوقت حضرها العالم الروسى Arbusov بتفاعل فوسفيت الصوديوم ثلاثى الألكيل مع هاليد الألكيل ثم قام بعدها ميخائيل بتخليق المركبات الفوسفورية النيتروجينية من ثالث كلوريد الفوسفور أو خامس كلوريد الفوسفور أو الفوسفوريل كلوريد أو الثيو فوسفوريل كلوريد مع الأمونيا والأمينات :



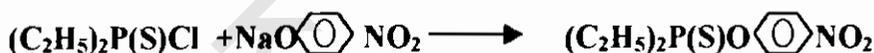
وخلال الحرب العالمية الثانية قام Saunders ١٩٤١ بالعديد من الأبحاث على سمية المركب الفوسفورى المفلور $(C_2H_5O) (C_2H_5NH) P(O)F$ بعد أن أدخل عليه الأميدات والتي أدت بدورها لفعل مطفر (Mutagenic). تلاه العالم Schrader وطوال حياته قام بتخليق السموم الفوسفورية بهدف الحصول على سموم أكاروسية (Acaricides) فحضر ميثان سلفونيل فلوريد ثم أستبدل الكبريت (حمض الكبريتيك) بالفوسفور (حمض الفوسفوريك) :



ثم في عام ١٩٤١ خلق مركب أوكتا ميثيل بيرو فوسفات (Octa Methyl Pyro Phosphate : OMPA) والذي سمي باسمه تكريماً له شرادان (Scharadan: OMPA)



ثم قام في عام ١٩٤٤ بتخليق مركب الثيوفوس (إيثيل باراثيون)



وخلال هذه الفترة أكتشف G ross الأثر التثبيطي (Inhibition effect) لهذه المركبات على إنزيم الأستيل كولين استيريز ثم توالى تخليق الكثير من مركبات هذه المجموعة .

ومن التقديم السابق يتبين لنا 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 سميتها بالنسبة لأنواع الكائنات المختلفة وتأثيرها من حيث أحتوائها على مركز شديد النشاط النيوكلو فيللي 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 دوراً حيوياً كبيراً فالفوسفور في صورة حمض فوسفوريك يعد أهم العناصر الحيوية بأجسام الكائنات الحية ومن هنا أمكن تتداخل هذه

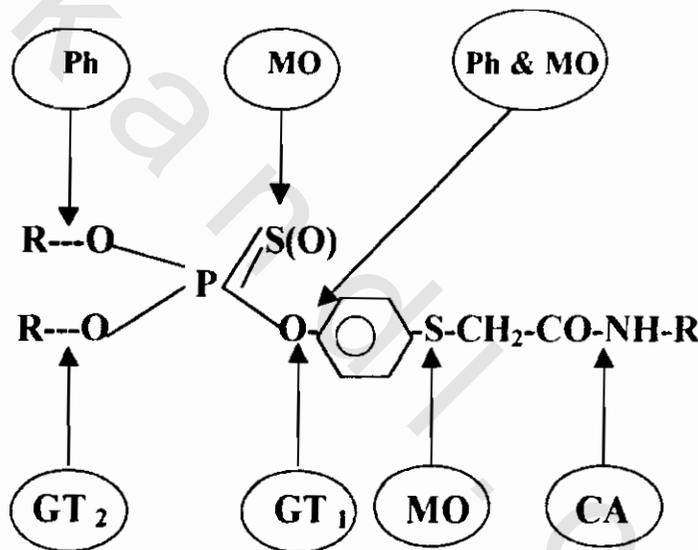
المركبات وممثلاتها في سير العمليات الحيوية بالجسم كالبناء الضوئي وتخليق السكريات والبروتينات والأحماض النووية وعمليات التمثيل المختلفة كما أن أملاحه الغير عضوية (فوسفات الكالسيوم) والتي تدخل في تكوين عظام الفقاريات أما أسترت حمض الفوسفوريك والمحتوية على مجاميع هيدروكسيلية كالفسفوتيدات (Phosphatides) 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 .

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

ويحد من الخطورة العاليه لتلوث مكونات النظام البيئى (Environmental componants) بجزئيات هذه المجموعة من السموم هو سرعة أنهيارها (Deterioration) وتحللها خاصة من خلال عمليات التحلل المائى (Hydrolysis) والمتوقف على نوعية التركيب البنائى لنواة الجزئى وتركيز أس أيون الهيدروجين بالوسط المحيط وهو المؤثر بدورة على خفض أثرها المتبقى (Residual effect) وهو ما أدى لزيادة نطاق إنتشار أستخدامها (Wide spectrum) وإحلالها محل مجموعة السموم الهيدروكربونية العضوية الكلورة (Chlorinated hydrocarbons) ومجموعة مركبات السيكلوداينات ذات الأثر المتبقى الطويل لكونها سموم عالية الثبات (High stability) كذلك فلدرجة ذوبانها المعقوله فى الماء عامل هام فى إصطياد المسطحات المائيه لها كما تؤدى 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) لإنزيم الأسيتيل 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 و أماكن الاتصال العصبى بالعضلات الطرفية. ومن الأهمية بمكان فى هذا الصدد ألا يغفل دور النشاط العالى للإنزيمات الموجودة بأجسام الكائنات الحية ، شكل رقم (١١-١٣) :

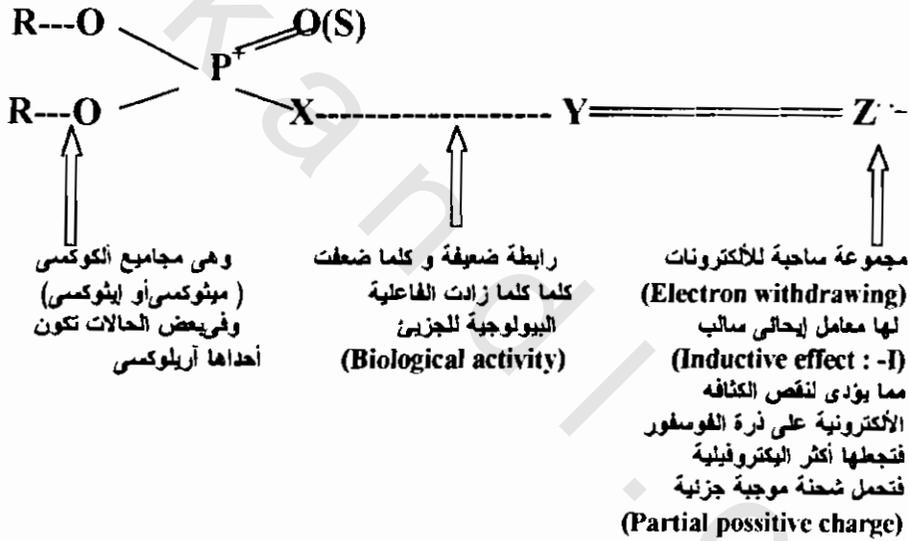
- الفوسفاتيز بنوعيه الحامضى والقلوى (Phosphatase type A esterase : Ph)
- الكاربوكسى استيريز (Carboxyesterase : CE)
- الأميديز (Carboxy amidases : CA)
- جلوتاثيون-كب-ألكيل ترانسفيريز (Glutathion-S-alkyl transferase : GT₂)
- جلوتاثيون-كب-أريل ترانسفيريز (Glutathion-S-aryl transferase : GT₁)
- ميكروسومال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



شكل رقم (١١-١٣) : أماكن هجوم الإنزيمات على روابط الجزيئى السام

و تقوم هذه الأنزيمات بهدم سريع لجزيئات أفراد عائلات هذه المجموعة من السموم و الملوثات البيئية (Environmental pollutants) و تحويلها لمركبات غالباً ما تكون أقل سمية من المركب الأصلي أو لممثلة غير سامة من خلال عملية إنهاء السمية (Detoxication) لحدوث تمثيل حيوي لها (Biotransformation : Metabolism) أو لممثلة غير سامة ذائبة في الماء ليتسنى إزالتها من الجسم (Elimination) بإخراجها عن طريق البول أو البراز وهذا هو السبب في كون صفة التراكم الحيوي (Bioaccumulation) لها في الجسم وكذلك التثبيط (Inhibition) تلاحظ في حالة التسمم المزمن فقط (Chronic poisoning) .

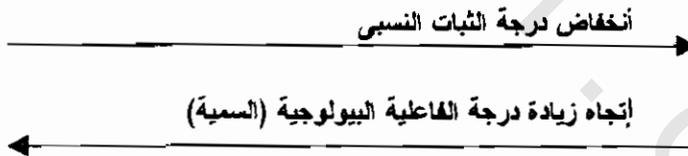
ومن ناحية التركيب البنائي العام لجزيئات السموم الفوسفورية العضوية والتي يمكن تمثيلها بالشكل التالي رقم (١١-١٤) فيجب و أن تتوافر الروابط والمجاميع التالية في الجزيئي :



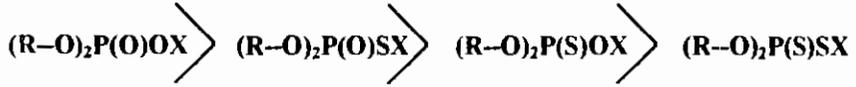
شكل رقم (١١-١٤) : شكل توضيحي للتركيب البنائي للصيغة العامة لجزيئات أفراد عائلات مجموعة السموم الفوسفورية العضوية

وفيما يلي مناقشة مقتضبة عن أفراد ثلاث عائلات من مجموعة السموم الفوسفورية العضوية والتي تفيد في تقديم موضوعنا حتى يتسنى إيضاح العلاقة بين التركيب الكيميائي والبنائي لأفراد كل عائلة بهذه المجموعة وسميتها (فاعليتها البيولوجية) وآلية فعلها (Mode of action) على المستقبل الحيوى أو المستقبل البيوكيميائى لها خاصة بعد إنتشار نطاق استخدامها كثيرا فى الآونة الأخيرة وذلك نتيجة :

- ١- سميتها العالية الأولية (High initial toxicity) والمتعلقة بدورها على التركيب الكيميائى البنائى والفراغى للحمض المشتقة منه كل عائلة من عائلات هذه المجموعة من السموم الفوسفورية العضوية (عائلة حمض الفوسفوريك وعائلة حمض الفوسفوثيونيك وعائلة حمض الفوسفونيك)
- ٢- انخفاض درجة ثباتها النسبى (Relative stability) خاصة وكما سبق وأن أشرنا بالأنسجة (الأنظمة) الحيوية [مؤلف السموم و السمية الخلويه، للمؤلف] يلاحظ أن إتجاه زياده درجة الثبات النسبى هو نفس إتجاه انخفاض سميتها (الفاعلية البيولوجي) كما يلي :



- فلا تتحلل مائيا بسهولة بالوسط الحامضى لذا تكون فعاله فى مكافحة الآفات الأرضيه حيث محتوى الرطوبه العالى .
- ٣- يودى إدخال أو إستبدال ذرات الكبريت بالجزئى وتغيير أماكنها دون المساس بهيكلية الجزئى إلى أختلاف درجة السمية :



↓ انخفاض زيادة درجة الثبات النسبي (بالنسبة لموضع ذرة الكبريت بالجزئي)

← اتجاه زيادة درجة الفاعلية البيولوجية (السمية)

٤- وبناء على سلوك أفراد هذه المجموعة من حيث درجة ثباتها وتمثيلها حيويًا وسميتها قسمها العالم (Ripper) إلى :

٤-١- مجموعة المركبات الثابتة (Stable group) :

- لها القدرة على النفاذ أو التخلل (Penetration) لداخل الأنسجة النباتية وتمتص .
- لا تنتقل (Not translocated) بداخلها لأعلى مع العصارة النباتية الصاعدة بالأوعية الخشبية أو لأسفل مع نواتج التمثيل في اللحاء .
- ثابتة كيميائياً (Chemically stable) فلا تمثل داخلها .
- منبقيات شديدة السمية للإنسان والحيوان و ذوات الدم الحار (Warm blooded)

٤-٢- مجموعة مركبات الإندوليتيك (Endolytic group) :

- لها القدرة على النفاذ أو التخلل داخل الأنسجة كالشرايين والفوسدين والباركسوان .
- تنتقل (Translocated) بداخلها لأعلى أو لأسفل .
- تمثيل (Metabolism) بأنسجة النبات والحيوان والحشرات الى ممثلات (Metabolites) أقل مناهضة وتثبيطاً لإنزيم الكولين استيريز عن المركب الأصلي

٤-٣- مجموعة مركبات (Endometoxig group) :

- لها القدرة على النفاذ أو التخلل بداخل الأنسجة النباتية فتمتص .
- تنتقل (Trans located) داخل النبات لأعلى ولأسفل .
- تمثل (Metabolized) بأنسجة النبات والحيوان والحشرات الى متمثلات (Metabolites) أكثر مناهضة وتثبيطا للإنزيم عن المركب الأصلي كالسيستوكس والداى سيستون ولكن سرعان ما تتهار وتحلل بيولوجيا (Degradation) •

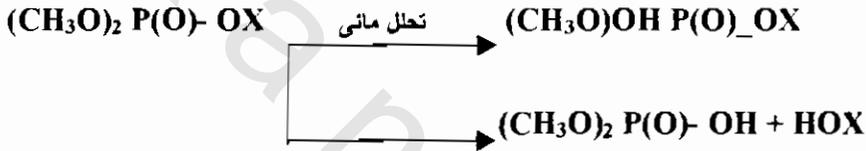
١: عائلته مشتقات حمض الفوسفوريك (Phosphoric acid family derivates):

وهي أسترات فوسفاتية لحمض الفوسفوريك سواء أكانت اليفاتية أو أروماتية وتتبع هذه العائلة التركيبات الكيميائية التالية :

داى الكوكسى فوسفات (Dialkoxo phoshote):

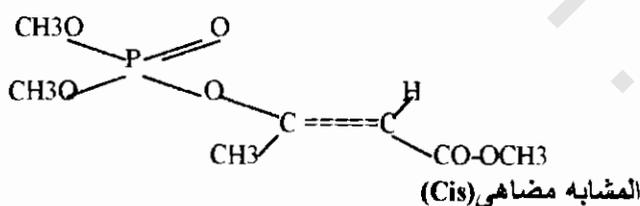
حيث تكون مجموعتي الألكوكسى ميثوكسى أو إيثوكسى فى الغالب . وتمتاز بإنخفاض سميتها للتدييات و الإنسان والحيوانات ذات الدم الحار ويلاحظ أن سمية المركبات المحتوية على مجموعتي ميثوكسى أقل سمية ومناهضة لإنزيم الكولين استيريز عن مثيلها المحتوية على مجموعتي إيثوكسى .

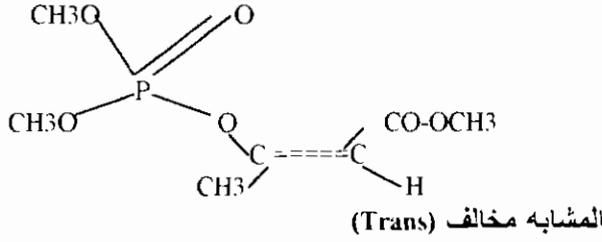
وهي مركبات سريعة التحلل المائى خاصة بالأوساط البيولوجية لقابليتها للأكله السريعة (High alkylating) وتتكون نواتج مونو ألكيل فوسفات (Mono alkyl phosphate) :



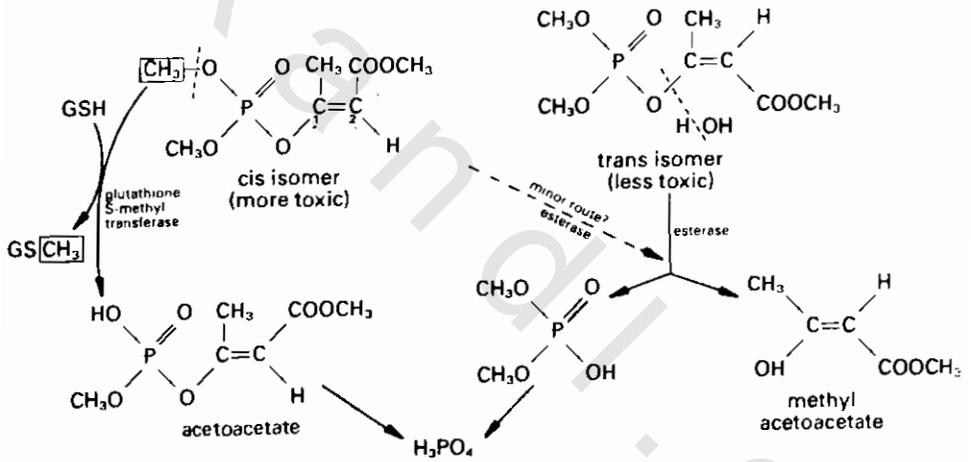
ويقتصر الإستخدام على الأسترات الفوسفاتية المحتوية منها على هالوجين أو أسترت فوسفاتية إينولية (Enole phoshate) ذات السمية المنخفضة أو المتوسطة للتدييات مما أدى لانتشار نطاق إستخدامها (Wide spectrum) فى الأغراض الطبية والبيطرية : الصحة العامة (Public health) . تتميز أفراد هذه المجموعة بفترة بقاء قصيرة لمتبقياتها (Short residual) أى لها أثر متبقى قصير لإحتوائها على مجموعة الفينيل (Viny group) بصورة رابطة زوجية فى سلسلة المجموعة التاركة (Leaving group) . وتحتوى بعض أفراد هذا القسم من هذه العائلة على رابطة زوجية (Double bond) وهو ما يتيح وجود التشابه الهندسى وبالتالي وجود تركيبات

بنائية مختلفة وهي المشابه مضاهي (Cis) و المشابه مخالف (Trans) حيث تختلف صفاتها ونشاطها الإبادي لتأثير وجود المجموعات المختلفة على جانبي الرابطة والمرتبطة بذرتي الكربون لهذه الرابطة مما له تأثير على الصفات الطبيعية والفراغية وشكل الجزئي وعلاقة ذلك بدرجة الميل أو الموائمة (Affinity) للمشابه والمستقبل البيوكيميائي المستهدف وأثر ذلك على معدل فسفرة المستقبل (K_p : Phosphorylation constant) وبالتالي معدل التنشيط الناجم عن مستوى الفسفرة (k_i : Inhibitor) وعليه يظهر المتشابهين تفاوتاً كبيراً في درجة سميتها لأختلاف في الصفات (معدل الذوبان وبالتالي معدل النفاذية والانتقال والوصول لمكان التأثير ومعامل التوزيع التجزيئي 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 الحيوي أو المستقبل البيوكيميائي فعندما تتطلب نقطة الهجوم على المستقبل الحيوي ثلاث نقاط لإنجاح التفاعل الهجومى (Reaction attack) وهي (Z,Y,X) فإنه من المتوقع أن يكون لأحدى المتشابهين فقط وهو المحتوى على المجاميع الفعالة بأماكنها الصحيحة فتمكنه من إظهار فاعليته البيولوجية وهو ما لوحظ بمركب الفوسدين (Phosdin) حيث وجد أن المشابه مضاهي (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 وتثبيتته الجيد على سطح الإنزيم وهو ما يعزى إليه ارتفاع قيمة ثابت الميل (k_s) وبالتالي زيادة معدل الفسفرة (k_p) ومعدل التنشيط (k_i)





أما إذا تماثل المتشابهان في درجة سميتها تقريبا مع اختلاف ضئيل في درجة التثبيط الإنزيمي فإن ذلك يرجع لإختلاف المسافة بين مجموعة الفوسفوريلوكس (Phosphoryloxy) والمسئولة عن الإرتباط بالجانب الأنوني للإنزيم ومجموعة الكاربوكسيلي (Carboxy) والمسئولة عن الإرتباط بالجانب الإستراتي بالإنزيم . ويلاحظ أنه سرعان ما يتحلل مائيا و تكون نواتج هدمهما (Decomposition) علي نفس المنوال من حيث مستوي السمية .



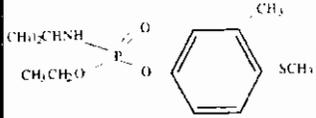
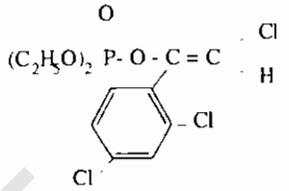
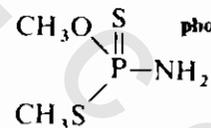
أما إذا كان التفاعل مع المستقبل البيولوجي و جزيئي المثبط (السمية) يعتمد على مهاجمة نقتان فقط بسطح المستقبل فمن المحتمل أن يكون المتشابهين لهما نفس الاستجابة لأن التوجيه النسبي لهما واحد .

ولكن وجد عمليا أن المشابه مضاهى سميته عالية حيث المسافه بين ذرة الفوسفور و التي تحمل الشحنة الموجبة الجزئية والموقع السالب بالجزئي هي ٤,٨ أنجستروم وهي نفس المسافة تقريبا بين الموقع الإستراتيجي بسطح الإنزيم وهو ما يتيح له الإنطباق الجيد و التثبيت على السطح الإنزيمي (موائمة عالية) في حين بلغت المسافة نفسها في المشابه مخالف ٣,٨ أنجستروم وهو ما يعوق الإنطباق والتثبيت الجيد وبالتالي التفاعل الكامل مع الإنزيم (التثبيط= السمية) جدول رقم (١١-٣) .

جدول رقم (١١-٣): أفراد عائلة مشتقات حمض الفوسفوريك وصفاتها السامة

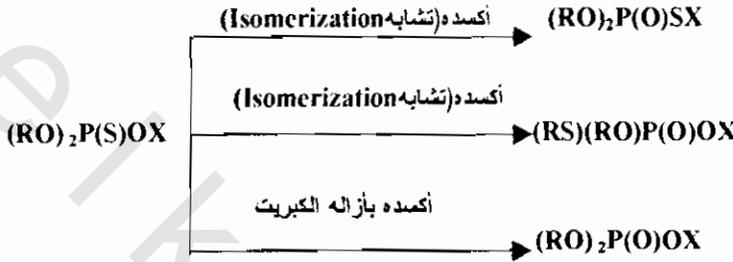
المركب	مستوى السمية	الأثر المتبقى والتراكمي
داي كروتوفوس: بيدرين: كلربيكرون Dicrotophos: Bidrin: Carbicron O,O-dimethyl-3-hydroxy N,N-di methyl cis crotonamide phosphate	سمية عالية للتدبيبات ونوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف بالغم للفئران ١٦-٢١ ملج/كج له تأثير لأمس ومعدى قوى مثبت عكسي لانزيم الايتيل كولين استيريز له تأثير جهازى سميته على الطيور و الأسماك متوسطة الحد المسموح بأخذه بوميا (ADI) هو ٠.٠٠٠٤ يمتزج بالماء و الايثانول والزيلين	أثره المتبقى قصير لوجود تركيبة الفينيل
مونوكروتوفوس: آزودرين: نوفاكرون Monocrotophos: Azodrin :Nuvacron O,O-dimethyl-3-hydroxy N- methyl cis crotonamide phosphate	سمية عالية للتدبيبات ونوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف بالغم للفئران ١٣-٢٣ ملج/كج وله تأثير جهازى له تأثير لأمس ومعدى و مثبت عكسي لانزيم سميته على الطيور و الأسماك ضعيفة الحد المسموح بأخذه بوميا (ADI) هو ٠.٠٠٠٦ حد الأمان باللحوم و الخضر و الموالح ٠.٠٠٢ و بالحبوب ٠.٠٠٥ و بالثمار التفاحيه ١.٠ و بالبنور الزيتيه ١.٠ يمتزج بالماء و يذوب في الأستون و الايثانول	أثره المتبقى قصير لوجود تركيبة الفينيل
فوسفاميدون: ديمكرون Phosphamidon: Dimcron -dimethyl-O(2-chloro-3- hydroxy N,N-diethylcis crotonamide phosphate	سمية عالية للتدبيبات ونوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف بالغم للفئران ٢٤ ملج/كج وله تأثير جهازى له تأثير لأمس ومعدى قوى و مثبت عكسي لانزيم سميته على الطيور و الأسماك شديده الحد المسموح بأخذه بوميا (ADI) هو ٠.٠٠٠٥ حد الأمان باللحوم و الخضر و الموالح ٠.٠٠٢ بالحبوب ٠.١ و بالثمار التفاحيه ٠.٥ و بالثمار الحجرية ٠.٢ يمتزج بالماء و معظم المذيبات العضويه عدا الهيدروكربونات المشبعة	أثره المتبقى قصير لوجود تركيبة الفينيل
فوسلرين : ميفينفوس Phosdrin : Mevinphos O,O-dimethyl-2-carbomethoxy methyl vinyl phosphate	سمية عالية للتدبيبات ونوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف بالغم للفئران ٢-٧ ملج/كج وله تأثير جهازى له تأثير لأمس ومعدى قوى و مثبت غير عكسي لانزيم سميته على الطيور و الأسماك الحد المسموح بأخذه بوميا (ADI) هو ٠.٠٠١٥ حد الأمان الخضر ٠.١ و بالحبوب ٠.١ و بالفاكهه ٠.٢ و بالخضر الورقيه ١.٥ و بالثمار ٠.٢ يمتزج بالماء و الأستون و البنزين و الكلوروفورم و رابع كلوريد الكربون و الكحولات و التلويين	أثره المتبقى قصير لوجود تركيبة الفينيل

الأثر المتبقى والتراكمي	مستوى السمية	المركب
أثره المتبقى متوسط	سمية عالية للتدييات وذوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف بالغم للفران ٢٥٠ ملج/كج له تأثير لامس ومعدى قوى ومثبط عكسي للانزيم له تأثير غير جهزى سميته على الطيور و الأسماك حد الامان على الخضر ٠.٣ و الفاكهه ٠.٥ والخضر الورقيه ٣.٠ وبلثمار ٣.٠ لا ينوب فى الماء و ينوب فى المنزليات الهيدروكربونية و الأروماتية الكلوره	<p>نقيذ : ديبروم Nalid : Dibromic O,O-dimethyl-1,2-dibromo2,2-dichloro ethyl phosphate</p> <chem>COC(=O)C(Cl)(Cl)OP(=O)(OC)OC</chem>
أثره المتبقى متوسط (١٤ يوم) أثره التراكمي ضعيف و يظهر فى البول و اللبن و اللحوم تتخلص منه الحيوانات بالبول بمعدل ١.٤ ملج/سم.٢ و (٦٦% / ١٢ ساعة	سمية متوسطه للتدييات وذوات السدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف بالغم للفران ٦٢٠ ملج/كج له تأثير لامس ومعدى قوى ومثبط غير عكسي للانزيم له تأثير جهزى سميته الأوبه عليه (Initial toxicity) فيؤثر على أنزيمات الأكسده ذات الوظيفه المختلفه (MFO) سميته على الطيور و الأسماك الحد المسموح بأخذه يوميا (ADI) هو ٠.٠١ حد الامان على الخضر ٠.٠١ و اللحوم البيضاء ٠.٠١ و بالحبوب ٠.٠١ و بالبنور الذيتيخ ٠.٠١ ينوب بالماء (١٤٥ جزء فى المليون) و البنزين و الكحولات و الكلوروفورم و المنزليات الكلوره يتحلل فى قوسط الحامضى (٦) و يعطى الفايونا	<p>تسراى كلوروفون : كلوروفوسون : ديبركس Trichlorofon : Chlorophos : Dipterox O,O-dimethyl hydroxy-2-trichloro ethyl phosphate</p> <chem>COC(=O)C(O)C(Cl)(Cl)OP(=O)(OC)OC</chem>
أثره المتبقى قصير أثره التراكمي ضعيف	سمية منخفضه للتدييات وذوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف بالغم للفران ١٦٠٠ - ٢١٠٠ ملج/كج له تأثير لامس ومعدى قوى ومثبط عكسي للانزيم له تأثير غير جهزى سميته على الطيور و الأسماك الحد المسموح بأخذه يوميا (ADI) هو ٠.٠٢ ينوب فى الماء بمعدل ١١ جزء فى المليون و الزيلين (١٥%) و الكلوروفورم (٥٠%) يتحلل ملبا عند pH = ٨ و يبطئ بالوسط الحامضى	<p>تتراكلورفينفوس : جاردونا Tetrachlorvinphos : Gardona O,O-dimethyl-O-(2,4,6-trichlorophenyl)vinylethyl phosphate</p> <chem>COC(=O)C(Cl)=C(Cl)c1cc(Cl)cc1OP(=O)(OC)OC</chem>

الأثر المتبقى والتراكمي	ممنوى السمية	المركب
أثره المتبقى قصير أثره التراكمي ضعيف	سمية منخفضة للتثبيبات ونوات قدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف بالغم للفئران ٢٦٠ مللج/كج له تأثير لامن ومعدى قوى ومثبط عكسي للانزيم له تأثير غير جهازى سميته على الطيور و الأسماك ضعيفة الحد المسموح بأخذه يوميا (ADI) هو ٠,٠٠٠٥ حد الأمان على ينوب بالماء بمعدل ٢٠ جزء فى المليون	كوراكرون : سيليكرون Curacron : Selecron O-ethyl,O-propyl-O-(2-chloro-4-bromo phenyl) phosphate
أثره المتبقى قصير لوجود تركيبة الكينويل	سمية عالية للتثبيبات ونوات قدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف بالغم للفئران ٥٧ مللج/كج له تأثير لامن ومعدى قوى ومثبط عكسي للانزيم له تأثير جهازى سميته على الطيور و الأسماك ضعيفة الحد المسموح بأخذه يوميا (ADI) هو ٠,٠٠٠٦ حد الأمان على يوكسد ميكروسومات الأكسده ذات الوظيفة المختلطة ثابت بالوسط المتعادل ويتحلل بالوسط الحامضى (pH=2) فينهال ٤٠% /٤٠ يوم	نيماكور : فينامفوس Nemacur : Fenamphos Ethoxy-N-propyl-O-(4-methylmercapto-3-methyl phenyl) phosphate 
أثره المتبقى قصير	سمية عالية للتثبيبات ونوات قدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف بالغم للفئران ٢٩ مللج/كج له تأثير لامن ومعدى قوى ومثبط عكسي للانزيم له تأثير جهازى سميته على الطيور و الأسماك ضعيفة الحد المسموح بأخذه يوميا (ADI) هو ٠,٠٠٠٨ حد الأمان على ينوب بالماء بدرجة متوسطة عند pH ٤-٧ و ينوب بمعظم المنبهات العضويه بقلى عند ١١٠م وضغطه البخارى ١٠٥١,٧	كلورفينفوس Chlorvinphos: O,O-dimethyl-O-(2,4-dichlorophenyl) phosphate 
أثره المتبقى طويل	سمية عالية للتثبيبات ونوات قدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف بالغم للفئران ٢٩,٩ مللج/كج له تأثير لامن ومعدى قوى ومثبط عكسي للانزيم سميته على الطيور و الأسماك الحد المسموح بأخذه يوميا (ADI) هو ٠,٠٠٠٤ حد الأمان على	تامزون : ميثاميدوفوس Tamaron : methamidophos O,S-dimethyl ester amide of phosphoric 

٢- عائلة مشتقات حمض الفوسفوثيويك (Phosphothioc family derivatives)

وهي إسترات لحمض الفوسفوثيويك وهي أسترات منخفضة السمية للثدييات وذوات الدم الحار عن أفراد العائلة السابقة بينما سميتها للحشرات والآكاروسات عالية لذا اتسع نطاق استخدامها كمبيدات حشرية وأكاروسية .
أفرادها مناهضات (مثبطات) قوية لإنزيم 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 لمتبقياتها (long residual affect) عن أفراد المجموعة السابقة حيث أنها ذات تركيبات متفاوتة :
٢-١ داي ميثوكسي أو إيثوكسي فوسفوثيويك والمجموعة التاركة سلسلة مستقيمة:

وتمثل هذه المجموعة أفراد قليلة من المركبات منخفضة السمية للثدييات والحيوانات ذات الدم الحار عما لو كانت مجموعتي إيثوكسي فسترداد سمية أفرادها تتدرجيا 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 هاممت (Hmmt constant : δ) والذي يعد كمييار فيزوكيميائي لقياس التأثيرات الإستبدالية الإليكترونية مما يفيد معه التنبؤ بإحتمالية التعرف على فاعلية (سمية) تركيبية بنائية جديدة حيث :

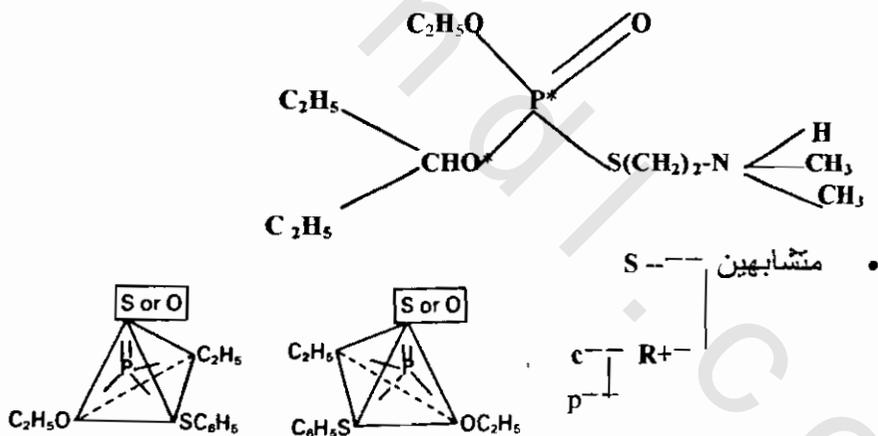
$$\delta = p \cdot K \text{ لو } K \text{ (ثابت معدل الاستبدال) } \div K \text{ (ثابت معدل الجزئي الغير مستقطب : ثابت الاتزان)}$$

حيث δ = ثابت هاممت ، 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 الضوئية والهندسية وهو ما يظهر على ثابت الميل (k a) والفسفرة (k p) والتثبيت (ki) كما بالجدول التالي رقم (١١-٤)

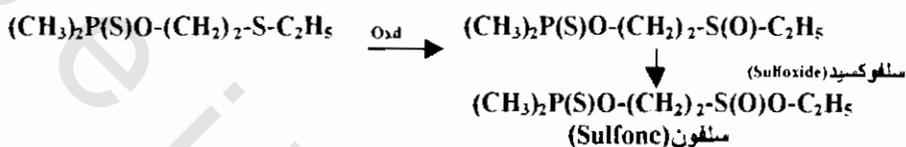
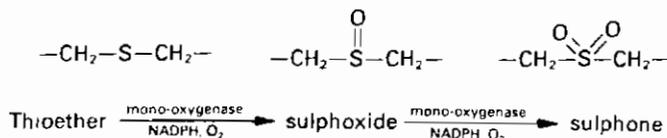
جدول رقم (١١-٤): مشابهات الأيزيم و ثوابت الفسفرة و التثبيت :

ثابت التثبيت (Ki) مولر ^{-١} د ^{-١} x ١٠ ^{-١}	ثابت الفسفرة (Kp) د ^{-١}	ثابت المواضع (Ka) مول ^{-١} x ١٠ ^{-١}	مصدر أيزيم الاسيتيل 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	المخ	Sc Sp
٠,٠٧٠٦	٦,٠٨	٨٦,١	المخ	Sc Rp
١,٤٦	٨٠,٣	٠,٥٤٨	المخ	Sp Rc
٠,٠١٦٠	٣,١٣	١٩٥	المخ	Rc Rp



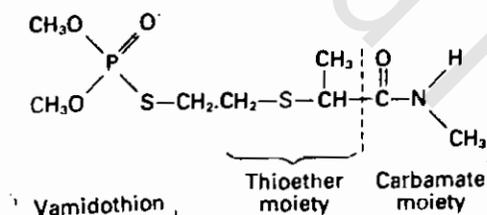
Fonofos and its oxon

ويلاحظ أن أكسدة كبريت السلسلة الجانبية (Mercapto sulpher) وتحويلها للمشتق التأكسدي الأول : سلفوكسيد (Sulfoxide) تؤدي إلى زيادة سميتها وتزداد أكثر وتدرجيا بزيادة الأكسدة تدرجيا وتحويلها للمشتق التأكسدي الثاني : سلفون (Sulfone) و لكن من الأهمية بمكان في هذا الصدد ملاحظة أن زيادة الأكسدة يصاحبها انخفاض في درجة الثبات النسبي (Relative stability) للمشتق الناتج:



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

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



جدول رقم (١١-٥): أفراد عائلة مشتقات حمض الفوسفوثيويك وصفاتها السامة

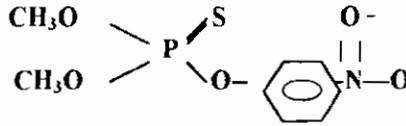
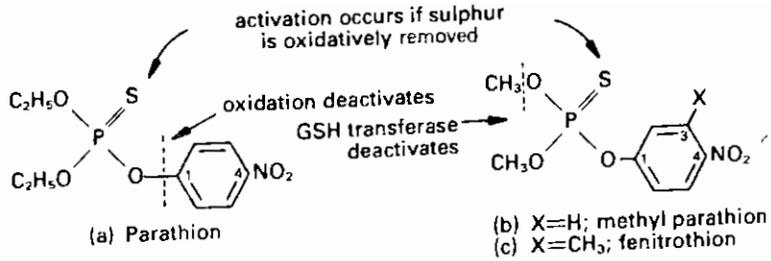
الآثار المتبقية والتراكمية	مستوى السمية	المركب
آثاره المتبقية متوسطة	<p>سميته متوسطة للتنبؤات وذوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف بالغم للفران ١٠-٨٠ مللج/كج له تأثير لامن ومعدى قوى و مثبط عكسى للايزيم له تأثير جهازى</p> <p>سميته على الطيور و الأسماك متوسطة الحد المسموح بأخذه يوميا (ADI) هو ٠.٠٠٣ حد الأمان على اللحم والبن و البيض ٠.٠٥ وبالخضر ٠.٢ و بالخضر ثورقيه ٠.٥ وبالموالح ٠.٥ وبالفواكه ٠.٧</p> <p>يتأكسد للمشتق ثيولو و سلفوكسيد و لسلفون له سمية أولية عالية (High Initial toxicity) يذوب بالماء (٣٣٠ جزه للمليون) و يذوب المشبه ثيولو بمعدل ٢٣٠٠ جزء فى المليون كما يذوب بمعظم المذيبات العضوية .</p>	<p>ميتاسيستوكس : ميثول ديميتون Meta systox : Methyl demeton O,O-dimethyl O(2-methyl thioethyl) phosphorothioate</p> $\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5\text{O} \\ \\ \text{P} \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5\text{O} \end{array} \begin{array}{l} \text{O} \\ \text{S} \end{array} \begin{array}{l} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{SC}_2\text{H}_5 \end{array}$
آثاره المتبقية متوسطة	<p>سميته متوسطة للتنبؤات وذوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف بالغم للفران ١٩٨ مللج/كج له تأثير لامن ومعدى قوى و مثبط عكسى للايزيم له تأثير جهازى</p> <p>سميته على الطيور و الأسماك متوسطة الحد المسموح بأخذه يوميا (ADI) هو ٠.٠٠٥ يتأكسد للمشتق ثيولو و سلفوكسيد و لسلفون يمتزج بالماء و يذوب فى الأستون والايثانول حد الأمان على</p>	<p>سوستوكس : ديميتون (C₂H₅O)₂P(S)O(CH₂)₂-S-C₂H₅ O,O-diethyl O(2-methyl thioethyl) phosphorothioate</p> <p>S</p> $\text{(C}_2\text{H}_5\text{O)}_2 \text{P-S(CH}_2\text{)}_2 \text{SC}_2\text{H}_5$

٢-٢- داي ميثوكسى او ايثوكسى فوسفوثيويك والمجموعة التاركة أروماتية:

حيث تكون مجموعة الالكوكسى (ميثوكسى أو ايثوكسى) والمجموعة التاركة حلقة أروماتية (Aromatic ring) . وتكون سمية مجموعة الميثوكسى منخفضة للتدييات و ذوات الحار عما لو كانت مجموعة ايثوكسى . و تزداد سمية هذه المجموعة بالإستبدال على الحلقة الأروماتية خاصة الإستبدالات التى تضى على الحلقة صفات حامضية (Acidic properties) وعلى وجه الخصوص المجاميع الدالة التالية ذات التأثير الإيحائى (الحثى) الساحب للإلكترونات (Inductive effect: -I) مثل النيترو (NO_2) والكبريت (S) والسيانو (CN-) والهالوجينات.

وتزداد تأثيرها أكثر عند الإستبدال فى الوضع بارا (p-position) بالحلقة فتزداد صفاتها الحامضة أكثر وبالتالى فاعليتها البيولوجية (السمية) والمعبر عنها بقوة التثبيط (I_{50} : Inhibition) أو اللوغاريتم السالب لقيمة قوة التثبيط ($p I_{50}$) والتى تتوافق والدرجات العالية من الإليكتروفيلية حول ذرة الفوسفور والتى تظهر مقدرة تركيبية الجزيئى البنائية لإشتراكها مع الشق النيوكليوفيللى والمستقبل الحيوى أو البيو كيميائى والتى تزداد بوجود التأثير الإيحائى السالب بالحلقة.

ويزداد تأثيره الإيحائى (الحثى) أكثر عندما يكون فى الوضع بارا بالحلقة فيكون أكثرسمية يلية الوضع ميتا فالوضع أورثو ، حيث تنخفض السمية بتدرجيا بسبب إنخفاض قيمة ثابت الموائمة (K_a : Affinity constant) وبالتالى ثابت الفسفرة (K_p) والتثبيط (K_i) لإتخفاض قوة مناهضة المركب للإنزيم وهو ما يظهر مع مركب ميثيل باراثيون بالشكل التالى شكل رقم (١١-١٥) :



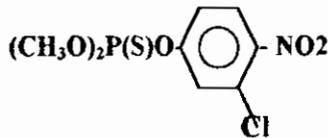
(p-nitro parathion) بارانيترو باراثيون

> مينا-نيترو باراثيون (m-nitro parathion) > بارانيترو باراثيون (p-nitro parathion)
> أورثو-نيترو باراثيون (o-nitro parathion)

اتجاه إنخفاض قيمة التأثير الحثي السالب فتنخفض قيمة ثابت المواثمه و الفسفرة و التثبيط
اتجاه إنخفاض قوة المناهضة لإلزم الامسيتيل كولين امستيريز (الفاعليه البيولوجيه-السميه)

شكل رقم (١١-١٥): تأثير عامل الحث السالب ومكانة بالحلقة على الفاعلية

وعند أذخال مجموعة ساحبة أخرى للإلكترونات على الحلقة مثل ذرة هالوجين (كلور) بالمركب السابق أدت لزيادة الفاعلية : السمية لبعض الكائنات وإنخفاضها للبعض الآخر فزادت الفاعلية البيولوجية للحشرات والأكاروسات وأنخفضت السمية للتدييات والحيوانات ذات الدم الحار وهو ما يظهر في مركب الكلوروثيون (Chlorothion):

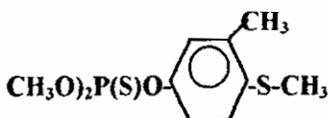


مركب الكلوروثيون (Chlorothion)

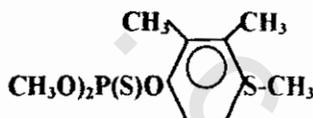
أما عند إدخال ذرة كلور ثنائية لمركب البوتاسان (Potaasan) وتكوين المركب كلوروبوتاسان السام ذو الفاعلية البيولوجية العالية (مناهضة عالية لإنزيم الكولين أستيريز) والتي بلغت ٠٠ ضعف قدر البوتاسان وقد يحدث قصور في التأثيرات الإليكترونية أى قصور فى ثابت هامت: δ نتيجة لتداخل عامل الرنين بالحلقة بين الإستبدال الناتج ومركز التفاعل فعند حدوث أستبدالات بحلقة الفينول أو الإنيلين يحدث جذب إليكترونى للإستبدال بارا وكذلك بمجموعة الهيدروكسيل الغنية بالإلكترونات بالحلقة العطرية وهنا يقدر ثابت هامت أولاً ثم يقدر بالموضع المضاد: δ حيث الإستبدال المرتبط بمركز ناقص الإلكترونات :

حيث ثابت الإستبدال القطبي: $\delta = \text{لو} (K / k) - \text{لو} (K / k) / 2,48$ حيث القيمة ٢,٤٨ هى عامل تقريبي لجعل القيمة (δ) على نفسى التدرج النسبي لقيمة ثابت هامت (δ) حيث نفس المعادلة يمكن إستخدامها لقياس وحساب ثابت هامت للإستبدال بالحلقة العطرية .

أما عند اتصال مجاميع مانحة (طاردة) للإلكترونات (Electron donner) أى لها تأثير أحيائي موجب (Inductive effect) مما يؤدي بدوره لزيادة الكثافة الإليكترونية على ذرة الفوسفور فتتخفض الكثافة الإليكترونية بطرف حلقة الفينول وتزداد تدريجياً نحو ذرة الفوسفور والتي يجب لى تؤدي فعلها أن تكون عليها شحنات موجبة جزئياً وهو ما يؤدي بدوره لإتخفاض الموائمه فالفسفرة و التثبيط و الفاعلية البيولوجية (السمية) وهو عكس ما يحدث مع الإستبدالات الساحبة للإليكترونات ، فعند إدخال مجموعته ميثيل بمركب الفينثيون (Fenthion) أدت لإتخفاض السمية تماماً وأعطى مركب عديم السمية:

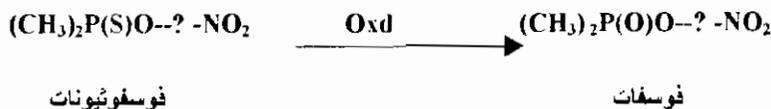


مركب فينثيون (ليباميد :باينكس)



مركب عديم السمية بعد إدخال مجموعة طاردة أخرى للإلكترونات

وتتميز أفراد هذه المجموعة بفترة بقاء طويلة للمبتقيات (Long residual effect) و يلاحظ أنه عند حدوث أكسدة لذرة الكبريت المرتبطة بالربطة الزوجية بالفسفور وتحولها لأكسجين أى تحول المركب من فسفوثيويك الى فوسفات :

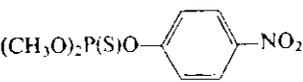
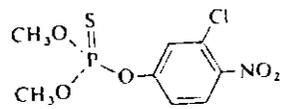
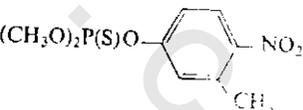


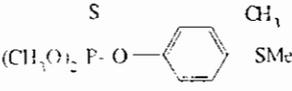
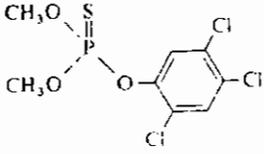
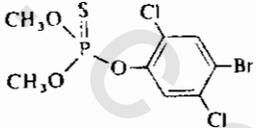
أو تحدث عملية تشابه نتيجة الأكسدة الخفيفة (تشابهة: Isomerization) فيتحول المركب من الثيونوفوسفات (Thiono phosphate) الى المشتق التأكسدي ثيولوفوسفات (Thiolo phosphate) وهو ما يحدث عند تمثيل هذه المركبات حيويًا بالجسم والمشتق التأكسدي أكثر ممانضة للإنزيم وبالتالي أكثر سمية عن المركب الأصلي:

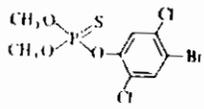
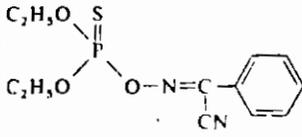
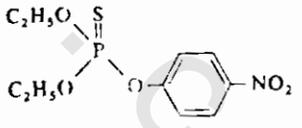


وترجع زيادة سمية المشتق ثيولو (Thiolo) لقوة وزيادة درجة موائمة وبالتالي أنطباقة القوى على سطح الإنزيم وهو ما يعزى بدورة الى ذرة الأكسجين بالرابطة الزوجية حيث الأكسجين أكثر كهروسالبية (More electronegative) عن ذرة الكبريت وبالتالي فعند حدوث رنين للرابطة الزوجية تظهر شحنة موجبة جزئية على ذرة الفوسفور أكبر عما لو كانت هذه الرابطة لذرة كبريت وهو ما يزيد بدورة من الإليكتروفيلية حول ذرة الفوسفور والتي بدورها تعزى لقوى الارتباط الهيدروفوبية الكارهة للماء: قوى فان در فالس إلا أن المشتق ثيولو يقل ثباته ويصبح عرضي للإنهيار:

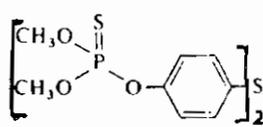
جدول رقم (١١-٦): أمثله لبعض السموم التابعة لمجموعة داي الكوكسي و السلسله الجانبية حلقة أروماتية :

الآثر المتبقى والتراكمي	محتوى السمية	المركب
آثره المتبقى طويل له أثر تراكمي بقشور الموالح (Pee) وليس لللب	سمية عالية للتنبات ونوات قدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف بالغم للفران ١٤-٢٤ ملج/كج له تأثير لامس ومعدى قوى و مثبط عكسي للأنزيم له تأثير جهزى يتكسد للمشتق الأكسجينى ميثل باراكسون له سمية أوليه عالية سميته للطيور و الأسماك ضعفة الحد المسموح بتناوله يوميا (ADI) ٠.٠٢ يذوب بالماء (٥٠ جزء فى المليون) ومعظم المذبات العضويه يتحلل مائيا بالوسط القلوى أكثر من الحامضى	ميثل باراثيون : ميثافوس Methyl parathion : methaphos O,O-dimethyl,O-(p-nitrophenyl) phosphothioate 
آثره المتبقى متوسط آثره التراكمي ضعيف	سمية منخفضة للتنبات ونوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف بالغم للفران ٨٨٠ ملج/كج له تأثير لامس ومعدى قوى و مثبط غير عكسي للأنزيم له تأثير جهزى سميته ضعفة للطيور و الأسماك يتكسد للمشتق الأكسجينى كلوروكسون الأكثر ممانضه (سمية) للأنزيم يذوب بالماء (١٢٥ جزء فى المليون) ومعظم المذبات العضويه ويمتج مع البنزين والكحول والإينير يتحلل مائيا بالوسط القلوى درجتى أنصهاره و غليته : ٢٥ و ١٢٥ م على الترتيب	كلورثيون Chlorothion O,O-dimethyl,O-(3-chloro-4-nitrophenyl) phosphothioate 
آثره المتبقى متوسط (٢٠-١٢ يوم بالتنبات و ١٠-٢٠ يوم بالتنبه ينهار بيكتريا B.stiles آثره التراكمي ٢.٨	سमितه منخفضة للتنبات ونوات السم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف بالغم للفران ٥٠٠-١٦٠ ملج/كج له تأثير لامس ومعدى قوى و مثبط غير عكسي للأنزيم له تأثير جهزى الحد المسموح بتناوله يوميا (ADI) ٠.٠٠٥ حد الأمان بالحدوم الحمراء ٠.٠٥ وبالحدوب النجيليه ١٠.٠٠ و بلبن الأطفال صفر وبلبن ٠.٠٠٢ و بالمواج ٠.٢ وبالخضر الجذريه ٠.٢ وبالشمز المتفاحيه ٠.٥ وبالينور ٠.١ يتكسد للمشتق الأكسجينى ثوميلكسون بينما أختزال مجموعة النيترو لأمين طبيعيا أو حيويا تقلل السيه يمتج بالماء و يذوب بقله معظم المذبات لعضويه درجتى أنصهاره و غليته ٣.٤ م ١٦٢ م على الترتيب	ثوميثيون : فينتروثيون : فوليثيون Sumithion: Fenitrothion: Volithion O,O-dimethyl,O-(3-methyl-4-nitrophenyl) phosphothioate %٥٠: Sumicarbni ثوميثيون + ٢٥% ثوميلكسون Sumibas : ٤٥% ثوميثيون %٣٠+ أوسبك 

الآثر المتبقى والتراكمي	مستوى السمية	المركب
آثره المتبقى متوسط (١٤ - ٣٥ يوم) آثره التراكمي متوسط	سمية متوسطة للتنبؤات ونوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف بالغم للفئران ٢١٥-٢٥٠ مللج/كج له تأثير لامن ومدى قوى و منبط عكسي للانزيم له تأثير جهري الحد المسموح بتناوله يوميا (ADI) ٠.٠٠١ حد الأمان باللحوم ٠.٢ وبالحبوب ٠.١٥ وبلبن الأطفال صفر و باللين ٠.١٥ و الخضرا الورقية ٠.١ و ثمار الموالج ٠.٢ يتكسد للمشتق الأوكسجيني فينأكون كما يتأكسد للمشتقين : سلفوكسيد و سلفون يذوب بالماء (٥٤-٥٦ جزء في المليون) وبمعظم المذيبات العضوية كالكحولات و الإثير و كبرونات العضوية	فينثيون : لبيواسيد : بايتكس : ميركاتيفوس Fenthion:Lebaicid:Baytex :mercaptophos O,O-dimethyl,O-(3-methyl-4- methyl mercapto phenyl) phosphothioate 
آثره المتبقى متوسط آثره المتبقى متوسط	سمية متوسطة للتنبؤات ونوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف بالغم للفئران ٥٦٧-٧٤٠ مللج/كج له تأثير لامن ومدى قوى و منبط غير عكسي للانزيم له تأثير جهري يتكسد للمشتق الأوكسجيني الأكثر مناضة للانزيم يذوب بالماء (٦٦ جزء في المليون) وبمعظم المذيبات العضوية كالاستون و الإثير و رابع كلوريد الكربون يتحلل مائيا بالموسط القوي ترجى تصهاره : ٤٧ م وضغطه البخارى ١٠٦٨ مم ز و معدل تطايره ٨ ملل/م بذهب	رولنل : ترائ كلورميثافوس : ترولين Romecl:Trichlorometaphos: Trolene O,O-dimethyl,O-(2,4,5-tri chlorophenyl) phosphothionate 
آثره المتبقى متوسط آثره التراكمي ضعيف	سمية منخفضة للتنبؤات ونوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف بالغم للفئران ٣١١-٣٧٥ مللج/كج له تأثير لامن ومدى قوى و منبط غير عكسي للانزيم له تأثير جهري الحد المسموح بتناوله يوميا (ADI) ٠.٠٠٣ حد الأمان باللحوم البيضاء ٠.٥ و باللين ٠.٠٠٨ وبالحبوب الزيتية ٠.١ و بالبنور ٠.٠٢ و الخضرا ٠.٠٢ و يلفظ ٠.٠٥ يتكسد للمشتق الأوكسجيني الأكثر مناضة للانزيم يذوب بالماء (٤٠ جزء في المليون) وبالمذيبات العضوية يتحلل مائيا بالموسط القوي و ثابت بالموسط الحامضي ترجى تصهاره : ٥٤ م وضغطه البخارى ١٠٦١,٣	بروموفوس ميثيل : نيكسيون Bromophos methyl : Nexion O,O-dimethyl,O-(1,5-dichloro bromophenyl) phosphothionate 

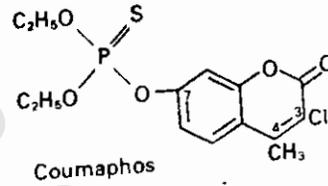
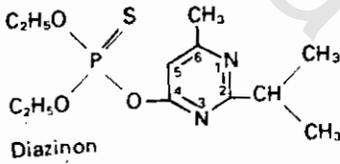
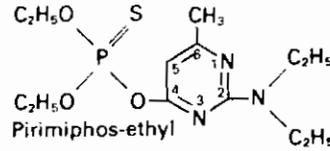
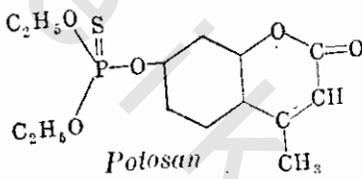
الآثار المتبقية والتراكمي	مستوى السمية	المركب
آثره المتبقى متوسط آثره التراكمي ضعيف	سمية متوسطة للتديبات ونوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف بالغم للفران ١٣/كج له تأثير لامن ومدى قوى ومثبط غير عكسي للأنزيم له تأثير جهازي الحد المسموح بتناوله يوميا (ADI) هو يتكسد للمشتق الأوكسجينى الأكثر منافضة (سميه) للأنزيم حد الأمان له فى اللحوم والبن و الخضرو الموالج ٠.٠٢ و بالحبوب ٠.٠٥ و بالثمار التفاحيه ٠.١ و البذور الزيتيه ١ يذوب بالماء (٢٠ جزء فى المليون) وبمعظم المذيبات العضويه يتحلل مائيا بالوسط القلوى و ثابت بالوسط الحامضى	بروموفوس ايثيل : نيكساجان Bromophos ethyl : Nexagan O,O-diethyl,O-(1,5-dichloro 4-Bromo phenyl) phosphothionate 
آثره المتبقى طويل آثره التراكمي بسيط	سمية منخفضة للتديبات ونوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف بالغم للفران ١٧٨١-١٨١٥ ملح/كج له تأثير لامن ومدى قوى ومثبط غير عكسي للأنزيم له تأثير جهازي الحد المسموح بتناوله يوميا (ADI) ٠.٠٠١ يتكسد للمشتق الأوكسجينى الأكثر منافضة (سميه) للأنزيم له سمية أولية عالية يذوب بالماء (٧ جزء فى المليون) وبمعظم المذيبات العضويه كالكحولات والأسترات والكتونات والهيدروكربونات العضويه الأليفاتيه يتحلل مائيا بالوسط القلوى بسهولة	فوكسيم : بايثيون : فولتون : فالكسون Phoxim:Baythion:Folton :Valexone O,O-diethyl-thiophosphoryl Oxyimino phenyl aceto nitrile 
آثره المتبقى طويل آثره التراكمي ضعيف	سمية عالية للتديبات ونوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف بالغم للفران ٢.٦-١٣ ملح/كج له تأثير لامن ومدى قوى ومثبط غير عكسي للأنزيم يؤثر على الأنزيم بالجنين بالمراحل الأخيرة فى البيضه له تأثير جهازي حد الأمان له فى الخضرا ٠.١ و الفلكهه ٠.٢ و الثمار ٠.٧ و الخضرا الورقية ١.٥ يتكسد للمشتق الأوكسجينى الأكثر منافضة للأنزيم: باراكسون أما أختزال مجموعة النيترو الى أمين طبيعيا أو حيويا فتقلل من سميته يذوب بالماء (٢٠ جزء فى المليون) وبمعظم المذيبات العضويه كالكحولات والأسترات والكتونات والهيدروكربونات العضويه يتحلل مائيا بالوسط القلوى أكثر من بالوسط الحامضى مجموعة النيترو بالوضع برا < ميتا > أورثو لزيادة درجة حامضية الحلقة	باراثيون : فوليدول Parathion : Folidol O,O-diethyl,O-(p- nitrophenyl) phosphothionate 

تابع :

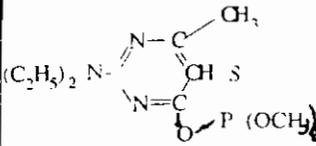
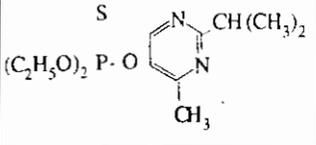
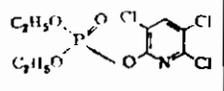
الآثر المتبقى والتراكمي	مستوى السمية	المركب
آثره المتبقى قصير آثره التراكمي ضعيف يستخدم في مكافحة الآفات الطرية والبيطرية	سميتها منخفضة للتديبات وذوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف بالغم للفئران ملح/كج له تأثير لامن ومعدي قوى ومثبط عكسي للأنزيم تأثيره غير جهازي يتأكسد للمشتق الأوكسجيني الأكثر مناهضة للأنزيم ويتأكسد للمشتق الأوكسجيني الأكثر مناهضة (سامة) للأنزيم كما يتأكسد بفعل الضوء و الحرارة بمترج بالماء ومعظم المذيبات العضوية عدا الهيدروكربونات المشبعة	أبات Abate O,O-dimethyl 4,4-thiophenyl phosphthioate 
آثره المتبقى متوسط آثره التراكمي ضعيف	سميتها منخفضة للتديبات وذوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف بالغم للفئران ٢٠٠٠-١٠٠٠ ملح/كج له تأثير لامن ومعدي قوى ومثبط غير عكسي للأنزيم له تأثير جهازي ينوب بالماء (١٧ جزء في المليون) ومعظم المذيبات العضوية كالسيكلوهكسان والأيزوبروبانول و التولوين ضغطه البخاري < ١٠-٥ ملليبار	توكثيون: بروثيوفوس Tokthion : Prothiophos O,O-dimethyl-2 - carbomethoxy methyl vinyl phosphate

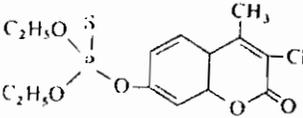
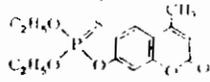
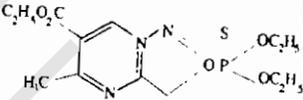
٢-٣- داي ميثوكسي (ايثوكسي) فوسفوثيونيك والمجموعه التاركة حلقه غير متجانسه :

حيث تكون مجموعتي الألكوكس مجموعته ميثوكسي أو ايثوكسي وتكون المجموعه الثانيه حلقه غير متجانسه (Heterogenous) . وتمتاز هذه المجموعه بسميتها المرتفعه للتدبيات وذوات الدم الحار ونشاطها الإبادي العالى من حيث فاعليتها للأفات خاصة الحشرات . والجدول التالى يبين أمثله لبعض أفراد هذه المجموعه من عائله مشتقات حمض الفوسفوثيونيك وصفاتها السامة ، جدول رقم (١١-٧) :



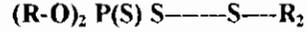
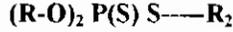
جدول رقم (١١-٧): أمثله لبعض السموم التابعة لمجموعة داي الكوكسي و السلسلة الجانبية حلقة أروماتية :

الآثار المتبقية والتركيز	مستوى السمية	المركب
آثره المتبقية طويل آثره التراكمي بسيط	سمية منخفضة للتدييات ونوات السدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف بالغم للفران ٢٠٠٠-٢٠٥٠ مللج/كج له تأثير لاسم ومدى قوى ومثبط غير عكسي للأنزيم له تأثير جهازى الحد المسموح بتناوله يوميا (ADI) هو ٠,٠٠٠٠٦ يتكمد للمشتق الأوكسجينى الأكثر مناهضة للأنزيم يذوب بالماء (٥ جزء فى المليون) وبمعظم المنبيبات العضوية يتحلل مغيا بالوسط القلوى بسهولة	بريموفوس ميثيل : أكتيليك Primophos methyl : Actelic O,O-dimethyl, O-(2-dimethyl amino-4-methylpyridyl) phosphorate 
آثره المتبقية طويل نسبيا آثره التراكمي بسيط	سمية عالية للتدييات ونوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف بالغم للفران مللج/كج له تأثير لاسم ومدى قوى ومثبط غير عكسي للأنزيم تأثيره غير جهازى الحد المسموح بتناوله يوميا (ADI) هو ٠,٠٠٠٢ حد الأمان فى اللحوم واللين والخضرو المولج ٠,٠٠٢ و الحبوب ٠,٠٠٥ و الثمار التفاحيه ١,٠٠ و البذور الزيتيه ١ يتكمد للمشتق الأوكسجينى الأكثر مناهضة للأنزيم يذوب بالماء (١٠ جزء فى المليون) و يذوب فى المنبيبات العضوية	ديازينون : ديازول Diazinon : Diazole O,O-diethyl,O-(2-isopropyl-4-methyl 1,6-pyrimidyl) phosphorothioate 
آثره المتبقية طويل آثره التراكمي ضعيف	سمية عالية للتدييات ونوات السدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف بالغم للفران ٢٧-٢٧ مللج/كج له تأثير لاسم ومدى قوى ومثبط غير عكسي للأنزيم تأثيره غير جهازى له أثر كبير على السمك والطيور و النحل الحد المسموح بتناوله يوميا (ADI) هو ٠,٠٠٠٠٥ حد الأمان فى الحبوب ٠,١ و الثمار الحجرية ٠,٢ و الثمار التفاحيه ٠,٥ يتكمد للمشتق الأوكسجينى الأكثر مناهضة للأنزيم كما يتكمد بفعل الضوء و الحراره يذوب بقلية فى الماء (٢ جزء فى المليون) و بالأيمواكتان ٧٩% وبالميثانول ٤٣%	لورمبان : كلوربيريفوس Dursbane : Chlorpyrifos O,O-diethyl,O-(2,4,6-trichloro-2-pyridyl) phosphorothioate 

الأثر المتبقى والتراكمي	مستوى السمية	المركب
أثره المتبقى متوسط أثره التراكمي ضعيف	سمية متوسطة للتدبيبات ونوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف بالغم للفران ملج/كج له تأثير لأمس ومعدى و مشبط غير عكسي للأنزيم له تأثير غير جهازى الحد المسموح بتناوله يوميا (ADI) هو ٠.٠٠١٥ حد الأمان في الخضرا ٠.١ وبالفلكهة ٠.٢ والشمار ٠.٢ وبالخضرا الورقية ١.٥ بنوب بالماء ومعظم المنذبات العضوية يتأكد للمشتق الأكسجينى الأكثر مناهضة للأنزيم	كومافوس : كلورال : كوفال Coumaphos : Co-Ral : Cofal O,O-diethyl,O(3-chloro-4-methyl-7-coumarine phosphorothioate 
أثره المتبقى طويل أثره التراكمي بسيط	سمية منخفضة للتدبيبات ونوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف بالغم للفران ملج/كج له تأثير لأمس ومعدى قوى و مشبط غير عكسي للأنزيم له تأثير غير جهازى الحد المسموح بتناوله يوميا (ADI) هو يتأكد للمشتق الأكسجينى الأكثر مناهضة للأنزيم بنوب بالماء ومعظم المنذبات العضوية يتحلل مائيا بالوسط القوى	بوتاسان Potasan O,O-diethyl, O-(4-[methyl coumarinyl])thiophosphate 
أثره المتبقى متوسط نسبيا أثره التراكمي بسيط	سمية عالية للتدبيبات ونوات قدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف بالغم للفران ٣٧٠ ملج/كج له تأثير لأمس ومعدى قوى و مشبط غير عكسي للأنزيم تأثيره غير جهازى الحد المسموح بتناوله يوميا (ADI) هو يتأكد للمشتق الأكسجينى الأكثر مناهضة للأنزيم بنوب بقله في الماء و بنوب في المنذبات العضوية	أبيوجان : بيرافوفوس O,O-diethyl,O-(5-methyl-6-ethoxy carbonyl pyrazolo-1,5-pyrimidyl-2-yl) phosphorothioate 

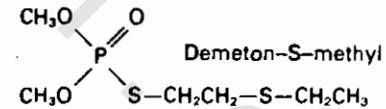
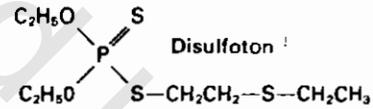
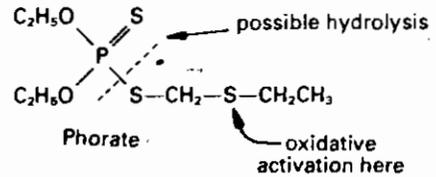
٣- عائلته مشتقات حمض الفوسفوداي ثيويك :

وهي إسترات حمض الفوسفوداي ثيويك وأفراد هذه العائلة أكثر إنتشار وإستخداما لقله سميتها على الإنسان والثدييات 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 :



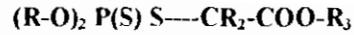
حيث مجموعتي الألكوكسي ميثوكسي أو إيثوكسي أما المجموعه R فهي أما اليفاتية أو أروماتية

حيث مجموعتي الألكوكس ميثوكسي أو إيثوكسي أما المجموعه R فهي اليفاتية سميتها منخفضة للتدييات وسامة للحشرات والاكوريمات سميتها منخفضة للتدييات وعالية للحشرات لها صفات جهازية عالية كالفوريت والدايسلفوتون والديميتون-كب-ميتيل

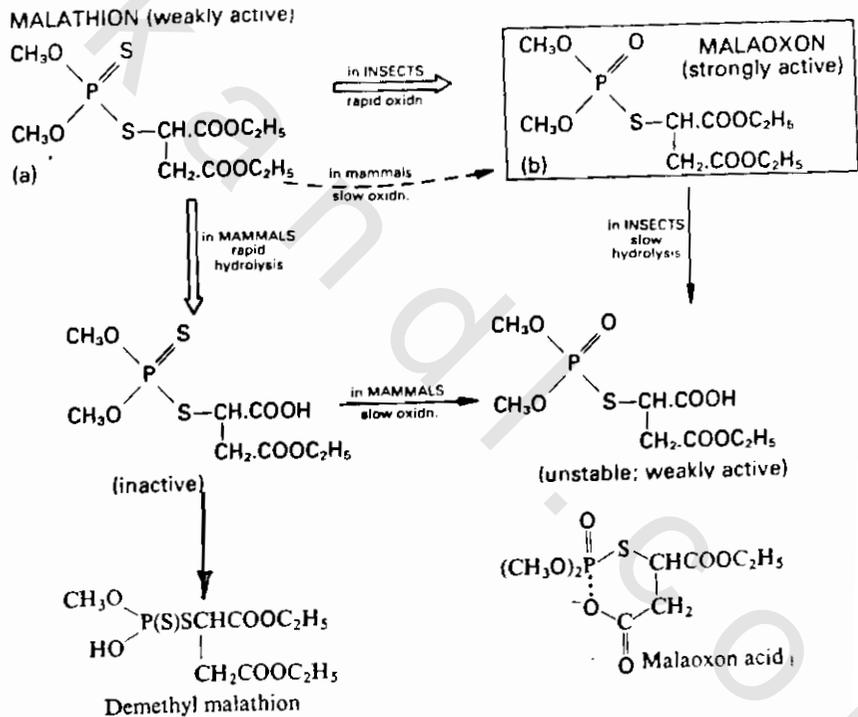
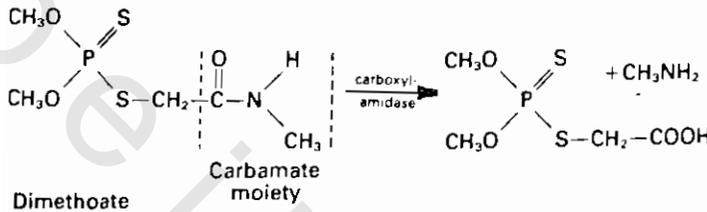




حيث مجموعتي الألكوكسي ميثوكسي أو إيثوكسي
المجموعة R_2 سلسلة اليقاتية قصيرة تعطي سمية
منخفضة للثدييات وعالية للحشرات و الأكاروسات
المجموعة R_3 سلسلة اليقاتية قصيرة
لها تأثير سام جهازى ولها تأثير جهازى ولاس
كالدايميثويت



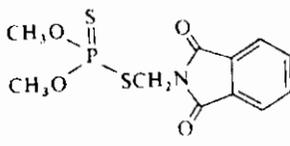
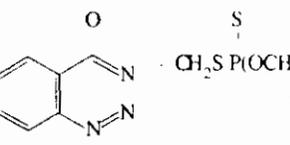
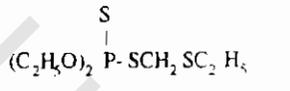
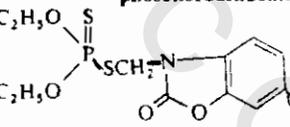
حيث مجموعتي الألكوكسي ميثوكسي أو إيثوكسي
عندما تكون المجموعة R_2 أروماتية و R_3 اليقاتية
تعطي مشتقات شديدة السمية
وعندما تكون المجموعة R_2 أروماتية R_3
تعطي مشتقات منخفضة السمية للثدييات والفقرات
كالمالاثيون



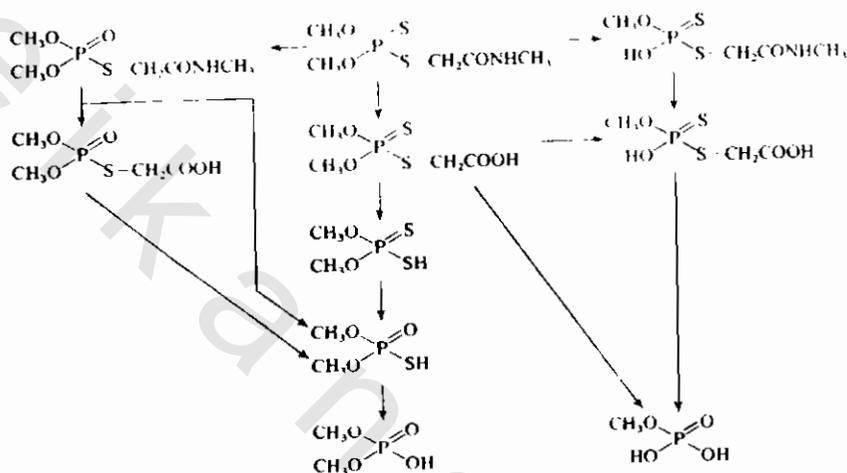
جدول رقم (١١-٨): أمثله لبعض السموم التابعة لعائلة حمض الفوسفوداي-

ثيويك

المركب	مستوى السمية	الأثر المتبقي والتراكمي
مالاثيون : كاربوفوس O,O-dimethyl,S(1,2-dicarboxy ethyl) phosphorodithioate	سمية منخفضة للتثبيبات ونوات السم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف بالغم للفران ٢٨٠٠ ملج/كج له تأثير لاسم ومعدى قوى ومثبط غير عكسي للأنزيم له تأثير غير جهازى الحد المسموح بتناوله يوميا (ADI) ٠.٠٢ يتأكسد للمشتق الأوكسيجيني الأكثر مناهضة للأنزيم بنوب بالماء (٤٥ جزء في المليون) وبمعظم المذيبات العضوية يتحلل ماليا بالوسط القلوى و المتعادل و الحامضي سميته منخفضة على الأسماك و الطيور و النحل	أثره المتبقي قصير ليس له أثر تراكمي فيتم التخلص منه بالترسيم الكاربوكسيليز
أنثيو : فورماتيون Anthio : Formathlon O,O-dimethyl,S(methyl carbonyl -N-methyl formyl) phosphorodithioate	سمية عالية للتثبيبات ونوات السم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف بالغم للفران ٣٥٠ ملج/كج له تأثير لاسم ومعدى قوى ومثبط غير عكسي للأنزيم تأثيره جهازى الحد المسموح بتناوله يوميا (ADI) هو ٠.٠٢ يتأكسد للمشتق الأوكسيجيني الأكثر مناهضة للأنزيم بنوب بالماء (٤٠ جزء في المليون) و بنوب في المذيبات العضوية سميته منخفضة على الأسماك و الطيور و النحل	أثره المتبقي متوسط نسبيا أثره التراكمي ضعيف
دايميثويت: روجر: سيجون: فوليمات Dimethoate : Rogor :cygon O,O-dimethyl,S(N-methyl carbonyl -N- methyl) phosphorodithioate	سمية منخفضة للتثبيبات ونوات السم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف بالغم للفران ٢٧-٣٧ ملج/كج له تأثير لاسم ومعدى و مثبط غير عكسي للأنزيم تأثيره جهازى الحد المسموح بتناوله يوميا (ADI) هو ٠.٠١ يتأكسد للمشتق الأوكسيجيني الأكثر مناهضة للأنزيم بنوب في الماء (٢٥٠٠ جزء في المليون) و و بنوب في المذيبات العضوية يتحلل ماليا و تحدث له ديميلة	أثره المتبقي قصير وينسهر ببطء Encounters obstas أثره التراكمي ضعيف
إسمان : سيدال : فينتوات O,O-dimethyl,S(methyl mercapto phenyl acetate) phosphorodithioate	سمية متوسطة للتثبيبات ونوات السم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف بالغم للفران ١٧٢ ملج/كج له تأثير لاسم ومعدى و مثبط غير عكسي للأنزيم له تأثير جهازى و سمية الأولية عالية الحد المسموح بتناوله يوميا (ADI) هو ٠.٠٨ بنوب بالماء وبمعظم المذيبات العضوية يتأكسد للمشتق الأوكسيجيني الأكثر مناهضة للأنزيم	أثره المتبقي متوسط أثره التراكمي ضعيف

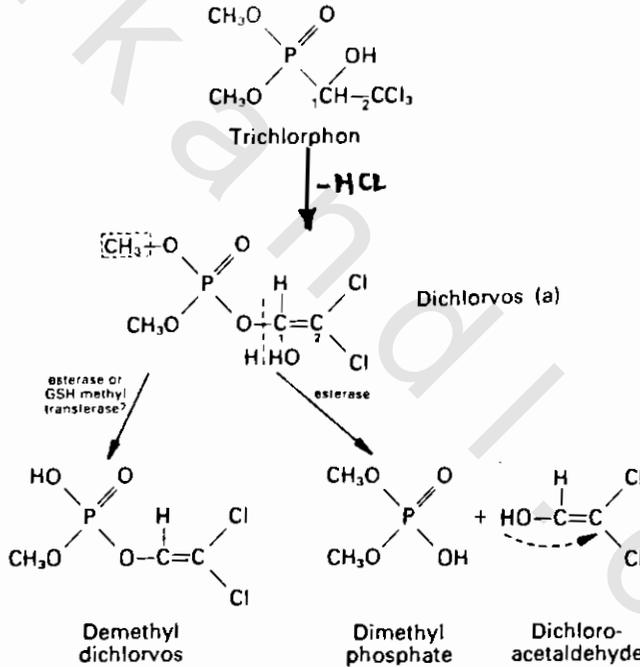
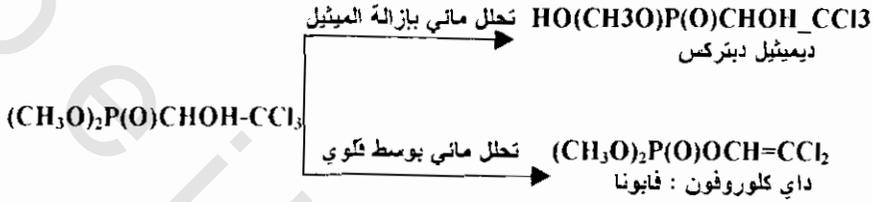
الأثر المتبقى والتراكمي	مستوى السمية	المركب
<p>أثره المتبقى متوسط له أثر تراكمي ضعيف</p>	<p>سمية عالية للتديبات وذوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف بالغم للفران ١٢٢ مللج/كج له تأثير لأمس ومعدي قوى ومثبط غير عكسي للتأزيم الحد المسموح بتناوله يومياً (ADI) ٠.٠٠٢ يتأكد للمشتق الأكسجيني الأكثر مناهضة للتأزيم ينوب بالماء (٢٥ جزء في المليون) وبمعظم المذيبات العضوية يتحلل مقبلاً بالوسط القوي وثابت بالحامضي سميته منخفضة على الأسماك و الطيور و النحل</p>	<p>ايميدان : فوسمت : فيثالوفوس O,O-dimethyl,phthalimide ethyl phosphorodithioate</p> 
<p>أثره المتبقى طويل</p>	<p>سمية عالية للتديبات وذوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف بالغم للفران ٥-٢٠ مللج/كج له تأثير لأمس ومعدي قوى ومثبط غير عكسي للتأزيم تأثيره جهازي الحد المسموح بتناوله يومياً (ADI) ٠.٠٠٢٥ يتأكد للمشتق الأكسجيني الأكثر مناهضة للتأزيم ينوب بالماء (٣٣ جزء في المليون) و ينوب في المذيبات العضوية له سمية على الأسماك و الطيور و النحل ١-٠.٠٠١ جزء في المليون</p>	<p>أزينفوس ميثيل : جوثاثيون Azinphos methyl : Guthathion O,O-dimethyl,S-(benzamine methyl) phosphorodithioate</p> 
<p>أثره المتبقى متوسط</p>	<p>سمية عالية للتديبات وذوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف بالغم للفران ٢ مللج/كج له تأثير لأمس ومعدي ومثبط غير عكسي للتأزيم تقيره جهازي الحد المسموح بتناوله يومياً (ADI) هو ٠.٠٠٠٢ يتأكد للمشتق الأكسجيني الأكثر مناهضة للتأزيم ينوب في الماء (٥ جزء في المليون) و ينوب في المذيبات العضوية يتحلل مقبلاً و تحدث له ديميثلة</p>	<p>ثيميت : فوريت Thimet : Phorate O,O-dimethyl,S-methyl-thioethyl phosphorodithioate</p> 
<p>أثره المتبقى متوسط أثره التراكمي متوسط و يتراكم بقشور المواع</p>	<p>سمية متوسطة للتديبات وذوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف بالغم للفران ١٨٠ مللج/كج له تأثير لأمس ومعدي ومثبط غير عكسي للتأزيم تأثيره غير جهازي ينوب بالماء (١٠ جزء في المليون) وبمعظم المذيبات العضوية يتأكد للمشتق الأكسجيني الأكثر مناهضة للتأزيم يتحلل مقبلاً بالوسط القوي و ثابت بالوسط الحامضي و المتعطل</p>	<p>فوزالون : زولون Phozalone : Zolone O,O-dimethyl,S[(6-chloro-2-oxo benzoline-3-yl) methyl] phosphorodithioate</p> 

و الخريطة التالية توضح مسارات تمثيل (Metabolism) إحدى المركبات الشائعة الإستخدام و الذى إنتشر نطاق إستخدامها خاصة فى جمهورية مصر العربية و حتى الآن وهو مركب الدايمثويت : الروجر : السيجون (Dimethoate : Rogor : Cygon) نظراً لأثره المتبقى القصير (Short residual effect)



٤- عائلته مشتقات حمض الفوسفونيك :

وتمثل أفراد هذه العائلة مشتقات حمض الفوسفونيك . وهى سموم ذات فاعلية عالية للحشرات خاصة الطبية والبيطرية الناقلة للأمراض الصحة العامة (public health) و الأكاروسات والفطريات والحشائش . وغالبا ما يحدث لأفرادها عملية تحليل مائى بإزالة الألكيل (hydrolytic demethylation) أو تحليل مائى فى وسط قلوئى يؤدي لخروج جزيئى من كلوريد الهيدروجين مما يقلل سميتها للإنسان والحيوانات ذات الدم الحار .



آليه تثبيط إنزيم الكولين استيريز بالسموم والملوثات البيئية الفوسفورية العضوية

(Acetyl Cholinesterase Inhibition by Organophosphorus
Poisons & Environmental Pollutants)

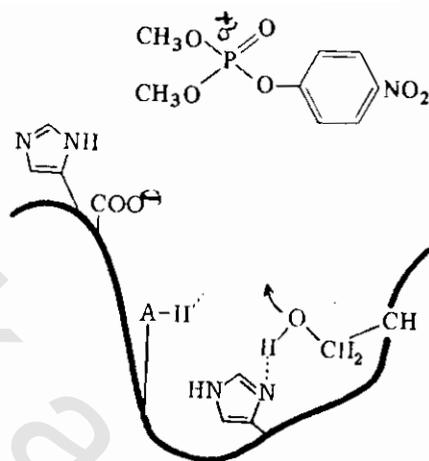
نظرا للموائمة العالية بين التركيب البنائي والكيميائي والفراغى لجزيئات السموم الفوسفورية العضوية و التركيب الكيميائي والفراغى للمجموعات الدالة الوظيفية بسطح جزيئى إنزيم الأستيل كولين استيريز فإن جزيئى المركب الفوسفورى السام (المثبط) يرتبط بالمجاميع الدالة بسطح الإنزيم ويثبته (Inhibition) بدلا من أن يرتبط الإنزيم بمادة تفاعله الأساسية (Substrate : Acetyl Choline) وذلك من خلال عملية فسفرة (Phosphorylation) مما يخرجها عن دورة الطبيعى من حيث عملية تحليل مادته تفاعله الأساسية والمنفردة بين الشبك العصبية لتوصيل السيال العصبى

وآليه التثبيط (ميكانيكية فعل هذه المجموعة من السموم) يمكن تسميتها بتفاعل الفسفرة (حال ارتباط جزيئى الإنزيم بجزيئى المركب السام الفوسفورى العضوى) حيث ينتج عن تفاعل الفسفرة جزيئى إنزيمى مفسفر (Phosphorylated enzyme) فيظل جزيئى المركب السام عالق على سطح الإنزيم مما يعوقه عن تأدية عمله فى تحليل مادة الأسيثيل كولين عقب تأدية وظيفتها مباشرة (المنفردة لنقل السيال :الإيعاذ العصبى) .

وتبدأ ميكانيكية التثبيط بهجوم إليكتروفيللى (Electrophilic attack) حيث تهجم ذرة الفوسفور بالشق الإليكتروفيللى بجزيئى السم على الشق النيوكليوفيللى بالموقع الأنيونى لجزيئى الإنزيم (Anionic site) الحامل للشحنة السالبة (مجموعة كربوكسيل الحمض) فهو المسئول عن توجيهه وجذب

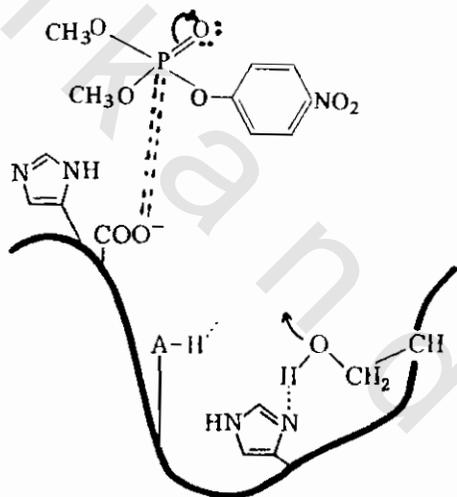
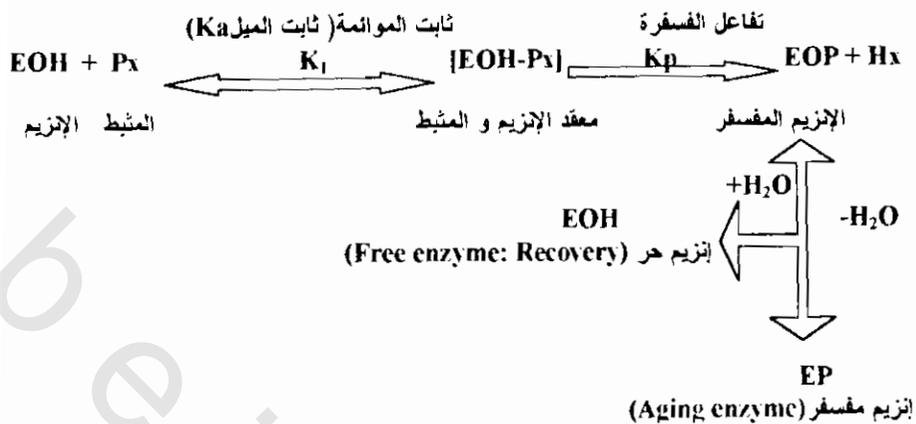
وربط ذرة الفوسفور بالجزئى السام (أو ذره النيستروجين الرباعية بمادة تفاعله الأساسية: الأستيل كولين) ربطا كهربيا بقوى كولب (Collom forces) حيث تتكون رابطة تساهمية معطية جزئى إنزيمى مفسفر ، لذا نجد أن فاعلية أفراد عائلات هذه المجموعة من السموم ترتبط ولحد كبير بالصفات الإليكتروفيلية لذرة الفوسفور فى حين 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 جزئيات قطبيه بها ذرات هيدروجين فقيرة فى الكثافة الإليكترونية ومرتبطة تساهميا مع ذرات صغيرة الحجم عالية الكهروسالية : كذرة 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] ، شكل رقم (١١-١٦) .

فى حين إرتباط أو تجاذب فان درفالس [قوى الإرتباط الهيدروفوبيه وهى قوى تجاذب ضعيفه توجد بجميع الجزئيات القطبيه وغير القطبيه و التى تنفقر للقطبيه الدائمة ولهذا تزداد أهميتها بجزئيات السموم الغير قطبيه فهى قوى ناتجة عن الفعل المتبادل بين السحب الإليكترونية للجزئيات وتوزيعها الفراغى فتحدث ازاحات لحظية تؤدي لقطبية مؤقتة تؤدي بدورها لإيجاد قوى تجاذب ضعيفة تحفظ تماسك شكل الجزئى . وهو ما يلعب دوره فى ايجاد تضاعف الجزئيات الداخلة فى السلاسل عديدة الببتيد المتقاربة فى الجزء البروتينى للإنزيم فكما زاد تفرع السلسلة (الشكل الكروى) كلما صغرت مساحة مسطح الجزئى كلما قل الفعل المتبادل بين هذه السحب الإليكترونية للجزئيات فتتخفف قوى فان درفالس والعكس صحيح] ولهذا تزداد نشاط المركبات المحتوية على هذه القوى بمقدرتها على الإرتباط بالجزء المحب للنواه خاصة بزيادة طول السلسلة الإليكتروفيلية وحتى ستة ذرات كربون ثم تثبت بعد ذلك كما يزداد ظهور هذه القوى بوضوح فى الإحلالات الساحبة للالكترونات ذات التأثير الحث السالب (كما بمركب الباراثيون) .



شكل رقم (١١-١٦): خطوة الموائمة (Affinity) كخطوة أولى في تثبيط إنزيم الأستيل كولين استيراز بمثبط فوسفوري عضوي

وبعد ارتباط ذرة الفوسفور والتي تحمل شحنة موجبة جزئياً نتيجة التأثيرات الإلكترونية للمجاميع المستبدلة (الشق الإليكتروفيلي) بجزئى المركب المثبط مع الشق النيوكليوفيلي (المركز الأنيوني) بالإنزيم تتحرر المجموعة التاركة الإليكتروفيلية بجزئى المثبط السام ويمكن تمثيل ذلك بالمعادلة التالية :

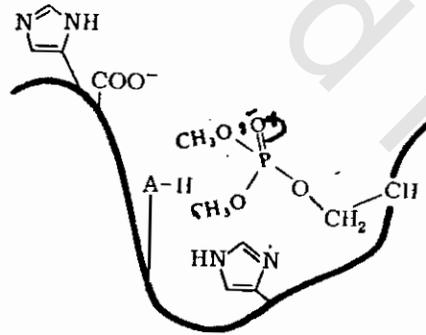


شكل رقم (١١-١٧): خطوة تكوين معقد الإنزيم و المثبط كخطوة ثانية في تثبيط إنزيم الأستيل كولين استيراز

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

$$K_a = K_1/K_2$$

أما ثابت الفسفرة (Phosphorylation constant : Kp) و تكوين الإنزيم المفسفر ، شكل رقم (١١-١٨) وثابت التثبيط (Inhibition constant : K_i : K₃) تكون سريعة حالة ما تكون مادة تفاعل الإنزيم هي الأستيل كولين 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 (K₂ : Kp) متوسطة و سرعة تفاعل التثبيط (K₃ : K_i) بطيئه جدا لذا يتراكم الإنزيم المثبط ومعقد الإنزيم وماده تفاعله (فى حين نجد أن الثابت (K₂) متوسط السرعة ولكن أقل عما فى حالة السموم الفوسفورية و الثابت (K₃) أقل بطيء أيضا) .

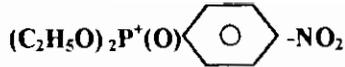


شكل رقم (١١-١٨): خطوة تكوين الإنزيم المفسفر كخطوة ثالثة فى تسييط إنزيم الأستيل كولين استيرز بمثبط فوسفورى عضوى

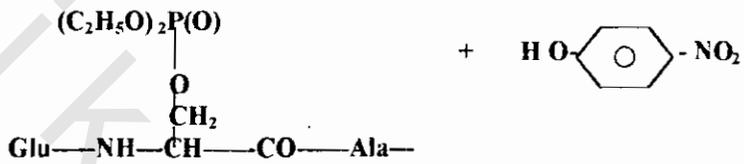
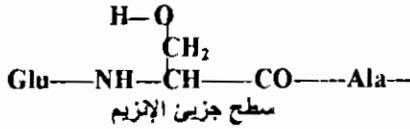
وعليه يتبين لنا أن ثابت التثبيط ($K_3: K_i$) أى الخطوة الأبطأ هى الخطوة الحرجة والمحددة (Determent) لكل خطوات تفاعل التثبيط لأنها أبطأ الخطوات الثلاث والتي يمكن إيضاحها في الشكل التالي رقم (١١-١٩) . وكذلك فعملية التحلل والتي تظهر نفس الآلية عند مهاجمة الجزء النيوكليوفيلي لمجموعة هيدروكسيل حمض السرين بالموقع الإستراتيجى بالإنزيم على ذرة الفوسفور الإليكتروفيلية فهناك علاقه خطية بين ثابت معدل التحلل القلوى ومعدل تفاعل جزيئى السم الفوسفورى مع الإنزيم : ثابت ثنائى الجزيئى (K_i : Bimolecular constant) .

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 المحب للشحنة الموجبة (نيوكليوفيلى) وهى المجموعة التى غالباً ما تكون ثابتة كانيون فإذا كان الإحلال على ذره الفوسفور وكمجموعة ثابتة فان ذلك يزيد التثبيط قوة وكلما زادت قيمة ثابت هامت بالنسبة للمجموعة المستبدله 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 بالشبك الكولونية (Cholinergic synapsis) بوصولها بتيار الهيموليمف حتى الجهاز العصبى المركزى وهو ما يؤدي فى النهاية لتخريب (Vilocate) عمليه إنتقال السيل العصبى من الخلايا العصبية المساعدة فى العقد العصبية (وفى نفس الوقت فإن الجهاز العصبى الطرفى خاصة مناطق إتصال العصب بالعضلة لاتتأثر لأن الناقل الكيمائى بينهما هو حمض ل- جلوتامات .

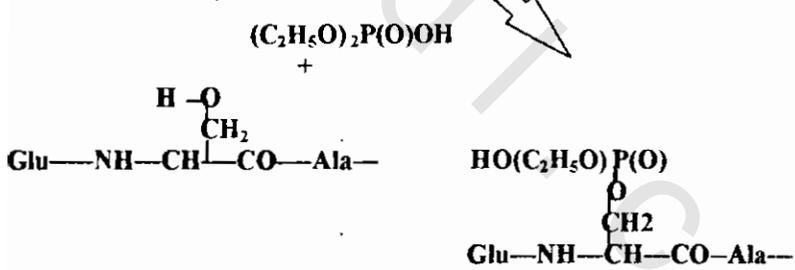


جزيئ المعنبط الفوسفوري



إنزيم ملسفر (مكون غالباً ما يكون ثابت)

إزالة الألكيل المععلق على ذرة الأكسجين
(O-Dealkylation)
Aging



شكل رقم (١١-١٩) : الإستعادة و فشل الإستعادة لنشاط الإنزيم